



Sintesis dan Evaluasi Antimalaria In Vitro Turunan Kinin Terhadap *Plasmodium falciparum*

Synthesis and In Vitro Evaluation of Quinine Derivates Against Plasmodium falciparum

Salahuddin^{1,2*}, Rahmana Emran K¹, Muhammad Hanafi², Andini Sundowo², Puspa Dewi NL²,
Nadia Adipratiwi³, Titin Ariyani³, Erwahyuni Endang Prabandari³, Danang Waluyo³

¹Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia

²Pusat Penelitian Kimia-LIPI, Serpong, Indonesia

³Balai Teknologi-BPPT, Serpong, Indonesia

*E-mail: Uddin_Net@yahoo.co.id

Kata kunci:

Kinin; Turunan kinin; Epoksidasi; Antimalaria; *Plasmodium falciparum*

Keywords:

Quinine; Quinine derivates; Epoxidation; Antimalarial; *Plasmodium falciparum*

Received:

06-10-2020

Revised:

02-02-2021

Accepted:

04-03-2021

Jurnal
Kefarmasian
Indonesia,

2021:11(2):109-120

DOI:

<https://doi.org/10.22435/jki.v11i2.3923>

Abstrak

Sampai saat ini kinin merupakan obat antimalaria paling efektif dan digunakan sebagai cadangan dalam pengobatan malaria. Namun demikian, toksisitas kinin membatasi penggunaannya sebagai obat antimalaria. Lipofilisitas dan panjangnya waktu paruh ($t_{1/2}$) kinin yang mencapai 10-20 jam merupakan salah satu penyebab toksisitas kinin. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan turunan kinin yang lebih polar melalui reaksi kinin dengan hidrogen peroksida sebagai upaya penurunan toksisitas. Reaksi dalam penelitian ini menggunakan hidrogen peroksida, dilakukan secara analog dengan prosedur yang dilaporkan dalam literatur. Pemurnian ekstrak kinin anhidrat murni dilakukan dengan kromatografi kolom dilanjutkan elusidasi struktur. Produk sintetis diuji secara in vitro terhadap *Plasmodium falciparum*. Karakterisasi produk reaksi yang dilakukan menggunakan spektroskopi resonansi magnetik inti (RMI) proton (1H) dan karbon 13 (^{13}C). Hal ini menunjukkan bahwa reaksi menghasilkan epoksida substituen vinil cincin kinuklidin dengan rendemen sebesar 61,08%. Uji antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* yang telah dilakukan menghasilkan nilai IC_{50} sebesar 1.250-2.500 $\mu g/mL$. Nilai IC_{50} tersebut mengindikasikan bahwa produk sintesis yang telah dihasilkan tidak potensial untuk pengobatan malaria.

Abstract

Nowadays kinin is the most effective antimalarial drug and its used as an alternative in malaria treatment. However, toxicity of quinine restrict its use as an antimalarial drug. Lipophilicity and long half-life ($t_{1/2}$) of quinine that reach 10-20 hours are responsible for its toxicity. The aim of this research is to obtain more polar quinine derivatives by means of hydrogen peroxide reactions to reduce the toxicity. The reactions using hydrogen peroxyde is performed analogously to the procedures reported in the literature. Extract of pure anhydrous kinin is purified in coloumn chromatography followed by structure elucidation. Synthetic product is tested in vitro against *Plasmodium falciparum*. The characterization of reaction products is performed with proton (1H) and carbon 13 (^{13}C) nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. It showed that the reaction using reagents led to epoxidation of vinyl substituents of chinuclidine ring with 61,08% yields. Antimalarial test against *Plasmodium falciparum* obtained 1.250-2.500 $\mu g/mL$ of IC_{50} value. The IC_{50} values indicated that the synthesis products were not potential for malaria treatment.

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium sp.* yang disebarkan oleh nyamuk *Anopheles sp.*¹ Selain melalui gigitan nyamuk, penularan dapat terjadi secara mekanik melalui transfusi darah atau secara intrauterin kepada janin yang dari ibu yang menderita malaria.²

Indonesia merupakan daerah endemis malaria dengan lebih dari 90 juta orang tinggal di daerah endemik malaria.³ Prevalensi malaria tahun 2013 di Indonesia adalah 6%.⁴ Terdapat empat jenis plasmodium yang diketahui dapat menyebabkan malaria pada manusia yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. malariae*. Kasus yang sering ditemukan di Indonesia adalah *P. Falciparum* dan *P. Vivax* dimana *P. falciparum* secara klinis lebih berat dan sering menyebabkan kematian.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Santoso dkk menunjukkan gejala klinis pada penderita malaria vivax ternyata tidak selalu muncul.⁶

Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya menanggulangi masalah kesehatan.⁷ Beberapa metabolit sekunder pada tanaman terbukti mempunyai aktivitas antimalaria. Asam-asam lemak juga berpotensi menghambat mesin biosintetik asam lemak parasit *P.falcifarum*.⁸ Dibutuhkan usaha yang serius untuk mencari obat antimalaria baru yang berasal dari alam dan yang relatif tidak toksik pada manusia.⁹ Kinkona merupakan sumber potensi bahan alam Indonesia yang dapat dimanfaatkan untuk menemukan obat baru yang lebih baik aktivitasnya dari obat yang ada.¹⁰

Kina merupakan salah satu komoditas utama nasional karena Indonesia merupakan penghasil kina terbesar di dunia.¹¹ Kina sebagai alkaloid memiliki kerangka kuinolin yang dimanfaatkan secara luas dalam berbagai bidang farmakologi sebagai obat antimalaria, antibakteri, antiasma, antihipertensi, dan antiinflamasi.¹² Gugus kuinolin juga

berperan dalam pengembangan bidang material seperti katalis, zat warna, dan polimer.^{13,14}

Penyakit malaria sulit ditangani disebabkan adanya resistensi obat terhadap plasmodium penyebab malaria.¹⁵ Parasit malaria yang resisten cepat menyebar hampir di seluruh daerah endemik malaria di dunia.¹⁶ Penyakit malaria jenis *Plasmodium falciparum* dilaporkan telah resisten terhadap obat sintesis malaria seperti 4-amino kuinolin, klorokuin-primakuin, kinin-pirimetamin.¹⁷ Kegagalan primakuin membasmi gametosit merupakan masalah penting karena gametosit dewasa yang tidak tereliminasi akan menyebabkan resistensi terhadap obat antimalaria yang telah diberikan.¹⁸

Papua yang merupakan daerah endemik malaria dilaporkan telah mengalami resistensi untuk tiga jenis obat malaria yaitu klorokuin, piremetamin, dan sulfadoxin.¹⁹ Pemerintah terus bergerak melaksanakan program pemberantasan malaria sejak dini. Penanganan malaria selanjutnya adalah pemberian ACT selama 3 hari berturut-turut sesuai anjuran dokter.²⁰ Sebagian besar penderita malaria akan mencari pertolongan tenaga kesehatan setelah lebih dari empat hari merasakan gejala.²¹ Namun, penelitian Rumagit menunjukkan bahwa tidak semua obat kombinasi antimalaria sesuai untuk penderita malaria secara umum.²²

Sehubungan dengan resistensi *P. falcifarum* terhadap obat antimalaria sintetik, sampai saat ini kinin merupakan obat antimalaria cadangan (reservat). Hal tersebut disebabkan *P. falcifarum* tidak resisten terhadap kinin. Namun demikian, toksisitas kinin terhadap sistem saraf penglihatan menyebabkan pembatasan penggunaan kinin sebagai obat antimalaria. Kinin jika diberikan pada dosis terapeutik ataupun berlebihan dapat menimbulkan efek samping berupa cinchonism, hipoglikemia, dan hipotensi. Cinchonism adalah gangguan saraf kedelapan seperti *tinnitus*, penurunan ketajaman pendengaran, penglihatan

kabur, gangguan persepsi warna, fotofobia sampai kebutaan, sakit kepala, mual muntah, dan hipotensi postural.^{23,24,25}

Gejala *cinchonism* ini sangat sering terjadi dan dapat hilang segera setelah pemberian obat dihentikan. Kinin dengan dosis tunggal yang tinggi dapat mengakibatkan gangguan gastrointesitinal, manifestasi pada kardiovaskular dan dermal (kulit terasa panas, memerah, muncul ruam). Konsentrasi plasma kinin lebih dari 5 µg/ml dapat menimbulkan aritmia jantung dan lebih dari 22 µg/ml dapat menyebabkan kematian.²⁶

Kinin diabsorpsi dengan cepat secara oral dengan konsentrasi maksimal dalam plasma dicapai dalam waktu 3-8 jam. Absorpsi terutama terjadi pada bagian atas usus halus ($\pm 80\%$). Konsentrasi dalam plasma untuk terapeutik sekitar 3-7 µg/mL. Kinin secara luas terdistribusi di jaringan tubuh dengan $t_{1/2}$ 11-18 jam. Farmakokinetika kinin bervariasi tergantung pada keparahan infeksi malaria dan karakteristik individu. Pada pasien dengan infeksi malaria berat, $t_{1/2}$ kinin meningkat hingga 18 jam.²⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan turunan kinin yang lebih polar melalui reaksi kinin dengan hidrogen peroksida sebagai upaya penurunan toksisitas. Dengan meningkatnya kepolaran senyawa kinin diharapkan lebih mudah dieliminasi dari tubuh sehingga dapat memperkecil atau menghilangkan toksisitas kinin khususnya terhadap sistem saraf penglihatan.²⁸ Hal ini menyebabkan upaya pengembangan kandidat obat antimalaria melalui modifikasi struktur kinin sangat sesuai untuk dilakukan.

METODE

Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: timbangan analitik (KERN), lampu UV 254 nm, *rotary evaporator* (Buchi, Japan), *laminar air flow*, inkubator, autoklaf, lemari pendingin, eksikator, membran filter 0,22 µm, lempeng sumur mikro, botol medium steril, sentrifus, spektrometri massa

(Mariner biospectrometry, Japan), dan FT-NMR (JEOL 500 MHz, Japan).

Bahan baku yang digunakan yaitu kinin murni (PT SIL Indonesia), plat silika, silika halus, hidrogen peroksida 30% (Merck, Germany), pelarut dimetilsulfoksida (DMSO), *P. falciparum* (galur 3D7), sel darah merah manusia tipe A (mengandung hematocrit 3%), medium kultur RPMI-1640 (diperkaya sodium bikarbonat 25 mM, hipoksantin 10 µg/mL, gentamisin sulfat 40 µg/mL, dan Albumax II 0,5% w/v), atmosfer O₂, atmosfer N₂, larutan D-sorbitol 5% w/v, larutan atovavaquon 1 µM, larutan asam laktat (substrat enzim PfLDH), larutan 3-asetil piridin adenine dinukleotida (APAD; ko-substrat), dan larutan nitroblue tetrazonium (NBT; kromogen).

Prosedur reaksi epoksidasi

Sejumlah 324 mg (1 mmol) kinin anhidrat murni ditimbang seksama kemudian ditambahkan 5 mL hidrogen peroksida, dimasukkan dalam labu reaksi 50 mL, diaduk dengan stirer dan dipanaskan pada suhu konstan 55 °C selama 2 jam lalu reaksi dihentikan. Dilakukan ekstraksi menggunakan etil asetat sebanyak tiga kali @ 3 mL dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator*.

Ekstrak pekat yang diperoleh selanjutnya dimurnikan dengan kromatografi kolom (etil asetat/metanol).^{29,30} Dalam penelitian ini, dilakukan modifikasi reaksi untuk meningkatkan kestabilan reaksi. Modifikasi dilakukan dengan menghilangkan pelarut. Dalam reaksi ini H₂O₂ juga difungsikan sebagai pelarut.

Prosedur elusidasi struktur

Gambar senyawa produk hasil sintesis yaitu kinin oksida dan kinin dielusidasi struktur menggunakan program *ChemBio Draw Ultra 11.0*. Dilakukan perbandingan antara hasil prediksi H-NMR dan C-NMR dengan hasil spektra dari hasil pengukuran dari instrumen NMR untuk memastikan

bahwa struktur kimia hasil produk sintesis adalah benar kinin oksida.

Pengujian secara in vitro terhadap *Plasmodium falciparum* strain 3D7

Sebanyak 1 mg senyawa produk sintesis dilarutkan pada 1 mL DMSO beberapa kali hingga diperoleh larutan-larutan sampel berseri dengan konsentrasi bertingkat 10.000; 5000; 2500; 1250; 625; 312,5; 156,2; 78,1; 39; dan 19,5 µg/ml. *P. falciparum* yang dikultur pada sel darah merah manusia dengan medium RPMI-1640 diinkubasi pada suhu 37 °C dengan 5% atmosfer O₂ dan 90% atmosfer N₂ selama 48 jam. Selama pemeliharaan, parasitemia dijaga agar tetap dibawah 5%. Menjelang uji antiplasmodial in vitro, kultur tersebut disinkronkan dengan D-sorbitol.

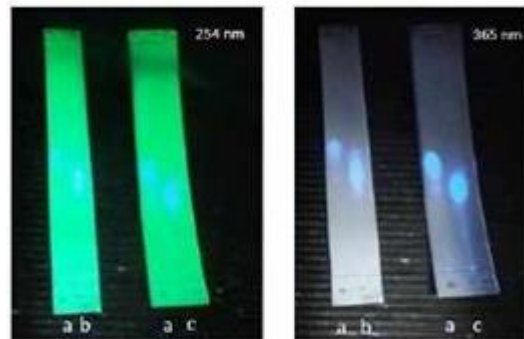
Sebanyak 100 µL kultur ditambahkan ke tiap sumur pada pelat mikro 96 sumur yang telah berisi 0,4 µL larutan sampel di atas. Campuran diinkubasi kembali pada kondisi yang sama selama 72 jam. Uji aktivitas antiplasmodia in vitro dilakukan menurut metode uji aktivitas enzim PfLDH. Pada tiap sumur ditambahkan substrat enzim PfLDH, ko-subtratnya, dan kromogen.

Absorbansi gelombang 650 nm oleh kromogen pada tiap sumur mikro dipindai dengan instrument pemindai pelat mikro. Persentase penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* dihitung dengan Persamaan 3.1 kemudian dianalisis dengan metode regresi non-linier (model logistik dengan empat parameter) dengan perangkat lunak *Graph Pad Pris*. Nilai IC₅₀ relatif diperoleh dari konsentrasi larutan sampel yang memberikan penghambatan pertumbuhan *P.falciparum* yaitu sebesar 50%.³¹

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis pendahuluan dilakukan menggunakan kromatografi lapis tipis dengan eluen etil asetat dan metanol (60%:40%). Bercak yang terbentuk diamati di bawah lampu UV. Pada KLT didapatkan nilai R_f untuk standar kinin (kinin anhidrat) sebesar 0,52 dan R_f senyawa

target produk sintesis epoksidasi yang diinginkan memiliki nilai R_f = 0,35. Penambahan sedikit asam asetat sebanyak 2-4 tetes ke dalam eluen dilakukan untuk menghindari pola bercak-bercak *tailing* pada tampilan KLT. Gambar hasil TLC hasil reaksi epoksidasi kinin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil KLT 1D (a) kinin, (b) reaksi epoksidasi kinin setelah 2 jam, dan (c) reaksi epoksidasi kinin setelah 24 jam dengan fase gerak etil asetat:metanol (6:4)

Sintesis senyawa derivat kinin, yaitu kinin oksida dan nitrosasi kinin yang merupakan hasil reaksi epoksidasi dan nitrosasi menghasilkan senyawa dengan rendemen sebesar 61,08% yang berwujud serbuk berwarna putih. Terbentuknya suatu epoksida dari ikatan rangkap terjadi karena teroksidasinya ikatan rangkap oleh peroksida. Hal ini terlihat dari hasil spektra LC-MS yang diukur setelah reaksi dihentikan. Puncak produk sintesis kinin epoksida menunjukkan perubahan ikatan rangkap menjadi epoksida yang akan meningkatkan kepolaran sifat senyawa kinin. Pengukuran ¹H-NMR dan ¹³C-NMR menunjukkan pergeseran kimia gugus dihidroksi, bukan gugus epoksida. Perubahan ikatan rangkap menjadi epoksida sejalan dengan tujuan dasar dilakukan sintesis turunan kinin dengan menambah gugus-gugus polar tanpa mengubah gugus kromofor yang terdapat pada senyawa kinin tersebut.

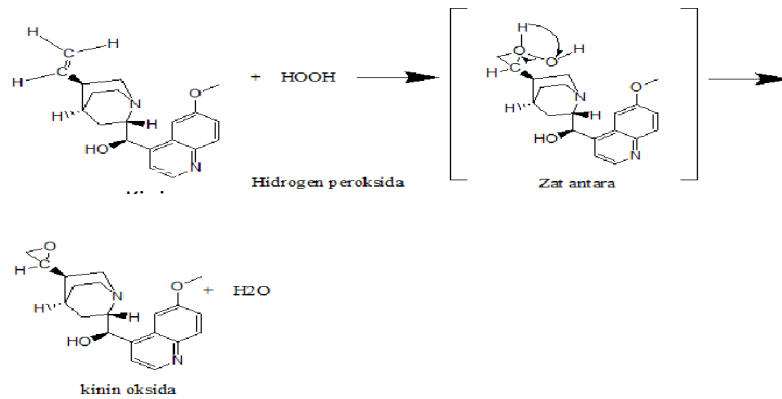
Pengamatan KLT dilakukan pada 2 jam pertama dan 24 jam setelah reaksi dilakukan. Dari pengamatan KLT 2 jam dan 24 jam tidak tampak perbedaan yang

signifikan dari pola bercak-bercak yang terlihat, hal ini dapat diasumsikan bahwa senyawa-senyawa yang terbentuk pada jam ke-2 dan jam ke-24 adalah sama. Mekanisme reaksi yang terjadi dapat dilihat pada Gambar 2.

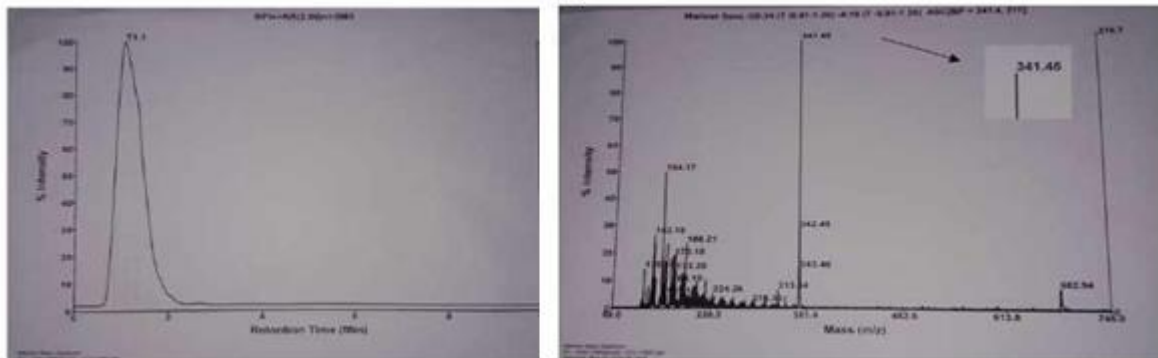
Analisis menggunakan LC-MS kinin murni memberikan waktu retensi 1,2 menit bobot molekul (m/z) kinin murni 324 g/mol, sehingga terlihat pada spektra dengan $(M+H) = 325$. Target produk turunan kinin diharapkan akan muncul bobot molekul 340 g/mol dengan $(M+H) = 341$ dan waktu retensi 1,1 menit. Molekul (m/z) menjadi $(M+H)$ disebabkan molekul terprotonasi. Kromatogram menunjukkan 1 puncak (T1,1), hal ini menunjukkan bahwa kemurnian senyawa kinin oksida yang diukur mempunyai kemurnian yang cukup tinggi. Dari spektra LC-MS dapat

disimpulkan bahwa bobot molekul senyawa kinin yang mengalami reaksi epoksidasi adalah sesuai dengan target yaitu $(M+H) = 341$. Kromatogram dan fragmen senyawa produk sintesis hasil reaksi dapat dilihat pada Gambar 3.

Penentuan struktur pada alkaloid kina merupakan kajian penting dalam mempelajari sifat fisika dan kimianya sehingga dapat menjelaskan selektivitas reaksi-reaksi yang dikatalisis oleh alkaloid kina dan turunannya.³² Spektra $^1\text{H-NMR}$ kinin oksida menunjukkan terbentuknya rantai aromatik (cincin kuinolin) berdasarkan geseran kimia proton pada C2', C3', C5', C7', dan C8' masing-masing sebesar 8,67 ppm; 7,73 ppm; 7,88 ppm; 7,41 ppm; dan 7,95 ppm. Proton pada C2' ini menunjukkan geseran kimia lebih di bawah medan



Gambar 2. Mekanisme reaksi epoksidasi kinin



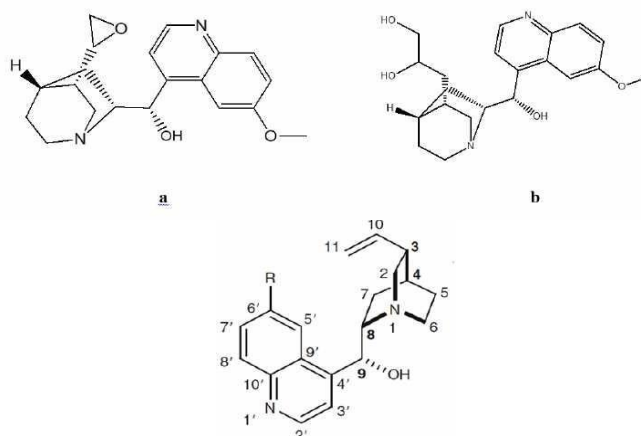
Gambar 3. Spektra kromatogram dan fragmentasi hasil reaksi epoksidasi kinin

dibandingkan proton pada aromatik lainnya karena C2' lebih dekat pada atom nitrogen yang bersifat elektronegatif. Serapan proton pada C2' $\delta = 8,67$ (d, 1H, $J = 5,5$) dan C3' $\delta = 7,73$ (d, 1H, $J = 5,5$) masing-masing berbentuk doublet karena bertetangga. C3' mengikat 1 buah proton C2' dan C2' mengikat 1 buah proton C3'. Tetapan kopling proton aromatik heteroatom ini adalah 5,5 Hz dan 5,5 Hz, sesuai dengan tetapan kopling proton aromatik heteroatom posisi orto. C5' 7,88 (d, 1H, $J = 2$) berbentuk doublet karena memiliki proton tetangga C7' 7,41(dd, 1H, $J = 2;9,5$) posisi meta. C5' dan C7' memiliki tetapan kopling proton aromatik 2 Hz, sesuai dengan syarat tetapan kopling proton aromatik posisi meta (1-3 Hz).

C7' $\delta = 7,41$ (dd, 1H, $J = 2;9,5$) dan C8' $\delta = 7,95$ (d, 1H, $J = 9,5$) masing-masing berbentuk doublet karena saling bertetangga. C8' mengikat 1 buah proton C7' dan C7' mengikat 1 buah proton C8'. Tetapan kopling proton C8' ini sebesar 9,5 Hz, sesuai dengan tetapan proton aromatik posisi orto yang berkisar pada 6-9 Hz.³³ Geseran kimia proton metoksi (-OCH₃) $\delta = 3,983$ (s, 3H,) berbentuk singlet karena tidak memiliki proton tetangga. C9 $\delta = 5,01$ (d, 1H) merupakan rantai alifatik yang menghubungkan cincin kuinolin dan

cincin bisiklik. Berbentuk doublet karena bertetangga dengan C8 yang mengikat 1 buah proton. Struktur senyawa hasil produk hasil sintesis reaksi epoksidasi dapat dilihat pada Gambar 4.

Spektrum ¹³C-NMR senyawa kinin oksida dapat memperkuat hasil spektrum ¹H- NMR dengan memberikan informasi geseran kimia atom-atom karbon pada senyawa kinin oksida. Geseran kimia pada cincin kuinolin ditunjukkan oleh geseran kimia C2'-C10'. C2' yang bertetangga dengan atom nitrogen muncul di lebih di bawah medan pada $\delta = 148,16$ karena atom nitrogen lebih bersifat elektronegatif. C3' dan C4' muncul pada $\delta = 120,15$ dan $\delta = 149,26$. C5', C6', C7', dan C8' masing-masing ditunjukkan oleh geseran kimia pada $\delta = 103,05$, $\delta = 160,04$, $\delta = 123,77$, dan $\delta = 131,29$. C6' mengikat gugus metoksi muncul lebih di bawah medan karena mengikat atom oksigen yang lebih bersifat elektronegatif. C9' dan C10' ditunjukkan oleh geseran kimia $\delta = 127,72$ dan $\delta = 144,66$. C10' yang bertetangga dengan atom nitrogen muncul lebih di bawah medan karena atom nitrogen yang lebih bersifat elektronegatif. C8' dan C9' yang menghubungkan cincin kuinolin dan cincin bisiklik memberikan geseran kimia $\delta = 60,16$ dan $\delta = 71,33$.



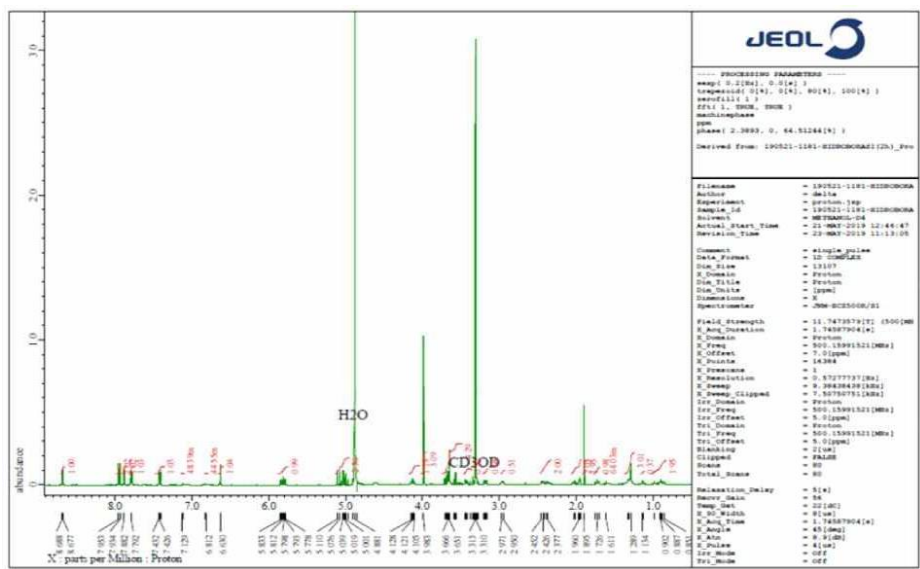
Gambar 4. Struktur senyawa produk sintesis hasil epoksidasi berdasarkan spektrum proton dan karbon NMR (a) kinin oksida ((6-Methoxy-quinolin-4-yl)-(5-oxiranyl-1-aza bicyclo[2.2.2]oct-2-yl) methanol), (b) 10,11-dihidroksi kinin (1-{6-[Hydroxy-(6- methoxy-quinolin-4-yl)-methyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl}-ethane-1,2-diol), c) kinin anhidrat

Geseran kimia ^1H - NMR dan ^{13}C -NMR pada struktur kinin oksida dapat dilihat pada Tabel 1 dan telah dikonfirmasi menggunakan program ChemBioDraw Ultra 11.0. Spektrum ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR pada struktur kinin oksida dapat dilihat pada Gambar 5 dan 6. Perbedaan signifikan antara proton dan karbon NMR dari kinin murni dan kinin oksida dapat dilihat dari perubahan ikatan rangkap pada C10' dan C11' menjadi gugus diol. Munculnya gugus dihidroksi disebabkan terhidrolisisnya epoksida terlihat serapan proton pada C10' $\delta = 3,56$ (t, 1H, $J = 5$) dan C11' $\delta = 3,69;3,64$ (dd, 2H, $J = 4,5; 12,5$) masing-masing berbentuk triplet (t) untuk C10' dan doublet (dd) untuk C11'. C10' berbentuk

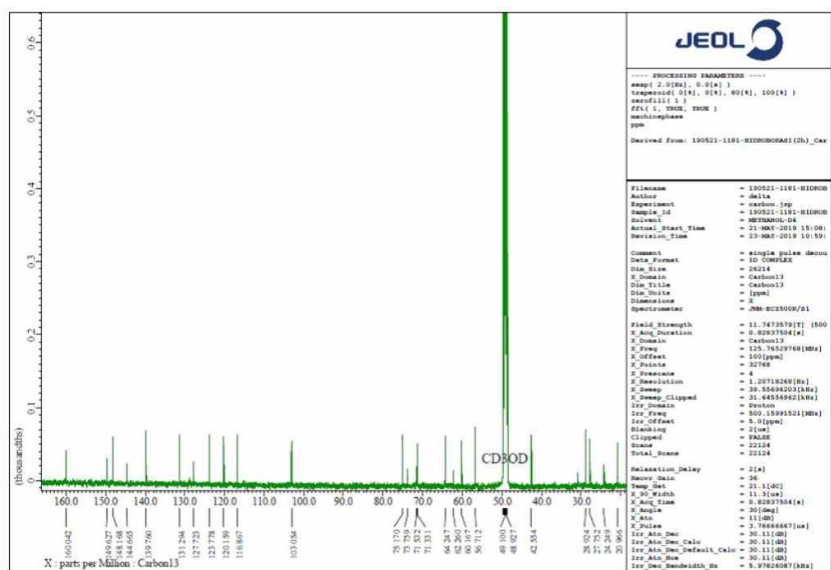
triplet karena bertetangga dengan C11' yang mengikat 2 buah proton, sedangkan C11' berbentuk doublet karena bertetangga dengan C10' yang mengikat 1 buah proton dan mengalami kopling dengan 1 buah proton C11' itu sendiri. Pada kinin murni geseran kimia proton C10' dan C11' masing-masing sebesar 5.773 (m) dan 4.925; 4.985 (dd/m). Pembentukan senyawa ini ditunjukkan juga oleh adanya geseran kimia karbon gugus dihidroksi pada ikatan rangkap. Gugus dihidroksi ini ditunjukkan oleh geseran kimia C10' pada $\delta = 71,53$ dan C11' pada $\delta = 64,24$. Ikatan rangkap kinin murni ditunjukkan oleh geseran kimia C10' pada $\delta = 142,8$ dan C11' pada $\delta = 115$.

Tabel 1. Data geseran kimia (δ , ppm) spektrum ^1H -NMR (500 MHz) dan ^{13}C -NMR (125 MHz) untuk senyawa kinin oksida

No	^1H -NMR	Geseran Kimia (δ , J dalam Hz) ^{13}C -NMR
1	-	-
2	2,42(m, 2H, $J = 4,5$)	56,71
3	1,72 (t, 1H, $J = 11;2,5$) & 1,96(q, 1H, $J = 8$)	42,55
4	2,02 (m, 1H, $J = 2,5$)	30,85
5	0,90 (m, 2H, $J = 7,5$)	27,75
6	3,18;2,97 (m, 2H, $J = 3,5$)	-
7	1,315 (t, 2H, $J = 6,5$)	20,96
8	2,95 (m, 1H, $J = 10,5$)	60,16
9	5,01 (d, 1H, $J = 10$)	71,33
(-OH)	-	-
10	3,56 (t, 1H, $J = 5$)	71,53
11	3,69;3,64 (dd, 2H, $J = 4,5; 12,5$)	64,24
1'	-	-
2'	8,67 (d, 1H, $J = 5,5$)	148,16
3'	7,73 (d, 1H, $J = 5,5$)	120,15
4'	-	149,62
5'	7,88 (d, 1H, $J = 2$)	103,05
(-OCH ₃)	3,98 (s, 3H,)	56,71
6'	-	160,04
7'	7,41(dd, 1H, $J = 2;9,5$)	123,77
8'	7,95 (d, 1H, $J = 9,5$)	131,29
9'	-	127,72
10'	-	144,66



Gambar 5. Spektra RMI Proton produk hasil epoksidasi



Gambar 6. Spektra RMI Karbon produk hasil epoksidasi

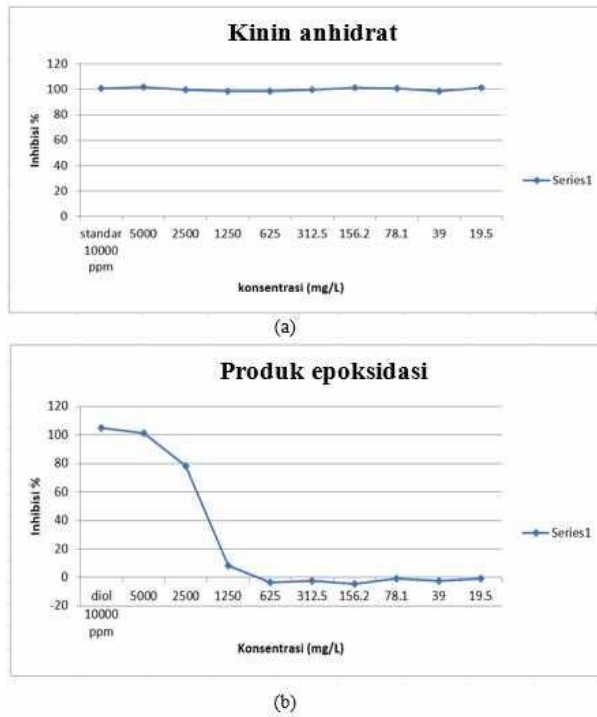
Hasil uji aktivitas senyawa kinin oksida dan dinitro kinin dalam menghambat pertumbuhan sel *Plasmodium falciparum* 3D7 memberikan hasil yang tidak berpotensi untuk pengobatan malaria yaitu dengan nilai IC_{50} sebesar (1.250-2.500) $\mu\text{g/mL}$. IC_{50} sebagai uji aktivitas terhadap *Plasmodium falciparum* dikatakan aktif bila mempunyai nilai kurang dari 10 $\mu\text{g/mL}$. Senyawa kinin anhidrat sebagai kontrol positif memberikan nilai IC_{50} sebesar $<19 \mu\text{g/mL}$, hal ini memperlihatkan aktivitas yang sangat tinggi dalam menghambat pertumbuhan sel *Plasmodium falciparum* 3D7 jika

dibandingkan dengan senyawa kinin oksida. Kurva IC_{50} hasil uji in vitro senyawa kinin oksida dapat dilihat pada Gambar 7.

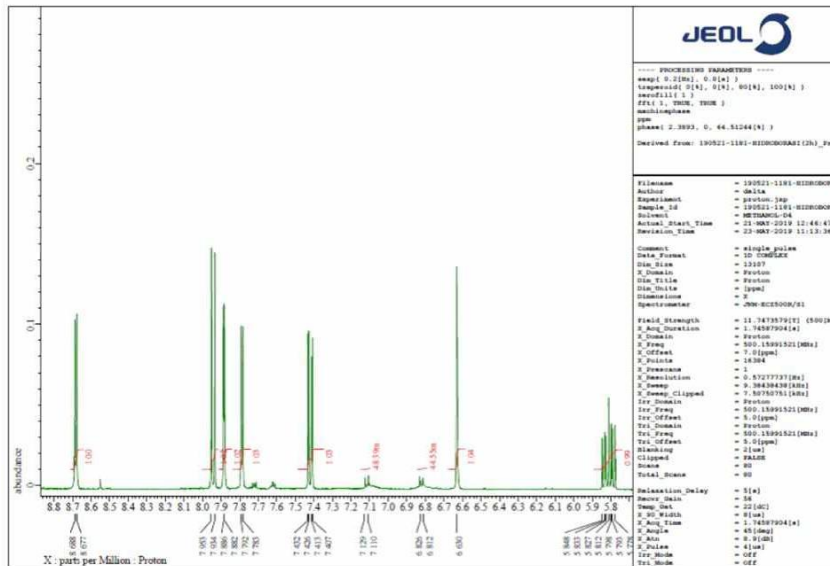
Menurunkan toksisitas tanpa mengubah aktivitasnya dapat dilakukan dengan menambahkan gugus-gugus polar pada struktur senyawa kinin tanpa mengubah farmakofornya. Kepolaran yang meningkat dapat mempercepat ekskresi dalam tubuh oleh urin.²⁸ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Naokazu kumura dkk, yaitu meningkatkan sifat non polar dari senyawa kinin dengan mensubstitusi gugus hidroksi dengan beberapa rantai panjang

asam lemak dan menyebabkan menurunnya aktivitas dibandingkan aktivitas kinin itu sendiri.³⁴ Hal ini dapat

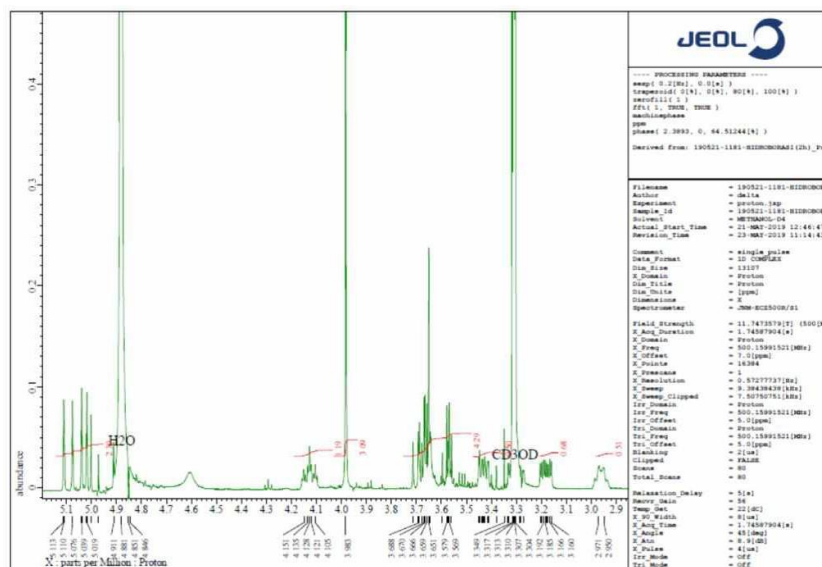
diasumsikan bahwa menaikkan atau menurunkan sifat kepolaran senyawa kinin dapat menurunkan aktivitas senyawa kinin.



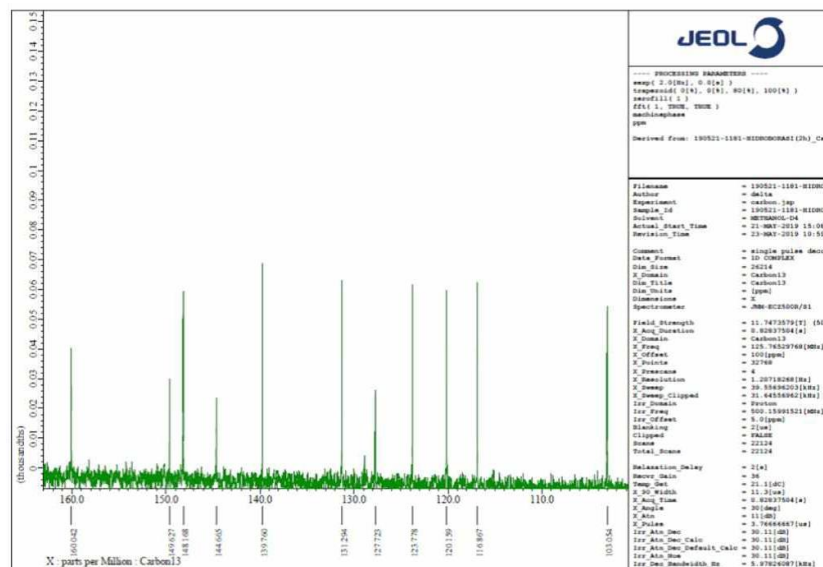
Gambar 7. Kurva penentuan nilai IC₅₀ berdasarkan hasil pengujian *in vitro* terhadap *Plasmodium falciparum* (a) kinin anhidrat dan (b) kinin oksida



Gambar 8. Ekstensi spektra RMI proton produk hasil epoksidasi



Gambar 9. Ekstensi spektra RMI proton produk hasil epoksidasi



Gambar 10. Ekstensi spektra RMI karbon produk hasil epoksidasi

KESIMPULAN

Hasil spektrum LC-MS, NMR proton dan karbon serta KLT menunjukkan bahwa senyawa derivat kinin yaitu kinin oksida ((6-Methoxy-quinolin-4-yl)-(5-oxiranyl-1-aza bicyclo [2.2.2]oct-2-yl)-methanol) telah berhasil disintesis. Hasil sintesis senyawa derivat kinin, yaitu kinin oksida dihasilkan dengan rendemen sebesar 61,1%. Uji aktivitas senyawa kinin oksida dalam menghambat pertumbuhan sel *plasmodium falciparum* 3D7 menghasilkan nilai IC50 sebesar (1.250-2.500) µg/mL yang menunjukkan bahwa hasil sintesis

tidak berpotensi sebagai antimalaria terhadap plasmodium falciparum 3D7.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian komputasi terlebih dahulu sebelum dilakukan sintesis derivat kinin dengan struktur yang berbeda. Penelitian komputasi dilakukan dengan menambahkan gugus-gugus polar lain pada daerah cincin kuinolin dan ikatan rangkap. Selain itu, perlu dilakukan optimasi rendemen dengan memvariasikan suhu, waktu, serta konsentrasi supaya dihasilkan rendemen yang lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan kepada KEMENRISTEKDIKTI atas dukungan beasiswa studi dan penelitian.

DAFTAR RUJUKAN

1. Petersen I, Eastman R, Lanzer M. Drug-resistant malaria: molecular mechanisms and implications for public health. *FEBS letters*. 2011 Jun 6;585(11):1551-62.
2. Isa, Rinidar S. Aktivitas antiplasmodium daun sernai (*wedelia biflora*) berdasarkan evaluasi fungsi ginjal dan hati pada mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*. *Jurnal Veteriner*. 2013 Jul 20;13(2):167-75
3. Ristiawati N. Incidence of side effect quinine in malaria patients in Bontang public hospital, East Kalimantan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2015 Apr 30;13(1):56-62.
4. Wadana CP, Krimadi R, Siregar R, Lestari ED, Salimo H. Profil terapi artemisinin combination therapy (ACT) pada malaria anak di RSUD. *Scholoo Keyen, Kabupaten Sorong Selatan, Papua Barat Studi Retrospektif. Sari Pediatri*. 2016 Jul 12;17(5):323-26.
5. Mutiah R. Penyakit Malaria dan mekanisme kerja obat-obat antimalaria. *Alchemy*. 2012;2(1):80-91.
6. Santoso S, Wijayanti MA. Perbedaan gejala klinis dan efek samping pengobatan pada malaria falciparum dan vivax. *Jurnal Pembangunan Manusia*. Vol. 2012;6(2):13-23.
7. Hafid AF, Puliansari N, Lestari NS, Tumewu L, Rahman A, Widyawaruyanti A. Skrining aktivitas antimalaria beberapa tanaman Indonesia hasil eksplorasi dari hutan raya Cangar, Batu-Malang, Jawa Timur. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2016;3(1):7-11.
8. Melariri P, Campbell W, Etusim P, Smith P. In vitro and in vivo antimalarial activity of linolenic and linoleic acids and their methyl esters. *Advanced Studies in Biology*. 2012;4(7):333-49.
9. Herlina T, Supratman U, Subarnas A, Sutardjo S, Abdullah NR, Hayashi H. Triterpenoid pentacyclic antimalarial activity from the leaves of *Erythrina variegata*. *Jurnal Ilmu Dasar*. 2011;12(2):161-6.
10. Ernawati T, Lotulung PDN, Megawati, Widiyarti G, Sundowo A, Minarti, et al. Bioaktivitas senyawa turunan alkaloid kinkona. *Jurnal Agrosains dan Teknologi*. 2018 Dec 29;3(2):87-96.
11. Rosalina R, Alni A, Mujahidin D, Santoso J. Reaksi oksidasi dengan kalium permanganat (KMnO₄) pada senyawa kinin. *Jurnal Penelitian Teh dan Kina*. 2015;18(2):151-8.
12. Marella A, Tanwar OP, Saha R, Ali MR, Srivastava S, Akhter M, et al. Quinoline: a versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2012 Mar 29;21(1):1-12.
13. Bodke YD, Shankerrao S, Harishkumar HN. Synthesis of 2-(1- Benzofuran-2-yl)-4-(1, 3-benzoxazol- 2-yl)/1, 3-benzothiazol-2-yl) Quinolines as Blue Green Fluorescent Probes. *Journal of Chemistry*. 2012 Oct 09;2013:1-8.
14. Xu W, Zhou Y, Huang D, Su M, Wang K, Hong M. A highly sensitive and selective fluorescent sensor for detection of Al³⁺ using a europium (III) quinolinecarboxylate. *Inorganic Chemistry*. 2014 Jun 23;53(13):6497-9.
15. Hamzah N, Absa N, Syakri S, Dhuha NS, Ismail I. Aktivitas inhibisi pertumbuhan micobacterium tuberculosis dan plasmodium falciparum dari ekstrak metanol daun botto-botto (*Chromolaena odorata* Linn). *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*. 2017;5(4):277-93.
16. Amanatie A, Jumina J, Mustofa M, Hanafi M. Synthesis of xanton from 2-phenoxybenzoic acid as a base material for new malaria drugs. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*. 2013 Des;15(2):25-34.
17. Murtihapsari HT, Apriyanti E. Isolasi spons xestospongia sp. asal Kaimana Papua Barat dan uji antimalaria terhadap *P. falciparum*. *Jurnal ITEKIMA*. 2017 Feb;1(1):1-7.
18. D'alessandro S, Silvestrini F, Dechering K, Corbett Y, Parapini S, Timmerman M, et al. A Plasmodium falciparum screening assay for anti-gametocyte drugs based on parasite lactate dehydrogenase detection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 May 03;68(9):2048-58.
19. Kinansi RR, Mayasari R, Pratamawati DA. Pengobatan malaria kombinasi artemisinin (ACT) di provinsi Papua Barat tahun 2013. *BALABA: Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara*. 2017 Jun;13(1):43-54.

20. Yenni Y. Bukti munculnya malaria resisten artemisinin di Asia. *Jurnal Bionature*. 2013 Okt;14(2):128-32.
21. Ngambut K, Sila O. Faktor lingkungan dan perilaku masyarakat tentang malaria di Kecamatan Kupang Timur Kabupaten Kupang. *Kesmas: Jurnal Kesehatan masyarakat Nasional*. 2013 Jan;7(6):271-8.
22. Rumagit NA, Tjitrosantoso H, Wiyono WI. Studi penggunaan antimalaria pada penderita malaria di instalasi rawat inap blu RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado periode Januari 2013-Mei 2013. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*. 2013 Aug;2(3):50-3.
23. Roche RJ, Silamut K, Pukrittayakamee S, Looareesuwan S, Molunto P, Boonamrung S, et al. Quinine induces reversible high-tone hearing loss. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1990 Jun;29(6):780-2.
24. Karlsson KK, Hellgren U, Alván G, Rombo L. Audiometry as a possible indicator of quinine plasma concentration during treatment of malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990 Nov 1;84(6):765-7.
25. Waddell K. Blindness from quinine as an antimalarial. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1996;90(3):331.
26. Alkadi HO. Antimalarial drug toxicity: a review. *Chemotherapy*. 2007;53(6):385-91.
27. Brunton LLazo J, Parker K. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2006
28. Kartasasmita RE, Anugrah R, Tjahjono DH. Kajian docking dan prediksi beberapa aspek farmakokinetika desain molekul turunan kuinin sebagai upaya menemukan kandidat senyawa antimalaria yang baru. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2015 Jun 15;3(1):6-13.
29. Kinasih NA. Perkembangan riset dan penggunaan minyak nabati teroksidasi sebagai bahan pemlastis karet dan plastik. *Warta Perkaretan*. 2013 Apr 2;32(1):46-54.
30. Fessenden, R.J. and J.S. Fessenden. 1986. *Kimia organik dasar edisi ketiga*. Jilid 1. Terjemahan oleh A.H. Pudjaatmaka. Erlangga. Jakarta: 1986 Hal. 414
31. Wang X, Miyazaki Y, Inaoka DK, Hartuti ED, Watanabe YI, Shiba T, Harada S, Saimoto H, Burrows JN, Benito FJ, Nozaki T. Identification of plasmodium falciparum mitochondrial malate: quinone oxidoreductase inhibitors from the pathogen box. *Genes*. 2019 Jun;10(6):471.
32. Mujahidin D. Sintesis kinin N-Oksida dan tutorial NMR pada penentuan strukturnya. *Jurnal Penelitian Teh dan Kina*. 2014;17(1):11-20.
33. Jenie UA, Kardono LB, Rumampuk MH, Darmawan A. Teknik modern spektroskopi nmr: teori dan aplikasi dalam elusidasi struktur molekul organik
34. Kumura N, Izumi M, Nakajima S, Shimizu S, Kim HS, Wataya Y, Baba N. Synthesis and biological activity of fatty acid derivatives of quinine. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2005 Jan 1;69(11):2250- 3.