



SKRIPSI-SK184807

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-NITROINDOLA

FEBRI INDAH RIYANI
NRP. 0121154000058

Dosen Pembimbing
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2019



FINAL PROJECT- SK184807

SYNTHESIS OF 5-NITROINDOLE DERIVATIVES

**FEBRI INDAH RIYANI
NRP. 0121154000058**

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

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

SINTESIS TIGA TURUNAN 5-NITROINDOLA

SKRIPSI

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

Oleh :

FEBRI INDAH RIYANI
NRP. 0121154000058

**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2019**

HALAMAN PENGESAHAN

**SINTESIS TIGA TURUNAN
5-NITROINDOLA**

SKRIPSI

Oleh:

FEBRI INDAH RIYANI
NRP. 0121154000058

Surabaya, 25 Juni 2019

Menyetujui,
Pembimbing Skripsi

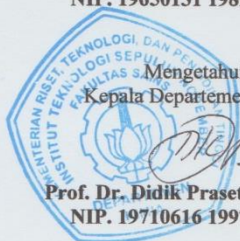


Prof. Mardhi Santoso, Ph.D.
NIP. 19650131 198910 1 001

Mengetahui,
Kepala Departemen Kimia



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



SINTESIS TIGA TURUNAN 5-NITROINDOLA

Nama : Febri Indah Riyani
NRP : 0121154000058
Departemen : Kimia
Pembimbing: Prof. Mardi Santoso, Ph.D

Abstrak

Kanker merupakan masalah kesehatan yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas terbesar di dunia, tetapi pengobatan kanker hingga saat ini masih terdapat kekurangan. Studi literatur yang dilakukan mendapatkan bahwa trisindolina memiliki bioaktivitas antikanker yang dapat dimanfaatkan sebagai *lead compound* senyawa-senyawa antikanker. Penelitian yang dilakukan berhasil mendapatkan tiga trisindolina baru turunan 5-nitroindola (**6**) yaitu 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**), 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**), dan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**). Reaksi 5-nitroindola dengan 5,7-dibromoisatin (**7a**), 7-bromoisatin (**7b**), serta 5-bromoisatin (**7c**) dalam metanol pada kondisi asam masing-masing diperoleh trisindolina (**5a-c**) dengan rendemen masing-masing 90%, 85%, dan 88%. Identifikasi struktur trisindolina (**5a-c**) dilakukan dengan spektrometer massa resolusi tinggi, NMR (^1H , ^{13}C), dan FTIR.

Kata Kunci: Sintesis, anti kanker, turunan 5-nitroindola, trisindolina

SYNTHESIS OF 5-NITROINDOLE DERIVATIVES

Name : Febri Indah Riyani
NRP : 01211540000058
Departement : Kimia
Supervisor : Prof. Mardi Santoso, Ph.D

Abstract

Cancer is a health problem that is the main cause of the world's largest morbidity and mortality, but cancer treatment is still lacking. The literature study conducted found that trisindolina has anticancer bioactivity which can be used as a lead compound for anticancer compounds. The research was successful in obtaining three new 5-nitroindole (**6**) trisindolines (3,3'-di (5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**), 3,3'-di (5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**), and 3,3'-di (5-nitroindol-3-il)-5-bromo indolin-2-on (**5c**). The 5-nitroindole reaction with 5,7-dibromoisatin (**7a**), 7-bromoisatin (**7b**), and 5-bromoisatin (**7c**) in methanol under acidic conditions was obtained by trisindolina (**5a-c**) with a yield of 90%, 85%, and 88%. Identification of the structure of trisindolina (5a-c) was carried out with a high-resolution mass spectrometer, NMR (^1H , ^{13}C), and FTIR.

Keyword: Synthesis, anticancer, 5-nitroindola derivatives, trisindoline

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “**Sintesis Tiga Turunan 5-Nitroindola**”. Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan dalam penyusunan naskah Skripsi ini:

1. Prof. Mardi Santoso, Ph. D., selaku dosen pembimbing dan dosen wali yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama proses perkuliahan hingga penyusunan naskah ini.
2. Prof. Didik Prasetyoko, selaku Kepala Departemen Kimia Fakultas Sains ITS.
3. Prof. Dr. Taslim Ersam, MS., selaku kepala Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis atas fasilitas dan nasehat yang diberikan kepada penulis.
4. Bapak Kansi Haekal dari Universitas Padjajaran atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrometer massa resolusi tinggi.
5. Dr. Elvira dari Institut Teknologi Bandung atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrometer NMR.
6. Mas Erfan dari Departemen Kimia Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrometer IR.
7. Bapak, Mama, dan kedua adik tercinta atas dukungan dan kasih sayang yang tiada henti.
8. Mas Imam, Agung, dan segenap keluarga tersayang atas doa dan dukungan yang selalu diberikan.
9. Lely Dwi Astuti dan Indrya Hidayati, teman yang banyak mendengar keluh kesah penulis.
10. Shindy Shella Mey Wara, teman yang membantu penulis melepas kepenatan.

11. Ichsan dan Ria, teman yang membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian hingga larut malam.
12. Mas Fahmi, mas Rizqi, mbak Rose, mbak Yuli, mbak First, dan aktivis lab NPSC yang telah memotivasi dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian di laboratorium.
13. Rima, Imas, Eka, Rosi dan Rani, teman satu kontrakan yang membantu penulis dalam meluapkan beban dan selalu memberikan semangat.
14. Riska, Diana, Zulqur, dan Prisna, teman seperjuangan penulis saat melakukan penelitian di laboratorium.
15. Teman-teman “STABIL” yang banyak membawa cerita suka duka selama perkuliahan.
16. Sahabat dan teman-teman GOLDSCHMIDT atas segala bentuk bantuan dan dukungannya.
17. Semua pihak yang mendukung terselesaikannya naskah ini.

Penulis menyadari bahwa naskah ini masih terdapat kekurangan. Penulis mengharapkan saran yang bersifat membangun terhadap tulisan ini. Semoga naskah ini memberikan manfaat dan inspirasi, terutama bagi pihak-pihak yang menekuni bidang terkait dengan naskah ini.

Surabaya, 29 Mei 2019

Penulis

Bismillahirrahmanirrahim
Karya ini saya persembahkan untuk
Ibu, Ayah, Adik-adikku tercinta, Sahabat
dan teman-teman kimia 15
tersayang

DAFTAR ISI

SURAT PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
Abstrak.....	v
Abstract.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Indola (8).....	7
2.2 Isatin (2).....	7
2.3 Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	8
2.3.1 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Nuclear Magnetic Resonance (NMR).....	9
2.3.2 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Massa ...	10
2.3.3 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Inframerah.....	11
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 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indol in-2-on (5a).....	15
3.2.2 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindo lin-2-on (5b).....	16
3.2.3 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin- 2-on (5c).....	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19

4.1	Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin-2-on (5a).....	19
4.2	Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin- 2-on (5b)	29
4.3	Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin- 2-on (5c).....	37
BAB V KESIMPULAN.....		47
DAFTAR PUSTAKA		49
LAMPIRAN.....		53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Analisis retosintesis tiga turunan 5-nitro indola (5a , 5b , 5c).....	5
Gambar 2.1	Mekanisme Electro Spray Ionization (ESI).....	11
Gambar 4.1	Pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (5a)	19
Gambar 4.2	Pemantauan hasil pemisahan filtrat menggunakan KLT	20
Gambar 4.3	Hasil menggunakan KLT untuk uji kemurnian senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin-2-on (5a) hasil sintesis.....	21
Gambar 4.4	Spektrum massa resolusi tinggi senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin-2-on (5a) hasil sintesis	24
Gambar 4.5	Spektrum ¹ H-NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (5a) hasil sintesis	25
Gambar 4.6	Spektra FTIR 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (5a) hasil sintesis	26
Gambar 4.7	Spektrum ¹³ C-NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (5a).....	27
Gambar 4.8	Usulan mekanisme pembentukan indolin-2-on (5a , 5b , 5c)	28
Gambar 4.9	Pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin-2-on (5b).....	29
Gambar 4.10	Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin-2-on (5b) hasil sintesis	30

Gambar 4.11 Spektrum massa resolusi tinggi senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b) hasil sintesis.....	33
Gambar 4.12 Spektrum ¹ H-NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b) hasil sintesis	34
Gambar 4.13 Spektrum FTIR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b) hasil sintesis.....	35
Gambar 4.14 Spektrum ¹³ C-NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b) hasil sintesis	37
Gambar 4.15 Pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c).....	38
Gambar 4.16 Hasil uji kemurnian dengan senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c) hasil sintesis.....	39
Gambar 4.17 Spektrum massa resolusi tinggi senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c) hasil sintesis	41
Gambar 4.18 Spektrum ¹ H-NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c) hasil sintesis	42
Gambar 4.19 Spektra FTIR 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b) hasil sintesis.....	43
Gambar 4.20 Spektrum ¹³ C-NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c) hasil sintesis	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Data IC ₅₀ senyawa (3) terhadap sel kanker payudara MCF-7	3
Tabel 1.2	Data IC ₅₀ senyawa (4) terhadap sel kanker payudara MDA-MB 231 dan sel normal MRC-5 .	4
Tabel 2.1	Data serapan pada ¹ H-NMR.....	12
Tabel 2.2	Data serapan pada ¹³ C-NMR.....	13
Tabel 2.3	Data bilangan gelombang khas pada spektra inframerah	13
Tabel 4.1	Perbandingan massa ion-ion [M-H] ⁻ 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-bromoindolin-2-on (5a) hasil sintesis	22
Tabel 4.2	Perbandingan data ¹ H-NMR indolin-2-on (5a) dan indolin-2-on (5b) hasil sintesis.....	32
Tabel 4.3	Data perbandingan ¹³ C-NMR senyawa indolin-2-on (5a-b) hasil sintesis.....	36
Tabel 4.4	Data perbandingan ¹ H-NMR senyawa indolin-2-on (5a-c) hasil sintesis	44
Tabel 4.5	Data perbandingan ¹ H-NMR senyawa indolin-2-on (5a-c) hasil sintesis	45

BAB I

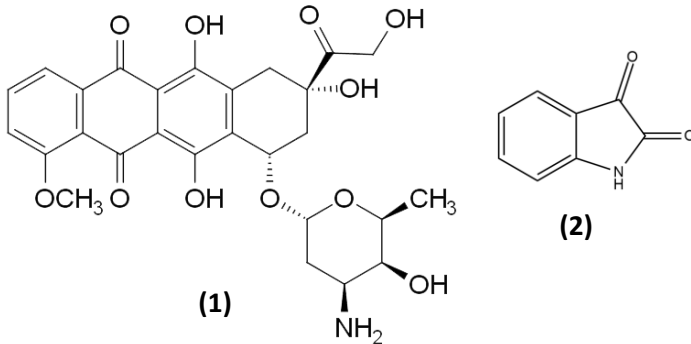
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan masalah kesehatan yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas terbesar di dunia (Stewart dan Wild, 2014). *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012 melaporkan setidaknya terdapat 14 juta kasus kanker, dan terdapat peningkatan jumlah kasus penderita kanker sebesar 70% selama dua dekade terakhir. WHO juga melaporkan bahwa pada tahun 2015 terdapat 8,8 juta jiwa meninggal dunia karena kanker atau dari enam kematian salah satu diantaranya disebabkan oleh kanker. Informasi dan Data Kesehatan Indonesia pada tahun 2015 mencatat terdapat 1.551.000 kasus kematian, sebanyak 195.300 kasus diantaranya disebabkan karena kanker. Kanker yang menjadi penyebab terbesar kematian di Indonesia adalah kanker paru-paru (21,8%), payudara (21,4%), liver (12,3%), serviks (10,3%), dan kolon (10,2%).

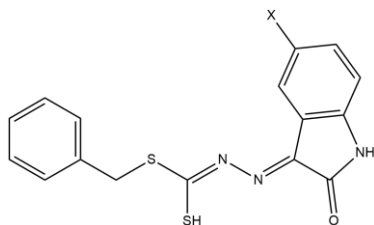
Pengobatan kanker saat ini dilakukan dengan pembedahan atau operasi, radioterapi, dan kemoterapi. Pengobatan kanker melalui pembedahan maupun radioterapi bersifat lokal karena hanya menuju sel kanker induk, sedangkan pengobatan melalui kemoterapi dimanfaatkan untuk pengobatan sel-sel kanker yang telah menyebar (Rasjidi 2007). Kanker yang disebabkan adanya pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan kemampuannya untuk menyerang jaringan tubuh lainnya memerlukan senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas antiproliferatif untuk menekan laju pertumbuhan sel tersebut. Senyawa yang digunakan untuk kemoterapi saat ini kurang efektif, tidak selektif sehingga bersifat toksik bagi sel normal (Jenie dan Meiyanto, 2007). Salah satu obat yang digunakan untuk kemoterapi berbagai jenis kanker adalah doksorubisin (**1**) yang memiliki nama dagang *adryamicin* dan diklasifikasikan sebagai *antracyclin antibiotic* (Tjay dan Rahardja, 2003). Doksorubisin (**1**) telah digunakan selama lebih dari 40 tahun, meskipun pemakaian dalam jangka panjang dapat

menyebabkan terbentuknya *cardiomyopathy* dan *congestive heart failure* (Han dkk., 2008). Sehubungan dengan hal tersebut, maka diperlukan pengembangan senyawa-senyawa anti kanker baru yang lebih efektif.



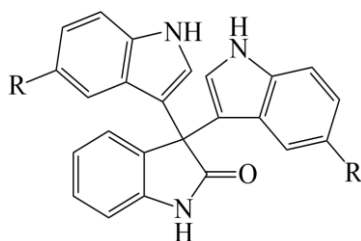
Senyawa heterosiklik yang mengandung atom nitrogen seperti isatin (2) memiliki peran penting dalam kimia obat. Substitusi pada C-5 unit isatin diketahui dapat meningkatkan bioaktivitas seperti antituberkular, antibakteri, dan antikanker (Pakravan dkk, 2013). Salah satu turunan isatin (2) adalah tisindolina (5a) yang pertama kali diisolasi dari bakteri *Vibrio sp.* yang dipisahkan dari spons laut *Hyrtios altum* (Kobayashi dkk, 1994). Manan dkk (2011) mengkaji pengaruh gugus pensubstitusi pada C-5 turunan isatin (3) terhadap sel kanker payudara MCF-7, dengan IC₅₀ sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.1. Data tersebut mengindikasikan bahwa gugus pensubstitusi bromo pada C-5 pada senyawa S-benzilditiokarbamat (3) mempunyai sitotoksitas lebih tinggi pada terhadap sel kanker payudara MCF-7 dari pada gugus kloro dan floro.

Reddy dkk (2012) melaporkan bahwa adanya gugus nitro pada turunan 3,3-di(indolil)-indolin (4) dapat meningkatkan aktivitas antiproliferatif senyawa terhadap sel kanker payudara, dan tidak aktif terhadap jaringan sel normal dengan aktivitas penghambatan sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.3.

**(3)**

Tabel 1.1 Data IC_{50} senyawa **(3)** terhadap sel kanker payudara MCF-7

Senyawa	IC_{50} (μM)
(3a) X=F	9,26
(3b) X=Cl	38,69
(3c) X=Br	6,40

**(4a)** R= H**(4b)** R=NO₂

Tabel 1.2 Data IC₅₀ senyawa **(4)** terhadap sel kanker payudara MDA-MB 231 dan sel normal MRC-5

Senyawa	IC ₅₀ (μM)	
	Kanker payudara MDA-MB 231	Sel normal MRC-5
(4a)	>100	>100
(4b)	9,98±0,31	>100
(1)	8,14±0,14	14,84±0,25

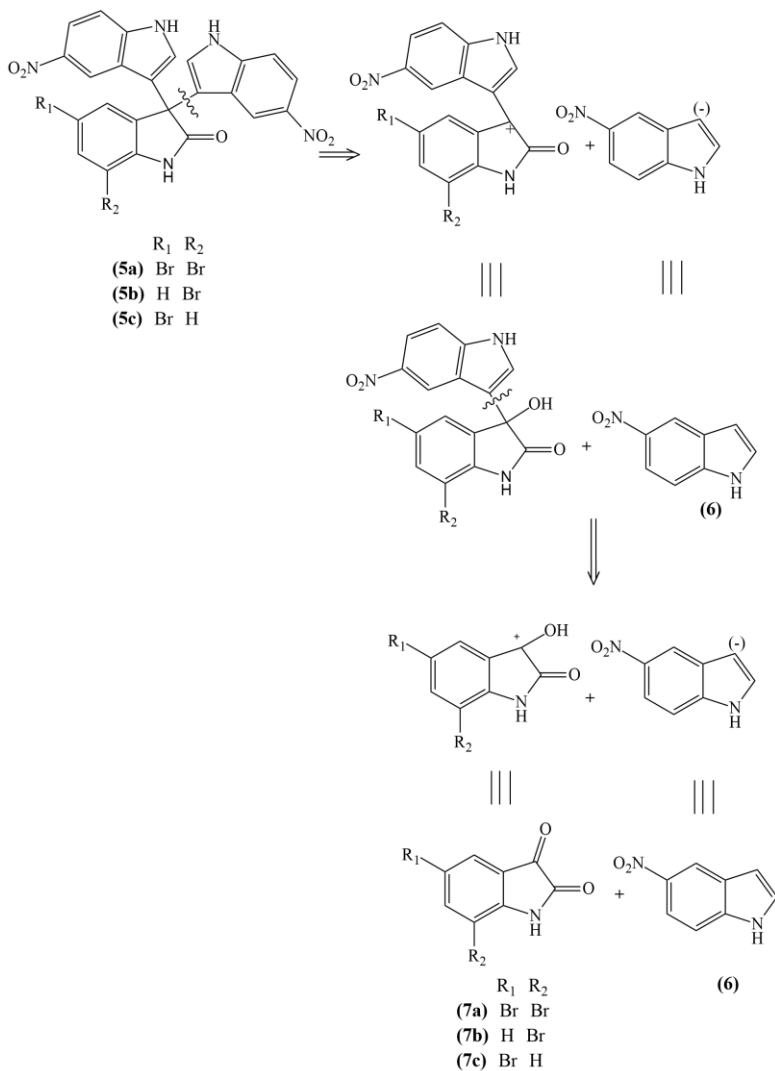
Studi literatur yang dilakukan mendapatkan bahwa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on **(5a)**, 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin-2-on **(5b)**, dan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin-2-on **(5c)** merupakan trisindolina yang belum pernah disintesis sebelumnya. Tiga turunan 5-nitroindola **(6)** dimungkinkan dapat disintesis melalui pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1.

1.2 Rumusan Masalah

Sehubungan dengan latar belakang diatas, maka permasalahan yang diangkat dalam penelitian adalah bagaimana mensintesis trisindolina baru **(5a-c)** dengan pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan trisindolina baru **(5a-c)** yang merupakan turunan dari 5-nitroindola **(6)**.



Gambar 1.1 Analisis retrosintesis tiga turunan 5-nitroindola (**5a**, **5b**, **5c**)

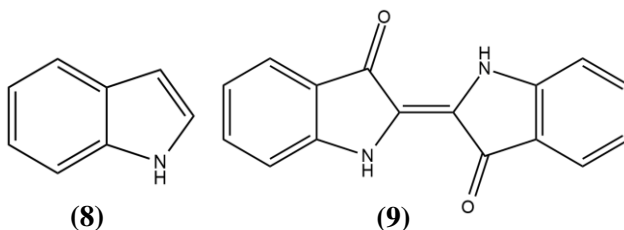
“halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Indola (8)

Indola (8) merupakan nama trivial dari benzo[*b*]pirola yang memiliki struktur heterosiklik yang banyak ditemukan dalam senyawa bahan alam maupun sebagai hasil sintesis (Sundberg, 1996). Penelitian turunan indola (8) berupa pewarna indigo (9) berkembang sejak pertengahan abad ke-19, yang kemudian pada tahun 1930 penelitian sintesis indola (8) dan turunannya mulai dilakukan (Houlihan, 2009).

Indola (8) merupakan salah satu senyawa kimia penting dalam kimia organik karena memiliki bioaktivitas yang beragam, diantaranya sebagai antibakteri, antiproliferatif, *antiinflammatory*, dan antiprotozoa (Nikpassand dkk., 2010). Pengembangan penelitian indola (8) tersubstitusi banyak dilakukan untuk mendapatkan senyawa yang memiliki bioaktivitas lebih baik. Delokalisasi elektron pada indol mnenyebabkannya menjadi basa lemah sehingga mudah terprotonasi dalam larutan asam kuat (Sundberg, 1996).

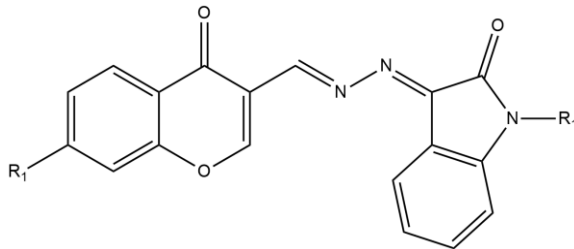


2.2 Isatin (2)

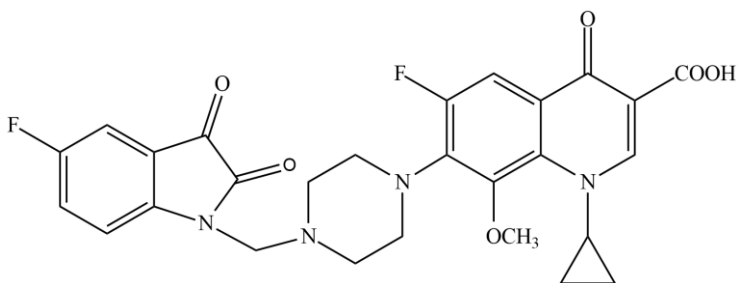
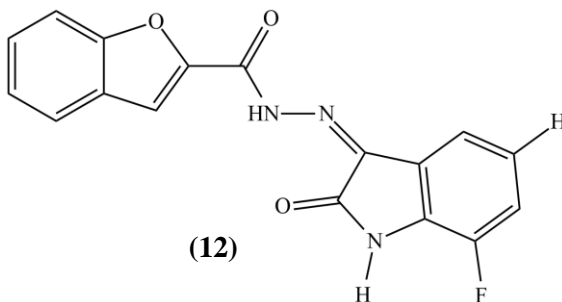
Isatin (2) merupakan nama trivial dari indol-2,3-dion yang pertama kali disintesis pada tahun 1841 sebagai hasil oksidasi pewarna indigo (9) (Houlihan, 2009). Isatin (2) memiliki struktur heterosiklik dan ditemukan sebagai senyawa bahan alam pada beberapa tanaman (*Couroupita guianensis Aubl*) (*Calanthe*

discolor LINDL), dan sebagai hasil sekresi dari kelenjar parotid pada katak bufo (Oliviera dkk, 2013; da Silva dkk, 2001).

Isatin (**2**) juga berperan penting dalam sintesis berbagai senyawa organik melalui reaksi substitusi elektrofilik pada posisi C-5 dan C-7 pada gugus fenil, reaksi *N*-substitusi, dan adisi nukleofilik pada C-3 (gugus karbonil) (Zaryanova dkk, 2017). Turunan isatin (**2**) memiliki bioaktivitas yang beragam, misalnya senyawa turunan kromon-isatin (**11a-c**) sebagai anti-diabet (Wang dkk., 2018), senyawa turunan benzofuran isatin (**12**) yang memiliki aktivitas sebagai anti-mikroba (Ugale, dkk., 2012), S-benzilditiokarbamat (**3**) sebagai anti-kanker (Manan, dkk., 2011, dan senyawa fluoroquinolones isatin (**13**) sebagai anti-TBC (Xu, dkk., 2016). Hal ini menyebabkan penelitian mengenai sintesis turunan isatin (**2**) mendapat perhatian lebih (Moghadam, dkk., 2010).



	R ₁	R ₂
(11a)	4-bromobenzil	OH
(11b)	4-klorobenzil	OH
(11c)	4-fluorobenzil	OH



2.3 Identifikasi Struktur Senyawa-senyawa Hasil Sintesis

2.3.1 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

Spektroskopi *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) merupakan metode utama yang digunakan untuk identifikasi struktur senyawa organik (Mitchell dan Costisella, 2004). Spektroskopi NMR didasarkan pada penyerapan gelombang radio oleh inti atom dalam suatu molekul, tetapi tidak semua inti memiliki spin yang dapat berinteraksi dengan medan magnet luar. Inti ^1H dan ^{13}C sering dimanfaatkan dalam identifikasi struktur senyawa organik (McMurry, 2000; Supratman, 2010). ^1H -NMR memberikan informasi berupa jenis, jumlah, lingkungan, dan multiplisitas proton dalam senyawa organik (Solomons dan Fryhle, 2009). Spektrum ^{13}C -NMR memberikan informasi

mengenai jenis karbon, jumlah atom hidrogen yang terikat pada karbon, serta lingkungan atom karbon dalam molekul organik. Informasi yang didapatkan berupa pergeseran kimia dari masing-masing karbon maupun hidrogen.

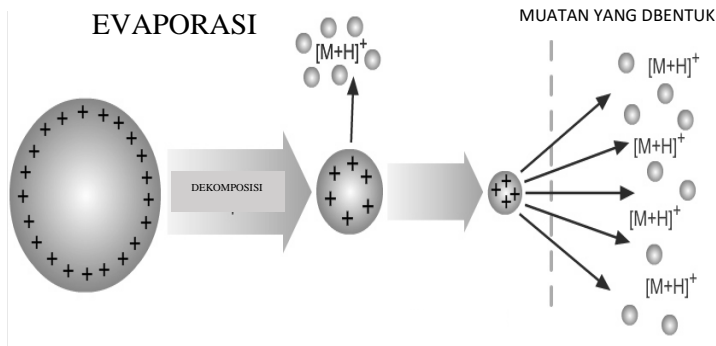
Pengukuran spektroskopi NMR menggunakan senyawa standar agar pergeseran kimia masing-masing proton terkalibrasi secara akurat. Senyawa standar yang sering digunakan adalah tetrametilsilana (TMS) yang bersifat inert, volatil, mudah larut dalam pelarut organik, dan memiliki proton yang sangat terlindungi sehingga diset dengan pergeseran kimia sebesar 0 ppm. Signal-signal proton dalam senyawa organik menunjukkan pergeseran kimia yang lebih rendah dari TMS, untuk $^1\text{H-NMR}$ antara 0-12 ppm, sedangkan untuk $^{13}\text{C-NMR}$ antara 0-215 ppm (Wishart dkk., 1992). Data serapan $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ masing-masing dapat dilihat pada Tabel 2.1 dan Tabel 2.2 (Solomons dan Fryhle 2009).

2.3.2 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Massa

Spektrokopi massa merupakan metode yang digunakan untuk menentukan massa relatif dari suatu molekul sehingga dapat diketahui rumus molekulnya (McMurry 2000). Metode ini didasarkan pada pemisahan dan deteksi ion menurut massa dan muatan, sehingga untuk mengubah molekul menjadi ion diperlukan ionisasi (Solomons dan Fryhle 2009).

Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) merupakan salah satu metoda ionisasi yang digunakan dalam spektrometri massa yang cepat dan lebih sensitif dibandingkan metode lainnya untuk karakterisasi makromolekul seperti protein. Sampel yang akan diidentifikasi harus dalam bentuk larutan yang mudah menguap (Baltussen dan Niessen, 2006). Proses ionisasi menggunakan energi listrik untuk membantu transfer ion dari fase larutan menjadi fase gas untuk selanjutnya ion tersebut dianalisa. Molekul terionisasi menjadi ion molekul yang terdeteksi sebagai ion “*aduct*” seperti $[\text{M} + \text{H}]^+$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$, $[\text{M} + \text{K}]^+$, $[2\text{M} + \text{H}]^+$, dan $[\text{M} - \text{H}]^-$ (Eichhorn dan Knepper, 2001; McMurry, 2000;

Dachriyanus, 2004; Mansur, dkk., 2004). Skema kerja *Electro Spray Ionization* (ESI) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Mekanisme *Electro Spray Ionization* (ESI)

2.3.3 Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Inframerah

Spektroskopi inframerah (IR) merupakan metode yang digunakan untuk mengetahui gugus fungsi dan informasi struktur dari dari suatu senyawa organik. Spektroskopi inframerah didasarkan pada penyinaran cahaya inframerah terhadap sampel pada bilangan gelombang $4000-200\text{ cm}^{-1}$ ($2,5-50\text{ }\mu\text{m}$) sehingga memberikan energi berupa vibrasi atau getaran pada molekul (Mansyur, 2004). Jumlah dari penyinaran inframerah terhadap senyawa organik yang tidak diserap diukur sebagai transmittan, sedangkan frekuensi dinyatakan dalam bentuk bilangan gelombang. Energi dalam bentuk vibrasi ditentukan oleh panjang ikatan dan massa atom yang saling berikatan, sehingga setiap ikatan akan bervibrasi dengan cara dan jumlah yang berbeda (Dachriyanus, 2004). Data bilangan gelombang yang khas dari masing-masing vibrasi dapat dilihat pada Tabel 2.3 .

Tabel 2.1 Data serapan pada $^1\text{H-NMR}$

Jenis Proton	Pergeseran Kimia (ppm)
$(\text{CH}_3)_4\text{-Si}$	0
R-CH_3	0,8-1,2
$\text{R-CH}_2\text{-R}$	1,4-1,8
R_3CH	1,6-1,9
$\text{R}_2\text{C=CRCH}_3$	2,1-2,6
RCOCH_3	2,2-2,5
ArCH_3	2,5-3,1
RC=CH	3,1-3,3
RCH_2I	3,3-3,9
ROCH_2R	3,3-4,0
RCH_2Br	3,4-3,6
RCH_2Cl	3,6-3,8
$\text{R}_2\text{C=CH}_2$	4,6-5,0
$\text{R}_2\text{C=CHR}$	5,2-5,7
ArH	6,0-8,5
RCOH	9,5-10,5
R-OH	0,5-6
R-NH_2	1-5
ArOH	4,5-7,7
RCOOH	10-13

Tabel 2.2 Data serapan pada ^{13}C -NMR

Jenis Karbon	Pergeseran Kimia (ppm)
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0
RCH_3	0-40
R_2CH_2	10-50
R_3CH	15-50
C-X	10-65
C-O (alkohol atau eter)	50-90
$-\text{C}\equiv\text{C}-$	60-90
$-\text{C}=\text{C}$	100-170
ArC, Ar-CH	100-170
-CN	120-130
$>\text{C}=\text{O}$ (amida)	150-180
$>\text{C}=\text{O}$ (karboksilat)	160-185
$>\text{C}=\text{O}$ (keton/aldehyd)	182-215

Tabel 2.3 Data bilangan gelombang khas pada spektra inframerah

Jenis ikatan	Bilangan gelombang (cm^{-1})
C-H	3000-2850
$=\text{C-H}$ (Alkana)	3100-3000
C-H (Aldehyda)	2800-2700
O-H	3400-3300
O-H bebas	3600
N-H	3450-3100
C=O anhidrida asam	1840-1800 1780-1740
C=O aldehyd	1740-1680
C=O asam karboksilat	1725-1665
C=O ester	1750-1715
C=O amida	1690-1630
C=C	1675-1600
C=N	1690-1630
N=O	1650-1510 1370-1330

“halaman ini sengaja dikosongkan”

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

3.1.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah vial, batang pengaduk magnetik, pengaduk magnetik Philip Haris MS12, *chamber* KLT, corong, desikator, gelas ukur, gelas beaker, pipet tetes, pipa kapiler, plat kromatografi lapis tipis (KLT) silika gel 60 GF₂₅₄ (Merck, 1055540001), pinset, spatula, klem, statif, kaca arloji, labu alas bulat, kertas saring, neraca analitik Fujitsu FS-AR210, lampu UV (panjang gelombang 254 dan 365 nm), Spektrometer 500 MHz (¹H) dan 125 MHz (¹³C) NMR, *melting point apparatus* Fisher John, spektrometer FT-IR Shimadzu 8400S, dan spektrometer massa WATERS Q-TOF Xevo.

3.1.2 Bahan

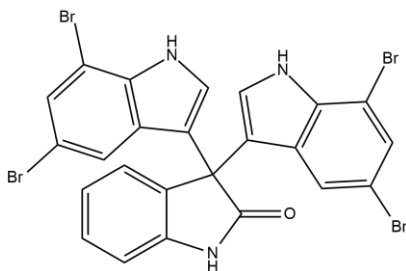
Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah 5-nitroindola (**6**) (Aldrich 17602), 5,7-dibromoisatin (**5a**) (Aldrich 750379), 7-bromoisatin (**5b**) (Aldrich 679127), 5-bromoisatin (**5c**) (Aldrich 476994), metanol (Fulltime 6501-04), asam sulfat pekat (Smart Lab 1092), akuades, etil asetat (Fulltime 6801-04), *n*-heksana (Merck 1043672500), metilena klorida (Merck 2008389), dimetil sulfoksida-*d*₆ (DMSO-*d*₆) (Merck 1029521000).

3.2 Prosedur Penelitian

3.2.1 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**)

Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**6a**) dilaksanakan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 3,3'-di(5,7-dibromoindol-3-il)-indolin-2-on (**14**) (Mustikasari dan Santoso, 2013). Larutan 5,7-dibromoisatin (**7a**) (0,15 gram, 0,49 mmol) dan 5-nitroindola (**6**) (0,16 gram, 0,99 mmol) dalam metanol (15 mL) diaduk dan dipanaskan pada suhu 45°C kemudian

ditambahkan tiga tetes asam sulfat pekat dan diaduk lebih lanjut selama 29 jam (reaksi yang berlangsung dipantau menggunakan KLT). Campuran hasil reaksi ditambahkan aquades dingin (20 mL) setelah reaksi berlangsung tuntas, dan didiamkan pada penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh kemudian disaring, dicuci dengan aquades (2x15mL), dan dikeringkan dalam desikator. Filtrat yang dihasilkan diuapkan dan dimurnikan menggunakan kromatografi kolom untuk mendapatkan sisa hasil reaksi dan reaktan yang tidak bereaksi. Hasil sintesis diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer massa resolusi tinggi, NMR (^1H , ^{13}C), dan FTIR.



(14)

3.2.2 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b)

Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**). Larutan 7-bromoisatin (**7b**) (0,11 gram; 0,49 mmol) dan 5-nitroindola (**6**) (0,16 gram; 0,99 mmol) dalam metanol (15 mL) diaduk dan dipanaskan pada suhu 45°C kemudian ditambahkan tiga tetes asam sulfat pekat dan diaduk lebih lanjut selama 36 jam (reaksi yang berlangsung dipantau menggunakan KLT). Campuran hasil reaksi ditambahkan aquades dingin (20 mL) setelah reaksi berlangsung tuntas dan didiamkan pada penangas es selama 25 menit. Endapan

yang diperoleh kemudian disaring, dicuci dengan aquades (2x15mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer massa resolusi tinggi, NMR (^1H , ^{13}C), dan FTIR.

3.2.3 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c)

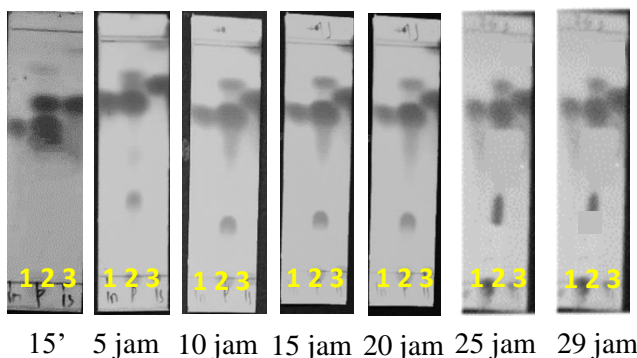
Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (5a). Larutan 5-bromoisatin (7c) (0,11 gram, 0,49 mmol) dan 5-nitroindola (5) (0,16 gram; 0,99 mmol) dalam metanol (15 mL) diaduk dan dipanaskan pada suhu 45°C kemudian ditambahkan tiga tetes asam sulfat pekat dan diaduk lebih lanjut selama 33 jam (reaksi yang berlangsung dipantau menggunakan KLT). Campuran hasil reaksi ditambahkan aquades dingin (20 mL) setelah reaksi berlangsung tuntas dan didiamkan pada penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh kemudian disaring, dicuci dengan aquades (2x15mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer massa resolusi tinggi NMR (^1H , ^{13}C), dan FTIR.

"halaman ini sengaja dikosongkan"

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indol in-2-on (5a)

Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin -2-on (**5a**) dilakukan dengan mereaksikan 5,7-dibromoisatin (**7a**) dan 5-nitroindola (**6**) dalam pelarut metanol pada suhu 45°C dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau menggunakan KLT dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Keterangan :

1 = 5-nitroindola (**6**)

2 = hasil reaksi

3 = 5,7-dibromoisatin (**7a**)

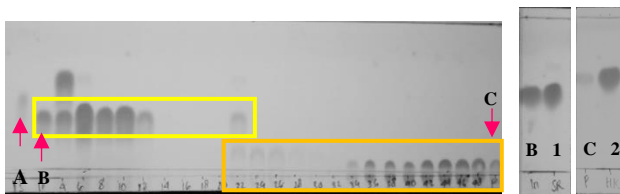
Eluen = n-heksana : etil asetat (3:2)

Gambar 4.1 Pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**)

Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada jam ke-5 yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf berbeda dengan Rf 5,7-dibromoisatin (**7a**) dan 5-nitroindola (**6**). Hasil pemantauan reaksi pada jam ke-10

sampai jam ke-29 tidak menunjukkan perubahan yang signifikan pada noda hasil reaksi. Sehingga reaksi sintesis dianggap telah berlangsung tuntas.

Hasil sintesis selanjutnya ditambahkan 20 mL aquades dingin dan ditempatkan dalam penangas es selama kurang lebih 25 menit. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan aquades dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan kuning terang sebanyak 0,16 gram. Filtrat yang diperoleh diuapkan sehingga diperoleh padatan sebanyak 0,16 gram yang selanjutnya dimurnikan menggunakan kromatografi kolom dengan eluen *n*-heksan:etil asetat (2:1) yang menghasilkan 96 fraksi. Pemantauan hasil kromatografi kolom dilakukan menggunakan KLT dengan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.2. Fraksi-fraksi nomor 6-21 memiliki R_f sama dengan 5-nitroindola (**6**) standar kemudian digabungkan menjadi satu dan diuapkan sehingga diperoleh padatan berwarna kuning sebanyak 0,05 gram. Fraksi nomor 24-94 memiliki R_f yang sama dengan R_f yang dihasilkan produk hasil sintesis (**5a**) digabungkan dan diuapkan sehingga diperoleh padatan berwarna kuning terang sebanyak 0,03 gram.



Keterangan :

a : 5,7-dibromoisatin (**7a**)

b : 5-nitroindola (**6**)

c : produk hasil reaksi (**5a**)

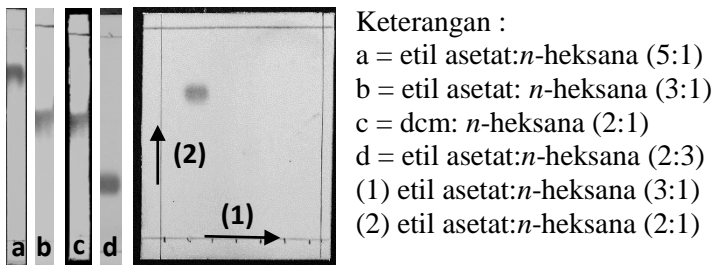
1 : fraksi 6-21 (eluen = *n*-heksan:etil asetat (2:1))

2 : fraksi 24-94 (eluen = *n*-heksan:etil asetat (1:1))

Eluen kolom kromatografi = *n*-heksan:etil asetat (2:1)

Gambar 4.2 Pemantauan hasil pemurnian filtrat

Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.3 menunjukkan noda tunggal yang menandakan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni. Uji kemurnian senyawa diperkuat dengan dilakukannya uji titik leleh yang menunjukkan senyawa meleleh pada suhu 330°C. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis telah murni, senyawa dianggap murni jika memiliki titik leleh tunggal atau dengan rentang titik leleh 1-2°C (Hart dkk, 2012).



Gambar 4.3 Hasil menggunakan KLT untuk uji kemurnian senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) hasil sintesis

Identifikasi senyawa hasil sintesis menggunakan spektrometer massa resolusi tinggi (dalam pelarut DMSO-*d*₆) menghasilkan spektrum sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.4. Spektrum tersebut menunjukkan puncak ion [M-H]⁻ pada *m/z* [M-H]⁻ 607,9244 untuk struktur dengan rumus molekul C₂₄H₁₂N₅O₅Br₂ yang hampir sama dengan massa ion [M-H]⁻ 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) hasil perhitungan sebesar 607,9205. Adanya dua atom Br pada unit 5,7-dibromoisatin menyebabkan ion-ion [M-H]⁻ senyawa (**5a**) menunjukkan kelimpahan relatif hampir 1:2:1. Perbandingan data dengan hasil perhitungan sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Perbandingan massa ion-ion $[M-H]^-$ 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-bromoindolin-2-on (**5a**) hasil sintesis

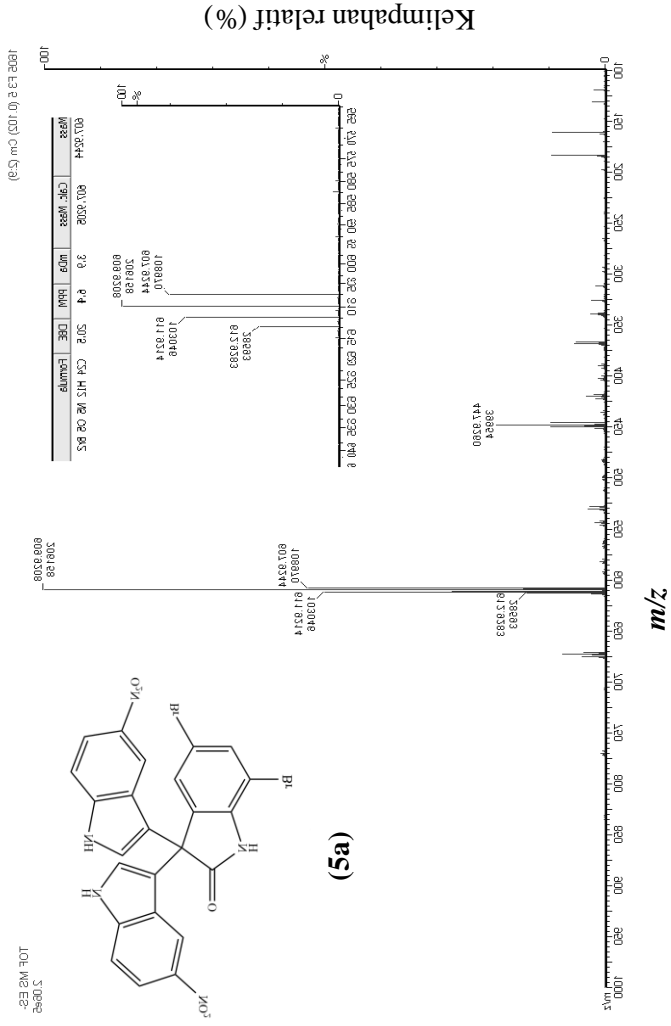
Massa Hasil Analisis	Massa Teoritis
607,9244 ($^{79}\text{Br } ^{79}\text{Br}$)	607,9205 ($^{79}\text{Br } ^{79}\text{Br}$)
609,9208 ($^{81}\text{Br } ^{81}\text{Br}$)	609,9205 ($^{81}\text{Br } ^{81}\text{Br}$)
611,9214 ($^{79}\text{Br } ^{81}\text{Br}$)	611,9205 ($^{79}\text{Br } ^{81}\text{Br}$)

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis menggunakan spektrofotometer NMR (dalam pelarut DMSO- d_6) menghasilkan spektrum $^1\text{H-NMR}$ sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5. yang sesuai dengan struktur 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan dua sinyal singlet pada pergeseran kimia (δ) 11,47 dan 11,90 ppm dengan perbandingan integrasi 1:2 yang masing-masing merupakan sinyal proton NH unit isatin dan sinyal dua proton NH unit 5-nitroindola (**6**). Keberadaan gugus NH diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6 yang menunjukkan adanya serapan pada panjang gelombang 3258 cm^{-1} . Proton-proton aromatik memberikan sinyal singlet pada δ 7,27 ppm (2H), doublet doublet pada (δ) 7,98 ppm, dan sinyal-sinyal doublet pada (δ) 7,34; 7,60; 7,78; dan 8,19 ppm.

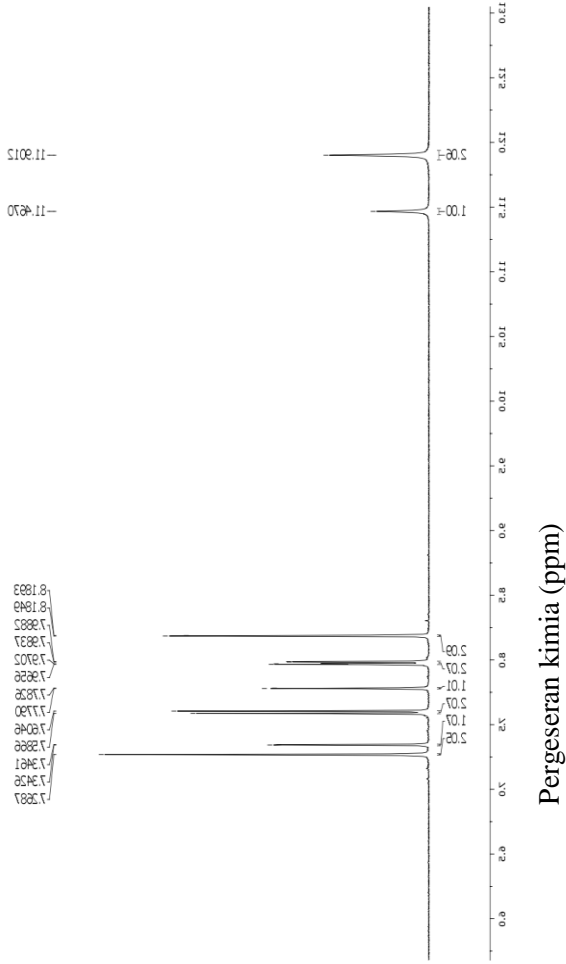
Identifikasi struktur dengan spektrometer $^{13}\text{C-NMR}$ (dalam pelarut DMSO- d_6) memberikan spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ yang menunjukkan 16 sinyal sesuai dengan 16 jenis karbon 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-bromoindolin-2-on (**5a**), sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.7. Karbon karbonil menunjukkan sinyal pada δ 177,60 ppm, sedangkan C3 unit isatin menunjukkan sinyal pada δ 53,52 ppm. Spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6 yang menunjukkan adanya spektra gugus karbonil pada bilangan gelombang 1730 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik tersier memberikan sinyal pada δ 112,88; 115,53; 117,12; 117,25; 124,42; 128,92; 140,40; dan 140,61 ppm;

sedangkan karbon-karbon aromatik quarterner memberikan sinyal pada δ 103,65; 114,58; 126,97; 133,71; 136,18; dan 140,47 ppm.

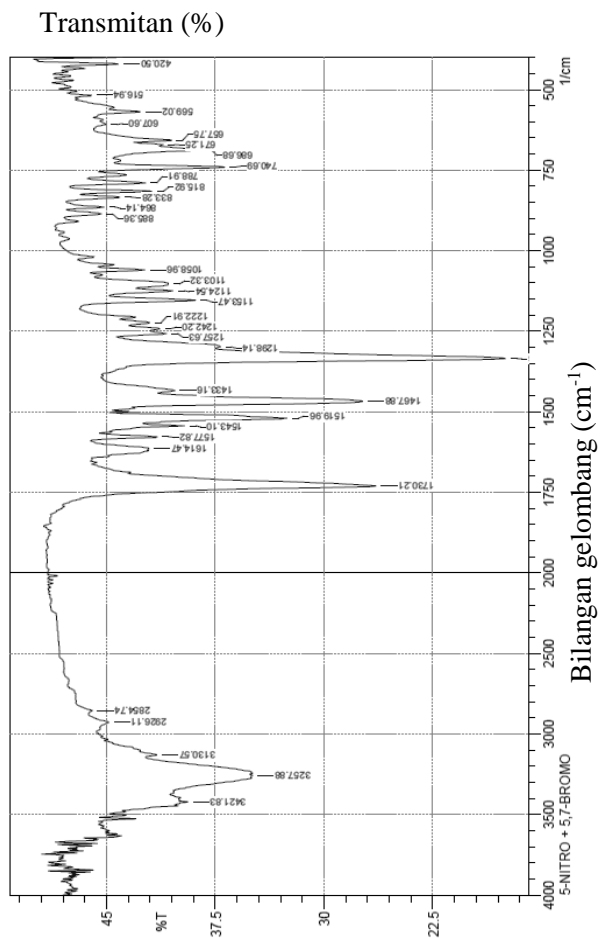
Reaksi 5,7-dibromoisatin (**7a**) (0,15 gram; 0,49 mmol) dan 5-nitroindola (**6**) (0,11 gram; 0,68 mmol) dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat diperoleh 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin-2-on (**5a**) berupa padatan kuning terang sebanyak 0,16 gram atau rendemen sebesar 90% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.1). Mekanisme reaksi pembentukan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) disarankan berlangsung sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.8. Protonasi atom oksigen dari gugus karbonil C3 unit 5,7-dibromoisatin (**7a**) dengan adanya katalis asam sulfat menjadikan karbonil C3 sehingga menjadi elektrofil yang lebih kuat. Selanjutnya elektrofil bereaksi dengan 5-nitroindola (**6**) sebagai nukleofil melalui reaksi substitusi aromatik elektrofilik sehingga terbentuk intermediet (**15**). Protonasi atom oksigen gugus hidroksi intermediet (**15**) menjadikannya sebagai gugus pergi yang baik, yang diikuti substitusi elektrofilik 5-nitroindola (**6**) sehingga terbentuk 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) disertai dengan terbentuknya kembali katalis asam sulfat disertai pelepasan air.



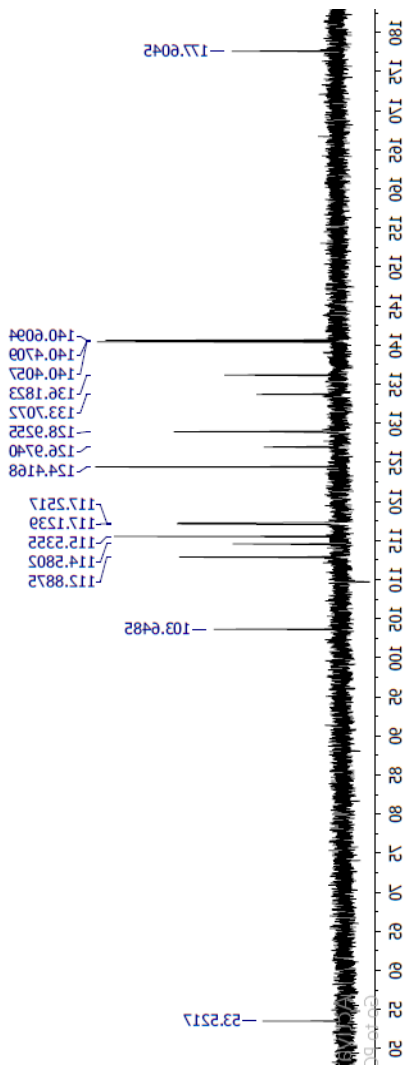
Gambar 4.4 Spektrum massa resolusi tinggi senyawa 3',3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromindolin-2-on (5a) hasil sintesis



Gambar 4.5 Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-yl)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) hasil sintesis

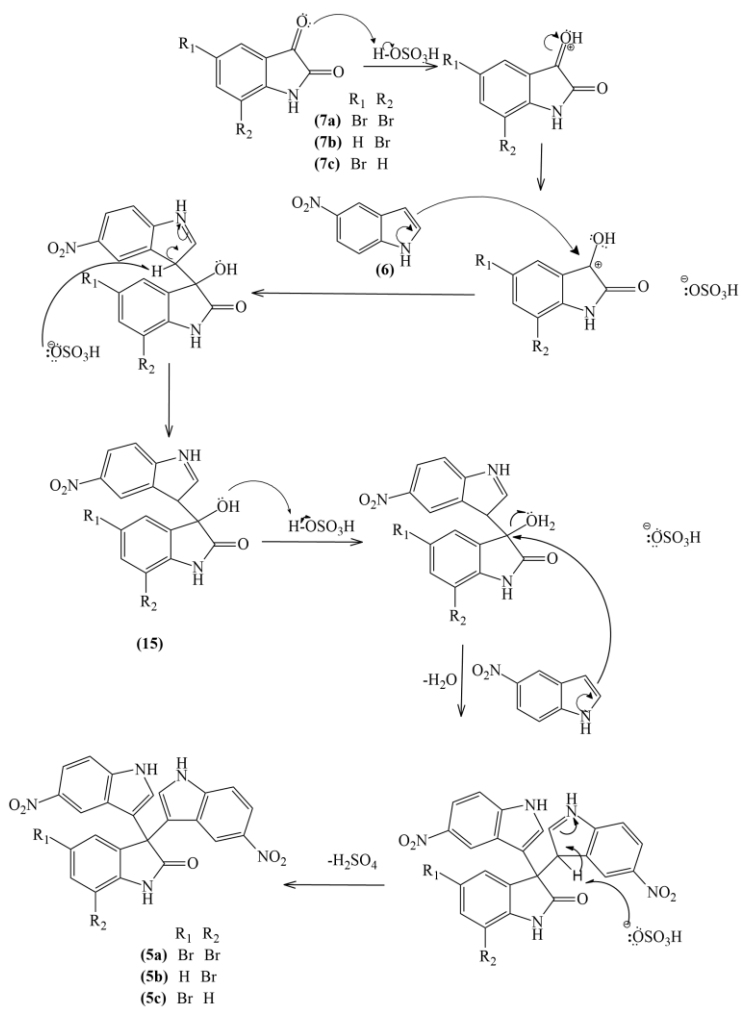


Gambar 4.6 Spektra FTIR 3,3'-di(5-nitroindol-3-yl)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) hasil sintesis



Pergeseran kimia (ppm)

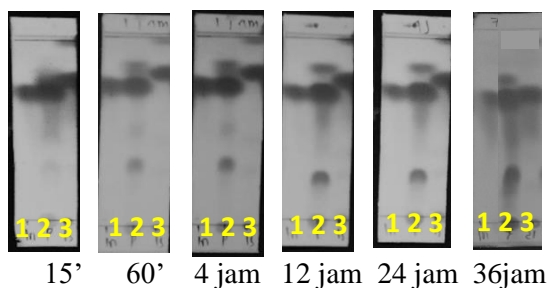
Gambar 4.7 Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-yl)-5,7-dibromoindolin-2-on (5a)



Gambar 4.8 Usulan mekanisme pembentukan indolin-2-on (**5a**, **5b**, **5c**)

4.2 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b)

Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin -2-on (5b) dilakukan dengan mereaksikan 7-bromoisatin (7b) dan 5-nitroindola (6) dalam pelarut metanol pada suhu 45°C dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau menggunakan KLT dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.9. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada menit ke-60 yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf berbeda dengan Rf 7-dibromoisatin (7b) dan 5-nitroindola (6). Hasil pemantauan reaksi pada jam ke-4 sampai jam ke-36 jam tidak menunjukkan perubahan yang signifikan pada noda 5,7-dibromoisatin (7b) dan 5-nitroindola (6) pada noda hasil reaksi. Sehingga reaksi sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin -2-on (5b) dianggap telah tuntas dan dihentikan.



Keterangan :

1 = 5-nitroindola (6)

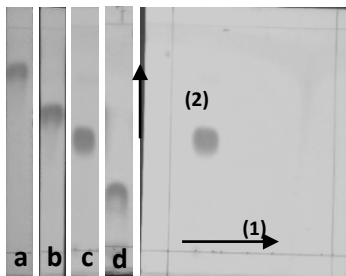
2 = hasil reaksi

3 = 7-bromoisatin (7b)

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

Gambar 4.9 Pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin-2-on (5b)

Hasil sintesis selanjutnya ditambahkan 20 mL aquades dingin dan ditempatkan dalam penangas es selama kurang lebih 25 menit. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan aquades dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan kuning sebanyak 0,22 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10 menunjukkan noda tunggal yang menandakan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni. Uji kemurnian senyawa diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada suhu 214°C (dekomposisi). Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis telah murni, senyawa dianggap murni jika memiliki titik leleh tunggal



Keterangan :

a = etil asetat :*n*-heksana (6:1)

b = etil asetat:*n*heksana (4:1)

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

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

(1) etil asetat:*n*-heksana (4:1)

(2) etil asetat:*n*-heksana (3:1)

Gambar 4.10 Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin-2-on (**5b**) hasil sintesis

Identifikasi senyawa hasil sintesis menggunakan spektrometer massa resolusi tinggi menghasilkan spektrum sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.11. Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan adanya dua puncak ion $[M-H]^-$ pada m/z sebesar 530,0118 dan 532,0139 dengan perbandingan kelimpahan relatif sebesar 1:1. Hal ini sesuai dengan adanya satu atom Br pada unit isatin yang menyebabkan senyawa memiliki isotop berupa ^{79}Br dan ^{81}Br . Nilai massa ion-ion $[M-H]^-$ yang dihasilkan hampir sama

dengan hasil perhitungan yaitu 530,0100 dengan rumus molekul $C_{24}H_{14}N_5O_5^{79}Br$ dan 532,0100 dengan rumus molekul $C_{24}H_{14}N_5O_5^{81}Br$.

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrofotometer NMR (dalam pelarut $DMSO-d_6$) menghasilkan spektrum 1H -NMR sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.12 yang menunjukkan kesesuaian dengan struktur 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan sinyal singlet pada pergeseran kimia (δ) 11,26 ppm dan 11,86 ppm dengan perbandingan integrasi 1:2 yang masing-masing merupakan sinyal proton NH unit isatin dan sinyal dua proton NH unit 5-nitroindola (**6**). Keberadaan gugus NH diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.13. yang menunjukkan adanya serapan pada bilangan gelombang 3312 cm^{-1} . Proton-proton aromatik memberikan sinyal triplet pada (δ) 6,98 ppm dan 7,24 ppm, sinyal doublet pada pergeseran kimia sebesar 7,51; 7,58; dan 7,96 ppm, dan sinyal singlet pada (δ) 8,20 ppm. Perbandingan data 1H -NMR 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) dan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) hasil sintesis sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 4.2.

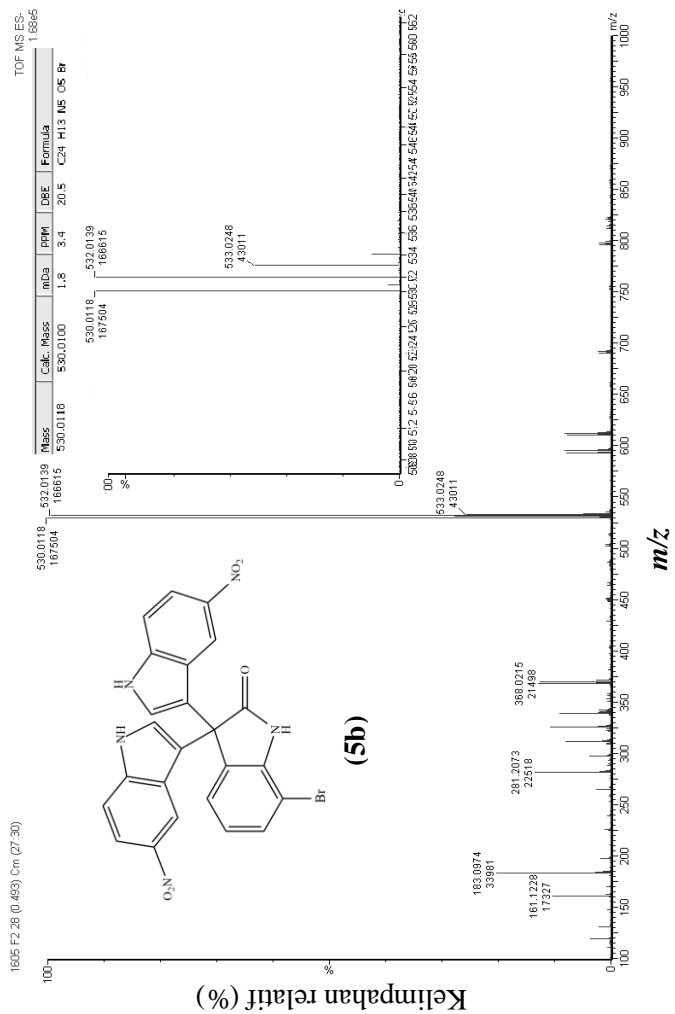
Identifikasi hasil sintesis diperkuat dengan spektrometer NMR (dalam pelarut $DMSO-d_6$) memberikan spektrum ^{13}C -NMR yang menunjukkan 16 sinyal yang sesuai dengan 16 jenis karbon struktur 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**), sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.14. Karbon karbonil menunjukkan sinyal pada δ 177,74 ppm, sedangkan C3 unit isatin menunjukkan sinyal pada δ 53,19 ppm. Keberadaan gugus karbonil diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.13 yang menunjukkan adanya serapan pada bilangan gelombang 1711 cm^{-1} . Karbon-karbon aromatik tersier

memberikan sinyal pada δ 112,59; 116,12; 117,31; 124,47; 128,41; 140,25; 140,36 ppm; dan karbon-karbon aromatik quarterner memberikan sinyal pada δ 102,54; 116,12; 123,95; 124,01; 131,58; 134,52; dan 140,65 ppm. Perbandingan data ^{13}C -NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) dan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) hasil sintesis sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 4.3.

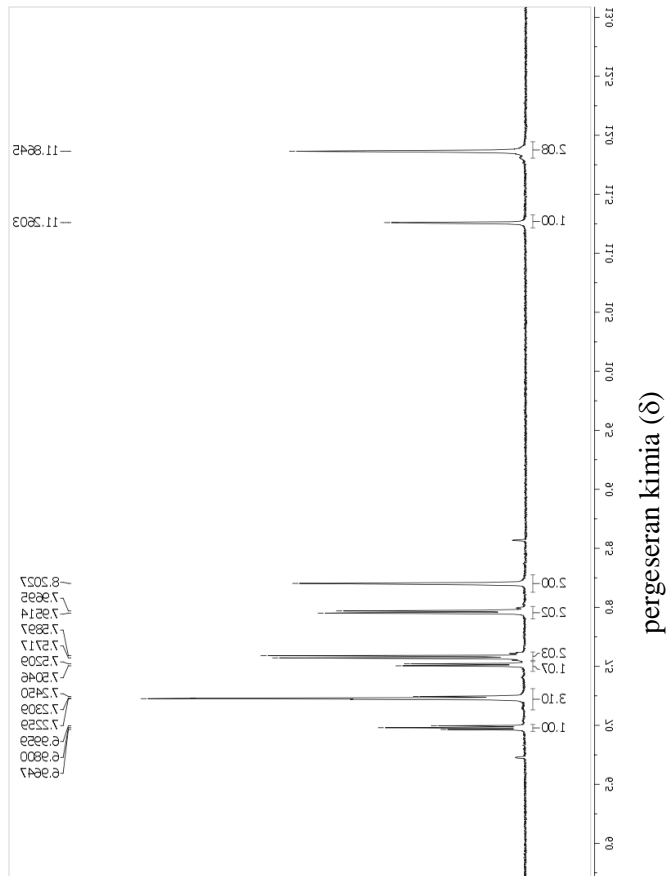
Reaksi 7-bromoisatin (**7b**) (0,11 gram; 0,49 mmol) dan 5-nitroindola (**6**) (0,16 gram; 0,99 mmol) dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat pekat diperoleh 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) berupa padatan kuning sebanyak 0,16 gram atau rendemen sebesar 85% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.2). Mekanisme reaksi pembentukan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) disarankan berlangsung sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.8.

Tabel 4.2 Perbandingan data ^1H -NMR indolin-2-on (**5a**) dan indolin-2-on (**5b**) hasil sintesis

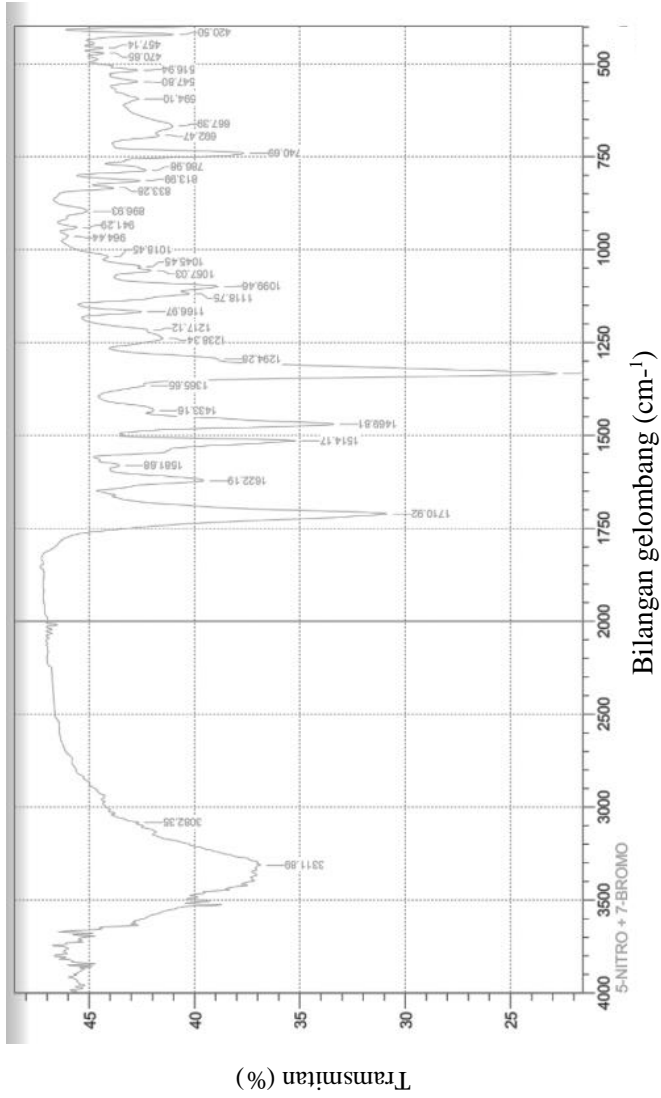
Pergeseran Kimia (δ) (ppm)		
Proton	Indolin-2-on (5a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (5b) (dalam DMSO- d_6)
Ar-H	7,27 (s, 2H)	6,98 (t, 1H, J=7,8 Hz)
	7,34 (d, 1H, J= 1,85 Hz)	7,13-7,31 (m, 3H)
	7,60 (d, 2H, J= 9,0 Hz)	7,51 (d, 1H, J=8,1 Hz)
	7,78 (d, 1H, J=1,4 Hz)	7,58 (d, 2H, J=9,0 Hz)
	7,98 (dd, 2H, J=2,3 Hz J=7,4 Hz)	7,96 (d, 2H, J=9,1 Hz)
	8,19 (d, 2H, J=2,3 Hz)	8,20 (s, 2H)
N-H	11,47 (s, 1H)	11,26 (s, 1H)
	11,90(s, 2H)	11,86 (s, 2H)



Gambar 4.11 Spektrum massa resolusi tinggi senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) hasil sintesis



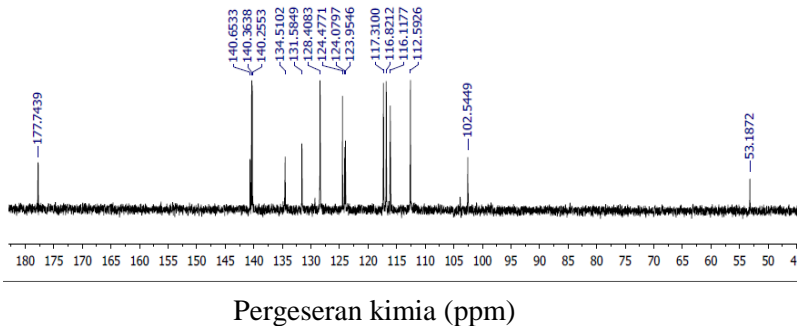
Gambar 4.12 Spektrum ¹H-NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-yl)-7-bromoindolin-2-one (**5b**) hasil sintesis



Gambar 4.13 Spektrum FTIR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-yl)-7-bromoindolin-2-on (5b) hasil sintesis

Tabel 4.3 Data perbandingan ^{13}C -NMR senyawa indolin-2-on (**5a-b**) hasil sintesis

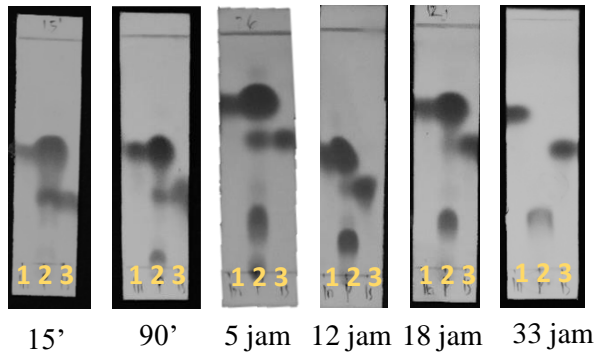
Karbon	Pergeseran kimia (ppm)	
	Indolin-2-on (5a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (5b) (dalam DMSO- d_6)
>C<	53,25	53,19
Ar-CH Ar-C	103,65	102,54
	112,89	111,59
	114,58	116,11
	115,54	116,82
	117,12	117,31
	117,25	123,95
	124,42	124,08
	126,97	124,48
	128,93	128,41
	133,70	131,58
	136,18	134,51
	140,41	140,25
	140,47	140,36
140,61	140,36	
C=O	177,60	177,74



Gambar 4.14 Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) hasil sintesis

4.3 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**)

Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) dilakukan dengan mereaksikan 5-bromoisatin (**7c**) dan 5-nitroindola (**6**) dalam pelarut metanol pada suhu 45°C dengan katalis asam sulfat pekat. Reaksi yang berlangsung dipantau menggunakan KLT dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.14. Hasil pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada menit ke-90 yang ditandai dengan adanya noda yang mempunyai R_f berbeda dengan R_f 5-bromoisatin (**7c**) dan 5-nitroindola (**6**). Hasil pemantauan reaksi pada jam ke-5 sampai jam ke-18 menunjukkan bahwa noda 5-bromoisatin (**7c**) dan 5-nitroindola (**6**) semakin menipis, dan pada jam ke-33 noda kedua pereaksi telah hilang pada noda hasil reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi sintesis telah berlangsung tuntas.



Keterangan :

1 = 5-nitroindola (**6**)

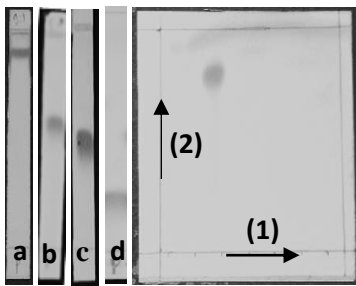
2 = hasil reaksi

3 = 5-bromoisatin (**7c**)

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

Gambar 4.15 Pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah 20 mL aquades dingin dan ditempatkan dalam penangas es selama kurang lebih 25 menit. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan aquades dingin, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan kuning sebanyak 0,23 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.15 menunjukkan noda tunggal yang menandakan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni. Uji kemurnian senyawa diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada suhu 226°C (dekomposisi). Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis telah murni, senyawa dianggap murni jika memiliki titik leleh tunggal



Keterangan :

a = diklorometana:metanol (9:1)

b = etil asetat

c = etil asetat:klorofom (10:1)

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

(1) etil asetat:klorofom (10:1)

(2) etil asetat

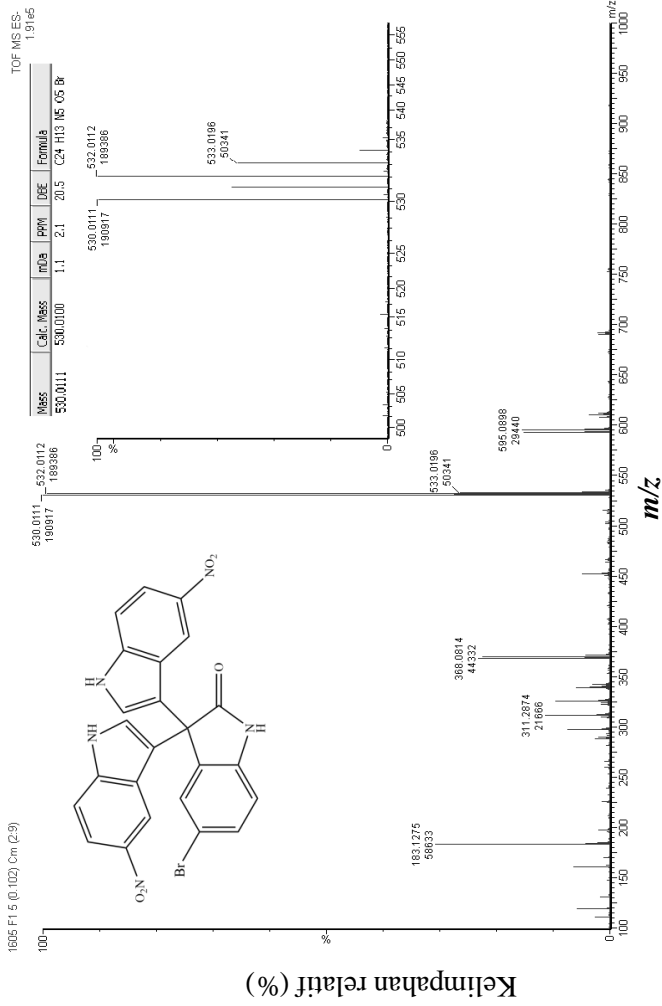
Gambar 4.16 Hasil uji kemurnian dengan senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) hasil sintesis

Identifikasi senyawa hasil sintesis menggunakan spektrometer massa resolusi tinggi menghasilkan spektrum sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.16. Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan puncak ion $[M-H]^-$ pada m/z sebesar 530,0111 dan 532,0112 dengan perbandingan kelimpahan relatif hampir 1:1. Hal ini sesuai dengan adanya satu atom Br pada unit isatin yang memiliki isotop berupa ^{79}Br dan ^{81}Br . Nilai m/z yang dihasilkan hampir sama dengan hasil perhitungan untuk masing-masing isotop yaitu 530,0100 dengan rumus molekul $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_5^{79}\text{Br}$ dan 532,0100 dengan rumus molekul $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_5^{81}\text{Br}$.

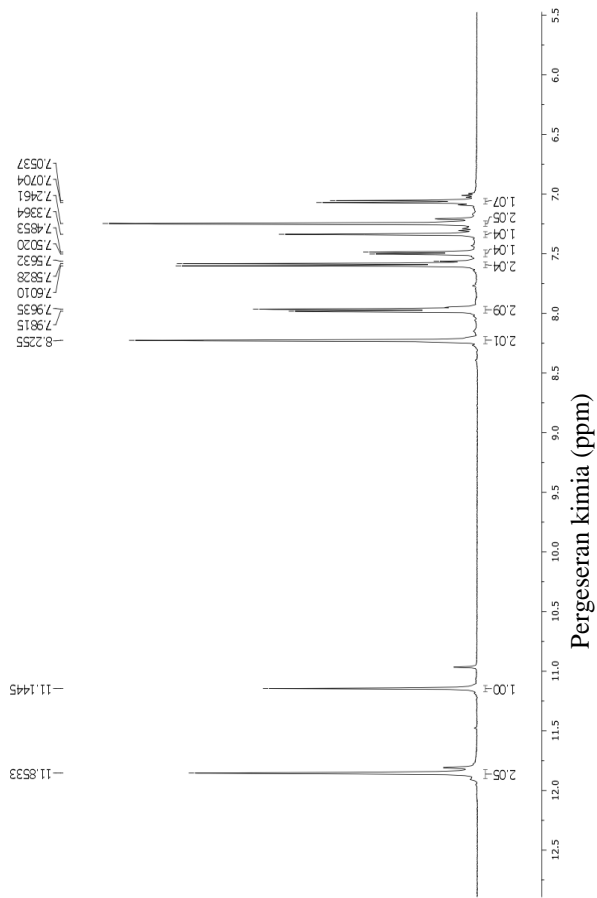
Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrofotometer NMR (dalam pelarut $\text{DMSO-}d_6$) menghasilkan spektrum $^1\text{H-NMR}$ sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.17 yang menunjukkan kesesuaian dengan struktur 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**). Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan sinyal singlet pada pergeseran kimia (δ) 11,47 ppm dan 11,90 ppm dengan perbandingan integrasi 1:2 yang masing-masing merupakan sinyal proton NH unit isatin dan sinyal dua proton NH unit 5-nitroindola (**6**). Keberadaan gugus NH diperkuat dengan

spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.18 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3304 cm^{-1} . Proton-proton aromatik memberikan sinyal doublet pada (δ) 7,06 ppm, sinyal singlet pada 7,25 dan 7,34 ppm, pada (δ) 7,49; 7,59; 7,97 ppm menunjukkan sinyal doublet, dan pada (δ) 8,23 ppm menunjukkan sinyal singlet. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) hasil sintesis terhadap 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromo indolin-2-on (**5a**) dan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin-2-on (**5b**) dapat dilihat pada Tabel 4.4.

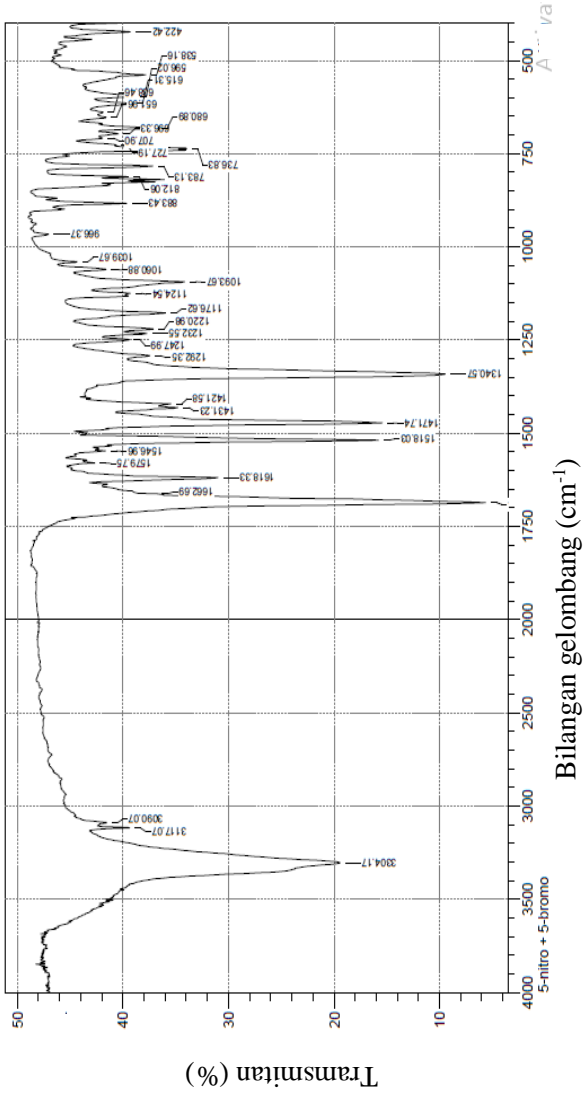
Identifikasi struktur hasil sintesis dengan spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ (dalam pelarut $\text{DMSO-}d_6$) yang menunjukkan adanya 16 sinyal sesuai dengan 16 jenis karbon 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**8c**), sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.19. Karbon karbonil menunjukkan sinyal pada δ 178 ppm, sedangkan C3 unit isatin menunjukkan sinyal pada δ 52,31 ppm. Spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.18 menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1686 cm^{-1} yang merupakan serapan gugus karbonil. Karbon-karbon aromatik tersier memberikan sinyal pada δ 112,61; 115,94; 117,28; 124,40; 128,62; 140,26; dan 140,37 ppm; sedangkan karbon-karbon aromatik quarterner memberikan sinyal pada δ 112,27; 113,82; 116,82; 127,57; 131,59; 135,23; dan 140,59 ppm. Perbandingan data $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) terhadap 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**) dan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromo indolin-2-on (**5b**) dapat dilihat pada Tabel 4.5.



Gambar 4.17 Spektrum massa resolusi tinggi senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromo indolin-2-on (**5c**) hasil sintesis



Gambar 4.18 Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-yl)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) hasil sintesis



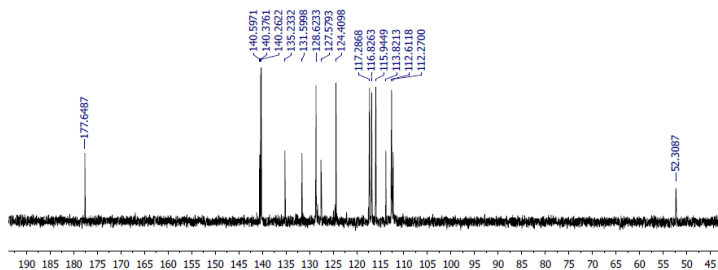
Gambar 4.19 Spektra FTIR 3,3'-di(5-nitroindol-3-yl)-7-bromoindolin-2-on (**5b**) hasil sintesis

Tabel 4.4 Data perbandingan $^1\text{H-NMR}$ senyawa indolin-2-on (**5a-c**) hasil sintesis

Pergeseran Kimia (δ) (ppm)			
Proton	Indolin-2-on (5a) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (5b) (dalam DMSO- d_6)	Indolin-2-on (5c) (dalam DMSO- d_6)
Ar-H	7,27 (s, 2H)	6,98 (t, 1H, J=7,8 Hz)	7,06 (d, 1H, J=8,4 Hz)
	7,34 (d, 1H, J= 1,85 Hz)	7,13-7,31 (m, 3H)	7,25 (s, 2H)
	7,60 (d, 2H, J= 9,0 Hz)	7,51 (d, 1H, J=8,1 Hz)	7,34 (s, 1H)
	7,78 (d, 1H, J=1,4 Hz)	7,58 (d, 2H, J=9,0 Hz)	7,49 (d, 1H, J=8,3)
	7,98 (dd, 2H, J=2,3 Hz J=7,4 Hz)	7,96 (d, 2H, J=9,1 Hz)	7,59 (d, 2H, J=9,1 Hz)
	8,19 (d, 2H, J=2,3 Hz)	8,20 (s, 2H)	7,97 (d, 2H, J=9,0)
		8,23 (s, 2H)	
N-H	11,47 (s, 1H)	11,26 (s, 1H)	11,14 (s, 1H)
	11,90(s, 2H)	11,86 (s, 2H)	11,85 (S, 2H)

Tabel 4. 5 Data perbandingan ¹H-NMR senyawa indolin-2-on (**5a-c**) hasil sintesis

Karbon	Pergeseran kimia (ppm)		
	Indolin-2-on (5a) (dalam DMSO- <i>d</i> ₆)	Indolin-2-on (5b) (dalam DMSO- <i>d</i> ₆)	Indolin-2-on (8c) (dalam DMSO- <i>d</i> ₆)
>C<	53,25	53,19	52,31
Ar-CH Ar-C	103,65	102,54	112,27
	112,89	111,59	112,61
	114,58	116,11	113,82
	115,54	116,82	115,94
	117,12	117,31	116,83
	117,25	123,95	117,29
	124,42	124,08	124,41
	126,97	124,48	127,58
	128,93	128,41	128,62
	133,70	131,58	131,59
	136,18	134,51	135,23
	140,41	140,25	140,26
	140,47	140,36	140,38
140,61	140,36	140,59	
C=O	177,60	177,74	177,65



Pergeseran kimia (ppm)

Gambar 4.20 Spektrum ^{13}C -NMR senyawa 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) hasil sintesis

Reaksi 5-bromoisatin (**7c**) (0,11 gram; 0,49 mmol) dan 5-nitroindola (**6**) (0,16 gram; 0,99 mmol) dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat diperoleh 3,3'-di(5-nitro indol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) berupa padatan kuning terang sebanyak 0,23 gram atau rendemen sebesar 88% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.3). Mekanisme reaksi pembentukan 3,3'-di(5-nitro indol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**8c**) disarankan berlangsung sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.7.

BAB V KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Tiga turunan baru trisindolina telah berhasil dilakukan melalui reaksi substitusi aromatik elektrofilik 5-nitroindola (**6**) pada kondisi asam dengan elektrofil 5,7-dibromoisatin (**7a**), 7-bromoisatin (**7b**), dan 5-bromoisatin (**7c**) pada suhu 45°C dalam metanol masing-masing diperoleh 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**), 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (**5b**), dan 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (**5c**) dengan rendemen masing-masing 90%, 85%, dan 88%.

“halaman ini sengaja dikosongkan”

DAFTAR PUSTAKA

- Baltussen, R., dan Niessen, L. 2006. "Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis." *Cost effectiveness and resource* 4 (14):1-9.
- Bruckner, R. 2002. *Advanced Organic Chemistry : Reaction Mechanism*. New York: Hardcourt Academic Press.
- Carey, F. A., dan Sundberg R. J. 2008. *Advanced Organic Chemistry Part B : Reaction and Synthesis*. Edisi kelima. Virginia: Springer.
- da Silva, J. F. M., Garden, S. J. dan Pinto, A. C.. 2001. "The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999." *Journal of Brazillian Chemistry Society* 12: 273-324.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik secara Spektroskopi*. Padang: LPTIK Universitas Andalas.
- Eichhorn, P., dan Knepper, T. P.. 2001. "Electrospray ionization mass spectrometric studies on the amphoteric surfactant cocamidopropylbetaine." *Journal of Mass Spectrometry* 36: 677-684.
- Han, X., Pan, J., Ren, D., Cheng, Y., Fan, P., dan Lou, H. 2008. "Naringenin-7-O-glucoside protects against doxorubicin-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes by induction of endogenous antioxidant enzymes." *Food and Chemical Toxicology* 46: 3140-3146.
- Hart, H., Craine, L. E., dan Har, D. J. 2003. *Kimia Organik*, Edisi Kesebelas. Jakarta: Erlangga.
- Houlihan, W. J. 1972. *Indoles Part One*. Hanover: John & Sons, Inc.
- Kamal, A., Srikanth, Y. V. V., Khan, M. N. A. Shaik, T.B. dan Ashraf, Md.. 2010. "Synthesis of 3,3-diindolyl oxyindoles efficiently catalysed by FeCl₃ and their in vitro evaluation for anticancer activity." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20: 5229–5231.

- Manan, M., Abdul, A. F., Crouse, K. A., Ibrahim M., Tahir, M. Rosli, R., How, F. N. F., Watkin, D. J. dan Slawin, A. M. Z., 2011. "Synthesis, Characterization and Cytotoxic Activity of S-Benzylthiocarbamate Schiff Bases Derived from 5-Fluoroisatin, 5-Chloroisatin, 5-Bromoisatin and Their Crystal Structures." *Chemistry Crystallography* 41: 1630-1641.
- Mansur, H. S., Ore'fice, R. L., dan Mansur, A. A. P. 2004. "Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy." *Polymer* (45): 7193-7202.
- McMurry, J. 2000. *Organic Chemistry*. Edisi kelima. New York: Brooks-Cole Publishing.
- Mitchell, T. N., dan Costisella, B. 2004. *NMR From Spectra to Structure : An Experimental Approach*. Berlin: Springer.
- Moghadam, R., K., Kiasaraie, M. S., dan Amlashi, H. T. 2010. "Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 3,3-di(indolyl)indolin-2-ones under controlled catalysis of ionic liquids." *Tetrahedron* 66: 2316-2321.
- 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.
- Nikpassand, M., Mamaghani, M., Tabatabaeian, K., dan Samimi, H. A. 2010. "An Efficient and Clean Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical 3,3-Di(indolyl)Indolin-2-ones Using KSF." *An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* 40 (23): 3552-3560.
- Oliveira, S. C. B., Fernandes, I. P.G., Silva, B. V., Pinto, Angelo C. dan Ana Maria Oliveira-Brett. 2013. "Isatin nitro-derivatives redox behaviour." *Journal of Electroanalytical Chemistry* 689: 207-215.

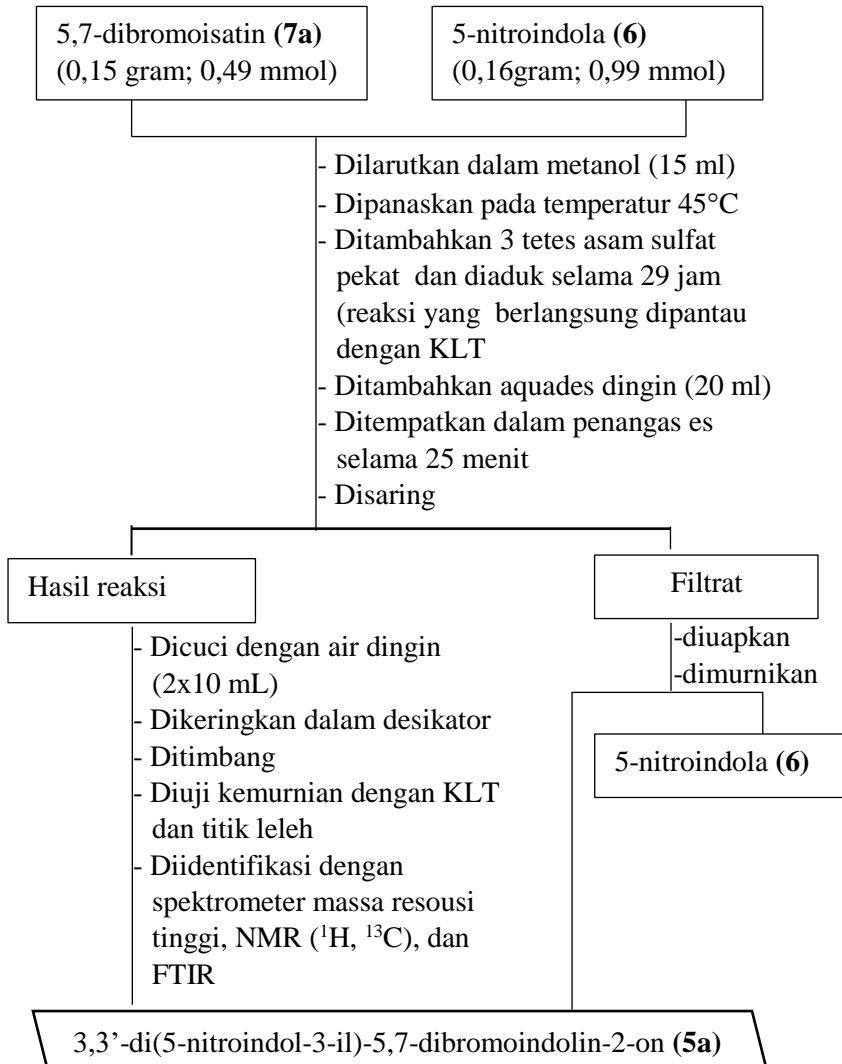
- Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M. M., dan Harding, F. J. 2013. "Biochemical and Pharmacological Characterization of Isatin and Its Derivatives : From Structure to Activity." *Pharmacological Report* 65: 313-335.
- Pusat Data dan Informasi. 2015. *Data dan Informasi Kesehatan*. Kementerian RI.
- Rasjidi, Imam. 2007. *Kemoterapi Kanker Ginekologi Dalam Praktik Sehari-hari*. Jakarta: Sagung Seto.
- Reddy, B. V. S., Rajeswari, N., Sarangapani, M., Prashanthi, Y., Ganji, R. J., dan 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 & Medicinal Chemistry Letters* 22: 2460–2463.
- Solomons, T.W. G., dan Fryhle, C. B. 2009. *Organic Chemistry*. Edisi kesepuluh. Hoboken: John Wiley.
- Stewart, B. W., dan Wild, C. P. 2014. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Reasearch on Cancer. <https://iarc.fr> (diakses pada 10 Maret 2019)
- Ugale, V., Patel, H., Patel, B., dan Bari, S. 2012. "Benzofuranoisatins: Search for antimicrobial agents." *Arabian Journal of Chemistry*. 10 (1) :389-396.
- Wang, G., Chen, M., Qiu, J., Xie, Z., dan Cao, A. 2018. "Synthesis, in vitro a-glucosidase inhibitory activity and docking studies of novel chromone-isatin derivatives." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 28: 113-116.
- Wishart, D. S., Sykes, B. D., dan Richards, F. M. 1992. "The Chemical Shift Index: A Fast and Simple Method for the Assignment of Protein Secondary Structure through NMR Spectroscopy." *Biochemistry* (31): 1647-1651.

- World Health Organization (WHO). 2014. "Cancer Country Profiles". <https://who.int/cancer/country-profiles> (diakses pada 8 Maret 2019)
- Xu, Z., Zhang, S., Chuan, G., Jing, F., Feng, Z., dan Lv., Z. S. 2016. "Isatin hybrids and their anti-tuberculosis activity." *Chinese Chemical Letters*. 28 (2): 159-167
- Yoo, M., Choi, S., Choi, K. Y., Yon, G. H., Chae, J. C. Kim, D., Zylstra, G. J., dan Kim, E. 2008. "Trisindoline synthesis and anticancer activity." *Biochemical & Biophysical Research Communications* 376: 96-99.

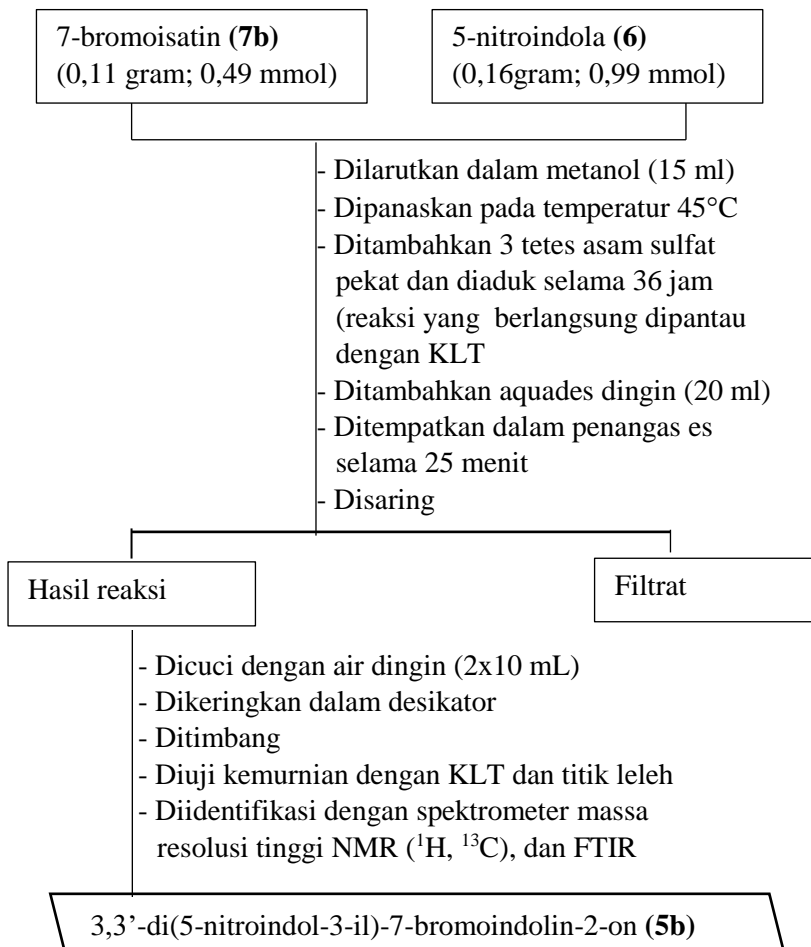
LAMPIRAN

LAMPIRAN A. SKEMA KERJA

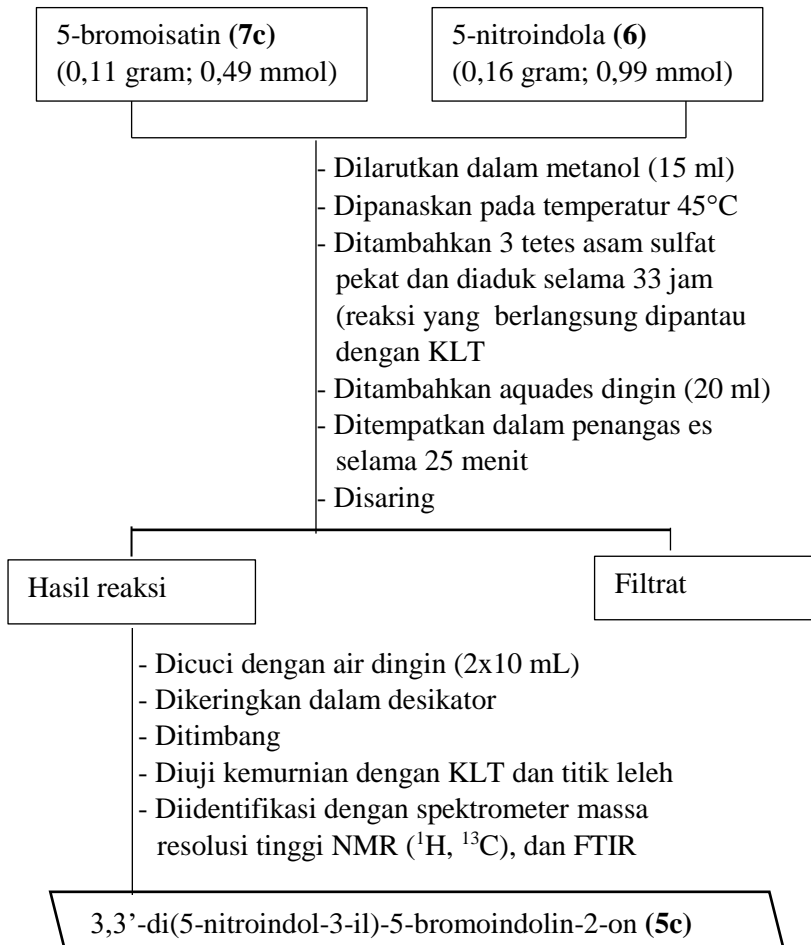
A.1 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (5a)



A.2 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b)

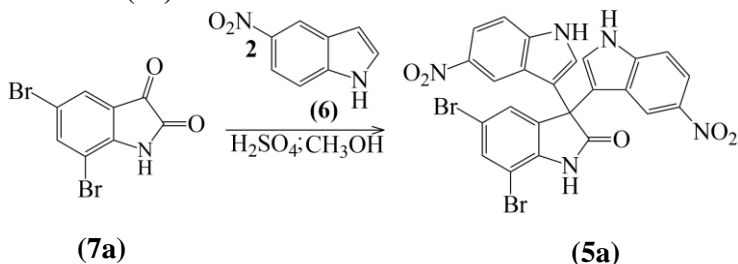


A.3 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c)



LAMPIRAN B. PERHITUNGAN RENDEMEN HASIL SINTESIS

B.1 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5,7-dibromoindolin-2-on (**5a**)



Diketahui :

Mr $C_8H_6N_2O_2$ (**6**) = 162,15 g/mol

Mr $C_8H_3NO_2Br_2$ (**7a**) = 304,92 g/mol

Mr $C_{24}H_{13}O_5N_3Br_2$ (**5a**) = 608,93 g/mol

Perhitungan :

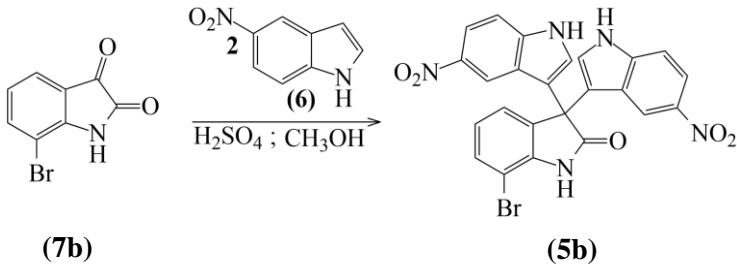
$$\begin{aligned}
 \text{a. Massa } C_8H_6N_2O_2 \text{ (6)} &= 0,16 \text{ gram} - 0,05 \text{ gram} \\
 &= 0,11 \text{ gram} \\
 \text{Mol } C_8H_6N_2O_2 \text{ (6)} &= \frac{0,11 \text{ gram}}{162,14 \text{ g/mol}} \\
 &= 0,00068 \text{ mol} \\
 &= 0,68 \text{ mmol}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{b. Massa } C_8H_3NO_2Br_2 \text{ (7a)} &= 0,15 \text{ gram} \\
 \text{Mol } C_8H_3NO_2Br_2 \text{ (7a)} &= \frac{0,15 \text{ gram}}{304,92 \text{ g/mol}} \\
 &= 0,00049 \text{ mol} \\
 &= 0,49 \text{ mmol}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{c. Mol } C_{24}H_{13}O_5N_3Br_2 \text{ (5a)} &= 0,34 \text{ mmol} \\
 \text{Massa teoritis (5a)} &= 0,00034 \text{ mol} \times 608,93 \text{ g/mol} \\
 &= 0,21 \text{ gram} \\
 \text{Rendemen} &= \frac{\text{massa hasil sintesis}}{\text{massa teoritis}} \times 100\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen} &= \frac{0,19 \text{ gram}}{0,21 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 90\% \end{aligned}$$

B.2 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-7-bromoindolin-2-on (5b)



Diketahui :

$$\text{Mr C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (6)} = 162,15 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr C}_8\text{H}_3\text{NO}_2\text{Br (7b)} = 304,92 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_3\text{Br (5b)} = 531,02 \text{ g/mol}$$

Perhitungan :

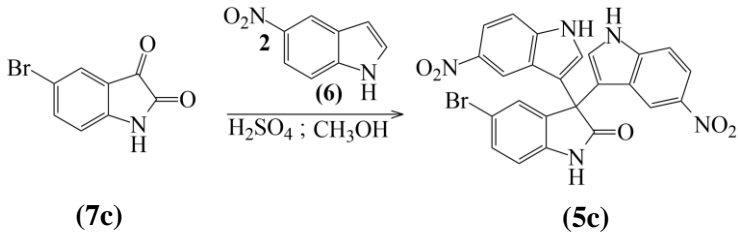
$$\begin{aligned} \text{a. Massa C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (6)} &= 0,16 \text{ gram} \\ \text{Mol C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (6)} &= \frac{0,16 \text{ gram}}{162,14 \text{ g/mol}} \\ &= 0,000987 \text{ mol} \\ &= 0,99 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{b. Massa C}_8\text{H}_3\text{NO}_2\text{Br (7b)} &= 0,11 \text{ gram} \\ \text{Mol C}_8\text{H}_3\text{NO}_2\text{Br (7b)} &= \frac{0,11 \text{ gram}}{226,03 \text{ g/mol}} \\ &= 0,000487 \text{ mol} \\ &= 0,49 \text{ mmol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{c. Mol C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_3\text{Br (5b)} &= 0,49 \text{ mmol} \\ \text{Massa teoritis (5b)} &= 0,00049 \text{ mol} \times 531,02 \text{ g/mol} \\ &= 0,26 \text{ gram} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Rendemen} &= \frac{\text{massa hasil sintesis}}{\text{massa teoritis}} \times 100\% \\
 &= \frac{0,22 \text{ gram}}{0,26 \text{ gram}} \times 100\% \\
 &= 85\%
 \end{aligned}$$

B.3 Sintesis 3,3'-di(5-nitroindol-3-il)-5-bromoindolin-2-on (5c)



Diketahui :

$$\text{Mr C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (6)} = 162,15 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr C}_8\text{H}_3\text{NO}_2\text{Br (7c)} = 304,92 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_3\text{Br}_2 \text{ (5c)} = 531,02 \text{ g/mol}$$

Perhitungan :

$$\begin{aligned}
 \text{a. Massa C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (6)} &= 0,16 \text{ gram} \\
 \text{Mol C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2 \text{ (6)} &= \frac{0,16 \text{ gram}}{162,14 \text{ g/mol}} \\
 &= 0,000987 \text{ mol} \\
 &= 0,99 \text{ mmol} \\
 \text{b. Massa C}_8\text{H}_3\text{NO}_2\text{Br (7c)} &= 0,11 \text{ gram} \\
 \text{Mol C}_8\text{H}_3\text{NO}_2\text{Br (7c)} &= \frac{0,11 \text{ gram}}{226,03 \text{ g/mol}} \\
 &= 0,000487 \text{ mol} \\
 &= 0,49 \text{ mmol} \\
 \text{c. Mol C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_3\text{Br (5c)} &= 0,5 \text{ mmol} \\
 \text{Massa teoritis (5c)} &= 0,00049 \text{ mol} \times 531,02 \text{ g/mol} \\
 &= 0,26 \text{ gram} \\
 \text{Rendemen} &= \frac{\text{massa hasil sintesis}}{\text{massa teoritis}} \times 100\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen} &= \frac{0,23 \text{ gram}}{0,26 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 88\% \end{aligned}$$

“halaman ini sengaja dikosongkan”

BIODATA PENULIS



Penulis memiliki nama lengkap Febri Indah Riyani. Lahir di Banyumas 01 Februari 1997, merupakan putri pertama dari pasangan Bapak Suparyan dan Ibu Haryanti. Penulis telah menempuh pendidikan formal di SDN Kedungpring Banyumas, SMPN 1 Sumpiuh Banyumas, dan SMAN Banyumas.

Penulis mengikuti seleksi SNMPTN pada tahun 2015 dan diterima di Departemen Kimia, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya dengan Nomor Registrasi Pokok 01211540000058.

Penulis memiliki ketertarikan terhadap kegiatan yang berkaitan dengan bidang sosial. Penulis pernah bergabung dalam departemen sosial masyarakat HIMKA ITS dan dalam bidang personalia KOPMA ITS. Penulis pernah mengikuti magang di Telkomsel sebagai brand ambassador wilayah Surabaya Utara. Penulis pernah melakukan kerja praktik di Laboratorium Forensik POLDA Jawa Timur sub bidang narkobafor. Ketertarikan penulis dalam bidang kimia organik mengantarkan penulis untuk melakukan penelitian skripsi di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis dengan topik sintesis senyawa antikanker dibawah bimbingan dan arahan Prof. Mardi Santoso, Ph.D. (tsv09@yahoo.com). Penulis dapat dihubungi melalui nomor 082231275102 atau email ifebri017@gmail.com.

“halaman ini sengaja dikosongkan”