



**SKRIPSI**

## **SINTESIS TIGA TURUNAN 5-BROMOINDOLA**

**RISKA SURYANINGSIH**  
**NRP. 0121154000060**

**Dosen Pembimbing**  
**Prof. Mardi Santoso, Ph.D**

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



**FINAL PROJECT**

# **SYNTHESIS OF THREE 5-BROMOINDOLE DERIVATIVES**

**RISKA SURYANINGSIH  
NRP. 0121154000060**

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

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

# **SINTESIS TIGA TURUNAN 5-BROMOINDOLA**

## **TUGAS AKHIR**

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:

**RISKA SURYANINGSIH**

**NRP. 0121154000060**

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

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**SINTESIS TIGA TURUNAN 5-BROMOINDOLA**

**TUGAS AKHIR**

Oleh:

**RISKA SURYANINGSIH**  
**NRP. 0121154000060**

Surabaya, 18 Juli 2019

Menyetujui,  
Dosen Pembimbing



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

Mengetahui,  
Kepala Departemen Kimia FS ITS



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

## SINTESIS TIGA TURUNAN 5- BROMOINDOLA

**Nama** : Riska Suryaningsih  
**NRP** : 0121154000060  
**Departemen** : Kimia  
**Pembimbing** : Prof. Mardi Santoso, Ph.D

### Abstrak

Kanker merupakan penyakit yang menyebabkan kematian nomor dua di seluruh dunia. Kanker prostat merupakan jenis kanker yang menempati urutan keempat yang sering diderita dengan presentase kejadian sebesar 7,1% dan menyebabkan 6,6% kematian. Kemoterapi merupakan metode pengobatan untuk menghambat dan mematikan sel kanker yang telah menjalar ke berbagai organ tubuh yang lain. Pengobatan tersebut tidak hanya berdampak pada sel kanker, tetapi juga pada sel normal. Trisindolina (**7b**) dan turunannya diketahui memiliki bioaktivitas terhadap sel kanker. Penelitian yang dilakukan berhasil mendapatkan tiga (**8a-c**) turunan 5-bromoindola (**10**) Sintesis melibatkan reaksi substitusi aromatik elektrofilik 5-bromoindola (**10**) masing-masing dengan 5,7-dibromoisatin (**9a**), 7-kloroisatin (**9b**), dan 7-bromoisatin (**9c**) dalam metanol pada kondisi asam pada suhu 45 °C sehingga diperoleh 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**), 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**), dan 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) dengan rendemen 97, 89, dan 96%. Pemantauan reaksi dilakukan dengan kromatografi lapis tipis, sedangkan identifikasi struktur dilakukan secara spektroskopi (NMR, IR, massa resolusi tinggi).

**Kata Kunci:** Sintesis, turunan 5-bromoindola, anti kanker.

## SYNTHESIS OF THREE 5-BROMOINDOLE DERIVATIVES

**Name** : Riska Suryaningsih  
**NRP** : 0121154000060  
**Department** : Chemistry  
**Supervisor** : Prof. Mardi Santoso, Ph.D

### Abstract

Cancer has become the second major cause of death around the world. prostate cancer ranks on the fourth position as the most commonly diagnosed cancer with 7,1% for incidence and causes 6,6% death of world's population. Chemotherapy is a method to inhibi and kill the cancer cell that already spreads in a body. This method not just affect the cancer cell, but also the normal cell. Trisindoline (**7b**) and its derivatives has known on bioactivity as anticancer. The synthesis involving an electrophilic aromatic substitution of 5-bromoindole (**10**) with 5,7-dibromoisatin (**9a**), 7-chloroisatin (**9b**), and 7-bromoisatin (**9c**) as electrophilic in methanol under acid condition with 45 °C heating afforded 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolyl)indolin-2-one (**8a**), 7-chloro-3,3-di(5-bromoindolyl)indolin-2-one (**8b**), and 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolyl)indolin-2-one (**8c**) in 97, 89, and 96% of yield. Reaction monitoring is done by thin layer chromathography, and structure identification by spectroscopy (NMR, IR, HR-MS).

**Keywords:** Synthesis, 5-bromoindole derivatives, anticancer.

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah Tugas Akhir yang berjudul “**Sintesis Tiga Turunan 5-Bromoindola**”. Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Mardi Santoso, Ph.D., selaku dosen pembimbing dan dosen wali yang telah memberi arahan, masukan dan nasehat dalam penyusunan naskah ini, serta telah memberi arahan dan nasehat selama delapan semester perkuliahan.
2. Prof. Dr. Didik Prasetyoko, M.Sc. selaku kepala Departemen Kimia FS ITS
3. Prof. Dr. Taslim Ersam, MS., selaku kepala Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis yang telah memberikan banyak nasehat kepada penulis.
4. Ibu Lidya Tumewu dari Universitas Airlangga, Ibu Elvira dari Intitut Teknologi Bandung atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer NMR.
5. Bapak Khansi Haekal dari Universitas Padjajaran atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrometer massa resolusi tinggi.
6. Mas Erfan dari Departemen Kimia Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer IR.
7. Warga Laboratorium NPSC yang telah banyak membantu penulis selama proses penelitian di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis.
8. Teman-teman seperjuangan penulis saat penelitian di Laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintesis.
9. Bapak, Ibu, Adik yang selalu memberi motivasi, dukungan, dan doa.

10. Teman-teman Kimia 2015 (GOLDSCHMIDT) yang telah menjadi keluarga kedua penulis selama berkuliah di ITS.

11. Semua pihak yang mendukung terselesaikannya naskah ini.

Saran yang membangun penulis harapkan agar naskah Tugas akhir ini menjadi lebih baik. Penulis juga berharap semoga naskah Tugas Akhir ini dapat bermanfaat dan memberi tambahan ilmu bagi pembaca.

Surabaya, 18 Juli 2019

Penulis



Bismillahirrahmanirrahim

Karya ini saya persembahkan untuk  
Bapak, Ibu, Adik, dan keluarga besar saya  
serta teman-teman

GOLDSCHMIDT

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	iv
Abstrak .....	v
Abstract .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Isatin ( <b>1</b> ) .....	7
2.2 Indola ( <b>2</b> ) .....	8
2.3 Spektroskopi Inframerah .....	9
2.4 Spetroskopi Resonansi Magnetik Nuklir (NMR) .....	10
2.5 Spektrometer Massa (ESI) Resolusi Tinggi ...	12
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	15
3.1 Alat dan Bahan .....	15
3.1.1 Alat .....	15
3.1.2 Bahan .....	15
3.2 Prosedur penelitian .....	15
3.2.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5 bromo- indolil)indolin-2-on ( <b>8a</b> ) .....	15
3.2.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5 bromoindo- lil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) .....	16
3.2.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5 bromoindo- lil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) .....	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	19
4.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5 bromoindolil)- indolin-2-on ( <b>8a</b> ) .....	19
4.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5 bromoindolil)- indolin-2-on ( <b>8b</b> ) .....	28

4.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5 bromoindolil)- indolin-2-on ( <b>8c</b> ) .....	37
BAB V KESIMPULAN .....	47
5.1 Kesimpulan .....	47
5.2 Saran .....	47
DAFTAR PUSTAKA .....	49
LAMPIRAN .....	57
RIWAYAT PENULIS .....	64

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Analisis retrosintesis tiga turunan 5-bromoindola ( <b>8a-c</b> ) .....	5
Gambar 2.1	Reaksi substitusi elektrofilik indola ( <b>15</b> ) dan isatin ( <b>1</b> ) .....	9
Gambar 2.2	Skema kerja instrumen MS-ESI .....	12
Gambar 4.1	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindo-lil)- indolin-2-on ( <b>8a</b> ) .....	19
Gambar 4.2	Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8a</b> ) hasil sintesis.....	20
Gambar 4.3	Spektrum massa 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8a</b> ) hasil sintesis .....	21
Gambar 4.4	Spektrum <sup>1</sup> H-NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8a</b> ) hasil sintesis .....	23
Gambar 4.5	Spektrum inframerah 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8a</b> ) hasil sintesis .....	24
Gambar 4.6	Spektrum <sup>13</sup> C-NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8a</b> ) hasil sintesis .....	25
Gambar 4.7	Usulan mekanisme umum reaksi pembentukan senyawa hasil sintesis ( <b>8a-c</b> ) .....	27
Gambar 4.8	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-kloro-3,3-	

	di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) .....	28
Gambar 4.9	Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk 7-kloro-3,3-di(5- bromoindolil)-indolin-2-on ( <b>8b</b> ) hasil sintesis .....	29
Gambar 4.10	Spektrum massa 7-kloro-3,3-di(5- bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) hasil sintesis .....	30
Gambar 4.11	Spektrum <sup>1</sup> H-NMR 7-kloro-3,3- di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) hasil sintesis .....	32
Gambar 4.12	Spektrum inframerah 7-kloro-3,3- di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) hasil sintesis .....	33
Gambar 4.13	Spektrum <sup>13</sup> C-NMR 7-kloro-3,3- di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) hasil sintesis .....	36
Gambar 4.14	Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-bromo-3,3- di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) .....	37
Gambar 4.15	Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk 7-bromo-3,3-di(5- bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis .....	38
Gambar 4.16	Spektrum massa 7-bromo-3,3-di(5- bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis .....	39
Gambar 4.17	Spektrum <sup>1</sup> H-NMR 7-bromo-3,3- di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis .....	41
Gambar 4.18	Spektrum inframerah 7-bromo-3,3- di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis .....	42

Gambar 4.19	Spektrum $^{13}\text{C}$ -NMR 7-bromo-3,3- di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis .....	45
-------------	--	----

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Sitotoksitas senyawa ( <b>4a-c</b> ) beserta terhadap sel kanker prostat PC-3 .....	2
Tabel 2.1	Bilangan gelombang khas berbagai ikatan fungsional pada spektrofotometer inframerah .....	10
Tabel 2.2	Data serapan pada spektra <sup>1</sup> H-NMR .....	11
Tabel 2.3	Data serapan pada spektra <sup>13</sup> C-NMR .....	11
Tabel 4.1	Data ion-ion molekul 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) hasil sintesis .....	22
Tabel 4.2	Perbandingan data <sup>1</sup> H-NMR indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis terhadap indolin-2-on ( <b>12</b> ) hasil sintesis .....	31
Tabel 4.3	Perbandingan data <sup>13</sup> C-NMR indolin-2-on ( <b>8b</b> ) terhadap indolin-2-on ( <b>8b</b> ) .....	34
Tabel 4.4	Data ion-ion molekul 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) hasil sintesis .....	35
Tabel 4.5	Perbandingan data <sup>1</sup> H-NMR indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis terhadap indolin-2-on ( <b>8a-c</b> ) hasil sintesis .....	40
Tabel 4.6	Perbandingan data <sup>13</sup> C-NMR indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis terhadap indolin-2-on ( <b>8a-c</b> ) .....	43
Tabel 4.7	Data ion-ion molekul 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) hasil sintesis .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN A SKEMA KERJA .....	55
A1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>81</b> ) .....	55
A2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) .....	56
A3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) .....	57
LAMPIRAN B PERHITUNGAN RENDEMEN HASIL SINTESIS .....	58
B1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8a) .....	58
B2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8b</b> ) .....	59
B3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on ( <b>8c</b> ) .....	60



# BAB I

## PENDAHULUAN

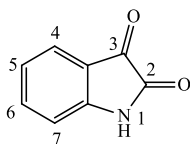
### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan fenomena terjadinya pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol dan diikuti proses penyebaran ke jaringan dan bagian tubuh yang lain. Kanker menjadi penyebab kematian utama nomor dua di seluruh dunia (WHO, 2018). *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menyebutkan bahwa di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus kanker baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian. *Global Cancer Observation* (Globocan) menyatakan, kanker prostat merupakan jenis kanker yang menempati urutan keempat yang sering diderita dengan presentase kejadian sebesar 7,1% dan menyebabkan 6,6% kematian. Kanker prostat menduduki urutan kedua kanker yang sering diderita pada laki-laki dengan presentase 13,5%, setelah kanker paru-paru (14,5%) (Bray dkk., 2018).

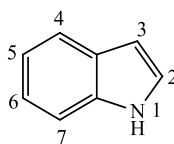
Kemoterapi merupakan salah satu metode pengobatan untuk menghambat dan mematikan sel kanker (Sutandyo, 2007). Kemoterapi dilakukan dengan pemberian obat berupa pil, kapsul, maupun infus pada pasien (Putra, 2015). Pengobatan kanker tersebut masih memiliki kelemahan (Anggrianti, 2008). Rofles dkk. (2012) menyampaikan kemoterapi tidak hanya berdampak terhadap sel kanker tetapi juga pada sel normal. Gejala klinis lain yang dapat muncul akibat kemoterapi berupa gangguan pencernaan dan gangguan penyerapan zat gizi.

Kamal dkk. (2016) melaporkan bahwa senyawa isatin (**1**) yang tersubstitusi gugus bromo (**3a**) menunjukkan bioaktivitas yang lebih baik sebagai anti kanker prostat DU-145 dengan nilai  $IC_{50}$  (*inhibition concentration*) sebesar 3,98  $\mu$ M, dibanding dengan yang tidak tersubstitusi dengan gugus bromo (**3b**) ( $IC_{50} = 6,03 \mu$ M). Evdokimov dkk. (2016) melaporkan bahwa gugus bromo pada senyawa turunan

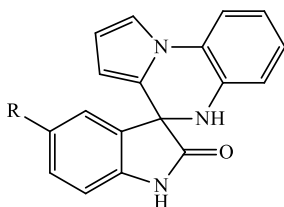
isatin (**4a-c**) dapat meningkatkan aktivitasnya dalam menghambat sel kanker prostat PC-3 dengan data sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.1.



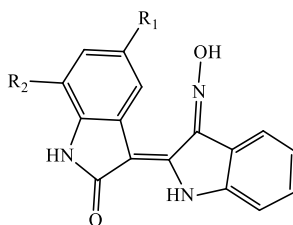
(1)



(2)



(3a) R = Br; (3b) R = H



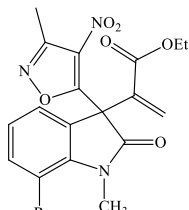
(4a-c)

Tabel 1.1 Sitotoksitas senyawa **4a-c** terhadap sel kanker prostat PC-3

Senyawa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (μM)
(4a)	H	H	24,3
(4b)	Br	H	6,8
(4c)	H	Br	7,8

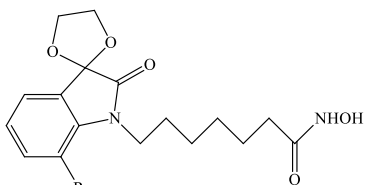
Liu dkk. (2015) menyebutkan bahwa senyawa dengan substitusi gugus kloro pada turunan isatin (**5a**) mampu meningkatkan aktivitas penghambatan terhadap sel kanker prostat PC-3 dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 13,2 μM, dibandingkan dengan senyawa (**5b**) dengan IC<sub>50</sub> 32,8 μM. Huong dkk. (2015) juga melaporkan bahwa aktivitas turunan isatin (**6b**) sebagai antikanker prostat PC-3 memiliki nilai

IC<sub>50</sub> sebesar 2,90 μM, yang lebih tinggi daripada turunan isatin tersubstitusi gugus kloro (**6a**) yaitu sebesar 0,09 μM.



(**5a**) R = Cl

(**5b**) R = H

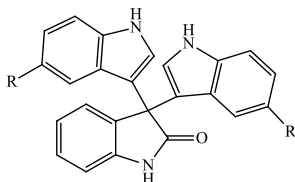


(**6a**) R = Cl

(**6b**) R = H

Trisindolina (3,3-di(indolil)indolin-2-on) (**7b**) merupakan senyawa yang pertama kali ditemukan oleh Kobayashi dkk. pada tahun 1994 dari hasil isolasi bakteri *Vibrio sp.* pada spons laut *Hyrtios altum* (Kobayashi dkk., 1994). Trisindolina (**7b**) memiliki bioaktivitas sebagai antikanker (Reddy dkk., 2015).

Kamal dkk. (2010) melaporkan bahwa senyawa trisindolina (**7b**) memiliki aktivitas antikanker prostat DU-145 dengan IC<sub>50</sub> sebesar 8,7 μM; sedangkan senyawa (**7a**) memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 3,6 μM. Keberadaan gugus bromo pada indola (**2**) dalam senyawa trisindolina (**7b**) dapat meningkatkan aktivitasnya sebagai antikanker prostat DU-145.



(**7a**) R = Br; (**7b**) R = H

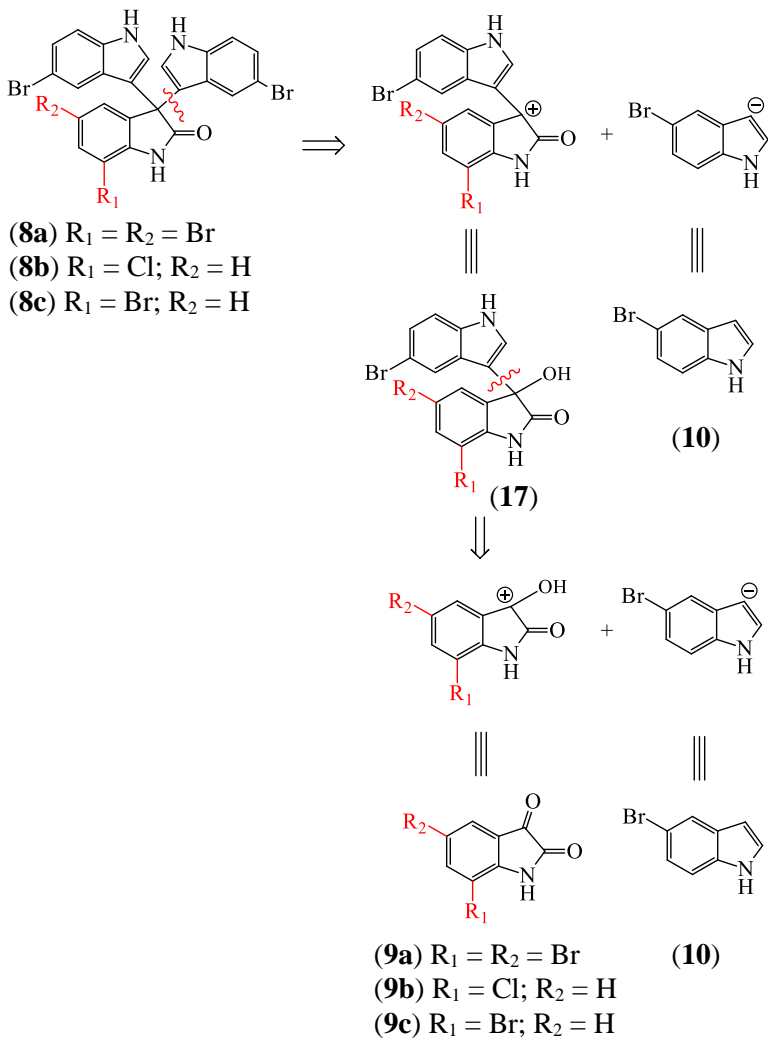
Studi literatur yang telah dilakukan mendapatkan trisindolina baru berupa 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**), 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**), dan 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) belum pernah disintesis. Tiga turunan 5-bromoindola (**8a-c**) dimungkinkan dapat disintesis dengan pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1.

## **1.2 Permasalahan**

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana mensintesis tiga turunan 5-bromoindola (**8a-c**) dengan pendekatan analisis retrosintesis seperti dapat dilihat pada Gambar 1.1.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan tiga turunan 5-bromoindola (**8a-c**).



Gambar 1.1 Analisis retrosintesis tiga turunan 5-bromoindola (**8a-c**)

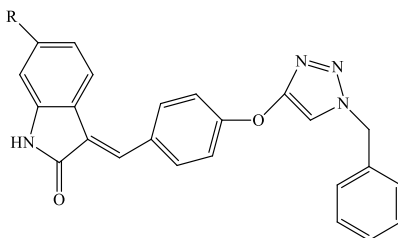
***“Halaman ini sengaja dikosongkan”***

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

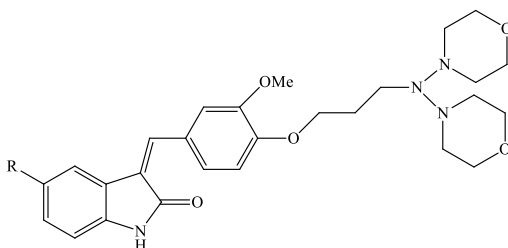
### 2.2 Isatin (1)

Isatin atau 1*H*-indola-2,3-dion (**1**) merupakan senyawa yang terdiri dari cincin indola (**2**) dengan gugus karbonil masing-masing pada posisi C2 dan C3 (Annuur dkk., 2018). Isatin (**1**) ditemukan di alam pada tumbuhan dengan genus *Isatis*, pada *Calanthe discolor* LINDL, dan *Corouupita guianensis*. (da Silva dkk., 1999).

Senwar dkk. (2016) telah menyintesis senyawa turunan isatin (**11a-b**) dan mengkaji aktivitasnya sebagai anti kanker prostat DU-145. Penelitian tersebut menyimpulkan turunan isatin yang tersubstitusi halogen (**11a**) memiliki aktivitas yang lebih baik ( $IC_{50}=4,43\pm 0,81 \mu M$ ) dibandingkan isatin tidak tersubstitusi (**11b**) ( $IC_{50} >20 \mu M$ ). Hal ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Nagarsenkar (2016). Isatin tersubstitusi halogen (**12a**) memiliki aktivitas yang lebih baik sebagai anti kanker prostat ( $IC_{50}=5,7\pm 0,4 \mu M$ ) dibandingkan isatin tidak tersubstitusi (**12b**) ( $IC_{50}=31,7\pm 0,7 \mu M$ ).



(**11a**) R = Cl; (**11b**) R = H



(12a) R = Br; (12b) R = H

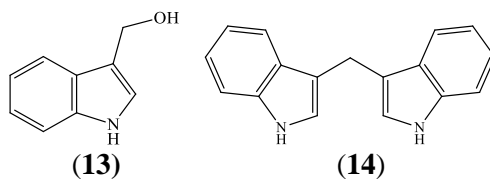
Isatin (**1**) yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5,7-dibromoisatin (**9a**), 7-kloroisatin (**9b**), dan 7-bromoisatin (**9c**). 5,7-Dibromoisatin (**9a**) merupakan serbuk berwarna jingga dengan rumus molekul  $C_8H_3Br_2NO_2$ , dengan massa molekul relatif sebesar 304,92 gram/mol dan titik leleh 250-256 °C. 7-Kloroisatin (**9b**) merupakan serbuk berwarna coklat dengan rumus molekul  $C_8H_4ClNO_2$ , dengan massa molekul relatif sebesar 181,58 gram/mol dan titik leleh 187-191 °C. 7-Bromoisatin (**9c**) merupakan serbuk berwarna jingga dengan rumus molekul  $C_8H_4BrNO_2$ , dengan massa molekul relatif sebesar 226,03 gram/mol dan titik leleh 191-198 °C (Chemicalbook, 2018).

## 2.1 Indola (**2**)

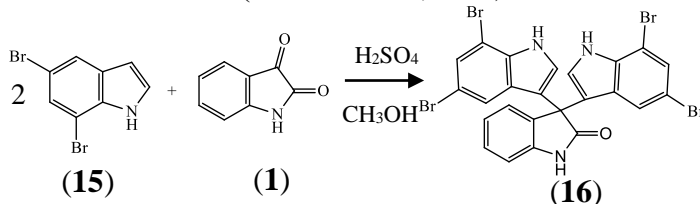
Indola (**2**) merupakan senyawa aromatik heterosiklik yang terdiri dari cincin benzena dan pirola, sehingga juga dapat disebut sebagai benzopirola (Lalit dkk., 2012). Turunan indola (**2**) berupa indola-3-karbinol (I3C) (**13**) dan 3,3-diindolilmetana (DIM) (**14**) yang terdapat pada sayuran seperti brokoli, kubis, dan kecambah diketahui memiliki aktivitas antikanker dan antioksidan (Zhang dkk., 2015).

Contoh reaksi substitusi elektrofilik indola (**2**) yaitu reaksi antara 5,7-dibromoindola (**15**) dan isatin (**1**) yang dapat dilihat pada Gambar 2.1.





Indola (2) yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5-bromoindola (10). 5-Bromoindola (10) merupakan padatan berwarna putih dengan rumus molekul  $C_8H_6BrN$ , dengan massa molekul relatif sebesar 196,04 gram/mol dan titik leleh 90-92 °C (Chemicalbook, 2018).



Gambar 2.1 Reaksi substitusi elektrofilik indola (15) dan isatin (1) (Mustikasari dan Santoso, 2013).

### 2.3 Spektroskopi Inframerah

Spektroskopi inframerah merupakan satu metode yang dapat digunakan untuk mengetahui gugus fungsi yang terdapat dalam suatu senyawa (Fessenden dan Fessenden, 1999). Radiasi inframerah yang dilewatkan pada sampel menyebabkan energi berubah dan terjadi vibrasi berupa ulur (*stretching*) dan tekuk (*bending*) pada sebagian besar ikatan. Frekuensi dari serapan radiasi inframerah yang sesuai dengan frekuensi vibrasi yang dimiliki molekul akan diserap, dan energi yang diserap menghasilkan peningkatan gerakan vibrasional pada ikatan molekul. Spektrofotometer inframerah menghasilkan spektra senyawa pada rentang bilangan gelombang 4000-400  $cm^{-1}$  (Skoog dkk., 2007). Puncak serapan khas ikatan pada spektrofotometer

inframerah dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Solomons, 2014; McMurry 2008).

Tabel 2.1 Bilangan gelombang khas berbagai ikatan fungsional pada spektrofotometer inframerah

Gugus Fungsional	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )
C-Br	500-600
C-Cl	600-800
C-O	1050-1150
C-N	1030-1230
C=C	1640-1680
C=O	1670-1780
C-H	3030
N-H	3300-3500

#### 2.4 Spetroskopi Resonansi Magnetik Nuklir (NMR)

Spektroskopi NMR merupakan metode utama yang digunakan dalam identifikasi senyawa organik. Dalam penelitian ini digunakan <sup>1</sup>H-NMR dan <sup>13</sup>C-NMR. Hasil analisis spektroskopi NMR memberikan informasi tentang jumlah dan jenis atom hidrogen (<sup>1</sup>H-NMR) maupun karbon (<sup>13</sup>C-NMR) (Silverstain dkk., 2005). Penentuan struktur dengan spektrometer NMR didasarkan pada saat suatu molekul inti dari senyawa organik ditempatkan pada medan magnet yang sangat kuat (Fessenden dan Fesenden 1999). Pengukuran spektra <sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C NMR umumnya menggunakan tetrametilsilan (TMS) sebagai standar, karena proton dan karbon TMS sangat terlindungi (Bresnick, 2004 dan Supratman, 2010). Data pergeseran kimia untuk <sup>1</sup>H-NMR dan <sup>13</sup>C NMR dapat dilihat pada Tabel 2.2 dan 2.3 (Solomon, 2004).

Tabel 2.2 Data serapan pada spektra  $^1\text{H-NMR}$  (dalam ppm)

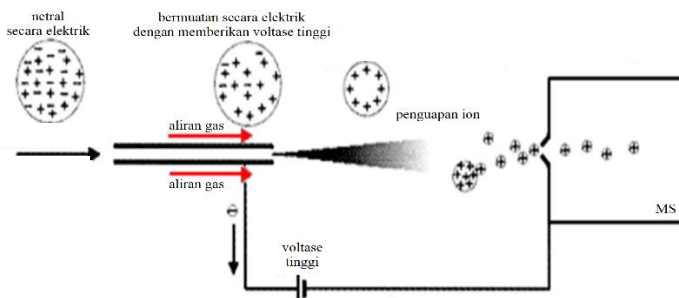
Jenis Proton	Pergeseran Kimia ( $\delta$ )	Jenis Proton	Pergeseran Kimia ( $\delta$ )
Si ( $\text{CH}_3$ ) <sub>4</sub>	0	ROCH <sub>2</sub> R	3,3-3,9
ROH	0,5-6,0	ROCH <sub>3</sub>	3,3-3,9
RCH <sub>3</sub>	0,8-1,2	HOCH <sub>2</sub> R	3,3-4,0
RNH <sub>2</sub>	1,0-5,0	RCH <sub>2</sub> Br	3,4-3,6
R <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,2-1,5	RCH <sub>2</sub> Cl	3,6-3,8
R <sub>3</sub> CH	1,4-1,8	RCH <sub>2</sub> F	4,3-4,4
R <sub>2</sub> CCRCH <sub>3</sub>	1,6-1,9	ArOH	4,5-7,7
R <sub>2</sub> NH	2-4	R <sub>2</sub> CCHR	5,2-5,7
RCOCH <sub>3</sub>	2,1-2,6	RCHCl <sub>2</sub>	5,8-5,9
ArCH <sub>3</sub>	2,2-2,5	ArH	6,0-8,5
RCCH	2,5-3,1	RCHO	9,5-10,5
RCH <sub>2</sub> I	3,1-3,3	RCOOH	10-13

Tabel 2.3 Data serapan pada spektra  $^{13}\text{C-NMR}$  (dalam ppm)

Jenis Karbon	Pergeseran Kimia ( $\delta$ )
Si( $\text{CH}_3$ ) <sub>4</sub>	0
RCH <sub>3</sub>	0-40
R <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	10-50
R <sub>3</sub> CH	15-50
R <sub>3</sub> CX	10-65
R <sub>3</sub> COH	50-90
RC $\equiv$ CR	60-90
R <sub>2</sub> C=CR <sub>2</sub>	80-145
ArC, ArCH	100-170
R $\overline{\text{C}}$ OOOR	155-180
R $\overline{\text{C}}$ OOH	160-185
RCHO	190-210
R $\overline{\text{C}}$ OR (keton)	190-220

## 2.5 Spektroskopi Massa (ESI)

Spektroskopi massa adalah sebuah peralatan yang dimanfaatkan untuk identifikasi massa molekul, metode dilakukan dengan spektrometer massa yang mampu menghasilkan ion molekul dan fragmen pecahannya, kemudian memisahkannya berdasarkan perbandingan massa per muatan ( $m/z$ ) (Skoog dkk., 2007). *Electrospray Ionization* (ESI) merupakan salah satu metode ionisasi dalam spektrometri massa untuk mendapatkan ion molekul (Skoog dkk., 2007). Skema kerja dari spektroskopi massa ESI dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Skema kerja spektrometer MS-ESI (Shimizu, 2016).

Prinsip ESI adalah pembentukan aerosol dari sampel berupa larutan atau padatan dalam pelarut polar volatil dalam kapiler *stainless steel*, kemudian aerosol tersebut disemprotkan sehingga diperoleh ion molekul (Capiello, 2007; Silverstein dkk., 2005). ESI-MS mentransfer spesies ion dari sampel menjadi fase gas melalui tiga langkah, yaitu nebulisasi sampel menjadi tetesan bermuatan listrik, pembebasan ion, dan analisis massa ion (Bruins, 1998). Hasil ion ionisasi yang dideteksi oleh ESI dalam bentuk positif dan atau negatif. Ionisasi positif sering memberikan

ion  $[M+H]^+$ ,  $[M+K]^+$ ,  $[M+Na]^+$  dan  $[M+NH_4]^+$  (Krauve dan Kapmess, 2017); sedangkan ionisasi negatif sering memberikan ion  $[M-H]^-$  dan  $[M+Cl]^-$  (Straub dan Voryecksner, 1993; Zencak dkk., 2003).

*High Resolution Mass Spectroscopy* (HR-MS) merupakan spektrometer massa yang mampu mendeteksi ion-ion molekuler HR-MS memungkinkan deteksi dengan akurasi hingga 0,0001 satuan massa atom (Cook-Botelho dkk., 2017). HR-MS mampu menghasilkan akurasi analisis yang lebih tinggi (Hoofman dan Strobant, 2007).

***“Halaman ini sengaja dikosongkan”***

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Alat dan Bahan**

##### **3.1.1 Alat**

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah gelas beker, gelas ukur, corong, pinset, botol vial, vial mikrolab (1,5 mL), batang pengaduk magnetik, *stirrer* Philip Harris MS12, pipet tetes, termometer, kaca arloji, pipa kapiler, spatula, labu alas bulat, desikator, statif, klem, kertas saring, plat kromatografi lapis tipis (KLT), chamber KLT, neraca analitik Fujitsu FS-AR210, lampu UV (panjang gelombang 254 dan 365 nm), *melting point apparatus* Fisher John, spektrometer FT-IR Shimadzu 8400S, spektrometer NMR JNM-ECZ500R Jeol Resonance 500 MHz, spektrometer massa Waters Q-TOF Xevo.

##### **3.1.2 Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah 5-bromoindola (**10**) (Aldrich B68607), 5,7-dibromoisatin (**9a**) (Aldrich 750379), 7-kloroisatin (**9b**) (Aldrich 575040), 7-bromoisatin (**9c**) (Aldrich 679127), metanol (Fulltime 6501-04), asam sulfat pekat (SAP Chemicals), akuades, etil asetat (Fulltime 6801-04), *n*-heksana (Merck 1043672500), dimetil sulfoksida (DMSO-*d*<sub>6</sub>) (Merck 1029521000).

#### **3.2 Prosedur Penelitian**

##### **3.2.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5 bromoindolil)indolin-2-on (**8a**)**

Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) dilaksanakan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 3,3'-di(5,7-dibromoindol-3-il)-indolin-2-on (**16**) (Mustikasari dan Santoso, 2013). Larutan 5-bromoindola (**10**) (0,19 gram; 0,96 mmol) dan 5,7-bromoisatin (**9a**) (0,15

gram; 0,49 mmol) dalam metanol (15 mL) ditambah tiga tetes asam sulfat pekat, dan diaduk pada suhu 45 °C selama empat jam (reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT). Campuran hasil reaksi ditambah air dingin (15 mL) dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (3x15 mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis yang diperoleh diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), IR, dan massa resolusi tinggi.

### **3.2.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8b)**

Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) dilaksanakan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**). Larutan 5-bromoindola (**10**) (0,19 gram; 0,96 mmol) dan 7-kloroisatin (**9b**) (0,09 gram; 0,49 mmol) dalam metanol (15 mL) ditambah tiga tetes asam sulfat pekat, dan diaduk pada suhu 45 °C selama tiga jam (reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT). Campuran hasil reaksi ditambah air dingin (15 mL) dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (3x15 mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis yang diperoleh diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), IR, dan massa resolusi tinggi.

### **3.2.2 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8c)**

Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) dilaksanakan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**). Larutan 5-



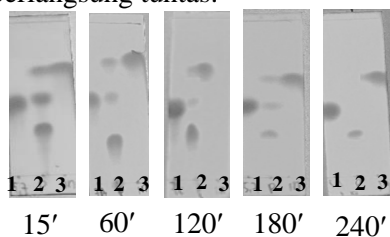
bromoindola (**10**) (0,19 gram; 0,97 mmol) dan 7-bromoisatin (**9c**) (0,11 gram; 0,49 mmol) dalam metanol (15 mL) ditambah tiga tetes asam sulfat pekat, dan diaduk pada suhu 45 °C selama tiga jam (reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT). Campuran hasil reaksi ditambah air dingin (15 mL) dan ditempatkan dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan air dingin (3x15 mL), dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis yang diperoleh diuji kemurnian dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, serta diidentifikasi dengan spektrometer NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), IR, dan massa resolusi tinggi.

***“Halaman ini sengaja dikosongkan”***

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**)

Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) dilakukan dengan mereaksikan 5-bromoindola (**10**) dengan 5,7-dibromoisatin (**9a**) dalam pelarut metanol pada suhu 45 °C selama empat jam dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.1. Pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk pada menit ke-15. Hal tersebut ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf sebesar 0,3, yang berbeda dengan Rf 5-bromoindola (**10**) (0,7143) dan 5,7-dibromoisatin (**9a**) (0,5143). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-60 sampai 180 menunjukkan bahwa noda 5-bromoindola (**10**) dengan 5,7-dibromoisatin (**9a**) semakin menipis, dan pada menit ke-240 kedua noda pereaksi tidak tampak pada noda hasil reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.



Keterangan:

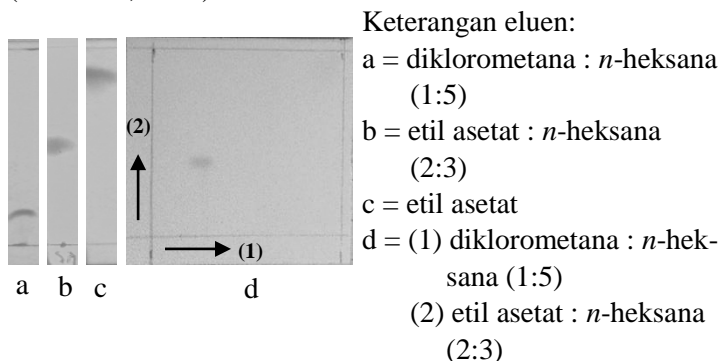
1 = 5,7-dibromoisatin (**9a**)

2 = hasil reaksi

3 = 5-bromoindola (**10**)

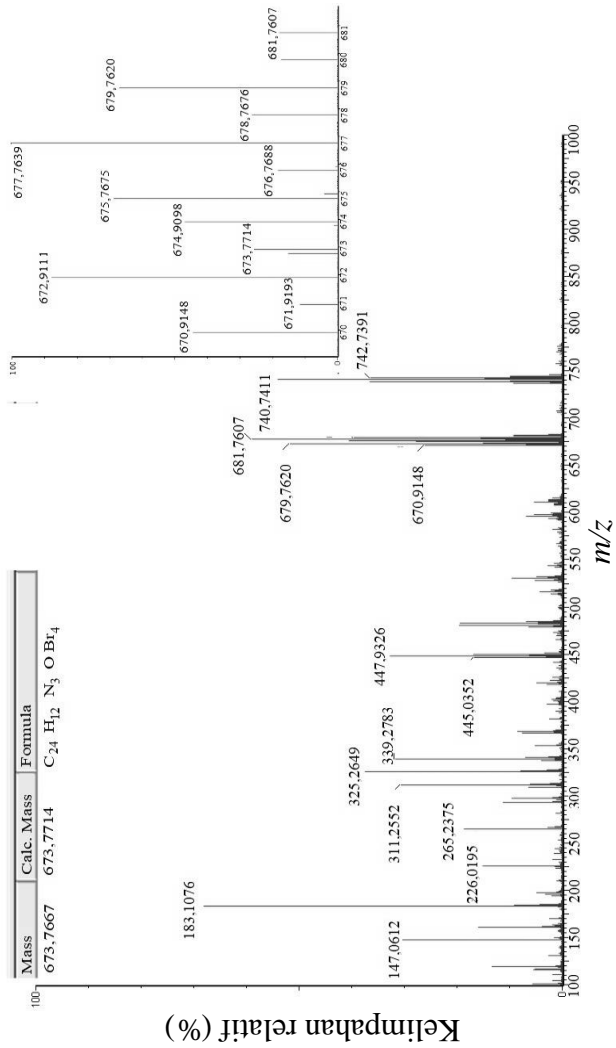
Gambar 4.1 Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)-indolin-2-on (**8a**)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan 15 mL air dingin dan ditempatkan ke dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin 3x15 mL, dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan kuning pucat sebanyak 0,30 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi menghasilkan noda tunggal yang mengindikasikan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni, seperti dapat dilihat pada Gambar 4.2. Uji kemurnian hasil sintesis tersebut diperkuat dengan uji titik leleh 203-205 °C (dekomposisi). Senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh 1-2 °C (Hart dkk., 2012).



Gambar 4.2 Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) hasil sintesis.

Identifikasi terhadap hasil sintesis dengan spektrometer massa (ESI) ion  $[M-H]^-$  menunjukkan massa yang sesuai dengan struktur 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) dengan rumus molekul  $C_{24}H_{13}N_3OBr_4$  sebesar 673,7667 yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 673,7714 sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.3. Data spektrum massa pada Tabel 4.1 menunjukkan adanya kemiripan antara hasil perhitungan dan hasil analisis.

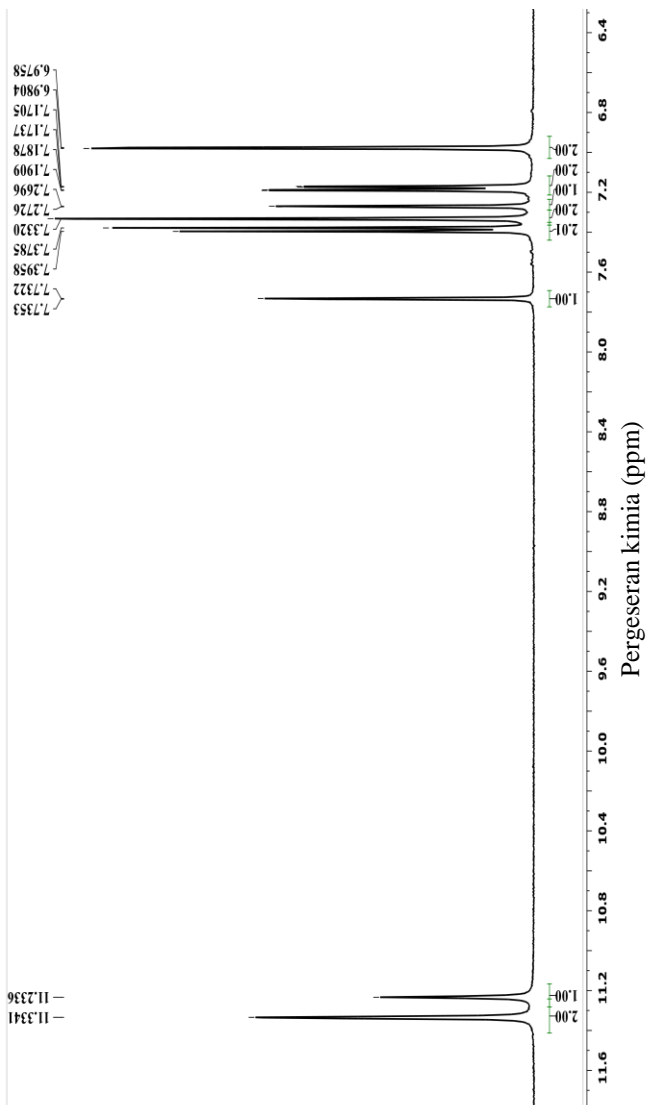


Gambar 4.3 Spektrum massa 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8a) hasil sintesis

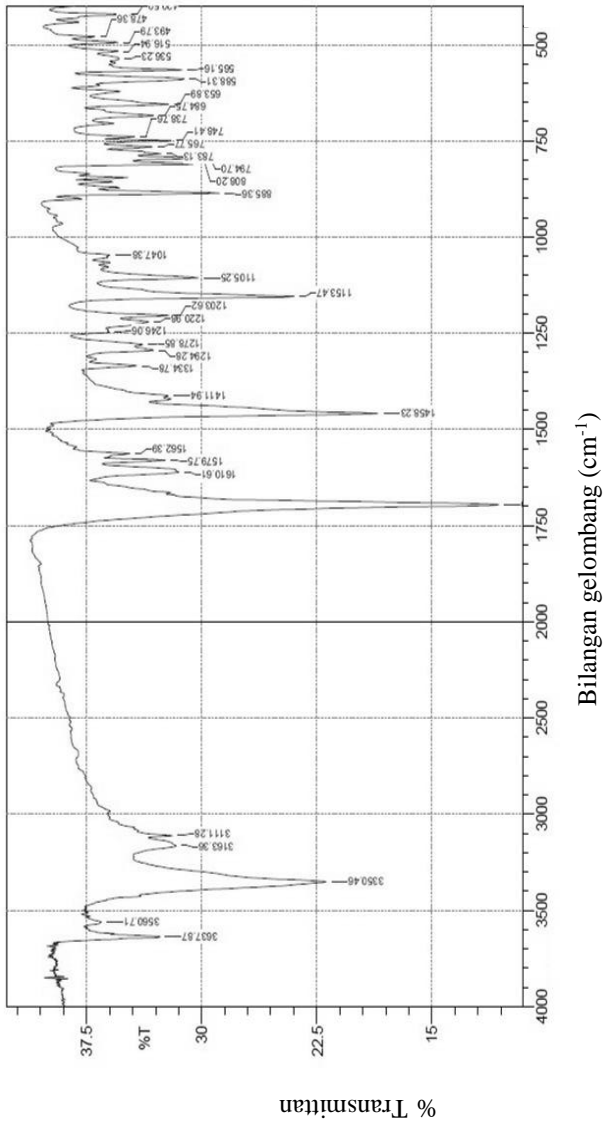
Tabel 4.1 Data ion-ion molekul 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) hasil sintesis

Hasil analisis	Hasil perhitungan
673,7667 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br)	673,7714 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br)
675,7676 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br)	675,7693 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br)
677,7639 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)	677,7672 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)
679,7621 ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)	679,7652 ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)
681,7607 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)	681,7632 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan spektrometer NMR (dalam pelarut DMSO-*d*<sub>6</sub>) memberikan spektrum <sup>1</sup>H-NMR yang sesuai dengan struktur 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.4. Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan adanya sinyal proton NH pada unit isatin pada pergeseran kimia ( $\delta$ ) 11,23 ppm, serta dua proton unit indola pada  $\delta$  11,33 ppm. keberadaan gugus NH pada 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3350 cm<sup>-1</sup>. Proton-proton aromatik memberikan sinyal doublet pada  $\delta$  6,98 ppm, doublet-doublet pada 7,18 ppm, doublet pada 7,27 ppm, singlet pada 7,33 ppm, serta doublet pada 7,39 dan 7,73 ppm.

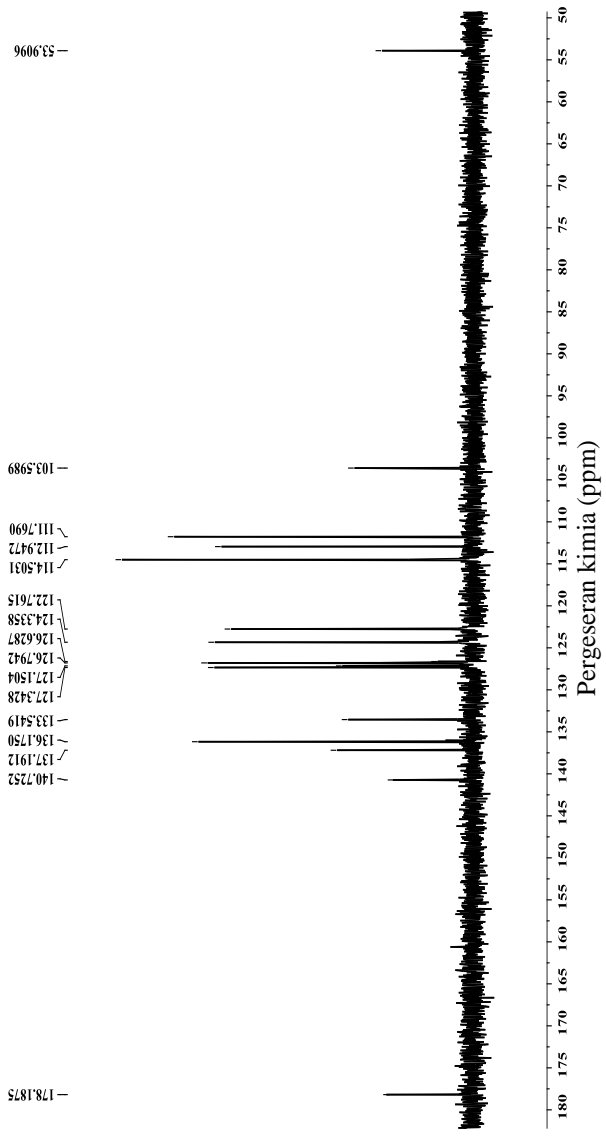


Gambar 4.4 Spektrum <sup>1</sup>H-NMR 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) hasil sintesis.



Gambar 4.5 Spektrum inframerah 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) hasil sintesis



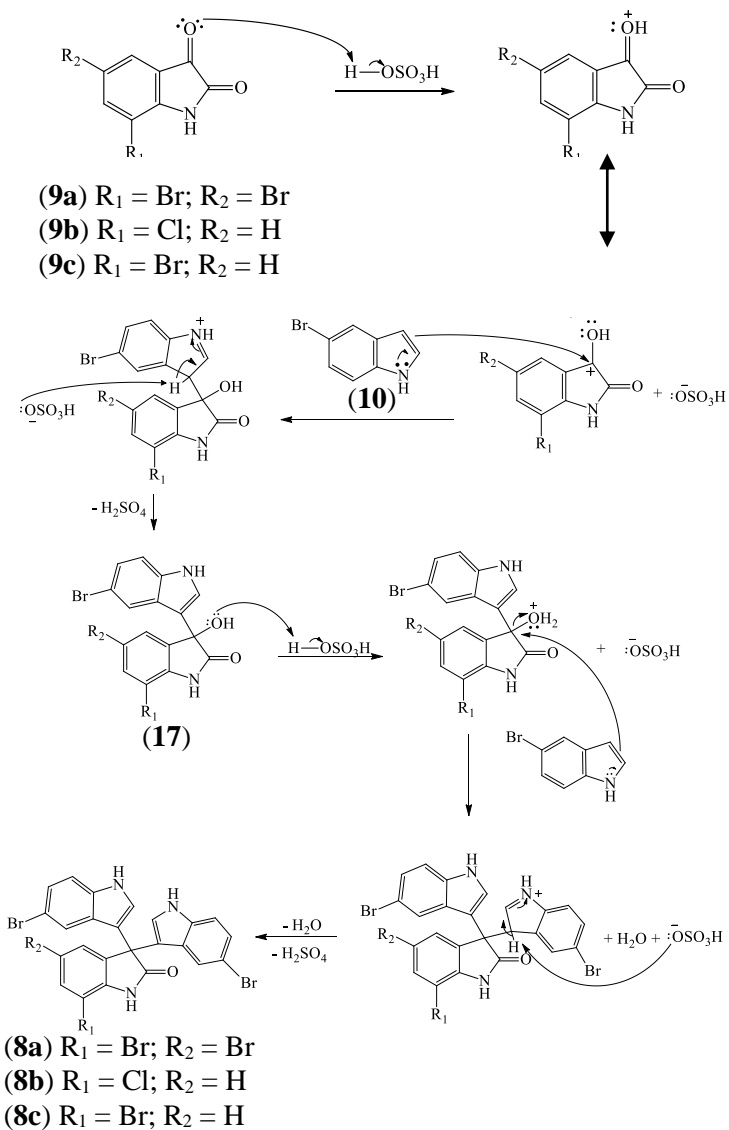


Gambar 4.6 Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) hasil sintesis.

Identifikasi struktur menggunakan spektrometer  $^{13}\text{C}$ -NMR (dalam pelarut DMSO- $d_6$ ) juga memberikan spektrum yang sesuai dengan struktur 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) dengan 16 sinyal karbon, sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6. Karbon kuartener C3 dan karbon karbonil unit isatin menunjukkan sinyal masing-masing pada  $\delta$  53,91 dan 178,19 ppm. Spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5 menunjukkan serapan pada bilangan gelombang  $1695\text{ cm}^{-1}$  untuk serapan gugus karbonil. Karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada  $\delta$  103,60; 111,77; 112,95; 114,50; 122,76; 124,34; 126,63; 126,79; 127,15; 127,34; 133,54; 136,17; 137,19; dan 140,73 ppm.

Reaksi 5-bromoindola (**10**) (0,19 gram; 0,96 mmol) dan 5,7-bromoisatin (**9a**) (0,15 gram; 0,46 mmol) dalam dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat dihasilkan 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) berupa padatan kuning pucat sebanyak 0,30 gram atau dengan rendemen 97% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.1).

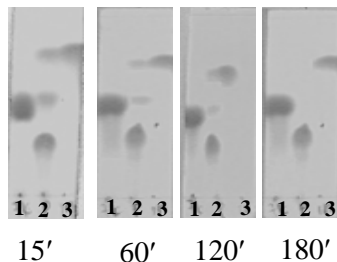
Mekanisme reaksi pembentukan senyawa (**8a**) disarankan berlangsung sebagaimana terlihat pada Gambar 4.7. Reaksi diawali dengan protonasi atom oksigen pada gugus karbonil C3 dari 5,7-dibromoisatin (**9a**) dengan adanya katalis asam sulfat, yang selanjutnya sebagai elektrofil yang lebih kuat bereaksi dengan nukleofil 5-bromoindola (**10**) melalui reaksi substitusi aromatik elektrofilik sehingga terbentuk intermediet (**17**). Protonasi atom oksigen terjadi pada gugus hidroksi intermediet (**17**) sehingga mengubah gugus hidroksi menjadi gugus pergi yang baik, yang kemudian bereaksi dengan 5-bromoindola (**10**) melalui reaksi substitusi aromatik elektrofilik sehingga terbentuk senyawa (**8a**) disertai dengan pelepasan air dan terbentuknya kembali katalis asam sulfat.



Gambar 4.7 Usulan mekanisme umum reaksi pembentukan senyawa hasil sintesis (**8a-c**)

#### 4.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8b)

Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8b) dilakukan dengan mereaksikan 5-bromoindola (10) dengan 7-kloroisatin (9b) dalam pelarut metanol pada suhu 45 °C dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.8. Pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi terbentuk pada menit ke-15. Hal ini ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf sebesar 0,3043, yang berbeda dengan Rf 5-bromoindola (10) (0,7143) dan 7-kloroisatin (9b) (0,4286). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-60 sampai 120 menunjukkan bahwa noda 5-bromoindola (10) dengan 7-kloroisatin (9b) semakin menipis, dan pada menit ke-180 kedua noda pereaksi tidak tampak pada noda hasil reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.



Keterangan:

1 = 7-kloroisatin (9b)

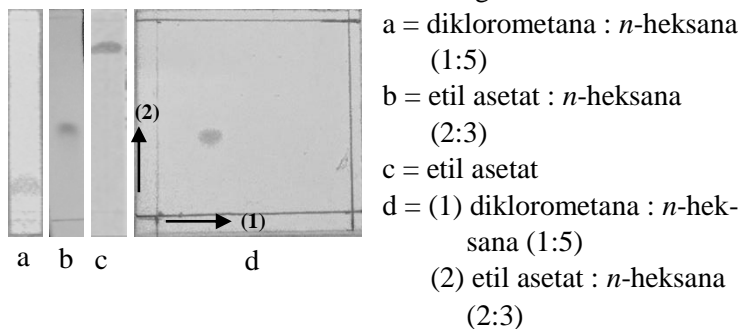
2 = hasil reaksi

3 = 5-bromoindola (10)

Gambar 4.8 Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8b)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan 15 mL air dingin dan ditempatkan ke dalam penangas es selama 25 menit. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin 3x15 mL, dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan putih sebanyak 0,24 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi menghasilkan noda tunggal yang mengindikasikan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni, yang ditunjukkan pada Gambar 4.9. Uji kemurnian hasil sintesis tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan 194-195 °C (dekomposisi). Senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh 1-2 °C (Hart dkk., 2012).

Keterangan eluen:



a = diklorometana : *n*-heksana  
(1:5)

b = etil asetat : *n*-heksana  
(2:3)

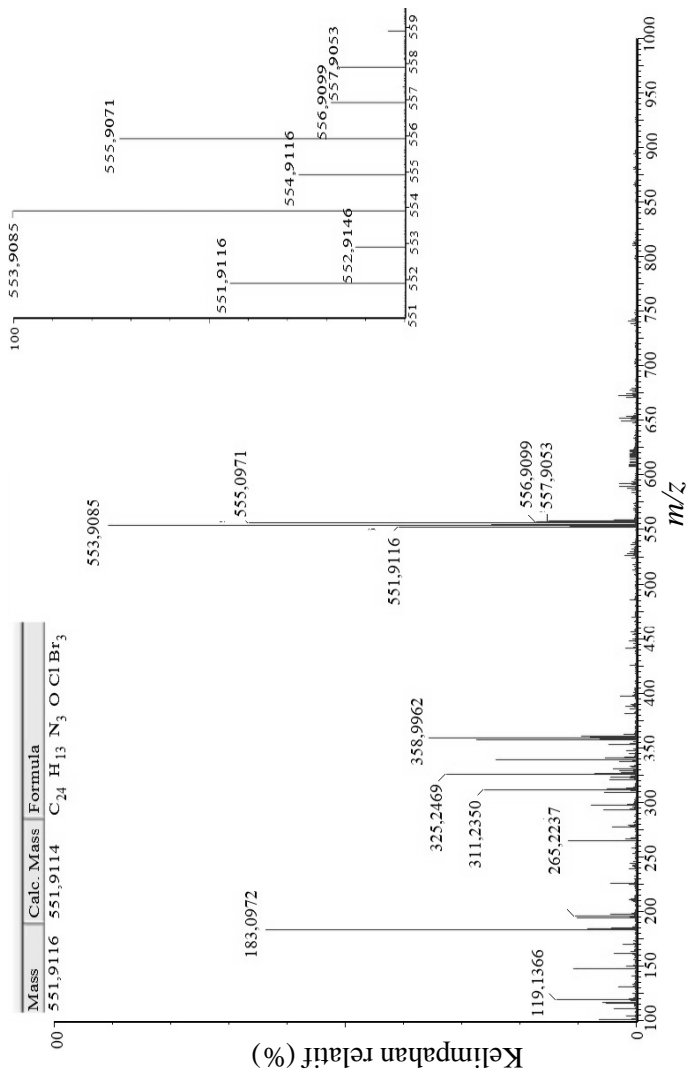
c = etil asetat

d = (1) diklorometana : *n*-hek-  
sana (1:5)

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

Gambar 4.9 Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil sintesis.

Identifikasi terhadap hasil sintesis dengan spektrometer massa (ESI) resolusi tinggi memberikan puncak ion  $[M-H]^-$  untuk senyawa dengan rumus molekul  $C_{24}H_{14}N_3OCIBr_2$  serta menunjukkan massa yang sesuai dengan struktur 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) sebesar 551,9116 yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 551,9114 sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10. Data spektrum massa pada Tabel 4.2 menunjukkan adanya kemiripan antara hasil perhitungan dan hasil analisis.

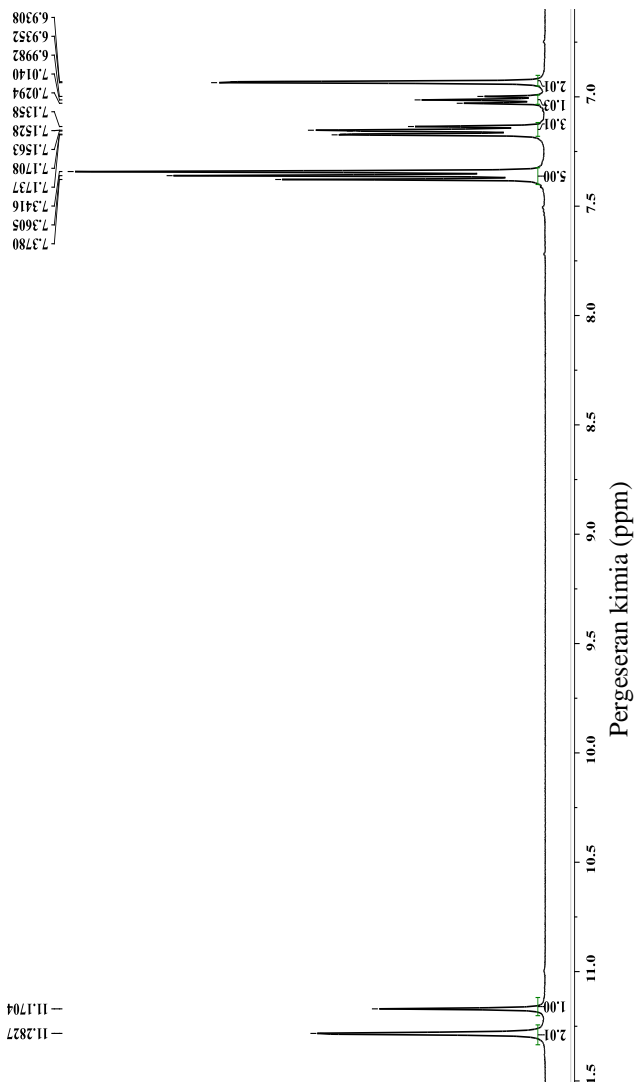


Gambar 4.10 Spektrum massa 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil sintesis

Tabel 4.2 Data ion-ion molekul 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil sintesis

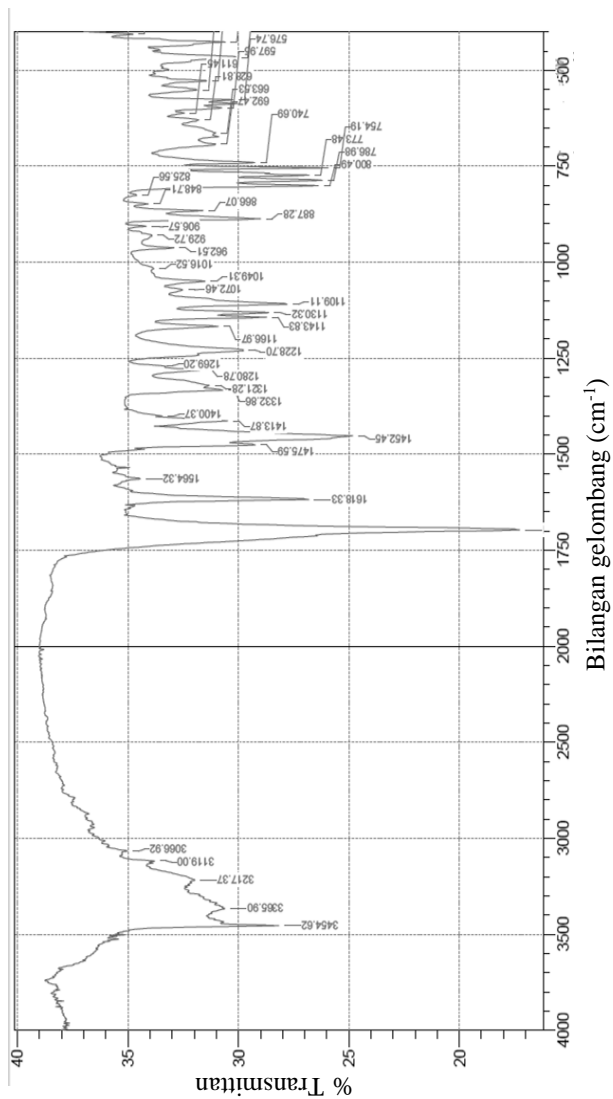
Hasil analisis	Hasil perhitungan
551,9116 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>35</sup> Cl)	551,9114 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>35</sup> Cl)
553,9085 ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>35</sup> Cl) atau ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>35</sup> Cl)	553,9093 ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>35</sup> Cl) atau ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>35</sup> Cl)
555,9071 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>35</sup> Cl) atau ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>37</sup> Cl)	555,9073 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>35</sup> Cl) atau ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>37</sup> Cl)
557,9053 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>37</sup> Cl)	557,9043 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>37</sup> Cl)

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan spektrometer NMR (dalam pelarut DMSO-*d*<sub>6</sub>) memberikan spektrum <sup>1</sup>H-NMR yang sesuai dengan struktur 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**), sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.11. Spektrum tersebut dengan jelas menunjukkan adanya sinyal proton NH (1H) unit isatin pada pergeseran kimia ( $\delta$ ) 11,17 ppm, serta sinyal proton NH (2H) unit indola pada  $\delta$  11,28 ppm. Adanya gugus NH pada 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) juga diperkuat dengan spektrum serapan inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.12 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3455 cm<sup>-1</sup>. Proton-proton aromatik memberikan sinyal multiplet pada  $\delta$  6,93-7,38 ppm. Perbandingan data <sup>1</sup>H-NMR 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil sintesis terhadap 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.3.



Gambar 4.11 Spektrum <sup>1</sup>H-NMR 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil sintesis.





Gambar 4.12 Spektrum inframerah 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil sintesis

Tabel 4.3 Perbandingan data  $^1\text{H-NMR}$  indolin-2-on (**8b**) terhadap indolin-2-on (**8a**)

Proton	Pergeseran kimia ( $\delta$ ) (dalam ppm)	
	Indolin-2-on ( <b>8b</b> ) (dalam $\text{DMSO-}d_6$ )	Indolin-2-on ( <b>8a</b> ) (dalam $\text{DMSO-}d_6$ )
ArH	6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H) 7,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H) 7,14 – 7,17 (m, 3H) 7,34 – 7,38 (m, 5H)	6,98 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H) 7,18 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,6 Hz, 2H) 7,27 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H) 7,33 (s, 2H) 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H) 7,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H)
NH	11,17 (s, 1H) 11,28 (s, 2H)	11,23 (s, 1H) 11,33 (s, 2H)

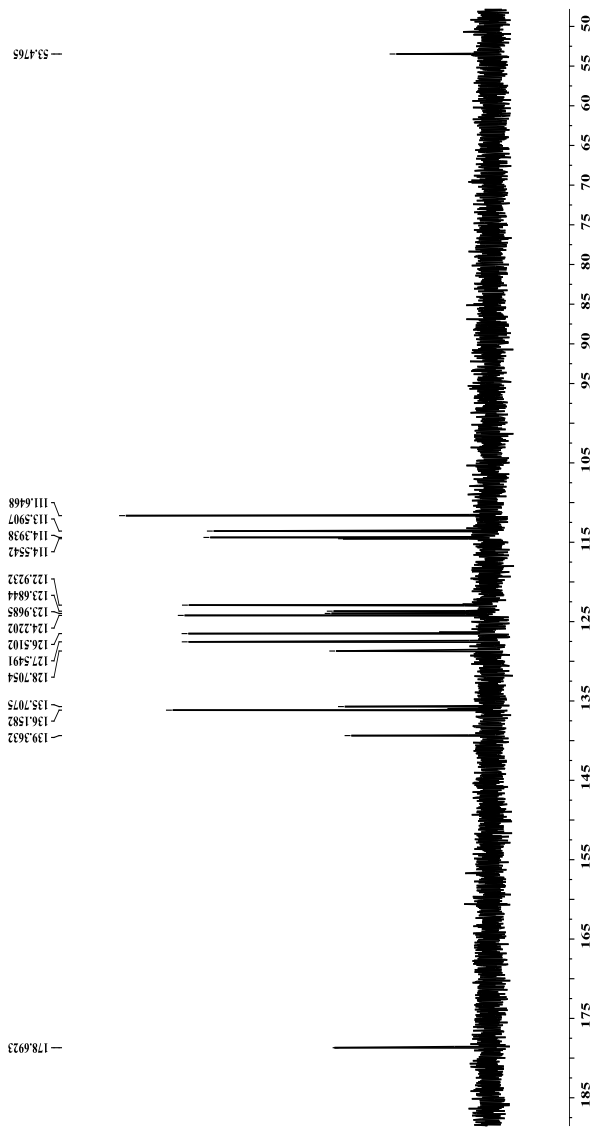
Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  hasil sintesis (dalam pelarut  $\text{DMSO-}d_6$ ) menunjukkan 16 sinyal yang sesuai dengan struktur 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**), sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.13. Karbon kuartener C3 dan karbon karbonil unit isatin dari 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) menunjukkan sinyal masing-masing pada  $\delta$  53,48 dan 178,69 ppm. Kesimpulan keberadaan gugus karbonil diperkuat dengan spektrum inframerah sebagaimana disajikan pada Gambar 4.12 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang  $1697\text{ cm}^{-1}$ . Sedangkan karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada  $\delta$  111,65; 113,59; 114,39; 114,55; 122,92; 123,68; 123,97; 124,22; 126,51; 127,55; 128,71; 135,71; 136,16; dan 139,36 ppm. Perbandingan data  $^{13}\text{C-NMR}$  7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil

sintesis terhadap 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)-indolin-2-on (**8a**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Perbandingan data  $^{13}\text{C}$ -NMR indolin-2-on (**8b**) terhadap indolin-2-on (**8a**)

Karbon	Pergeseran kimia ( $\delta$ ) (dalam ppm)	
	Indolin-2-on ( <b>8b</b> ) (dalam DMSO- $d_6$ )	Indolin-2-on ( <b>8a</b> ) (dalam DMSO- $d_6$ )
>C<	53,91	53,48
ArCH dan ArC	103,60	111,65
	111,77	113,59
	112,95	114,39
	114,50	114,55
	122,76	122,92
	124,34	123,68
	126,63	123,97
	126,79	124,22
	127,15	126,51
	127,34	127,55
	133,54	128,71
	136,17	135,71
	137,19	136,16
140,73	139,36	
C=O	178,19	178,69

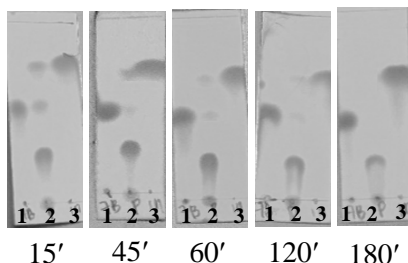
Reaksi 5-bromoindola (**10**) (0,19 gram; 0,96 mmol) dan 7-kloroisatin (**9b**) (0,09 gram; 0,49 mmol) dalam dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat dihasilkan 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) berupa padatan putih sebanyak 0,24 gram atau dengan rendemen 89% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.2). Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) disarankan sebagaimana terlihat pada Gambar 4.7.



Gambar 4.13 Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) hasil sintesis

### 4.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8c)

Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8c) dilakukan dengan mereaksikan 5-bromoindola (10) dengan 7-bromoisatin (9c) dalam pelarut metanol pada suhu 45 °C dengan katalis asam sulfat. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.14. Pemantauan reaksi menunjukkan bahwa hasil reaksi terbentuk pada menit ke-15. Hal ini ditandai dengan adanya noda yang mempunyai Rf sebesar 0,3478, yang berbeda dengan Rf 5-bromoindola (10) (0,7143) dan 7-bromoisatin (9c) (0,7714). Hasil pemantauan reaksi pada menit ke-45 sampai 120 menunjukkan bahwa noda 5-bromoindola (10) dengan 7-bromoisatin (9c) semakin menipis, dan pada menit ke-180 kedua noda pereaksi tidak tampak pada noda hasil reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas.



Keterangan:

1 = 7-bromoisatin (9c)

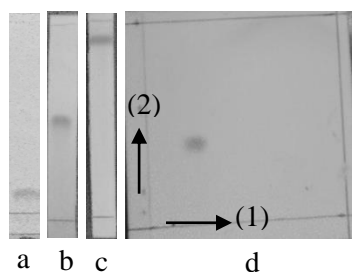
2 = hasil reaksi

3 = 5-bromoindola (10)

Gambar 4.14 Hasil pemantauan reaksi dengan KLT untuk sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8c)

Hasil sintesis selanjutnya ditambah dengan 15 mL air dingin dan ditempatkan ke dalam penangas es selama 25

menit. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin 3x15 mL, dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan coklat pucat sebanyak 0,25 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT dan KLT dua dimensi menghasilkan noda tunggal yang mengindikasikan bahwa hasil sintesis sebagai senyawa murni, yang ditunjukkan pada Gambar 4.15. Uji kemurnian hasil sintesis tersebut diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan 196-197 °C (dekomposisi). Senyawa dianggap murni dengan rentang titik leleh 1-2 °C (Hart dkk., 2012).



Keterangan eluen:

a = diklorometana : *n*-heksana  
(1:5)

b = etil asetat : *n*-heksana  
(2:3)

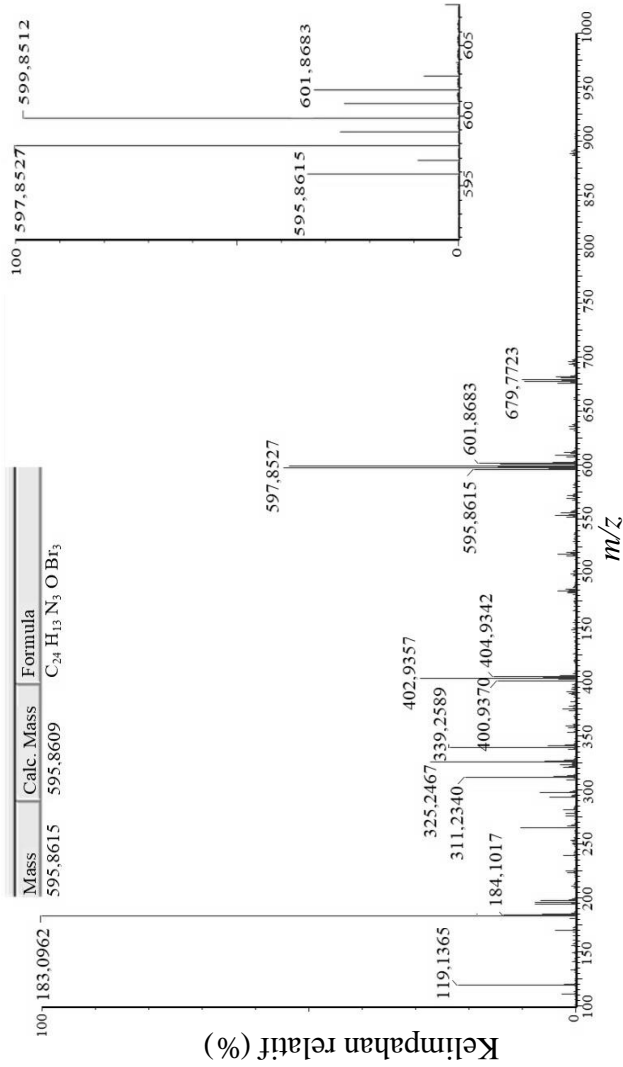
c = etil asetat

d = (1) diklorometana : *n*-hek-  
sana (1:5)

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

Gambar 4.15 Hasil uji kemurnian dengan KLT untuk 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis.

Identifikasi terhadap hasil sintesis dengan spektrometer massa (ESI) resolusi tinggi ion  $[M-H]^-$  menunjukkan massa yang sesuai dengan struktur 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) dengan rumus molekul  $C_{24}H_{14}N_3OBr_3$  sebesar 595,8615 yang hampir sama dengan hasil perhitungan sebesar 595,8609 sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.16. Data spektrum massa pada Tabel 4.5 menunjukkan adanya kemiripan antara hasil perhitungan dan hasil analisis.



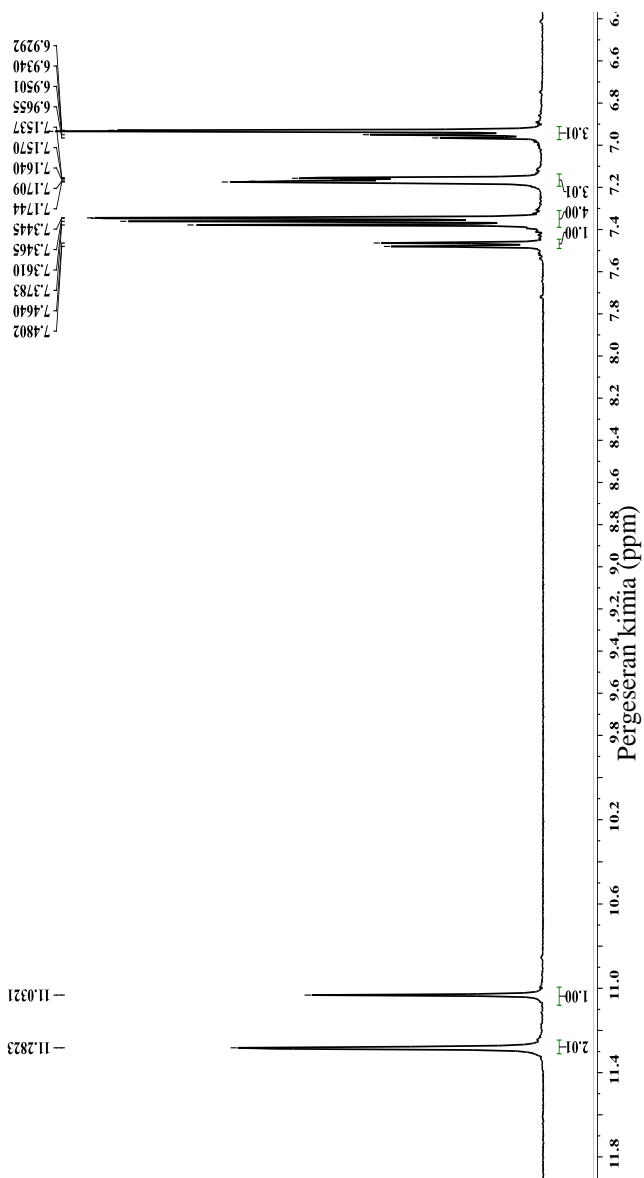
Gambar 4.16 Spektrum massa 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis

Tabel 4.5 Data ion-ion molekul 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis

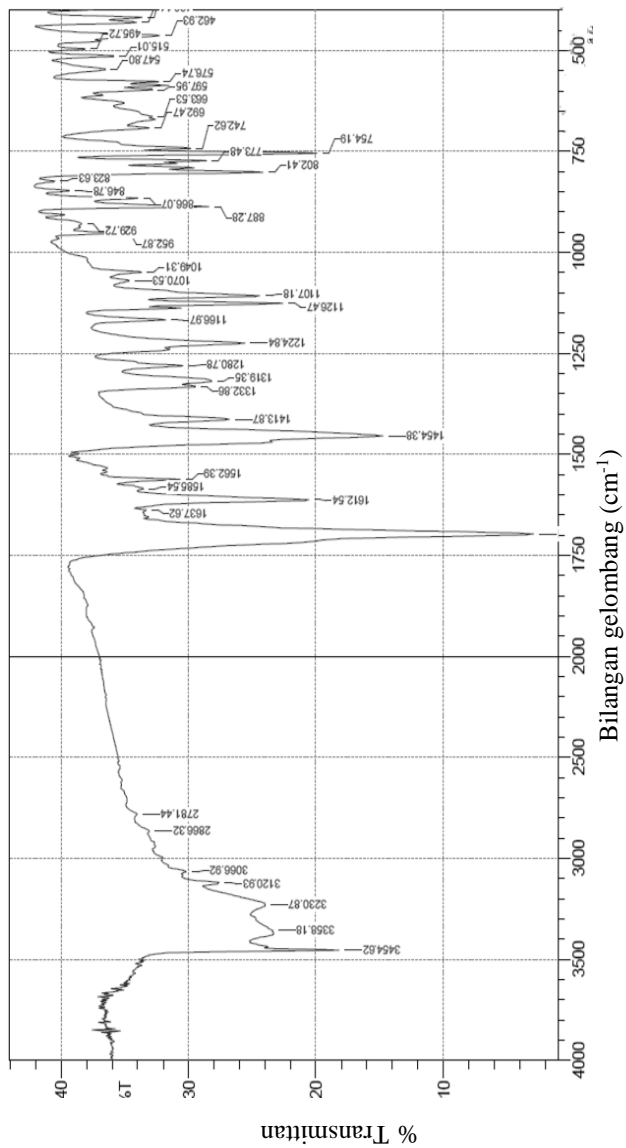
Hasil analisis	Hasil perhitungan
595,8615 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br)	595,8609 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br)
597,8527 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br)	597,8588 ( <sup>79</sup> Br, <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br)
599,8517 ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)	599,8567 ( <sup>79</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)
601,8683 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)	601,8635 ( <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br, <sup>81</sup> Br)

Identifikasi sturuktur menggunakan spektrometer NMR (dalam pelarut DMSO-*d*<sub>6</sub>) memberikan spektrum <sup>1</sup>H-NMR yang sesuai dengan struktur 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**), sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.17. Spektrum tersebut menunjukkan dengan jelas adanya proton NH (1H) pada unit isatin pada pergeseran kimia ( $\delta$ ) 11,03 ppm, serta unit sinyal proton NH (2H) unit indola pada  $\delta$  11,28 ppm. Keberadaan gugus NH tersebut juga diperkuat dengan spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.18 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3455 cm<sup>-1</sup>. Proton-proton aromatik memberikan sinyal pada  $\delta$  6,94-7,48 ppm. Perbandingan data <sup>1</sup>H-NMR 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis terhadap 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**) dan 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**) dapat dilihat pada Tabel 4.6.





Gambar 4.17 Spektrum <sup>1</sup>H-NMR 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis.



Gambar 4.18 Spektrum inframerah 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8c) hasil sintesis

Tabel 4.6 Perbandingan data <sup>1</sup>H-NMR indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**8a-b**)

Proton	Pergeseran kimia ( $\delta$ ) (dalam ppm)		
	Indolin-2-on ( <b>8c</b> ) (dalam DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	Indolin-2-on ( <b>8a</b> ) (dalam DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	Indolin-2-on ( <b>8b</b> ) (dalam DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )
ArH	6,94 (m, <i>J</i> = 13,1 Hz, 3H) 7,14 – 7,19 (m, 3H) 7,36 (m, <i>J</i> = 12,1 Hz, 4H) 7,48 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H)	6,98 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H) 7,18 (dd, <i>J</i> = 1,6 Hz, 8,6 Hz, 2H) 7,27 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H) 7,33 (s, 2H) 7,39 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H) 7,73 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H)	6,93 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H) 7,01 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H) 7,12 – 7,19 (m, 3H) 7,32 – 7,40 (m, 5H)
NH	11,03 (s, 1H) 11,28 (s, 2H)	11,23 (s, 1H) 11,33 (s, 2H)	11,17 (s, 1H) 11,28 (s, 2H)

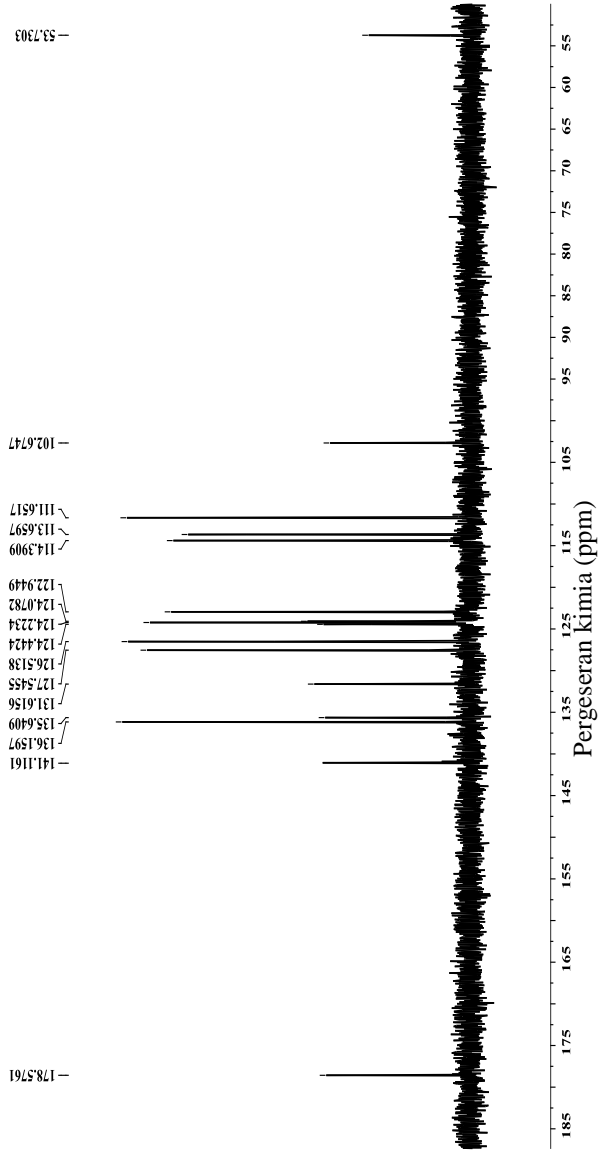
Spektrum <sup>13</sup>C-NMR hasil sintesis (dalam pelarut DMSO-*d*<sub>6</sub>) menunjukkan 16 sinyal yang sesuai dengan struktur 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**), sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.19. Karbon kuartener C3 dan karbon karbonil unit isatin 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) menunjukkan sinyal masing-masing pada  $\delta$  53,73 dan 178,58 ppm. Keberadaan gugus karbonil diperkuat dengan spektrum inframerah pada Gambar 4.18 yang menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1697 cm<sup>-1</sup>. Sedangkan karbon-karbon aromatik menunjukkan sinyal pada  $\delta$  102,67; 111,65; 113,66; 114,39; 122,94; 124,08; 124,22; 124,44; 126,51; 127,55; 131,62; 135,64; 136,16; dan 141,12 ppm. Perbandingan data <sup>13</sup>C-NMR 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**)

hasil sintesis terhadap indolinon (**8a-b**) hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 4.7.

Tabel 4.7 Perbandingan data  $^{13}\text{C}$ -NMR indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis terhadap indolin-2-on (**8a-b**)

Karbon	Pergeseran kimia ( $\delta$ ) (dalam ppm)		
	Indolin-2-on ( <b>8c</b> ) (dalam DMSO- $d_6$ )	Indolin-2-on ( <b>8a</b> ) (dalam DMSO- $d_6$ )	Indolin-2-on ( <b>8b</b> ) (dalam DMSO- $d_6$ )
>C<	53,73	53,91	53,48
ArCH dan ArC	102,67	111,65	103,60
	111,65	113,59	111,77
	113,66	114,39	112,95
	114,39	114,55	114,50
	122,94	122,92	122,76
	124,08	123,68	124,34
	124,22	123,97	126,63
	124,44	124,22	126,79
	126,51	126,51	127,15
	127,55	127,55	127,34
	131,62	128,71	133,54
	135,64	135,71	136,17
	136,16	136,16	137,19
141,12	139,36	140,73	
C=O	178,58	178,69	178,19

Reaksi 5-bromoindola (**10**) (0,19 gram; 0,97 mmol) dan 7-bromoisatin (**9c**) (0,11 gram; 0,44 mmol) dalam dalam metanol (15 mL) dengan katalis asam sulfat menghasilkan 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) berupa padatan coklat pucat sebanyak 0,25 gram atau dengan rendemen 94% (perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran B.3). Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) disarankan sebagaimana terlihat pada Gambar 4.7.



Gambar 4.19 Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  7-bromo-3,3-di(5-bromoindolyl)indolin-2-on (**8c**) hasil sintesis

***“Halaman ini sengaja dikosongkan”***

## **BAB V**

### **KESIMPULAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Reaksi substitusi aromatik elektrofilik 5-bromoindola (**10**) masing-masing dengan 5,7-dibromoisatin (**9a**), 7-kloroisatin (**9b**), dan 7-bromoisatin (**9c**) diperoleh 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**), 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**), dan 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**) dengan rendemen 97, 89, dan 96%. Reaksi dilakukan dalam pelarut metanol dengan katalis asam sulfat pada suhu 45 °C.

#### **5.2 Saran**

Perlu dilakukan uji aktivitas antikanker senyawa-senyawa turunan 5-bromoindola (**10**), yaitu 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8a**), 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8b**), dan 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (**8c**).

*“Halaman ini sengaja dikosongkan”*



## DAFTAR PUSTAKA

- Anggrianti, P. (2008). *Uji Toksisitas Ekstrak Etanol 70% Buah Kemukus (Piper cubela L.) terhadap Sel Kanker HeLa*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Annuur, R. M., Ersam, T., Titisari, D. A., Santoso, M. (2018). Synthesis and Anti-Tuberculosis Activity of Trisindolines. *AIP Conference Proceedings 2049, 020088*. Diakses dari <https://doi.org/10.1063/1.5082493>.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. (2018). Global Cancer observatorium 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide Cancers in 185 Countries. *CA Cancer Journal Clinical*, 68, 394-424.
- Brucker. (2014). *Magnetic Resonance NMR DNP-NMR*. Retrieved April 15, 2019, dari <http://brucker.com>
- Bruins, A. P. (1998). Mechanistic Aspects of Electrospray Ionization. *Journal of Chromatography*, 794, 345-357.
- Capiello, A. (2007). Advance in LC-MS Instrumentation. *Journal of Chromatography Library*, 72, 1-5.
- Chaudary, D. K., Ahmad A., Maitya, S., Alama, M. S. (2013). Isatin: Diverse Biological Profile. *Der Pharmacia Lettre*, 5(1), 285-295.
- Chemicalbook (2018) <http://www.chemicalbook.com>. Diakses pada tanggal 14 Mei 2019.
- Cook-Botelho, J. C., Bachmann, L. M., French, D. (2017). Mass Spectroscopy for the Clinical Use. *Steroid Hormone*, 205-230.
- da Silva, J. F. M., Garden, S. J., Pinto, A. C. (2001). The Chemistry of Isatin: A Review from 1975-1999.

- Journal of Brazilian Chemistry Association*, 12(3), 273-324.
- Darab, B. A., Alia, N. A. S., Pradhana, V., Farooquia, M. (2009). *Chemistry and Biology of indoles and Indazoles: A mini-review*. Tesis. Indian Institute of Integrative Medicine
- Day, R. A., Underwood, A. L. (1999). *Analisis Kimia Kuantitatif* (Vol. V). Jakarta: Erlangga.
- El-Sayed, E. T. (2012). *Development of Novel Indolyl Active Compounds*. Halle: Institute of Pharmazie-Luther-Universitaat Halle-Wittenberg.
- Evdokimov, N. M., Magedov, I. V., McBrayer, D., Korneinko, A. (2016). Isatin derivatives with Activity against Apoptosis Resistant Cancer Cells . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 56. 1156-1163
- Fessenden dan Fessenden. (1986). *Kimia Organik*. Jakarta: Erlangga.
- Hart, H., Craine, L., Har, J. (2012). *Organic Chemistry: A Short Course* (Vol. 13). Boston: Houghton-Mufflin.
- Hoffman, E., Stroobant, V. (2007). *Mass Spectroscopy Principles and Applications* (Vol. 3). West Sussex: John wiley & Sons Ltd.
- Holla, B. S., Rao, B. S., Shridhara, K., Akberali, P. M. (2000). Synthesis, Characterization and Biological Studies on Some Mannich Base Carrying 2, 4-Dichlorophenylfurfural Moiety. *Farmaco*, 55, 338-344.
- Huong, T. T. L., Dung, P. T. P., Huong, P. T., Vu, T. K., Hahn, B. W., Kim, J., Pyo, M., Han, S-B., Nam, N-H. (2015). Novel 2-Oxoindoline-based Hydroxamic Acids: Synthesis, Cytotoxicity and Inhibition of Histone Deacetylation. *Tetrahedron*. 34, 348-357.
- Kamal, A., Mahesh, R., Nayak, L. (2016). Discovery of Pyrrolospirooxindole Derivatives as Novel Cyclin

- Dependent Kinase 4 (CDK4) Inhibitors by Catalyst Free, Green approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 335-351.
- Kamal, A., Srikanth, Y. V. V., Shaik, T. B., Ashraf M. (2010). Synthesis of 3,3-diindolyl and Oxindole Efficiently Catalysed by FeCh and their in vitro Evaluation for Anticancer Activity. *Bioorganic Chemistry Letter*, 20, 5229-5231.
- Karimi, A. R., Dalirnasab, G., Yousefi, H., Akbarizadeh, A. R. (2015). Synthesis of Mono and Bis-[3,3-di(indolyl)indolin-2-ones] and Evaluation of their Antimicrobial Activity. *Repository of Chemical Intermed*, 235-245.
- Kobayashi, M., Aoki, S., Gato, K., Matsunomi, K., Kurosu, M., Kitagawa, I. (1994). Marine Natural Products XXXIV. Trisindolines, a New Antibiotic Indoles Trimer, Produced by A Mycobacterium of *Vibrio* sp. Separated from the Marine Sponge, *Hyrtios altum*. *Chemical Pharmacy Bulletin*, 42(12), 2449-2451.
- Kruve, A., Kaupmess, K. (2017). Adduct formation in ESI/MS by mobile phase additives. *Journal of American Society of Mass Spectrometry*, 8, 887-894.
- Lalit, K., Shashi, B., Kamal, J. (2012). The Diverse Pharmacological Importance of Indole Derivatives: A Review. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 2(2), 23-33.
- Liu, X. L., Jing, D. H., Yao, Z., Zhang, W. H., Liu, X. W., Yang, Z. J., Zhao, Z., Zhou, Y., Li, X. N. (2015). DABCO-catalyzed sp<sup>3</sup> C–H activation: Rapid Access to Isoxazole or Coumarin-fused 3 Quaternary Carbon Oxindoles and Isoxazole-fused Pyrrolidinones. *Tetrahedron*, 15, 5637-5645.

- Mathur, G., Nain, S. (2014). Recent Advancement in Synthesis of Isatin as Anticonvulsant Agents: A Review. *Medicinal Chemistry*, 4(4), 417-427.
- McMurry, J. (2008). *Organic Chemistry* (Vol. VII). Belmont: Thomson Brooks/Cole.
- Mustikasari, K., Santoso, M. (2013). 3,3'-Di(5,7-dibromoindol-3-yl)-indolin-2-one: Sintesis dan Uji Toksisitas terhadap Sel Kanker Kolon WiDr. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 156-159.
- Nagarsenkar, A., Guntuku, L., Guggilapu, S. D., Bai, K. D., Shrinivasulu, G., Naidu, V. G. M., Babu, B. N. (2016). Synthesis and Apoptosis Inducing Studies of Triazole Linked 3-Benzylidene Isatin Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 41. 365-375.
- Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M. M., Harding, F. J. (2013). Biochemical and Pharmacological Characterization of Isatin and its Derivatives: from Structure to Activity. *Pharmacological Reports*, 65
- Putra, S. R. (2015). *Buku Lengkap Kanker Payudara*. Yogyakarta: Laksana.
- Reddy, C. N., Nayak, V. L., Mani, G. S., Kapure, J.S., Adiyala, P. R., Maurya, R. A., Kamal, A. (2015). Synthesis and Biological Evaluation of Spiro[cyclopropane-1,3-indolin]-2-ones as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*
- Rofles, S. R., Pinna, K., Whitney, E. (2012). *Understanding Normal and Clinical Nutrition*. Wadsworth: Cengage Learning.
- Senwar, K. R., Srinivasa, R. T., Thummuri, d., Sharma, P., Bhargava, S.K., Naidu, V. G. M., Shankaraiah, N. (2016). Design and Synthesis of 4'-O-Alkylamino-tethered Benzylideneindolin-2-ones as Potent Cytotoxic and Apoptosis Inducing Agents.

- Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 55. 243-258.
- Shi, C. Q., Liu, Z.Q., Lin, W. Q., Chen, Y. W. (2007). Synthesis and Preliminary Cytotoxic Evaluation of Suintituted Indoles as Potential Anticancer Agents. *Chinese Chemical Letters*, 18, 899-901.
- Shimizu, 2016. diakses dari [www.shimizu.com](http://www.shimizu.com), pada 12 April 2018.
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric Identification of Organic Compound* (Vol. VII). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., Crouch, S. R. (2004). *Analytical Chemistry*. USA: Brooks/Cole.
- Solomon, G., Fryhle, G., Snyder, S. (2014). *Organic Chemistry 11th edition*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Straub, R.F., Voyksner, R. D. (1993). Negative Ion Formation in Electrospray Mass Spectrometry. *Journal of American Society of Mass Spectrometry*, 4, 578-587.
- Sutandyo, N. (2007). Nutrisi pada Pasien Kanker yang Mendapat Kemoterapi. *indonesian Journal for Cancer*, 4(20), 144-148.
- Wang, G., Wang, J., Xie, Z., Chen, M., Li, L., Peng Y., Li, W., Deng, B. (2017). Discovery of 3,3-di(indolyl)indolin-2-one as a Novel Schaffold for  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors: In Silico Studies and SAR Prediction. *Bioorganic Chemistry*, 72, 228-233.
- Yoo, M., Choi, S. U., Choi, K. Y., Yon G. H., Choi, J. C., Kim, D., Zylstra, G. J., Kim, E. (n.d.). Trisindoline Synthesis and Anticancer Activity. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 376, 96-99.
- Zencak, Z., Reth, M., Oehme, M. (2003). Dichloromethane Enhanced Negative Ion Chemical Ionization for the

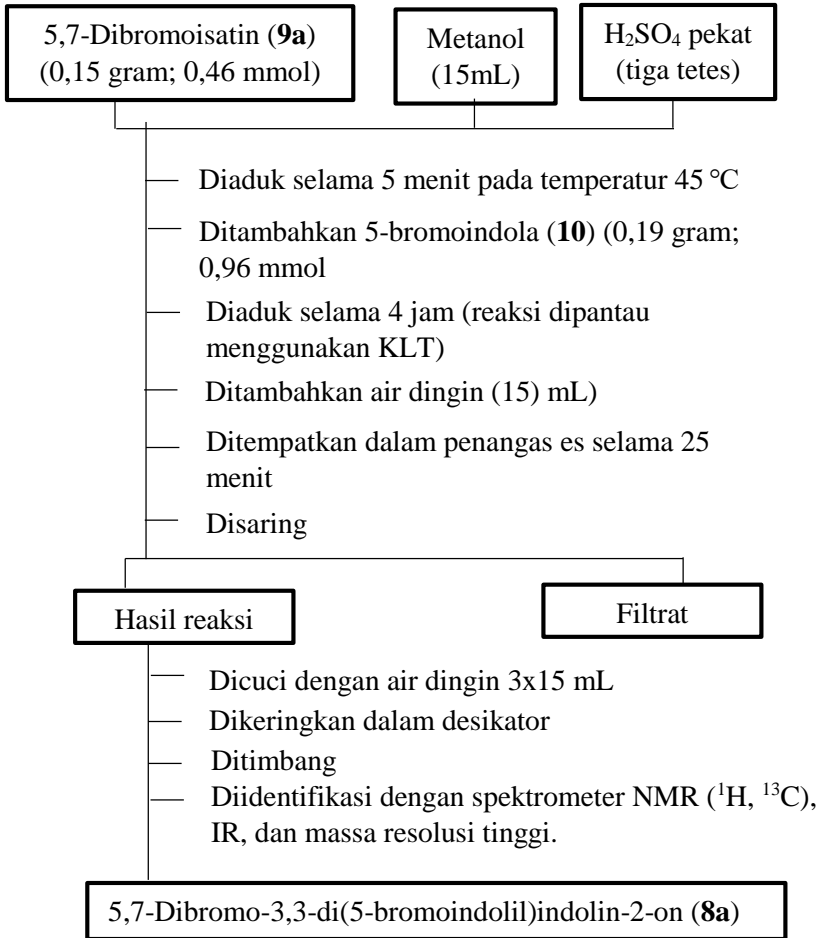
Determination of Polychlorinated n-alkanes.  
*Analytical Chemistry*, 75(10), 2487-2792.

Zhang, M. Z., Chen, Q., Yangm G. Y. (2015). A Review on Recent Developments of Indole-containing Antiviral Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 421-441.

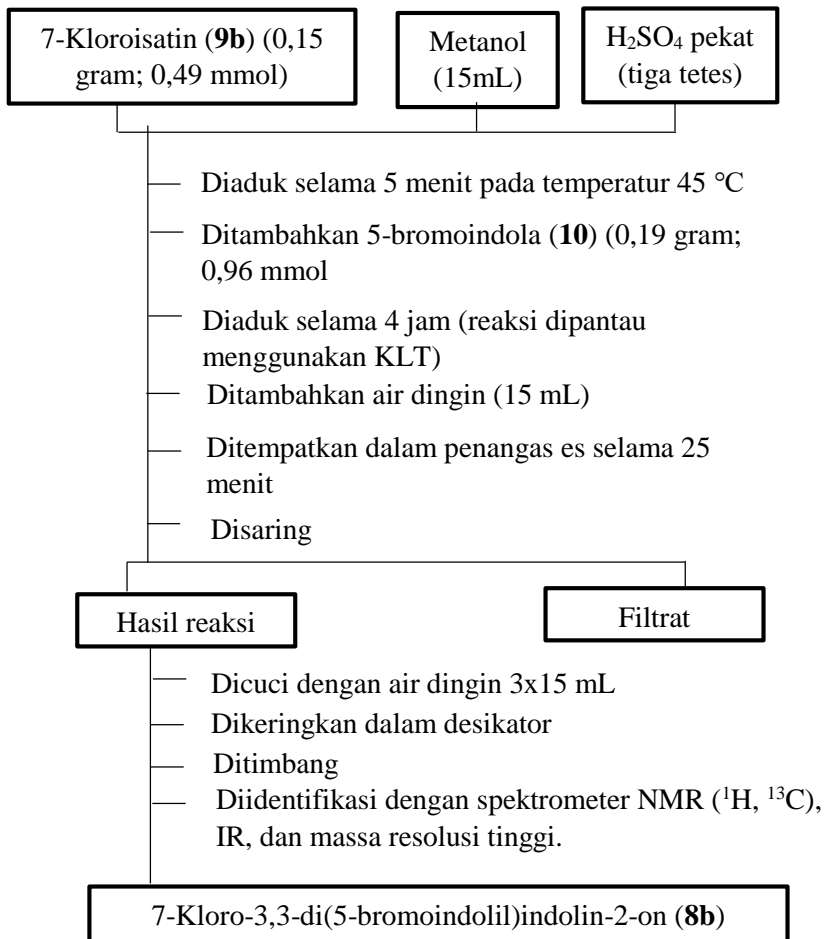
## LAMPIRAN

### A.1 SKEMA KERJA

#### A.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8a)

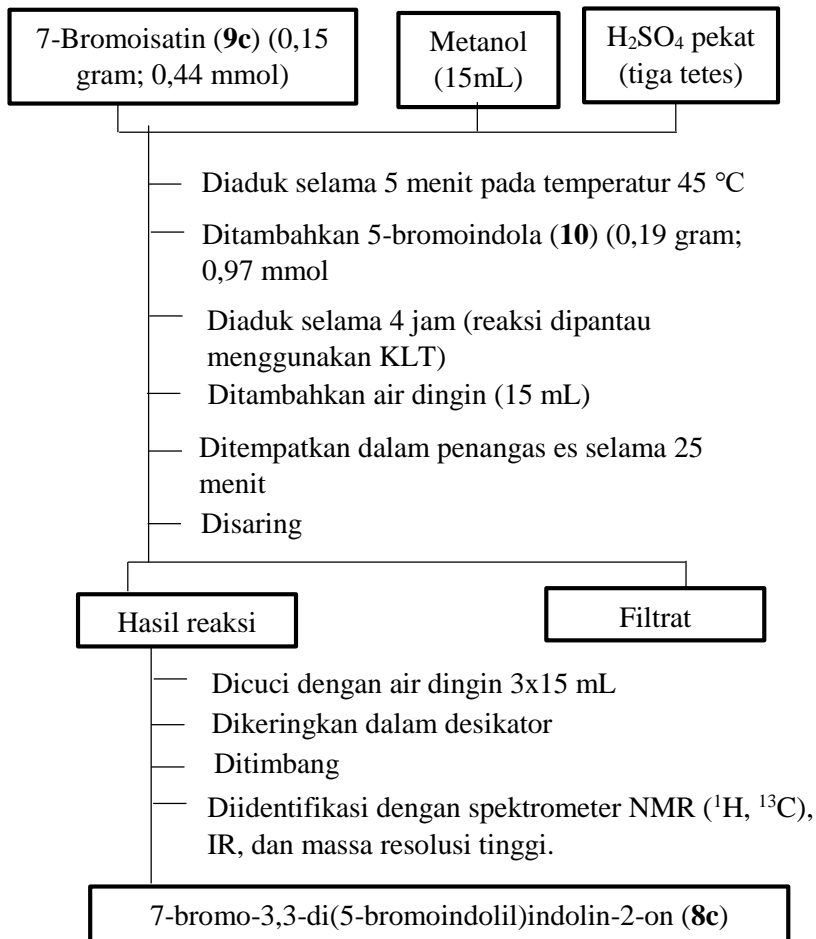


## A.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8b)



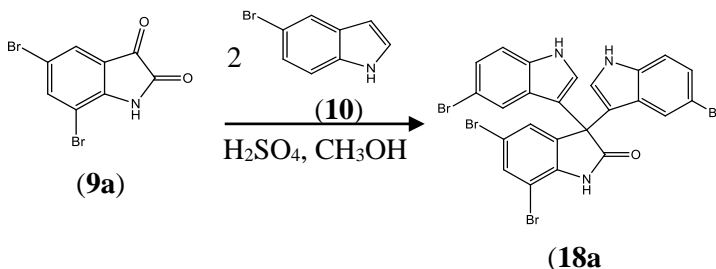


### A.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8c)



## LAMPIRAN B.1 PERHITUNGAN RENDEMEN HASIL SINTESIS

### B.1 Sintesis 5,7-dibromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin- 2-on (**8a**)



Diketahui:

Mr  $\text{C}_8\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2$  (**9a**) = 304,92 g/mol

Mr  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}$  (**10**) = 196,04 g/mol

Mr  $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{N}_3\text{O}$  (**8a**) = 678,99 g/mol

Perhitungan:

a. Massa  $\text{C}_8\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2$  (**9a**) = 0,15 gram

$$\begin{aligned} \text{Mol } \text{C}_8\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2 \text{ (9a)} &= \frac{0,15 \text{ gram}}{304,92 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00046 \text{ mol} = 0,46 \text{ mmol} \end{aligned}$$

b. Massa  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}$  (**10**) = 0,19 gram

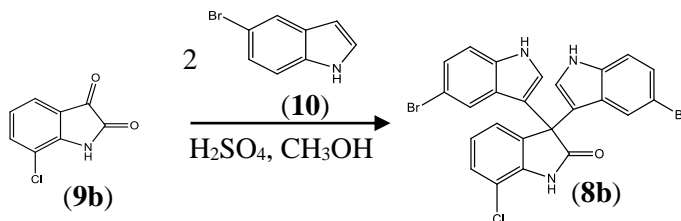
$$\begin{aligned} \text{Mol } \text{C}_8\text{H}_6\text{BrN} \text{ (10)} &= \frac{0,19 \text{ gram}}{196,04 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00096 \text{ mol} = 0,96 \text{ mmol} \end{aligned}$$

c. Mol  $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{N}_3\text{O}$  (**8a**) = 0,46 mmol = 0,00046 mol

$$\begin{aligned} \text{Massa } \text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{Br}_4\text{N}_3\text{O} \text{ (8a)} &= 0,00046 \text{ mol} \times 678,99 \text{ g/mol} \\ &= 0,31 \text{ gram} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen} &= \frac{\text{Massa hasil sintesis}}{\text{Massa teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,30}{0,31} \times 100\% = 97\% \end{aligned}$$

## B.2 Sintesis 7-kloro-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8b)



Diketahui:

Mr  $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_2$  (9b) = 181,58 g/mol

Mr  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}$  (10) = 196,04 g/mol

Mr  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{ClN}_3\text{O}$  (8b) = 555,65 g/mol

Perhitungan:

a. Massa  $\text{C}_8\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2$  (9b) = 0,09 gram

$$\begin{aligned} \text{Mol } \text{C}_8\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2 \text{ (9b)} &= \frac{0,09 \text{ gram}}{181,58 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00049 \text{ mol} = 0,49 \text{ mmol} \end{aligned}$$

b. Massa  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}$  (10) = 0,19 gram

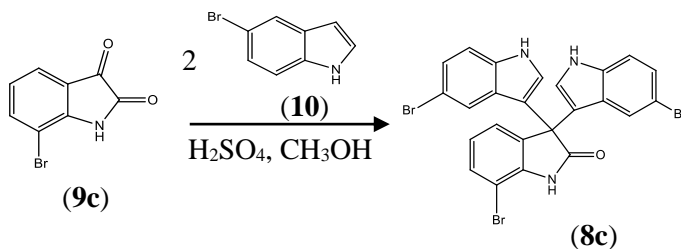
$$\begin{aligned} \text{Mol } \text{C}_8\text{H}_6\text{BrN} \text{ (10)} &= \frac{0,19 \text{ gram}}{196,04 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00096 \text{ mol} = 0,96 \text{ mmol} \end{aligned}$$

c. Mol  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{ClN}_3\text{O}$  (8b) = 0,49 mmol = 0,00049 mol

$$\begin{aligned} \text{Massa } \text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{ClN}_3\text{O} \text{ (8b)} &= 0,00049 \text{ mol} \times 555,65 \text{ g/mol} \\ &= 0,27 \text{ gram} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen} &= \frac{\text{Massa hasil sintesis}}{\text{Massa teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,24}{0,27} \times 100\% = 89\% \end{aligned}$$

### B.3 Sintesis 7-bromo-3,3-di(5-bromoindolil)indolin-2-on (8c)



Diketahui:

$$\text{Mr C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_2 \text{ (9c)} = 226,03 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr C}_8\text{H}_6\text{BrN (10)} = 196,04 \text{ g/mol}$$

$$\text{Mr C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O (8c)} = 600,09 \text{ g/mol}$$

Perhitungan:

a. Massa  $\text{C}_8\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2$  (9c) = 0,11 gram

$$\begin{aligned} \text{Mol C}_8\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2 \text{ (9c)} &= \frac{0,11 \text{ gram}}{226,03 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00044 \text{ mol} = 0,44 \text{ mmol} \end{aligned}$$

b. Massa  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}$  (10) = 0,19 gram

$$\begin{aligned} \text{Mol C}_8\text{H}_6\text{BrN (10)} &= \frac{0,19 \text{ gram}}{196,04 \text{ g/mol}} \\ &= 0,00097 \text{ mol} = 0,97 \text{ mmol} \end{aligned}$$

c. Mol  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}$  (8c) = 0,44 mmol = 0,00044 mol

$$\begin{aligned} \text{Massa C}_{24}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O (8c)} &= 0,00044 \text{ mol} \times 600,09 \text{ g/mol} \\ &= 0,26 \text{ gram} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Rendemen} &= \frac{\text{Massa hasil sintesis}}{\text{Massa teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,25}{0,26} \times 100\% = 96\%\end{aligned}$$

***“Halaman ini sengaja dikosongkan”***

## RIWAYAT PENULIS



Penulis memiliki nama lengkap Riska Suryaningsih. Lahir di Kediri, 30 Nopember 1996, merupakan putri pertama dari pasangan Bapak Solikan dan Ibu Sunarti. Penulis telah menempuh pendidikan formal di SDN Geluran II/302 Sidoarjo, SMPN 1 Taman, dan SMAN 1 Taman. Penulis diterima di Departemen Kimia, Fakultas Sians, Institut Teknologi

Sepuluh Nopember Surabaya melalui jalur SNMPTN dengan Nomor Registrasi Pokok 0121154000060.

Penulis pernah bergabung dalam departemen perekonomian HIMKA ITS selama dua periode kepengurusan, sebagai staff pada tahun 2016-2017 dan kepala bidang pelatihan tahun 2017-2018. Penulis pernah lolos seleksi PKM PE ITS pada tahun 2017. Penulis juga menjadi salah satu peserta program studi ekskursi yang diadakan oleh ITS *International Office (ITS Goes Beyond: Goes to Singapore 2017)*. Selain itu, penulis pernah melakukan kerja praktik di PT. *Pertamina Research and Technology Center*, pada bagian Laboratorium Katalis dan Material. Ketertarikan penulis dalam bidang kimia organik mengantarkan penulis untuk melakukan penelitian tugas akhir 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 085694543213 atau email riskasuryaningsih102@gmail.com.

***“Halaman ini sengaja dikosongkan”***