



SKRIPSI

## **SINTESIS TIGA TURUNAN 4-NITROINDOLA-3-KARBOKSALDEHIDA**

EKA DEWI FITRIANA  
NRP 1412 100 044

Dosen Pembimbing  
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

JURUSAN KIMIA  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember  
Surabaya  
2016



FINAL PROJECT

## SYNTHESIS OF THREE 4-NITROINDOLE-3-CARBOXALDEHYDE DERIVATIVES

EKA DEWI FITRIANA  
NRP 1412 100 044

Supervisor  
Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

CHEMISTRY DEPARTMENT  
Faculty of Mathematics and Natural Sciences  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember  
Surabaya  
2016

**SINTESIS TIGA TURUNAN  
4-NITROINDOLA-3-KARBOKSALDEHIDA**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**Eka Dewi Fitriana  
NRP. 1412 100 044**

Surabaya, 6 Juni 2016

**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA  
2016**

LEMBAR PENGESAHAN

SINTESIS TIGA TURUNAN  
4-NITROINDOLA-3-KARBOKSALDEHIDA

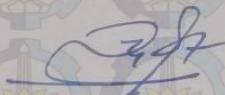
SKRIPSI

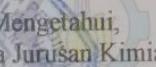
Oleh :

Eka Dewi Fitriana  
NRP. 1412 100 044

Surabaya, 6 Juni 2016

Menyetujui,  
Dosen Pembimbing

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

  
Mengetahui,  
Ketua Jurusan Kimia

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

*Bismillahirohmanirrohim  
Karya ini saya persembahkan untuk :  
Bapak, ibuk, adik Iqbal dan Raffi serta mas Yofi  
Diah, Rahma, Hasna dan mbak Riska  
Teman-teman Kimia 2012*

# SINTESIS TIGA TURUNAN 4-NITROINDOLA-3-KARBOKSALDEHIDA

Nama : Eka Dewi Fitriana

NRP : 1412100044

Jurusan : Kimia

Pembimbing : Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

## Abstrak

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal dan merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Indola-3-karbinol adalah senyawa hasil hidrolisis glukobrassisin yang terdapat dalam sayuran golongan *Cruciferae* (*Brassica*) yang memiliki aktivitas antikanker. 1-[(4-Klorofenil)metil]-indola-3-karboksaldehida (oncrasin-1) yang memiliki kemiripan struktur dengan indola-3-karbinol juga diketahui memiliki aktivitas antikanker. Gugus *m*-klorobenzil dan nitro pada turunan indola diketahui dapat meningkatkan bioaktivitas sebagai anti kanker, begitu pula dengan gugus formil dan hidroksimetil. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan senyawa antikanker baru turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida, dengan kemiripan struktur seperti indola-3-karbinol dan oncrasin-1 berupa 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida, [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana. Reaksi 4-nitroindola-3-karboksaldehida, natrium hidroksida, dan 3-klorobenzil bromida dalam asetonitril pada suhu kamar diperoleh 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida dengan rendemen 95%. Reduksi 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida dengan natrium borohidrida dalam etanol pada suhu kamar diperoleh [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol dengan rendemen 96%, yang selanjutnya pada kondisi asam mengalami kondensasi sehingga diperoleh bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana dengan rendemen 40%.

**Kata Kunci:** analog oncrasin-1, antikanker, indola-3-karbinol

## SYNTHESIS OF THREE 4-NITROINDOLE-3-CARBOXALDEHYDE DERIVATIVES

Name	:	Eka Dewi Fitriana
NRP	:	1412100044
Departement	:	Chemistry
Supervisor	:	Prof. Mardi Santoso, Ph.D.

### Abstract

Cancer is a disease caused by the abnormal growth of body tissue cells and is one of the leading causes of death worldwide. Indole-3-carbinol is compound from hydrolysis of glucobrassicin which contained in the vegetable of *Cruciferae (Brassica)* group which has anticancer activity. 1-[(4-Chlorophenyl)methyl]-indole-3-carboxaldehyde (oncrasin-1) which has similar structure with indole-3-carbinol also known to has anticancer activity. The *m*-chlorobenzyl and nitro group in the indole derivatives can increase bioactivity as anticancer, as well as formyl and hydroxymethyl groups. The research carried out by aiming to get new anticancer compounds, derivatives of 4-nitroindole-3-carboxaldehyde, with structural similarities with oncrasin-1, such as 1-(3-chlorobenzyl)-4-nitroindole-3-carbaldehyde, [1-(3-chlorobenzyl)-4-nitroindole-3-yl]methanol and bis(1-(3-chlorobenzyl)-4-nitroindole-3-yl)methane. Reaction 4-nitroindole-3-carboxaldehyde, sodium hydroxide, and 3-chlorobenzyl bromide in acetonitrile at room temperature was obtained 1-(3-chlorobenzyl)-4-nitroindole-3-carbaldehyde with a yield of 95%. Reduction of 1-(3-chlorobenzyl)-4-nitroindole-3-carbaldehyde with sodium borohydride in ethanol at room temperature was obtained [1-(3-chlorobenzyl)-4-nitroindole-3-yl] methanol with a yield of 96% which after ward under acidic conditions condenses thus was obtained bis (1-(3-chlorobenzyl) -4-nitroindole-3-yl) methane with a yield of 40%.

**Keyword:** *analogue oncrasin-1, anticancer, indole-3-carbinol*

## KATA PENGANTAR

*Alhamdulillahirabbil 'alamin.* Segala puji bagi Allah SWT atas rahmat-Nya sehingga naskah skripsi yang berjudul: **Sintesis Tiga Turunan 4-Nitroindola-3-Karboksaldehida** dapat diselesaikan. Tulisan ini tidak akan terwujud dengan baik tanpa dukungan dari semua pihak. Penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Mardi Santoso, Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah memberikan pengarahan selama proses penyusunan naskah Skripsi.
2. Prof. Dr. Didik Prasetyoko, M.Sc selaku Ketua Jurusan Kimia atas fasilitas yang telah diberikan hingga naskah Skripsi ini dapat terselesaikan.
3. Suprapto, M.Si, Ph.D selaku dosen wali atas nasehat dan arahan selama ini.
4. Mbak Lidia dari Universitas Airlangga atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer NMR.
5. Pak Kaliawan Politeknik Negeri Malang atas bantuan analisis hasil penelitian dengan LCMS (APCI).
6. Mas Erfan dari Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya atas bantuan analisis hasil penelitian dengan spektrofotometer IR.
7. DP2M DIKTI yang telah memberi fasilitas dalam penelitian ini.
8. Bapak, ibuk, kedua adik Iqbal dan Raffi serta seluruh keluarga atas dukungan, do'a serta semangat yang tiada henti.
9. Teman-teman keluarga besar Laboratorium NPCS, sahabat-sahabat Diah, Rahma, Hasna dan Mbak Riska, dan semua teman-teman yang saya sayangi yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu. Terima kasih atas segala bentuk perhatian, do'a, bantuan dan semangatnya dalam membantu penulis selama penyusunan naskah Skripsi.

10. Mas Yofi yang selalu memberikan dukungan, semangat dan selalu setia mendengarkan keluh kesah selama penggerjaan.
11. Teman-teman angkatan 2012 yang telah berjuang bersama sejak masuk kuliah yang selalu saling menyemangati.
12. Pihak-pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam penyusunan naskah skripsi.

Penulis menyadari bahwa naskah skripsi ini masih terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharap saran yang bersifat membangun untuk penyempurnaan naskah skripsi ini. Semoga naskah skripsi ini memberikan manfaat terutama bagi pihak-pihak yang menekuni bidang terkait.

Surabaya, 6 Juni 2016

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	v
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
KATA PENGANTAR .....	ix
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Indola ( <b>10</b> ) .....	7
2.2 Oncrasin-1 ( <b>16</b> ) .....	8
2.3 Asam <i>p</i> -toluenasulfonat (PTSA) ( <b>21</b> ) .....	10
2.4 Pemisahan dan Pemurnian Hasil Sintesis .....	11
2.5 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis .....	13
2.5.1 Identifikasi dengan Spektrometer Resonansi Magnetik Inti (NMR) .....	13
2.5.2 Identifikasi dengan Kromatografi Cair- Spektrometer Massa (LC-MS) .....	15
2.5.3 Identifikasi dengan Spektrometer Infra Merah (IR) .....	16
BAB III. METODOLOGI .....	19
3.1 Alat dan Bahan .....	19

3.1.1 Alat .....	19
3.1.2 Bahan .....	19
3.2 Prosedur Penelitian .....	20
3.2.1 Sintesis 1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) .....	20
3.2.2 Sintesis [1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) .....	20
3.2.3 Sintesis Bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il) metana ( <b>8</b> ) .....	21
 BAB IV. PEMBAHASAN .....	23
4.1 Sintesis 1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) .....	23
4.2 Sintesis [1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) .....	30
4.3 Sintesis Bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il) metana ( <b>8</b> ) .....	37
 BAB V. KESIMPULAN .....	45
5.1 Kesimpulan .....	45
5.2 Saran .....	45
 DAFTAR PUSTAKA .....	47
LAMPIRAN .....	51
BIODATA PENULIS .....	57

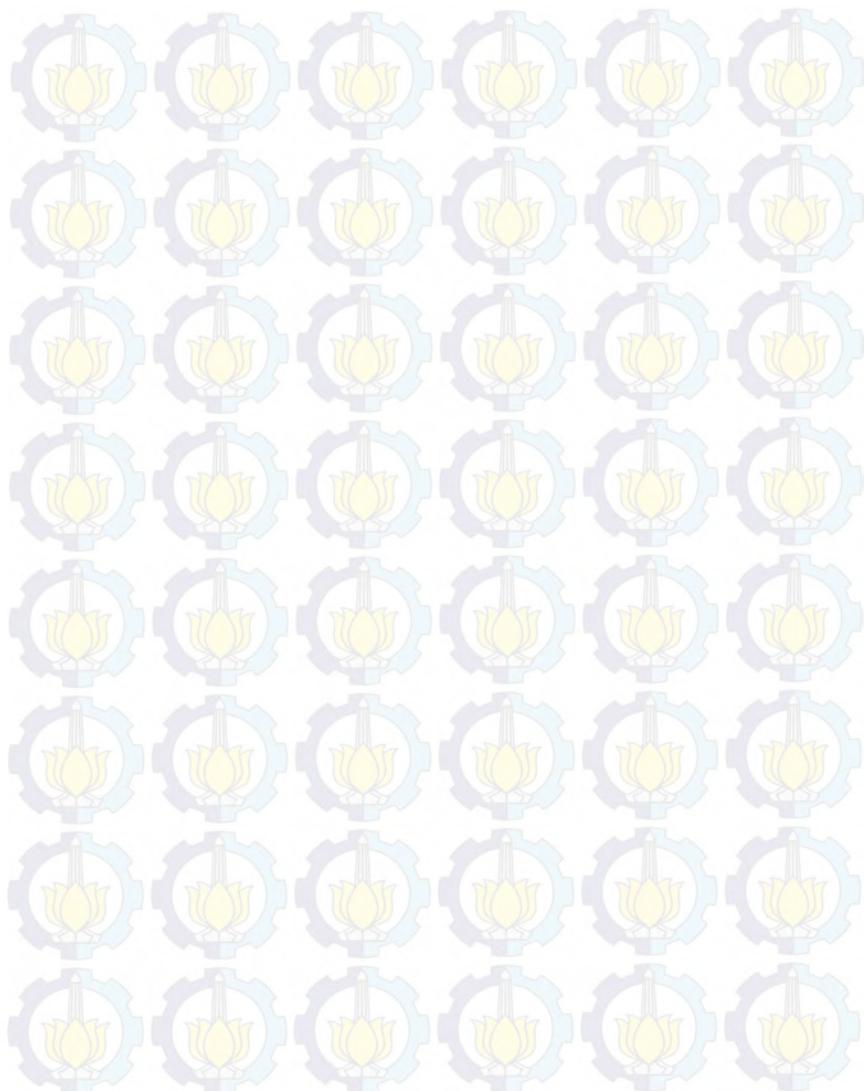
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Analisis retrosintesis tiga turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida ( <b>6-8</b> ) .....	4
Gambar 2.1	Substitusi elektrofilik indola ( <b>10</b> ).....	7
Gambar 2.2	Reaksi pembentukan oncrasin-1 ( <b>16</b> ) .....	9
Gambar 2.3	Sintesis asam <i>p</i> -toluenasulfonat (PTSA) ( <b>21</b> ).....	10
Gambar 2.4	Spektra massa APCI kafeina ( <b>22</b> ).....	16
Gambar 4.1	Hasil pengamatan dengan KLT sintesis 1-(3-klorobenzil)4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) .	24
Gambar 4.2	Hasil uji kemurnian dengan KLT 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) hasil sintesis.....	24
Gambar 4.3	Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) hasil sintesis..	26
Gambar 4.4	Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) hasil sintesis..	27
Gambar 4.5	Spektrum infra merah 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) hasil sintesis..	27
Gambar 4.6	Spektrum massa (APCI) 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) hasil sintesis..	28
Gambar 4.7	Mekanisme reaksi pembentukan 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) hasil sintesis.....	28
Gambar 4.8	Hasil pemantauan dengan KLT sintesis [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) .....	30
Gambar 4.9	Hasil uji kemurnian dengan KLT [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindol-3-il]metanol ( <b>7</b> ) hasil sintesis.....	31
Gambar 4.10	Spektrum $^1\text{H-NMR}$ [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) hasil sintesis.....	33

Gambar 4.11	Spektrum $^{13}\text{C}$ -NMR [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) hasil sintesis.....	33
Gambar 4.12	Spektrum infra merah [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) hasil sintesis.....	34
Gambar 4.13	Spektrum massa (APCI) [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) hasil sintesis...	34
Gambar 4.14	Mekanisme reaksi pembentukan [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) hasil sintesis.....	35
Gambar 4.15	Hasil pengamatan dengan KLT sintesis bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) .....	38
Gambar 4.16	Hasil pemurnian bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) dengan KLT preparatif .....	38
Gambar 4.17	Hasil uji kemurnian pita A dengan KLT .....	38
Gambar 4.18	Spektrum $^1\text{H}$ -NMR bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) hasil sintesis.....	40
Gambar 4.19	Spektrum $^{13}\text{C}$ -NMR bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) hasil sintesis.....	40
Gambar 4.20	Spektrum infra merah bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) hasil sintesis....	41
Gambar 4.21	Spektrum massa (APCI) bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) hasil sintesis.....	41
Gambar 4.22	Mekanisme reaksi pembentukan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) hasil sintesis .....	43

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	IC <sub>50</sub> senyawa ( <b>3a-b</b> ) terhadap sel kanker hati HepG2 .....	2
Tabel 1.2	Data aktivitas antikanker paru H460 analog oncrasin-1 ( <b>4</b> ) .....	3
Tabel 2.1	Data pergeseran kimia <sup>1</sup> H (dalam ppm) .....	14
Tabel 2.2	Data pergeseran kimia <sup>13</sup> C (dalam ppm) .....	14
Tabel 2.3	Data daerah serapan infra merah (dalam cm <sup>-1</sup> )....	17
Tabel 4.1	Perbandingan data <sup>1</sup> H-NMR turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida ( <b>6-19</b> ) (dalam ppm) .....	29
Tabel 4.2	Data <sup>13</sup> C-NMR turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida ( <b>6</b> ) (dalam ppm).....	29
Tabel 4.3	Perbandingan data <sup>1</sup> H-NMR turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida ( <b>6-7</b> ) (dalam ppm) .....	36
Tabel 4.4	Perbandingan data <sup>13</sup> C-NMR turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida ( <b>6-7</b> ) (dalam ppm).....	36
Tabel 4.5	Perbandingan data <sup>1</sup> H-NMR turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida ( <b>6-8</b> ) (dalam ppm).....	42
Tabel 4.6	Perbandingan data <sup>13</sup> C-NMR turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida ( <b>6-8</b> ) (dalam ppm) .....	44



## DAFTAR LAMPIRAN

A. Skema kerja .....	51
A.1 Sintesis 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) .....	51
A.2 Sintesis [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) .....	52
A.3 Sintesis bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) .....	53
B. Perhitungan rendemen hasil sintesis .....	54
B.1 Sintesis 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida ( <b>6</b> ) .....	54
B.2 Sintesis [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol ( <b>7</b> ) .....	55
B.3 Sintesis bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana ( <b>8</b> ) .....	56

## BAB I

### PENDAHULUAN

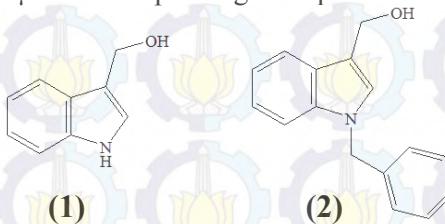
#### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri, selanjutnya menyusup ke jaringan sekitarnya (*invasive*) dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting serta syaraf tulang belakang. Sel normal hanya akan membelah diri untuk mengganti sel-sel yang telah mati dan rusak, sebaliknya sel kanker mengalami pembelahan secara terus menerus meskipun tubuh tidak memerlukannya sehingga terjadi penumpukan sel baru (Yayasan Kanker Indonesia, 2006).

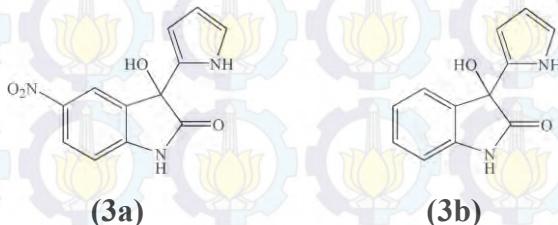
Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kementrian Kesehatan RI (2013) melaporkan terdapat sekitar 8,2 juta kematian yang disebabkan kanker pada tahun 2012. Kanker paru, hati, perut, kolon, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Upaya pengobatan kanker melalui kemoterapi, radiasi atau penyinaran serta pembedahan masih memiliki kelemahan (Padmi, 2008), sehingga diperlukan pengembangan senyawa anti-kanker baru yang lebih baik.

Indola-3-karbinol (**1**) adalah senyawa hasil hidrolisis glukobrassisin yang terdapat dalam sayuran golongan *Cruciferae* (*Brassica*) seperti brokoli dan kubis yang mempunyai aktivitas anti-proliferatif dan anti-estrogenik terhadap sel kanker payudara. Indola-3-karbinol (**1**) menunjukkan aktivitas antikanker dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 52  $\mu\text{M}$  terhadap estrogen responsif MCF-7 dan estrogen independen MDA-MB-231 sel kanker payudara (Brew dkk., 2006). Nguyen dkk. (2010) melaporkan bahwa adanya gugus benzil pada 1-benzilindola-3-karbinol (**2**) secara signifikan dapat meningkatkan bioaktivitas 1000 kali sebagai anti kanker

daripada indola-3-karbinol (**1**), ditunjukkan dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 0,05 μM terhadap estrogen responsif MCF-7.



Rahmayanti (2014) melaporkan bahwa keberadaan gugus nitro pada 3-hidroksi-5-nitro-3-(pirol-2-il)indolin-2-ona (**3a**) dapat meningkatkan sitotoksitas senyawa secara signifikan terhadap sel kanker hati HepG2 dari pada 3-hidroksi-3-(pirol-2-il)indolin-2-ona (**3b**) dengan IC<sub>50</sub> sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1.1.

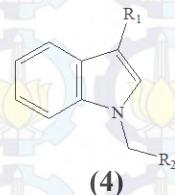


Tabel 1.1 IC<sub>50</sub> senyawa (**3a-b**) terhadap sel kanker hati HepG2

Senyawa	IC <sub>50</sub> (μM)
( <b>3a</b> )	468
( <b>3b</b> )	10332

Wu dkk. (2011) mengkaji pengaruh gugus pensubtitusi indola (**4**) terhadap aktivitasnya sebagai anti-kanker paru H460. Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya gugus formil dan hidroksimetil yang terikat pada C-3 cincin indola (gugus R<sub>1</sub>) serta gugus klorobenzil yang terikat pada atom nitrogen cincin indola (gugus R<sub>2</sub>) secara signifikan dapat meningkatkan bioaktivitas sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1.2. Adanya gugus *m*-kloro

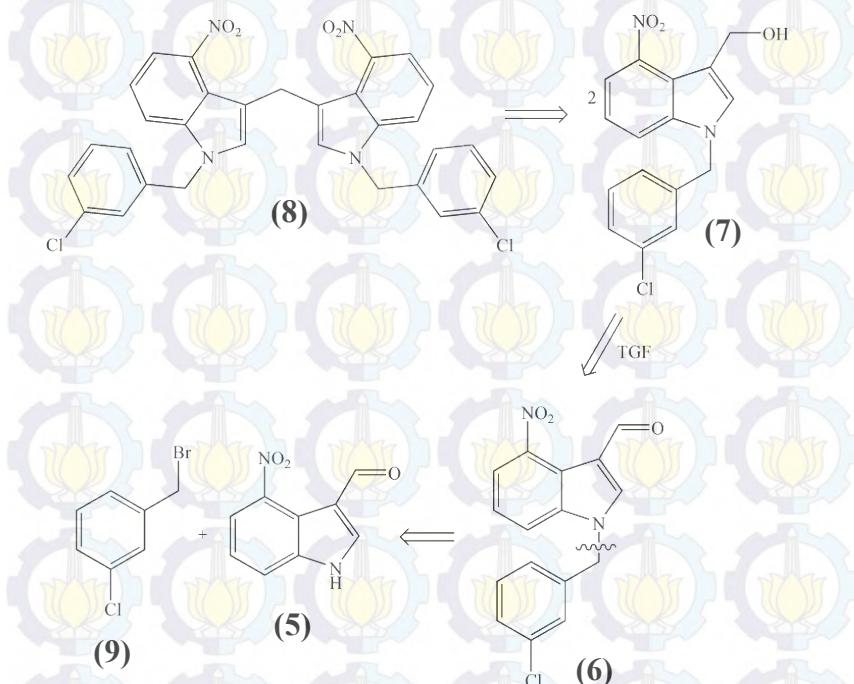
benzil dengan posisi meta juga dapat meningkatkan bioaktivitas indola (**4**), indola (**4c**) menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> yang lebih rendah daripada indola (**4a-b**). IC<sub>50</sub> indola alkohol (**4f**) lebih rendah daripada indola alkohol (**4d-e**). Diindolilmetana (**4g-h**) menunjukkan aktivitas antikanker dengan IC<sub>50</sub> >31,6.



Tabel 1.2 Data aktivitas antikanker paru H460 analog oncrasin-1 (**4**)

Senyawa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (μM)
( <b>4a</b> )	CHO	Ph	0,045
( <b>4b</b> )	CHO	4'-Cl Ph	0,250
( <b>4c</b> )	CHO	3'-Cl Ph	0,037
( <b>4d</b> )	CH <sub>2</sub> OH	Ph	0,112
( <b>4e</b> )	CH <sub>2</sub> OH	2'-Cl Ph	0,100
( <b>4f</b> )	CH <sub>2</sub> OH	3'-Cl Ph	0,019
( <b>4g</b> )		3'-Cl Ph	>31,6
( <b>4h</b> )		3'-Br Ph	>31,6

Studi literatur tersebut memberikan inspirasi untuk mensintesis tiga turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) yang sangat berpotensi untuk dikembangkan sebagai antikanker. Studi literatur yang telah dilaksanakan mendapatkan bahwa 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**), [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) belum pernah disintesis dan diungkap bioaktivitasnya. Tiga turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) dimungkinkan dapat disintesis dengan pendekatan analisis retrosintesis sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1.



Gambar 1.1 Analisis retrosintesis tiga turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6-8**)

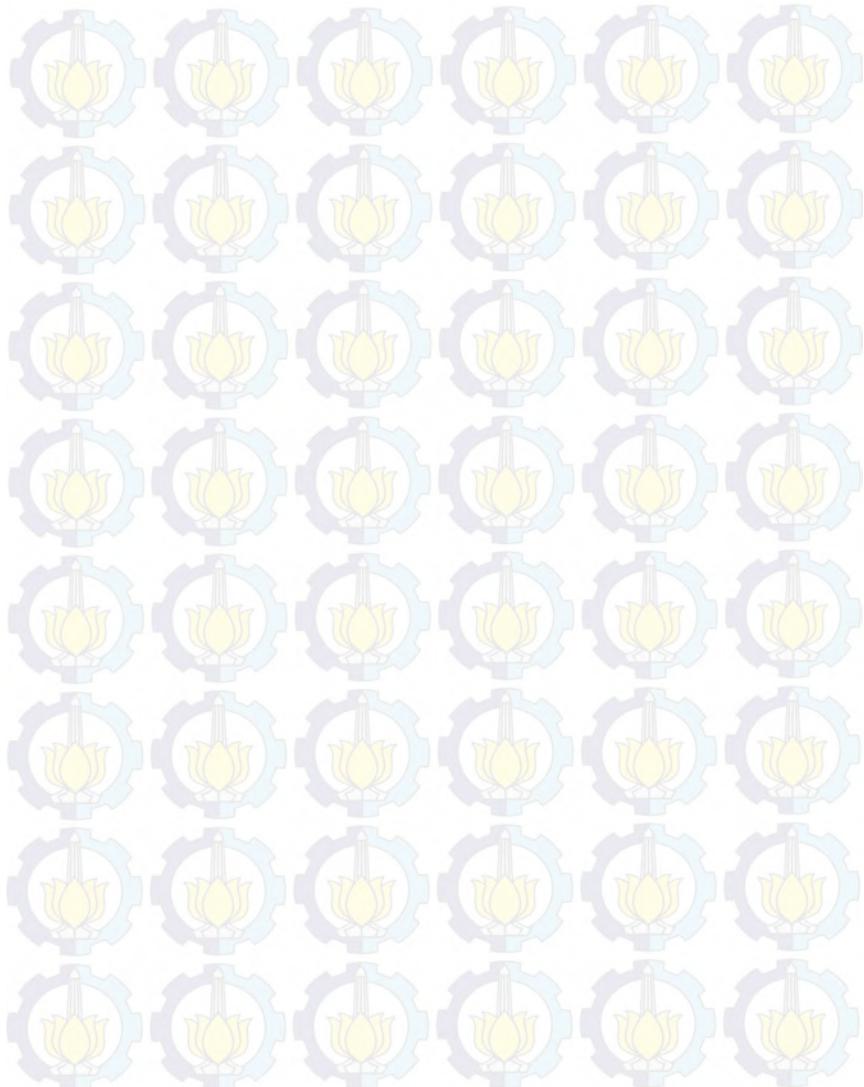
## 1.2 Permasalahan

Permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana mensintesis tiga turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6-8**) dengan pendekatan analisis retrosintesis seperti dapat dilihat pada Gambar 1.1.

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan tiga turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6-8**).

**“Halaman ini sengaja dikosongkan”**



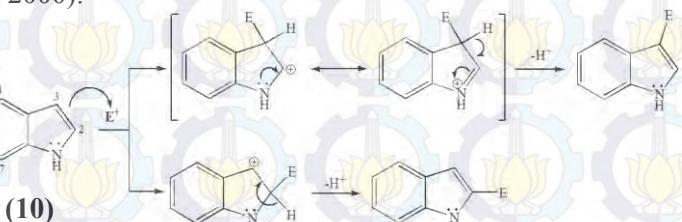
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Indola (10)

Indola (**10**) merupakan senyawa heteroaromatik bisiklik yang memiliki cincin benzena dan cincin pirola yang mengandung nitrogen dengan rumus molekul C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N. Bentuk fisik dari indola (**10**) berupa padatan berwarna putih dengan massa relatif 117,15 gram/mol, massa jenis 1,22 gram/cm<sup>3</sup>, titik leleh sebesar 52-54°C , dan titik didih sebesar 253-254°C. Indola (**10**) memiliki sifat kebasaan yang tergolong rendah jika dibandingkan dengan amina dan senyawa aromatik lain seperti piridina. Hal ini disebabkan oleh adanya delokalisasi pasangan elektron bebas dari atom nitrogen pada cincin aromatik (Sunberg, 1996). Senyawa ini memiliki aroma seperti bunga, larut dalam air panas dan pelarut organik seperti benzena dan kloroform (Acheson, 1976).

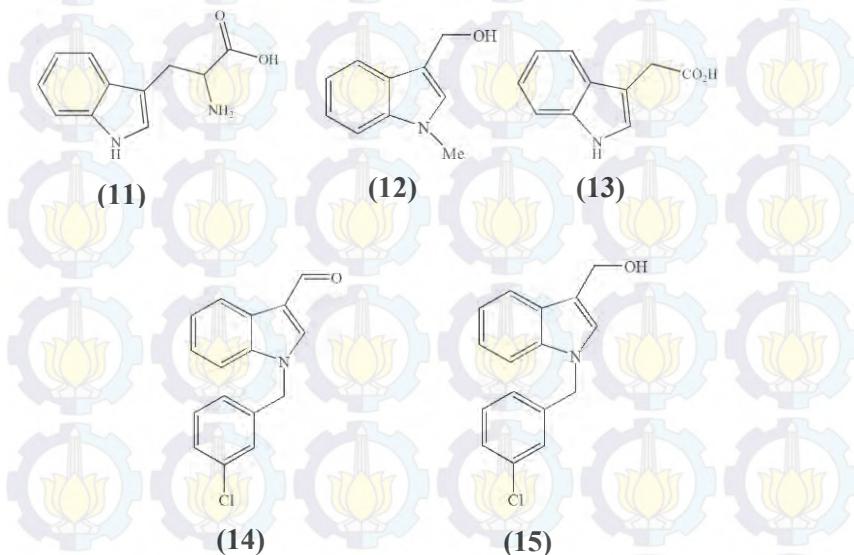
Indola (**10**) bersifat kaya elektron  $\pi$ , cincin indola (**10**) berbentuk planar dengan sistem terkonjugasi yang terdiri dari 10 elektron  $\pi$ , 8 elektron dari karbon dan 2 elektron dari nitrogen (Fessenden dan Fessenden, 1999). Indola (**10**) mudah mengalami substitusi elektrofilik sebagaimana terlihat pada Gambar 2.1. Substitusi indola (**10**) lebih mudah berlangsung pada posisi C-3 yang mendapatkan intermediat yang lebih stabil jika dibandingkan dengan substitusi indola (**10**) pada posisi C-2, akibat stabilisasi dari pasangan elektron bebas atom nitrogen (Joule dan Mills, 2000).



Gambar 2.1 Substitusi elektrofilik indola (**10**)

Indola (**10**) merupakan cincin utama dari struktur asam amino triptofan (**11**). Turunan triptofan biasanya ditemukan dalam beberapa hormon tanaman dan hewan dalam bentuk asam 3-indolasetat (**12**). Cincin indola (**10**) juga ditemui pada indola-3-karbinol (**1**) yang dijumpai pada sayur-sayuran seperti brokoli, kubis, dan kol. Indola-3-karbinol (**1**) diketahui memiliki kemampuan untuk mencegah dan mengobati kanker (Auborn dkk., 2003).

Indola (10) mampu mengurangi kadar esterogen yang merupakan pemicu kanker berbahaya khususnya kanker payudara, selain itu juga berperan sebagai pencegah leukimia dan limfoma. Indola (10) bekerja menstimulasi enzim detoksifikasi pada usus dan hati (Rizki, 2013).



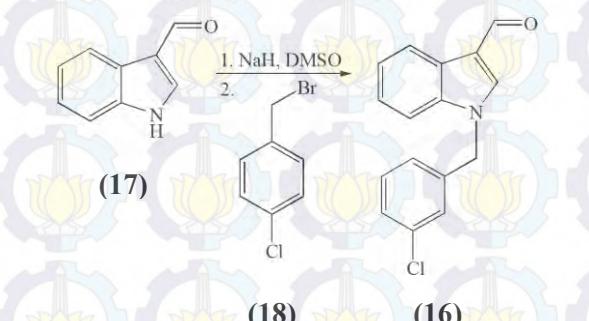
## 2.2 Oncrasin-1 (16)

1-[(4-klorofenil)metyl]indola-3-karboksaldehyda yang dikenal dengan nama trivial oncrasin-1 (**16**) merupakan senyawa turunan indola (**10**). Senyawa ini memiliki rumus molekul  $C_{16}H_{12}ClNO$  dengan berat molekul sebesar 269,73 gram/mol.

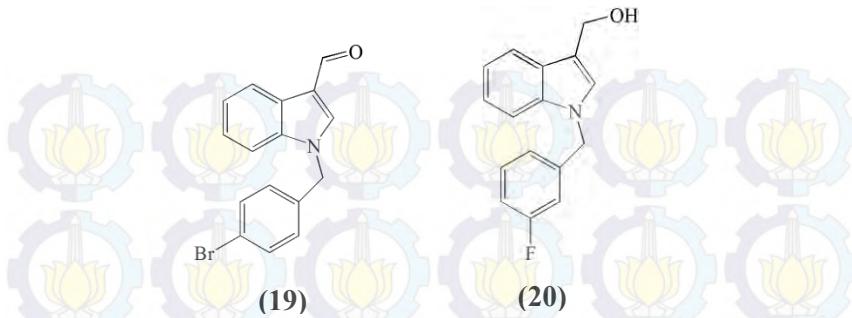
Oncrasin-1 (**16**) berbentuk serbuk berwarna putih yang larut dalam dimetilsulfoksida (DMSO).

Struktur oncrasin-1 (**16**) menyerupai indola-3-karbinol (**1**) dengan cincin benzil yang berikatan dengan N. Indola-3-karbinol (**1**) merupakan senyawa yang terdapat dalam sayuran golongan *Cruciferous* yang diteliti dan dikembangkan untuk pencegahan dan pengobatan kanker (Wu dkk., 2011).

Wu dkk. (2011) berhasil mensintesis dan menguji bioaktivitas oncrasin-1 (**16**) beserta turunan maupun analognya. Sintesis oncrasin-1 (**16**) dilakukan dengan mereaksikan indola-3-karboksaldehida (**17**) dengan benzil halida (**18**) pada suhu ruang dengan persamaan reaksi seperti Gambar 2.2. Oncrasin-1 (**16**) dapat menghambat fosforilasi CTD (C-terminal domain) RNA polimerase II pada sel kanker ovarium. Oncrasin-1 dengan bioaktivitas antikanker tertinggi mengandung gugus aldehid dan hidroksimetil yang tersubtitusi pada posisi 3 dari indola (**10**) 1-[(4-bromofenil)metil]indola-3-karboksaldehida (**19**) memiliki  $IC_{50}$  0,25  $\mu\text{M}$ , sedangkan 1-[(3-fluorofenil)metil]indola-3-metanol (**20**) memiliki nilai  $IC_{50}$  yang lebih rendah sebesar 0,02  $\mu\text{M}$  yang menunjukkan bahwa 1-[(3-fluorofenil)metil]indola-3-metanol (**20**) mempunyai bioaktivitas antikanker yang lebih tinggi (Wu dkk., 2011).



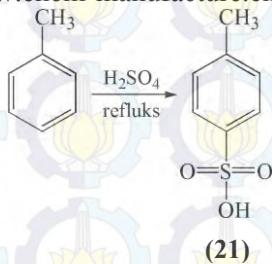
Gambar 2.2 Reaksi pembentukan oncrasin-1 (**16**)



### **2.3 Asam *p*-Toluenasulfonat (PTSA) (21)**

Asam *p*-toluenasulfonat (PTSA) (**21**) memiliki rumus molekul C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S dengan massa molekul 172.20162 g/mol, berbentuk serbuk berwarna putih, memiliki titik didih sebesar 140°C, titik leleh 106-107 °C, titik nyala 184 °C dan densitas 1.24 g/cm<sup>3</sup> ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)).

Asam *p*-toluenasulfonat (PTSA) (**21**) merupakan katalis organik yang murah dan mudah penanganannya (Raghu, 2008). PTSA merupakan asam organik yang satu juta kali lebih kuat dari asam benzoat. PTSO dibuat pada skala industri melalui sulfonasi toluena sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.3. Asam *p*-toluenasulfonat (PTSA) (**21**) antara lain dimanfaatkan untuk asetalisasi dari aldehida, esterifikasi asam karboksilat, dan transesterifikasi ([www.chem-manufacture.cn](http://www.chem-manufacture.cn)).



Gambar 2.3 Sintesis asam *p*-toluenasulfonat (PTSA) (21)

## 2.4 Pemisahan dan Pemurnian Hasil Sintesis

Hasil akhir suatu sintesis organik dimungkinkan masih bercampur dengan pelarut, kelebihan reaktan, katalis, atau produk samping yang tidak diinginkan. Pemisahan dan pemurnian diperlukan agar diperoleh produk yang murni. Pemisahan hasil sintesis berupa padatan dapat dilakukan melalui filtrasi menggunakan kertas saring, penyaring Hirsch dan Buchner (Vogel, 1989). Pencucian dengan air dilakukan untuk produk hasil sintesis yang tidak larut dalam air, jika produk bersifat larut dalam air maka pencucian dilakukan dengan dengan pelarut lain yang sesuai dengan sifat dan karakteristik dari produk yang didapatkan. Pencucian dengan air bertujuan untuk menghilangkan pengotor seperti garam-garam anorganik (Vogel, 1987).

Hasil sintesis berupa cairan dapat dipisahkan dengan ekstraksi atau destilasi. Ekstraksi pelarut dapat digunakan untuk memisahkan komponen dan menghilangkan pengotor dari suatu campuran (Adam, 1963). Metoda ini didasarkan pada kelarutan komponen dalam pelarut, sehingga membutuhkan pemilihan pelarut yang sesuai (Vogel 1989). Ekstraksi pelarut dilakukan dengan mengocok campuran yang akan dipisahkan menggunakan pelarut yang sesuai dalam corong pisah (Norris, 1924). Hasil ekstraksi biasanya dikeringkan terlebih dahulu melalui kontak langsung dengan zat padat pengering. Pemilihan pengering diatur berdasarkan pertimbangan pengering tidak berinteraksi kimiawi dengan hasil sintesis (seperti polimerisasi, reaksi kondensasi, auto oksidasi), dapat menyerap air dengan cepat, memiliki kapasitas pengeringan yang efektif dan ekonomis (Vogel, 1989). Destilasi digunakan untuk memisahkan hasil sintesis cairan dari komponen lainnya berdasarkan perbedaan titik didih (Gritter dkk., 1991).

Hasil sintesis yang telah dipisahkan dan belum murni, dapat dimurnikan dengan kromatografi yang merupakan metode pemisahan campuran berdasarkan atas perbedaan distribusi dari komponen-komponen campuran tersebut diantara fase diam (padat atau cair) dan fase gerak (cair atau gas) (Furniss dkk., 1989). Fasa diam merupakan fasa yang tidak bergerak, seperti

silika, sedangkan fasa gerak merupakan fasa bergerak yang melalui fasa diam dan membawa komponen-komponen yang dipisahkan. Fasa gerak menggunakan suatu pelarut organik atau campuran beberapa pelarut organik (Sastrohamidjojo, 1991).

Urutan kerja pada KLT yaitu campuran yang akan dipisahkan dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, lebih menguntungkan jika dipakai pelarut pengembang atau pelarut yang kepolarannya sama dengan pengembang. Sampel ditotolkan berupa bercak pada lapisan dekat salah satu ujung, penotolan biasanya dilakukan memakai kaca kapiler. Pelarut dibiarkan menguap atau dihilangkan dengan bantuan aliran udara kering atau nitrogen. Plat KLT kemudian dimasukkan ke dalam bejana pengembang yang berisi eluen yang bertindak sebagai fasa gerak, kemudian bejana ditutup ketat dan eluen dibiarkan sampai ujung plat KLT. Kromatografi biasanya dilakukan di dalam bejana yang telah dijenuhkan dengan fasa gerak. Noda pada plat KLT yang tidak nampak dapat ditampakkan dengan sinar ultraviolet. Perilaku senyawa tertentu didalam sistem KLT dinyatakan dengan harga  $R_f$  yaitu angka yang diperoleh dengan membagi jarak yang ditempuh oleh bercak linarut dengan jarak yang ditempuh oleh garis depan pelarut.

Kemurnian suatu senyawa hasil sintesis yang berwujud padat dapat dilihat juga dari titik leleh senyawa tersebut. Penentuan titik leleh ditentukan dari pengamatan trayek lelehannya; dimulai dari terjadinya pelelehan, transisi padat-cair, sampai seluruh padatan mencair. Senyawa organik murni umumnya memiliki titik leleh yang tajam, yaitu rentang titik leleh sekitar  $0,5^{\circ}\text{C}$  (Vishnoi, 1996). Pengotor dapat menyebabkan trayek titik leleh lebih lebar dan suhu awal terjadinya pelelehan menjadi lebih rendah atau tinggi daripada titik leleh senyawa murninya (Sudjadi, 1988).

## 2.5 Identifikasi Struktur Hasil Sintesis

### 2.5.1 Identifikasi dengan Spektrometer Resonansi Magnetik Inti (NMR)

Spektrometer NMR merupakan jenis spektrometer yang paling sering digunakan dalam penetapan struktur senyawa organik (Hart dkk., 2003). Prinsip dasar dari spektrometer NMR adalah penyerapan gelombang radio oleh inti-inti tertentu dalam molekul organik yang berada dalam medan magnet kuat, sehingga spektrometer NMR bergantung pada sifat-sifat magnetik dari inti atom. Inti atom yang memiliki muatan positif dan muatan yang berputar mengelilingi sumbu inti menyebabkan adanya momentum sudut yang disebut sebagai angka kuantum spin ( $I$ ). Angka kuantum spin untuk elektron adalah  $\frac{1}{2}$  dan  $-\frac{1}{2}$ . Angka kuantum spin digunakan sebagai parameter aktif atau tidaknya unsur dalam spektroskopi NMR. Spektroskopi NMR yang paling banyak digunakan adalah  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$  (Carey, 2000).

Spektra proton NMR ( $^1\text{H NMR}$ ) memberi informasi tentang jenis, jumlah, dan lingkungan hidrogen dalam suatu molekul. Spektra karbon NMR ( $^{13}\text{C NMR}$ ) memberi informasi tentang jumlah signal karbon dalam senyawa organik, pemecahan signal karbon yang tergantung pada jumlah atom hidrogen yang terikat, jenis karbon, serta lingkungan elektronik yang mempengaruhi pergeseran kimia dari masing-masing atom karbon pada senyawa organik (Supratman, 2010).

Pengukuran dengan spektrometer NMR pada umumnya menggunakan senyawa standar sebagai pembanding terhadap senyawa yang diidentifikasi. Tetrametilsilan (TMS) sering digunakan sebagai standar internal karena proton pada senyawa ini sangat terlindungi dibanding senyawa organik lain pada umumnya sehingga sinyal hasil analisis sampel biasanya muncul pada medan yang lebih rendah dari pada TMS. Semakin besar elektronegatifitas suatu gugus yang berdekatan, maka efek perlindungan elektron semakin rendah sehingga semakin jauh pergeseran sinyal dari standar TMS (Bresnick, 2004). Data pergeseran kimia untuk  $^1\text{H-NMR}$  dapat dilihat pada Tabel 2.1 dan  $^{13}\text{C-NMR}$  dapat dilihat pada Tabel 2.2 (Bruice, 2004).

Tabel 2.1 Data pergeseran kimia  $^1\text{H}$  (dalam ppm)

Jenis Proton	Pergeseran Kimia ( $\delta$ )	Jenis Proton	Pergeseran Kimia ( $\delta$ )
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0	$\text{ArH}$	6,5-8
$\text{RCH}_3$	0,7-0,9	$\text{RCHO}$	9,0-10
$\text{R}_2\text{CH}_2$	1,2-1,6	$\text{RCH}_2\text{I}$	2,5-4,0
$\text{R}_3\text{CH}$	1,4-1,8	$\text{RCH}_2\text{Br}$	2,5-4,0
$\text{RCOCH}_3$	2,0-2,4	$\text{RNH}_2$	1,5-4,0
$\text{Ar}-\text{CH}_3$	2,4-2,7	$\text{ROH}$	2,5-5,0
$\text{RC}\equiv\text{CH}$	2,5-3,0	$\text{ArOH}$	4,0-7,0
$\text{ROCH}_3$	3,3-4,0	$\text{RCOOH}$	10-12
$\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$	4,6-5,0	$\text{RCOOCH}$	3,7-4,3
$\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$	4,6-5,7	$\text{HCCOOR}$	2,0-2,2

Tabel 2.2 Data pergeseran kimia  $^{13}\text{C}$  (dalam ppm)

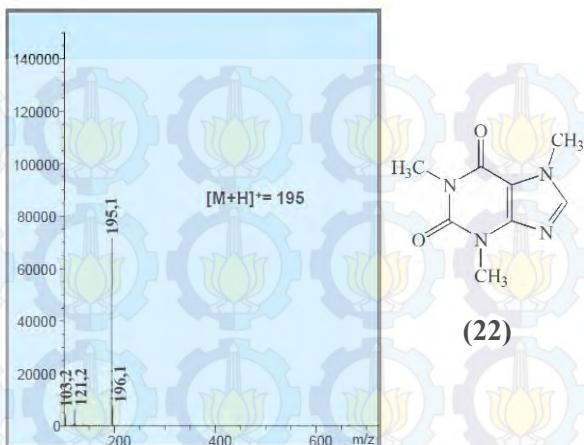
Jenis Karbon	Pergeseran Kimia ( $\delta$ )	Jenis Karbon	Pergeseran Kimia ( $\delta$ )
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0	$\text{C-Br}$	25-65
$\text{RCH}_3$	8-35	$\text{C-Cl}$	35-80
$\text{R}_2\text{CH}_2$	15-50	$\text{C-N}$	40-60
$\text{R}_3\text{CH}$	20-60	$\text{C-O}$	50-80
$\text{CR}_4$	30-40	$\text{RCHO}$	190-200
$\text{R}\equiv\text{CH}$	65-85	$\text{RCOR}$	205-220
$\text{R}=\text{CH}_2$	100-150	$\text{RCO}_2\text{H}$	175-185
$\text{ArC}$	110-170	$\text{RCO}_2\text{R}$	165-175

## 2.5.2 Identifikasi dengan Kromatografi Cair-Spektrometer Massa (LC-MS)

Kromatografi Cair-Spektrometer Massa (LC-MS) merupakan dua alat yang digabungkan, yang berfungsi untuk memisahkan campuran senyawa-senyawa non volatil dan mengidentifikasi spektrum massa masing-masing senyawa hasil pemisahan (Eichhorn and Knepper, 2001). Pemisahan senyawa-senyawa berlangsung dalam kolom yang didasarkan atas perbedaan yang mempengaruhi kekuatan interaksi antara senyawa terhadap fase diam. Senyawa-senyawa yang kurang kuat interaksinya dengan fase diam akan keluar terlebih dahulu, dan sebaliknya senyawa yang berinteraksi kuat dengan fase diam akan keluar lebih lama (Silverstein dkk., 2005). Sampel yang telah terpisah dengan kromatografi cair selanjutnya memasuki spektrometer massa sehingga diperoleh spektrum massa yang berupa perbandingan antara intensitas (%) terhadap massa per muatan ( $m/z$ ). Intensitas (%) yang paling tinggi dinyatakan sebagai *base peak* (Silverstein dkk., 2005).

Metode ionisasi kimia tekanan atmosfer (APCI) merupakan salah satu jenis ionisasi dalam spektrometer massa yang terutama ditujukan untuk mendapatkan data massa relatif molekul (Ardrey, 2003).

Analit yang keluar dari LC-MS ketika memasuki ruang ionisasi dari MS (APCI) disemprotkan melalui sebuah pemanas yang pada umumnya bersuhu  $250^{\circ}\text{C}$ - $400^{\circ}\text{C}$ . Udara yang panas akan menguapkan analit, dan fase gas pelarut yang dihasilkan akan terionisasi oleh elektron dari jarum korona. Ion-ion pelarut kemudian mentransfer muatan pada molekul analit melalui reaksi kimia (ionisasi kimia). Ion-ion yang terbentuk selanjutnya dideteksi dalam analiser massa (Agilent Technologies, 2001). Pengukuran spektra massa senyawa kafeina (22) menggunakan APCI dapat dilihat pada Gambar 2.4 berikut.



Gambar 2.4 Spektra massa APCI kafeina (22)

### 2.5.3 Identifikasi dengan Spektrometer Infra Merah (IR)

Radiasi inframerah terletak pada panjang gelombang yang lebih panjang (energi lebih rendah) dari pada cahaya tampak. Radiasi inframerah bersesuaian dengan energi yang berkaitan dengan getaran molekul. Penyerapan radiasi dicatat, dan dihasilkan spektrum inframerah. Rentang energi getaran untuk molekul organik sesuai dengan radiasi inframerah dengan bilangan gelombang antara  $1200\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$  dan bermanfaat untuk mendeteksi gugus fungsi senyawa organik (Pine dkk., 1988).

Daerah spektrum inframerah pada frekuensi kurang dari  $1600\text{ cm}^{-1}$  biasanya memperlihatkan banyak puncak yang terdiri serapan getaran rentang ikatan tunggal yang khas, puncak yang berkaitan dengan getaran lentur molekul dan ‘overtone’ tertentu atau gabungan dan biasanya terlalu banyak puncak sehingga kita tak dapat menafsirkan secara lengkap. Puncak-puncak khas untuk senyawa tertentu dijumpai, sehingga bagian spektrum ini dinyatakan sebagai daerah sidik jari (Pine dkk., 1988).

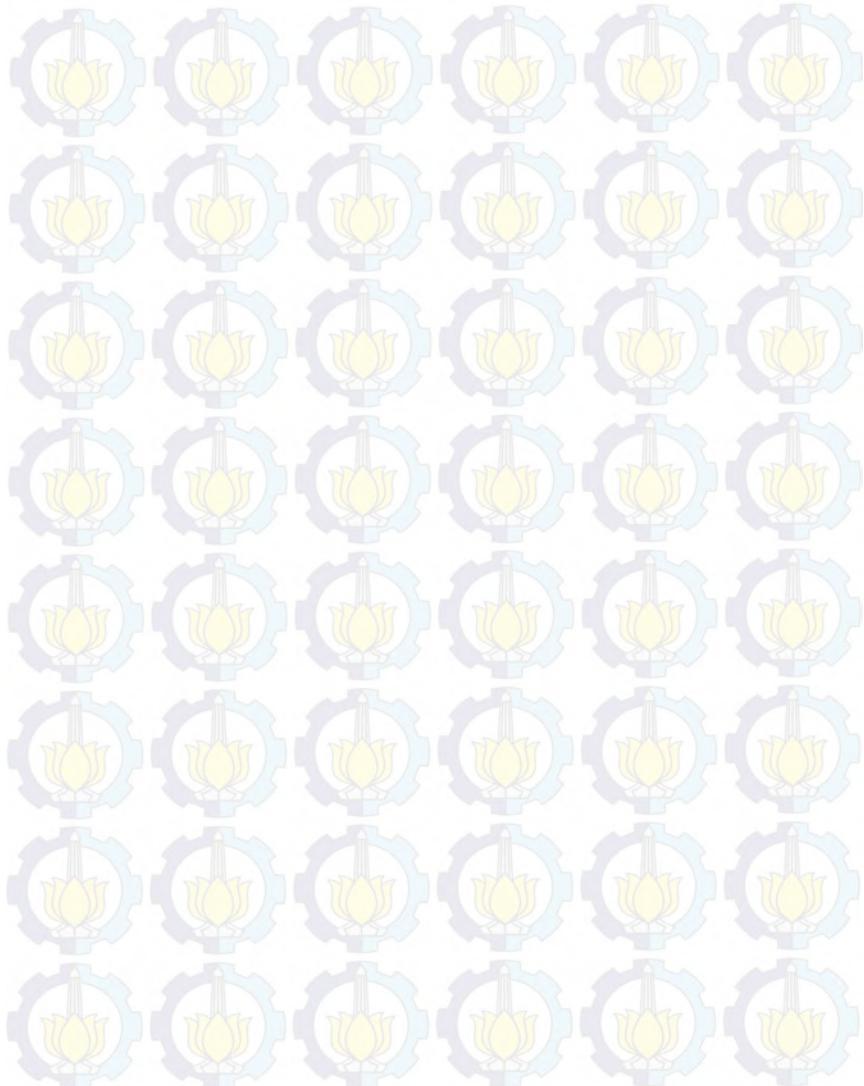
Cuplikan yang diukur dengan spektrometer ditempatkan dalam sel yang biasanya terbuat dari kristal garam (Pine dkk., 1988). Spektrum infra merah secara umum tidak dapat digunakan

untuk menyimpulkan struktur molekul sepenuhnya, spektrometer inframerah merupakan pelengkap untuk menentukan struktur suatu senyawa organik (Hoffman, 2004). Tabel 2.3 menyajikan data daerah serapan infra merah (Fessenden dan Fessenden, 1999).

Tabel 2.3 Data daerah serapan infra merah (dalam  $\text{cm}^{-1}$ )

Jenis Ikatan	Bilangan Gelombang	Jenis Ikatan	Bilangan Gelombang
RC=C	1600-1700	C-H ( $\text{sp}^3$ )	2800-3000
RC-C	1450-1600	C-H ( $\text{sp}^2$ )	3000-3300
RC≡C	2100-2250	C-H (sp)	~ 3300
RC≡N	2200-2400	C-H (Aldehida)	2820-2900
O-H	3000-3700	C=O (Aldehida)	1720-1740
N-H	3000-3700	C=O (Keton)	1705-1750
R-OH	900-1300	C=O(Karbonil)	1700-1725
C-N (Amina)	900-1300		
C-O (Eter)	1050-1260	C=O (Ester)	1735-1750
C-O (Ester)	1050-1260		

**“Halaman ini sengaja dikosongkan”**



## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

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

##### **3.1.1 Alat**

Peralatan yang digunakan dalam penelitian adalah *hot plate stirrer*, *magnetic stirrer bar*, labu bulat, pipet mikro 10-100  $\mu\text{L}$  Socorex 21082178, pipet tetes, gelas ukur, erlenmayer, vial, kaca arloji, spatula, plat kromatografi lapis tipis (KLT) alumunium silika gel F<sub>254</sub>, pipa kapiler, corong pisah, *chamber* KLT, plat kromatografi lapis tipis preparatif (KLTP), *chamber* KLTP, lampu UV ( $\lambda$  254 dan 365 nm), neraca analitis Sartorius CP224S, oven, lemari asam, kertas saring Whatman No. 42, corong, pinset, desikator, statif, klem, alu, mortar, *rotary evaporator* Buchi R-11, alat ukur titik leleh Fisher John, spektrometer massa *APCI* Hitachi L 6200 dengan kolom C18 (RP 18) Phenomenex, spektrometer infra merah Shimadzu FTIR 8400S, dan spektrometer NMR Jeol Resonance (500 MHz).

##### **3.1.2 Bahan**

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) (Aldrich 691534), 3-klorobenzil bromida (**9**) (Aldrich 136727), asetonitril (CH<sub>3</sub>CN) (Merck 100003), natrium hidroksida (NaOH) (Merck 106469), n-heksana (Merck 104367), etil asetat (Merck 109623), diklorometana (Merck 106050), magnesium sulfat heptahidrat (Merck 105886), etanol (Merck 1000983), natrium borohidrida (Merck 100137), kloroform (Merck 102445), asam *p*-toluenasulfonat (PTSA) (Aldrich 161993), aseton dan akuades.

### 3.2 Prosedur Penelitian

#### 3.2.1 Sintesis 1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6)

Sintesis 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 1-[(3-klorofenil)metil]indola-3-karboksaldehida (**14**) (Wu dkk., 2011). Campuran 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) (0,20 g; 1,05 mmol) dan natrium hidroksida (0,084 g; 2,10 mmol) dalam asetonitril (15 mL) diaduk pada suhu kamar menggunakan *magnetic stirrer* selama 60 menit. 3-Klorobenzil bromida (**9**) (144,43  $\mu$ L; 1,10 mmol) kemudian ditambahkan dan larutan diaduk lebih lanjut pada suhu kamar selama 120 menit, reaksi yang berjalan dipantau dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (5:2). Hasil reaksi selanjutnya ditambah akuades dingin (15 mL) dan diekstrak dengan diklorometana (3x15 mL). Fasa organik yang diperoleh selanjutnya dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat, dan diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator*. Hasil sintesis diuji kemurniannya dengan KLT dan uji titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang dan diidentifikasi menggunakan spektrometer infra merah, massa, dan NMR.

#### 3.2.2 Sintesis [1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)

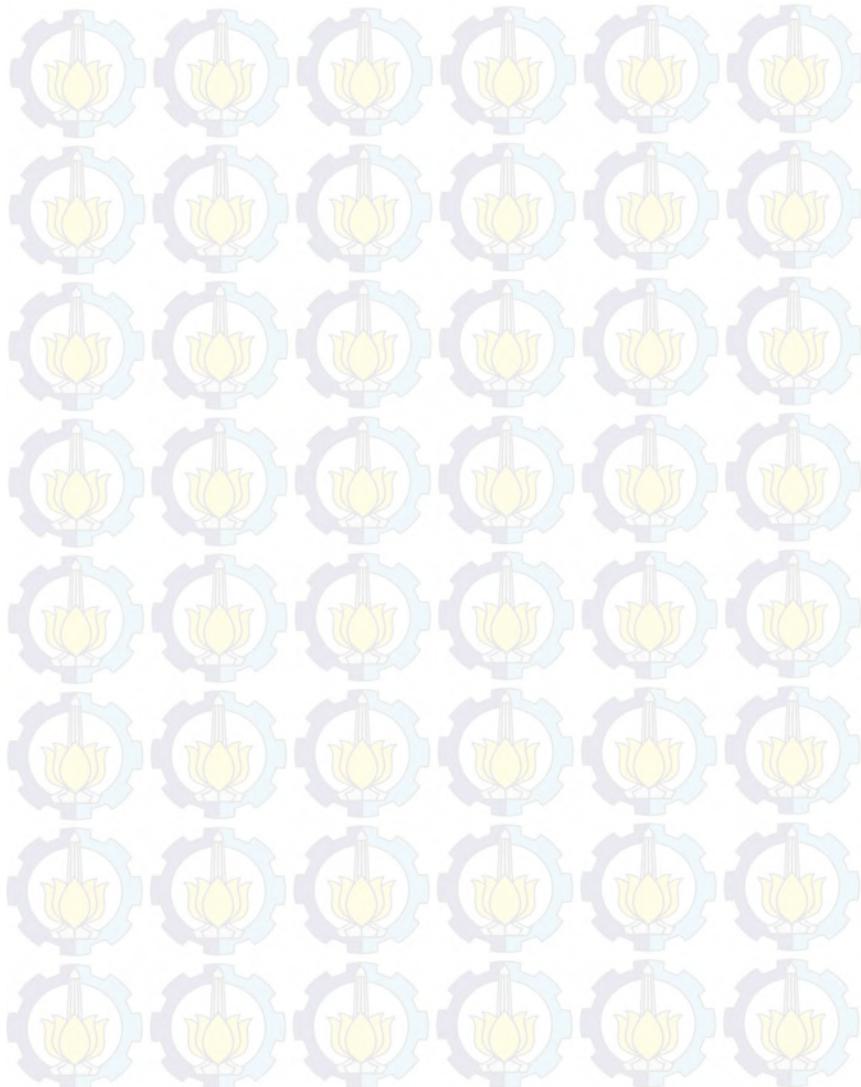
Sintesis [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 1-[(3-klorofenil)metil]indola-3-metanol (**15**) (Wu dkk., 2011). Campuran 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) (0,030 g; 0,95 mmol) dan natrium borohidrida (0,018 g; 4,73 mmol) dalam etanol (20 mL) diaduk pada suhu kamar menggunakan *magnetic stirrer* selama 90 menit, reaksi yang berlangsung diamati dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (5:2). Hasil reaksi ditambah aseton (1,04 mL; 14,19 mmol) kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* dan ditambah larutan natrium hidroksida 10% (0,76 g dalam

7,6 mL akuades) lalu diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator*. Endapan yang diperoleh disaring, dicuci dengan akuades dingin, dan dikeringkan dalam desikator. Hasil sintesis diuji kemurniannya dengan KLT dan uji titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang dan diidentifikasi menggunakan spektrometer infra merah, massa, dan NMR.

### **3.2.3 Sintesis Bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)**

Sintesis bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur reaksi 3-hidroksimetil-1-metilindola (13) dengan PTSA (21) (Santoso dkk., 2009). Campuran [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) (0,10 g; 0,17 mmol) dan PTSA (21) (0,05 g; 0,26 mmol) dalam diklorometana (7 mL) diaduk pada suhu kamar menggunakan *magnetic stirrer* selama 6,5 jam, reaksi yang berlangsung diamati dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (5:2). Hasil reaksi diuapkan pelarutnya, dan residu yang diperoleh dimurnikan dengan KLTP menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (5:2). Hasil pemurnian diuji kemurniannya dengan KLT dan uji titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang dan diidentifikasi menggunakan spektrometer infra merah, massa, dan NMR.

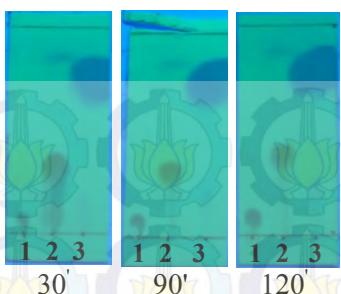
**“Halaman ini sengaja dikosongkan”**



## **BAB IV** **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **4.1 Sintesis 1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6)**

Sintesis 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 1-[(3-klorofenil)metil]indola-3-karboksaldehida (**14**) (Wu dkk., 2011). Sintesis dilakukan dengan tahap pertama mereaksikan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) dan natrium hidroksida dalam asetonitril pada suhu kamar selama 60 menit. Campuran selanjutnya ditambahkan 3-klorobenzil bromida (**9**) serta diaduk lebih lanjut pada suhu kamar. Reaksi yang berjalan dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.1. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk setelah reaksi berjalan 30 menit yang ditandai dengan adanya noda dengan  $R_f$  yang berbeda dengan  $R_f$  noda 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) maupun 3-klorobenzil bromida (**9**). Pengamatan pada menit ke-90 menunjukkan bahwa noda 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) dan 3-klorobenzil bromida (**9**) semakin menipis pada noda hasil reaksi, dan pada menit ke-120 menunjukkan tidak terdapat noda 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) maupun 3-klorobenzil bromida (**9**) pada noda hasil reaksi yang mengindikasikan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas. Hasil reaksi selanjutnya ditambah akuades dingin (15 mL) dan diekstrak dengan diklorometana (3x15 mL). Fasa organik yang diperoleh selanjutnya dikeringkan dengan magnesium sulfat anhidrat, diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator*, dan dikeringkan dalam desikator sehingga diperoleh padatan kuning sebanyak 0,31 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dengan KLT menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan hasil sintesis sebagai senyawa murni seperti dapat dilihat pada Gambar 4.2, dan diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada suhu 177°C.



Keterangan :  
 1 = 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**)

2 = hasil reaksi

3 = 3-klorobenzil bromida (**9**)

Eluen :

*n*-heksana : etil asetat (5:2)

Gambar 4.1 Hasil pengamatan dengan KLT sintesis 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**)



Keterangan eluen :

a. *n*-heksana : kloroform (5:3)

b. *n*-heksana : etil asetat (5:2)

c. *n*-heksana : etil asetat (5:4)

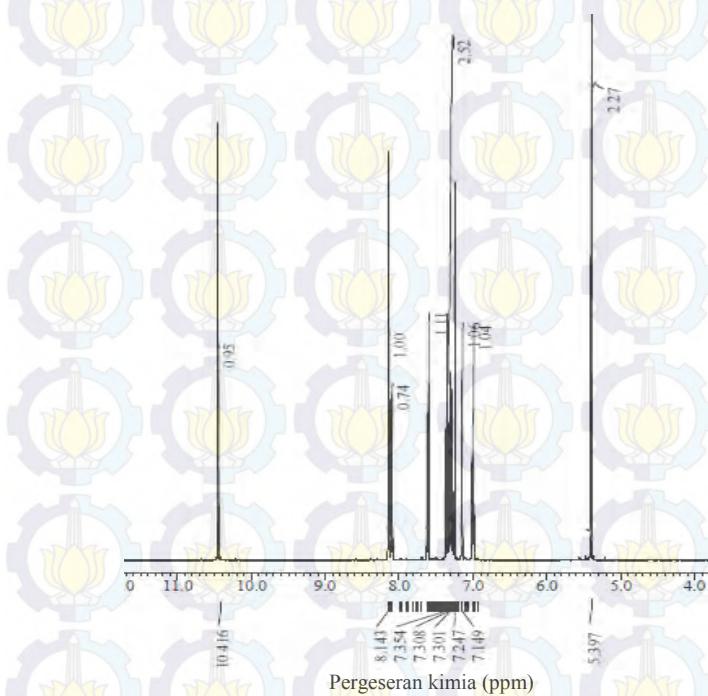
Gambar 4.2 Hasil uji kemurnian dengan KLT 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehid (**6**) hasil sintesis

Identifikasi hasil sintesis dengan spektrometer NMR (dalam pelarut  $\text{CDCl}_3$ ) memberikan spektrum  $^1\text{H-NMR}$  sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.3. Spektrum dengan jelas menunjukkan sinyal singlet pada pergeseran kimia 5,40 ppm dengan integrasi 2 yang merupakan sinyal dari dua proton gugus metilena, hal ini mengindikasikan bahwa alkilasi 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) telah berlangsung. Kesimpulan ini diperkuat dengan adanya sinyal singlet pada pergeseran kimia 10,42 ppm dengan integrasi 1 yang merupakan sinyal proton gugus aldehida, dan sinyal multiplet pada pergeseran kimia 6,99-8,14 ppm dengan integrasi 8 merupakan sinyal dari delapan proton aromatik. Data ini menunjukkan hasil sintesis sebagai 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida

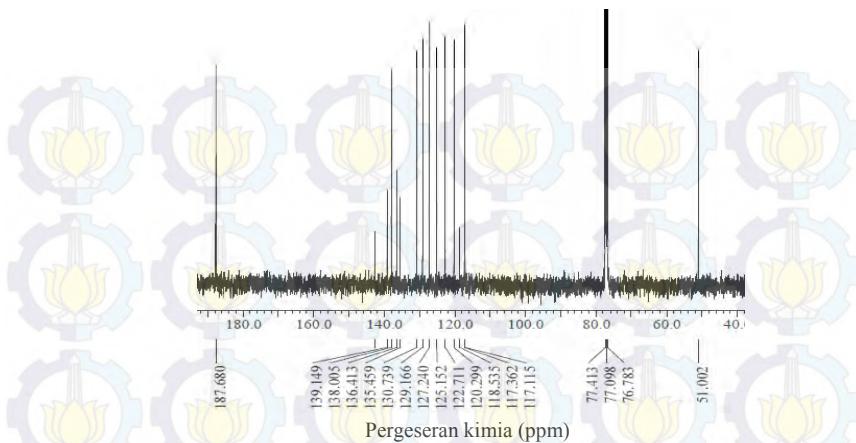
(6). Spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR (dalam  $\text{CDCl}_3$ ) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.4 dengan jelas menunjukkan adanya sinyal khas karbon metilena pada pergeseran kimia 51,00 ppm dan karbon gugus karbonil memberikan sinyal pada pergeseran kimia 187,68 ppm. Karbon-karbon aromatik tersier memberikan sinyal pada pergeseran kimia 117,12; 120,30; 122,71; 125,15; 127,24; 129,17; 130,74; 138,01 ppm. Karbon-karbon aromatik kuartener memberikan sinyal pada pergeseran kimia 117,36; 118,54; 135,46; 136,41; 139,15; 142,74 ppm. Spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.5 dengan jelas memperkuat adanya gugus aldehida dengan adanya serapan pada bilangan gelombang  $1657\text{ cm}^{-1}$  yang merupakan serapan untuk gugus karbonil. Identifikasi hasil sintesis diperkuat dengan identifikasi menggunakan kromatografi cair-spektrometer massa (APCI) yang memberikan spektrum massa ion positif yang sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.6. Spektrum massa menunjukkan puncak ion  $\text{M}^+$  pada  $m/z$  314,8 yang sesuai dengan massa relatif hasil perhitungan ion  $\text{M}^+$  yaitu 314,7.

Reaksi 4-nitroindola-3-karboksaldehida (5) dengan 3-klorobenzil bromida (9) dan natrium hidroksida dalam asetonitril diperoleh 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6) berupa padatan berwarna kuning sebanyak 0,31 gram atau dengan rendemen 95%. Mekanisme reaksi pembentukan 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6) disarankan berlangsung sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.7, melalui mekanisme reaksi substitusi nukleofilik biomolekular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) (Fessenden dan Fessenden, 2010). Reaksi tahap pertama merupakan reaksi asam basa, indola sebagai asam dengan ion hidroksida sebagai basa, yang melibatkan penyerangan ion hidroksida dari natrium hidroksida terhadap hidrogen yang terikat pada atom nitrogen 4-nitroindola-3-karboksaldehida (5) sehingga dihasilkan garam natrium 4-nitroindola-3-karboksaldehida (5) dan hasil samping berupa air. Reaksi tahap kedua melibatkan reaksi anion dari garam natrium sebagai nukleofil dengan 3-klorobenzil bromida (9) sehingga melibatkan reaksi substitusi nukleofilik

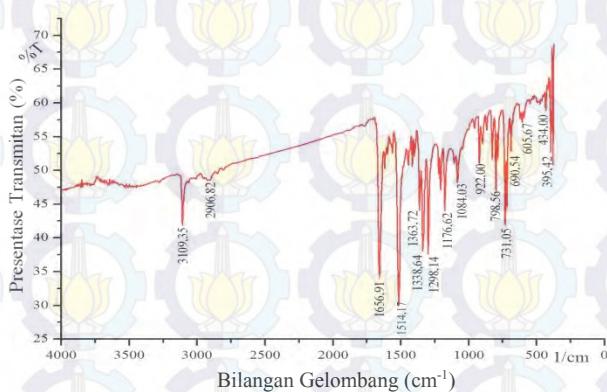
biomolekuler ( $S_N2$ ). Anion 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) menyerang karbon gugus metilen yang berikatan dengan bromida dari 3-klorobenzil bromida (**9**) sehingga terbentuk ikatan baru antara nitrogen dengan gugus metilena dengan melepaskan ion bromida sebagai gugus pergi sehingga diperoleh 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dengan hasil samping berupa natrium bromida.



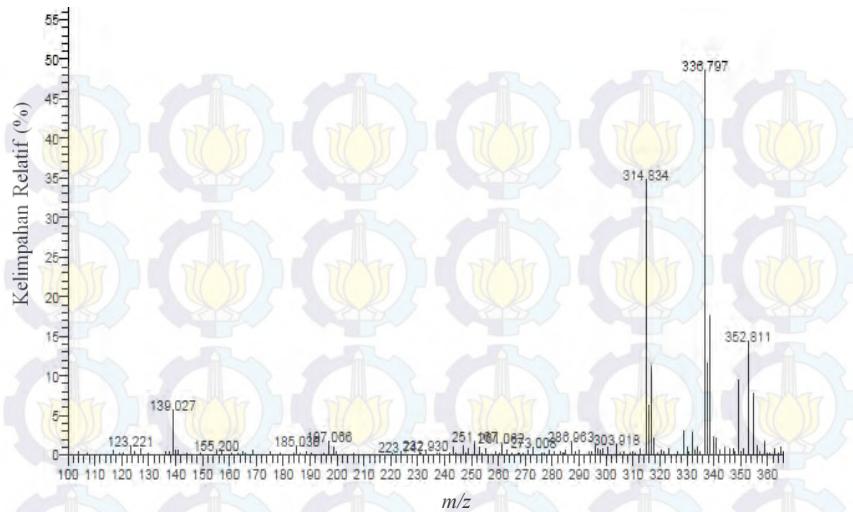
Gambar 4.3 Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) hasil sintesis



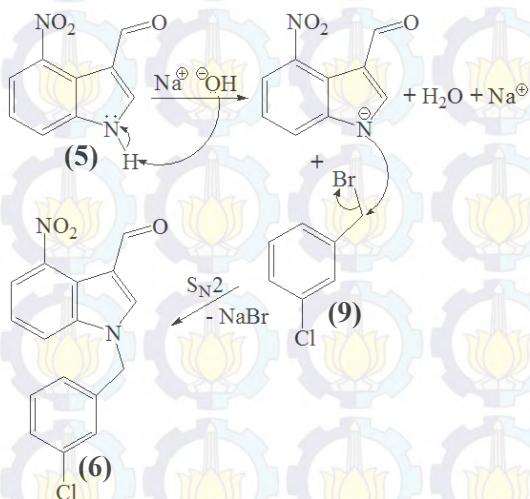
Gambar 4.4 Spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) hasil sintesis



Gambar 4.5 Spektrum infra merah 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) hasil sintesis



Gambar 4.6 Spektrum massa (APCI) 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) hasil sintesis



Gambar 4.7 Mekanisme reaksi pembentukan 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) hasil sintesis

Perbandingan data  $^1\text{H-NMR}$  1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dan 1-[(3-klorofenil)metil]indola-3-karboksaldehida (**19**) dapat dilihat pada Tabel 4.1, sedangkan data  $^{13}\text{C-NMR}$  1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dapat dilihat pada Tabel 4.2 berikut.

Tabel 4.1 Perbandingan data  $^1\text{H-NMR}$  turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6-19**) (dalam ppm)

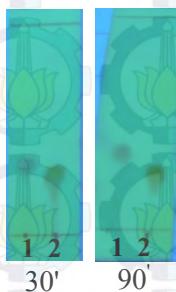
Proton	Hasil Sintesis ( <b>6</b> )	Hasil Sintesis ( <b>19</b> )
<u>CH<sub>2</sub>Ar</u>	5,40 (s,2H)	5,36 (s,2H)
<u>ArH</u>	6,99-8,14 (m,8H)	7,04-8,36 (m,9H)
<u>CHO</u>	10,42 (s,1H)	10,05 (m,1H)

Tabel 4.2 Data  $^{13}\text{C-NMR}$  turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6**) (dalam ppm)

Karbon	Hasil Sintesis ( <b>6</b> )
<u>CH<sub>2</sub>Ar</u>	51,00
<u>ArC</u>	117,36 118,54 135,46 136,41 139,15 142,74
<u>ArCH</u>	117,12 120,30 122,71 125,15 127,24 129,17 130,74 138,01
<u>CHO</u>	187,68

## 4.2 Sintesis [1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)

Sintesis [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur sintesis 1-[3-klorofenil]metilindola-3-metanol (**15**) (Wu dkk., 2011). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dan natrium borohidrida dalam etanol pada suhu kamar. Reaksi yang berjalan dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.8. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk setelah reaksi berjalan 30 menit yang ditandai dengan adanya noda dengan warna dan R<sub>f</sub> yang berbeda dengan warna dan R<sub>f</sub> noda 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**). Pengamatan pada menit ke-30 menunjukkan bahwa sudah tidak terdapat noda 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) yang mengindikasikan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas dan pengamatan pada menit ke-90 menunjukkan hasil yang sama.



Keterangan :

1 = 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**)

2 = hasil reaksi

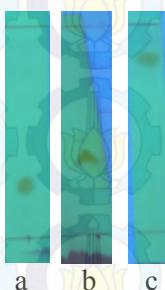
Eluen :

n-heksana : etil asetat (5 : 2)

Gambar 4.8 Hasil pemantauan dengan KLT sintesis [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**)

Hasil reaksi selanjutnya ditambah dengan aseton, diuapkan pelarutnya sehingga hampir kering, dan ditambah larutan natrium hidroksida 10%. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan akuades (untuk menghilangkan sisa pelarut dan pengotor), dan dikeringkan dalam desikator sehingga

diperoleh padatan kuning kecoklatan sebanyak 0,28 gram. Uji kemurnian hasil sintesis dilakukan dengan KLT menunjukkan noda tunggal yang mengindikasikan hasil sintesis sebagai senyawa murni seperti dapat dilihat pada Gambar 4.9, dan diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh pada kisaran suhu 112-113°C. Senyawa dengan trayek titik leleh antara 1-2°C dapat dianggap murni (Singh, 1990).



Keterangan eluen :

- a. *n*-heksana : kloroform (1:4)
- b. *n*-heksana : diklorometana (1:4)
- c. *n*-heksana : etil asetat (1:4)

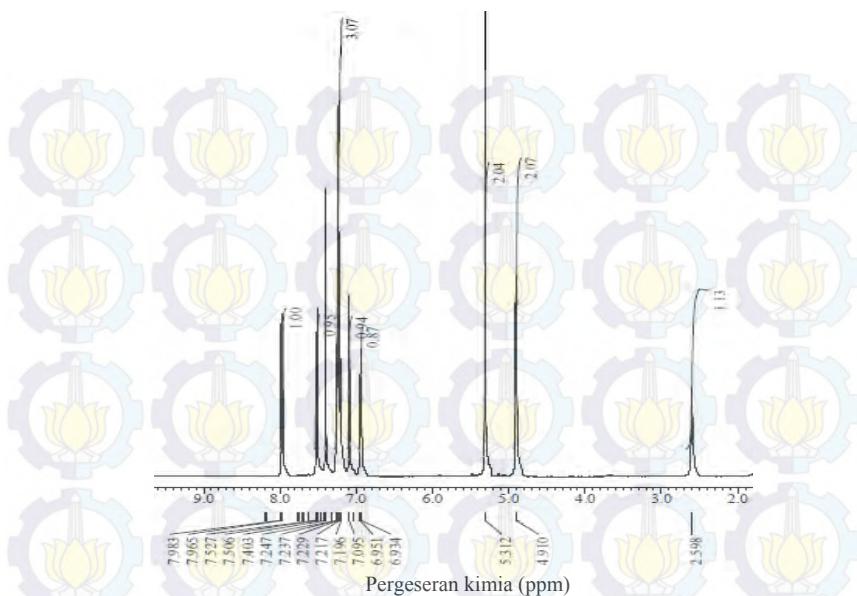
Gambar 4.9 Hasil uji kemurnian dengan KLT [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) hasil sintesis

Identifikasi hasil sintesis dengan spektrometer NMR (dalam pelarut  $\text{CDCl}_3$ ) memberikan spektrum  $^1\text{H-NMR}$  sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.10. Spektrum dengan jelas menunjukkan sinyal singlet dari proton aldehida dari senyawa 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) pada pergeseran kimia 10,42 ppm telah tidak ada yang menandakan bahwa gugus karbonil pada 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) telah tereduksi. Hal ini diperjelas adanya sinyal singlet pada pergeseran kimia 2,60 ppm dengan integrasi 1 yang merupakan sinyal dari proton gugus hidroksi dan sinyal singlet dengan integrasi 2 pada pergeseran kimia 4,9 ppm yang merupakan sinyal dari dua proton metilena gugus hidroksimetil. Spektrum juga menunjukkan sinyal singlet pada pergeseran kimia 5,31 ppm yang merupakan sinyal dua proton dari gugus metilena pada unit klorobenzil dan sinyal multiplet pada pergeseran kimia 6,93-7,98 ppm dengan integrasi 8 merupakan sinyal dari delapan

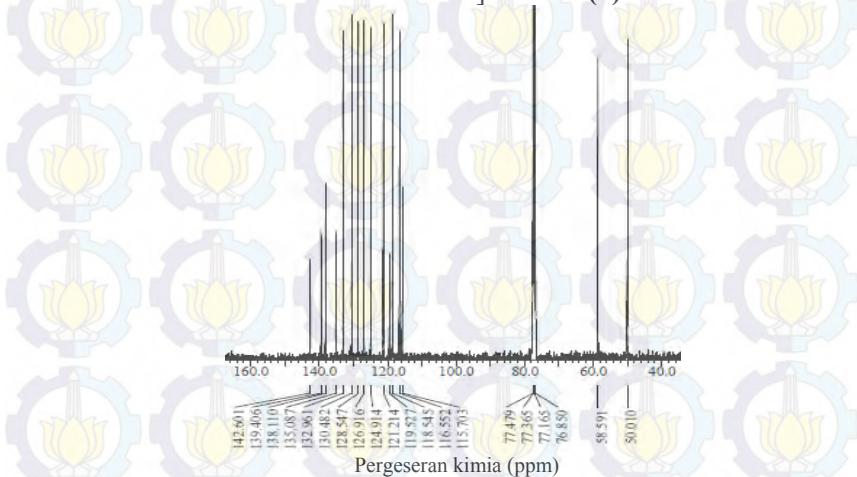
proton aromatik. Data ini menunjukkan hasil sintesis sebagai [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**). Spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR (dalam  $\text{CDCl}_3$ ) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.11 dengan jelas menunjukkan adanya sinyal karbon metilena unit klorobenzil pada pergeseran kimia 50,01 ppm, dan sinyal pada pergeseran kimia 58,59 ppm merupakan sinyal karbon metilena gugus hidroksimetil. Karbon-karbon aromatik tersier memberikan sinyal pada pergeseran kimia 116,55; 118,55; 121,21; 124,91; 126,92; 128,55; 130,48; 132,96 ppm. Karbon-karbon aromatik kuarter memberikan sinyal pada pergeseran kimia 115,70; 119,53; 135,09; 138,11; 139,41; 142,60 ppm. Keberadaan gugus hidroksi diperkuat dengan adanya serapan pada bilangan gelombang  $3410\text{ cm}^{-1}$  pada spektrum inframerah untuk gugus hidroksi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.12.

Identifikasi hasil sintesis diperkuat dengan identifikasi menggunakan kromatografi cair-spektrometer massa (APCI) yang memberikan spektrum massa ion positif yang sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.13. Spektrum massa menunjukkan puncak ion  $[\text{M}+\text{Na}-\text{H}]^+$  pada  $m/z$  338,8 yang sesuai dengan massa relatif hasil perhitungan ion  $[\text{M}+\text{Na}-\text{H}]^+$  yaitu 338,7.

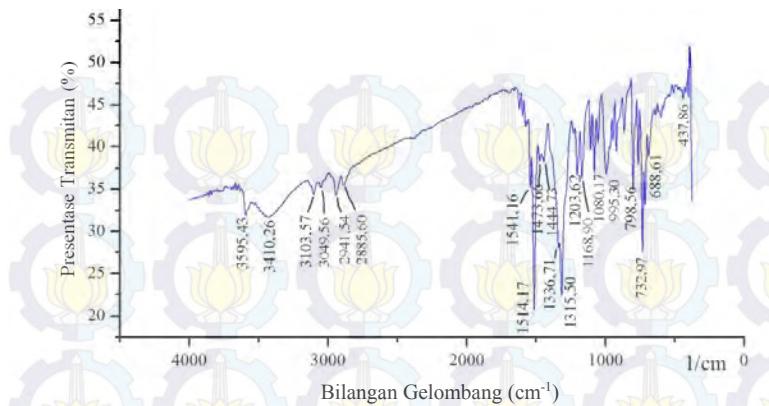
Reaksi 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dengan natrium borohidrida dalam etanol pada suhu kamar diperoleh [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) berupa padatan kuning kecoklatan sebanyak 0,28 gram atau dengan rendemen 96%. Mekanisme reaksi pembentukan [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) disarankan melalui mekanisme reaksi umum reduksi gugus aldehida menggunakan natrium borohidrida sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.14 (Fessenden dan Fessenden, 2010). Tahap awal merupakan adisi hidrida dari ion  $\text{BH}_4^-$  terhadap karbonil yang terikat pada 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) sehingga terbentuk alkoksida yang selanjutnya dihidrolisis sehingga diperoleh [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**).



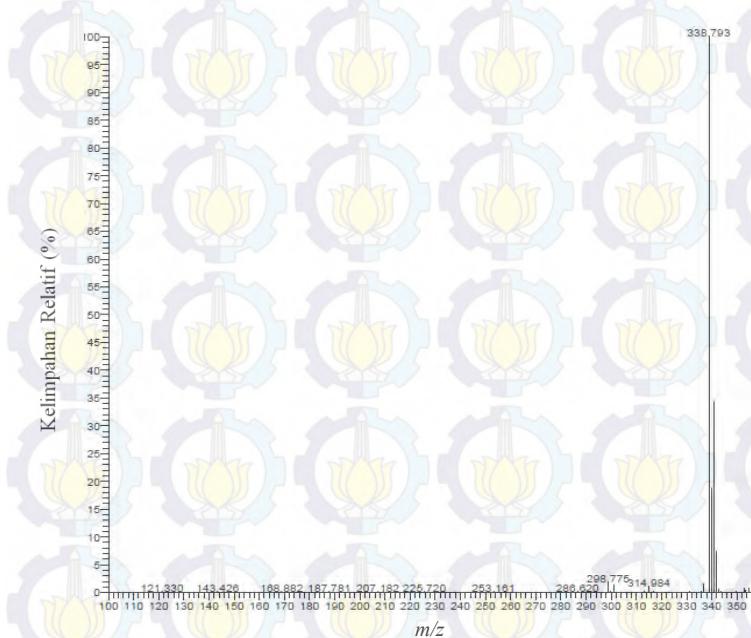
Gambar 4.10 Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) hasil sintesis



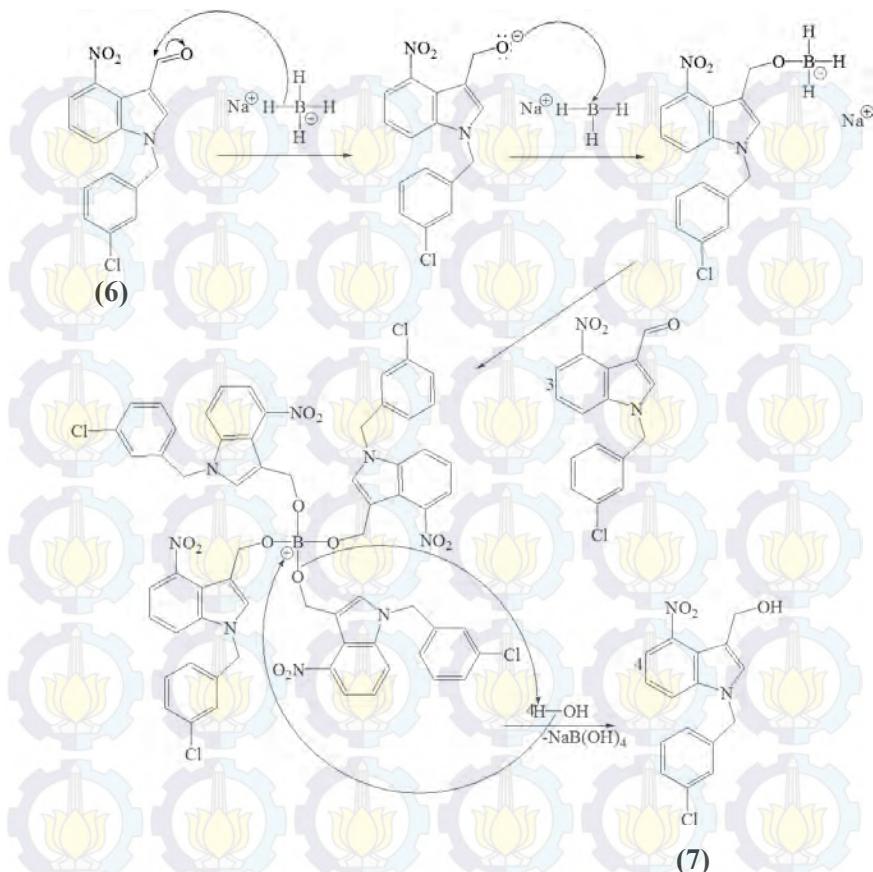
Gambar 4.11 Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) hasil sintesis



Gambar 4.12 Spektrum infra merah [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) hasil sintesis



Gambar 4.13 Spektrum massa (APCI) [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) hasil sintesis



Gambar 4.14 Mekanisme reaksi pembentukan [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) hasil sintesis

Perbandingan data <sup>1</sup>H-NMR 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6) dan [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) ditunjukkan pada Tabel 4.3, sedangkan data <sup>13</sup>C-NMR 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6) dan [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) ditunjukkan pada Tabel 4.4.

Tabel 4.3 Perbandingan data  $^1\text{H-NMR}$  turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6-7**) (dalam ppm)

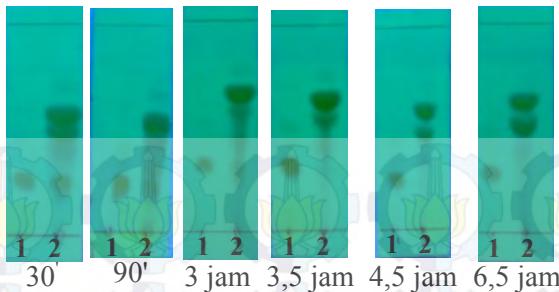
Proton	Hasil Sintesis ( <b>6</b> )	Hasil Sintesis ( <b>7</b> )
<u>OH</u>	-	2,60 (s,1H)
<u>CH<sub>2</sub>OH</u>	-	4,90 (d,2H)
<u>CH<sub>2</sub>Ar</u>	5,40 (s,2H)	5,38 (s,2H)
<u>ArH</u>	6,99-8,14 (m,8H)	6,93-7,98 (m,8H)
<u>CHO</u>	10,42 (s,1H)	-

Tabel 4.4 Perbandingan data  $^{13}\text{C-NMR}$  turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6-7**) (dalam ppm)

Karbon	Hasil Sintesis ( <b>6</b> )	Hasil Sintesis ( <b>7</b> )
<u>CH<sub>2</sub>OH</u>	-	58,59
<u>CH<sub>2</sub>Ar</u>	51,00	50,01
<u>ArC</u>	117,36 118,54 135,46 136,41 139,15 142,74	115,70 119,53 135,09 138,11 139,41 142,60
<u>Ar-CH</u>	117,12 120,30 122,71 125,15 127,24 129,17 130,74 138,01	115,36 117,20 120,70 124,81 126,77 128,29 130,38 132,10
<u>CHO</u>	187,68	-

### 4.3 Sintesis Bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)

Sintesis bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8) dilakukan dengan mengadaptasi prosedur reaksi 3-hidroksimetil-1-metilindola (13) dengan PTSA (21) (Santoso dkk., 2009). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) dan PTSA (21) dalam diklorometana pada suhu kamar selama 6,5 jam. Reaksi yang berjalan dipantau dengan KLT, dan memberikan hasil seperti dapat dilihat pada Gambar 4.15. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa hasil reaksi telah terbentuk setelah reaksi berjalan 30 menit yang ditandai dengan adanya noda dengan  $R_f$  yang berbeda dengan  $R_f$  noda [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7). Pengamatan pada jam ke-3 menunjukkan bahwa noda [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) semakin menipis, dan pada jam ke-6,5 menunjukkan tidak terdapat noda [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) pada noda hasil reaksi yang mengindikasikan bahwa reaksi telah berlangsung tuntas. Hasil reaksi selanjutnya diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh gel coklat sebanyak 0,095 gram. Hasil reaksi tersebut dimurnikan dengan kromatografi lapis tipis preparatif menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (5:2) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.16. Hasil KLT preparatif dikelompokkan menjadi pita A dan B yang kemudian diekstrak dengan kloroform dan diuapkan sehingga diperoleh serbuk kuning sebanyak 0,022 gram dari pita A. Uji kemurnian hasil KLT preparatif pita A dengan KLT memberikan hasil sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.17. Hasil KLTP merupakan senyawa murni yang ditandai noda tunggal pada plat KLT, diperkuat dengan uji titik leleh senyawa dari pita A yang menunjukkan titik leleh pada suhu 165-166°C.



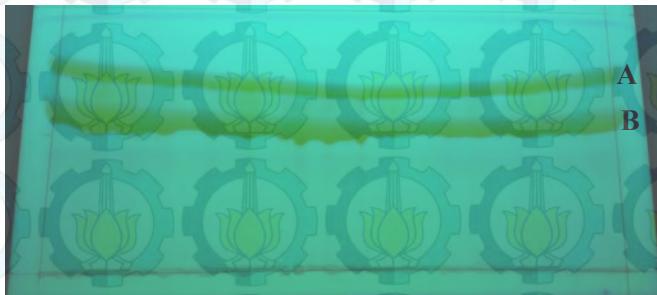
Keterangan :

1 = [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)

2 = hasil reaksi

Eluen = *n*-heksana : etil asetat (5:2)

Gambar 4.15 Hasil pengamatan dengan KLT sintesis bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)



Gambar 4.16 Hasil pemurnian bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8) dengan KLT preparatif



Keterangan eluen :

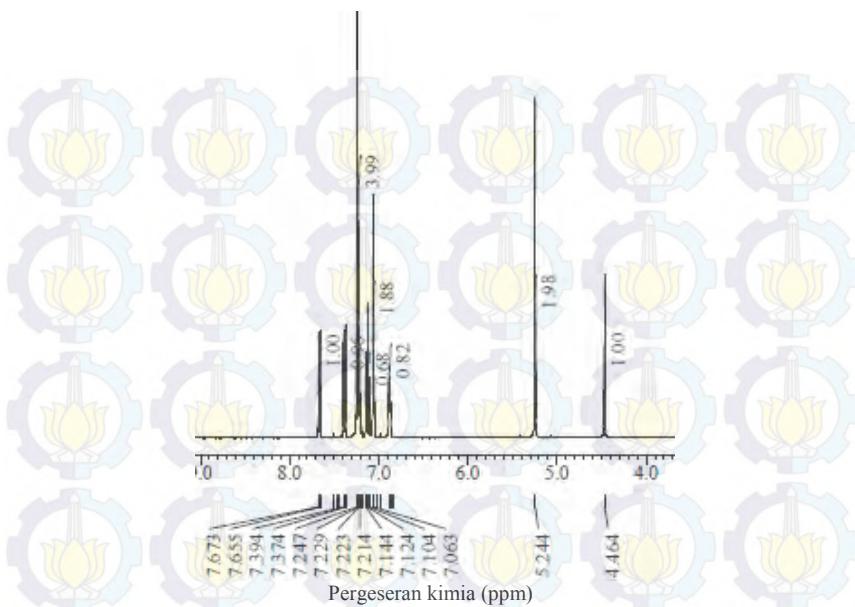
a. *n*-heksana : kloroform (4:2)

b. *n*-heksana : etil asetat (5:2)

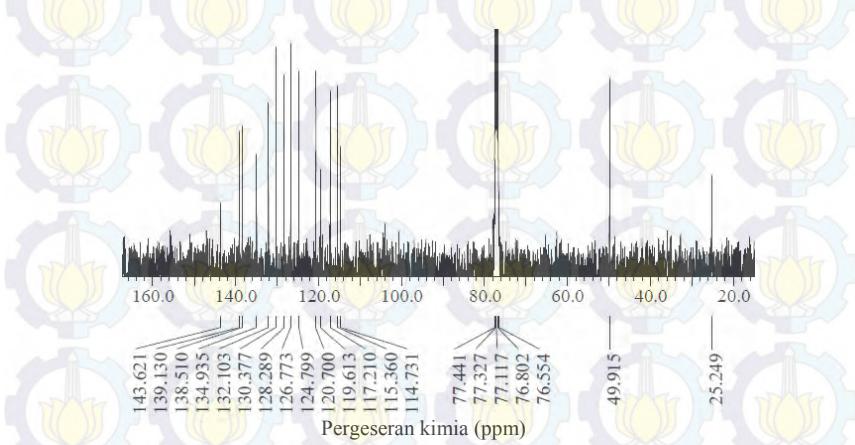
c. *n*-heksana : diklorometana (1:2)

Gambar 4.17 Hasil uji kemurnian pita A dengan KLT

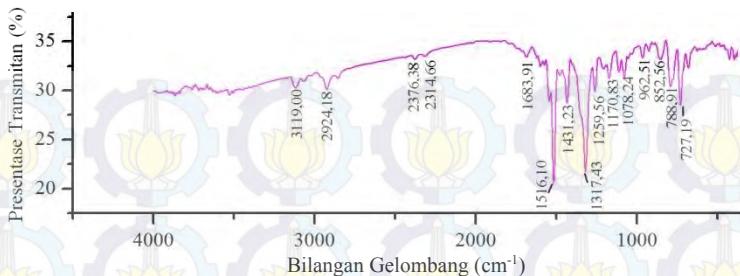
Identifikasi hasil sintesis dengan spektrometer NMR (dalam pelarut  $\text{CDCl}_3$ ) memberikan spektrum  $^1\text{H-NMR}$  sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.18. Spektrum dengan jelas menunjukkan sinyal singlet dari proton gugus hidroksi dari senyawa [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) pada pergeseran kimia 2,60 ppm dengan integrasi 1 telah tidak ada yang menandakan bahwa gugus hidroksi pada [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) telah bereaksi, diperkuat dengan spektrum inframerah sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.20 yang menunjukkan bahwa serapan gugus hidroksi pada bilangan gelombang  $3410 \text{ cm}^{-1}$  telah tidak ada. Spektrum juga menunjukkan sinyal singlet pada pergeseran kimia 4,46 ppm dengan integrasi 1 yang merupakan sinyal khas dua proton dari gugus metilena yang menghubungkan dua unit indola, sinyal singlet pada pergeseran kimia 5,24 ppm dengan integrasi 2 merupakan sinyal khas proton-proton dari dua gugus metilena pada unit klorobenzil dan sinyal multiplet pada pergeseran kimia 6,87-7,67 ppm dengan integrasi 8 merupakan sinyal dari delapan proton aromatik. Data ini menunjukkan hasil sintesis sebagai bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**). Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  (dalam  $\text{CDCl}_3$ ) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.19 dengan jelas menunjukkan adanya sinyal khas pada pergeseran kimia 25,25 ppm merupakan sinyal karbon metilena yang menghubungkan dua unit indola dan sinyal khas karbon metilena unit klorobenzil pada pergeseran kimia 49,92 ppm. Karbon-karbon aromatik tersier memberikan sinyal pada pergeseran kimia 115,36; 117,20; 120,81; 126,77; 128,29; 130,38; 132,10 ppm. Karbon-karbon aromatik kuartener memberikan sinyal pada pergeseran kimia 114,73; 119,61; 134,94; 138,5; 139,13; 143,63 ppm. Spektrometer massa (APCI) ion positif yang sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.21 menunjukkan puncak ion  $[\text{M}+\text{NH}_4-\text{H}]^+$  pada  $m/z$  606,6 yang sesuai dengan massa relatif hasil perhitungan ion  $[\text{M}+\text{NH}_4-\text{H}]^+$  yaitu 606,4.



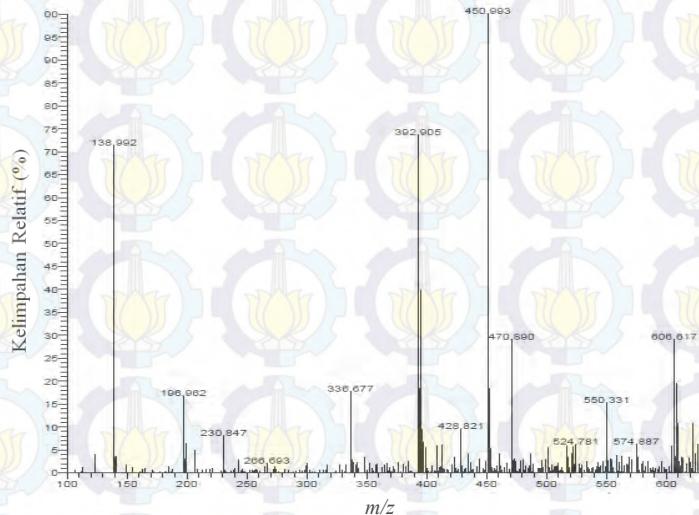
Gambar 4.18 Spektrum  $^1\text{H}$ -NMR bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) hasil sintesis



Gambar 4.19 Spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) hasil sintesis



Gambar 4.20 Spektrum infra merah bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) hasil sintesis



Gambar 4.21 Spektrum massa (APCI) bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) hasil sintesis

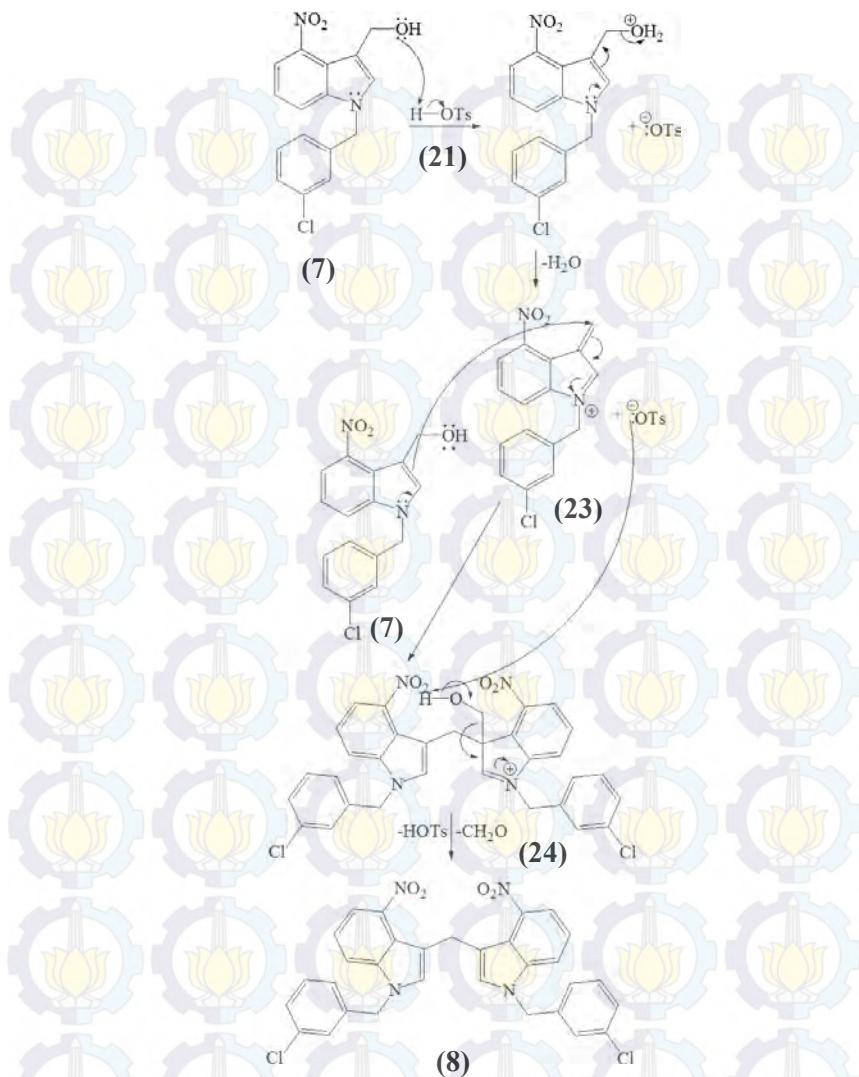
Reaksi [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dalam diklorometana pada suhu kamar dengan katalis PTSA (**21**) diperoleh bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**7**) berupa padatan kuning sebanyak 0,022 gram atau dengan rendemen 40%. Mekanisme reaksi pembentukan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) disarankan melalui

mekanisme reaksi kondensasi sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 4.22. Reaksi tahap pertama merupakan reaksi protonasi gugus hidroksi, pasangan elektron bebas gugus oksigen hidroksida pada [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) menyerang hidrogen yang terikat pada atom oksigen dari katalis asam kuat PTSA (21) sehingga terbentuk hidronium (yang merupakan gugus pergi yang baik) disertai pelepasan air. Intermediet yang terbentuk (23) selanjutnya sebagai elektrofil di serang [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) sehingga terbentuk intermediet (24) yang selanjutnya melepaskan formaldehida disertai terbentuknya katalis PTSA (21) sehingga terbentuk bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8).

Perbandingan data  $^1\text{H-NMR}$  1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6), [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8) dapat dilihat pada Tabel 4.5, sedangkan data  $^{13}\text{C-NMR}$  1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6), [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7) dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8) dapat dilihat pada Tabel 4.6.

Tabel 4.5 Perbandingan data  $^1\text{H-NMR}$  turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (6-8) (dalam ppm)

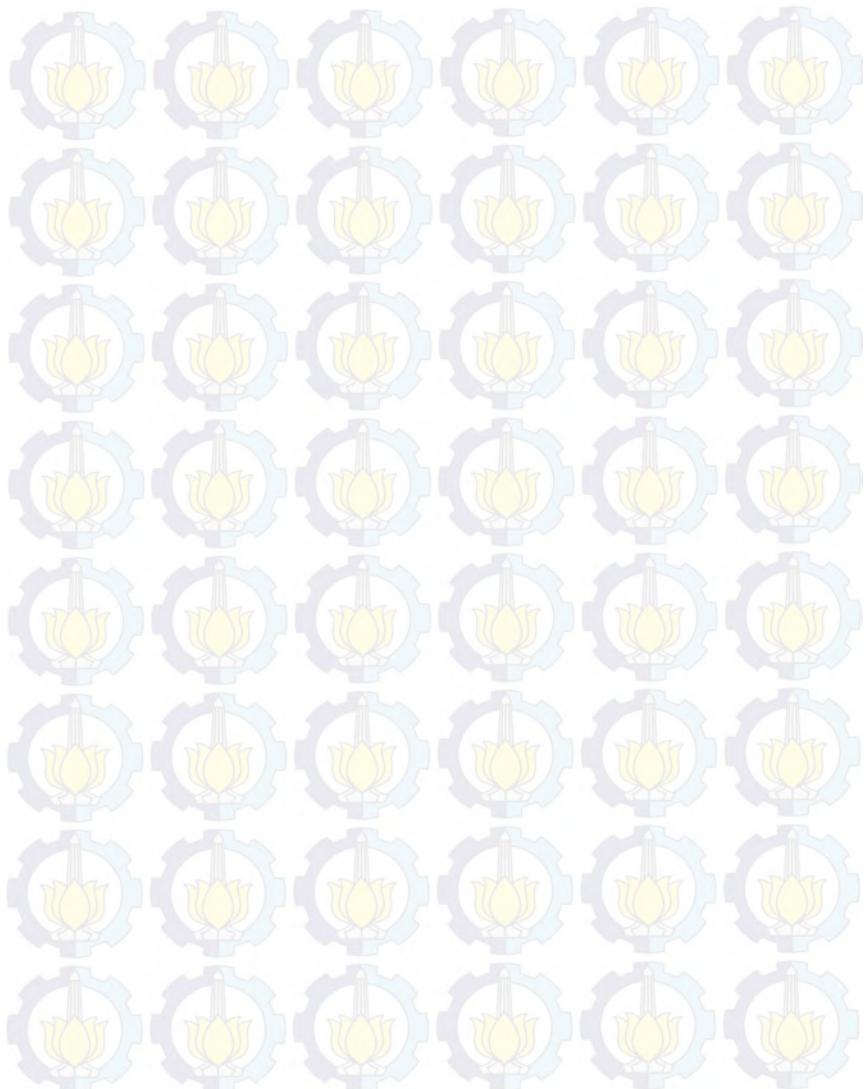
Proton	Hasil Sintesis (6)	Hasil Sintesis (7)	Hasil Sintesis (8)
<u>OH</u>	-	2,60 (s,1H)	-
<u>CH<sub>2</sub>OH</u>	-	4,90 (d,2H)	-
<u>ArCH<sub>2</sub>Ar</u>	-	-	4,46 (s,2H)
<u>CH<sub>2</sub>Ar</u>	5,40 (s,2H)	5,38 (s,2H)	5,24 (s,2H)
<u>ArH</u>	6,99-8,14 (m,8H)	6,93-7,98 (m,8H)	6,87-7,67 (m,8H)
<u>CHO</u>	10,42 (s,1H)	-	-



Gambar 4.22 Mekanisme reaksi pembentukan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8) hasil sintesis

Tabel 4.6 Perbandingan data  $^{13}\text{C}$ -NMR turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**6-8**) (dalam ppm)

Karbon	Hasil Sintesis <b>(6)</b>	Hasil Sintesis <b>(7)</b>	Hasil Sintesis <b>(8)</b>
<u>ArCH<sub>2</sub>Ar</u>	-	-	25,25
<u>CH<sub>2</sub>OH</u>	-	58,59	-
<u>CH<sub>2</sub>Ar</u>	51,00	50,01	49,92
Ar <u>C</u>	117,36 118,54 135,46 136,41 139,15 142,74	115,70 119,53 135,09 138,11 139,41 142,60	114,73 119,61 134,94 138,51 139,13 143,63
Ar <u>CH</u>	117,12 120,30 122,71 125,15 127,24 129,17 130,74 138,01	116,55 118,55 121,21 124,91 126,92 128,55 130,48 132,96	115,36 117,20 120,70 124,81 126,77 128,29 130,38 132,10
<u>CHO</u>	187,68	-	-



## BAB V

### KESIMPULAN

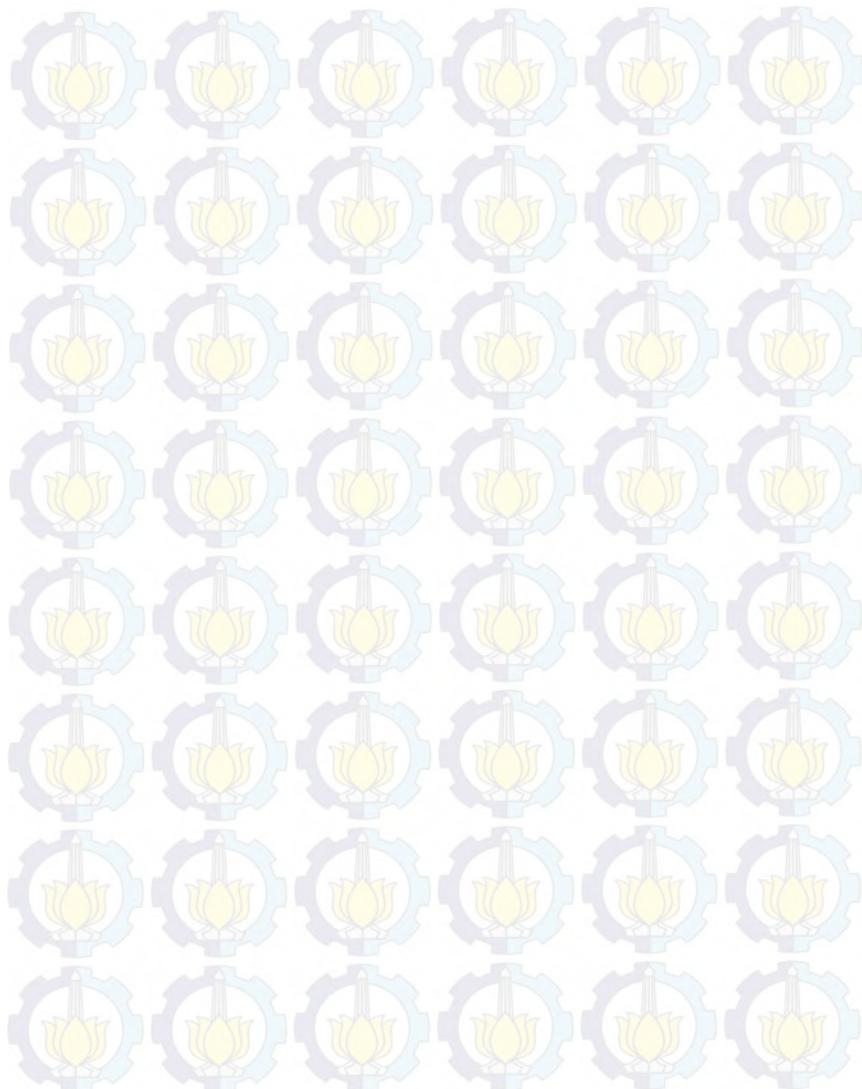
#### 5.1 Kesimpulan

Tiga turunan 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**) berupa 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**), [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) telah berhasil disintesis. Reaksi 4-nitroindola-3-karboksaldehida (**5**), natrium hidroksida, dan 3-klorobenzil bromida (**9**) dalam asetonitril pada suhu kamar diperoleh 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dengan rendemen 95%. Reduksi 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dengan natrium borohidrida dalam etanol pada suhu kamar diperoleh [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dengan rendemen sebesar 96%, yang selanjutnya pada kondisi asam mengalami kondensasi sehingga diperoleh bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) dengan rendemen sebesar 40%. Kemiripan struktur 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) dengan indola (**4c**), [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dengan indola (**4f**) dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) dengan diindolilmetana (**4g**) menyebabkan 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**), [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**) diperkirakan mempunyai aktifitas antikanker.

#### 5.2 Saran

Uji aktivitas antikanker 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**), [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (**7**) dan bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (**8**).

**“Halaman ini sengaja dikosongkan”**



## **DAFTAR PUSTAKA**

- Acheson, R.M. 1976. *An Introduction to The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3<sup>th</sup> Edition. New York: John Wiley & Sons.
- Adams, R., Johnson, J.R., Wilcox, C.F. 1963. *Laboratory Experiments in Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Edition. New York: Macmillan
- Agilent Technologies. 2001. *Basic of LC/MS Agilent*. USA. 5988-2045EN.
- Ardrey, R.E. 2003. *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: An Introduction*. New York: John Wiley & Sons, Ltd.
- Auborn, K.J., Fan, S., Rosen, E.M., Goodwin, L., Chandraskaren, A., Williams, D. E. 2003. *Indole-3-Carbinol is a Negative Regulator of Estrogen*. *J. Nutr.* 133: 24705-24755
- Bresnick, S.D. 2004. *Intisari Kimia Organik*, Terjemahan oleh Hardian Kotong. Jakarta : Hipokrates
- Brew, C.T., Aronchik, I., Hsu, J.C., Sheen, J.H., Dickson, R.B., Bjeldanes, L.F., Firestone, G.L. 2006. *Indole-3-carbinol Activates the ATM Signaling Pathway Independent of DNA Damage to Stabilize p53 and Induce G1 Arrest of Human Mammary Epithelial Cells*. *J. Cancer* 118: 857-868.
- Bruice, P.Y. 2004. *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition. New Jersey: Prentice Hall.
- Carey, F.A. 2000. *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition. New York: Mc Graw-Hill Companies, Inc.

- Eichhorn, P., Knepper, T.P. 2001. *Electrospray Ionization Mass Spectrometric Studies on The Amphoteric Surfactant Cocamidopropylbetaine*. *J. Mass Spectroscopy*. 36:677-684
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S. 1999. *Kimia Organik Jilid 2* Terjemahan oleh Aloysius Hadyana Pudjaatmaka, Edisi Kedua. Jakarta: Erlangga.
- Furnis, B., Hannaford, A.J., Smith, P.W., Tatchell, A.R. 1989. *Vogel's: Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Edition. New York: John Wiley & Sons.
- Gritter, R.J., Bobbit, J.M., Schwarting, A. E. 1991. *Pengantar Kromatografi*, Edisi Kedua, Terjemahan oleh Kosasih Padmawinata. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Hart, H., Craine, L.E., and Hart, D.J. 2003. *Kimia Organik, Suatu Kuliah Singkat*, Edisi Kesebelas, Terjemahan Sumirar S, Jakarta: Erlangga
- Hoffman, R.V. 2004. *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Edition. New Jersey : John Wiley & Sons Inc.
- Joule, J.A., dan Mills, K. 2000. *Heterocyclic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition. New York: Blackwell Science Ltd.
- Kementerian Kesehatan RI, 2013. *Situasi Penyakit Kanker*. Jakarta, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Nguyen, H.H., Lavrenov S.N., Sundar, S.N., David H.H., Tseng Min, Marconett, Crystal, N., Kung, J., Staub, Richard, E., Preobrahenskaya, Maria, N., Bjeldanes, Leonard, F.,

- Firestone, G. L., 2010. *1-Benzil-indole-3-carbinol is a Novel Indole-3-carbinol Derivative with Significantly Enhanced Potency of Anti-proliferative and Anti-estrogenic Properties in Human Breast Cancer Cell.* *J. Chemico-Biological Interaction.* 186:255-266.
- Norris, J.F. 1924. *Experimental Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Edition. New York: McGraw Hill Book Company, Inc.
- Padmi, A. 2008. *Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Buah Kemukus (Piper cubeba L.) terhadap Sel HeLa.* Skripsi, Fakultas Farmasi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Pine, S.H., Hendrickson, J.B., Cram, D.J., Hammond, G.S. 1980. *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw-Hill.
- Rahmayanti, A. 2014. *Sintesis dan Sitotoksisitas Turunan Isatin terhadap Sel Kanker Hati HepG2.* Tesis, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya.
- Rizki, F. 2013. *The Miracle of Vegetable.* Jakarta: AgroMedia Pustaka.
- Santoso, M., Somphol, K., Kumar, N., Black, B.Stc. 2009. *Synthesis of Indolocyclotrimeratrylenes.* *Tetrahedron.* 65:5977-5983
- Sastrohamidjojo, H. 1991. *Kromatografi.* Yogyakarta: Yogyakarta Press.
- Silverstein. R.M., Webster, F.X. and Kiemli. 2005. *Spectrometric Identification of Organic Compound.* 7<sup>th</sup> Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.

Sudjadi. 1988. *Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Bandung: Ghalia Indonesia.

Supratman, U. 2010. *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*. Bandung: Widya Padjadjaran.

Sundberg, R.J. 1996. *Indoles*. London: Academic Press Limited.

Vishnoi, N.K. 1996. *Advance Practical Organic Chemistry*. Kanpur: Vika's Publishing House Pvt, Ltd.

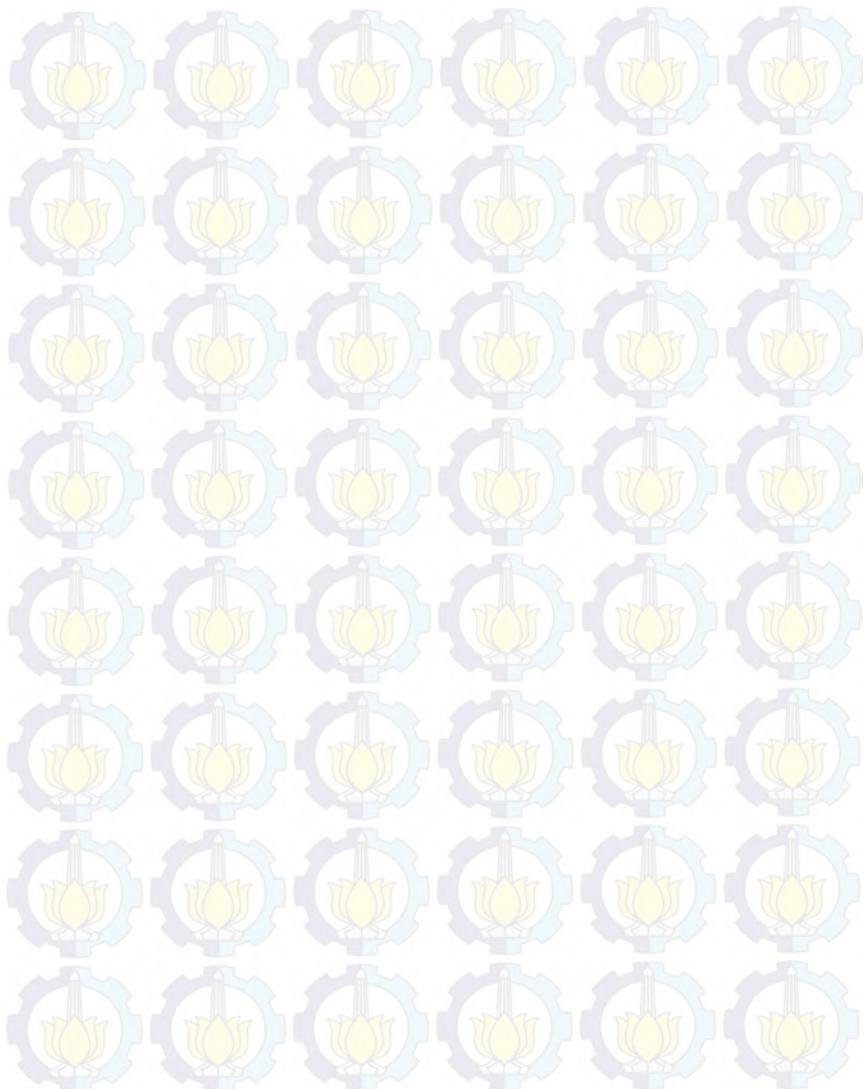
Vogel, A. 1987. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Revisi oleh B. S. Fourniss dkk, 4<sup>th</sup> Edition. London, New York: Longmann.

Wu, S., Wei, X., Liu, X., Guo, W., Wang, L., and Fang, B. 2011. *Analogues and Derivatives of Oncrasin-1. A Novel Inhibitor of the C-Terminal Domain of RNA Polymerase II and Antitumor Activities*. *J. Medchem.* 54: 2668-2679.

Yayasan Kanker Indonesia.2006. Informasi Dasar tentang Kanker. Cetakan ke-4. Jakarta.

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/402885?lang=en&region=ID> (diakses pada 7 Maret 2016 pukul 10.06)

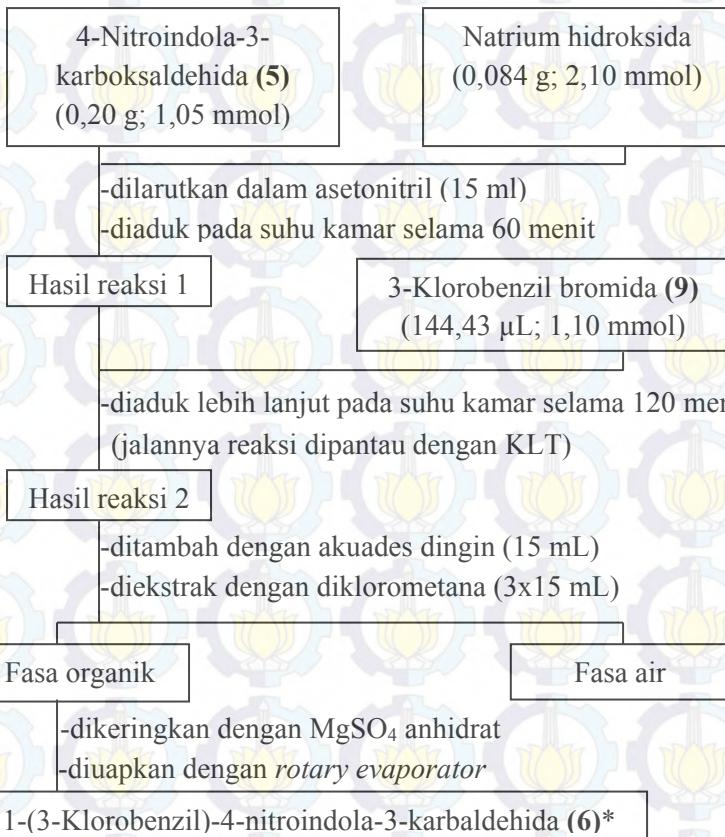
[http://www.chem-manufacture.cn/news/item\\_1450.html](http://www.chem-manufacture.cn/news/item_1450.html) (diakses pada 7 Maret 2016 pukul 10.18)



## LAMPIRAN A

### SKEMA KERJA

#### 1. Sintesis 1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6)



\* Uji kemurnian dengan KLT dan uji titik leleh

Identifikasi struktur dengan spektrofotometer NMR, IR dan MS

## 2. Sintesis [1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)

1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida  
**(6)** (0,030 g; 0,95 mmol)

Natrium borohidrida  
(0,018 g; 4,73 mmol)

- dilarutkan dalam etanol (20 mL)
- diaduk pada suhu kamar selama 90 menit  
(jalannya reaksi dipantau dengan KLT)

### Hasil reaksi

- ditambah aseton (1,04 mL; 14,19 mmol)
- diuapkan pelarutnya sehingga hampir kering
- ditambah larutan natrium hidroksida 10% (7,6 mL)
- diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator*
- disaring

### Endapan

- dicuci dengan akuades
- dikeringkan dalam desikator

### Fasa air

[1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)\*

\* Uji kemurnian dengan KLT dan uji titik leleh

Identifikasi struktur dengan spektrofotometer NMR, IR dan MS

### 3. Sintesis Bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)

[1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)  
(0,10 g; 0,17 mmol)

PTSA (16)  
(0,05 g; 0,26 mmol)

-dilarutkan dalam diklorometana (7 mL)  
-diaduk pada suhu kamar selama 6,5 jam  
(jalannya reaksi dipantau dengan KLT)

#### Hasil reaksi

-diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator*  
-dimurnikan dengan KLT preparatif, uji kemurnian  
dengan KLT dan uji titik leleh

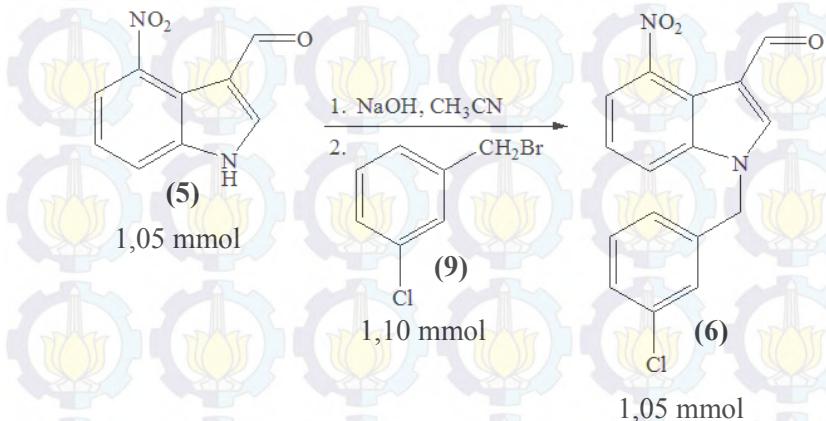
Bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)\*

\* Identifikasi struktur dengan spektrofotometer NMR, IR dan MS

## LAMPIRAN B

### PERHITUNGAN RENDEMEN HASIL SINTESIS

#### 1. Sintesis 1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (6)



\* Massa 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) yang diperoleh secara teoritis

$$= 1,05 \text{ mol} \times 10^{-3} \times 314,45 \text{ g/mol}$$

$$= 0,33 \text{ g}$$

\*Massa 1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-karbaldehida (**6**) hasil sintesis

$$= 0,31 \text{ g}$$

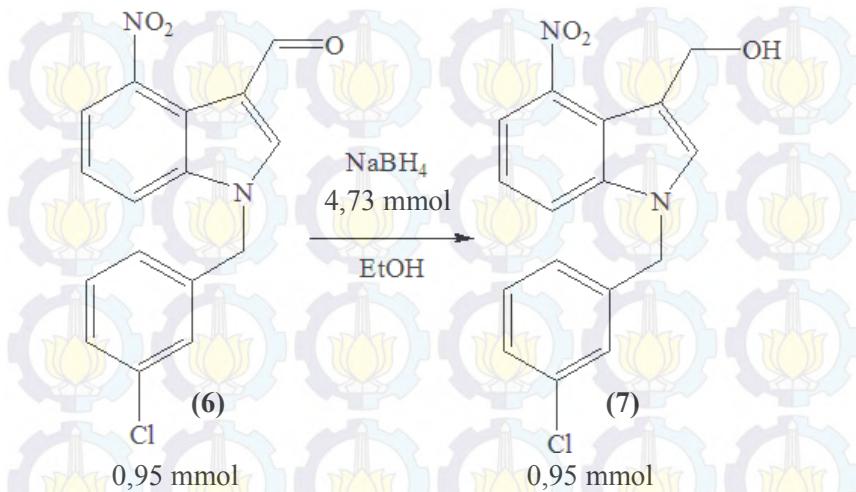
\* Rendemen

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

$$= \frac{0,31 \text{ g}}{0,33 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 95\%$$

## 2. Sintesis [1-(3-Klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)



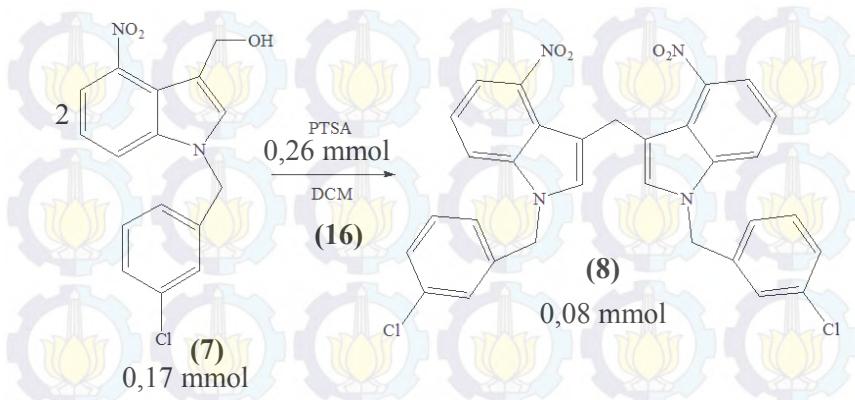
\* Massa [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)  
 yang diperoleh secara teoritis  
 $= 0,95 \text{ mol} \times 10^{-3} \times 316,45 \text{ g/mol}$   
 $= 0,30 \text{ g}$

\*Massa [1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il]metanol (7)  
 hasil sintesis  
 $= 0,29 \text{ g}$

\* Rendemen

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\text{massa hasil sintesis}}{\text{massa teoritis}} \times 100\% \\
 &= \frac{0,30 \text{ g}}{0,29 \text{ g}} \times 100\% \\
 &= 96\%
 \end{aligned}$$

### 3. Sintesis Bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)



\* Massa bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)  
 yang diperoleh secara teoritis  
 $= 0,08 \text{ mol} \times 10^{-3} \times 584,9 \text{ g/mol}$   
 $= 0,05 \text{ g}$

\* Massa bis(1-(3-klorobenzil)-4-nitroindola-3-il)metana (8)  
 hasil sintesis  
 $= 0,022 \text{ g}$

\* Rendemen

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

$$= \frac{0,022 \text{ g}}{0,05 \text{ g}} \times 100\%$$

$$= 40\%$$

## BIODATA PENULIS



Penulis bernama Eka Dewi Fitriana, lahir di Bangkalan pada tanggal 2 April 1994, merupakan anak pertama dari tiga bersaudara. Pendidikan formal yang telah ditempuh oleh penulis yaitu di SDN Banyuajuh 6, SMPN 1 Kamal dan SMAN 2 Bangkalan. Pada tahun 2012, penulis lulus dari jenjang SMA dan melanjutkan pendidikan di jurusan Kimia ITS melalui jalur SNMPTN dengan Nomor Registrasi Pokok 1412100044.

Selama menjadi mahasiswa, penulis cukup aktif dalam kegiatan berorganisasi. Penulis pernah aktif dalam Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMKA) sebagai staff Departemen Riset dan Teknologi (2013-2014). Penulis pernah melakukan kerja praktik di PT. Kaltim Prima Coal di *Coal Laboratory Service*. Karena ketertarikan penulis di bidang kimia organik, penulis tergabung dalam laboratorium Kimia Bahan Alam dan Sintetis di bawah bimbingan Prof. Mardi Santoso, Ph.D. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan memberikan inspirasi untuk kemajuan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kimia organik. Penulis dapat dihubungi melalui *email* eka.eka02@gmail.com