



SKRIPSI

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-HIDROKSIINDOLA

DIANA TRI WULAN
NRP. 0121154000025

Dosen Pembimbing
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2019



SKRIPSI

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-HIDROKSIINDOLA

DIANA TRI WULAN
NRP. 0121154000025

Dosen Pembimbing
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2019



SCRIPT

**SYNTHESIS OF THREE 5-HYDROXYINDOLE
DERIVATIVES**

**DIANA TRI WULAN
NRP. 0121154000025**

**Supervisor
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.**

**DEPARTMENT OF CHEMISTRY
FACULTY OF SCIENCES
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2019**

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-HIDROKSIINDOLA

SKRIPSI

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

Oleh:

DIANA TRI WULAN
NRP. 0121154000025

DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2019

LEMBAR PENGESAHAN

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-HIDROKSIINDOLA

SKRIPSI

Oleh:

DIANA TRI WULAN
NRP. 0121154000025

Surabaya, 27 Juni 2019

Menyetujui,
Dosen Pembimbing



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

Mengetahui,
Kepala Departemen Kimia



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

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-HIDROKSIINDOLA

Nama : Diana Tri Wulan
NRP : 0121154000025
Departemen : Kimia
Pembimbing : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan bakteri *Micobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang berbagai organ dalam tubuh terutama paru-paru. Resistensi obat TB lini pertama (*Multidrug-resistant Tuberculosis* (MDR-TB)) dan lini kedua (*Eextensively Drug Resisten Tuberculosis* (XDR-TB)) terhadap penderita TB mendorong untuk dikembangkan senyawa-senyawa antituberkulosis baru. Studi literatur menunjukkan bahwa trisindolina dapat dimanfaatkan sebagai *lead compounds* senyawa-senyawa antituberkulosis. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**), dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tiga trisindolina baru telah berhasil disintesis dengan mereaksikan masing-masing 5,7-dibromoisatin (**13a**), 7-kloroisatin (**13b**), dan 7-bromoisatin (**13c**) dengan 5-hidroksiindola (**11**) dalam pelarut metanol dan katalis asam sulfat pekat. Senyawa hasil sintesis yang diperoleh adalah 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**), dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) dengan rendemen masing-masing 96%, 52% dan 43%. Identifikasi struktur senyawa (**10a-c**) dilakukan dengan spektrometer massa resolusi tinggi (HRMS), NMR, dan IR.

Kata Kunci: 5,7-dibromoisatin, 7-bromoisatin, 7-kloroisatin, 5-hidroksiindol, trisindolina.

SYNTHESIS OF THREE 5-HYDROXYINDOLE DERIVATIVES

Name : Diana Tri Wulan
NRP : 0121154000025
Department : Chemistry
Supervisor : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

ABSTRACT

Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Micobacterium tuberculosis* which can attack various organs in the body, especially lung. Resistance to first-line TB drugs (Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB)) and second-line (Extensively Drug Resisten Tuberculosis (XDR-TB)) to TB patients encourages new antituberculosis compounds the develop. Literature studies show that trisindoline can be used as the lead compounds for antituberculosis compounds. Therefore, in this study the synthesis of 5,7-dibromo-3,3-di (5-hydroxyindolyl)indolin-2-on (**10a**), 7-chloro-3,3-di (5-hydroxyindolyl) indolin-2-on (**10b**) and 7-bromo-3,3-di (5-hydroxyindolyl) indolin-2-on (**10c**) was carried out. The result showed that three new trisindoline were successfully synthesized by reacting each of 5,7-dibromoisatin (**13a**), 7-chloroisatin (**13b**), dan 7-bromoisatin (**13c**) and with 5-hydroxyindole (**11**) in methanol solvent and concentrated sulfuric acid as catalyst. The synthesized compounds obtained were 5,7-dibromo-3,3-di (5-hydroxyindolyl)indolin-2-on (**10a**), 7-chloro-3,3-di (5-hydroxyindolyl) indolin-2-on (**10b**) and 7-bromo-3,3-di (5-hydroxyindolyl) indolin-2-on (**10c**) with a yield of 96%, 52%, dan 43% respectively. Identification of the structure of the compounds (**10a-c**) was carried out with high resolution mass spectrometer (HRMS), NMR, and IR.

Keywords: 5,7-dibromoisatin, 7-bromoisatin, 7-kloroisatin, 5-hydroxyindole, trisindoline.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang selalu melimpahkan rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi yang berjudul “**Sintesis Tiga Turunan 5-Hidroksiindola**”. 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 pembimbing yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama proses penelitian dan penyusunan naskah.
2. Dr. Hendro Juwono, M.Si selaku dosen wali atas arahnya dalam pengambilan mata kuliah Skripsi.
3. Prof. Dr. Didik Prasetyoko, M.Sc., selaku Kepala Departemen Kimia yang telah memberikan fasilitas hingga naskah Skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Prof. Taslim Ersam, MS., selaku Kepala Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis yang telah memberikan banyak nasehat kepada penulis.
5. Bapak Khansy Haekal dari Universitas Padjadjaran atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrometer massa resolusi tinggi (HRMS).
6. Ibu Lidya Tumewu dari Universitas Airlangga atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrometer NMR
7. Bapak Erfan dari Departemen Kimia Institut Teknologi Sepuluh Nopember atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrometer FTIR
8. Ibu dan kakak-kakak saya yang selalu memberikan semangat, dukungan dan doa.
9. Mbak First, Mas Rizky, Mbak Rose, Mas Fahmi, Mbak Putri, Mbak Retno, Mbak Putri, Mbak Ina, Mbak Yuli, Mbak Devi, Pak Theo, Pak Joe dan Pak Muda yang telah banyak

membantu penulis selama proses penelitian di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis.

10. Riska, Prisna, Febri dan Zulqur selaku teman seperjuangan penulis yang telah banyak membantu penulis selama proses penelitian dan penulisan naskah.
11. Anne, Ria, Anugrah, Ichsan, Nofri, teman-teman seperjuangan penulis selama proses penelitian di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis.
12. Alfi, Diajeng, Dewi, Camelia, Liyana, Mila, Shindy, Devy, Siska, Sintia dan Effy yang selalu memberi semangat, dukungan dan doa untuk penulis.
13. Teman-teman Goldschmidt yang telah menjadi keluarga baru penulis selama perkuliahan.
14. Semua pihak yang mendukung terselesainya naskah ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan naskah Skripsi ini tidak lepas dari kekurangan. Penulis mengharapkan saran yang membangun untuk perbaikan lebih lanjut. Semoga naskah Skripsi ini bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya, 27 Juni 2019

Penulis

Bismillahirrahmanirrahim

*Karya ini saya persembahkan untuk Ibu, Kakak-kakak,
keluarga besar dan teman-teman saya*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Indola (14).....	7
2.2 Isatin (19a).....	9
2.3 Pemisahan dan Pemurnian Hasil Sintesis.....	12
2.4 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis.....	13
2.4.1 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer NMR.....	13
2.4.2 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer Inframerah.....	14
2.4.3 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer Massa.....	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1 Alat.....	19
3.2 Bahan.....	19
3.3 Prosedur.....	19
3.3.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksi indolil)indolin-2-on (10a).....	19
3.3.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksi indolil)indolin-2-on (10b).....	20
3.3.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksi indolil)indolin-2-on (10c).....	21

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
4.1	Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (10a)	23
4.2	Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin- 2-on (10b)	32
4.3	Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (10c)	39
BAB V	KESIMPULAN.....	51
5.1	Kesimpulan.....	51
5.2	Saran.....	51
	DAFTAR PUSTAKA.....	53
	LAMPIRAN.....	57
	RIWAYAT PENULIS.....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar	1.1	Analisis retrosintesis target molekul (10a-c)	5
Gambar	2.1	Reaksi gugus karbonil C3 pada isatin..	11
Gambar	4.1	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a)	23
Gambar	4.2	Hasil uji kemurnian 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a) hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi.....	24
Gambar	4.3	Spektrum massa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a) hasil sintesis.....	26
Gambar	4.4	Spektrum ¹ H NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a) hasil sintesis.....	27
Gambar	4.5	Spektrum inframerah 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a) hasil sintesis.....	28
Gambar	4.6	Spektrum ¹³ C NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a) hasil sintesis.....	29
Gambar	4.7	Usulan mekanisme reaksi pembentukan trisindolina (10a-c)	31
Gambar	4.8	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b)	32
Gambar	4.9	Hasil KLT pemurnian hasil reaksi 7-kloroisatin (13b) dan 5-hidroksiindola (11)	33
Gambar	4.10	Hasil uji kemurnian 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b) hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi.....	34

Gambar	4.11	Spektrum massa 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b) hasil sintesis.....	36
Gambar	4.12	Spektrum ¹ H NMR 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b) hasil sintesis.....	37
Gambar	4.13	Spektrum inframerah 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b) hasil sintesis.....	38
Gambar	4.14	Spektrum ¹³ C NMR 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b) hasil sintesis.....	39
Gambar	4.15	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c).....	40
Gambar	4.16	Hasil KLT pemurnian hasil reaksi 7-bromoisatin (13c) dan 5-hidroksiindola (11).....	41
Gambar	4.17	Hasil uji kemurnian 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c) hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi.....	41
Gambar	4.18	Spektrum massa 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c) hasil sintesis.....	43
Gambar	4.19	Spektrum ¹ H NMR 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c) hasil sintesis.....	45
Gambar	4.20	Spektrum inframerah 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c) hasil sintesis.....	46
Gambar	4.21	Spektrum ¹³ C NMR 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c) hasil sintesis.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Aktifitas penghambatan senyawa turunan isatin (28a-f) terhadap bakteri <i>M. tuberculosis</i> H37Rv.....	12
Tabel 2.2	Data pergeseran kimia (δ) ^1H NMR.....	14
Tabel 2.3	Data pergeseran kimia (δ) ^{13}C NMR.....	14
Tabel 2.4	Data gugus fungsi dan bilangan gelombang dalam spektrum serapan inframerah.....	15
Tabel 4.1	Perbandingan data spektrum massa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a) hasil analisis dan hasil perhitungan.....	25
Tabel 4.2	Perbandingan data spektrum massa 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b) hasil analisis dan hasil perhitungan.....	34
Tabel 4.3	Perbandingan data spektrum massa 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c) hasil analisis dan hasil perhitungan.....	42
Tabel 4.4	Perbandingan data ^1H NMR indolin-2-on (10a-c).....	44
Tabel 4.5	Perbandingan data ^{13}C NMR indolin-2-on (10a-c).....	48

DAFTAR LAMPIRAN

A.	Skema Kerja.....	57
A.1	Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksi indolil)indolin-2-on (10a).....	57
A.2	Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (10b).....	58
A.3	Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (10c).....	59
B.	Perhitungan Rendemen Hasil Sintesis.....	60
B.1	Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksi indolil)indolin-2-on (10a).....	60
B.2	Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (10b).....	61
B.3	Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil) indolin-2-on (10c).....	62

BAB I

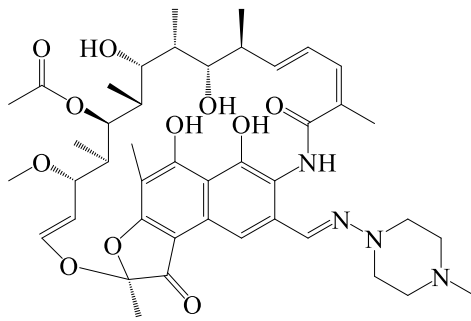
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

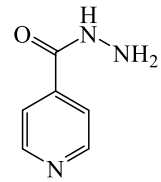
Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *Micobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang berbagai organ dalam tubuh terutama paru-paru. Tuberkulosis diperkirakan sudah ada sejak 5000 tahun sebelum masehi (Kemenkes RI, 2015). Penyakit tuberkulosis pertama kali ditemukan oleh Koch pada tanggal 24 Maret 1882 ketika meneliti kerangka manusia yang terinfeksi bakteri *Micobacterium tuberculosis*, sehingga tanggal 24 Maret diperingati sebagai hari tuberkulosis sedunia. Penyakit TB merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2017 memperkirakan jumlah penderita TB didunia mencapai 10 juta orang dengan 5,8 juta diantaranya adalah laki-laki, 3,2 juta adalah perempuan dan 1 juta adalah anak-anak. Jumlah kematian yang disebabkan oleh TB diperkirakan sebanyak 1,5 juta orang dengan 1,2 juta diantaranya adalah penderita TB dengan HIV negatif dan 300.000 penderita dengan HIV positif pada tahun yang sama (*World Health Organization*, 2018).

Pengobatan TB dilakukan dengan pemberian obat lini pertama TB yaitu rifampisin (RIF) **(1)**, Isoniazid (INH) **(2)**, etambutol (EMB) **(3)** dan pirazinamida (PZA) **(4)** (Irianti dan Kuswandi, 2016). Pengobatan TB membutuhkan waktu enam bulan, dengan lamanya waktu pengobatan tersebut dapat menimbulkan efek samping berupa munculnya resistensi terhadap obat TB lini pertama atau biasa disebut sebagai *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB) (Desai dkk., 2016). Bakteri penyebab MDR-TB ini adalah *strain* bakteri *M. tuberculosis*. Munculnya MDR-TB ini memicu penggunaan obat TB lini kedua seperti streptomisin **(5)**, etionamid **(6)** dan sikloserin **(7)** (Irianti dan Kuswandi, 2016). *Extensively drug resisten tuberculosis* (XDR-TB) muncul ketika bakteri *M. tuberculosis* juga resisten terhadap obat TB lini kedua (Irianti dan Kuswandi, 2016). Hal tersebut mendorong penelitian lebih

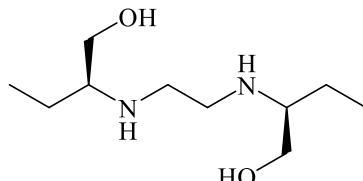
lanjut untuk menemukan obat TB terbaru yang dapat mengatasi MDR-TB dan XDR-TB.



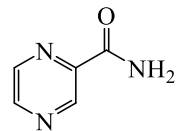
(1)



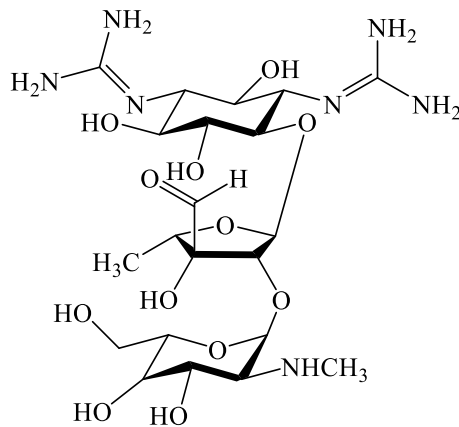
(2)



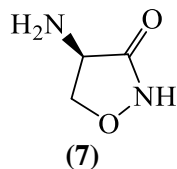
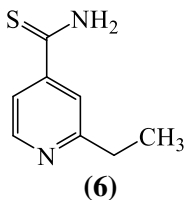
(3)



(4)

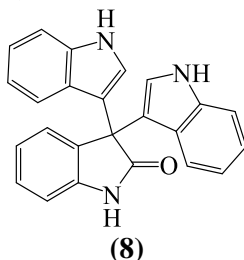


(5)



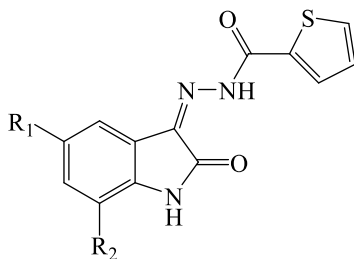
Trisindolina atau 3,3-di(indolil)indolin-2-on (**8**) merupakan antibiotik dengan struktur trimer indola yang diisolasi dari kultur bakteri *Vibrio sp.* yang berasal dari *sponge* laut *Hyrtios altum*. Trisindolina (**8a**) memiliki bioaktivitas untuk menghambat pertumbuhan bakteri seperti *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus* (Kobayashi dkk., 1994). Veluri dkk. (2003) juga berhasil mengisolasi 3,3-diindolilindolin-2-on dari kultur bakteri *Vibrio parahaemolyticus* yang ditemukan di Laut Utara.

Annuur dkk. (2018) mensintesis trisindolina (**8**) dan menguji bioaktivitasnya dalam menghambat bakteri *M. tuberculosis* H37Rv. Hasil pengujian bioaktivitas yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa (**8**) aktif sebagai antituberkulosis dengan nilai MIC sebesar <25 µg/mL. Berdasarkan uji bioaktivitas tersebut menunjukkan bahwa trisindolina (**8**) dapat disarankan sebagai *lead compound* senyawa-senyawa *antimycobacterium tuberculosis*.



Fahmi, dkk. (2018) mensintesis senyawa turunan isatin hidrazida (**9a-d**) dan menguji bioaktivitasnya terhadap bakteri *M. tuberculosis*. Hasil uji bioaktivitas menunjukkan bahwa senyawa **9a** dan **9c** memiliki bioaktivitas yang sama untuk menghambat bakteri *M. tuberculosis*. Urutan kemampuan

senyawa (**9a-d**) untuk menghambat bakteri *M. tuberculosis* adalah **9d**>**9b**>**9a**=**9c**. Berdasarkan hasil uji bioaktivitas tersebut menunjukkan bahwa dengan adanya gugus halogen (Cl dan Br) pada struktur C5 dan C7 unit isatin dapat meningkatkan aktivitas penghambatan terhadap bakteri *M. tuberculosis*.



(**9a-d**)

Isatin hidrazina	R ₁	R ₂
(9a)	H	H
(9b)	Cl	H
(9c)	Br	H
(9d)	Br	Br

Studi literatur yang dilakukan mendapatkan bahwa trisindolina baru berupa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) belum pernah disintesis sehingga aktivitasnya sebagai antituberkulosis belum pernah diungkap. Ketiga senyawa (**10a-c**) disarankan dapat disintesis dengan pendekatan analisa retrosintesis seperti dapat dilihat pada Gambar 1.1.

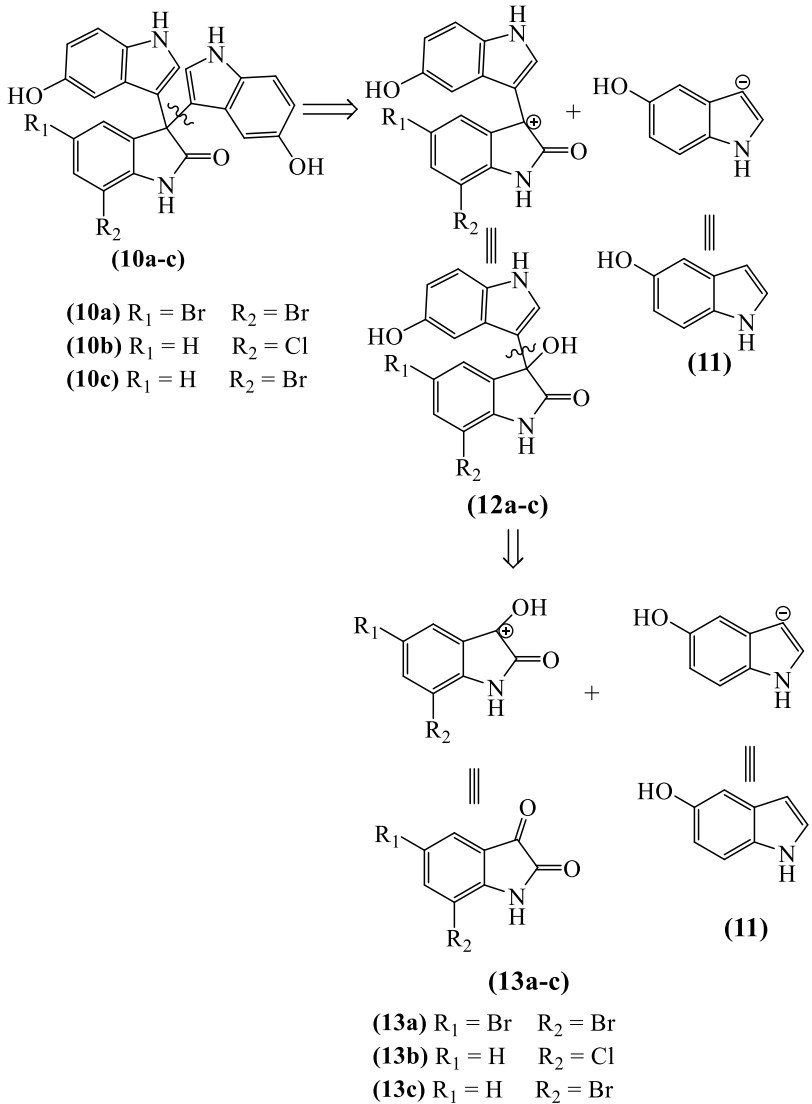
1.2 Rumusan Masalah

Sehubungan dengan latar belakang diatas, rumusan masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana mensintesis tiga senyawa dari turunan 5-hidroksiindola (**11**) yaitu 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) dengan

pendekatan analisa retrosintesis seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.1.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis tiga senyawa turunan 5-hidroksiindola (**11**) yaitu 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) dengan pendekatan analisa retrosintesis seperti dapat dilihat pada Gambar 1.1.

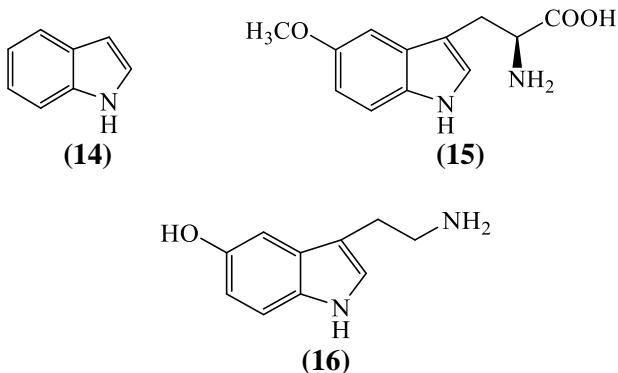


Gambar 1.1. Analisis retrosintesis target molekul **(10a-c)**.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Indola (14)

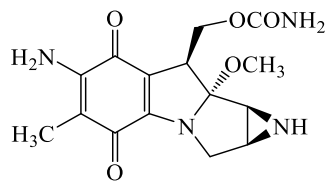
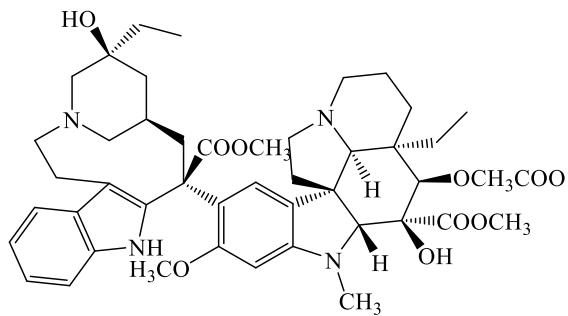
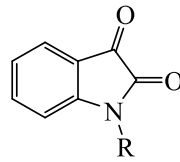
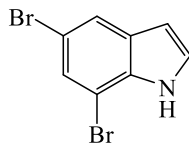
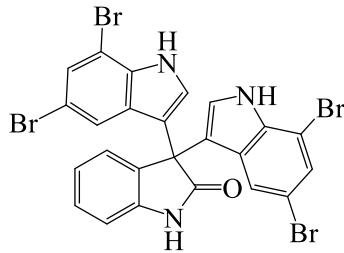
Indola (14) merupakan senyawa heterosiklik yang tersusun dari cincin benzena dan pirola yang berikatan pada posisi C2 dan C3 dari cincin pirola. Indola (14) ditemukan sebagai senyawa bahan alam pada tanaman *Robinia pseudacacia*, bunga melati, kayu *Celtis reticulosa* (Sumpter dan Miller, 1954). Cincin indola (14) ditemukan dalam asam amino triptofan (15) yang berfungsi sebagai penyusun protein dan prekursor biosintesis dari neurotransmitter serotonin (16) (de Sa dkk., 2009).

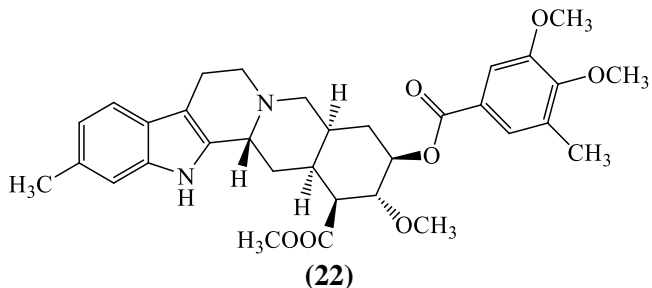


Reaksi substitusi aromatik elektrofilik merupakan reaksi utama pada indola (14). Posisi C3 indola (14) memiliki densitas elektron tertinggi dibandingkan posisi yang lain (Chadha dan Silakari, 2017). Reaksi substitusi elektrofilik aromatik pada indola (14) diterapkan dalam sintesis 3,3-di(5,7-dibromoindolil)indolin-2-on (17) yang melibatkan reaksi dari 5,7-dibromoindola (18) dan isatin (19a) (Mustikasari dan Santoso, 2013).

Senyawa-senyawa turunan indola (14) menunjukkan aktivitas biologis yang bervariasi, contohnya senyawa antikanker vinblastina (20) dan mitomisin C (21), dan senyawa antihipertensi reserpin (22) (Inman dan Moody, 2013). Senyawa turunan indola yang digunakan dalam penelitian ini

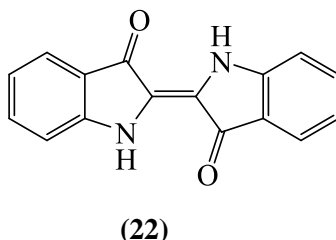
adalah 5-hidroksiindola (**11**) yang merupakan padatan berwarna putih dengan massa relatif 133,15 g/mol dan titik didih 106-108°C (Chemical Book, 2019).

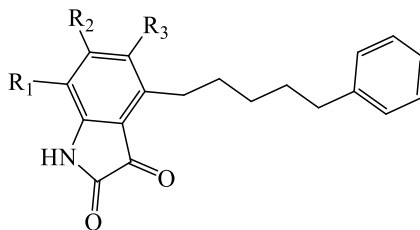




2.2 Isatin (19a)

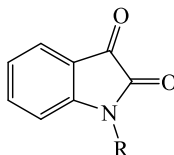
Isatin (**19a**) merupakan senyawa heterosiklik turunan indola (Vandana dkk., 2017). Isatin (**19a**) pertama kali ditemukan oleh Erdman dan Laurent pada tahun 1841 sebagai senyawa hasil dari oksidasi zat warna indigo (**23**). Isatin (**19a**) ditemukan sebagai senyawa bahan alam pada tanaman genus *Isatis*, juga ditemukan sebagai hasil sekresi kelenjar parotid katak bufo. Isatin tersubstitusi juga ditemukan dalam tanaman, seperti melosatin A (**24a**), B (**24b**), C (**24c**), dan D (**24d**) yang diisolasi dari tanaman *Melochia tometosa* (Da Silva dkk., 2001). Isatin (**19a**) juga ditemukan dalam otak, jantung, hati dan darah mamalia dengan konsentrasi yang bervariasi. Medevdev dkk. (2007) menyatakan bahwa hasil metabolisme isatin (**19a**) diekskresikan dalam bentuk urin.



**(24a-d)**

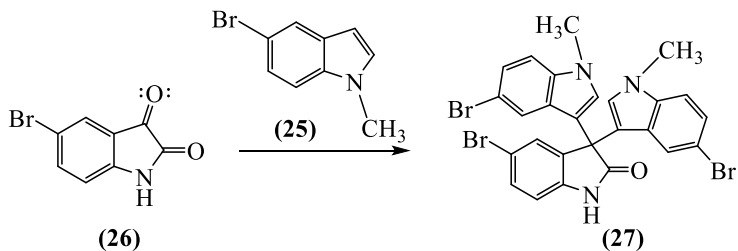
	R ₁	R ₂	R ₃
A (24a)	H ₃ CO	H ₃ CO	H
B (24b)	H	H	H
C (24c)	H ₃ CO	H	H
D (24d)	H ₃ CO	H ₃ CO	OH

Reaksi *N*-alkilasi merupakan reaksi yang utama dan paling sering digunakan pada isatin (**19a**). Reaksi *N*-alkilasi dapat dilakukan via reaksi substitusi menggunakan basa (seperti natrium etoksida, kalium karbonat atau natrium hidrida) dengan alkil halida dalam pelarut DMF atau etanol menjadi *N*-alkilisatin (**19b**) (Pakravan dkk., 2013). Isatin (**19a**) juga bereaksi dengan nukleofil pada gugus karbonil C3 menggunakan katalis seperti asam sulfat. Contoh reaksi gugus karbonil C3 pada isatin (**19a**) adalah reaksi antara 5-bromo-*N*-metilindola (**25**) dengan 5-bromoisatin (**26**) yang menghasilkan 3,3-di(5-bromo-*N*-metilindolil)-5-bromoindolin-2-on (**27**) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 2.1 (Mustikasari dan Santoso, 2012).



R = alkil

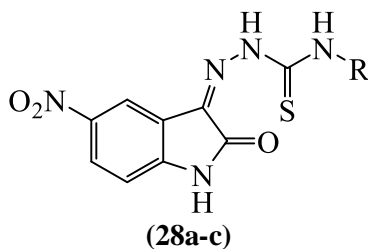
(19b)



Gambar 2.1. Reaksi gugus karbonil C3 pada isatin

Turunan isatin yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5,7-dibromoisatin (**13a**), 7-kloroisatin (**13b**), dan 7-bromoisatin (**13c**). Senyawa 5,7-Dibromoisatin (**13a**) ($C_8H_3Br_2NO_2$) merupakan padatan jingga dengan massa relatif 304,93 g/mol dan titik leleh 250-255 °C (Chemical Book, 2019). Senyawa 7-Kloroisatin (**13b**) ($C_8H_4ClNO_2$) merupakan padatan jingga dengan massa relatif 181,58 g/mol dan titik leleh 187-191 °C (Chemical Book, 2019). Senyawa 7-Bromoisatin (**13c**) ($C_8H_4BrNO_2$) merupakan padatan coklat dengan massa relatif 226,03 dan titik leleh 199 °C (Chemsrc, 2019).

Karali dkk. (2007) melaporkan turunan isatin (**28a-c**) memiliki bioaktifitas sebagai inhibitor bakteri *M. tuberculosis* H37Rv dengan IC_{50} seperti yang dapat dilihat pada Tabel 2.1.



Tabel 2.1. Aktifitas penghambatan senyawa turunan isatin (28a-c) terhadap bakteri *M. tuberculosis* H37Rv

Senyawa	R	IC ₅₀ (µg/mL)
(28a)	sikloheksil	4,74
(28b)	<i>p</i> -metilbenzil	2,45
(28c)	<i>p</i> -bromobenzil	2,59

2.3 Pemisahan dan Pemurnian Hasil Sintesis

Hasil sintesis tidak selalu diperoleh dalam bentuk murni yang disebabkan oleh terbentuknya hasil samping atau terdapatnya pereaksi yang tidak tuntas bereaksi. Metode ekstraksi dalam corong pisah dapat digunakan untuk memisahkan hasil reaksi berwujud cairan setelah ditambahkan air. Hasil reaksi tersebut dikocok dalam corong pisah sehingga terbentuk fase air dan fase organik yang mengandung hasil sintesis. Pemisahan hasil sintesis dengan penyaringan dilakukan jika hasil sintesis berwujud padatan, sedangkan komponen lain berwujud cairan. Metode ini biasanya diikuti dengan pencucian hasil sintesis dengan air untuk menghilangkan garam anorganik yang masih tertinggal dalam padatan hasil sintesis (Vogel, 1989).

Pemurnian hasil sintesis sering dilakukan dengan kromatografi kolom yang merupakan salah satu jenis kromatografi yang terdiri dari kolom berbentuk tabung kaca yang didalamnya diisi fase diam seperti silika gel dan fase gerak berupa pelarut organik (eluen). Campuran hasil sintesis yang dimurnikan mempunyai interaksi yang bervariasi dengan fase diam dan fase gerak sehingga dapat terpisah (Bajpai dkk., 2016). Hasil pemisahan dengan kromatografi kolom seringkali dipantau dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan fase diam berupa plat silika gel dan fase gerak berupa pelarut (eluen) (Coskun, 2016). Cara kerja dari KLT adalah dengan menotolkan fraksi-fraksi hasil kromatografi kolom di bagian ujung bawah plat KLT dengan bantuan pipa kapiler, kemudian dielusi dalam *chamber* yang telah diisi dengan eluen yang

sesuai. Plat KLT kemudian dikeluarkan dari *chamber*, dikeringkan dan dilihat nodanya dengan penampak noda seperti uap iodin dan sinar UV pada panjang gelombang 254 dan 365 nm (Bajpai dkk., 2016). Fraksi-fraksi murni dari komponen yang diinginkan digabung dan diuapkan pada tekanan rendah (Kondeti dkk., 2014).

Uji kemurnian hasil sintesis dapat dilakukan dengan KLT dan titik leleh. Senyawa murni ditandai dengan adanya satu noda dalam kromatogram KLT, dan senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh sebesar 1-2°C (Hart, 2012).

2.4 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis

2.4.1 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer NMR

Spektrometer NMR merupakan peralatan utama yang digunakan dalam identifikasi struktur senyawa organik yang didasarkan pada penyerapan frekuensi radio oleh inti atom (Macomber, 1998; Silverstein dkk., 2005). Beberapa inti atom dapat dideteksi dan dipelajari dengan NMR, tetapi secara umum NMR digunakan untuk mendeteksi inti atom hidrogen (^1H) dan karbon (^{13}C) (Pavia dkk., 2001).

Prinsip kerja spektrometer NMR adalah sampel dalam tabung NMR ditempatkan di antara medan magnet dan diberi frekuensi radio. Medan magnet dan frekuensi yang diberikan oleh alat akan diserap oleh inti atom sampel. Energi yang diserap oleh inti atom tersebut diterima oleh detektor dan ditampilkan sebagai spektra NMR (Pavia dkk., 2001).

Pengukuran spektrum ^1H dan ^{13}C NMR umumnya menggunakan tetrametilsilan (TMS/ $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$) sebagai standar. TMS memiliki titik didih yang rendah (26,5 °C) sehingga mudah diuapkan atau dihilangkan dari sampel setelah pengujian NMR. TMS juga memberikan satu sinyal tajam karena hidrogen dan karbon dalam TMS memiliki lingkungan yang sama (Field dkk., 2010). Data pergeseran kimia (δ) ^1H dan ^{13}C pada spektrometer NMR disajikan dalam dalam Tabel 2.2 dan 2.3.

Tabel 2.2 Data pergeseran kimia (δ) ^1H NMR

Jenis Proton	δ (ppm)	Jenis Proton	δ (ppm)
RCH_3	0,7-1,3	FCH	4,2-4,8
RCH_2R	1,2-1,4	ICH	2,0-4,0
R_3CH	1,4-1,7	BrCH	2,7-4,1
RCOCH_3	2,1-2,4	ClCH	3,1-4,1
ArCH_3	2,3-2,7	RCHO	9,0-10,0
ROCH_3	3,2-3,8	RCOOH	11,0-12,0
$\text{RC}=\text{CH}_2$	4,5-6,5	RSH	1,0-4,0
ArH	6,5-8,0	RNH	0,5-4,0
$\text{RC}\equiv\text{CH}$	1,7-2,7	ROH	0,5-5,0

Tabel 2.3 Data pergeseran kimia (δ) ^{13}C NMR

Jenis Karbon	δ (ppm)	Jenis Karbon	δ (ppm)
RCH_3	8-30	C-O	40-80
R_2CH_2	15-55	$\text{C}\equiv\text{C}$	65-90
R_3CH	20-60	$\text{C}=\text{C}$	100-150
C-I	0-40	$\text{C}\equiv\text{N}$	110-140
C-Br	25-65	$\text{RCOOR},$ RCOOH	155-185
C-N	30-65	RCONH_2	155-185
C-Cl	35-80	$\text{RCHO},$ RCOR	185-220

(Pavia dkk., 2001)

2.4.2 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer

Inframerah

Spektrometer inframerah merupakan suatu peralatan yang digunakan untuk menentukan gugus fungsi dan mengetahui informasi struktur suatu senyawa organik (Dachriyanus, 2004). Spektrum absorpsi inframerah berada pada rentang bilangan gelombang antara $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ (panjang gelombang $2,5\text{-}15\text{ }\mu\text{m}$) (Pavia dkk., 2001). Spektrum inframerah didasarkan pada perbedaan vibrasi molekul yang bergantung pada karakteristik atom dan ikatan pada gugus fungsi molekul tersebut sehingga menghasilkan serapan inframerah yang khas dalam spektrum

inframerah (Vogel, 1989; Solomons dan Fryhle, 2011). Prinsip kerja dari spektrometer inframerah adalah dengan melewati frekuensi inframerah pada sampel sehingga sampel tersebut menyerap frekuensi inframerah, kemudian frekuensi inframerah yang tidak diserap oleh sampel selanjutnya dideteksi atau dibaca oleh detektor dan diukur sebagai persen transmittan (Dachriyanus, 2004).

Spektrum inframerah tersusun atas persen transmittan pada sumbu-y dan sumbu-x-nya merupakan bilangan gelombang (cm^{-1}). Persen transmittan merupakan jumlah frekuensi yang tidak diserap oleh sampel, sedangkan bilangan gelombang merupakan banyaknya gelombang per sentimeter. Semakin besar bilangan gelombang maka semakin besar frekuensi gelombang, dan semakin besar pula frekuensi yang diserap oleh ikatan dalam senyawa sampel sehingga persen transmittannya semakin kecil (Solomons dan Fryhle, 2011). Data gugus fungsi dan bilangan gelombang dalam spektrum inframerah dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4. Data gugus fungsi dan bilangan gelombang dalam spektrum serapan inframerah

Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm^{-1})	Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm^{-1})
C-H (alifatik)	2700-3000	C=N	1590-1660
C-H (aromatik)	3000-3100	C-C	750-1100
O-H	3300-3700	C=C	1620-1670
S-H	2570-2600	C \equiv N	2100-2250
N-H	3300-3370	CH ₃ -, -CH ₂ -	2100-2250
C-O	1000-1050	C-F	1000-1400
C=O (aldehida)	1720-1740	C-Cl	600-800
C=O (keton)	1705-1725	C-Br	500-600
C=O (ester)	1700-1750	C-I	500

(Vogel, 1989)

2.4.3 Identifikasi Struktur dengan Spektrometer Massa

Spektrometer massa adalah suatu teknik untuk mengukur massa molekul dari suatu molekul dan untuk mengetahui struktur molekul dengan mengukur massa dari setiap fragmen yang dihasilkan dari molekul ketika molekul tersebut terpecah menjadi fragmen-fragmen (McMurry, 2008).

Spektrometer massa *electrospray ionization* (MS-ESI) merupakan salah satu jenis spektrometer massa, dan pertama kali dikembangkan oleh Fenn pada tahun 1989 untuk menganalisa massa molekul dari protein. Penggunaan MS-ESI selanjutnya berkembang tidak hanya untuk polimer dan biopolimer, tetapi juga untuk menganalisis molekul polar yang lebih sederhana (De Hoffmann dan Stroobant, 2011; Han dan Gross, 2003).

Prinsip kerja MS-ESI adalah memasukkan sampel dalam bentuk larutan ke sumber ion melalui kapiler yang dikelilingi oleh aliran gas nitrogen atau gas nebula. Ujung kapiler dipertahankan pada potensial tinggi yang terhubung dengan elektroda. Larutan keluar dari kapiler dalam bentuk tetesan aerosol bermuatan (Silverstein dkk., 2005), kemudian pelarut dari tetesan aerosol tersebut menguap (desolvasi) dengan cepat sehingga ion sampel bermuatan menjadi terkonsentrasi (Field dkk., 2010). Ion sampel yang terbentuk kemudian mengalami pemisahan berdasarkan rasio massa terhadap muatan (m/z) yang terdeteksi oleh detektor dari spektrometer massa (Silverstein dkk., 2005)

Spektrum massa yang diperoleh dari pengukuran dengan spektrometer massa berupa sebuah diagram dengan sumbu-x merupakan m/z yang menunjukkan massa per muatan dari fragmen yang terdeteksi dan sumbu-y menunjukkan persentase kelimpahan relatif fragmen ion yang terdeteksi dalam molekul yang diuji (Solomons dan Fryhle, 2011).

MS-ESI memiliki dua jenis ionisasi yaitu ionisasi positif dan ionisasi negatif. Puncak-puncak ion molekul yang sering muncul dalam spektrum massa ionisasi positif dalam bentuk $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$, $[M + K]^+$, $[M + H]^+$. Puncak-puncak ion molekul yang sering muncul dalam spektrum massa ionisasi

negatif dalam bentuk $[M - H]^-$, $[M + {}^{35}\text{Cl}]^-$, $[M + {}^{37}\text{Cl}]^-$, $[M - H]^-$. Apabila puncak ion molekul dalam bentuk $[M + H]^+$ maka massa ion molekul merupakan nilai puncak pada spektrum ditambah dengan massa satu atom hidrogen (Eichhorn dan Knepper, 2001).

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah neraca analitik Fujitsu FS-AR210, kaca arloji, pengaduk kaca, spatula, gelas beaker, *magnetic stirrer*, *hotplate stirrer*, plat KLT, *chamber* KLT, pinset, corong, kertas saring Whatman No. 42, desikator, vial, pipet tetes, pipet ukur, propipet, labu erlenmeyer, lemari asam, kolom kromatografi, alat ukur titik leleh Fischer John, spektrometer FT-IR Shimadzu 8400S, lampu UV (panjang gelombang 254 dan 365 nm), spektrometer NMR Jeol *Resonance* (400 MHz), dan spektrometer massa Waters Q-TOF Xevo.

3.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah 5,7-dibromoisatin (**13a**) (Aldrich 1001361021), 7-kloroisatin (**13b**) (Aldrich 1001019371), 7-bromoisatin (**13c**) (Aldrich 1001745389), asam sulfat pekat (Aldrich 223441), metanol (Merck 100983), 5-hidroksiindola (**11**) (Aldrich 101496602), etil asetat (Fulltime 680104), *n*-heksana (Merck 1043672500), dimetilsulfoksida (Aldrich D4540), tetrahidrofuran (Merck 1097312500), etanol (Merck 100983), diklorometana (Merck 106050), pelet kalium bromide (KBr) dan akuades.

3.3 Prosedur

3.3.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**)

Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 3,3-di(5,7-dibromoindol-3-il)indolin-2-on (**17**) (Mustikasari dan Santoso, 2013). Larutan 5,7-dibromoisatin (**13a**) (0,15 gram; 0,49 mmol) dan 5-hidroksiindola (**11**) (0,13 gram, 0,98 mmol)

dalam 15 mL metanol diaduk dan dipanaskan hingga mencapai suhu 45 °C, kemudian ditambah tiga tetes asam sulfat pekat. Larutan diaduk lebih lanjut pada suhu 45 °C, reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT. Hasil sintesis ditambah air dingin (20 mL) setelah reaksi berlangsung tuntas, dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (2x10 mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis yang diperoleh diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, dan diidentifikasi dengan spektrometer massa resolusi tinggi, NMR, dan FTIR.

3.3.2 Prosedur Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksindolil)indolin-2-on (10b)

Sintesis 7-kloro-3,3-di(hidroksindolil)indolin-2-on (**10b**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**). Larutan 7-kloroisatin (**13b**) (0,091 gram; 0,50 mmol) dan 5-hidroksiindola (**11**) (0,13 gram, 0,98 mmol) dalam 15 mL metanol diaduk dan dipanaskan hingga mencapai suhu 45 °C, kemudian ditambah tiga tetes asam sulfat pekat. Larutan diaduk lebih lanjut pada suhu 45 °C, reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT. Hasil sintesis ditambah air dingin (20 mL) setelah reaksi berlangsung tuntas, dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (2x10 mL), dikeringkan dalam desikator dan dicuci dengan metanol dingin (10 mL). Padatan yang diperoleh dikeringkan dalam desikator, sedangkan filtrat diuapkan pada tekanan rendah dan dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan eluen etil asetat:*n*-heksana (3:2). Endapan dan hasil pemurnian filtrat diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, dan

diidentifikasi dengan spektrometer massa resolusi tinggi, NMR, dan FTIR.

3.3.3 Prosedur Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksindolil)indolin-2-on (10c)

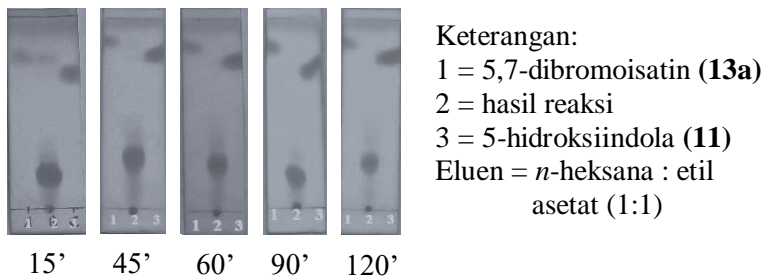
Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksindolil)indolin-2-on (**10c**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 7-kloro-3,3-di(hidroksindolil)indolin-2-on (**10b**). Larutan 7-bromoisatin (**13c**) (0,11 gram; 0,49 mmol) dan 5-hidroksiindola (**11**) (0,13 gram, 0,98 mmol) dalam 15 mL metanol diaduk dan dipanaskan hingga mencapai suhu 45 °C, kemudian ditambah tiga tetes asam sulfat pekat. Larutan diaduk lebih lanjut pada suhu 45 °C, reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT. Hasil sintesis ditambah air dingin (20 mL) setelah reaksi berlangsung tuntas, dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (2x10 mL), dikeringkan dalam desikator dan dimurnikan dengan kromatografi kolom gravitasi menggunakan eluen etil asetat:*n*-heksana (3:2). Hasil pemurnian diuji kemurniannya dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, dan diidentifikasi dengan spektrometer massa resolusi tinggi, NMR, dan FTIR.

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a)

Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) dilakukan dengan mereaksikan 5,7-dibromoisatin (**13a**) dengan 5-hidroksiindola (**11**) dalam pelarut metanol pada suhu 45 °C selama 2 jam dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT dan memberikan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.1. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi terbentuk pada menit ke-15 yang ditandai dengan adanya noda dengan Rf yang berbeda dari noda reaktan yaitu 5,7-dibromoisatin (**13a**) dan 5-hidroksiindola (**11**). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-45 hingga ke-90 menunjukkan bahwa noda 5-hidroksiindola (**11**) dan 5,7-dibromoisatin (**13a**) semakin menipis. Hasil pemantauan pada menit ke-120 menunjukkan bahwa noda kedua reaktan tidak tampak pada noda hasil reaksi yang menandakan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.

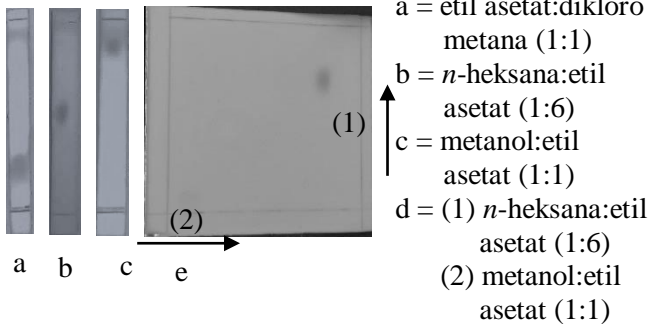


Keterangan:
 1 = 5,7-dibromoisatin (**13a**)
 2 = hasil reaksi
 3 = 5-hidroksiindola (**11**)
 Eluen = *n*-heksana : etil
 asetat (1:1)

Gambar 4.1. Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah air dingin dan ditempatkan dalam penangas es. Endapan yang terbentuk selanjutnya disaring, dicuci dengan air, dikeringkan dalam desikator dan diperoleh padatan putih sebanyak 0,26 gram. Uji

kemurnian hasil reaksi dengan KLT dan KLT dua dimensi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.2 menunjukkan noda tunggal, yang mengindikasikan bahwa hasil sintesis merupakan senyawa murni. Uji kemurnian hasil sintesis tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh 275-276 °C (terdekomposisi), senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh sebesar 1-2 °C (Hart, 2012) Keterangan eluen:



Gambar 4.2. Hasil uji kemurnian 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi

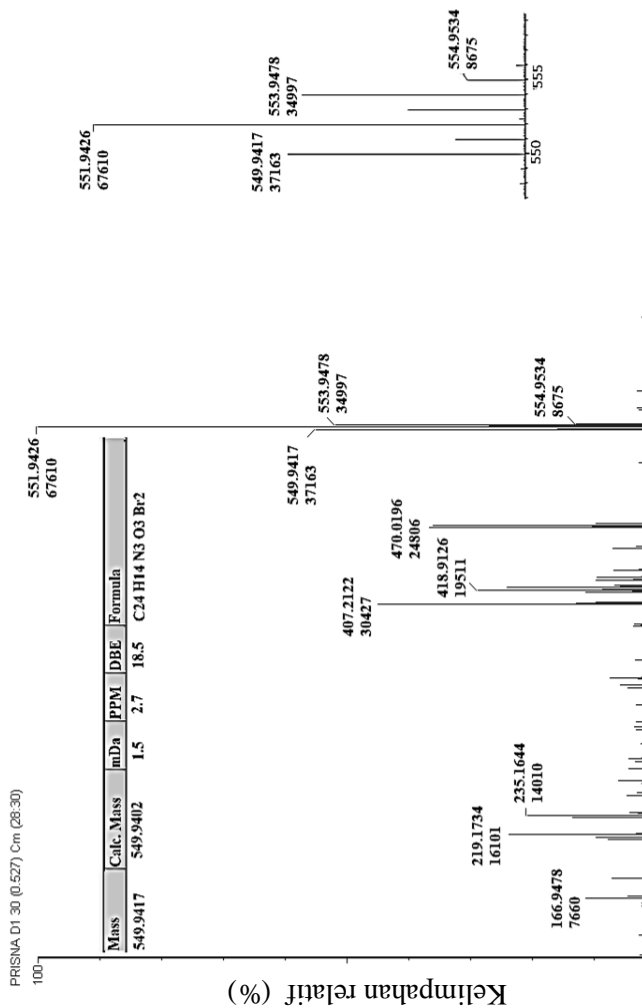
Identifikasi senyawa hasil sintesis dengan spektrometer massa menghasilkan data massa ion $[M-H]^-$ dengan rumus molekul $C_{24}H_{15}N_3O_3Br_2$ yang sesuai dengan struktur 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) sebesar 549, 9417 yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 549,9402 (Gambar 4.3). Spektrum massa (ESI) ionisasi negatif seperti dapat dilihat pada Gambar 4.3 dengan jelas menunjukkan adanya puncak-puncak ion $[M-H]^-$ akibat dua gugus bromo dengan intensitas hampir 1:2:1. Perbandingan massa ion $[M-H]^-$ hasil analisis dan hasil perhitungan dapat dilihat pada Tabel 4.1 yang menunjukkan bahwa massa hasil analisis dan hasil perhitungan memiliki nilai yang hampir sama yang membuktikan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa target yaitu 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indo

lin-2-on (**10a**).

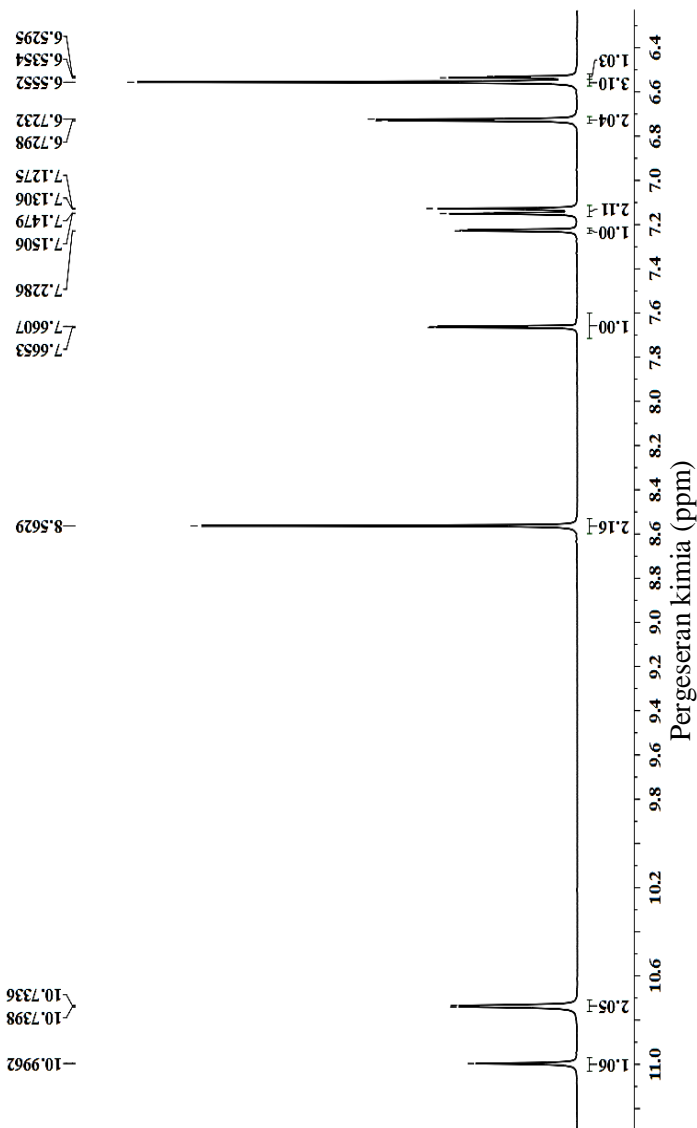
Tabel 4.1. Perbandingan data spektrum massa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) hasil analisis dan hasil perhitungan

Ion	Hasil analisis	Hasil Perhitungan
[M-H] ⁻	549,9417 (⁷⁹ Br, ⁷⁹ Br)	549,9402 (⁷⁹ Br, ⁷⁹ Br)
	551,9426 (⁷⁹ Br, ⁸¹ Br)	551,9381 (⁷⁹ Br, ⁸¹ Br)
	553,9478 (⁸¹ Br, ⁸¹ Br)	553,9361 (⁸¹ Br, ⁸¹ Br)

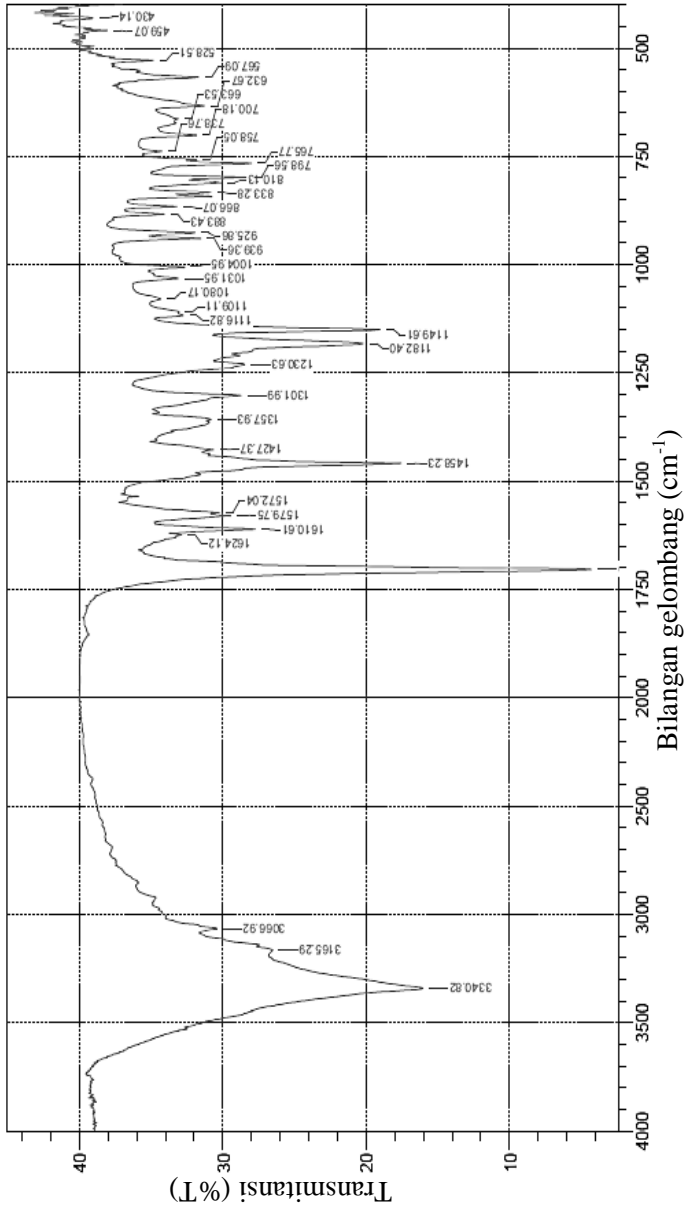
Identifikasi lebih lanjut dengan spektrometer ¹H NMR (dalam pelarut DMSO-*d*₆) diperoleh spektrum ¹H NMR seperti dapat dilihat pada Gambar 4.4 yang sesuai dengan struktur 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**). Spektrum ¹H NMR menunjukkan adanya sinyal singlet untuk dua proton OH pada pergeseran kimia (δ) 8,56 ppm dan tiga sinyal singlet pada pergeseran kimia (δ) 10,73; 10,74; dan 11,00 ppm masing-masing untuk tiga proton NH. Adanya gugus OH dalam senyawa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) hasil sintesis diperkuat dengan spektrum FTIR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5 yang menunjukkan serapan gugus OH pada bilangan gelombang 3340 cm⁻¹. Proton-proton aromatik 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) memberikan sinyal doublet pada δ 6,53 ppm ($J = 2,4$ Hz) untuk satu proton aromatik, sinyal singlet pada δ 6,56 ppm untuk tiga proton aromatik, sinyal doublet pada δ 6,73 ppm ($J = 2,6$ Hz) untuk dua proton aromatik, sinyal double doublet pada δ 7,14 ppm ($J = 8,1$ Hz; $J = 1,2$ Hz) untuk dua proton aromatik, sinyal doublet pada δ 7,23 ppm ($J = 1,8$ Hz) untuk satu proton aromatik, dan sinyal doublet pada δ 7,66 ppm ($J = 1,8$ Hz) untuk satu proton aromatik.

TOF MSES:
6.7684

Gambar 4.3. Spektrum massa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) hasil sintesis

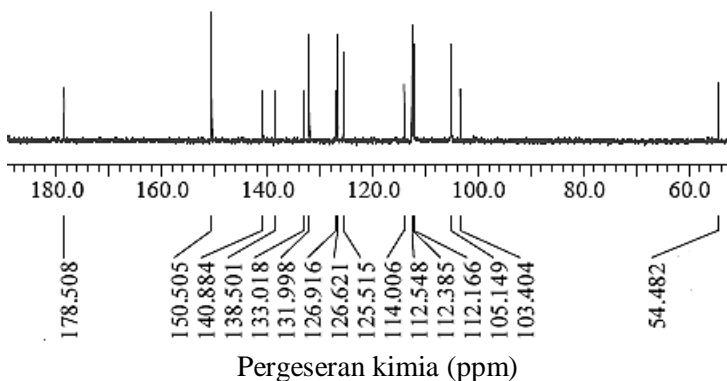


Gambar 4.4. Spektrum ^1H NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) hasil sintesis



Gambar 4.5. Spektrum inframerah 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) hasil sintesis

Spektrum ^{13}C NMR (dalam pelarut $\text{DMSO-}d_6$) hasil sintesis menunjukkan 16 sinyal karbon yang sesuai dengan struktur 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6. Karbon kuarterer C3 dan karbonil C2 unit 5,7-dibromoisatin (**13a**) masing-masing dengan jelas menunjukkan sinyal pada δ 54,5 dan 178,5 ppm. Spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5 menunjukkan serapan gugus karbonil pada bilangan gelombang 1703 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada δ 103,4; 105,1; 112,2; 112,4; 112,5; 114,0; 125,5; 126,6; 126,9; 132,0; 133,0; 138,5; 140,9; dan 150,5 ppm.

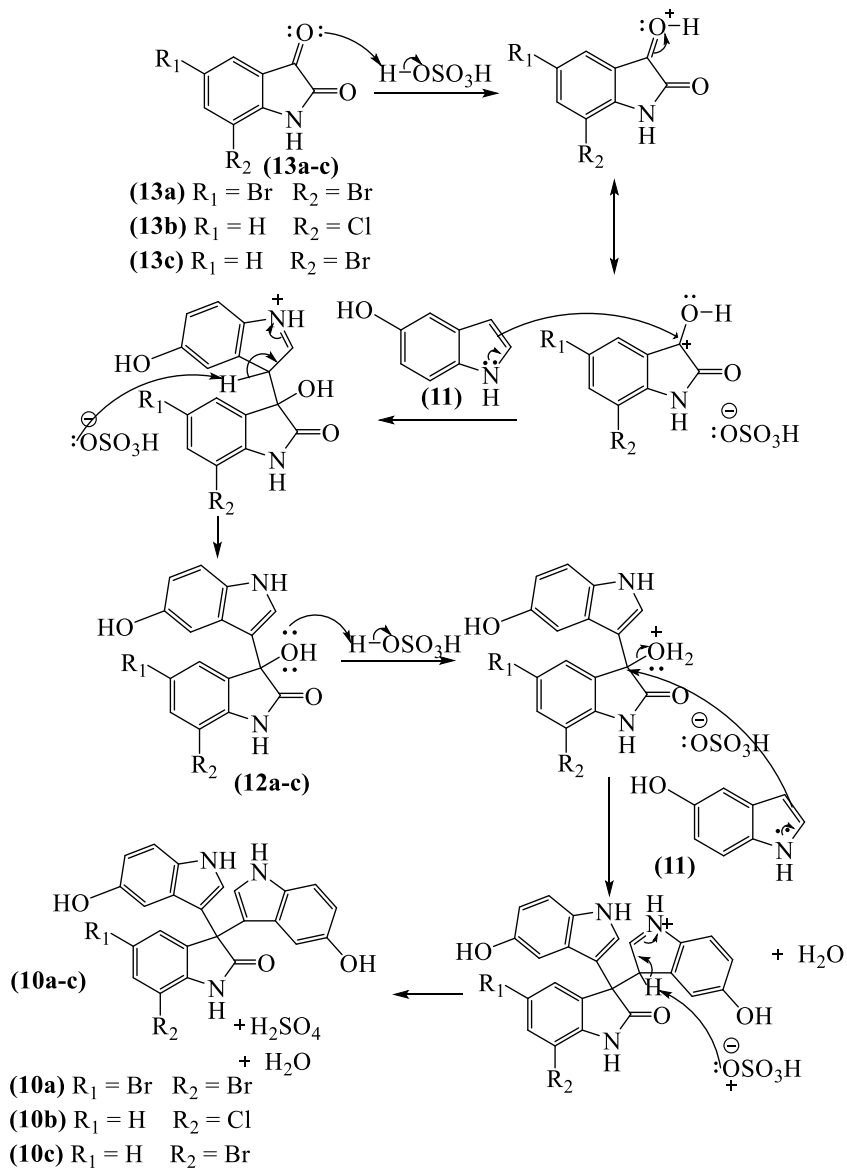


Gambar 4.6. Spektrum ^{13}C NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) hasil sintesis

Reaksi 5,7-dibromoisatin (**13a**) (0,15 gram; 0,49 mmol) dan 5-hidroksiindola (**11**) (0,13 gram, 0,98 mmol) dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat pekat pada temperatur $45\text{ }^\circ\text{C}$ selama dua jam diperoleh 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) berupa padatan putih

sebanyak 0,26 gram atau dengan rendemen 96% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.1).

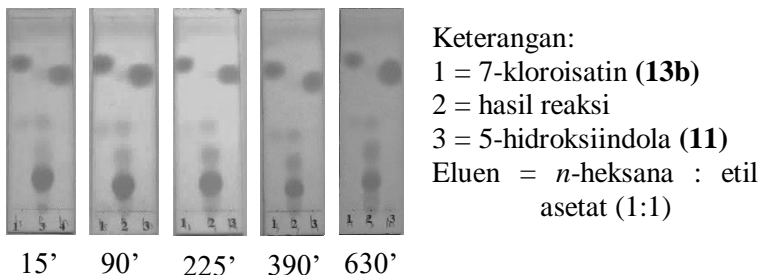
Mekanisme reaksi pembentukan 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**); disarankan berlangsung seperti dapat dilihat pada Gambar 4.7. Reaksi diawali dengan protonasi atom oksigen gugus karbonil unit isatin dari 5,7-dibromoisatin (**13a**) pada posisi C3 dengan katalis asam sulfat sehingga karbon gugus karbonil menjadi lebih elektrofil, yang selanjutnya diserang 5-hidroksiindola (**11**) melalui reaksi substitusi aromatik elektrofilik pada posisi C3 sehingga terbentuk intemediet berupa 5,7-dibromo-3-hidroksi-3-(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**12a**). Gugus hidroksi dari intermediet (**12a**) selanjutnya terprotonasi sehingga menjadi gugus pergi yang baik kemudian bereaksi dengan 5-hidroksiindola (**11**) sehingga terbentuk 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) disertai dengan pelepasan air dan terbentuknya kembali katalis asam sulfat.



Gambar 4.7. Usulan mekanisme reaksi pembentukan trisindolina (10a-c)

4.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b)

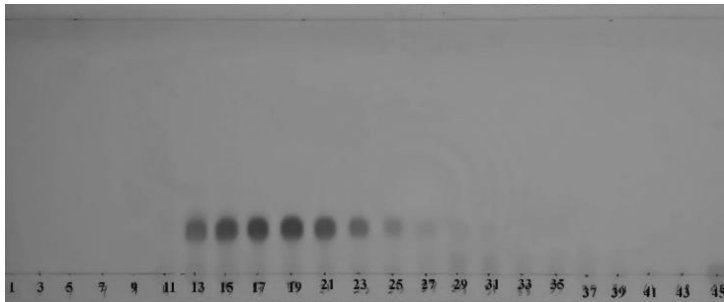
Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dilakukan dengan mereaksikan 7-kloroisatin (**13b**) dengan 5-hidroksiindola (**11**) dalam pelarut metanol pada suhu 45 °C selama 10,5 jam dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dengan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.8. Hasil pemantauan reaksi dengan KLT menunjukkan bahwa hasil reaksi mulai terbentuk saat reaksi berlangsung selama 15 menit yang ditandai dengan adanya noda dengan Rf yang berbeda dari noda pereaksi 7-kloroisatin (**13b**) dan 5-hidroksiindola (**11**). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-90 hingga ke-390 menunjukkan bahwa noda 7-kloroisatin (**13b**) dan 5-hidroksiindol (**11**) semakin menipis dan pada menit ke-630 noda kedua reaktan telah tidak tampak pada noda hasil reaksi yang menandakan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.



Gambar 4.8. Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah air dingin, dan ditempatkan dalam penangas es. Endapan yang terbentuk selanjutnya disaring, dicuci dengan air, dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan coklat muda sebanyak 0,16 gram. Pemurnian hasil reaksi dengan kromatografi kolom gravitasi (KKG) menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (2:3) memberikan hasil KLT sebagaimana dapat dilihat pada Gambar

4.9. Fraksi 13-25 memiliki noda tunggal dengan Rf yang sama dan menandakan bahwa fraksi tersebut senyawa target sintesis telah murni. Fraksi 13-25 digabung dan diuapkan pada tekanan rendah dengan sehingga diperoleh padatan putih sebanyak 0,11 gram.

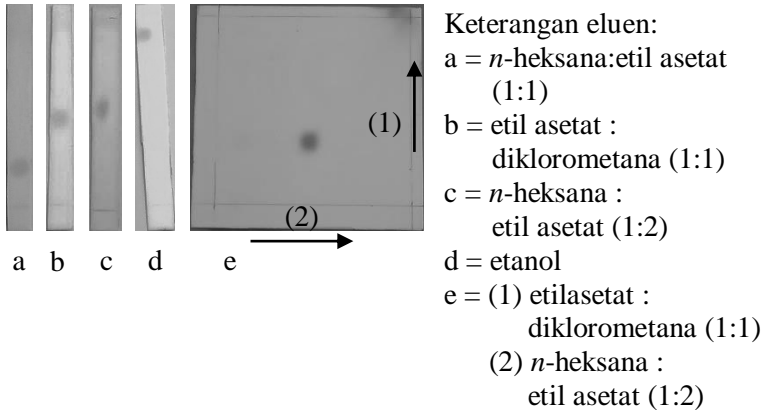


Gambar 4.9. Hasil KLT pemurnian hasil reaksi 7-bromoisatin (**13b**) dan 5-hidroksiindola (**11**)

Uji kemurnian senyawa hasil pemurnian dengan KLT dan KLT dua dimensi menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan sebagai senyawa murni, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10. Uji kemurnian tersebut diperkuat dengan uji titik leleh 246-247 °C (terdekomposisi), senyawa disebut murni karena mempunyai rentang titik leleh sebesar 1-2 °C (Hart, 2012).

Identifikasi senyawa hasil sintesis dengan spektrometer massa menghasilkan data massa ion $[M-H]^-$ dengan rumus molekul $C_{24}H_{16}N_3O_3Cl$ yang sesuai dengan struktur 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) sebesar 428,0809 yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 428,0802 (Gambar 4.11). Spektrum massa (ESI) ionisasi negatif seperti dapat dilihat pada Gambar 4.11 dengan jelas menunjukkan adanya puncak-puncak ion $[M-H]^-$ akibat adanya satu gugus kloro dengan intensitas hampir 3:1. Perbandingan massa ion $[M-H]^-$ hasil analisis dan hasil perhitungan dapat dilihat pada Tabel 4.2 yang menunjukkan bahwa massa hasil analisis dan hasil perhitungan memiliki nilai yang hampir sama yang

membuktikan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa target yaitu 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**).



Gambar 4.10. Hasil uji kemurnian 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi

Tabel 4.2. Perbandingan data spektrum massa 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) hasil analisis dan hasil perhitungan

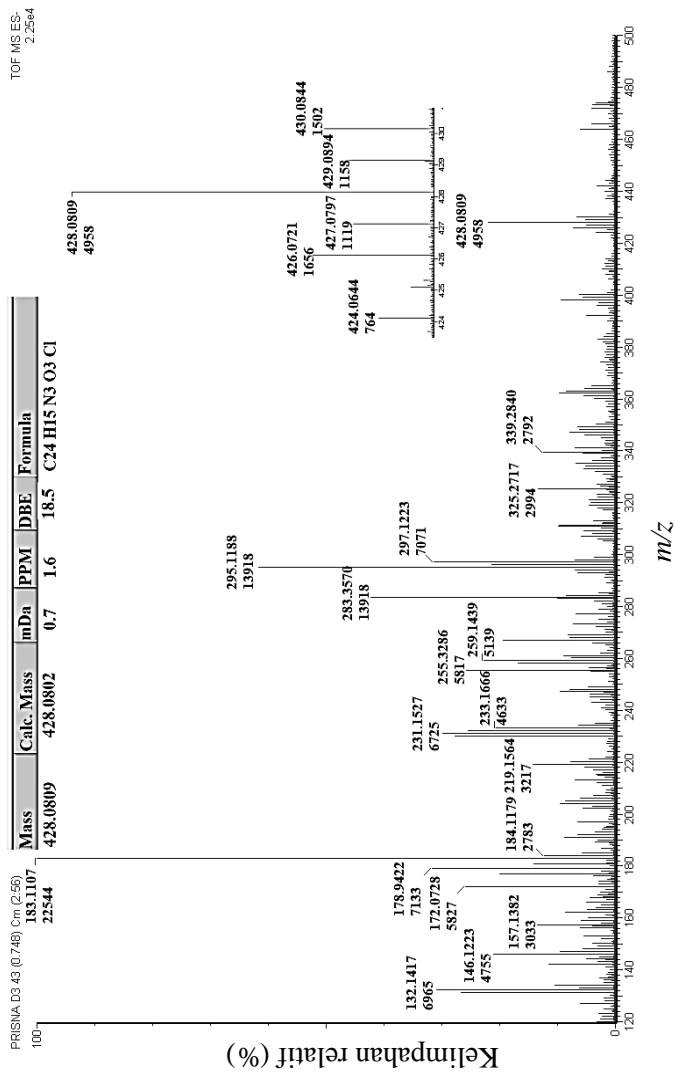
Ion	Hasil analisis	Hasil Perhitungan
[M-H] ⁻	428,0809 (³⁵ Cl)	428,0802 (³⁵ Cl)
	430,0844 (³⁷ Cl)	430,0772 (³⁷ Cl)

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrometer ¹H NMR (dalam pelarut DMSO-*d*₆) diperoleh spektrum ¹H NMR seperti dapat dilihat pada Gambar 4.12 yang sesuai dengan struktur 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**). Spektrum ¹H NMR tersebut dengan jelas menunjukkan adanya sinyal singlet untuk dua proton OH pada pergeseran kimia (δ) 8,50 ppm dan tiga sinyal singlet pada pergeseran kimia (δ) 10,66; 10,67; dan 10,91 masing-masing untuk tiga proton NH. Proton-proton aromatik 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) memberikan sinyal doublet

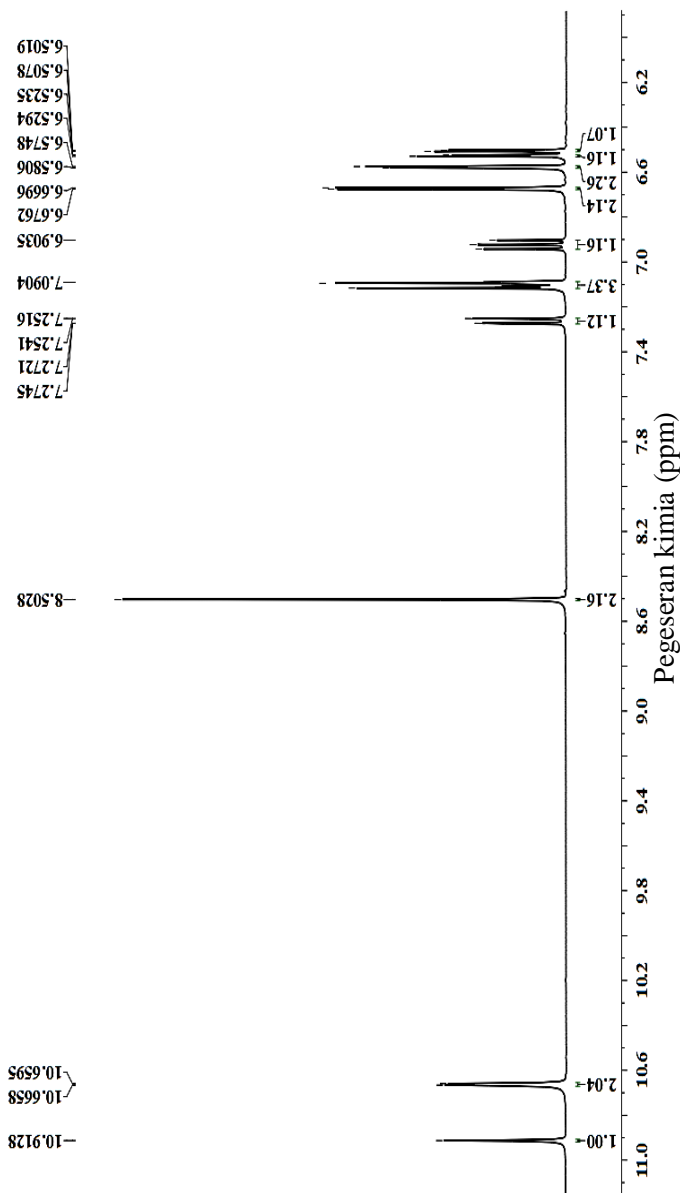
pada δ 6,50 ppm ($J = 2,4$ Hz) untuk satu proton aromatik, sinyal doublet pada δ 6,53 ppm ($J = 2,4$ Hz) untuk satu proton aromatik, sinyal doublet pada δ 6,58 ppm ($J = 2,3$ Hz) untuk dua proton aromatik, sinyal doublet pada δ 6,67 ppm ($J = 2,6$ Hz) untuk dua proton aromatik, sinyal triplet pada δ 6,92 ppm ($J = 7,8$ Hz) untuk satu proton aromatik, sinyal multiplet pada δ 7,09-7,12 untuk tiga proton aromatik dan sinyal doublet pada δ 7,26 ppm ($J = 8,2$ Hz; $J = 1,0$ Hz) untuk satu proton aromatik.

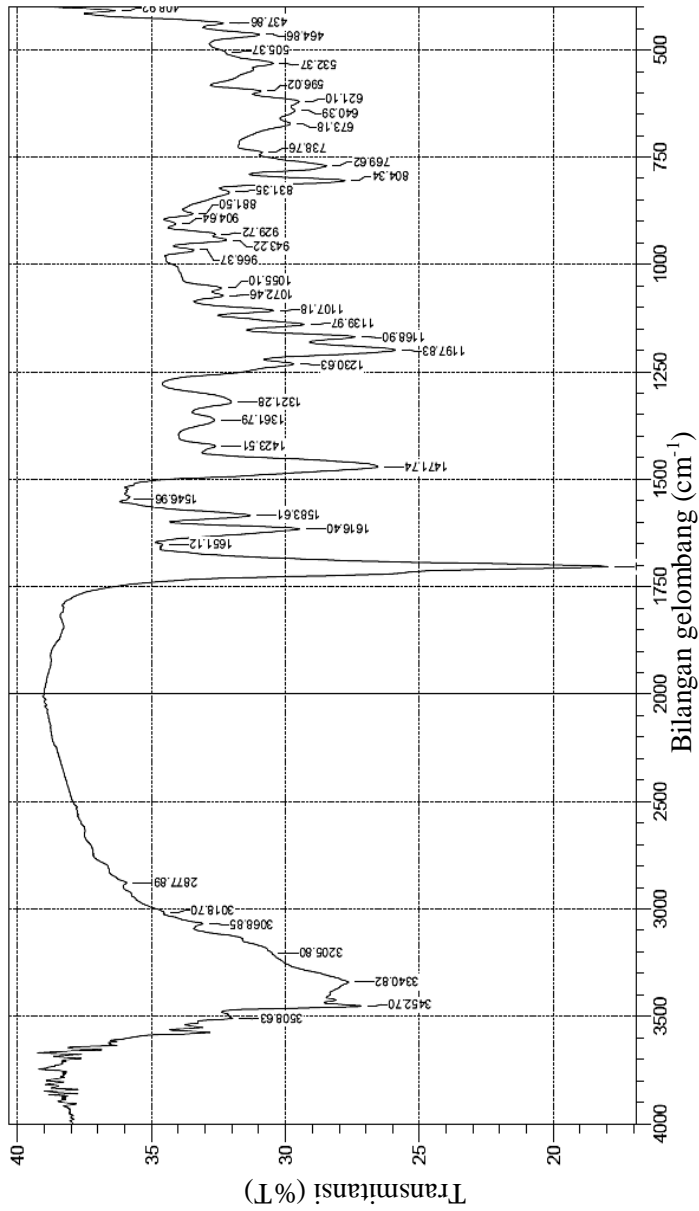
Spektrum ^{13}C NMR hasil sintesis menunjukkan 16 sinyal karbon yang sesuai dengan struktur 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.14. Karbon kuartener C3 dan karbonil C2 unit 7-kloroisatin (**13b**) masing-masing dengan jelas menunjukkan sinyal pada δ 54,0 dan 179,1 ppm. Spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.13 menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1703 cm^{-1} untuk gugus karbonil. Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada δ 105,4; 112,0; 112,4; 113,1; 114,3; 123,2; 123,9; 125,4; 126,8; 128,2; 132,0; 136,9; 139,6 dan 150,4 ppm.

Reaksi 7-kloroisatin (**13b**) (0,091 gram; 0,50 mmol) dan 5-hidroksiindola (**11**) (0,13 gram, 0,98 mmol) dalam 15 mL metanol dengan katalis asam sulfat pekat pada temperatur $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ selama 630 menit diperoleh 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) berupa padatan putih sebanyak 0,11 gram atau dengan rendemen 52% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.1). Mekanisme reaksi pembentukan 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dapat dilihat pada Gambar 4.7.

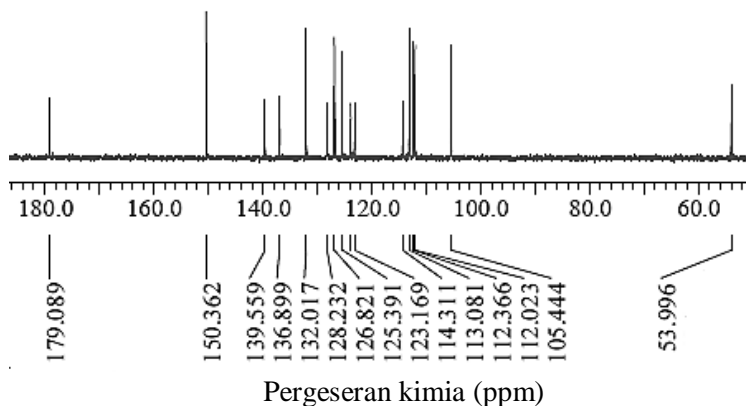


Gambar 4.1.1. Spektrum massa 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) hasil sintesis

Gambar 4.12. Spektrum ^1H NMR 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) hasil sintesis



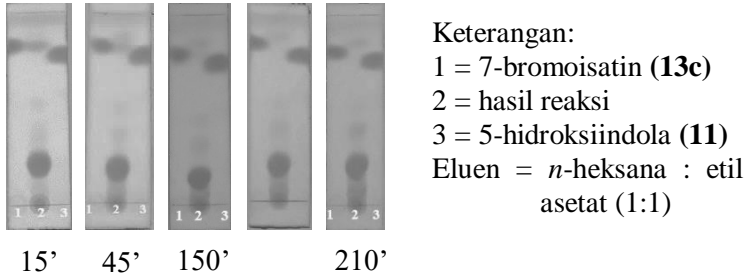
Gambar 4.13. Spektrum inframerah 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) hasil sintesis



Gambar 4.14. Spektrum ^{13}C NMR 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) hasil sintesis

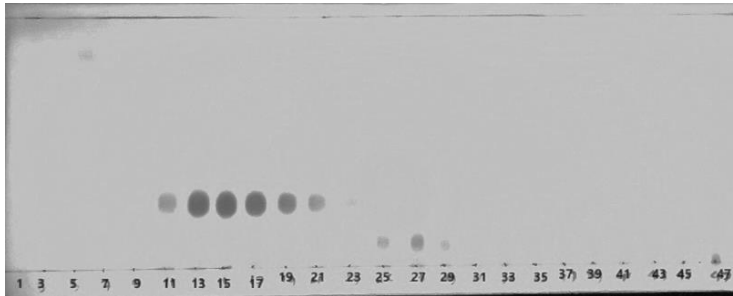
4.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**)

Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) dilakukan dengan mereaksikan 7-bromoisatin (**13c**) dan 5-hidroksiindola (**11**) dalam pelarut metanol pada suhu $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ selama 3,5 jam dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT dengan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.15. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi terbentuk ketika reaksi berlangsung 15 menit yang ditandai dengan terbentuknya noda dengan Rf yang berbeda dari noda kedua reaktan yaitu 7-bromoisatin (**13c**) dan 5-hidroksiindola (**11**). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-45 hingga 150 menunjukkan bahwa noda 5-hidroksiindola (**11**) dan 7-bromoisatin (**13c**) semakin menipis, dan pada menit ke-210 noda kedua reaktan tidak tampak pada noda hasil reaksi yang menandakan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.

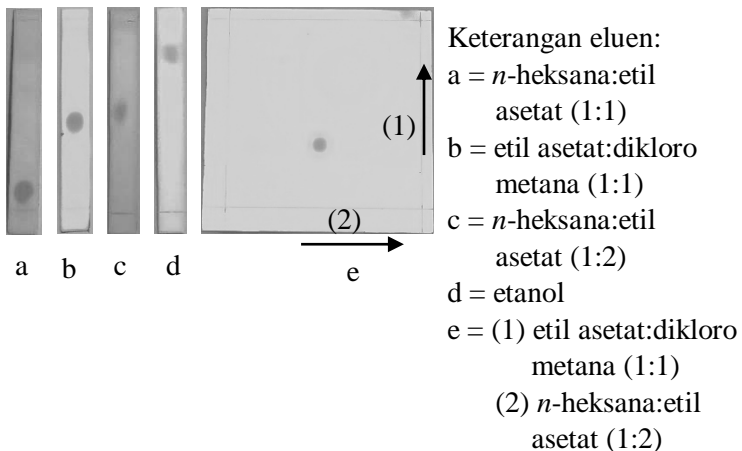


Gambar 4.15. Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah air dingin dan ditempatkan dalam penangas es. Endapan yang terbentuk selanjutnya disaring, dicuci dengan air, dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan sebanyak 0,15 gram. Pemurnian endapan dilakukan dengan kromatografi kolom gravitasi (KKG) menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (2:3). Fraksi-fraksi yang diperoleh dipantau dengan KLT yang memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.16. Fraksi 13-23 memiliki noda tunggal dengan R_f yang sama dan mengindikasikan sebagai senyawa murni, kemudian digabung dan diuapkan pada tekanan rendah sehingga diperoleh padatan hijau sebanyak 0,094 gram. Uji kemurnian hasil pemurnian dengan KLT dan KLT dua dimensi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.17 menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan sebagai senyawa murni. Hal ini diperkuat dengan pengujian titik leleh yang menunjukkan titik leleh 246-247°C (terdekomposisi). Senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh sebesar 1-2 °C (Hart, 2012).



Gambar 4.16. Hasil KLT pemurnian hasil reaksi 7-bromoisatin (**13c**) dan 5-hidroksiindola (**11**)



Gambar 4.17. Hasil uji kemurnian 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi

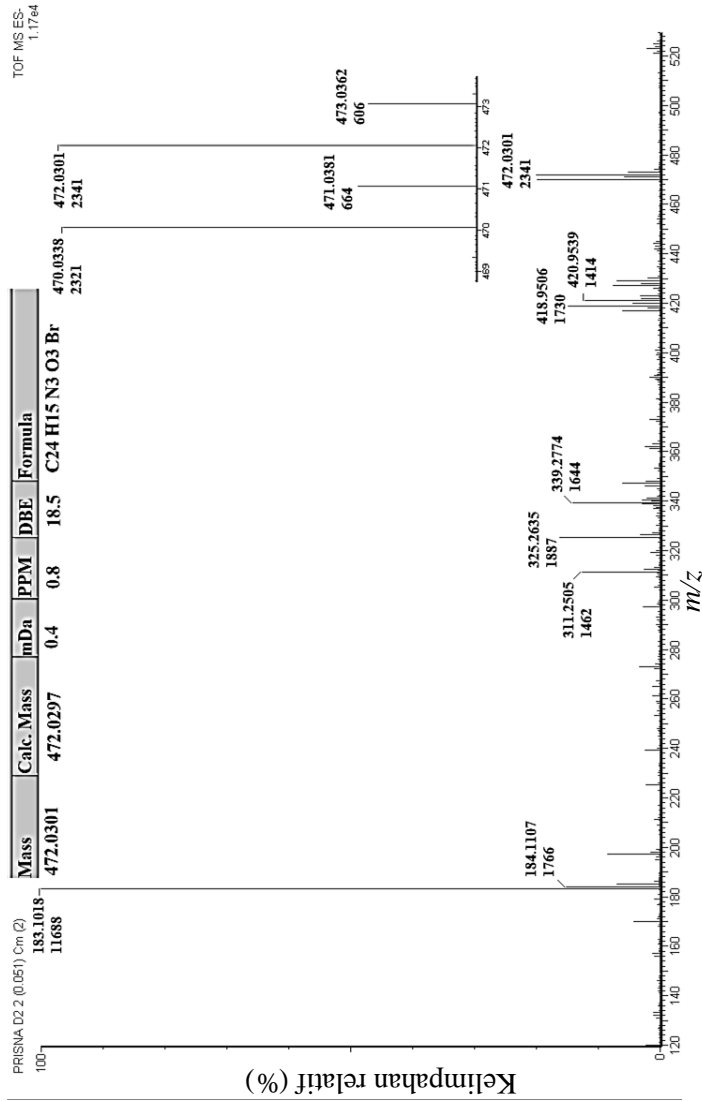
Identifikasi senyawa hasil sintesis dengan spektrometer massa menghasilkan data massa ion $[M-H_2]^-$ dengan rumus molekul $C_{24}H_{16}N_3O_3Br$ yang sesuai dengan struktur 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) sebesar 472,0301 yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 472,0297 (Gambar 4.18). Spektrum massa (ESI) ionisasi negatif seperti dapat dilihat pada Gambar 4.18 dengan jelas menunjukkan

adanya puncak-puncak ion $[M-H-H_2]^-$ akibat adanya satu gugus bromo dengan intensitas hampir 1:1. Perbandingan massa ion $[M-H-H_2]$ hasil analisis dan hasil perhitungan dapat dilihat pada Tabel 4.3 yang menunjukkan bahwa massa hasil analisis dan hasil perhitungan memiliki nilai yang hampir sama yang membuktikan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa target yaitu 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**).

Tabel 4.3. Perbandingan data spektrum massa 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) hasil analisis dan hasil perhitungan

Ion	Hasil analisis	Hasil Perhitungan
$[M-H-H_2]^-$	470,0338 (^{79}Br)	470,0146 (^{79}Br)
	472,0301 (^{81}Br)	472,0125 (^{81}Br)

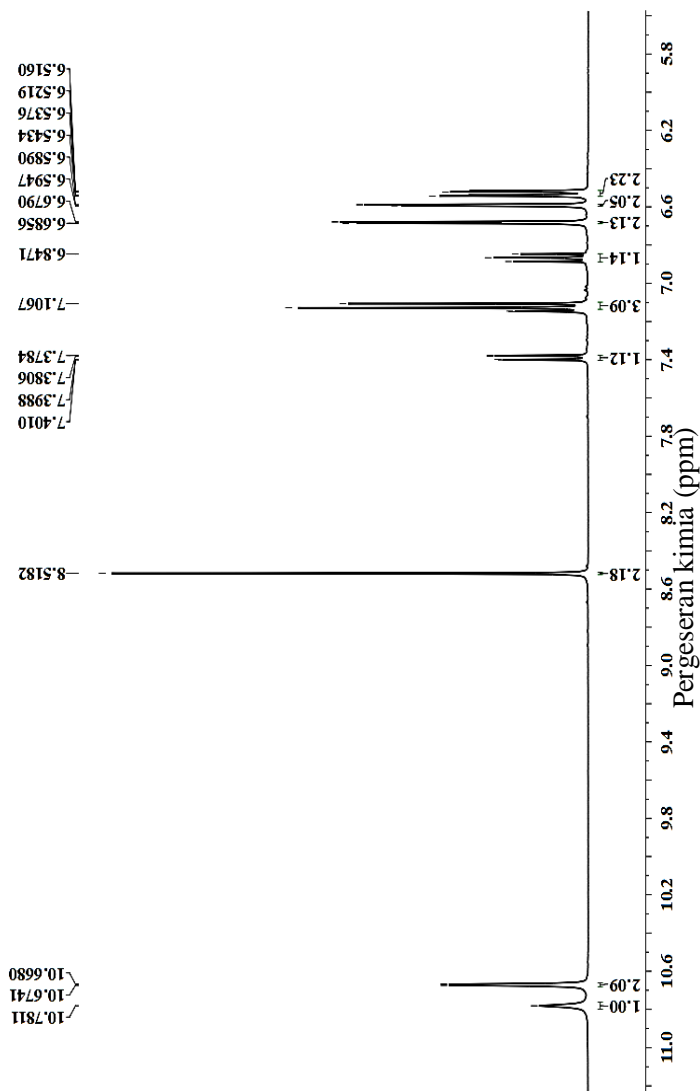
Identifikasi lebih lanjut dengan spektrometer ^1H NMR (dalam pelarut DMSO- d_6) memberikan spektrum ^1H NMR seperti dapat dilihat pada Gambar 4.19, yang sesuai dengan struktur 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**). Spektrum dengan jelas menunjukkan sinyal singlet proton OH pada (δ) 8,52 ppm, dan tiga sinyal singlet pada pergeseran kimia (δ) 10,67; 10,67; dan 10,78 ppm masing-masing untuk tiga proton NH. Hal ini diperkuat dengan spektrum FTIR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.20 yang menunjukkan serapan gugus OH pada bilangan gelombang 3381 cm^{-1} . Proton-proton aromatik memberikan sinyal multiplet pada δ 6,51-7,40 ppm. Perbandingan data ^1H NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) hasil sintesis terhadap dapat dilihat pada Tabel 4.4.



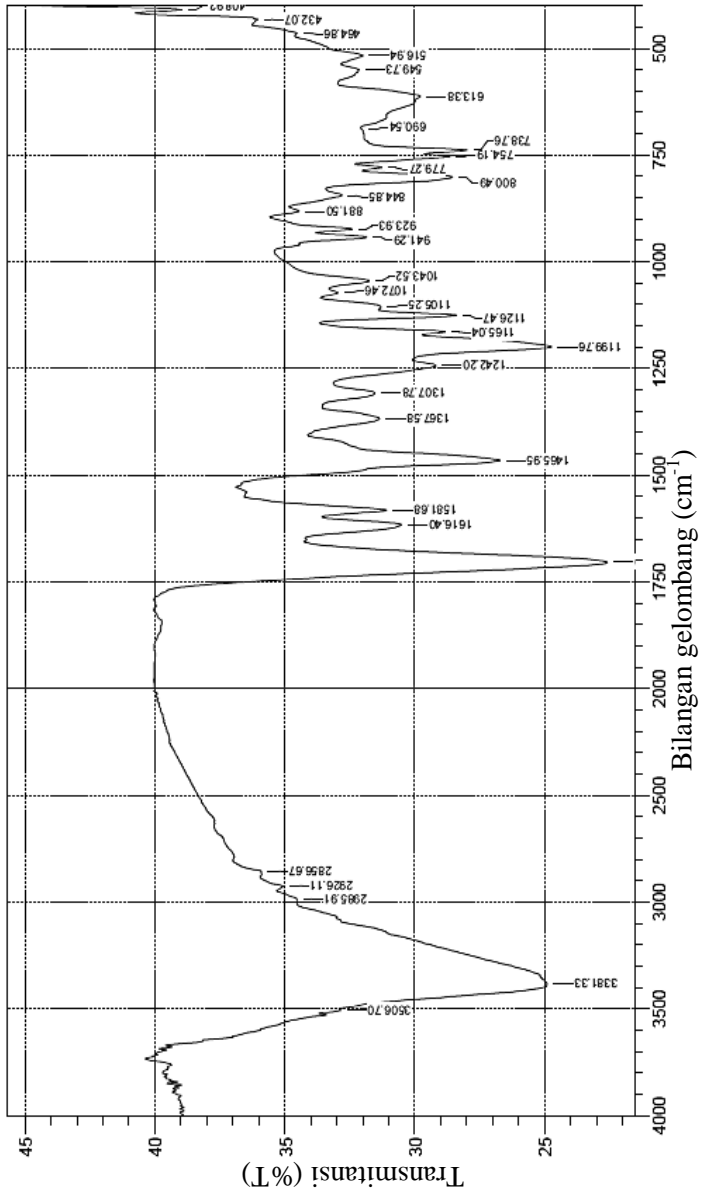
Gambar 4.18. Spektrum Massa 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) hasil sintesis

Tabel 4.4. Perbandingan data ¹H-NMR indolin-2-on (**10a-c**)
Pergeseran Kimia (δ)

Proton	Indolin-2-on (10a) (dalam DMSO- <i>d</i> ₆)	Indolin-2on (10b) (dalam DMSO- <i>d</i> ₆)	Indolin-2on (10c) (dalam DMSO- <i>d</i> ₆)
ArH	6,53 (d; <i>J</i> = 2,4 Hz; 1H) 6,56 (s; 3H) 6,73 (d; <i>J</i> = 2,6 Hz; 2H) 7,14 (dd; <i>J</i> = 8,1; <i>J</i> = 1,2 Hz; 2H) 7,23 (d; <i>J</i> = 1,8 Hz; 1H) 7,66 (d; <i>J</i> = 1,8 Hz; 1H)	6,50 (d; <i>J</i> = 2,4 Hz; 1H) 6,53 (d; <i>J</i> = 2,4 Hz; 1H) 6,58 (d; <i>J</i> = 2,3 Hz; 2H) 6,67 (d; <i>J</i> = 2,6 Hz; 2H) 6,92 (t; <i>J</i> = 7,8 Hz; 1H) 7,09-7,12 (m; 3H) 7,26 (dd; <i>J</i> = 8,2 Hz; <i>J</i> = 1,0 Hz; 1H)	6,53 (dd; <i>J</i> = 8,6; <i>J</i> = 2,4 Hz; 2H) 6,59 (d; <i>J</i> = 2,3 Hz; 2H) 6,68 (d; <i>J</i> = 2,6 Hz; 2H) 6,87 (t; <i>J</i> = 7,8; 1H) 7,11-7,15 (m; 3H) 7,39 (dd; <i>J</i> = 8,2; <i>J</i> = 0,9 Hz; 1H)
OH	8,56 (s; 2H)	8,50 (s; 2H)	8,52 (s; 2H)
NH	10,73 (s; 1H) 10,74 (s; 1H) 11,00 (s; 1H)	10,66 (s; 1H) 10,67 (s; 1H) 10,91 (s; 1H)	10,67 (s; 1H) 10,67 (s; 1H) 10,78 (s; 1H)

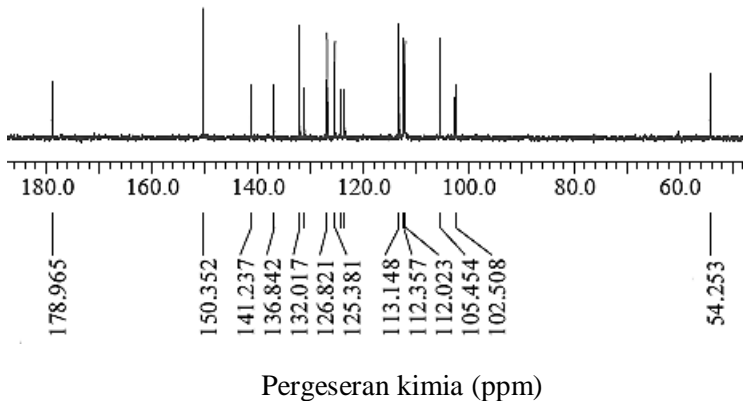


Gambar 4.19. Spektrum ^1H NMR 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c) hasil sintesis



Gambar 4.20. Spektrum inframerah 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) hasil sintesis

Spektrum ^{13}C NMR (dalam pelarut $\text{DMSO-}d_6$) hasil sintesis menunjukkan 16 sinyal karbon yang sesuai dengan struktur 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.21. Karbon kuartener C3 dan karbonil C2 unit 7-bromoisatin (**13c**) masing-masing dengan jelas menunjukkan sinyal pada δ 54,3 dan 179,0 ppm. Spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.20 yang menunjukkan serapan gugus karbonil pada bilangan gelombang 1703 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada δ 102,5-150,4 ppm. Perbandingan data ^{13}C NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.5.



Gambar 4.21. Spektrum ^{13}C NMR 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) hasil sintesis

Tabel 4.5. Perbandingan data ^{13}C NMR indolin-2-on (**10a**-^c)

Karbon	Pergeseran Kimia (δ)		
	Indolin-2-on (10a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (10a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (10a) (dalam DMSO- d_6)
>C<	54,5	54,0	54,3
ArC	105,1	105,4	105,4
	112,2	112,0	112,0
	112,4	112,4	112,4
	112,5	113,1	113,2
	125,5	125,4	125,4
	126,6	126,8	126,8
	132,0	132,0	132,0
	150,5	150,4	150,2
ArCH	103,4	114,3	102,5
	114,0	123,2	123,6
	126,9	123,9	124,3
	133,0	128,2	131,1
	138,5	136,9	136,8
140,9	139,6	141,2	
C=O	178,5	179,1	179,0

Reaksi 7-bromoisatin (**13c**) (0,11 gram; 0,49 mmol) dan 5-hidroksiindola (**11**) (0,13 gram; 0,98 mmol) dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat pekat pada temperatur 45 °C selama 3,5 jam diperoleh 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) berupa padatan hijau sebanyak 0,10 gram atau dengan rendemen 43% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.3). Mekanisme reaksi pembentukan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) dapat dilihat pada Gambar 4.7.

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB V

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Sintesis tiga trisindolina turunan 5-hidroksiindola dapat dilakukan dengan mereaksikan masing-masing 5,7-dibromoisatin (**13a**), 7-kloroisatin (**13b**), dan 7-bromoisatin (**13c**) dengan 5-hidroksiindola (**11**) dalam pelarut metanol dan katalis H_2SO_4 . Tiga turunan trisindolina tersebut berupa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**). Senyawa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**) yang diperoleh berupa padatan putih dengan rendemen sebesar 96%. Senyawa 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) yang diperoleh berupa padatan putih dengan rendemen sebesar 52%. Senyawa 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) yang diperoleh berupa padatan hijau dengan rendemen sebesar 43%.

5.2 Saran

Uji aktivitas antituberkulosis senyawa 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10a**), 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10b**) dan 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (**10c**) terhadap bakteri H37Rv perlu dilakukan.

“Halaman ini sengaja dikosongkan”

DAFTAR PUSTAKA

- Annuur, R. M., Titisari, D. A., Dinarlita, R. R., Fadlan, A., Ersam, T., Nuryastuti, T., dan Santoso, M. (2018). Synthesis and anti-tuberculosis activity of trisindolines. 20088. <https://doi.org/10.1063/1.5082493>
- Bajpai, V. K., Majumder, dan R., Park, J. G. (2016). Isolation and purification of plant secondary metabolites using column-chromatographic technique. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 11(4), 844–848.
- Chadha, N., dan Silakari, O. (2017). Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 134, 159–184. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.003>.
- Chemical Book. (2019). <https://www.chemicalbook/5,7-dibromoisatin>. Diakses pada tanggal 27 April 2019 pukul 19.04 WIB.
- Chemical Book. (2019). <https://www.chemicalbook/5-hydroxindole>. Diakses pada tanggal 29 April 2019 pukul 19.47 WIB.
- Chemical Book. (2019). <https://www.chemicalbook/7-chloroisatin>. Diakses pada tanggal 28 April 2019 pukul 12.47 WIB.
- Chemsrc. (2019). <https://www.chemsrc/7-bromoisatin>. Diakses pada tanggal 27 April 2019 pukul 19.13 WIB.
- Coskun, O. (2016). Separation techniques: chromatography. *Northern clinics of Istanbul*, 3(2), 156.
- Da Silva, J. F., Garden, S. J., dan Pinto, A. C. (2001). The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12(3), 273–324.
- Dachriyanus, D. (2004). Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi. Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas.

- De Hoffmann, E., dan Stroobant, V. (2011). *Mass spectrometry: principles and applications* (3. ed., reprinted). Chichester: Wiley.
- de Sa, A., Fernando, R., Barreiro, E. J., Fraga, M., dan Alberto, C. (2009). From nature to drug discovery: the indole scaffold as a “privileged structure.” *Mini reviews in medicinal chemistry*, 9(7), 782–793.
- Desai, N. C., Somani, H., Trivedi, A., Bhatt, K., Nawale, L., Khedkar, V. M., Jha, P. C., dan Sarkar, D. (2016). Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of some novel indole and pyridine based 1, 3, 4-oxadiazole derivatives as potential antitubercular agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(7), 1776–1783.
- Eichhorn, P., dan Knepper, T. P. (2001). Electrospray ionization mass spectrometric studies on the amphoteric surfactant cocamidopropylbetaine. *Journal of Mass Spectrometry*, 36. <https://doi.org/10.1002/jms.170>.
- Fahmi, M. R. G., Khumaidah, L., Ilmiah, T. K., Fadlan, A., dan Santoso, M. (2018). 2-Thiophenecarboxylic acid hydrazide Derivatives: Synthesis and Anti-Tuberculosis Studies. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 10.1088/1757-899X/349/1/012039
- Field, L. D., Sternhell, S., dan Kalman, J. R. (2010). *Organic structures from spectra* (4. ed., Repr). Chichester: Wiley.
- Han, X., dan Gross, R. W. (2003). Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. *Journal of Lipid Research*, 44, 1071–1079. <https://doi.org/DOI 10.1194/jlr.R300004-JLR200>
- Hart, D. J. (2012). *Organic chemistry: a short course*. Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning.
- Inman, M., dan Moody, C. J. (2013). Indole synthesis—something old, something new. *Chemical Science*, 4(1), 29–41.

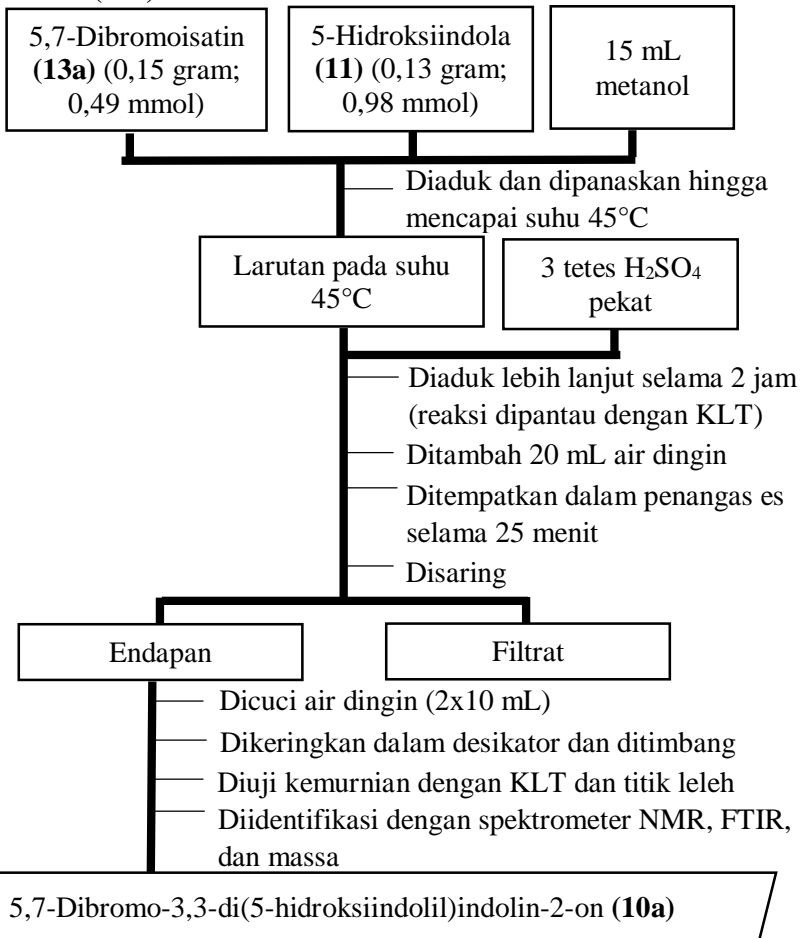
- Irianti, T. T., dan Kuswandi, K. (2016). *Anti-Tuberkulosis*. Grafika Indah.
- Karali, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F. B., Özbey, S., Kovalishyn, V., dan Dimoglo, A. (2007). Synthesis and structure–antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2, 3-dione derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(17), 5888–5904.
- Kementrian Kesehatan RI. (2015). *Tuberkulosis: Temukan, Obati Sampai Sembuh*. Pusdatin.
- Khan, F. A., dan Maalik, A. (2015). Advances in Pharmacology of Isatin and its Derivatives: A Review. *Department of Chemistry, COMSATS Institute of Information Technology, Abbottabad-22060, KPK, Pakistan*, 14(10), 1937-1942. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v14i10.28>.
- Kobayashi, M., Aoki, S., Gato, K., Matsunami, K., Kurosu, M., dan Kitagawa, I. (1994). Marine Natural Products. XXXIV. Trisindoline, a New Antibiotic Indole Trimer, Produced by Bacterium of *Vibrio* sp. Separated from the Marine Sponge *Hyrtios altum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42(12), 2449–2451.
- Kondeti, R. R., Mulpuri, K. S., dan Meruga, B. (2014). World Journal of Pharmaceutical Sciences. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(9), 1375–1383.
- Macomber, R. S. (1998). *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- McMurry, J. (2008). *Organic Chemistry 7th Edition (7 ed.)*. Physical Sciences: David Harris.
- Medevdev, A., Buneeva, O., dan Glover, V. (2007). Biological targets for isatin and its analogues: Implications for therapy. *I(2)*, 151–162.
- Mustikasari, K., dan Santoso, M. (2012). Sintesis 3,3'-Di(5-bromo-*N*-metilindol-3-il)-5-bromoindolin-2-ona dan Uji Sitotoksitasnya terhadap Sel Vero. *Sains dan Terapan Kimia*, 16(1), 1–10.

- Mustikasari, K., dan Santoso, M. (2013). 3,3'-Di(5,7-dibromoindol-3-il)-indolin-2-on: Sintesis dan Uji Sitotoksik terhadap Sel Kanker Kolon WiDr. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 156–159.
- Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M. M., dan Harding, F. J. (2013). Biochemical and pharmacological characterization of isatin and its derivatives: from structure to activity. *Pharmacological Reports*, 65(2), 313–335.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., dan Kriz, G. S. (2001). Introduction of Spectroscopy Third Edition (3 ed.). Diambil dari www.thompsonrights.com.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. (2015). Tuberkulosis: Temukan, Obati Sampai Sembuh. Infodatin.
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., dan Kiemle, D. J. (2005). Spectrometric Identification of Organic Compounds (Seventh Edition). New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Solomons, T. W. G., dan Fryhle, C. B. (2011). *Organic chemistry* (10. ed., internat. student version). Hoboken, NJ: Wiley.
- Sumpter, W. C., dan Miller, F. M. (1954). Indole Chapter 1. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 8, 1–69.
- Vandana, K., Marathakam, A., Thushara, B. S., & Rajitha, K. (2017). A Review On Isatin Derivatives With Diverse Biological Activities.
- Veluri, R., Oka, I., Dobler, I. W., dan Laatsch, H. (2003). New Indole Alkaloids from the North Sea Bacterium *Vibrio parahaemolyticus* Bio249. *Journal Natural Product*, 66(11), 1520-1523.
- Vogel. (1989). Vogel's Textbook of Quantitative Chemical Analysis Fifth Edition (5 ed.). John Wiley & Sons, Inc., New York.
- World Health Organization. (2018). Global tuberculosis report 2018.

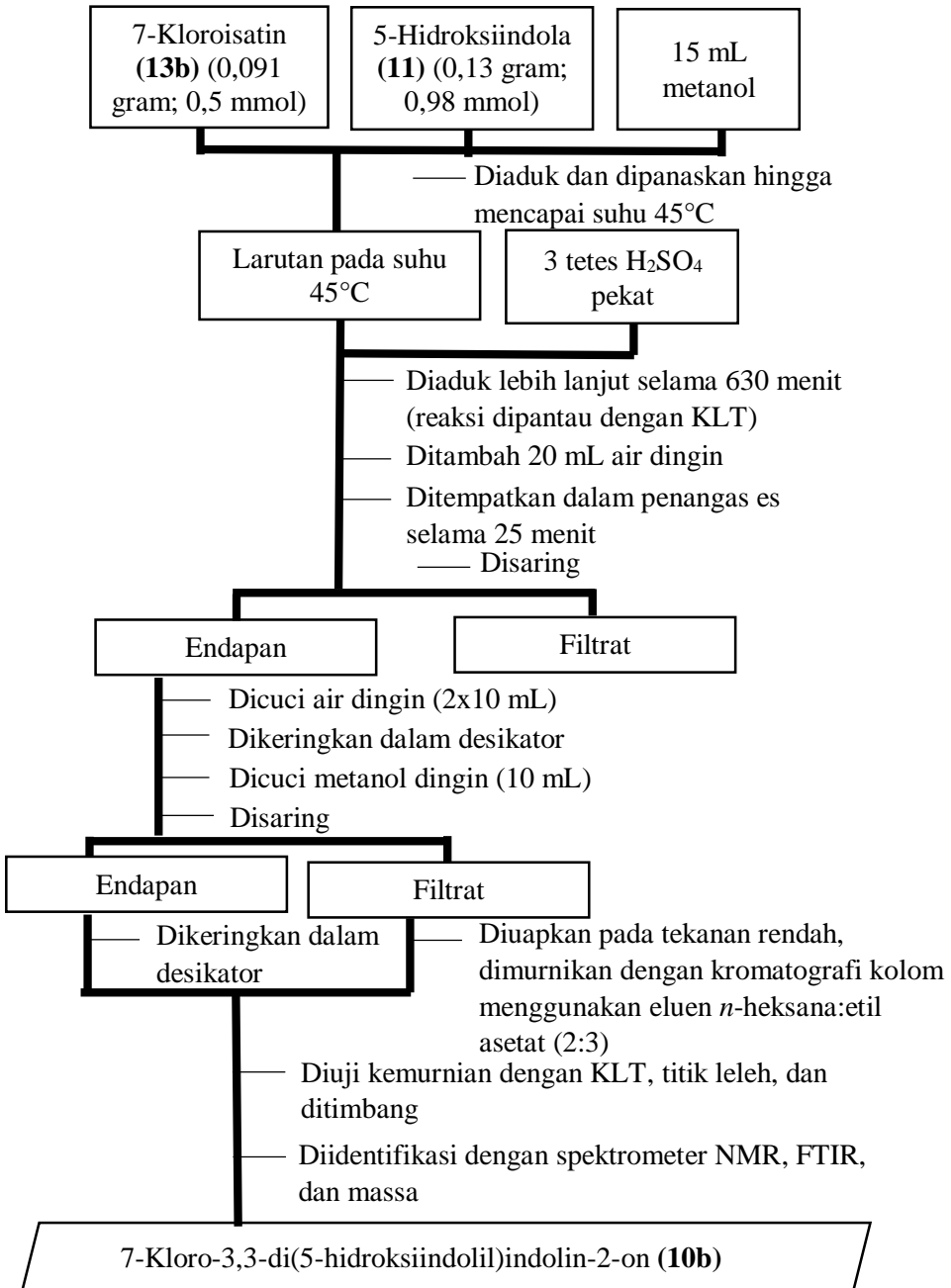
LAMPIRAN

A. Skema Kerja

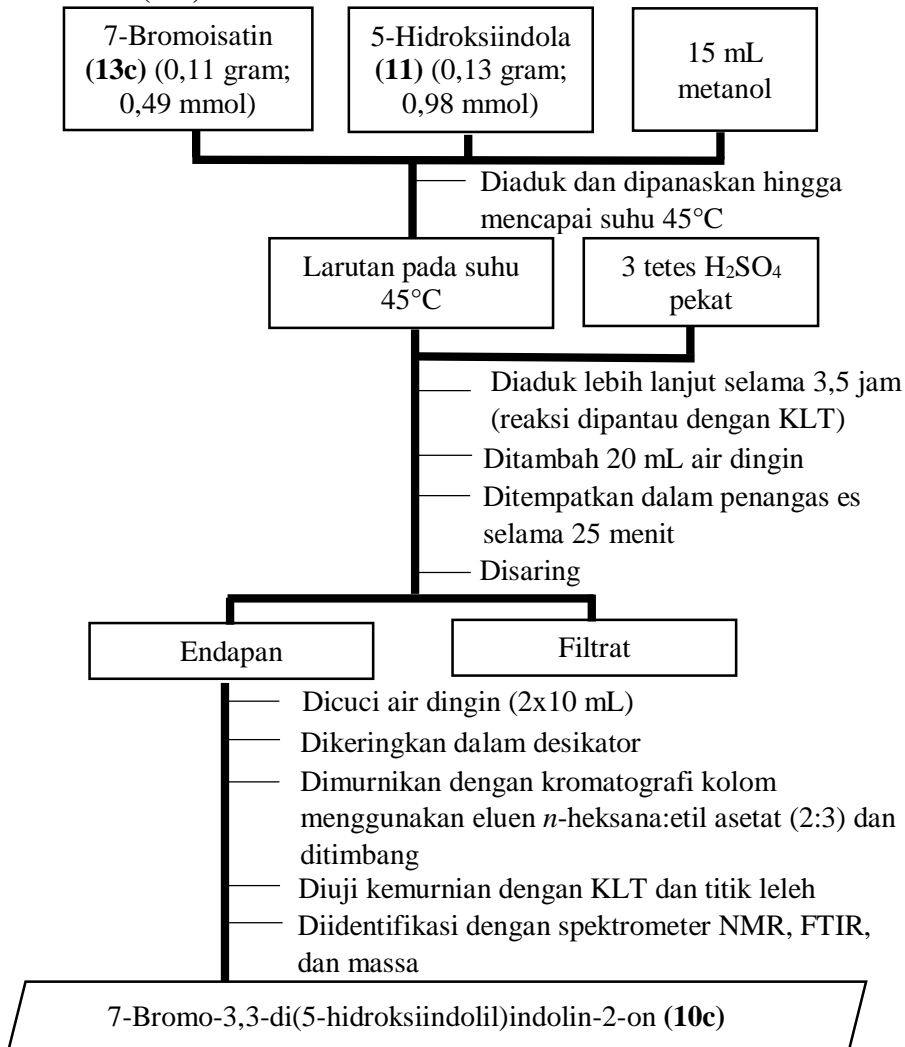
A.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a)



A.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b)

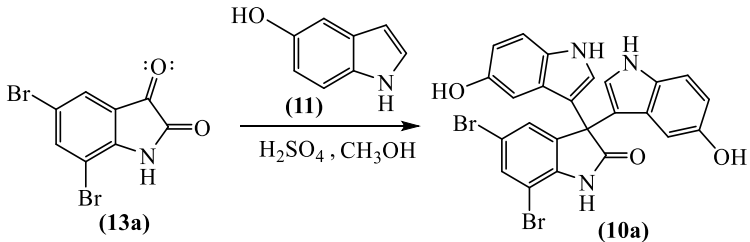


A.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c)



B. Perhitungan Rendemen Hasil Sintesis

B.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10a)



$$\text{Mr } \text{C}_8\text{H}_3\text{O}_2\text{NBr}_2 \text{ (13a)} = 304,93 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr } \text{C}_8\text{H}_7\text{NO} \text{ (11)} = 133,15 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr } \text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_2 \text{ (10a)} = 553,04 \text{ g/mol}$$

Perhitungan:

$$\begin{aligned} \text{a. Massa } \text{C}_8\text{H}_3\text{O}_2\text{NBr}_2 \text{ (13a)} &= 0,15 \text{ g} \\ \text{Mol } \text{C}_8\text{H}_3\text{O}_2\text{NBr}_2 \text{ (13a)} &= \frac{0,15 \text{ g}}{304,93 \text{ g/mol}} \\ &= 0,49 \times 10^{-3} \text{ mol} = 0,49 \text{ mmol} \end{aligned}$$

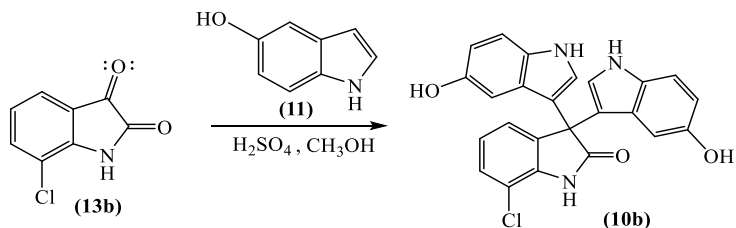
$$\begin{aligned} \text{b. Massa } \text{C}_8\text{H}_7\text{NO} \text{ (11)} &= 0,13 \text{ g} \\ \text{Mol } \text{C}_8\text{H}_7\text{NO} \text{ (11)} &= \frac{0,13 \text{ g}}{133,15 \text{ g/mol}} \\ &= 0,98 \times 10^{-3} \text{ mol} = 0,98 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$\text{c. Mol } \text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_2 \text{ (10a)} = 0,49 \text{ mmol} = 0,49 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$\begin{aligned} \text{d. Massa teoritis } \text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_2 \text{ (10a)} \text{ yang diperoleh} &= 0,49 \times 10^{-3} \text{ mol} \times 553,04 \text{ g/mol} \\ &= 0,27 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen} &= \frac{\text{massa hasil sintesis}}{\text{massa teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,26 \text{ g}}{0,27 \text{ g}} \times 100\% = 96\% \end{aligned}$$

B.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10b)



Mr $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{NCl}$ (**13b**) = 181,58 g/mol

Mr $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$ (**11**) = 133,15 g/mol

Mr $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (**10b**) = 428,88 g/mol

Perhitungan:

- Massa $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{NCl}$ (**13b**) = 0,091 g

Mol $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{NCl}$ (**13b**) = $\frac{0,091 \text{ g}}{181,58 \text{ g/mol}}$

= $0,50 \times 10^{-3} \text{ mol} = 0,50 \text{ mmol}$
- Massa $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$ (**11**) = 0,13 g

Mol $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$ (**11**) = $\frac{0,13 \text{ g}}{133,15 \text{ g/mol}}$

= $0,98 \times 10^{-3} \text{ mol} = 0,98 \text{ mmol}$
- Mol $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (**10b**) = 0,49 mmol = $0,49 \times 10^{-3} \text{ mol}$
- Massa teoritis $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (**10b**) yang diperoleh

= $0,49 \times 10^{-3} \text{ mol} \times 428,88 \text{ g/mol}$

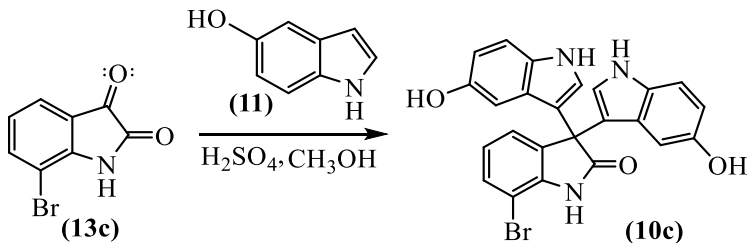
= 0,21 g

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

= $\frac{0,1103 \text{ g}}{0,2144 \text{ g}} \times 100\%$

= 52%

B.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-hidroksiindolil)indolin-2-on (10c)



Mr C₈H₄O₂NBr (**13c**) = 226,03 g/mol

Mr C₈H₇NO (**11**) = 133,15 g/mol

Mr C₂₄H₁₆N₃O₃Br (**10c**) = 474,34 g/mol

Perhitungan:

- Massa C₈H₄O₂NBr (**13c**) = 0,13 g

Mol C₈H₄O₂NBr (**13c**) = $\frac{0,13 \text{ g}}{226,03 \text{ g/mol}}$

= 0,58 x 10⁻³ mol = 0,58 mmol
- Massa C₈H₇NO (**11**) = 0,13 g

Mol C₈H₇NO (**11**) = $\frac{0,13 \text{ g}}{133,15 \text{ g/mol}}$

= 0,98 x 10⁻³ mol = 0,98 mmol
- Mol C₂₄H₁₆N₃O₃Br (**10c**) = 0,49 mmol = 0,49 x 10⁻³ mol
- Massa teoritis C₂₄H₁₆N₃O₃Br (**10c**) yang diperoleh

= 0,49 x 10⁻³ mol x 474,34 g/mol

= 0,23 g

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

= $\frac{0,10 \text{ g}}{0,23 \text{ g}} \times 100\%$

= 43%

RIWAYAT PENULIS



Penulis memiliki nama lengkap Diana Tri Wulan. Lahir di Nganjuk, 8 September 1996, merupakan anak terakhir dari Ibu Darsi, adik dari Dedy Heru Susanto S. St.Pi, M. Si dan Dita Dwi Aprilia S.Si. Penulis telah menerima pendidikan formal di SDN Juwono, SMPN 4 Kertosono dan SMAN 1 Kertosono. Penulis mengikuti seleksi SNMPTN pada tahun 2015 dan diterima di Departemen Kimia, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sepuluh Nopember dengan Nomor

Registrasi Pokok 0121154000025.

Penulis memiliki ketertarikan dalam bidang sosial masyarakat. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi Staff Departemen Sosial Masyarakat HIMKA-ITS 2016/2017. Penulis juga memiliki ketertarikan dalam bidang internasionalisasi. Penulis pernah terpilih sebagai salah satu peserta *Study Excursion 2018: ITS Goes Beyond Lab Experience* di Thailand. Selain itu, penulis pernah melakukan kerja praktik di Pertamina Research and Technology Center di Pulogadung, Jakarta Timur selama 1 bulan. Selama kerja praktik penulis tergabung dalam *Crude Feedstock and Fuel Laboratory (CFF)*.

Ketertarikan penulis dalam bidang kimia organik sintesis dan kimia medisinal mengantarkan penulis untuk melakukan penelitian Tugas Akhir (Skripsi) di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis (Natural Product and Synthesis Chemistry Laboratory) dengan topik sintesis trisindolina sebagai obat antituberkulosis dibawah bimbingan Prof. Mardi Santoso, Ph. D. (tsv09@yahoo.com). Penulis dapat dihubungi melalui email dianatriwulan08091996@gmail.com.