



SKRIPSI

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-NITROISATIN

TRISNA BAGUS FIRMANSYAH
NRP 0121144000043

Dosen Pembimbing
Prof. Mardi Santoso, Ph.D

DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS ILMU ALAM
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2018



UNDERGRADUATE THESIS

SYNTHESIS OF 5-NITROISATIN DERIVATES

TRISNA BAGUS FIRMANSYAH

NRP 0121144000043

Supervisor

Prof. Mardi Santoso, Ph.D

CHEMISTRY DEPARTMENT

FACULTY OF SCIENCES

INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER

SURABAYA

2018

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-NITROISATIN

SKRIPSI

Disusun sebagai Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana pada
Program Studi S-1 Departemen Kimia
Fakultas Ilmu Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya

Disusun oleh :

TRISNA BAGUS FIRMANSYAH
NRP. 0121144000043

**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS ILMU ALAM
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2018**

LEMBAR PENGESAHAN
SINTESIS TIGA TURUNAN 5-NITROISATIN
SKRIPSI

Disusun oleh:

TRISNA BAGUS FIRMANSYAH
NRP. 0121144000043

Surabaya, 24 Juli 2018

Menyetujui,
Dosen Pembimbing

Prof. Mardi Santoso, Ph.D
NIP. 19650131 198910 1 001

Mengetahui,
Kepala Departemen Kimia FIA ITS

Prof. Dr. Didik Prasetyoko, S.Si., M.Sc.
NIP. 19710616 199703 1 002

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-NITROISATIN

Nama : Trisna Bagus Firmansyah
NRP : 0121144000043
Departemen : Kimia FIA-ITS
Pembimbing : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

ABSTRAK

Pneumonia merupakan infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli) yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri *Staphylococcus aureus* khususnya *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA). 3,3-Di(indolil)indolin-2-on dan turunannya diketahui menunjukkan bioaktivitas terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan tiga turunan 3,3-diindolilindolin-2-on baru berupa 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on, 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on, dan 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on. Senyawa 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on diperoleh dengan rendemen 26% dari reaksi antara 5-nitroisatin dengan 5-hidroksiindola menggunakan katalis asam sulfat pekat dalam pelarut metanol. Senyawa 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on diperoleh dengan rendemen 82% dari reaksi antara 5-nitroisatin dengan 5-bromoindola menggunakan katalis asam sulfat pekat dalam pelarut metanol. Senyawa 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on diperoleh dengan rendemen 65% dari reaksi antara 5-nitroisatin dengan 5-nitroindola menggunakan katalis asam sulfat pekat dalam pelarut metanol. Identifikasi struktur tiga turunan 3,3-diindolilindolin-2-on baru dilakukan dengan spektrometer NMR (^1H , ^{13}C) dan IR.

Kata kunci: 5-nitroisatin, 5-hidroksiindola, 5-bromoindola, 5-nitroindola, 3,3-di(indolil)indolin-2-on

SYNTHESIS OF 5-NITROISATIN DERIVATES

Name : Trisna Bagus Firmansyah
Student No : 0121144000043
Departement : Chemistry FS-ITS
Supervisor : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

ABSTRACT

Pneumonia is an acute infection of the lung tissue (alveoli) caused by microorganisms such as *Staphylococcus aureus* bacteria, especially methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). 3,3-Di(indolyl)indolin-2-one and its derivatives are known to show bioactivity against *Staphylococcus aureus* bacteria. The aim of the study was to obtain three 3,3-diindolylindolin-2-one new derivatives of 5-nitro-3,3-di(5-hydroxyindolyl)indolin-2-one, 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolyl)indolin-2-one, and 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolyl)indolin-2-one. The 5-nitro-3,3-di(5-hydroxyindolyl)indolin-2-one is obtained with a yield of 26% of the reaction between 5-nitroisatin and 5-hydroxyindole using a concentrated sulfuric acid catalyst in a methanol solvent. The 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolyl)indolin-2-one is obtained with a yield of 82% of the reaction between 5-nitroisatin and 5-bromoindole using a concentrated sulfuric acid catalyst in a methanol solvent. The 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolyl)indolin-2-one is obtained with a yield of 65% of the reaction between 5-nitroisatin and 5-nitroindole using a concentrated sulfuric acid catalyst in a methanol solvent. Structural identification of 3,3-di(indolyl)indolin-2-ones new derivatives was performed by NMR spectrometer (^1H , ^{13}C) and IR.

Keywords: 5-nitroisatin, 5-hydroxyindole, 5-bromoindole, 5-nitroindole, 3,3-di(indolyl)indolin-2-ones

Bismillahirrahmanirrahim

Karya ini saya persembahkan untuk
Keluarga tercinta di Lamongan

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang selalu melimpahkan rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan dengan baik Tugas Akhir yang berjudul “**Sintesis Tiga Turunan 5-Nitroisatin**”. Tulisan ini tidak dapat terwujud tanpa bantuan, dukungan, doa serta dorongan semangat dari semua pihak, untuk itu penulis sangat berterima kasih kepada

1. Prof. Mardi Santoso, Ph.D., selaku dosen wali dan dosen pembimbing yang telah memberikan pengarahan, dukungan, bimbingan, dan motivasi selama proses penyusunan naskah.
2. Prof. Dr. Didik Prasetyoko, S.Si., M.Sc., selaku kepala Departemen Kimia yang telah memberikan fasilitas hingga naskah tugas akhir ini dapat terselesaikan.
3. Prof. Dr. Taslim Ersam, MS., selaku kepala Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis yang telah memberikan banyak nasihat selama perkuliahan.
4. Sri Fatmawati, M.Sc. Ph.D., selaku ketua siding skripsi yang telah memberikan bimbingan, saran dan pengarahan selama proses pengujian.
5. Ibu Lidya Tumewu dari Universitas Airlangga atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer NMR.
6. Mas Erfan dari Departemen Kimia Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer IR.
7. Bapak dan ibu dosen atas ilmu yang telah diberikan selama ini.
8. Ayah, ibu dan adik saya yang selalu memberikan semangat, dukungan dan doa.
9. Mbak Rose, Mbak Eris, Mbak Laili, Mas Fahmi dan warga Laboratorium NPSC yang telah banyak membantu penulis selama proses penelitian di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis.

10. Titis, Lulut, dan Reni yang selalu membantu dan menemani penulis dalam melancarkan proses penelitian.
11. Semua pihak yang telah membantu selama proses penelitian hingga penyusunan naskah.

Penulis menyadari bahwa penulisan naskah skripsi ini masih terdapat kekurangan, oleh sebab itu penulis mengharapkan saran yang membangun untuk perbaikan lebih lanjut. Semoga naskah skripsi ini memberikan manfaat terutama bagi pihak-pihak yang menekuni bidang terkait.

Surabaya, 29 Juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR TABEL	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Indola (9).....	7
2.2 Isatin (8).....	8
2.3 3,3'-Bis(indol-3-il)oksiindol (7a)	9
2.4 Pemisahan dan Pemurnian Hasil Sintesis	11
2.5 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis	12
2.5.1 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti.....	12
2.5.2 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Inframerah	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
3.1 Alat dan Bahan	15
3.1.1 Alat.....	15
3.1.2 Bahan	15
3.2 Prosedur Penelitian	15
3.2.1 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin- -2-on (13a).....	15
3.2.2 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin- 2-on (13b).....	16
3.2.3 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin- 2-on (13c)	16
BAB IV PEMBAHASAN	19
4.1. Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2 -on (13a)	19

4.2. Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b)	27
4.3. Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)	33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
5.1. Kesimpulan	41
5.2. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	48
LAMPIRAN A.1 SKEMA KERJA	48
A.1 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (13a)	48
A.2 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b)	49
A.3 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)	50
LAMPIRAN B. PERHITUNGAN RENDEMEN	
HASIL	51
B.1 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (13a)	51
B.2 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b)	52
B.3 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Analisis retrosintesis senyawa target (13a-c).....	5
Gambar 2.1	Substitusi elektrofilik aromatik indola.....	8
Gambar 2.2	Sintesis 5-nitroisatin (14)	9
Gambar 4.1	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT sintesis senyawa 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindol)indolin-2-on (13a).....	19
Gambar 4.2	Pemantauan dengan KLT fraksi-fraksi hasil pemurnian dengan kromatografi kolom gravitasi 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindol)indolin-2-on (13a) hasil sintesis	20
Gambar 4.3	Hasil uji kemurnian dengan KLT 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (13a) hasil sintesis.	21
Gambar 4.4	Spektrum ¹ H-NMR 5-nitro-3,3-di(5-hidroksi-indolil) indolin-2-on (13a) hasil sintesis	22
Gambar 4.5	Spektrum inframerah 5-nitro-3,3-di(5-hidroksi-indolil)indolin-2-on (13a) hasil sintesis.	22
Gambar 4.6	Spektrum ¹³ C-NMR 5-nitro-3,3-di(5-hidroksi-indolil)indolin-2-on (13a) hasil sintesis.	24
Gambar 4.7	Usulan mekanisme pembentukan indolin-2-on (13a-c).....	26
Gambar 4.8	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT sintesis senyawa 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b).....	27
Gambar 4.9	Hasil uji kemurnian dengan KLT 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b) hasil sintesis ...	28
Gambar 4.10	Spektrum ¹ H-NMR 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil) indolin-2-on (13b) hasil sintesis.	29
Gambar 4.11	Spektrum inframerah 5-nitro-3,3-di(5-bromo indolil)indolin-2-on (13b) hasil sintesis.....	29
Gambar 4.12	Spektrum ¹³ C-NMR 5-nitro-3,3-di(5-bromo-indolil) indolin-2-on (13b) hasil sintesis.....	31

Gambar 4.13	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT sintesis senyawa 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c).....	33
Gambar 4.14	Hasil KLT fraksi-fraksi hasil pemurnian dengan kromatografi kolom gravitasi 5-nitro-3,3-di(5-nitroindol)indolin-2-on (13c) hasil sintesis.....	34
Gambar 4.15	Hasil uji kemurnian dengan KLT 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c) hasil sintesis.....	35
Gambar 4.16	Spektrum ¹ H-NMR 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)-indolin-2-on (13c) hasil sintesis.....	36
Gambar 4.17	Spektrum inframerah 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c) hasil sintesis.....	36
Gambar 4.18	Spektrum ¹³ C-NMR 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c) hasil sintesis.....	37

DAFTAR TABEL

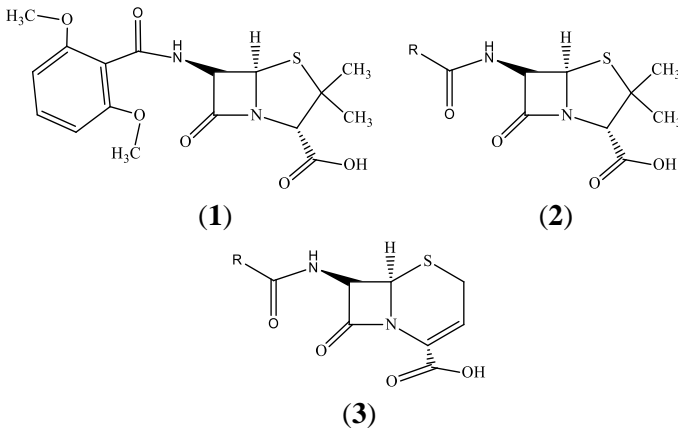
Tabel 1.1	Konsentrasi penghambatan minimum (MIC) benzofuran-isatin (10a-d) terhadap <i>S. aureus</i>	3
Tabel 1.2	Konsentrasi penghambatan minimum (MIC) 2-fenilindol (11a-d) terhadap <i>S. aureus</i>	4
Tabel 1.3	Konsentrasi penghambatan minimum (MIC) indol-2-karbohidrazida (12a-d) terhadap <i>S. aureus</i>	4
Tabel 2.1	Data pergeseran kimia (δ) pada ^1H NMR	13
Tabel 2.2	Data pergeseran kimia (δ) pada ^{13}C NMR	13
Tabel 2.3	Data frekuensi serapan dalam spektra inframerah....	14
Tabel 4.1	Perbandingan data ^1H -NMR indolin-2-on (13a) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (25) dalam ppm	23
Tabel 4.2	Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2-on (13a) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (25) dalam ppm	25
Tabel 4.3	Perbandingan data ^1H -NMR indolin-2-on (13b) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (13a) hasil sintesis dalam ppm	30
Tabel 4.4	Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2-on (13b) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (13a) dalam ppm	32
Tabel 4.5	Perbandingan data ^1H -NMR indolin-2-on (13c) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (13b) dan indolin-2-on (13a) hasil sintesis dalam ppm	38
Tabel 4.6	Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2-on (13c) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (13b) dan indolin-2-on (13a) hasil sintesis dalam ppm	39

BAB 1

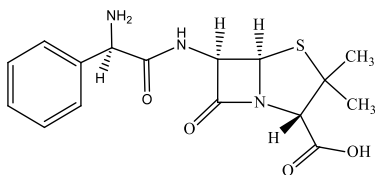
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

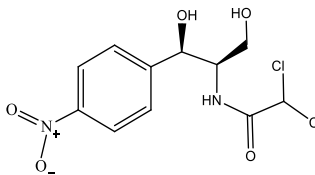
Pneumonia merupakan infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli) yang disebabkan oleh mikroorganismenya seperti bakteri. Prevalensi kasus kematian akibat penyakit pneumonia di Indonesia diperkirakan sebanyak 922.000 balita di tahun 2015 (Kemenkes RI, 2015). Francis dkk. (2005) melaporkan beberapa kasus pneumonia yang menyebabkan kematian disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* khususnya *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA). *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu jenis bakteri gram positif yang dapat menyebabkan berbagai jenis infeksi kulit. Pengobatan dengan metisilin (1) sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus* di tahun 1960 menyebabkan munculnya patogen baru yang dikenal dengan istilah MRSA yang resisten terhadap antibiotik β -laktam seperti penisilin (2) dan sefalosporin (3) (Nakou dkk., 2009). MRSA dilaporkan sebagai salah satu patogen pernafasan yang paling sering menyebabkan infeksi pneumonia di seluruh dunia dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang signifikan (Tadros dkk., 2013).



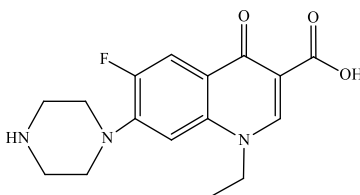
Obat-obatan yang sering digunakan sebagai antibakteri seperti ampicillin (**4**), chloramphenicol (**5**), dan norfloxacin (**6**) memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* yang baik (Ugale dkk., 2017), tetapi penggunaan obat-obatan tersebut berpotensi memberikan resistensi terhadap bakteri *S. aureus* seperti halnya pada MRSA.



(4)



(5)

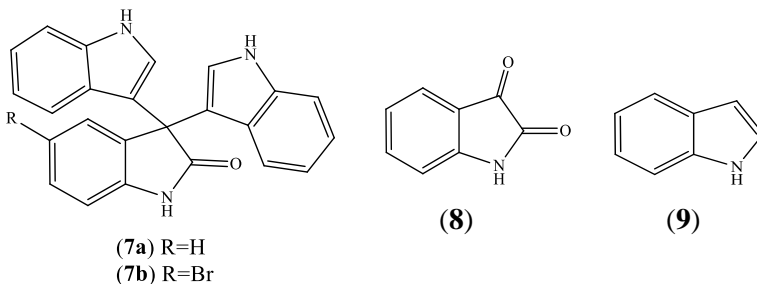


(6)

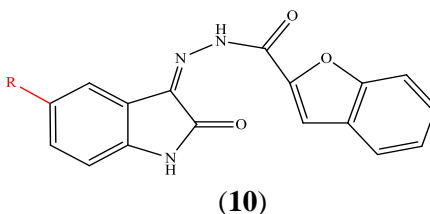
3,3'-Bis(indol-3-il)oksindola (**7a**) telah berhasil diisolasi dengan rendemen 0.3% dari kultur bakteri laut *vibrio sp* yang terdapat pada sponge laut *Hyrtios altum* yang berasal dari Okinawa, Jepang dan dari bakteri *Vibrio parahaemolyticus* dengan rendemen 0.16% yang berasal dari Laut Utara. Trisindolina (**7a**) menunjukkan aktifitas antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* pada konsentrasi 10 µg/plat dengan diameter 8 mm (Kobayashi dan Kitagawa, 1994; Veluri dkk., 2003).

Trisindolina (**7a**) selanjutnya berhasil disintesis dalam dua tahap dengan rendemen 47%. Sintesis trisindolina (**7a**) selanjutnya berhasil dilakukan dalam satu tahap dari reaksi antara isatin (**8**) dan

indola (**9**) dengan rasio 1:2 (Berens dkk., 1996; Shanti dkk., 2009; Kamal dkk., 2010)

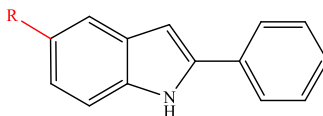


Karimi dkk. (2015) melaporkan bahwa trisindolina (**7b**) menunjukkan bioaktivitas terhadap bakteri *S. aureus* dengan nilai MIC 10 µg/mL. Gugus pensubstitusi nitro pada posisi C-5 unit isatin dari struktur benzofuran-isatin (**10d**) juga dapat meningkatkan penghambatan terhadap bakteri *S. aureus* dengan nilai MIC seperti terlihat pada Tabel 1.1 (Ugale dkk., 2017). Ambrus dkk. (2008) melaporkan adanya gugus pensubstitusi nitro pada posisi C-5



Tabel 1.1. Konsentrasi penghambatan minimum (MIC) benzofuran-isatin (**10a-d**) terhadap *S. aureus*

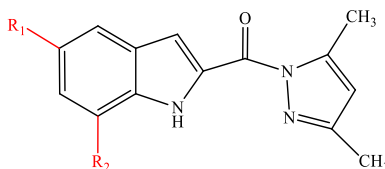
Benzofuran-isatin	R	MIC (µg/mL)
(10a)	H	500
(10b)	Br	250
(10c)	OH	125
(10d)	NO ₂	62.5



(11)

Tabel 1.2. Konsentrasi penghambatan minimum (MIC) 2-fenilindol (**11a-d**) terhadap *S. aureus*

2-Fenilindol	R	MIC (µg/mL)
(11a)	H	65
(11b)	NO ₂	3,3
(11c)	CN	3,6
(11d)	CH ₂ OH	tidak aktif



(12)

Tabel 1.3. Konsentrasi penghambatan minimum (MIC) indol-2-karbohidrazida (**12a-d**) terhadap *S. aureus*

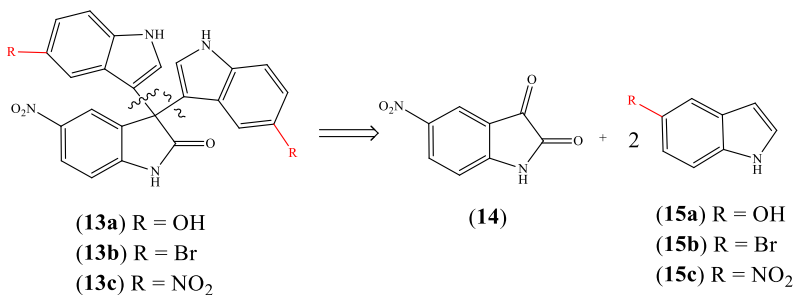
Indol-2-karbohidrazida	R ₁	R ₂	Area penghambatan (mm)
(12a)	F	H	-
(12b)	Cl	H	20
(12c)	Br	H	18
(12d)	H	NO ₂	6

* diameter plat = 6,25 mm.

struktur 2-fenilindol (**11b**) dapat meningkatkan penghambatan terhadap bakteri *S. aureus* secara signifikan daripada 2-fenilindol (**11a**) tanpa adanya gugus pensubstitusi dengan nilai MIC seperti terlihat pada Tabel 1.2.

Narayana dkk. (2009) melaporkan bahwa gugus halogen (Cl, Br) dan nitro struktur indol hidrazida (**12**) dapat meningkatkan penghambatan terhadap bakteri *S. aureus* secara signifikan dengan nilai area penghambatan seperti terlihat pada Tabel 1.3.

Studi literatur tersebut memberikan inspirasi untuk mensintesis tiga turunan trisindolin baru yang berpotensi dikembangkan sebagai antibakteri terhadap *S. aureus*. Studi literatur yang telah dilakukan mendapatkan bahwa 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**), 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**), dan 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) belum pernah disintesis. Trisindolina (**13a-c**) dimungkinkan dapat disintesis dengan pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1.



Gambar 1.1. Analisis retrosintesis senyawa target (**13a-c**)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan yang diangkat dalam penelitian adalah bagaimana mensintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**), 5-nitro-3,3-di(5-

bromoindolil)indolin-2-on (**13b**), dan 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) dengan pendekatan analisis retrosintesis seperti dapat dilihat pada Gambar 1.1.

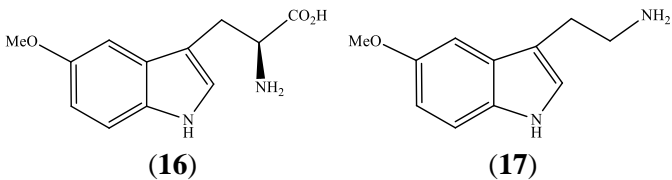
1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**), 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**), dan 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**).

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

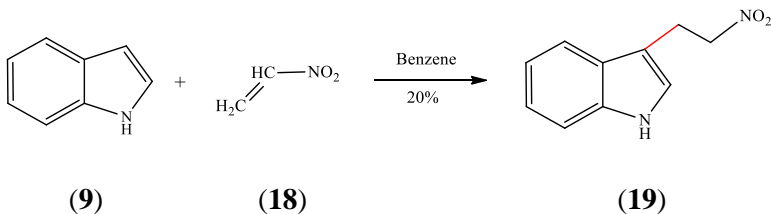
2.1 Indola (9)

Indola (9) adalah nama trivial dari benzo[*b*]pirola yang merupakan senyawa aromatik heterosiklik dengan cincin benzena yang terikat pada posisi 2 dan 3 dari cincin pirola. Indola (9) memiliki 10 elektron π , dua diantaranya berasal dari nitrogen (Weissberger dan Taylor, 1972). Cincin indola (9) ditemukan pada berbagai senyawa bahan alam dan merupakan struktur yang penting dalam sistem biologis, misalnya dijumpai dalam struktur asam amino triptofan (16) yang merupakan senyawa dasar penyusun protein, serta prekursor dalam biosintesis serotonin (17) yang berperan penting dalam pembentukan sel saraf (Kaushik dkk., 2013).



Reaksi substitusi aromatik elektrofilik merupakan reaksi utama pada indola (9) (Joule dan Mills, 2000). Posisi β pada cincin pirola memiliki regioselektifitas reaksi yang paling baik (Abbey dkk., 2010), pada bagian tersebut memiliki kerapatan elektron yang lebih tinggi dibandingkan pada posisi yang lain. Contoh reaksi substitusi aromatik elektrofilik adalah reaksi antara indola (9) dan nitroetilen (18) yang menghasilkan 3-(2-nitroetil)-1H-indol (19) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 2.1 (Norland dan Hartman, 1954).

Turunan indola (9) yang digunakan pada penelitian adalah 5-hidroksiindola (15a), 5-bromoindola (15b), dan 5-nitroindola (15c). 5-Hidroksiindola (15a) berwujud serbuk jingga dengan rumus molekul C_8H_7NO yang mempunyai massa relatif 133,15



Gambar 2.1. Substitusi elektrofilik aromatik indola

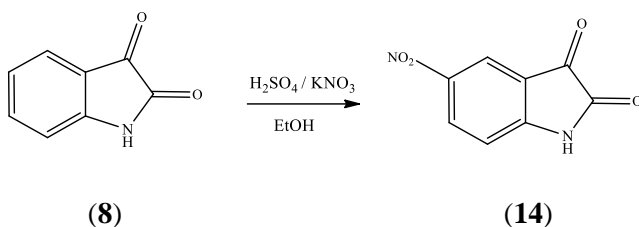
g/mol dan titik leleh 106-108°C. 5-Bromoindola (**15b**) berwujud serbuk putih dengan rumus molekul C_8H_6BrN yang mempunyai massa relatif 196,04 g/mol dan titik leleh 90-92°C. 5-Nitroindola (**15c**) berwujud serbuk kristalin kuning dengan rumus molekul $C_8H_6N_2O_2$ yang mempunyai massa relatif 162,15 g/mol dan titik leleh 140-142°C (Chemicalbook, 2018).

2.2 Isatin (8)

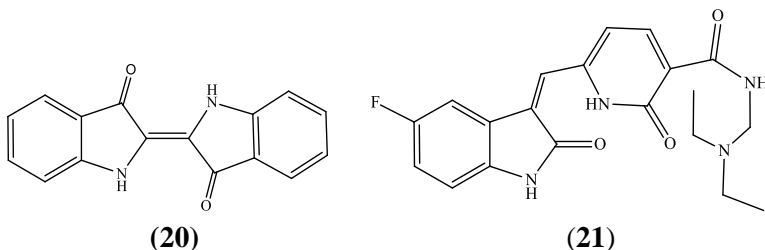
Isatin (1*H*-indola-2,3-dion) (**8**) pertama kali disintesis oleh Erdmann dan Laurent pada tahun 1840 sebagai hasil oksidasi indigo (**20**) menggunakan asam nitrat dan asam kromat (Ziarani dkk., 2015b). Isatin (**8**) ditemukan dalam tanaman dari genus *Isatis* dan dalam sekresi dari kelenjar paratoid katak bufo dengan peran defensif melawan organisme patogen (Wei dkk., 1982). Turunan isatin yang digunakan pada penelitian ini adalah 5-nitroisatin (**14**) yang berwujud serbuk kuning, rumus molekul $C_8H_4N_2O_4$, massa relatif 192,13 g/mol, dan titik leleh 251 °C (Chemicalbook, 2018). 5-Nitroisatin (**14**) dapat disintesis dari reaksi isatin (**8**) dengan kalium nitrat dan asam sulfat dalam etanol pada temperatur kamar (Gambar 2.2) (da Silva dkk., 2010)

Senyawa turunan isatin mendapat banyak perhatian karena memiliki bioaktivitas (Vine dkk., 2009; Teng dkk., 2016), misalnya (*Z*)-*N*-((dietilamino)metil)-6-((5-floro-2-oksoindolin-3-ilidena)metil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-3-karboksamida (**21**) dilaporkan memiliki aktifitas yang sangat baik dalam menghambat

pertumbuhan sel kanker hati HepG2, sel kanker kolon HCT-116, dan sel kanker paru-paru A-549 dengan IC₅₀ masing-masing 5,0±0,2; 2,3±0,1; dan 6,2±0,3 µM (Zou dkk., 2011). Ugale dkk. (2017) melaporkan pengaruh gugus pensubstitusi nitro pada posisi C-5 struktur benzofuran-isatin (**10d**) dapat meningkatkan sifat penghambatan terhadap bakteri *S. aureus* dengan nilai MIC sebesar 62,5 µg/mL.

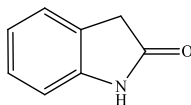


Gambar 2.2 Sintesis 5-nitroisatin (14)



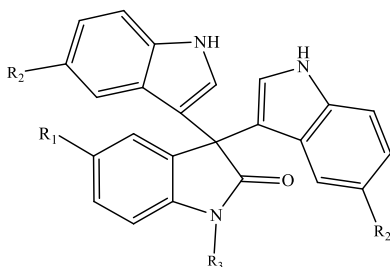
2.3 3,3'-Bis(indol-3-il)oksiindol (**7a**)

3,3'-Bis(indol-3-il)oksiindol (**7a**) tersusun atas tiga kerangka indola atau gabungan antara dua unit indola (**9**) dan satu unit oksindola (**22**) (Reddy dkk., 2012). Trisindola (**7**) pertama kali diisolasi pada tahun 1994 dengan rendemen 0,3% dari kultur bakteri laut *vibrio sp* yang berasal dari sponge laut *Hyrtios altum* yang terdapat di Okinawa, Jepang. Trisindolina (**7**) juga ditemukan pada bakteri *Vibrio parahaemolyticus* yang berasal dari Laut Utara dengan rendemen 0,16% (Kobayashi dan Kitagawa, 1994; Veluri dkk., 2003).



(22)

Reddy dkk. (2012) melaporkan bahwa trisindolina (**23a-c**) menghambat pertumbuhan sel neuroblasoma (SK-N-SH) dan sel kanker paru (A549) yang lebih baik dibandingkan obat standar (Doxorubicin). Kamal dkk. (2010) melaporkan trisindolina (**23d-h**) menghambat pertumbuhan sel kanker A549, SK-N-SH, MCF-7, Hep G-2, dan DU-145.



	R₁	R₂	R₃		R₁	R₂	R₃
(23a)	H	H	H	(23i)	H	H	H
(23b)	H	NO ₂	H	(23j)	Br	H	H
(23c)	H	CN	H	(23k)	Cl	H	H
(23d)	F	H	H	(23l)	NO ₂	H	H
(23e)	F	OCH ₃	H	(23m)	Br	H	H
(23f)	F	Cl	H	(23n)	Br	H	CH ₃
(23g)	F	Br	H	(23o)	Br	H	CH ₂ Ph
(23h)	F	NO ₂	H				

Ziarani dkk. (2015a) melaporkan bahwa trisindolina (**23i-l**) menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dengan nilai MIC ($\mu\text{g/ml}$) masing-masing 64, 128, 128, dan 256. Karimi dkk. (2007) juga melaporkan bahwa trisindolina (**23m-o**) menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dengan nilai MIC masing-masing 10, 1,25, dan 2,5 $\mu\text{g/ml}$.

2.4 Pemisahan dan Pemurnian Hasil Sintesis

Hasil sintesis seringkali mengandung komponen lain atau pereaksi sisa yang harus dipisahkan. Pemisahan hasil sintesis dapat dilakukan dengan berbagai cara sesuai dengan karakteristiknya. Metode pemisahan dapat dipilih berdasarkan pada fasa komponen penyusun campuran. Pemisahan dengan metode penyaringan dilakukan untuk memisahkan padatan dari komponen lain. Pemisahan dengan pencucian menggunakan air dilakukan untuk memisahkan senyawa organik padat yang tidak larut dalam air dengan pengotor garam-garam anorganik (Vogel, 1987).

Metode pemurnian kromatografi sering digunakan untuk pemurnian hasil sintesis. Metoda kromatografi sebagian besar didasarkan pada sifat kepolaran senyawa yang akan dipisahkan pada fasa diam oleh fasa gerak (Harborne, 1984). Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan salah satu jenis kromatografi dengan fase diam yang sering digunakan berupa silika gel dan fasa gerak berupa cairan pengembang (eluen) (Gritter dkk., 1991). Senyawa yang akan dimurnikan dengan KLT terlebih dahulu dilarutkan dalam pelarut dan ditotolkan ada bagian bawah plat kromatografi yang telah ditandai. Plat kemudian dimasukkan ke dalam bejana tertutup yang berisi cairan pengembang (Shriner dkk., 1980). Prinsip pemurnian menggunakan kromatografi kolom gravitasi (KKG) hampir sama dengan menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) karena campuran senyawa akan dibawa oleh fase gerak melalui fase diam berdasarkan polaritasnya, tetapi kromatografi kolom dapat memisahkan sampel dengan jumlah yang lebih banyak. Fase diam pada kromatografi kolom adalah kolom kaca yang diisi dengan silika gel atau alumina dalam bentuk suspensi dan fase gerak kromatografi kolom berupa cairan pengembang (Day dan Underwood, 1993). Penampakan hasil kromatografi dapat dilakukan di bawah lampu ultraviolet, uap iodina, atau disemprot dengan pereaksi penampak bercak (Vishnoi, 1996).

Uji kemurnian hasil sintesis dapat dilakukan dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan pengukuran titik leleh. Senyawa murni memberikan noda tunggal pada plat KLT menggunakan berbagai eluen. Senyawa murni juga menunjukkan selisih trayek titik leleh yang tajam. Senyawa dengan trayek titik leleh 1-2°C dapat dianggap murni (Hart dkk., 2012).

2.5 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis

2.5.1 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti

Spektroskopi (NMR) adalah salah satu metode penentuan struktur senyawa organik. Spektroskopi ini mempelajari senyawa yang mengandung inti tertentu yang diletakkan dalam medan magnet yang sangat kuat, kemudian diberi frekuensi gelombang radio. Inti tersebut akan menyerap energi melalui proses yang disebut resonansi magnetik. Spektroskopi ini umumnya digunakan untuk senyawa yang mengandung inti ^1H dan ^{13}C (Supratman, 2010).

Spektroskopi ^1H NMR memberikan informasi mengenai jumlah setiap jenis hidrogen yang terdapat dalam suatu molekul dan sifat lingkungan dari setiap jenis atom hidrogen tersebut. Spektroskopi ^{13}C NMR memberikan informasi mengenai karbon dalam suatu senyawa organik, jumlah atom hidrogen yang terikat pada karbon, jenis karbon, serta lingkungan elektronik karbon dalam suatu senyawa. Data pergeseran kimia (δ) untuk ^1H NMR dan ^{13}C NMR dapat dilihat pada Tabel 2.1 dan Tabel 2.2 (Carey, 2000). Tetrametilsilan (TMS) dimanfaatkan sebagai senyawa standar dalam pengukuran NMR. Senyawa ini bersifat inert, tidak larut dalam air, serta sifat Si yang elektropositif sehingga hampir seluruh proton dan karbon senyawa organik beresonansi pada medan yang lebih rendah dari TMS (Supratman, 2010).

Tabel 2.1. Data pergeseran kimia (δ) pada ^1H NMR

Jenis Proton	δ (ppm)	Jenis Proton	δ (ppm)
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0	ArH	6,5 – 8,0
RCH ₃	0,7 – 0,9	RCHO	9,0 - 10
R ₂ CH ₂	1,2 – 1,6	ROH	0,5 – 5
R ₃ CH	1,4 – 1,8	R ₂ NH	1,0 – 3,0
RCOCH ₃	2,0 – 2,4	ArOH	6,0 – 8,0
ArCH ₃	2,4 – 2,7	RCHO	9,0 – 10
ROCH ₃	3,3 – 4,0	RCO ₂ H	10 – 13
RC=CH ₂	4,6 – 5,0	R ₂ C=CHR	4,6 – 5,7

Tabel 2.2. Data pergeseran kimia (δ) pada ^{13}C NMR

Jenis Karbon	δ (ppm)	Jenis Karbon	δ (ppm)
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0	R ₃ C–Br	25 – 65
RCH ₃	8 – 35	R ₃ C–N	35 – 80
R ₂ CH ₂	15 – 50	R ₃ C–O	50 – 80
R ₃ CH	20 – 60	RCO ₂ R	165 – 175
CR ₄	30 – 40	RCHO	190 – 200
ArC, ArCH	110 – 170	RCOR	205 – 220

2.5.2 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Inframerah

Spektroskopi inframerah (IR) merupakan metode identifikasi struktur yang memberi informasi mengenai berbagai macam gugus fungsi. Spektroskopi ini sama seperti spektroskopi lainnya yang bergantung pada interaksi molekul dengan radiasi elektromagnetik. Radiasi inframerah menyebabkan atom atau gugus dari senyawa organik bervibrasi. Molekul organik akan menyerap radiasi inframerah pada frekuensi tertentu yang sesuai dengan karakteristik atom dan ikatan pada gugus fungsi dalam molekul tersebut. Spektrum yang dihasilkan berupa grafik dengan

sumbu x berupa bilangan gelombang (cm^{-1}) dan sumbu y berupa transmittan (T) (Solomons dkk., 2014). Gugus fungsi suatu molekul dianalisis di bagian kiri spektrum IR pada kisaran antara 1400-4000 cm^{-1} (Carey, 2000). Data frekuensi serapan spektra dalam inframerah dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2. 3. Data frekuensi serapan dalam spektra inframerah

Gugus Fungsi	Serapan (cm^{-1})	Gugus Fungsi	Serapan (cm^{-1})
OH (alkohol)	3200 – 3600	<i>trans</i> - RCH=CHR	960 – 975
OH (asam karboksilat)	2500 – 3600	C=O (amida)	1630 – 1690
C–H (aromatik)	3000 – 3050	C=O (keton)	1670 – 1780
=C–H	3000 – 3100	N–H	3300 – 3500
-C=C- (alkena)	1640 – 1680	C–O	1050 – 1150
-C=C- (terkonjugasi cincin aromatik)	1620 – 1640	C–N	1030 – 1230
-C=C- (aromatik)	1500 – 1600	C–Br	500 – 800

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

3.1.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah plat kromatografi lapis tipis (KLT) aluminium silika gel F₂₅₄, labu alas bulat, kaca arloji, pipa kapiler, *chamber* KLT, pipet tetes, propipet, gelas ukur, pipet ukur, spatula, pinset, erlenmeyer, *hotplate stirrer*, *magnetic stirrer*, kertas saring, corong, gelas beker, desikator, vial, oven, lemari asam, klem, statif, alat ukur titik leleh Fisher John, neraca analitis Sartorius CP224S, lampu UV (λ 254 dan 365 nm), spektroskopi NMR Jeol Resonance (400 MHz), spektrometer Shimadzu FTIR 8400S.

3.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah 5-nitroisatin (**14**) (Aldrich 666416), 5-hidroksiindola (**15a**), 5-bromoindola (**15b**) (Merck 841356), 5-nitroindola (**15c**) (Merck 100003), klorofom (Merck 102445), etil asetat (Fulltime 680104), diklorometana (Merck 106050), metanol (Merck 100983), asam sulfat pekat (Aldrich 223441), *n*-heksana (Merck, 1043672500), dimetil sulfoksida (Aldrich D4540), dan akuades.

3.2 Prosedur Penelitian

3.2.1 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**)

Sintesis trisindolina (**13a**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 3,3'-di(5,7-dibromoindol-3-il)indolin-2-on (**24**) (Mustikasari dan Santoso, 2013). Larutan 5-nitroisatin (**14**) (0,096 gram; 0,50 mmol) dalam metanol (10 mL) ditambah dua tetes asam sulfat pekat dan diaduk pada temperatur 45°C selama 10 menit, kemudian ditambahkan 5-hidroksiindola (**15a**) (0,13 gram; 1,00 mmol). Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT selama 6

jam. Hasil reaksi kemudian ditambah aquades dingin (50 mL), endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan akuades, dikeringkan dalam desikator, dan dimurnikan menggunakan kromatografi kolom gravitasi menggunakan eluen etil asetat:*n*-heksana (3:1). Hasil pemurnian kemudian diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni diidentifikasi dengan spektroskopi NMR (¹H, ¹³C), IR, serta dihitung rendemennya.

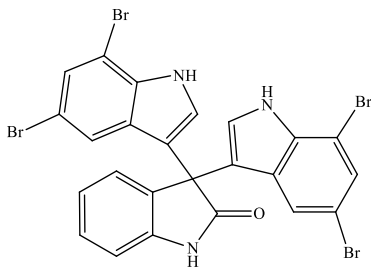
3.2.2 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b)

Sintesis trisindolina (**13b**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis indolin-2-on (**13a**). Larutan 5-nitroisatin (**14**) (0,096 gram; 0,50 mmol) dalam metanol (10 mL) ditambah dua tetes asam sulfat pekat dan diaduk pada temperatur 45°C selama 10 menit, kemudian ditambahkan 5-bromoindola (**15b**) (0,20 gram; 1,00 mmol). Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT selama 20 jam. Hasil reaksi kemudian ditambah aquades dingin (50 mL), endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan akuades, dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni diidentifikasi dengan spektroskopi NMR (¹H, ¹³C), IR, serta dihitung rendemennya.

3.2.3 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)

Sintesis trisindolina (**13c**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis indolin-2-on (**13a**). Larutan 5-nitroisatin (**14**) (0,096 gram; 0,50 mmol) dalam metanol (10 mL) ditambah dua tetes asam sulfat pekat dan diaduk pada temperatur 45°C selama 10 menit, kemudian ditambahkan 5-nitroindola (**15c**) (0,16 gram; 1,00 mmol). Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT selama 48 jam. Hasil reaksi kemudian ditambah aquades dingin (50 mL), endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan akuades, dikeringkan dalam desikator, dan dimurnikan menggunakan kromatografi kolom gravitasi menggunakan eluen etil asetat:*n*-

heksana (1:2). Hasil pemurnian selanjutnya diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni diidentifikasi dengan spektroskopi NMR (^1H , ^{13}C), IR, serta dihitung rendemen-nya.



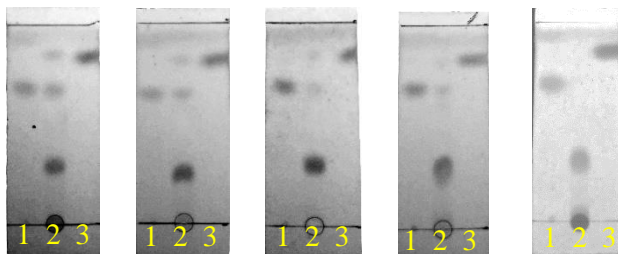
(24)

Halaman ini sengaja dikosongkan

BAB IV PEMBAHASAN

4.1. Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**)

Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) dilakukan dengan mereaksikan 5-nitroisatin (**14**) dengan 5-hidroksiindola (**15a**) dalam pelarut metanol pada temperatur 45°C selama 6 jam dengan katalis asam sulfat pekat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil seperti pada Gambar 4.1. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada menit ke 30 yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf berbeda dengan Rf 5-nitroisatin (**14**) dan 5-hidroksiindola (**15a**). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke 60 sampai 240 menunjukkan penipisan noda 5-nitroisatin (**14**) dan 5-hidroksiindol (**15a**), dan pada menit ke 360 hasil reaksi hanya menunjukkan satu noda dengan Rf yang berbeda dengan masing-masing pereaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi telah



30 menit 60 menit 120 menit 240 menit 360 menit

Keterangan :

1 = 5-nitroisatin (**14**)

2 = hasil reaksi

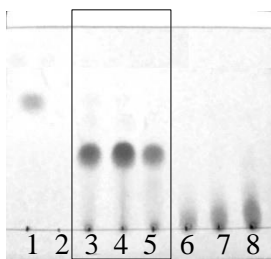
3 = 5-hidroksiindola (**15a**)

Eluen = *n*-heksana:etil asetat (1:2)

Gambar 4.1. Hasil pemantauan reaksi dengan KLT sintesis senyawa 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindol)indolin-2-on (**13a**)

berlangsung tuntas. Perubahan warna larutan dari kuning menjadi merah terjadi selama reaksi.

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan air dingin dan ditempatkan dalam penangas es. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan coklat tua sebanyak 0,21 gram. Hasil reaksi kemudian dimurnikan dengan kromatografi kolom gravitasi (KKG) dengan eluen etil asetat dan *n*-heksana (2:1). Hasil kromatografi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.2 menunjukkan bahwa fraksi 3-5 menunjukkan noda tunggal. Fraksi 3-5 selanjutnya digabung, dan diuapkan pada tekanan rendah sehingga diperoleh padatan coklat sebanyak 0,058 gram. Uji kemurnian hasil pemurnian (fraksi 3-5) dengan KLT dan KLT dua dimensi menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan sebagai senyawa murni, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.3. Uji kemurnian tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada rentang 302-303°C. Senyawa dianggap murni jika rentang titik leleh 1-2°C (Hart dkk., 2012).



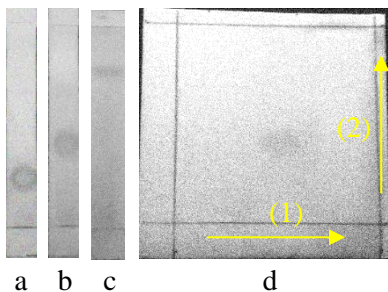
Keterangan :

1 = 5-nitroisatin (**14**)

2 – 8 = hasil pemisahan

Eluen = etil asetat:*n*-heksana (2:1)

Gambar 4.2. Pemantauan dengan KLT fraksi-fraksi hasil pemurnian dengan kromatografi kolom gravitasi 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindol)indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis



Keterangan :

a = etil asetat:dikloromotena
(3:2)

b = etil asetat:klorofom:*n*-
heksana (3:1:1)

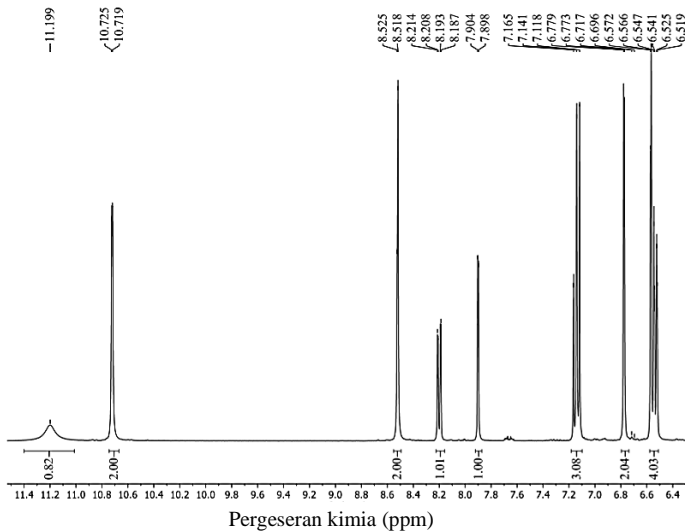
c = etil asetat:*n*-heksana (10:1)

d = (1) etil asetat:klorofom:*n*-
heksana (3:1:1)

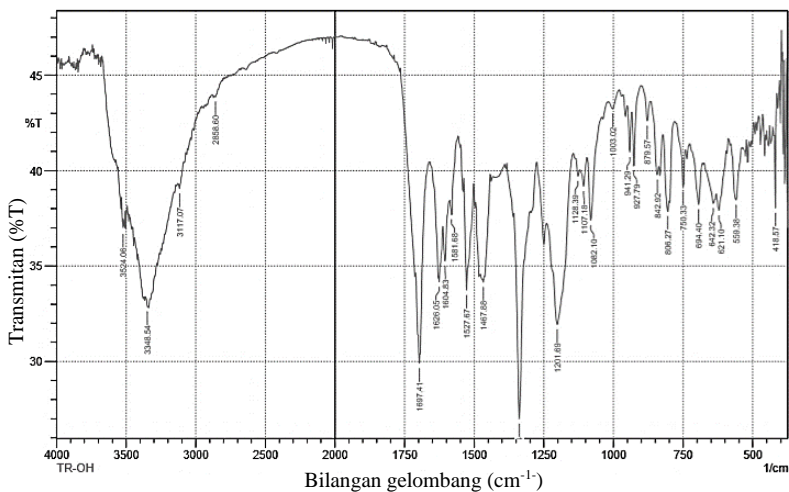
(2) etil asetat:dikloromotena
(3:2)

Gambar 4.3. Hasil uji kemurnian dengan KLT 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis

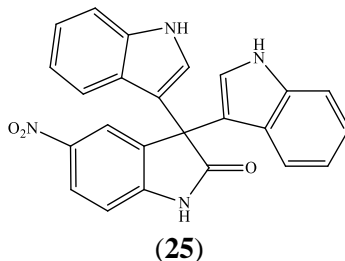
Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrometer NMR (dalam pelarut DMSO- d_6) memberikan spektrum $^1\text{H-NMR}$ sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.4 yang sesuai dengan struktur 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)-indolin-2-on (**13a**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan adanya sinyal singlet untuk dua proton gugus OH pada δ 8,52 ppm, sinyal singlet untuk dua proton gugus NH unit indola pada δ 10,72 ppm, dan sinyal singlet untuk satu proton gugus NH unit isatin pada pergeseran kimia (δ) 11,20 ppm. Adanya gugus OH dan NH pada 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5 yang menunjukkan serapan gugus NH pada bilangan gelombang 3524 cm^{-1} , dan gugus OH pada bilangan gelombang 3348 cm^{-1} . Proton-proton aromatik 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) memberikan sinyal multiplet pada δ 6,52-8,21 ppm. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis terhadap 5-nitro-3,3-diindolilindolin-2-on (**25**) (Ziarani dkk., 2015a) dapat dilihat pada Tabel 4.1



Gambar 4.4. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis



Gambar 4.5. Spektrum inframerah 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis.

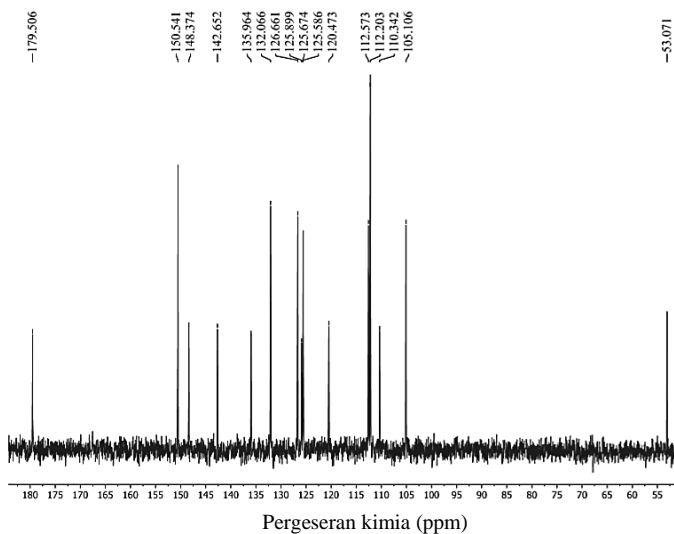


Tabel 4.1. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**25**) dalam ppm

Proton	Pergeseran kimia (δ)	
	Indolin-2-on (25) (dalam $\text{DMSO-}d_6$)	Indolin-2-on (13a) (dalam $\text{DMSO-}d_6$)
ArH	6,83 (t, $J=7,3$ Hz, 2H) 6,98 (s, 2H) 7,08 (t, $J=7,8$ Hz, 2H) 7,20-7,27 (m, 3H) 7,40 (d, $J=81$ Hz, 2H) 7,94 (s, 1H) 8,20 (d, $J=8,7$ Hz, 1H)	6,53 (dd, $J=8,8$ Hz, $J=2,4$ Hz, 2H) 6,57 (d, $J=2,4$ Hz, 2H) 6,78 (d, $J=2,4$ Hz, 2H) 7,12-7,16 (m, 3H) 7,90 (d, $J=2,4$ Hz, 1H) 8,20 (dd, $J=8,4$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H)
OH	-	8,52 (s, 2H)
NH	11,11 (s, 2H, NH) 11,34 (s, 1H, NH)	10,72 (s, 1H) 10,73 (s, 1H) 11,20 (s, 1H)

Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)-indolin-2-on (**13a**) (dalam pelarut $\text{DMSO-}d_6$) hasil sintesis menunjukkan 16 sinyal sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6. Karbon C3 dengan jelas menunjukkan sinyal pada δ 53,07 ppm dan karbon gugus karbonil pada δ 179,51 ppm yang diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada

Gambar 4.5 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1697 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada δ 105,11; 110,34; 112,20; 112,57; 120,47; 125,59; 125,67; 125,90; 126,66; 132,07; 135,96; 142,65; 148,37; 150,54 ppm. Perbandingan data ^{13}C -NMR 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)-indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**30**) dapat dilihat pada Tabel 4.2.



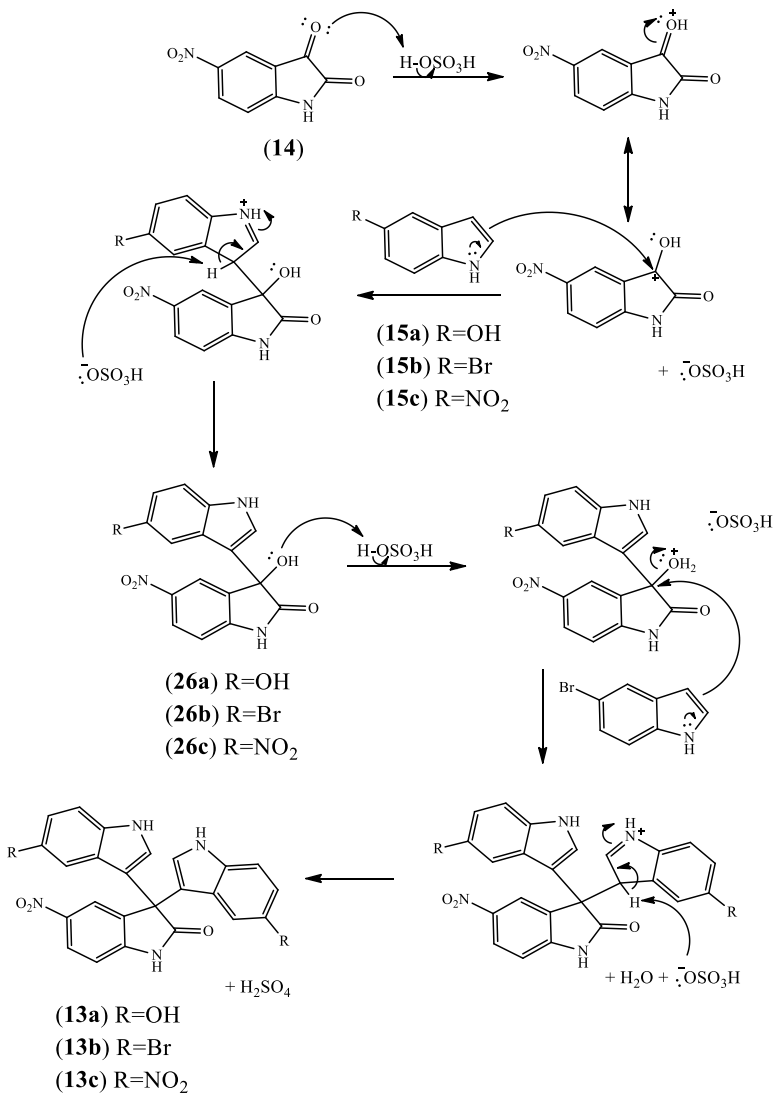
Gambar 4.6. Spektrum ^{13}C -NMR 5-nitro-3,3-di(5-hidroksi indolil)indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis.

Sebagai kesimpulan, reaksi 5-nitroisatin (**14**) (0,096 gram; 0,50 mmol), 5-hidroksiindola (**15a**) (0,13 gram; 1,00 mmol) dalam metanol (10 mL) dengan katalis asam sulfat pekat pada temperatur 45°C , dihasilkan 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) berupa padatan coklat sebanyak 0,058 gram atau dengan rendemen 26% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B-1). Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) disarankan berlangsung sebagaimana terlihat pada Gambar 4.7. Reaksi diawali

dengan protonasi atom oksigen pada karbon unit isatin posisi C3 5-nitroisatin (**14**) oleh katalis asam sulfat, yang selanjutnya sebagai elektrofil diserang indola (**15a**) melalui mekanisme reaksi substitusi aromatic elektrofilik pada posisi C-3 sehingga terbentuk intermediet 3-(5-hidroksi-1H-indol-3-il)-3-hidroksi-5-nitroindolin-2-on (**26a**). Tahap selanjutnya protonasi atom oksigen pada gugus hidroksi intermediet (**26a**) yang selanjutnya diikuti reaksi substitusi elektrofilik 5-hidroksiindola (**15a**) sehingga terbentuk 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) disertai dengan pelepasan air dan terbentuknya kembali katalis asam sulfat.

Tabel 4.2. Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**25**) dalam ppm

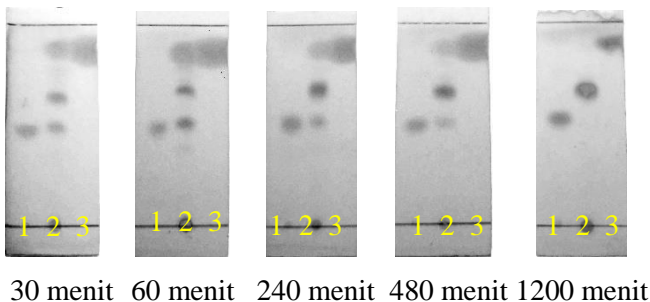
Karbon	Pergeseran kimia (δ)	
	Indolin-2-on (30) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (14a) (dalam DMSO- d_6)
>C<	53,57	53,07
ArC dan ArCH	110,79	105,11
	112,67	110,34
	113,65	112,20
	119,39	112,57
	119,42	120,47
	121,17	125,59
	122,07	125,67
	125,40	125,90
	125,52	126,66
	126,22	132,07
	136,11	135,96
	137,87	142,65
143,06	148,37	
148,64	150,54	
C=O	179,76	179,50



Gambar 4.7. Usulan mekanisme pembentukan indolin-2-on (**13a-c**)

4.2. Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b)

Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) dilakukan dengan mereaksikan 5-nitroisatin (**14**) dengan 5-bromoindola (**15b**) dalam pelarut metanol pada temperatur 45°C selama 20 jam dengan katalis asam sulfat pekat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.8. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada menit ke 30 yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf berbeda dengan Rf 5-nitroisatin (**14**) dan 5-bromoindola (**15b**). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke 60 sampai 960 menunjukkan penipisan noda 5-nitroisatin (**14**) dan 5-bromoindola (**15b**), dan pada menit ke 1200 hasil reaksi hanya menunjukkan satu noda dengan Rf yang berbeda dengan Rf masing-masing pereaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas. Perubahan



Keterangan :

1 = 5-nitroisatin (**14**)

2 = hasil reaksi

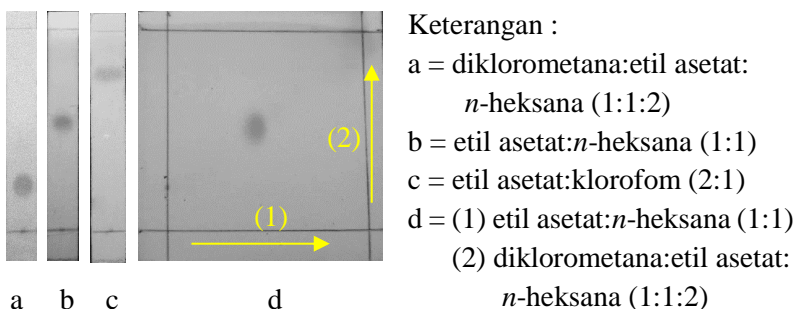
3 = 5-bromoindola (**15b**)

Eluen = diklorometana:etil asetat:*n*-heksana (1:1:1)

Gambar 4.8. Hasil pemantauan reaksi dengan KLT sintesis senyawa 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**)

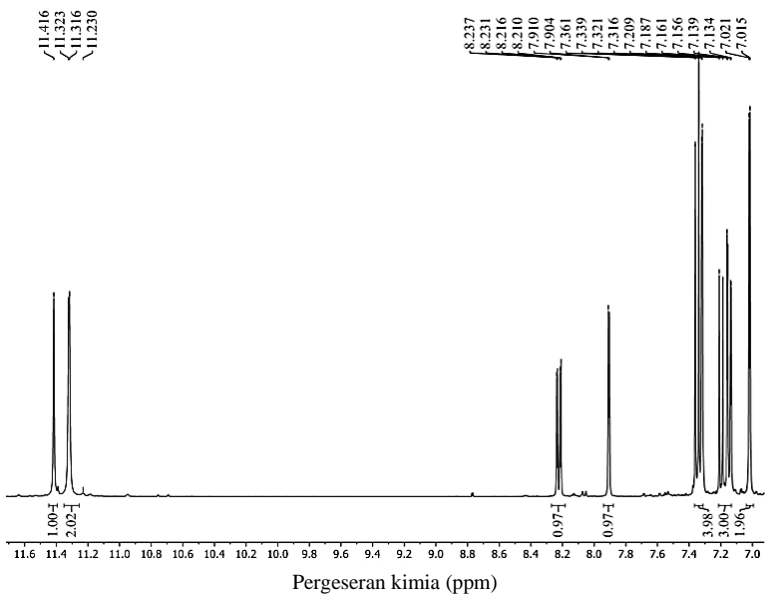
warna larutan dari kuning menjadi coklat muda terjadi selama reaksi.

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan air dingin dan ditempatkan ke dalam penangas es. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan kuning pucat sebanyak 0,23 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.9. Uji kemurnian tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada rentang 318-319°C. Senyawa dianggap murni jika mempunyai rentang titik leleh 1-2°C (Hart dkk., 2012).

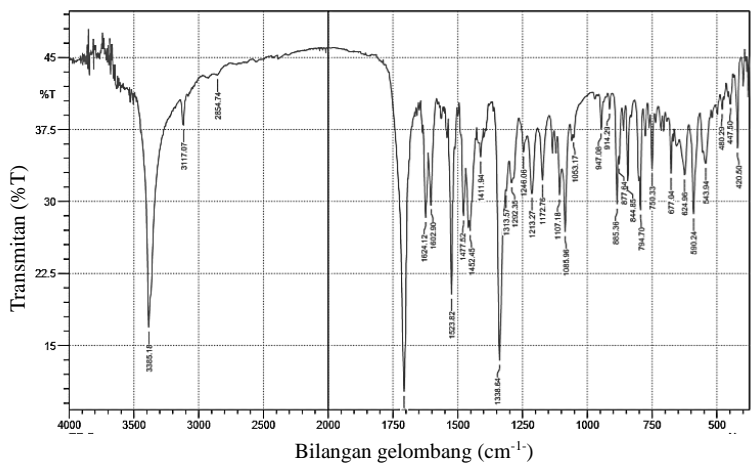


Gambar 4.9. Hasil uji kemurnian dengan KLT 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrometer NMR (dalam pelarut DMSO- d_6) memberikan spektrum $^1\text{H-NMR}$ sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10 yang sesuai dengan struktur 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan dua sinyal singlet untuk dua proton gugus NH unit 5-bromoindola (**15b**) pada



Gambar 4.10. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis.

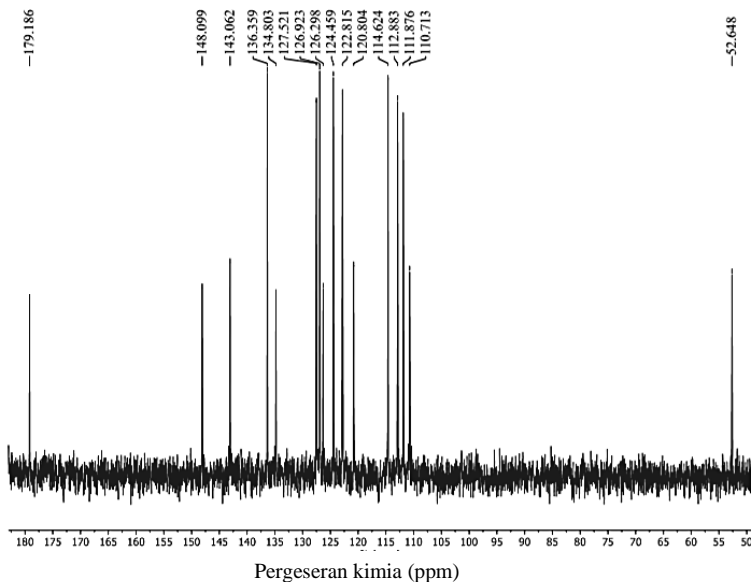


Gambar 4.11. Spektrum inframerah 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis

δ 11,32 ppm dan satu sinyal singlet proton gugus NH unit 5-nitroisatin (**14**) pada δ 11,42 ppm. Adanya gugus NH struktur pada 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) diperkuat dengan spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.11 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3385 cm^{-1} . Proton-proton aromatik 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) memberikan sinyal multiplet pada δ 7,02-8,24 ppm. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil) indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis terhadap 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis dalam ppm

Proton	Pergeseran kimia (δ)	
	Indolin-2-on (13a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (13b) (dalam DMSO- d_6)
ArH	6,53 (dd, $J=8,8\text{ Hz}$, $J=2,4\text{ Hz}$, 2H) 6,57 (d, $J=2,4\text{ Hz}$, 2H) 6,78 (d, $J=2,4\text{ Hz}$, 2H) 7,12-7,16 (m, 3H) 7,90 (d, $J=2,4\text{ Hz}$, 1H) 8,20 (dd, $J=8,4\text{ Hz}$, $J=2,4\text{ Hz}$, 1H)	7,02 (d, $J=2,4\text{ Hz}$, 2H) 7,15 (dd, $J=8,8$, $J=2,0\text{ Hz}$, 2H) 7,20 (d, $J=8,8\text{ Hz}$, 1 H) 7,32 (d, $J=2,0\text{ Hz}$, 2H) 7,35 (d, $J=8,8$, 2H) 7,91 (d, $J=2,4$, 1H) 8,22 (dd, $J=8,4$, $J=2,4\text{ Hz}$, 1H)
OH	8,52 (s, 2H)	-
NH	10,72 (s, 1H) 10,73 (s, 1H) 11,20 (s, 1H)	11,32 (s, 1H) 11,32 (s, 1H) 11,42 (s, 1H)



Gambar 4.12. Spektrum ^{13}C -NMR 5-nitro-3,3-di(5-bromo indolil) indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis.

Spektrum ^{13}C -NMR 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil) indolin-2-on (**13b**) (dalam pelarut $\text{DMSO-}d_6$) hasil sintesis menunjukkan 16 sinyal sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.12. Karbon kuartener C3 menunjukkan sinyal pada δ 52,65 ppm, karbon gugus karbonil unit 5-nitroisatin (**14**) menunjukkan sinyal pada δ 179,19 ppm yang diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.13 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1707 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada δ 110,71; 111,88; 112,88; 114,62; 120,80; 122,82; 124,46; 126,30; 126,92; 127,52; 134,80; 136,36; 143,06; 148,10 ppm. Perbandingan data ^{13}C -NMR 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis terhadap 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.4.

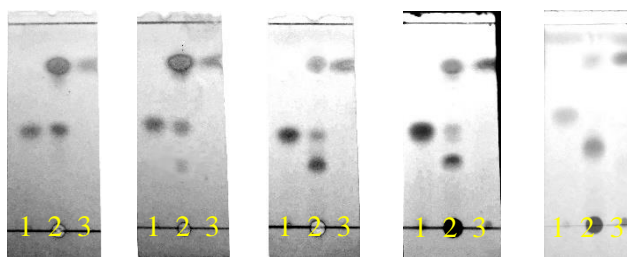
Tabel 4.4. Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2-on (**13b**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**13a**) dalam ppm

Karbon	Pergeseran kimia (δ)	
	Indolin-2-on (13a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (13b) (dalam DMSO- d_6)
>C<	53,06	52,65
ArC dan ArCH	105,09	110,71
	110,33	111,88
	112,20	112,88
	112,56	114,62
	120,46	120,80
	125,57	122,82
	125,62	124,46
	125,89	126,30
	126,65	126,92
	132,06	127,52
	135,96	134,80
	142,64	136,36
148,36	143,06	
150,52	148,10	
C=O	179,49	179,19

Sebagai kesimpulan, reaksi 5-nitroisatin (**14**) (0,096 gram; 0,50 mmol), 5-bromoindola (**15b**) (0,20 gram; 1,00 mmol) dalam metanol (10 mL) dengan katalis asam sulfat pekat pada temperatur 45°C , diperoleh 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) berupa padatan kuning pucat sebanyak 0,23 gram atau dengan rendemen 83% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B-2). Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) disarankan berlangsung sebagaimana terlihat pada Gambar 4.9.

4.3. Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)

Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c) dilakukan dengan mereaksikan 5-nitroisatin (14) dengan 5-nitroindola (15c) dalam pelarut metanol pada temperatur 45°C selama 48 jam dengan katalis asam sulfat pekat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.13. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa pada menit ke 30 belum terbentuk hasil reaksi, tetapi pada menit ke 60 hasil reaksi telah terbentuk yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf berbeda dengan Rf 5-nitroisatin (14) dan 5-nitroindola (15c). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke 240 sampai 480 menunjukkan penipisan noda 5-nitroisatin (14) dan 5-nitroindola (15c), dan pada menit ke 2880 hasil reaksi hanya menunjukkan satu noda dengan Rf yang berbeda dengan masing-masing pereaksi. Hal ini menunjukkan bahwa



30 menit 60 menit 240 menit 480 menit 2880 menit

Keterangan :

1 = 5-nitroisatin (14)

2 = hasil reaksi

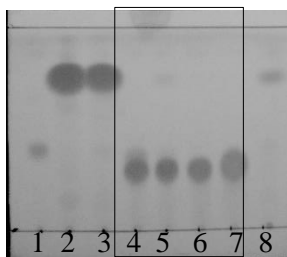
3 = 5-nitroindola (15c)

Eluen = *n*-heksana:etil asetat (2:1)

Gambar 4.13. Hasil pemantauan reaksi dengan KLT sintesis senyawa 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)

reaksi telah berlangsung tuntas. Perubahan warna larutan dari kuning menjadi jingga terjadi selama reaksi.

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan air dingin dan ditempatkan ke dalam penangas es. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan jingga sebanyak 0,20 gram. Hasil reaksi kemudian dimurnikan dengan kromatografi kolom gravitasi (KKG) eluen etil asetat:*n*-heksana (1:2). Hasil kromatografi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.14 menunjukkan bahwa fraksi 4-7 menunjukkan noda tunggal. Fraksi 4-7 selanjutnya digabung dan diuapkan pada tekanan rendah sehingga diperoleh padatan jingga sebanyak 0,13 gram. Uji kemurnian hasil pemurnian dengan KLT dan KLT dua dimensi menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan bahwa hasil pemurnian sebagai senyawa murni, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.15. Uji kemurnian tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada rentang 292-293°C. Senyawa dianggap murni jika mempunyai rentang titik leleh 1-2°C (Hart dkk., 2012).



Keterangan :

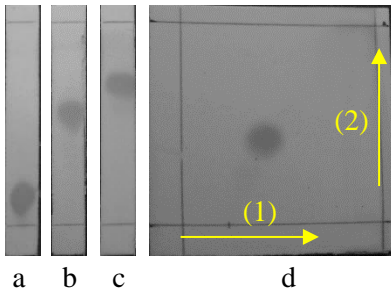
1 = 5-nitroisatin (**14**)

2 – 7 = hasil pemisahan

8 = 5-nitroindola (**15c**)

Eluen = etil asetat:diklorometana:
n-heksana (1:1:1)

Gambar 4.14. Hasil KLT fraksi-fraksi hasil pemurnian dengan kromatografi kolom gravitasi 5-nitro-3,3-di(5-nitroindol)indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis



Keterangan :

a=diklorometana:etil asetat: *n*-heksana (1:1:2)

b=etil asetat:*n*-heksana (1:1)

c=etil asetat:klorofom (2:1)

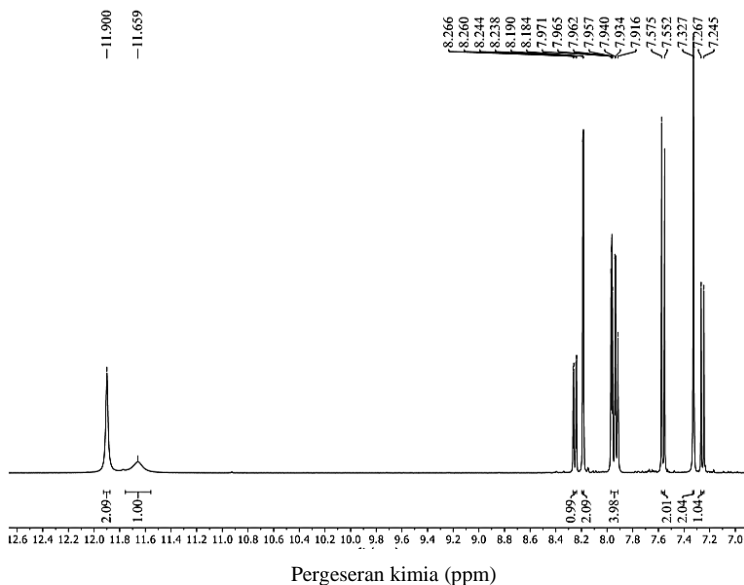
d=(1) etil asetat:*n*-heksana (1:1)

(2)diklorometana:etil asetat:
n-heksana (1:1:2)

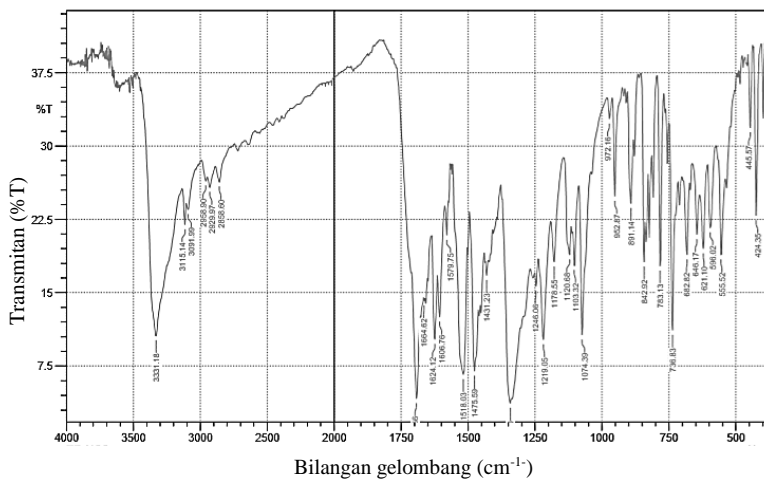
Gambar 4. 15. Hasil uji kemurnian dengan KLT 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrometer NMR (dalam pelarut DMSO- d_6) memberikan spektrum $^1\text{H-NMR}$ sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.16 yang sesuai dengan struktur 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan adanya sinyal singlet pada δ 11,90 ppm untuk dua proton gugus NH unit 5-nitroindola (**15c**) dan sinyal singlet pada (δ) 11,66 ppm untuk satu proton gugus NH unit 5-nitroisatin (**14**). Adanya gugus NH pada 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.17 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3331 cm^{-1} . Proton-proton aromatik 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) memberikan sinyal multiplet pada δ 7,24-8,27 ppm. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil) indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis terhadap 3,3-diindolilindolin-2-on (**13b**) dan 3,3-diindolilindolin-2-on (**13a**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil) indolin-2-on (**13c**) (dalam pelarut DMSO- d_6) hasil sintesis menunjukkan 16 sinyal sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.18. Karbon C3 unit 5-nitroisatin (**14**) menunjukkan sinyal pada 52,58 ppm dan

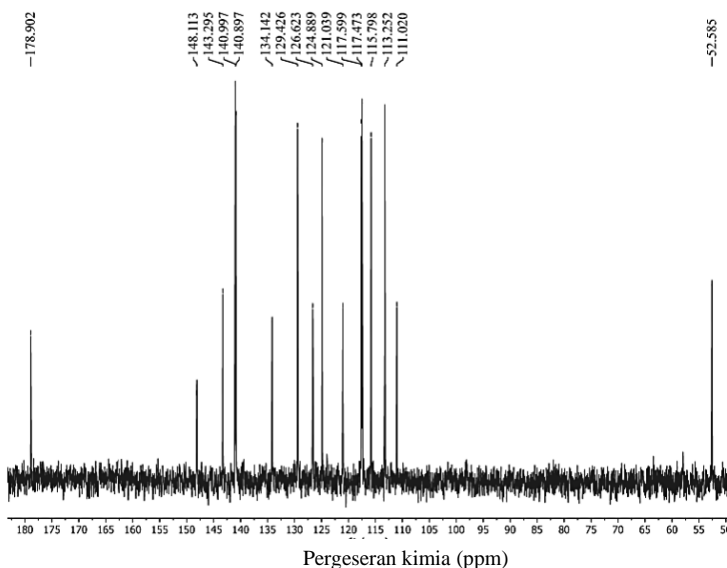


Gambar 4.16. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis.



Gambar 4.17. Spektrum inframerah 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis.

karbon gugus karbonil unit indolil (**22**) menunjukkan sinyal pada δ 178,90 ppm yang diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.17 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1694 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada δ 111,02; 113,25; 115,80; 117,47; 117,60; 121,04; 124,89; 126,62; 129,43; 134,14; 140,90; 141,00; 143,30; 148,11 ppm. Perbandingan data ^{13}C -NMR 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis terhadap 3,3-diindolilindolin-2-on (**13b**) dan 3,3-diindolilindolin-2-on (**13a**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.6.



Gambar 4.18. Spektrum ^{13}C -NMR 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis.

Sebagai kesimpulan, reaksi 5-nitroisatin (**14**) (0,096 gram; 0,50 mmol), 5-nitroindola (**15c**) (0,20 gram; 1,00 mmol) dalam (10 mL) methanol dengan katalis asam sulfat pekat pada temperatur 45°C , diperoleh 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) berupa padatan kuning jingga setelah pemurnian sebanyak 0,132

Tabel 4.5. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**13b**) dan indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis dalam ppm

Proton	Pergeseran kimia (δ)		
	Indolin-2-on (13a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (13b) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (13c) (dalam DMSO- d_6)
ArH	6,53 (dd, $J=8,8$ Hz, $J=2,4$ Hz, 2H) 6,57 (d, $J=2,4$ Hz, 2H) 6,78 (d, $J=2,4$ Hz, 2H) 7,12-7,16 (m, 3H) 7,90 (d, $J=2,4$ Hz, 1H) 8,20 (dd, $J=8,4$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H)	7,02 (d, $J=2,4$ Hz, 2H) 7,15 (dd, $J=8,8$, $J=2,0$ Hz, 2H) 7,20 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 2H) 7,35 (d, $J=8,8$, 2H) 7,91 (d, $J=2,4$, 1H) 8,22 (dd, $J=8,4$, $J=2,4$ Hz, 1H)	7,26 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 7,33 (s, 2H) 7,56 (d, $J=9,2$ Hz, 2H) 7,92 (s, 1H) 7,94 (d, $J=2,4$ Hz, 1H) 7,96 (t, $J=5,6$ Hz, 2H) 8,19 (d, $J=2,4$ Hz, 2H) 8,25 (dd, $J=8,8$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H)
OH	8,52 (s, 2H)	-	-
N-H	10,72 (s, 1H) 10,73 (s, 1H) 11,20 (s, 1H)	11,32 (s, 1H) 11,32 (s, 1H) 11,42 (s, 1H)	11,66 (s, 1H) 11,90 (s, 2H)

Tabel 4.6. Perbandingan data ^{13}C -NMR indolin-2-on (**13c**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**13b**) dan indolin-2-on (**13a**) hasil sintesis dalam ppm

Karbon	Pergeseran kimia (δ)		
	Indolin-2-on (13a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (13b) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (13c) (dalam DMSO- d_6)
>C<	53,06	52,65	52,58
ArC dan ArCH	105,09	110,71	111,02
	110,33	111,88	113,25
	112,20	112,88	115,80
	112,56	114,62	117,47
	120,46	120,80	117,60
	125,57	122,82	121,04
	125,62	124,46	124,89
	125,89	126,30	126,62
	126,65	126,92	129,43
	132,06	127,52	134,14
	135,96	134,80	140,90
	142,64	136,36	141,00
148,36	143,06	143,30	
150,52	148,10	148,11	
C=O	179,49	179,19	178,90

gram atau dengan rendemen 65% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B-3). Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**13c**) disarankan berlangsung sebagaimana terlihat pada Gambar 4.9.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Reaksi 5-nitroisatin (**14**) dan 5-hidroksiindola (**15a**), dalam pelarut metanol dengan katalis asam sulfat pada temperatur 45°C selama 6 jam, diperoleh senyawa 5-nitro-3,3-di(5-hidroksi indolil)indolin-2-on (**13a**) berupa padatan coklat dengan rendemen 26%. Senyawa 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**) diperoleh dengan rendemen 82% dari reaksi antara 5-nitroisatin (**14**) dengan 5-bromoindola (**15b**) menggunakan katalis asam sulfat pekat dalam pelarut metanol. Senyawa 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on diperoleh dengan rendemen 65% dari reaksi antara 5-nitroisatin (**14**) dengan 5-nitroindola (**13c**) menggunakan katalis asam sulfat pekat dalam pelarut metanol

5.2 Saran

Uji aktivitas 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**14a**), 5-nitro-3,3-di(5-bromo indolil)indolin-2-on (**14b**), dan 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (**14c**) terhadap *S. aureus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbey, E.R., Lev, N.Z., Shin, Y.L. (2010). Electrophilic aromatic substitution of a BN indole. *Journal of the American Chemical Society*, 132(46), 16340–16342.
- Alinezhad, H., Asefeh, H.H., Fatemeh, S. (2010). A green method for the synthesis of bis-indolylmethanes and 3,3'-indolyloxindole derivatives using cellulose sulfuric acid under solvent-free conditions. *Chinese Chemical Letters*, 21, 183–186.
- Ambrus, J. I., Kelso, M. J., Bremner, J. B., Ball, A. R., Casadei, G., & Lewis, K. (2008). Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Structure – activity relationships of 2-aryl-1 H -indole inhibitors of the NorA efflux pump in *Staphylococcus aureus*, 18, 4294–4297.
- Anonim. (2015). Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Berens, U., Brown, J., Long, J., Selke, R. (1996). Synthesis and resolution of 2,2'-bis-diphenylphosphino [3,3']biindolyl ; a new atropisomeric ligand for transition metal catalysis. *Tetrahedron Asymmetry*. 7:285
- Carey, F., A. (2000). Organic Chemistry. New York: Mc Graw-Hil.
- Chemicalbook. (2018). <http://www.chemicalbook.com/5-hydroxyindole>. Diakses pada tanggal 26 Juli 2018.
- Da silva, B.N.M., Bastos, R.S., Silva, B.V., Pinto, A.C. (2010). Preparation of 5-nitroisatin and 5-chloroisatin from isonitrosoacetanilide. *Quim Nova*, 33(10), 2279-2282.
- Day, R.A. dan Underwood, A.L. (1993). Analisa Ilmu Kuantitatif. Edisi Keempat. Jakarta: Penerbit Erlangga

- Francis, J.S., Doherty, M.C., Lopatin, U. (2005). Severe community onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentin leukocidin genes. *Clinical Infectious Disease*, 40,100–7
- Gritter, R.J., Bobbit, J.M., Schwarting, A. E. (1991). Pengantar Kromatografi edisi 2, terjemahan Kosasih Padmawinata, Penerbit ITB, Bandung, 34-81.
- Gurkok, G., Nurten, A., Sibel S. (2009). Investigation of Antimicrobial Activities of Indole-3-Aldehyde Hydrazide / Hydrazone. *Journal of Chemotherapy*, 55, 15–19.
- Hart, H., Craine, L.E., Har, D.J., Vinod. (2012). *Organic Chemistry: A Short Course*, Edisi Ketigabelas. Boston: Houghton-Mifflin.
- Harborne, J.B. (1984). *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Technique of Plant Analysis*. (2nd edition). London. Chapman and Hall. 19. 37–168.
- Hossain, M.M., Islam N., Khan R., Islam R. (2007). Cytotoxicity study of dimethylisatin and its heterocyclic derivatives. *Bangladesh Journal of Pharmacol*, 2, 66–70.
- Ivaschenko, A.V., Dziomko V.M. (1997). Reaction of isatin and its derivatives with aromatic and heterocyclic *ortho*-diamines. *Uspekhi Khimii*, 46, 228–238
- Joshi, K.C., Joshi, R. (1999). Isatin: a versatile molecule for the synthesis of novel spiroheterocycles. *Journal of Indian Chemical Society*, 76, 643–649.
- Joule, J.A., Mills, K. (2000). *Heterocyclic Chemistry*. British: Science Black Well

- Jump, S.M., Kung J., Staub R., Kinseth M.A., Cram E.J., Yudina L.N., Preobrazhenskaya M.N., Bjeldanes L.F., Firestone G.L. (2008). *N*-Alkoxy derivatization of indole-3-carbinol increases the efficacy of the G1 cell cycle arrest and of ¹³C-specific regulation of cell cycle gene transcription and activity in human breast cancer cell. *Biochem of Pharmacol*, 75, 713–724.
- Kamal, A., Srikanth Y.V.V., Khan M.N.A., Shaik T.B. (2010). Synthesis of 3, 3-diindolyl oxyindoles efficiently catalysed by FeCl₃ and their in vitro evaluation for anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(17), 5229–5231.
- Kamat, A.G., Joshi R.G., Gadaginamath, G.S. (1993). Synthesis and antimicrobial activity of L-Benzamido-5-hydroxyindole derivatives. *Indian Academy Chemical Science*, 105(3), 189–193.
- Karimi, Ali R., Zeinab D., Gholam H.Y., Amin R.A. (2015). Synthesis of mono and bis-[3,3-di(indolyl)]indolin-2-ones] and evaluation of their antimicrobial activity. *Research on Chemical Intermediates*. 41, 10007-10016
- Kaushik, N.K., Kaushik N., Attri P., Kumar N., Kim C.H., Verma A.K., Choi H.E. (2013). Biomedical importance of indoles. *Journal of Molecules*, 18, 6620–6662
- Leboho, T.C., Michael J.P., Van Otterlo W.A., Van Vuuren S.F., De Koning C.B. (2009). The synthesis of 2- and 3-aryl indoles and 1,3,4,5-tetrahydropyrano[4,3-b]indoles and their antibacterial and antifungal activity. *Bioorganic Medical Chemistry*, 19, 4948–4951.
- McMurry, J. (2008). Organic chemistry. Meksiko: Thomson Brooks/cole.
- Mustikasari, K., Santoso, M. (2013). Uji Sitotoksik terhadap Sel Kanker Kolon WiDr. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*,

11(2), 2–5.

- Nakou, A., Woodhead, M., Torres, A. (2009). MRSA as a cause of community-acquired pneumonia. *Journal of Chemistry*, 1013–1014.
- Narayana, B., Ashalatha B.V., Raj K.K.V., Sarojini B.K. (2009). Synthesis and studies on antimicrobial, antiinflammatory and antiproliferative activities of heterocycles derived from 4- / 5- / 6- / 7-nitro / 5- fluoro / chloro / bromoindole-2-carbohydrazides. *Indian Journal of Chemistry*, 48, 1794–1805.
- Nguyen, J.T., Wells, J.A. (2003). Direct activation of the apoptosis machinery as a mechanism to target cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13), 7533–7538.
- Nimah, S., Ma'ruf, W. F., Trianto, A. (2012). Uji bioaktivitas ekstrak teripang pasir (*holothuria scabra*) terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *bacillus cereus*. *Jurnal Pengolahan dan Bioteknologi Hasil Perikanan*, 1(1), 9-17
- Norland, W.E. and Hartman, P.J. (1954). The Nitroethylation of Indole. A New Synthesis. *Journal of Chemistry*. 70, 3227-3228.
- Rashmi, R., Jayakumar, K., Swamy, M.N., Bhat, A. (2012). Acute Oral Toxicity Study of Norfloxacin in Female Rats. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(1), 98–101.
- Reddy, B.V.S., Rajeswari, N., Sarangapani, M., Prashanthi, Y., Ganji, R.J., Addlagatta A. (2012). Iodine-catalyzed condensation of isatin with indoles: A facile synthesis of di(indolyl)indolin-2-ones and evaluation of their cytotoxicity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(7), 2460–2463.

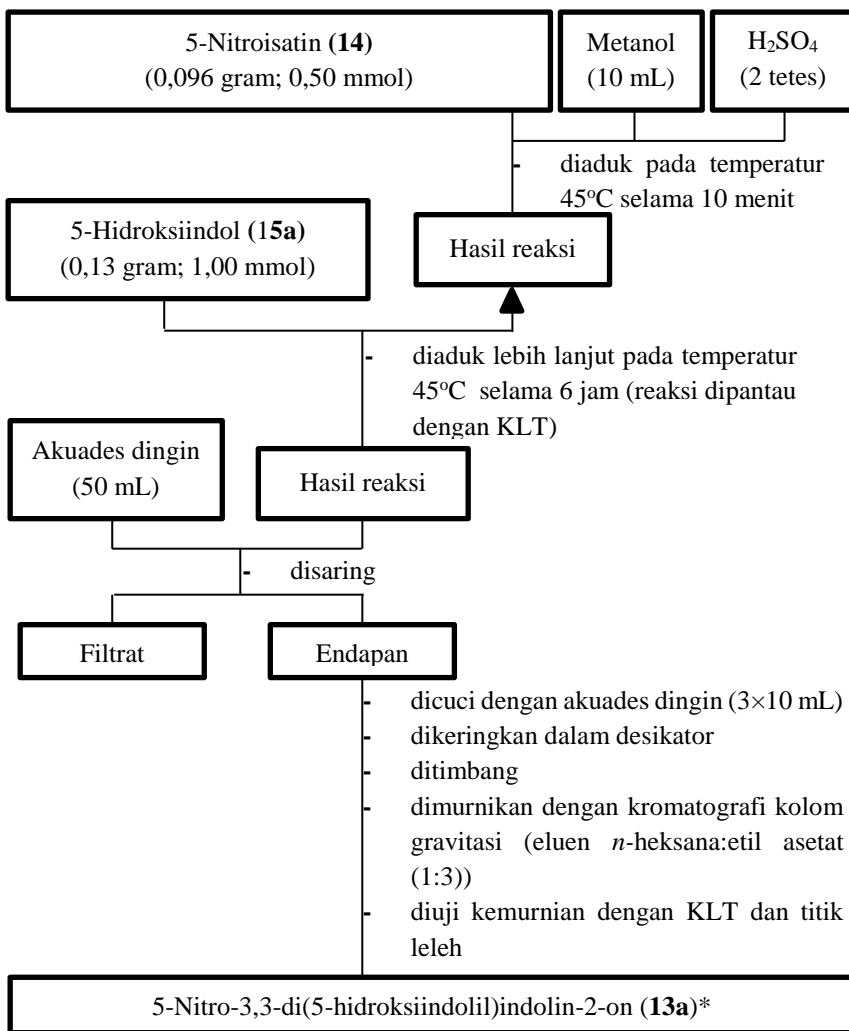
- Samosorn, S., Bremner, J.B., Ball, A., Lewis, K. (2006). Synthesis of functionalised 2-aryl-5-nitro-1 H -indoles and their activity as bacterial NorA efflux pump inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 857–865.
- Shanthi, G., Lakshmi, N.V., Perumal, P.T. (2009). A simple and eco-friendly synthesis of 3-indolyl-3-hydroxyoxindoles in aqueous media, ARKIVOC. 121–130.
- Sekularac, Gavriilo, M., Jasmina B., Nikolic P.P. (2014). Synthesis antimicrobial and antioxidative activity of some new isatin derivatives. *Journal of Chemistry*, 1347–1354.
- Shriner, R.L, Reynold, C.F., David, Y.C., and Terence, C.M., (1980), *The Systematic Identification of Organic Compounds* 5th Edition. New York: John Wiley and Sons, Inc.
- Solomons, T.W.G., Fryhle C.B. (2011). *Organic chemistry*. New Jersey: Jhon Willey & Sons.
- Supratman, U. (2010). *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*. Bandung: Widya Padjajaran.
- Tadros, M., Williams, V., Coleman, B. L., Mcgeer, A. J., Haider, S., Iacovides, H. (2013). Epidemiology and Outcome of Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Canadian Hospitals. *Journal of Chemsitry*, 8(9), 4–11.
- Teng, Y. O., Zhao, H.Y., Wang J., Liu H., Gao M. (2016). Synthesis and anti-cancer activity evaluation of 5-(2-carboxyethenyl)-isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 145–156.
- Ugale, V., Patel, H., Patel, B., Bari, S. (2017). Benzofurano-isatins: Search for antimicrobial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 389–396.
- Veluri, R., Oka, I., & Wagner-do, I. (2003). New Indole Alkaloids from the North Sea Bacterium *Vibrio parahaemolyticus*, 1520–1523.

- Vine, K.L., Matesic, L., Locke J.M., Ranson M. (2009). Cytotoxic and Anticancer Activities of Isatin and Its Derivatives . *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9, 397–414.
- Vogel, 1987. Text book of quantitative in organic analysis. *Fourth edition*. London: Longman group Limited.
- Weissberger, A., Taylor, C. (1972). The chemistry of heterocyclic compound. New York: Jhon Wiley & Sons.
- Zou, H.B., Zhang, L., Ouyang, J.F., Giulianotti, M.A., Yu, Y.P. (2011). Synthesis and biological evaluation of 2-indolinone derivatives as potential antitumor agents. *Europe Journal Medicine Chemistry*, 46, 5970-5977.
- Wei, L., Wang, Q., Liu, X. (1982). Application of thin-layer chromatography in quality control of Chinese medicinal preparations. *Qualitative analysis of some Chinese medicinal preparations of Chansu. Yaowu Fenxi Zazhi*, 288-291.
- Ziarani, Ghodsi, M., Moradi, R., Badieli, A., Lashgari, N., Moradi, B., Abolhasani, A. (2015a). Efficient green synthesis of 3, 3-di(indolyl)indolin-2-ones using sulfonic acid functionalized nanoporous SBA-Pr-SO₃H and study of their antimicrobial properties. *Journal of Taibah University for Science*, 9(4), 555–563.
- Ziarani, Ghodsi, M., Moradi, R., Lashgari, N. (2015b). Synthesis of chiral 3, 3-disubstituted oxindoles using isatin as starting material. *Tetrahedron Asymmetry*, 13–16.

LAMPIRAN

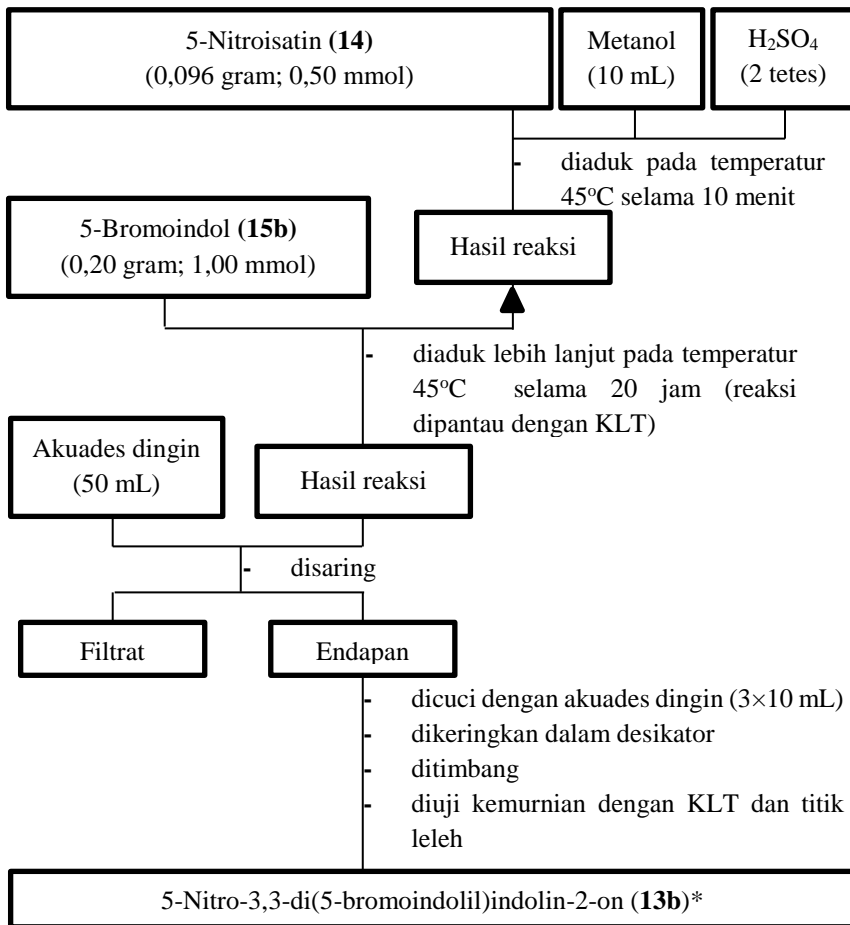
LAMPIRAN A.1 SKEMA KERJA

A.1 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (13a)



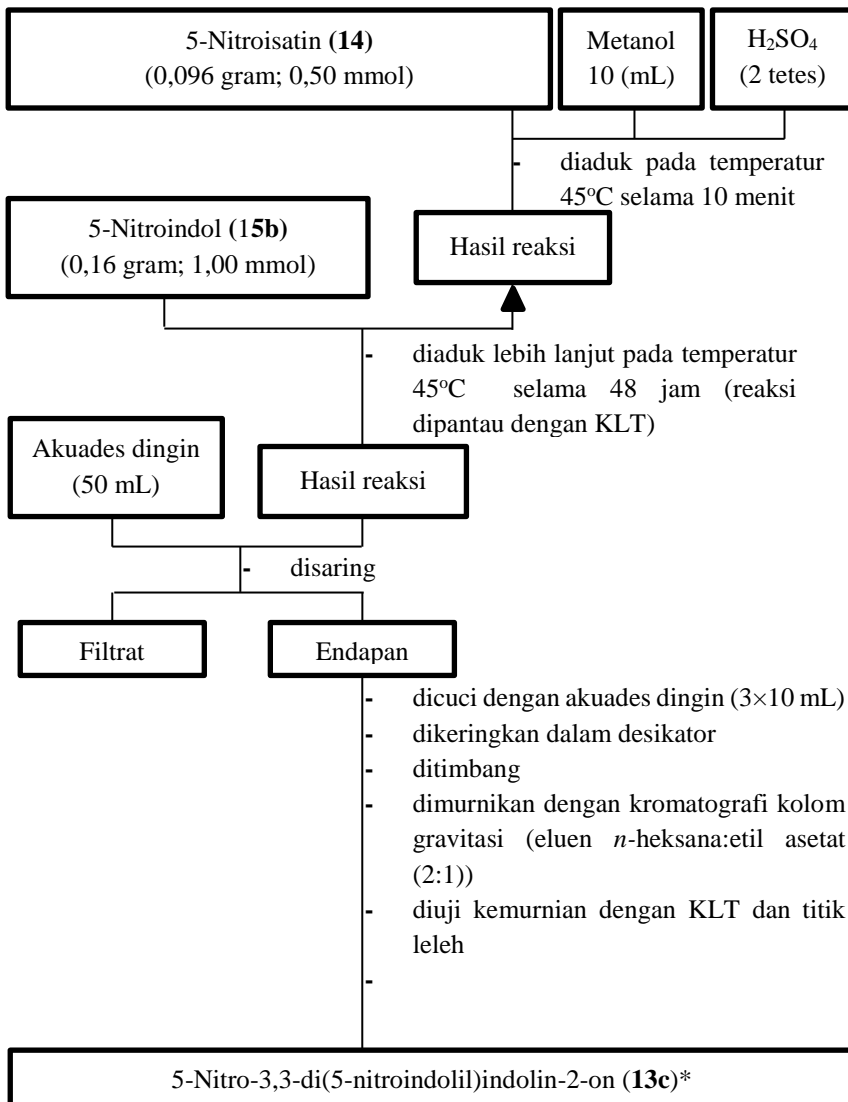
*Diidentifikasi dengan spektroskopi NMR (¹H, ¹³C) dan IR

A.2 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**13b**)



*Diidentifikasi dengan spektroskopi NMR (¹H, ¹³C) dan IR

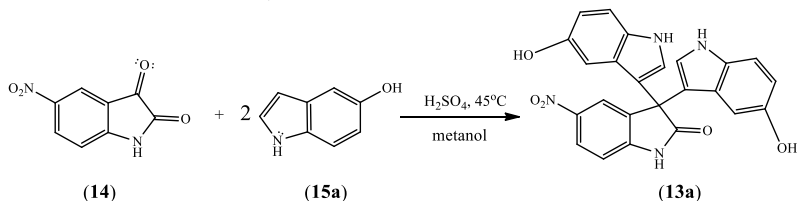
A.3 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)



*Diidentifikasi dengan spektroskopi NMR (¹H, ¹³C) dan IR

LAMPIRAN B. PERHITUNGAN RENDEMEN HASIL SINTESIS

B.1 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (13a)



Diketahui :

Mr $C_8H_4N_2O_4$ (**14**) = 192,13 g/mol

Mr C_8H_7NO (**15a**) = 133,15 g/mol

Mr $C_{24}H_{16}N_4O_5$ (**13a**) = 440,41 g/mol

Perhitungan :

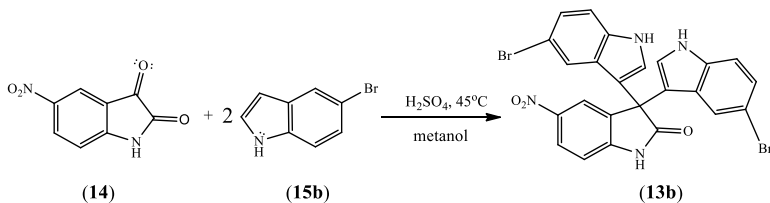
Senyawa	Masa teoritis	Mol
$C_8H_4N_2O_4$ (14)	0,096 gram	$\frac{0,096 \text{ g}}{192,13 \text{ g/mol}} = 0,50 \text{ mmol}$
C_8H_7NO (15a)	0,13 gram	$\frac{0,13 \text{ g}}{133,15 \text{ g/mol}} = 1,00 \text{ mmol}$

- Masa $C_{24}H_{16}N_4O_5$ (**13a**) hasil sintesis = 0,21 g
- Masa $C_{24}H_{16}N_4O_5$ (**13a**) setelah dilakukan pemurnian = 0,058 g
- Masa $C_{24}H_{16}N_4O_5$ (**13a**) yang terbentuk secara teoritis = 0,50 mmol = 0,5 mmol x 10^{-3} x 440,41 g/mol = 0,22 gram

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{massa hasil}}{\text{massa teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,058 \text{ gram}}{0,22 \text{ gram}} \times 100\% = 26 \%$$

B.2 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (13b)



Diketahui :

Mr C₈H₄N₂O₄ (14) = 192,13 g/mol

Mr C₈H₆BrN (15b) = 196,04 g/mol

Mr C₂₄H₁₄Br₂N₄O₃ (13b) = 566,20 g/mol

Perhitungan :

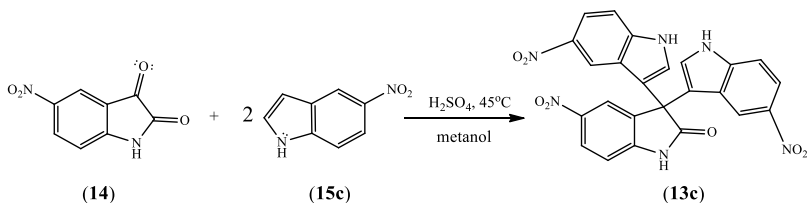
Senyawa	Masa teoritis	Mol
C ₈ H ₄ N ₂ O ₄ (14)	0,096 gram	$\frac{0,096 \text{ g}}{192,13 \text{ g/mol}} = 0,50 \text{ mmol}$
C ₈ H ₆ BrN (15b)	0,20 gram	$\frac{0,20 \text{ g}}{196,04 \text{ g/mol}} = 1,00 \text{ mmol}$

- Masa C₂₄H₁₄Br₂N₄O₃ hasil sintesis = 0,23 g
- Masa C₂₄H₁₄Br₂N₄O₃ (13b) yang terbentuk secara teoritis = 0,50 mmol = 0,5 mmol x 10⁻³ x 566,20 g/mol = 0,28 gram

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{massa hasil}}{\text{massa teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,23 \text{ gram}}{0,28 \text{ gram}} \times 100\% = 82 \%$$

B.3 Sintesis 5-nitro-3,3-di(5-nitroindolil)indolin-2-on (13c)



Diketahui :

Mr $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$ (14) = 192,13 g/mol

Mr $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (15c) = 162,15 g/mol

Mr $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_7$ (13c) = 498,40 g/mol

Perhitungan :

Senyawa	Masa teoritis	Mol
$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$ (14)	0,096 gram	$\frac{0,096 \text{ g}}{192,13 \text{ g/mol}} = 0,50 \text{ mmol}$
$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (15c)	0,16 gram	$\frac{0,16 \text{ g}}{162,15 \text{ g/mol}} = 1,00 \text{ mmol}$

Masa $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ tidak bereaksi = 0,0313 g

Masa eksperimen $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ yang bereaksi = 0,1622 - 0,0313 g
= 0,1309 g

Mol teoritis $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ yang bereaksi = 0,1309 g / 162,15 g/mol
= 0,81 mmol

- Masa $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_7$ hasil sintesis = 0,196 g
- Masa $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_7$ setelah dilakukan pemurnian = 0,132 g
- Masa $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_7$ yang terbentuk secara teoritis = $0,4 \times 10^{-3}$ mol x 498,40 g/mol = 0,20 gram

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{massa hasil}}{\text{massa teoritis}} \times 100\% = \frac{0,13 \text{ gram}}{0,20 \text{ gram}} \times 100\% = 65\%$$

RIWAYAT PENULIS



Penulis memiliki nama lengkap Trisna Bagu Firmansyah. Lahir di Tuban 15 Mei 1996, merupakan anak pertama dari pasangan Bapak Sutrisno, M.Pd. dan Ibu Sumarliyah, S.Pd. Penulis telah menempuh Pendidikan formal di MI Muhammadiyah 01 Sedayulawas Lamongan, MTs Muhammadiyah 03 Sedayulawas Lamongan, dan SMAN 02 Lamongan. Penulis mengikuti seleksi SNMPTN pada tahun 2014 dan diterima di Departemen Kimia, Fakultas Ilmu Alam, Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya dengan Nomor Registrasi Pokok 1414100043.

Penulis memiliki ketertarikan dalam menulis ilmiah dan melakukan riset aplikatif. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah melakukan penelitian mengenai absorpsi bau amis limbah industri pengolahan ikan menggunakan bahan alam (organik) di tahun 2017 dan mendapat penghargaan di dua perlombaan sebagai juara 2 (penyelenggara : Pemerintah Kab. Lamongan) dan juara 3 (penyelenggara : Departemen sistem perkapalan ITS). Penulis pernah mengusulkan sistem jual beli buah secara *online* dengan memperhitungkan sifat fisika dan kimia yang terkandung oleh buah di tahun 2018 dan mendapat penghargaan sebagai juara harapan 2 (penyelenggara : Departemen Ekonomi-Bisnis UNDIKHSIA Bali). Penulis juga memiliki ketertarikan dalam editing gambar/video. Penulis pernah bergabung dalam departemen Media dan Informasi HIMKA ITS tahun 2015, tim media 2nd *International Seminar on Chemistry (ISoC) ITS* dan *International Conference on Advanced Mechatronics, Inteligent Manufacture, and Industrial Automation*

(ICAMIMIA) ITS 2017. Dalam kegiatan sosial keagamaan, penulis pernah berkecimpung dalam Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah (IMM) sebagai ketua bidang (tahun 2016-2017) dan sebagai ketua umum (tahun 2017-2018).

Selain itu, penulis pernah melakukan kerja praktik di Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) tangerag sebagai asisten peneliti selama 1,5 bulan. Ketertarikan penulis dalam bidang kimia organik mengantarkan penulis untuk melakukan penelitian Tugas Akhir di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis dengan topik trisindolinae dibawah bimbingan Prof. Mardi Santoso, Ph.D. (tsv09@yahoo.com). Penulis dapat dihubungi melalui nomor 082332942854, email trisna.chemist.its@gmail.com, dan alamat website: www.dailychemist.wordpress.com