

# Sintesis kinin N-Oksida dan tutorial NMR pada penentuan strukturnya

## *Synthesis of quinine N-oxide and an NMR tutorial in its structure determination*

Aisyah<sup>1,2</sup>, Nila Berghuis Tamaela<sup>1</sup>, Joko Santoso<sup>3</sup>, Yana Maolana Syah<sup>1</sup>,  
dan Didin Mujahidin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dosen Kelompok Keahlian Kimia Organik,

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Bandung

<sup>2</sup>Dosen Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin

<sup>3</sup>Peneliti Pusat Penelitian Teh dan Kina Gambung

\*Kontak: didin@chem.itb.ac.id

Diajukan: 18 Februari 2014; direvisi: 14 April 2014; diterima: 6 Mei 2014

### Abstrak

Alkaloid kina merupakan salah satu sumber senyawa kiral yang jumlahnya melimpah untuk dijadikan organokatalis. Penggunaan senyawa yang memiliki gugus N-oksida telah banyak diaplikasikan dalam sejumlah reaksi asimetrik. Pada alkaloid kina, terdapat dua gugus amina yang mungkin untuk dioksidasi menjadi N-oksida, yaitu pada N-1 di cincin kuinoklidin dan N-1' di cincin kuinolin. Reaksi oksidasi pada senyawa kinin dapat berlangsung secara selektif melalui pengaturan konsentrasi oksidator yang digunakan. Pada penelitian ini, berhasil disintesis kinin N-oksida secara kemo-selektif hanya pada amina di kuinoklidin yang dilakukan dengan menggunakan pereaksi peroksida dan pereaksi ozon pada konsentrasi rendah. Struktur kinin N-oksida ditentukan melalui kajian spektroskopi <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, H-H 2D-NMR dan <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C NMR. Metode yang berhasil dikembangkan dapat menjadi

alternatif untuk oksidasi gugus amina yang memenuhi standar reaksi yang ramah lingkungan.

**Kata kunci:** kinin, oksidasi, kemo-selektif, spektroskopi NMR

### Abstract

*Cinchona alkaloids are one of abundant natural chiral pool for organocatalysts. The application of an N-oxide group containing molecule in asymmetric reaction is currently wide developed. The structure of quinine consist two amine groups that could be oxidized to the N-oxide groups at N-1' of quinoline and at N-1 of quinuclidine moieties. The oxidation reaction took place selectively at quinuclidine moiety by controlling the concentration of oxidizing agents. In this study we showed that N-1-oxide quinine could be occurred chemo-*

*selectively by using a low concentration of ozone thana palladium catalyzed oxidation. The structure of products N1-oxide quinine was elucidated by spectroscopy data including <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>2</sup>D-NMR, infra-red and mass spectrometry. The developed method is a chemoselectively and eco-friendly method for synthesis N1-oxide quinine.*

**Keywords:** *quinine, oxidation, chemoselective, NMR spectroscopy*

## PENDAHULUAN

Senyawa dengan gugus fungsi N-oksida adalah salah satu organokatalis penting untuk reaksi asimetrik (Lui, 2011). Sebagai contoh, senyawa N-oksida turunan prolin dapat digunakan sebagai katalis asimetrik pada reaksi adisi terhadap gugus aldehyd menjadi alkohol sekunder (Traverse, 2005). Senyawa dengan gugus fungsi N-oksida seringkali didapatkan sebagai salah satu hasil metabolisme pada mamalia terhadap senyawa obat yang mengandung gugus amina. Beberapa senyawa dilaporkan memiliki aktivitas penting dalam penanganan demensia pada mamalia (Keogh, 1997).

Alkaloid kina sebagai sumber senyawa amina kiral yang melimpah memiliki potensi besar untuk dieksplorasi menjadi sumber organokatalis maupun ligan kiral berbasis gugus fungsi N-oksida. Alkaloid kina N-oksida telah digunakan sebagai katalis pada reaksi Pauson Khand yang merupakan reaksi penting untuk menghasilkan siklopentenon secara asimetri (Derdau dan Laschat, 2002). Di samping sebagai katalis, senyawa kuinoklidin N-oksida juga salah satu senyawa yang punya potensi besar menggantikan HMPA yang sangat

beracun (O'Neil, 1999). Kinin N-oksida dapat diperoleh melalui hasil isolasi dari tumbuhan kina dan sebagai hasil metabolisme kinin dalam tubuh (Cheng, 2014; Jovanovic, 1976). Namun, keberadaan kinin N-oksida di alam biasanya berada dalam konsentrasi kecil dan terdapat dalam campuran yang kompleks. Pengerjaan sintesis senyawa kuinin N-oksida dari kuinin secara *in vitro* akan mampu menyediakan senyawa ini untuk menjadi standar dalam analisis metabolisme obat maupun sebagai organokatalis dalam wujud senyawa murni dan dapat dihasilkan dalam jumlah yang banyak.

## BAHAN DAN METODE

Spektrum inframerah diukur dengan spektrometer FTIR PRESTIGE 21 SHIMADZU. Spektrum <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, 2D-HMQC, 2D-HMBC dan 2D-COSY direkam dengan spektrometer Agilent DD2 yang beroperasi pada 500 MHz untuk proton dan 125 MHz untuk karbon-13. Spektrum massa direkam pada ESI-TOP mass spectrometer Waters (R) LCT Premier XE. Kuinin diperoleh dari PT Kimia Farma. Gas ozon diperoleh melalui alat ozonator komersial yang dioperasikan untuk menghasilkan laju alir 0,06 mmol/menit. Semua pelarut (aseton, air, diklorometan, metanol) dan pereaksi (kalium iodida) diperoleh dari penyedia bahan kimia dalam kualitas p.a tanpa pemurnian lebih lanjut. Pemisahan kromatografi kolom vakum dilakukan dengan menggunakan silika gel GF 60 (Merck®).

Sintesis kinin N-oksida (Metode 1): Sebanyak 0,97 g (3 mmol) kinin dilarutkan 20 ml campuran pelarut aseton-air (95:5 v/v) hingga diperoleh larutan homogen. Ke dalam larutan tersebut dialirkan gas ozon yang dihasilkan dari ozonator dengan laju alir sebesar 0,06 mmol/menit pada suhu 0°C. Reaksi dinyatakan selesai setelah ada sejumlah gas ozon yang lepas dari larutan kinin yang ditandai dengan terjadinya perubahan warna pada larutan kalium iodide 15% yang dijadikan sebagai indikator dan pemerangkap gas ozon. Setelah ozonasi berlangsung dua jam, campuran reaksi berubah menjadi kuning pucat dan reaksi telah selesai. Ke dalam campuran reaksi kemudian dialirkan gas nitrogen untuk mendesak ozon yang terperangkap dalam campuran reaksi, diikuti dengan penambahan 25 ml air serta dilanjutkan dengan ekstraksi sebanyak tiga kali menggunakan 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Fasa organik dikumpulkan dalam labu Erlenmeyer dan dikeringkan dengan MgSO<sub>4</sub> anhidrat untuk kemudian disaring dan filtratnya dievaporasi untuk menghasilkan padatan berwarna kuning. Pemurnian dilakukan dengan kromatografi kolom cair silica gel dengan eluen campuran etil asetan – methanol (9:1 v/v). Setelah evaporasi pelarut, diperoleh padatan putih sebanyak 0,74 g (72%) dengan titik leleh 133-134°C. **FTIR** (KBr) 3288, 3078, 2962, 1662, 1508, 1469, 1436, 1363, 1305, 1238, 1138, 1109, 1074, 1024, 993, 927, 864, 833, 810, 781, 725, 638, 547, 530, 466 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 4,4 Hz; 1H; H-2'); 7,85 (d, J = 9,2 Hz; 1H; H-8'); 7,68 (d, J = 4,4 Hz; 1H, H-3'); 7,18 (d, J = 2,1 Hz; 1H, H-5'); 7,05 (dd, J = 9,2; 2.1 Hz; 1H, H-7'); 6,91 (s, 1H, H-9); 5,55 (m, 1H, H-10); , 4,95 (d, J = 4,9 Hz; 1H, H-11); 4,92 (s, 1H, H-11); 4,49 (m, J = 11,0 Hz; 1H; H-6<sub>ex</sub>); 3,60

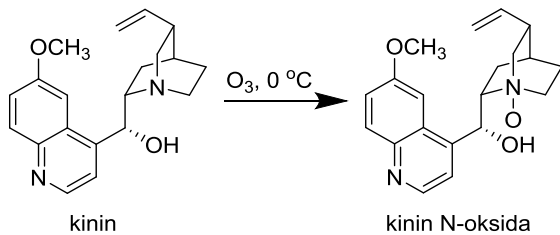
(m, 1H, H-2<sub>i</sub>); 3,16 (m, 1H, H-8); 3,15 (m, 1H, H-6<sub>en</sub>); 3,00 (m, 1H, H-2<sub>e</sub>); 2,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,77 (m, 1H, H-3); 2,35 (dd, J = 12,7; 7,1 Hz; 1H, H-7<sub>ex</sub>); 2,28 (t, J = 11,9 Hz; 1H; H-5<sub>ex</sub>); 1,91 (m, 1H, H-5<sub>en</sub>); 1,54 (dd, J = 17,2; 6,3 Hz, 1H, H-7<sub>en</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,58 (C, C-6'); 147,26 (CH, C-2'); 146,87 (C, C-4a'); 143,54 (C, C-8a'); 137,90 (CH, C-10); 130,91 (CH, C-8'); 125,63 (C, C-4'); 121,67 (CH, C-7'); 118,84 (CH, C-3'); 116,50 (CH<sub>2</sub>, C-11); 100,45 (CH, C-5'); 72,94 (CH, C-8); 70,57 (CH<sub>2</sub>, C-2); 62,83 (CH, C-9); 58,66 (CH<sub>2</sub>, C-6); 54,84 (OCH<sub>3</sub>); 40,84 (CH, C-3); 27,04 (CH, C-4); 26,93 (CH<sub>2</sub>, C-5); 20,17 (CH<sub>2</sub>, C-7). **ESI-MS** (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>) (m/z) ditemukan 341,1799. Terhitung 341,1865.

Sintesis kinin N-oksida (metode 2) sebanyak 3,25 g (10 mmol) kinin dilarutkan dalam 25 ml campuran pelarut aseton-air (95:5 (v/v)). Ke dalam larutan tersebut ditambahkan 45 mg (0,25 mmol, 2,5% mol) PdCl<sub>2</sub> sebagai katalis dan ditambahkan secara perlahan sebanyak 10 ml larutan hidrogen peroksida 30% pada suhu ruang (23°C). Campuran reaksi diaduk selama 4 jam pada suhu ruang hingga seluruh kinin bereaksi. Setelah reaksi selesai, reaksi dihentikan dengan penambahan air, untuk kemudian diekstraksi dengan 100 ml diklorometan sebanyak 7 kali. Kumpulan fasa organik dikeringkan dengan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrat dan kemudian pelarut dievaporasi pada tekanan rendah. Hasil reaksi kemudian dimurnikan melalui tahapan kromatografi kolom vakum dan kromatotron dengan menggunakan campuran pelarut kloroform-metanol berbagai konsentrasi. Senyawa kinin N-oksida diperoleh sebagai padatan putih sebanyak 1,86 g (5,5 mmol, rendemen 55%).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kimia

Pada senyawa kinin terdapat sejumlah gugus fungsi alkena yang dapat dioksidasi menjadi epoksida atau terozonisasi menjadi aldehid, gugus amina tersier pada cincin kuinoklidin dan gugus isokuinolin yang dapat dioksidasi menjadi N-oksida. Pembentukan N-oksida kinin dapat dilakukan dengan menggunakan hidrogen peroksida sebagai oksidator (Diaz Arauzo, 1990). Kinin N-oksida sudah pernah sebelumnya disintesis dari kinin dengan menggunakan larutan peroksida encer. Namun, reaksi ini baru bisa selesai dalam jangka waktu 3 hari.



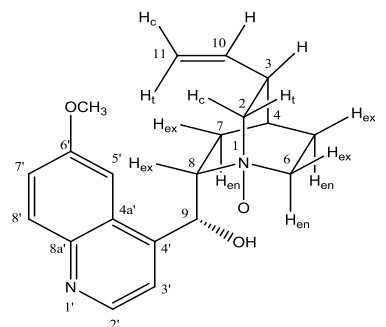
### Sketsa 1

Pada penelitian ini kami berhasil memperpendek laju reaksi melalui penambahan katalis palladium, namun dari kromatogram pada KLT dihasilkan banyak produk minor lain selain kinin N-oksida yang diinginkan. Katalis palladium dapat membentuk kompleks dengan gugus amina maupun dengan gugus peroksida sehingga interaksi antara gugus amina dengan gugus peroksida menjadi lebih mudah yang difasilitasi oleh pembentukan kompleks amino perokso palladium. Pembentukan kompleks palladium ini merupakan intermediet pada siklus katalis reaksi oksidasi Wacker. Meskipun reaksi ini mampu mempercepat pembentukan kinin N-oksida pada cincin kuinoklidin, pembentukan kom-

pleks juga bisa terjadi dengan gugus amina dari cincin kuinolin dan juga pembentukan kompleks  $\pi$  dengan gugus olefin pada C-10–C11 yang mengakibatkan terbentuknya produk samping lain yang tidak diinginkan. Berdasarkan analisis kualitatif dari kromatogram KLT, produk kinin N-oksida merupakan produk utama dari hasil oksidasi kinin oleh hidrogen peroksida yang dikatalisis palladium.

Ozonisasi konsentrasi rendah dilaporkan dapat juga menghasilkan senyawa dengan gugus N-oksida dari gugus amina tersier (Maggiolo dan Niegowski, 1959). Metode transformasi ini merupakan metode yang ramah lingkungan karena gas ozon dapat dihasilkan dari oksigen di udara bebas setelah melalui ozonator. Ozon memiliki nilai potensial reduksi sangat besar, yaitu + 2,07 V sehingga untuk menjaga agar gugus fungsi lain tidak teroksidasi perlu diatur jumlah ozon yang terlarut dalam sistem reaksi. Pengaturan laju alir dan temperatur reaksi akan dapat mengontrol konsentrasi ozon selama reaksi berlangsung. Pada penelitian ini, pemberian ozon pada larutan kinin dengan laju alir 0,06 mmol/menit pada suhu penangas es ( $0^\circ\text{C}$ ) dapat mengkonversi kinin menjadi kinin N-oksida tanpa ada produk samping yang lain.

### Penentuan Struktur



### GAMBAR 1

Penomoran kinin N-oksida.

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. Analisis NMR terhadap alkaloid kina dapat dijadikan rujukan untuk kajian konformasinya (Dijkstra, 1990; Caner, 2003). Struktur kinin dapat dibagi ke dalam dua unit molekul yaitu unit kuinolin dan unit kuinoklidin (1-azabisiklo[2.2.2]-oktana). Berdasarkan spektrum  $^{13}\text{C}$  NMR, dapat diketahui bahwa kinin tersusun dari 20 atom karbon yang ditunjukkan dengan adanya 20 sinyal yang terpisah secara jelas (Gambar 2). Melalui eksperimen DEPT diperlihatkan bahwa terdapat 5 gugus  $-\text{CH}_2$  yang ditunjukkan dengan adanya 5 sinyal mengarah ke atas pada geseran kimia  $\delta$  20,17; 26,93; 27,04; 70,57 dan 116,60 ppm. Adanya karbon kuartener (tidak mengikat hidrogen) berjumlah 4 karbon ditunjukkan dengan ketidakhadiran sinyal dengan geseran 125,63; 143,54; 146,85 dan 157,58 ppm pada spektrum DEPT. Sementara sinyal karbon dengan arah ke bawah yang berjumlah 11 sinyal mengindikasikan adanya gugus  $-\text{CH}$  dan  $-\text{CH}_3$ .

Adanya geseran kimia pada  $\delta$  54,84 ppm yang karakteristik untuk gugus metoksi didukung oleh adanya sinyal singlet untuk 3 buah proton pada  $\delta$  2,97 ppm serta dipertegas dengan adanya korelasi antara keduanya pada spektrum 2D HSQCAD memberikan petunjuk bahwa terdapat satu gugus  $-\text{CH}_3$ . Dari rangkaian data di atas dapat disimpulkan bahwa senyawa kinin N-oksida memiliki 1 buah gugus  $-\text{CH}_3$  (metil), 5 buah gugus  $-\text{CH}_2$  (metilen), 10 buah gugus  $-\text{CH}$  (metin) dan 4 buah gugus C kuartener. Pada spektrum 2D HSQC NMR ditunjukkan korelasi antara geseran kimia

dari masing-masing karbon dengan geseran kimia proton yang sesuai (Gambar 4).

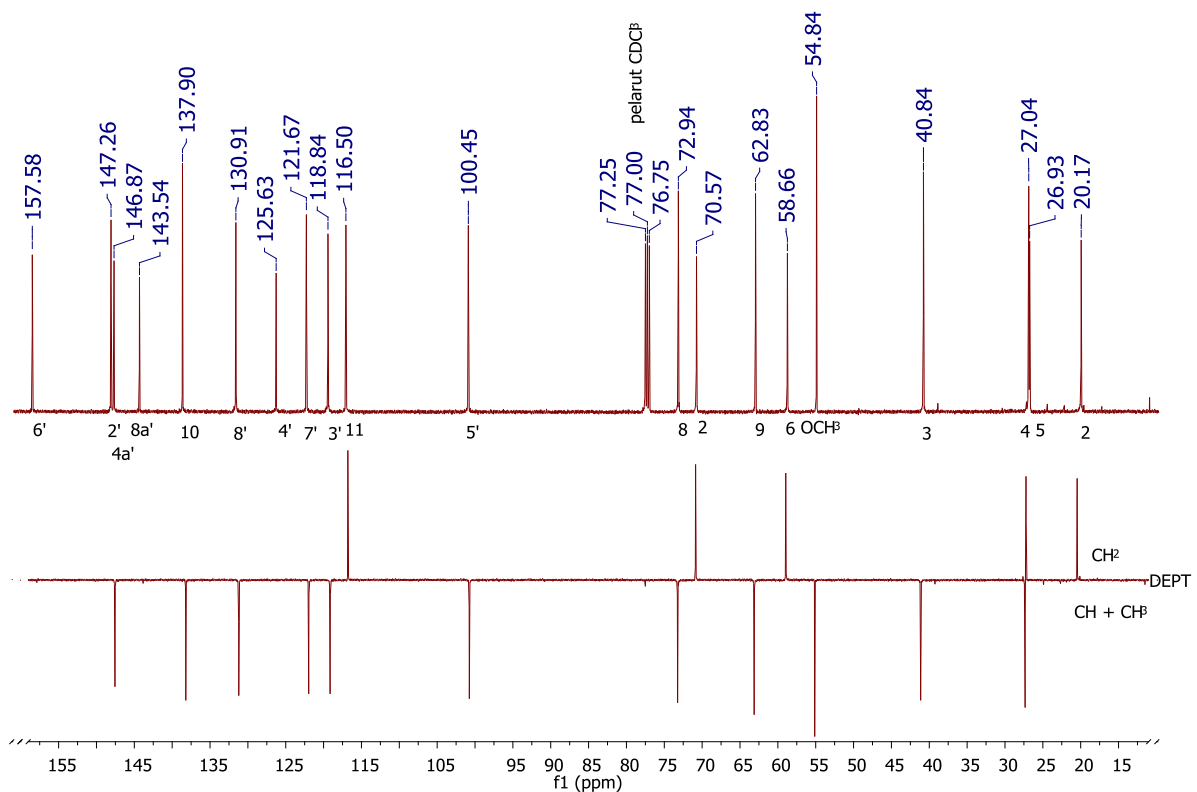
Unit kuinolin yang merupakan gugus aromatik dapat dikenali melalui adanya nilai geseran kimia pada daerah medan rendah (*down field*) dengan geseran kimia lebih besar dari 7,00 ppm. Pada unit kuinolin terdapat 2 proton yang berorientasi ortho, yaitu proton H-2' dan H-3' untuk masing-masing proton pada geseran kimia 8,64 dan 7,69 ppm dengan multiplisitas doublet yang memiliki tetapan kopling masing-masing sebesar 4,4 Hz. Sementara 3 proton lain membentuk sistem ABX yaitu proton pada H-5', H-7' dan H-8' yang masing-masing untuk H-5' pada  $\delta = 7,18$  ppm dengan multiplisitas doublet dengan besaran tetapan kopling  $J = 2,1$  Hz, untuk H-7' pada  $\delta = 7,04$  ppm bermultiplisitas doublet dengan kopling konstan  $J = 9,2$  dan  $2,1$  Hz, serta H-8' pada  $\delta = 7,85$  Hz dengan multiplisitas doublet yang memiliki kopling konstan  $J = 9,2$  Hz.

Pada penentuan struktur unit kuinoklidin dapat dimulai dengan mengidentifikasi adanya sinyal proton visinal pada C-10 yang memiliki multiplisitas multiplet yang karakteristik di geseran kimia  $\delta$  5,55 ppm. Pada spektrum 2D COSY NMR ditunjukkan bahwa sinyal ini berkorelasi dengan sinyal  $\delta$  4,95 dan 4,92 ppm pada C-11 dan sinyal  $\delta$  2,77 ppm pada C-3. Susunan karbon pada kerangka kuinoklidin ditentukan dengan menggunakan 2D HMBC NMR. Pada spektrum ini ditunjukkan bahwa proton C-7 yang ditunjukkan dengan sinyal  $\delta$  2,35 dan 1,54 ppm berkorelasi dengan geseran kimia 20,17; 26,93; 27,04; 40,84; 62,83 dan 72,94 yang terletak pada geseran kimia masing-masing C-7, C-5, C-4, C-3, C9 dan C-8. Dengan mengetahui susunan karbon tersebut, maka

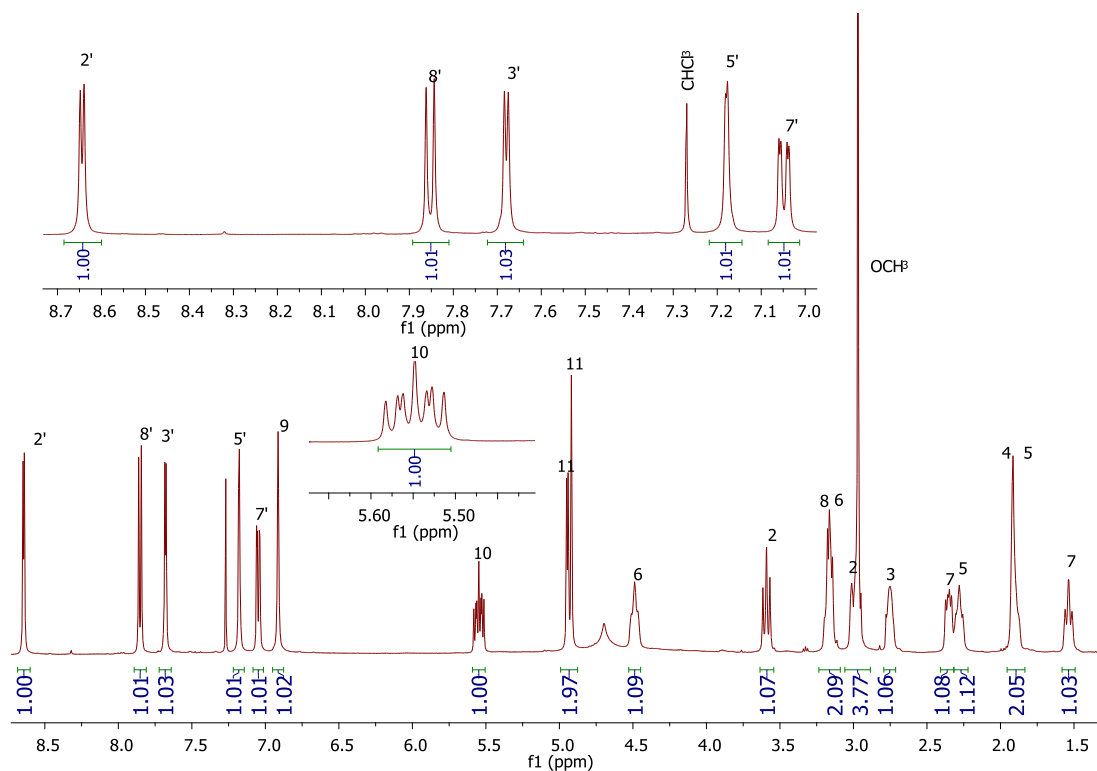
susunan proton dari karbon-karbon tersebut dapat ditentukan dengan bantuan spektrum 2D-HMQC. Geseran kimia karbon pada C-2, C-6 dan C-8 berada pada daerah medan rendah dibanding dengan geseran kimia pada C-3, C-4, C-5 dan C-7. Hal ini terjadi karena adanya efek induksi yang disebabkan oleh gugus N-1 yang memiliki keelektronegatifan yang tinggi. Efek induksi ini juga terjadi pada proton yang terikat pada karbon tersebut. Keberadaan gugus -OH pada C-9 berpengaruh pada proton di dekatnya yang menyebabkan proton yang berdekatan akan memiliki geseran kimia yang lebih kecil akibat efek anisotropik yang ditimbulkan oleh gugus alcohol tersebut. Oleh karena itu, geseran kimia H-

5ex, H-6ex dan H-7ex memiliki geseran kimia lebih besar yaitu 2,28; 4,49; 2,35 ppm dibanding dengan geseran kimia pada H-5en, H6en dan H-7en yang berada pada geseran kimia 1,91; 3,25 dan 1,54 ppm.

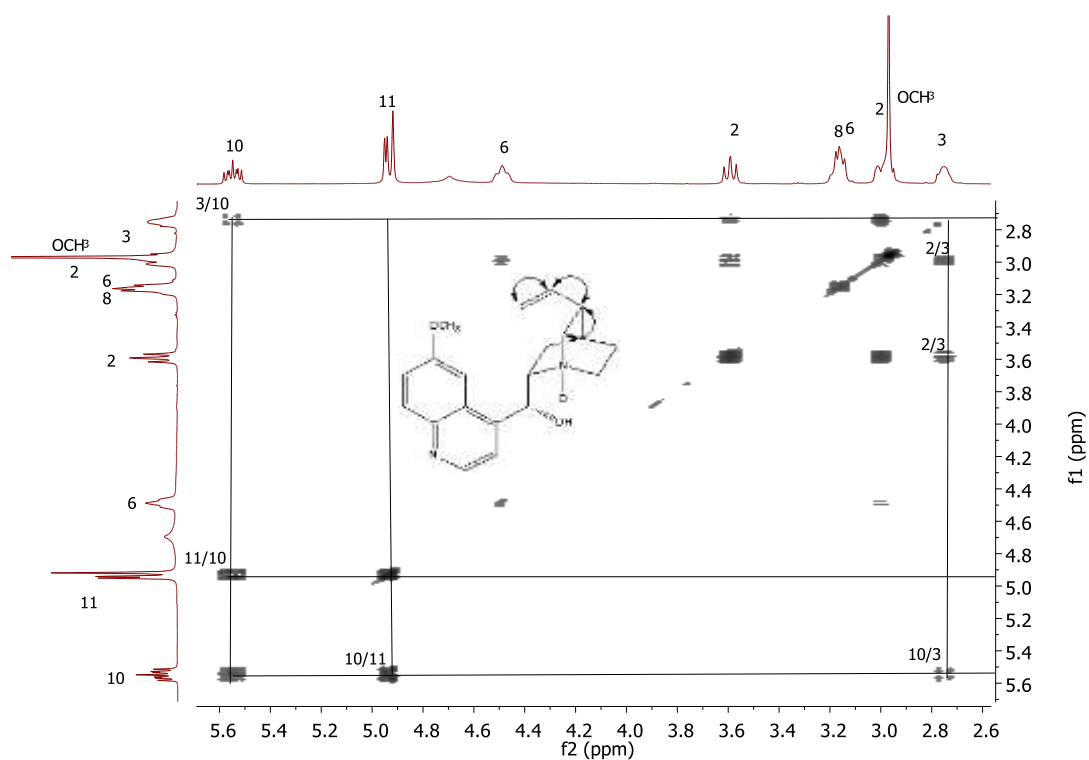
Berdasarkan data NMR, data tersebut merupakan susunan dari geseran kimia masing-masing proton dan karbon. Hal ini akan memberikan informasi yang jelas ketika senyawa ini mengalami degradasi atau reaksi lebih lanjut dengan melihat adanya geseran kimia yang berubah dari masing-masing proton dan karbon pada senyawa ini. Kajian lebih lanjut dari topik ini adalah mempelajari produk lain yang dihasilkan dari reaksi oksidasi yang dikatalisis oleh palladium.



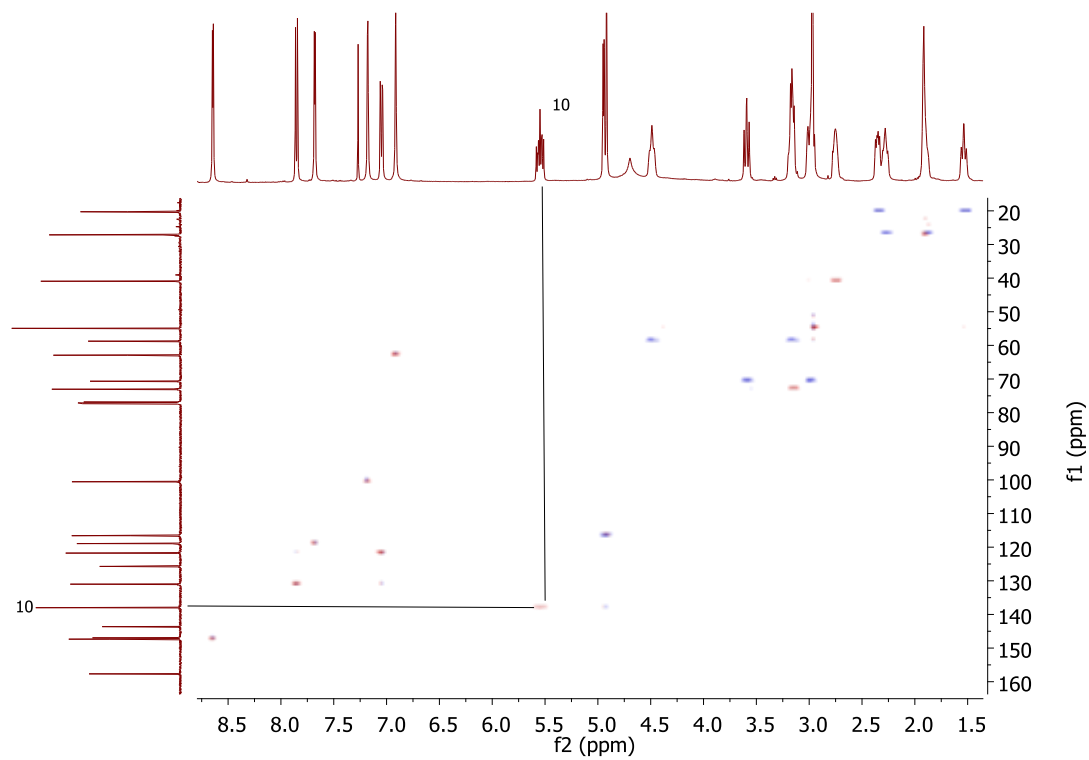
**GAMBAR 2**  
Spektrum <sup>13</sup>C NMR dan DEPT senyawa kinin N-oksida.



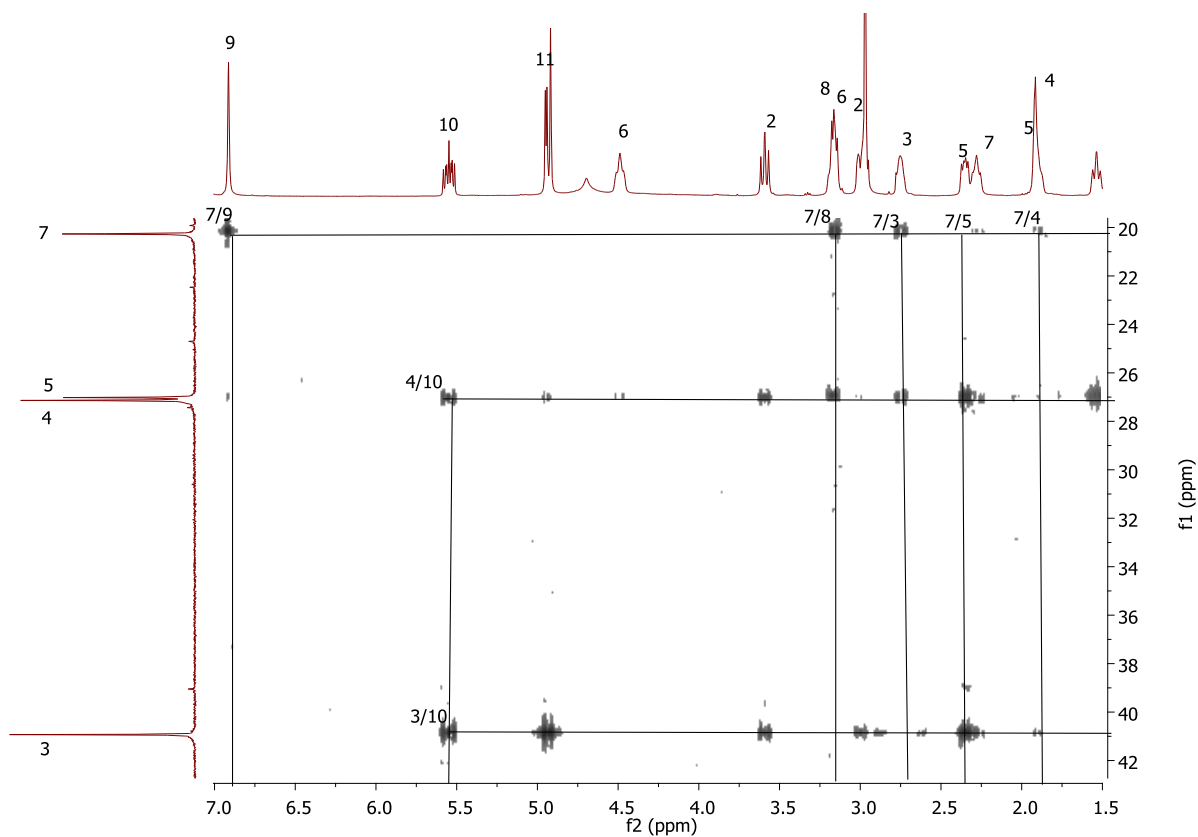
**GAMBAR 3**  
Spektrum  $^1\text{H}$  NMR senyawa kinin N-oksida.



**GAMBAR 4**  
Bagian dari spektrum 2D COSY NMR senyawa kinin N-oksida.



**GAMBAR 5**  
Spektrum 2D-COSY NMR.



**GAMBAR 6**  
Bagian dari spektrum 2D HMBC NMR senyawa kinin N-oksida.



## KESIMPULAN

Kemoselektivitas reaksi oksidasi pada alkaloid kina dapat dilakukan dengan menggunakan oksidator berupa ozon pada konsentrasi rendah. Senyawa kinin N-oksida berhasil disintesis secara hijau dengan menggunakan ozon pada konsentrasi rendah dengan rendemen yang tinggi. Metode ini lebih baik dibanding dengan penggunaan pereaksi hidrogen peroksida. Dengan dapat dikembangkannya metode ini, maka sintesis senyawa N-oksida yang lain terutama yang berasal dari alkaloid kina dapat diproduksi dalam jumlah besar.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Para peneliti mengucapkan terima kasih pada PT Sinkona Indonesia Lestari dan PT Kimia Farma yang telah memberikan senyawa murni alkaloid kina untuk penelitian ini. Sebagian dana untuk melakukan penelitian ini diperoleh dari penelitian *quick yielding* dari Pusat Penelitian Teh dan Kina.

## DAFTAR PUSTAKA

- A. Maggiolo dan S. J. Niegowski. 1959. Preparation of tertiary amine oxides by ozonization, in ozone chemistry and technology (*Advances in Chemistry* Vol. 21) Chapter 31, ACS Publications, Washington, 202-204.
- B.W. Michel dan M.S. Sigman. 2011. Peroxide-mediated wacker oxidations for organic synthesis. *Aldrichimica Acta*. 44(3): 55-65.
- G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellogg dan H. Wynberg. 1990. Conformational study of cinchona alkaloids. A combined NMR and molecular orbital approach. *J. Org. Chem.* 55: 6121-6131.
- G.-G. Cheng, X.-H.Cai, B.-H. Zhang, Y. Li, J. Gu, M.-F. Bao, Y.-P.Liu, X.-D. Luo. 2014. Cinchona alkaloids from *Cinchona succirubra* and *Cinchona ledgeriana*. *Planta Med.* 80(02/03): 223-230.
- H. Caner, P. U. Biedermann, dan A. Agranat. 2003. Conformational Spaces of Cinchona Alkaloids, *Chirality* 15: 637-645.
- H. Diaz Arauzo, J.M. Cook, dan D.J. Christie. 1990. Synthesis of 10-11 Dihydroxydihydroquinidine N-oxide, A new metabolite of quinidine. Preparation and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the metabolites of quinine and quinidine and conformational analysis via 2D COSY NMR Spectroscopy. *J. Nat. Prod.* 53(1):112-124.
- I.A. O'Neil, J.Y.Q. Laib dan D. Wynna. 1999. Quinuclidine N-oxide: a potential replacement for HMPA. *Chem. Commun.* 59-60
- J.F. Traverse, Y. Shao, A. H. Hoveyda, dan M.L. Snapper. 2005. Proline-based N-Oxides as readily available and modular chiral catalysts. Enantioselective reactions of allyltrichlorosilane with aldehydes. *Org. Lett.* 7(15): 3151-3154.
- J. Jovanović, G. Remberg, M. Ende, G. Spitteller. 1976. Quinine-N-oxide A urinary component after the

- consumption of quinine beverages. *Archives of Toxicology* 35(2): 137-139.
- J. Keogh, G.T. Borrett, S.M. Bromidge, E.A. Faruk, M.J. Hughes, J. Kitteringham, dan M. Voyle. 1997. Derivatives of quinuclidine N-Oxide as muscarinic receptor ligands, US Patent 5 675 007.
- V. Derdau dan S. Laschat. 2002. Alkaloid N-oxide promoted asymmetric cobalt-mediated Pauson–Khand reaction. *J. Organomet. Chem.* 642:131–136.
- X.H. Liu, L.L. Lin dan X.M. Feng. 2011. Chiral N,N'-dioxides: New ligands and organocatalysts for catalytic asymmetric reaction. *Acc. Chem. Res.* 44(8): 574-587.