

SINTESIS TURUNAN ALKALOID KINA DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA

DISERTASI

**Karya tulis sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Doktor dari
Institut Teknologi Bandung**

Oleh

**NILA TANYELA BERGHUIS
NIM 30512023
(Program Studi Doktor Kimia)**



INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG

Maret 2018

ABSTRAK

SINTESIS TURUNAN ALKALOID KINA DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA

Oleh

Nila Tanyela Berghuis

NIM : 30512023

(Program Studi Doktor Kimia)

Tanaman Kina (*Cinchona sp.*) merupakan tanaman obat yang sudah dikenal selama ratusan tahun sebagai antimalaria, aditif makanan dan katalis. Salah satu senyawa aktif yang berhasil diisolasi dari tanaman Kina yaitu golongan alkaloid. Keanekaragaman struktur yang dimiliki oleh senyawa golongan alkaloid dapat menjadikannya sebagai sumber kerangka baru dalam sintesis obat, salah satunya alkaloid berbasis kuinolin. Kuinolin dan turunannya yang terdapat dalam senyawa bahan alam banyak yang memiliki sifat fisiologis dan biologis yang menarik. Penggunaan alkaloid Kina yang utama adalah sebagai antimalaria. Adanya resistensi terhadap *Plasmodium* yang berasal dari penggunaan alkaloid Kina sebagai agen antimalaria serta ketersediaan tanaman Kina yang melimpah di Indonesia memberikan peluang untuk melakukan pencarian senyawa turunan alkaloid Kina dengan aktivitas biologis lainnya. Ketersediaan atom karbon kiral (*Chiral pool*) serta kemampuannya dalam aspek transformasi gugus fungsi dan penyedia kerangka sehingga dapat dimanfaatkan dalam reaksi kimia maupun farmakologi yang berbasis struktur alkaloid. Senyawa sintesis turunan Kina ditemukan memiliki spektrum luas terhadap aktivitas antibakteri, yang memberi titik awal baru dalam pengembangan kelas agen antibakteri dan antimikrobakteri.

Senyawa aktif yang dimanfaatkan sebagai senyawa antitherapeutik, misalnya antibakteri, cenderung memiliki kerangka struktur yang lebih besar serta lebih kompleks dibandingkan dengan senyawa untuk aktivitas biologis lainnya. Menyadari kebutuhan ini, strategi dalam menghasilkan dengan cepat kumpulan molekul kompleks telah muncul. Salah satu pendekatannya adalah sintesis berorientasi keragaman melalui diversifikasi kerangka, di mana bahan awal sederhana ditambah untuk membuat beragam struktur yang lebih mirip produk alami dalam hal ukuran, dengan memperhatikan jumlah C-*sp*₃ serta jumlah pusat stereogeniknya.

Pengembangan alkaloid Kina sebagai senyawa yang bersifat antibakteri haruslah diikuti dengan antisipasi penyediannya, salah satunya dengan cara sintesis. Pada penelitian ini, telah dilakukan sintesis turunan alkaloid Kina yang dibagi menjadi empat kelompok, yaitu turunan kuinin (1), kuinidin (27), sinkonin (28) dan

sinkonidin (**29**). Senyawa turunan kuinin (**35**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**, **45**) diperoleh dari reaksi oksidasi Wacker, oksidasi Oppenauer, oksimasi, dan fragmentasi Beckmann. Senyawa turunan kuinidin (**44**, **46**) diperoleh dari reaksi oksidasi Wacker, oksidasi Oppenauer dan oksimasi. Senyawa turunan sinkonin (**47**, **48**) diperoleh dari reaksi oksidasi Wacker dan oksidasi Oppenauer. Senyawa turunan sinkonidin (**49**) yang diperoleh dari reaksi oksidasi Oppenauer. Produk reaksi dimurnikan dengan teknik ekstraksi dan kromatografi. Karakteristik dan identifikasi senyawa hasil sintesis ditetapkan secara spektroskopi resonansi magnetik inti (NMR) 1D dan 2D serta spektrometer massa resolusi tinggi (HR-ESIMS) dan rendah (LR-ESIMS). Semua senyawa hasil sintesis yang telah murni ditentukan aktivitas antibakterinya terhadap empat bakteri patogen, yaitu *Salmonella enterica*, *Salmonella dysenteriae*, *Enterococcus faecalis* dan *Staphylococcus aureus* dengan menggunakan metode mikrodilusi.

Penelitian ini telah berhasil mensintesis duabelas senyawa turunan alkaloid Kina yang terdiri dari tujuh senyawa turunan kuinin yaitu kuinin *N*-oksida (**39**), kuinin di *N*-oksida (**40**); kuinin-9-on *N*-oksida (**41**), (*Z*)-8-etilliden-2-(6-metoksikuinolin-4-karbonil) kuiniklidin 1-oksida (**42**), kuinin-9-on (**35**), kuinin-9-oksime (**43**), dan 6-metoksikuinolin-4 karbonitril (**45**), dua senyawa turunan kuinidin yaitu kuinidin-9-on (**46**) dan kuinidin-9-oksime (**44**), dua senyawa turunan sinkonin yaitu sinkonin-9-on (**47**) dan kuinolin-4-il(3-(3-vinilpiperidin-4-il)oksiran-2-il)metanon (**48**), dan satu senyawa turunan sinkonidin yaitu sinkonidin-9-on (**49**). Beberapa senyawa berada dalam bentuk campuran epimer yaitu senyawa **35** dan **46**, senyawa **43** dan **44**. Berdasarkan penelusuran literatur, dari duabelas senyawa hasil sintesis, tiga senyawa yaitu senyawa kuinin di *N*-oksida (**40**); (*Z*)-8-etilliden-2-(6-metoksikuinolin-4-karbonil) kuiniklidin 1-oksida (**42**), dan kuinolin-4-il(3-(3-vinilpiperidin-4-il)oksiran-2-il)metanon (**48**) belum pernah diisolasi ataupun disintesis sebelumnya, sedangkan sembilan senyawa lainnya bukan merupakan senyawa baru.

Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap sebelas senyawa hasil sintesis menunjukkan bahwa campuran epimer senyawa **35** dan **46**; **43** dan **44** serta senyawa **39** memperlihatkan aktivitas lemah namun bersifat selektif terhadap salah satu bakteri Gram-negatif yaitu *Salmonella enterica* dengan nilai MIC dan MBC yang sama, yaitu berturut-turut 62,5 µg/mL dan > 250 µg/mL. Kemampuan aktivitas antibakteri dari senyawa (**35** dan **46**; **43** dan **44** serta **39**) sama dengan kemampuan aktivitas dari senyawa antibiotik amoksisilin terhadap bakteri yang sama.

Kata kunci : Tanaman Kina (*Cinchona sp.*), diverifikasi kerangka, oksidasi Oppenauer, oksimasi, fragmentasi Beckmann, antibakteri.

ABSTRACT***SYNTHESIS OF KINA ALKALOID DERIVATIVES AND THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITY****By***Nila Tanyela Berghuis****NIM: 30512023*****(Doctoral Program in Chemistry)***

The Cinchona plant (*Cinchona sp.*) is a medicinal plant that has been known for hundreds of years as an antimalarial, food additive and catalyst. One of the active compounds that have been isolated from the Cinchona plant is the alkaloid group. The structural diversity possessed by alkaloids can make it a new source of scaffold in drug synthesis, one of which is quinoline based alkaloids. Quinolines and their derivatives contained in many natural compounds have interesting physiological and biological properties. The quinine alkaloids play an important role in their utilization as chiral auxiliaries and their ability in transformation of functional groups and skeleton providers utilized in chemical or pharmacological reactions based on alkaloids structures. The quinine derived synthesis compound is found to have a wide spectrum of antibacterial activity, which gives a new starting point in the development of a class of antibacterial and antimicrobacterial agents.

Active compounds used as antitherapeutic compounds, such as antibacterials, tend to have larger structural scaffolds and are more complex than compounds for other biological activities. Recognizing this need, a strategy for generating rapidly the collection of complex molecules has emerged. One approach is diversity-oriented synthesis through diversification of the scaffold, in which simple starting materials are added to create a variety of structures that are more like natural products in size, taking into account the number of C- sp_3 as well as the number of stereogenic centers.

This research is aimed to synthesis of Kina alkaloid derivatives and to evaluate their antibacterial properties. Twelve Kina alkaloid derivatives have been successfully synthesized based on quinine derivative compounds (**35, 39, 40, 41, 42, 43, and 45**), obtained from Wacker oxidation reactions, Oppenauer oxidation, oxime formation, and Beckmann fragmentation, two quinidine derivative compounds (**44 and 46**) obtained from Wacker and Oppenauer oxidation reactions, two cinchonine derivative compounds (**47 and 48**) obtained from Wacker oxidation reactions and Oppenauer oxidation reaction and one cinchonidine derivative compounds (**49**) from Oppenauer oxidation reaction. The identification of the synthesis compound was performed using a nuclear magnetic

resonance (NMR) spectrometer, low resolution mass spectrometer (LR-ESIMS) and high resolution mass spectrometer (HR-ESIMS) and melting point measurements. The molecular structure of the compounds is determined based on the results of spectroscopic data analysis, which includes one dimensional (1D) and two dimensional (2D) nuclear magnetic resonance spectrum (NMR), mass spectra (MS) and functional group analysis using FTIR. Antibacterial testing was carried out against four clinical isolates of pathogenic bacteria, including *Salmonella enterica*, *Salmonella dysenteriae*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*, using a microdilution method.

The twelve derivatives were quinine-9-one (**35**), quinine *N*-oxide (**39**), quinine-di-*N*-oxide (**40**), quinine-9-on *N*-oxide (**41**), (*Z*)-8-ethylidene-2- (6-methoxyquinoline-4-carbonyl) quinclidine 1-oxide (**42**), quinine- 9-oxime (**43**), quinidine-9-oxime (**44**), 6-methoxyquinoline-4 carbonitrile (**45**), quinidine-9-one (**46**), cinchonin-9-one (**47**) , quinoline-4-yl (3- (3-vinylpiperidine-4-yl) oxirane-2-yl) methanon (**48**), and cinchonidine-9-one (**49**). Compounds **39**, **42**, and **48** are new chemical compounds.

Antibacterial evaluation showed that the mixture of epimer of compounds **35** and **46**; **43** and **44** and compound **39** exhibit weak activities but selective activity against one of the Gram-negative bacteria *Salmonella enterica* with the same MIC and MBC values (62,5 µg/mL and >250 µg/mL). The activities antibacterial of the compounds (**35** and **46**; **43** and **44** and **39**) is similar to the activity of the amoxicillin as a antibiotic compounds against the same bacteria.

Keywords: Cinchona plants (*Cinchona sp.*), verified scaffold, oxidation Oppenauer, oximation, fragmentation Beckmann, antibacterial.

SINTESIS TURUNAN ALKALOID KINA DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA

Oleh
Nila Tanyela Berghuis
NIM: 30512023
(Program Studi Doktor Kimia)

Institut Teknologi Bandung

Menyetujui
Tim Pembimbing

Tanggal

Ketua

Prof.Dr. Yana Maolana Syah

Anggota

Dr. rer. nat. Didin Mujahidin

PEDOMAN PENGGUNAAN DISERTASI

Disertasi Doktor yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Institut Teknologi Bandung, dan terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis dengan mengikuti aturan HaKI yang berlaku di Institut Teknologi Bandung. Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Sitasi hasil penelitian Disertasi ini dapat ditulis dalam bahasa Indonesia sebagai berikut:

Berghuis, Nila T. (2018): Sintesis turunan alkaloid Kina dan aktivitas antibakterinya, Disertasi Program Doktor, Institut Teknologi Bandung.

dan dalam bahasa Inggris sebagai berikut:

Berghuis, Nila T. (2018): Synthesis of Kina alkaloids derivatives and their antibacterial activity, Doctoral Dissertation, Institut Teknologi Bandung.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh disertasi haruslah seizin ekan Sekolah Pascasarjana, Institut Teknologi Bandung.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirrabilalamin, Puji syukur ke hadirat Allah SWT, yang senantiasa memberikan petunjuk, karunia-Nya kepada penulis untuk dapat menyelesaikan disertasi ini. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi besar kita, Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan orang-orang yang mengikutinya.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar besarnya kepada Prof.Dr Yana Maolana Syah sebagai Ketua Tim Pembimbing dan Dr.rer.nat. Didin Mujahidin atas segala saran, bimbingan dan nasehatnya dalam penelitian dan penulisan disertasi ini. Ucapan terimakasih pula kepada Ayah, Ibu, Niki Rangga Berghuis, dan Hana Aprila atas nasihat serta doa kepada penulis.

Ucapan terima kasih yang tulus penulis juga sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Sjamsul Arifin Achmad, Prof. Dr. Euis Holisotan Hakim, Dr. Lia Dewi Juliawaty, Rita Anggraeni, MSc, Dr.rer.nat. Nizar Happyana, Dr. Anita Alni dan Dr. Robby Roswanda, yang selalu turut serta memberikan saran dan motivasi selama penelitian dan penulisan berlangsung,
2. Dr. Deana Wahyuningrum, Dr.rer.nat Sophi Damayanti, Dr. Rani Maharani, dan Dr. Aceng Tatang sebagai penguji dan memberikan saran untuk perbaikan penulisan disertasi,
3. Kemenristek Dikti, atsa bantuan beasiswa Unggulan serta Pemprov Jabar atas beasiswanya pada tahun 2015,
4. Dekan Sekolah Pascasarjana, Dekan FMIPA, Komisi Program Pascasarjana (KPPs) FMIPA, Ketua Program Studi Magister dan Doktor Kimia Institut Teknologi Bandung beserta seluruh staf pengajar dan pengelola yang telah menyelenggarakan Program Studi Doktor Kimia.
5. Semua rekan Laboratorium KOBA, Ibu Susan, Ibu Icha, Ibu Intan, Ibu Ai, Ibu Sri, Pak Yadi, Pak Toyo, dan semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan satu-persatu,
6. Semua rekan Pengurus maupun Anggota KAMIL Pascasarjana periode 2012-2013.
7. Semua adik-adik sholehah yang bersedia melingkar bersama dengan penulis.

8. Murabiyah yang telah menginfakkan waktunya untuk membimbing penulis dalam lingkaran pekanannya serta membantu memotivasi penulis dalam penyelesaian Disertasi ini.

Semoga Allah SWT membalas setiap kebaikan dengan kebaikan yang berlipat ganda.

Bandung, 9 Maret 2018

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	iii
PEDOMAN PENGGUNAAN DISERTASI	vii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xvii
 Bab I Pendahuluan	 1
 Bab II Tinjauan Pustaka	 15
II.1 Diversifikasi kompleksitas pada senyawa bahan alam (<i>chiral pool</i>)	 15
II.2 Alkaloid Kina.....	19
II.3 Transformasi alkaloid Kina	21
II.3.1 Transformasi kerangka kuinolin.....	22
II.3.2 Transformasi alkohol sekunder (C9)	25
II.3.3 Transformasi pada kuiniklidin	27
II.3.4 Transformasi pada Vinil (C10-C11).....	30
II.4 Oksidasi Vs Reduksi	36
II.5 Oksimasi (Reaksi kondensasi).....	40
II.6 Penataan ulang Beckmann vs fragmentasi Beckmann.....	42
II.7 Aktivitas Antibakteri.....	45
II.7.1 Senyawa Turunan Kuinolin Sebagai Antimikroba.....	45
II.7.2 Transformasi Kerangka Kuinolin dan Aktivitasnya	49
 Bab III Percobaan dan Hasil	 53
III.1 Umum	53
III.2 Alat dan Bahan	53
III.3 Sintesis Turunan Kuinin	54
III.4 Sintesis Turunan Kuinidin	62
III.5 Sintesis Turunan Sinkonin	63
III.6 Sintesis Turunan Sinkonidin	67
III.7 Uji Aktivitas Antibakteri	70
III.8 Hasil Uji Aktivitas Antibakteri	72
 Bab IV Pembahasan.....	 75
IV.1 Transformasi alkaloid Kina melalui reaksi oksidasi	76
IV.1.1 Oksidasi amina tersier pada kuinin.....	77
IV.1.2 Oksidasi alkohol sekunder (C9) pada kuinin.	90
IV.1.3 Oksidasi alkohol sekunder (C9) terhadap senyawa kuinidin	97
IV.1.4 Oksidasi alkohol sekunder (C9) terhadap sinkonin	102
IV.1.5 Oksidasi alkohol sekunder (C9) terhadap sinkonidin	112

IV.2 Oksimasi (reaksi kondensasi keton menjadi oksim)	118
IV.3 Degradasi (fragmentasi) alkaloid Kina (kuinin)	123
IV.4 Aktivitas Antibakteri	126
IV.4.1 Hubungan Struktur dan Aktivitas	128
Bab V Kesimpulan.....	133
DAFTAR PUSTAKA	135
LAMPIRAN 147	
Lampiran A Daftar Riwayat Hidup	149

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1	Reaksi pengkayaan cincin (<i>ring distortion</i>).....	16
Gambar II.2	Penerapan reaksi distorsi cincin dalam sintesis molekul kompleks dan keragaman kerangka dari kuinin	18
Gambar II.3	Perkembangan alur sintesis kuinin.....	20
Gambar II.4	Sisi aktif dari alkaloid Kina beserta turunannya	21
Gambar II.5	Substitusi pada C2' dari unit kuinolin.	22
Gambar II.6	Adisi Nukleofilik dengan reagen Grignard pada C4'.	23
Gambar II.7	Sintesis katalis transfer fasa termodifikasi pada C6'.	24
Gambar II.8	Sintesis organokatalis- alkaloid Kina pada unit kuinolin.	25
Gambar II.9	Reaksi Grignard pada C9 dengan adanya inversi serta retensi.	26
Gambar II.10	Sintesis organokatalis bifungsional dari 9- <i>epi</i> -aminokuinin.	27
Gambar II.11	Pendekatan transformasi posisi C5 dan C7 dari unit kuiniklidin.	28
Gambar II.12	Pemanfaatan kerangka kuiniklidin dalam industri.	29
Gambar II.13	Sintesis 10,11-didehidrokuinin dan 10,11-dehidrokuinidin.	31
Gambar II.14	Fluorinasi unit vinil dari kuinin dan kuinidin.	32
Gambar II.15	Pemutusan oksidatif dari unit vinil.	33
Gambar II.16	Oksidasi unit vinil pada C11.....	35
Gambar II.17	Mekanisme umum reduksi MPV dan oksidasi Oppenauer.	36
Gambar II.18	Mekanisme umum oksidasi Oppenauer.....	37
Gambar II.19	Oksidasi Oppenauer terhadap kuinin	39
Gambar II.20	Reaksi umum pembentukan oksim melalui reaksi kondensasi.....	41
Gambar II.21	Perbedaan penataan ulang Beckmann dan fragmentasi Beckmann.	43
Gambar II.22	Reaksi fragmentasi Beckmann senyawa camphor oksim.	44
Gambar II.23	Reaksi fragmentasi Beckmann terhadap senyawa oksim.	45
Gambar II.24	Sejarah kerangka berbasis kuinolin sebagai antimikroba.	47
Gambar II.25	Transformasi kerangka kuinolin sebagai kerangka baru senyawa antibakteri.	49
Gambar IV.1	Struktur kuinin, kuinidin, sinkonin dan sinkonidin beserta penomerannya (Rabe, 1901).....	76
Gambar IV.2	Oksidasi amina tersier pada unit bisiklik kuiniklidin dari kuinin .	78
Gambar IV.3	Usulan mekanisme oksidasi amina tersier pada kuinin (1).....	80
Gambar IV.4	Reaksi perolehan kembali Pd(II) dengan <i>co</i> -oksidan CuCl ₂	80
Gambar IV.5	Mekanisme reaksi oksidasi aerobik terhadap alkohol primer dan sekunder	81
Gambar IV.6	Tautomerisasi larutan benzofenon ketil	92
Gambar IV.7	Sintesis kuinin-9-on melalui oksidasi Oppenauer	92
Gambar IV.8	Mekanisme oksidasi Oppenauer terhadap kuinin.....	93
Gambar IV.9	Tautomerisasi pembentukan kuinin-9-on (35) dan kuinidin-9-on (46)	93
Gambar IV.10	Korelasi proton dari kuinin-9-on (35) dan kuinidin-9-on (46) secara 3D.....	94
Gambar IV.11	Sintesis kuinidin-9-on melalui oksidasi Oppenaur	97
Gambar IV.12	Konformasi dari sinkonidin berdasarkan perhitungan energi terendah	99

Gambar IV.13	Sintesis sinkonin-9-on dan kuinolin-4-il(3-(3-vinilpiperidin-4-il) oksiran-2-il)metanon melalui metode oksidasi Wacker	102
Gambar IV.14	Proyeksi Newman pada senyawa alkaloid Kina.....	103
Gambar IV.15	Usulan mekanisme katalitik reaksi oksidasi alkohol sekunder dari sinkonin	104
Gambar IV.16	Sintesis sinkonin-9-on melalui oksidasi Oppenauer	109
Gambar IV.17	Korelasi proton dari senyawa pasangan epimer sinkoni 9-on dan sinkonidin-9-on secara 3D	110
Gambar IV.18	Sintesis sinkonidin-9-on (49) melalui oksidasi Wacker	113
Gambar IV.19	Data HMBC korelasi C9 pada sinkonidin-9-on (49).....	115
Gambar IV.20	Sintesis sinkonidin-9-on melalui oksidasi Oppenauer.....	115
Gambar IV.21	Sintesis kuinin-9-oksim melalui reaksi kondensasi	119
Gambar IV.22	Mekanisme reaksi kondensasi kuinin dengan hidroksilamina ...	119
Gambar IV.23	Reaksi hidrolisis garam dari buffer asam natrium asetat	120
Gambar IV.24	Korelasi HMBC kuinin-9-oksim	121
Gambar IV.25	Mekanisme reaksi penataan ulang Beckmann.....	123
Gambar IV.26	Sintesis 6-metoksikuinolin-4-karbonitril melalui reaksi fragmentasi Beckmann.....	124

DAFTAR TABEL

Tabel II.1	Nilai potensial oksidasi senyawa organik sebagai oksidan	40
Tabel II.2	Konsentrasi minimum inhibisi (MIC, $\mu\text{g/mL}$) turunan kuinolin yang diisolasi dari bahan alam (O'Donnell dkk., 2010).....	50
Tabel III.1	Perbandingan komposisi reaksi oksidasi terhadap kuinin (1) dengan metode oksidasi Wacker	57
Tabel III.2	Perbandingan komposisi reaksi oksidasi kuinin (1) dengan metoda oksidasi Oppenauer	59
Tabel III.3	Perbandingan reagen dalam sintesis kuinin-9-oksime (43) melalui reaksi oksimasi	61
Tabel III.4	Perbandingan pereaksi dalam oksidasi Oppenauer terhadap sinkonin (27)	67
Tabel III.5	Perbandingan pereaksi dalam oksidasi Oppenauer terhadap sinkonidin (29)	70
Tabel III.6	Data aktivitas antibakteri senyawa hasil sintesis.....	74
Tabel IV.1	Data spektrum NMR (500 MHz) kuinin <i>N</i> -oksida (39) dalam CDCl_3	83
Tabel IV.2	Data spektrum NMR (500 MHz) kuinin di <i>N</i> -oksida (40) dalam CDCl_3	85
Tabel IV.3	Data spektrum NMR (500 MHz) kuininon <i>N</i> -oksida (41) dalam CDCl_3	87
Tabel IV.4	Data spektrum NMR (500 MHz) (<i>Z</i>)-8-etiliden-2-(6-metoksikuinolin-4-karbonil)kuiniklidin 1-oksida (42) dalam CDCl_3	89
Tabel IV.5	Data spektrum NMR (500 MHz) pasangan epimer kuinin-9-on (35) dan kuinidin-9-on (46) dalam CDCl_3	96
Tabel IV.6	Data spektrum NMR (500 MHz) pasangan epimer kuinidin-9-on (46) dan kuinin-9-on (35) dalam CDCl_3	101
Tabel IV.7	Data spektrum NMR (500 MHz) sinkonin-9on (47) dalam CDCl_3	106
Tabel IV.8	Data spektrum NMR (500 MHz) kuinolin-4-il(3-(3-vinilpiperidin-4-il) oksiran-2-il)metanon (48) dalam CDCl_3	108
Tabel IV.9	Data spektrum NMR (500 MHz) pasangan epimer sinkonin-9-on (47) dan sinkonidin-9-on (49) dalam CDCl_3	112
Tabel IV.10	Data spektrum NMR (500 MHz) sinkonidin-9-on (49) dalam CDCl_3	114
Tabel IV.11	Data spektrum NMR (500 MHz) pasangan epimer sinkonidin-9-on (49) dan sinkonin-9-on (47) dalam CDCl_3	117
Tabel IV.12	Data spektrum NMR (500 MHz) pasangan epimer kuinin 9-oksime (43) dan kuinidin-9-oksime (44) dalam CDCl_3	122
Tabel IV.13	Data spektrum NMR (500 MHz) 6-metoksikuinolin-4-karbonitril (45) dalam CDCl_3	126

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A Daftar Riwayat Hidup	149
---------------------------------------	-----

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	Nama	Pemakaian pertama kali pada halaman
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>	124
DMF	<i>Dimethylformamide</i>	50
DMSO	<i>Dimethylsulfoxide</i>	51
ESITOF	<i>Electron Spray Ionization Time of Flight</i>	51
FTIR	<i>Fourier Transform Infra Red</i>	57
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>	106
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>	106
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectra</i>	
KLT	Kromatografi Lapis Tipis	50
MBC	<i>Minimum Bactericidal Concentration</i>	116
MHA	<i>Mueller Hinton Agar</i>	51
MHB	<i>Mueller Hinton Broth</i>	51
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>	116
NMR 1D	<i>Nuclear Magnetic Resonance satu dimensi</i>	51
NMR 2D	<i>Nuclear Magnetic Resonance dua dimensi</i>	51
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>	93
UV	<i>Ultra Violet</i>	57
aks	<i>Aksial</i>	88
br	<i>Broad</i>	52
d	<i>Doublet</i>	52
dd	<i>Double doblet</i>	52
ekt	<i>Ekuatorial</i>	92
ek	<i>Ekuivalen</i>	52
Hz	<i>Hertz</i>	52
m	<i>Multiplate</i>	52
s	<i>Singlet</i>	52
t	<i>Triplet</i>	52
LAMBANG		
δ	Geseran kimia (ppm)	52
g	Gram	51
J	Tetapan kopling (Hertz)	52
M	Molar	58
mL	Mililiter	51
mM	Milimolar	51
Mmol	Milimol	51
nm	nanometer	52
Ppm	Part per million	52
<i>R_f</i>	<i>retention factor</i>	50