

PENGARUH METODE SINTESIS DAN NUKLEOFILISITAS AMINA PRIMER PADA SINTESIS TURUNAN 3-HIDROKSIISOINDOLINON

Muhamad Fadhly Hariadi

16/398584/PA/17545

INTISARI

Telah dilakukan sintesis turunan 3-hidroksiisoindolinon melalui reaksi adisi nukleofilik dari 3-benziliden-1-ftalida dan berbagai amina primer seperti triptamin, 2-amino-1-etanol, dan *n*-propilamin. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh metode sintesis dan pengaruh nukleofilisitas amina primer terhadap sintesis turunan 3-hidroksiisoindolinon.

Untuk mempelajari pengaruh metode sintesis, triptamin digunakan sebagai amina primer dan sintesis turunan 3-hidroksiisoindolinon dilakukan dengan metode sonikasi dan pemanasan. Untuk mempelajari pengaruh nukleofilisitas amina primer, digunakan amina primer berupa 2-amino-1-etanol dan *n*-propilamin dan reaksi dilakukan dengan metode sonikasi. Karakterisasi produk sintesis dilakukan dengan ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FTIR, dan HRMS.

Pada sintesis turunan 3-hidroksiisoindolinon dari triptamin, didapatkan 2-(2-(1*H*-indol-3-yl)etil)-3-benzil-3-hidroksiisoindolinon dengan persen hasil baik dari metode pemanasan dan sonikasi sebesar 73%, di mana waktu reaksi melalui metode sonikasi dan pemanasan masing-masing selama 1 jam dan 5 jam. Metode sonikasi terbukti mempercepat jalannya reaksi secara signifikan. Reaksi dengan 2-amino-1-etanol, dan *n*-propilamin menghasilkan 3-benzil-3-hidroksi-2-(2-hidroksietil)isoindolinon dan 3-benzil-3-hidroksi-2-propilisoindolinon dengan persen hasil berturut-turut sebesar 92%, dan 85%. Hasil penelitian membuktikan bahwa nukleofilisitas amina primer tidak berpengaruh terhadap sintesis turunan 3-hidroksiisoindolinon melalui reaksi adisi nukleofilik.

Kata kunci : adisi nukleofilik, amina primer, 3-hidroksiisoindolinon, sonokimia.

***EFFECT OF SYNTHETIC METHOD AND THE NUCLEOPHILICITY OF
PRIMARY AMINES ON THE SYNTHESIS OF
3-HYDROXISOINDOLINONE THROUGH NUCLEOPHILIC ADDITION***

Muhamad Fadhly H

16/398584/PA/17545

ABSTRACT

Synthesis of 3-hydroxyisoindolinones had been carried out through the nucleophilic addition reaction from 3-benzylidene-1-phthalide and various primary amines such as tryptamine, 2-amino-1-ethanol, and n-propylamine. This research was aimed to study the effect of the synthetic method and the nucleophilicity of primary amines on the synthesis of 3-hydroxyisoindolinone derivatives.

To study the effect of the synthetic method, tryptamine was used as the primary amine and the synthesis of 3-hydroxyisoindolinone derivative was carried out by sonication and heating methods. To study the effect of primary amine nucleophilicity, 2-amino-1-ethanol and n-propylamine were used as primary amines. Characterization of the products was carried out using ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FTIR, and HRMS spectrometers.

In the synthesis of 3-hydroxyisoindolinone derivative from tryptamine, 2-(2-(1H-indole-3-yl)ethyl)-3-benzyl-3-hydroxyisoindoline was obtained in 73% yield from both heating and sonication method, where the reaction time through sonication and heating methods was 1 hour and 5 hours, respectively. The sonication had been proven to significantly accelerate the reaction. Reaction with 2-amino-1-ethanol, and n-propylamine produced 3-benzyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)isoindolinone and 3-benzyl-3-hydroxy-2-propylisoindolinone in 92% and 85 % yield, respectively. The results showed that the nucleophilicity of primary amines had no effect on the synthesis of 3-hydroxyisoindolinone derivatives through nucleophilic addition reactions.

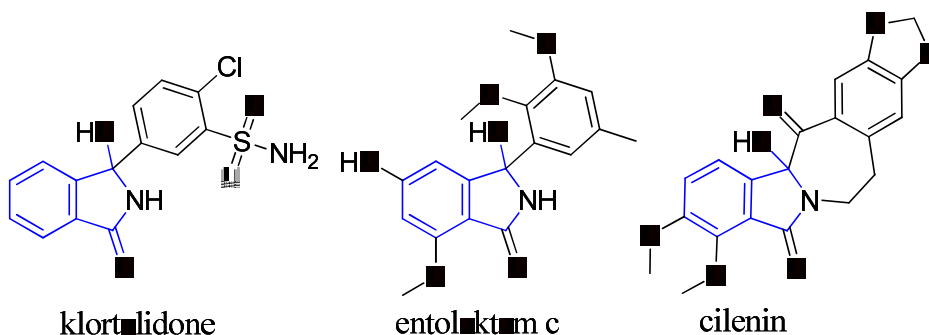
Keywords : 3-hydroxyisoindolinones, nucleophilic addition, sonochemistry, primary amines.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Senyawa 3-hidroksiisoindolinon merupakan senyawa yang banyak ditemukan di bahan alam (Kavala *et al.*, 2020), dan memiliki aktivitas biologis dan aktivitas farmasi penting (Zhao *et al.*, 2018). Beberapa turunan 3-hidroksiisoindolinon seperti entonolaktam C memiliki aktivitas sebagai antimalaria (Choomuenwai *et al.*, 2015) cilenin sebagai antikanker (Upadhyay *et al.*, 2020), klortalidon sebagai antidiuretik (Kharat *et al.*, 2020). Selain itu, senyawa 3-hidroksiisoindolinon juga berperan sebagai prekursor pada berbagai sintesis senyawa organik lainnya (Kavala *et al.*, 2020). Oleh karena itu, berbagai penelitian telah dilakukan untuk pengembangan metode sintesis senyawa 3-hidroksiisoindolinon yang efektif dan efisien.



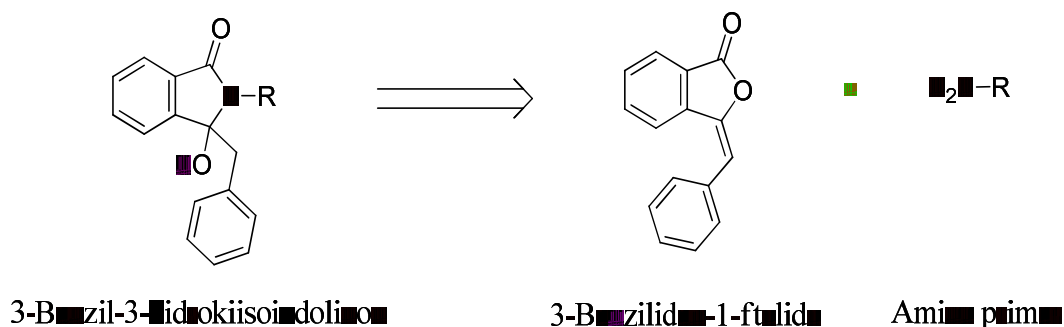
Gambar I. 1 Turunan senyawa 3-hidroksiisoindolinon

Ada beberapa metode sintesis senyawa 3-hidroksiisoindolinon yang telah dilakukan. Kavala *et al.* (2020) melakukan sintesis senyawa 3-hidroksiisoindolinon dengan metode *one-pot* dua langkah dari turunan 2-iodobenzamida dan benzil sianida tersubstitusi dengan katalis tembaga klorida dan sesium karbonat. Yu *et al.* (2013), melakukan sintesis senyawa 3-hidroksiisoindolinon dengan bahan benzamida dan katalis berbahan dasar paladium, yang merupakan pengembangan dari metode yang dikembangkan oleh Sharma *et al.* (2012) yang menggunakan katalis rodium. Kelemahan dari dua metode sintesis ini adalah penggunaan katalis logam yang harganya mahal, dan memerlukan temperatur yang tinggi.

Zhang *et al.* (2017) melaporkan ada beberapa pendekatan untuk sintesis senyawa 3-hidroksiisoindolinon, yaitu melalui adisi nukleofilik, reduksi atau reaksi fotolisis turunan ftalimida, dan siklisasi gugus *ortho* dari turunan asam benzoat. Zhang *et al.* (2017) sendiri melakukan sintesis turunan 3-hidroksiisoindolinon dengan reaksi domino terkatalisasi trietilamin dengan bahan ftalimidomalonat dan alkuna teraktivasi. Viña *et al.* (2009) melakukan sintesis senyawa turunan 3-hidroksiisoindolinon melalui reaksi adisi nukleofilik antara amina primer dan senyawa turunan ftalida dengan iradiasi gelombang mikro. Reaksi adisi nukleofilik memungkinkan jalur sintesis yang cepat, efisien, dan sederhana.

Berdasarkan studi literatur, sintesis 3-hidroksiisoindolinon melalui reaksi adisi nukleofilik antara amina primer dan turunan ftalida menggunakan radiasi ultrasonik belum pernah dilaporkan. Milovanović *et al.* (2020) mengatakan bahwa iradiasi ultrasonik atau metode sonokimia telah menjadi metode sintesis senyawa organik yang efisien dan hijau. Dibandingkan dengan metode sintesis tradisional, metode sonokimia memiliki beberapa kelebihan yakni murah, cepat, tidak memerlukan katalis, serta memiliki selektivitas, rendemen, dan kemurnian produk yang tinggi. Oleh karena itu, metode sonokimia sesuai dengan prinsip kimia hijau.

Salah satu faktor yang mempengaruhi sintesis 3-hidroksiisoindolinon melalui reaksi adisi nukleofilik adalah nukleofilisitas dari amina primer. Nukleofilisitas dari amina primer dapat dipengaruhi oleh, efek induksi, efek elektromerik, efek resonansi, dan hiperkonjugasi. McMurry (2016), mengatakan efek induksi merupakan pergeseran elektron pada ikatan σ karena elektronegativitas atom tetangga. Terdapat dua jenis efek induksi, yaitu efek induksi negatif (-I) dan efek induksi positif (I+). Efek induksi positif terjadi karena atom cenderung memberikan elektronnya ke atom yang lebih elektronegatif, dan efek induksi negatif terjadi karena atom cenderung menarik elektron. Efek induksi negatif (I-) akan mengurangi nukleofilisitas suatu senyawa (Banert and Seifert, 2019)



Gambar I.2 Retrosintesis 3-benzil-3-hidroksiisoidolinon

Berdasarkan penjelasan di atas, pada penelitian ini akan dilakukan reaksi sintesis turunan 3-hidroksiisoidolinon, yakni 3-benzil-3-hidroksiisoidolinon, melalui reaksi adisi nukleofilik dan iradiasi ultrasonik. Berdasarkan analisis retrosintesis pada Gambar I.2, turunan senyawa 3-hidroksiisoidolinon akan didapatkan dengan mereaksikan 3-benziliden-1-ftalida dengan amina primer. Pada penelitian ini, akan dipelajari pengaruh metode sintesis dan efek induksi dari amina primer pada sintesis turunan 3-hidroksiisoidolinon dengan metode sonokimia.

I.2 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah :

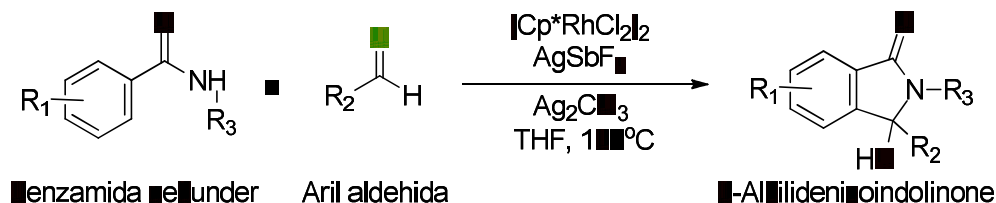
1. Melakukan sintesis senyawa turunan 3-hidroksiisoidolinon melalui reaksi adisi nukleofilik dari 3-benziliden-1-ftalida dan amina primer melalui metode pemanasan dan sonokimia; dan
2. Mengetahui pengaruh nukleofilisitas amina primer terhadap sintesis turunan 3-hidroksiisoidolinon dengan metode sonokimia.

I.3 Manfaat Penelitian

Manfaat pada penelitian ini adalah :

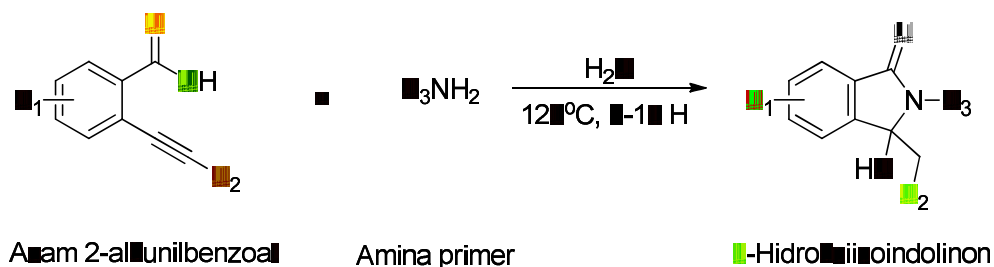
1. Memberikan metode alternatif yang efisien dalam sintesis senyawa turunan 3-hidroksiisoidolinon ; dan
2. Memberikan kontribusi dalam sintesis kimia organik baik dari segi ilmu pengetahuan dan teknologi.

Pada Gambar II.3, Sharma *et al.* (2012) mereaksikan benzamida sekunder dan aril aldehida dengan katalis rhodium, menghasilkan 3-hidroksiisoindolinon. Kelemahan dari reaksi ini adalah menggunakan rodium yang harganya mahal. Metode ini kemudian dikembangkan lebih lanjut oleh Yu *et al.* (2013) dengan mengganti katalis rodium dengan katalis paladium. Kelemahan reaksi tersebut adalah menggunakan temperatur yang ekstrem.

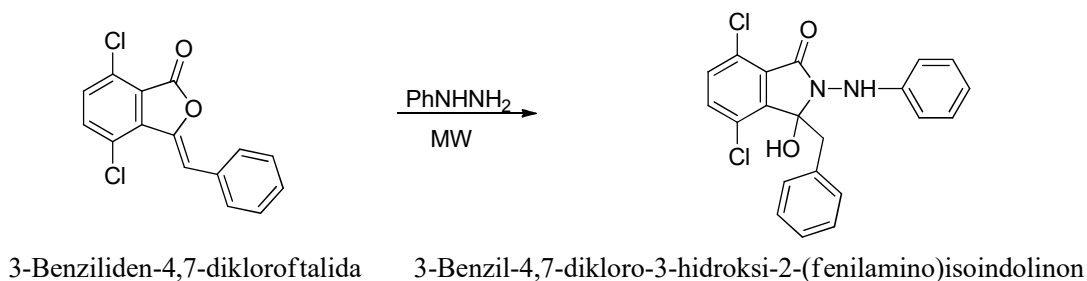


Gambar II. 3 Sintesis 3-hidroksiisoindolinon (Sharma *et al.*, 2012)

Pada Gambar II.4 Li *et al.* (2019) telah melakukan sintesis 3-hidroksiisoindolinon dengan pereaksi turunan asam alkunil karboksilat dan amina primer dalam reaksi satu langkah tanpa katalis. Reaksi ini membutuhkan pelarut H₂O dan berjalan pada temperatur 120 °C. Kelemahan dari reaksi ini adalah membutuhkan temperatur yang tinggi dan memerlukan waktu yang lama.



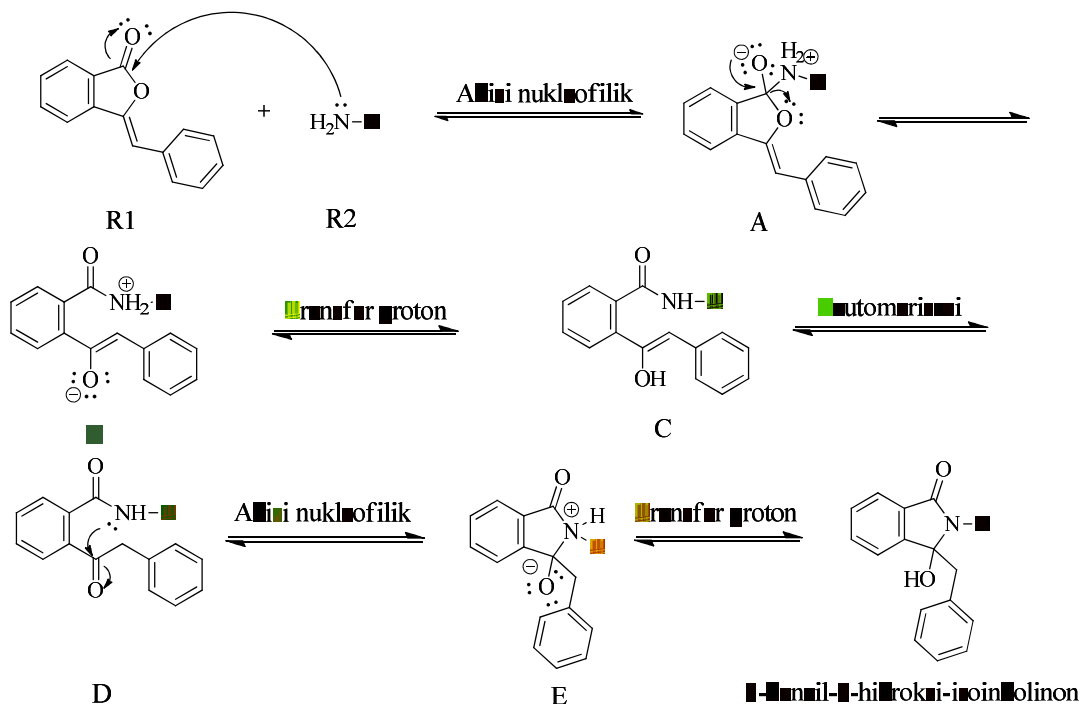
Gambar II. 4 Sintesis 3-hidroksiisoindolinon (Li *et al.*, 2019)



Gambar II. 5 Sintesis 3-hidroksiisoindolinon (Viña *et al.*, 2009)

Vaña *et al.* (2009) melakukan sintesis 3-hidroksiisoinolinon dengan metode adisi nukleofilik menggunakan reaktan berupa turunan 3-benzilidenftalida dan amina primer dengan iradiasi gelombang mikro (Gambar II.5). Metode ini dianggap lebih efektif, efisien, cepat, dan bahan dasar yang mudah diperoleh.

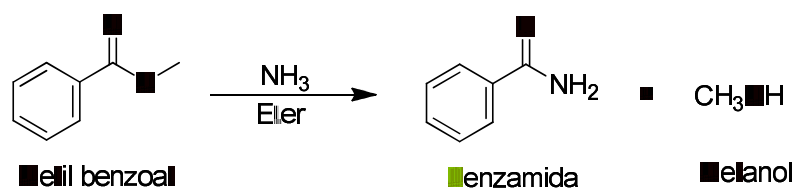
Mekanisme reaksi adisi nukleofilik antara benziliden-1-ftalida dan amina primer ditunjukkan pada Gambar II.6. Pasangan elektron bebas pada amina primer menyebabkan berperan sebagai nukleofil. Amina primer mengadisi karbonil lakton pada benziliden-1-ftalida dan akan menghasilkan zat antara amida enol (C) dan kemudian mengalami tautomerisasi menghasilkan struktur amida keto (D) yang lebih stabil. Struktur keto-amida akan mengalami siklisasi intermolekuler antara nitrogen amida dan karbonil keton, membentuk cincin laktam. Reaksi tersebut kemudian akan menghasilkan senyawa 3-benzil-3-hidroksiisoinolinon. (Salimah 2021)



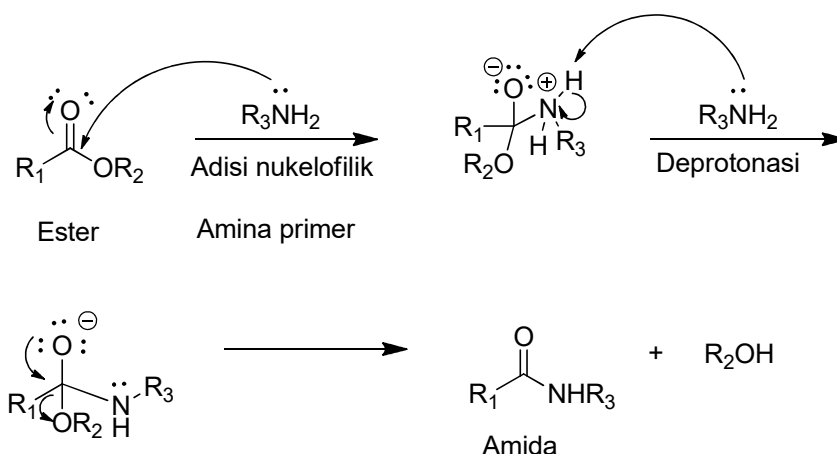
Gambar II. 6 Mekanisme reaksi adisi nukleofilik antara benziliden-1-ftalida dan amina primer

II.1.2 Reaksi adisi nukleofilik

Reaksi adisi nukleofilik merupakan reaksi utama yang terjadi pada gugus karbonil. Ester dapat direaksikan dengan amonia atau amina untuk menghasilkan amida seperti pada Gambar II.7, reaksi ini disebut aminolisis (McMurry, 2016) dengan mekanisme reaksi seperti pada Gambar II.8. Reaksi adisi nukleofilik dapat dilakukan pada senyawa turunan asam karboksilat dan amina (Santos *et al.*, 2020), dan memungkinkan dilakukan pada sintesis 3-hidroksiisoindolinon.

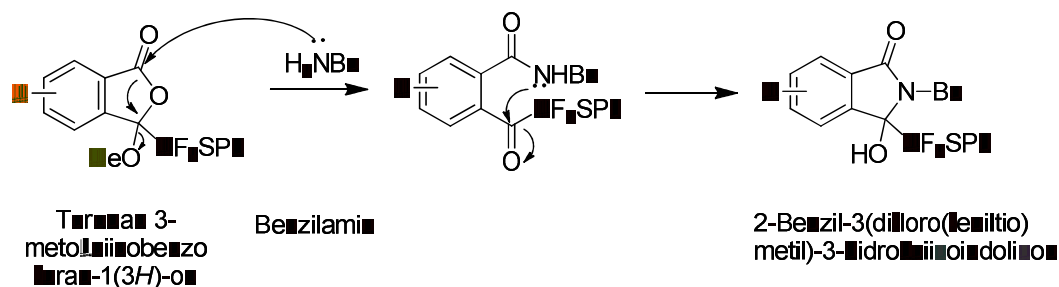


Gambar II. 7 Reaksi aminolisis (McMurry, 2016)



Gambar II. 8 Mekanisme reaksi aminolisis (McMurry, 2016)

Pharikronburee *et al.* (2013) melaporkan sintesis turunan 3-hidroksiisoindolinon melalui reaksi adisi nukleofilik antara turunan 3-metoksiisobenzofuran-1(3*H*)-on dan benzilamin. Pada Gambar II.9 pasangan elektron bebas pada atom N di benzilamin menyerang gugus karboksil pada γ -laktam, sehingga terjadi reaksi adisi nukleofilik dan menghasilkan ketoamida. Dari ketoamida yang dihasilkan, reaksi adisi nukleofilik intermolekuler akan terjadi dan menghasilkan turunan 3-hidroksiisoindolinon.



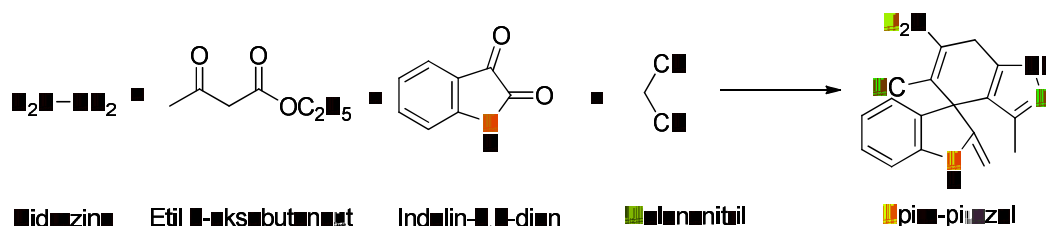
Gambar II. 9 Reaksi adisi nukleofilik (Pharikronburee *et al.*, 2013)

II.1.3 Metode sonokimia

Metode sonokimia merupakan metode sintesis senyawa kimia dengan bantuan gelombang ultrasonik. Menurut Bandyopadhyay *et al.* (2012), metode sonokimia merupakan pendekatan yang baik menuju kimia hijau, reaksi sonokimia menghasilkan persen hasil produk yang lebih tinggi dengan waktu reaksi yang lebih singkat. Dibandingkan dengan metode sintesis tradisional, sonokimia memiliki kelebihan berupa murah dan cepat, tidak memerlukan katalis, memiliki selektivitas, rendemen dan kemurnian produk yang tinggi. Oleh karena itu, metode sonokimia sesuai dengan prinsip kimia hijau.

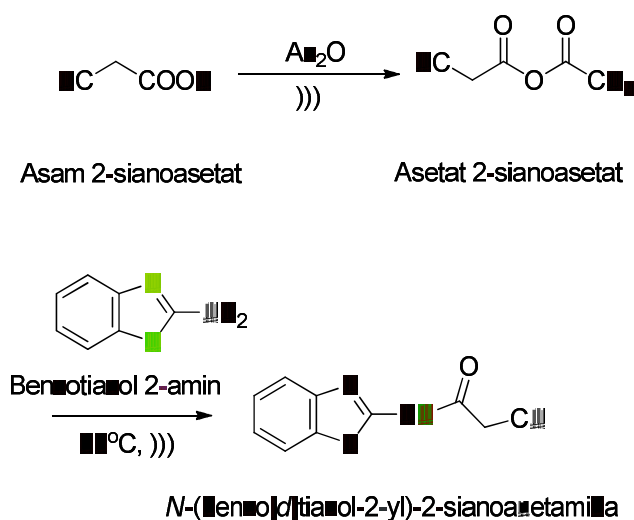
Menurut Tantriasa *et al.* (2019), iradiasi gelombang ultrasonik menghasilkan lingkungan lokal yang ekstrem dan dapat mengaktivasi molekul. Menurut Zou *et al.* (2012) cairan yang diiradiasi dengan gelombang ultrasonik, akan mengalami fenomena yang dinamakan kavitasi. Kavitasi menghasilkan lingkungan mikroskopis lokal dengan tekanan dan temperatur tinggi yang dapat menginduksi keadaan optimal untuk terjadinya reaksi. Oleh karena itu, iradiasi gelombang ultrasonik dapat mempercepat jalannya reaksi.

Zou *et al.* (2012) melaporkan keunggulan metode sonokimia dibandingkan metode pengadukan pada sintesis senyawa turunan spiro-pirazol melalui reaksi *one-pot* multikomponen (Gambar II.10). Kedua reaksi dilakukan pada temperatur ruang dan didapatkan persen hasil reaksi sebesar 49% dan 84% untuk metode pengadukan dan metode sonokimia berturut-turut.



Gambar II. 10 Sintesis turunan spiro-pirazol (Zou *et al.*, 2012)

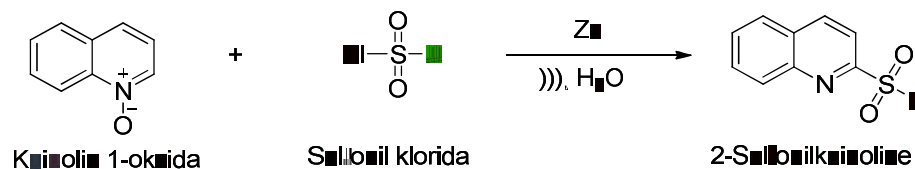
Ibrahim *et al.* (2018) melaporkan keunggulan metode sonokimia dibandingkan metode pemanasan konvensional pada sintesis turunan benzotiazol (Gambar II.11). Kedua reaksi dilakukan pada temperatur 80 °C dan reaksi melalui metode sonokimia berhasil diselesaikan dengan waktu 20 menit dengan persen hasil 85%, sementara reaksi melalui metode pemanasan diselesaikan dengan waktu 120 menit dengan persen hasil 67%. Hal ini membuktikan keunggulan reaksi dengan metode sonokimia dalam mempersingkat waktu reaksi.



Gambar II. 11 Sintesis turunan benzotiazol (Ibrahim *et al.*, 2018)

Xie *et al.* (2017) melaporkan sintesis turunan 2-sulfonilkuinolin dalam pelarut air dan diiradiasi gelombang ultrasonik selama 25 menit didapatkan persen hasil sebesar 88% (Gambar II.12). Dalam penelitiannya dilaporkan kondisi reaksi yang sama dengan metode pemanasan pada 40 °C selama 8 jam didapatkan persen

hasil sebesar 67%. Reaksi dengan metode sonikasi dapat mempersingkat waktu reaksi dan meningkatkan persen hasil.



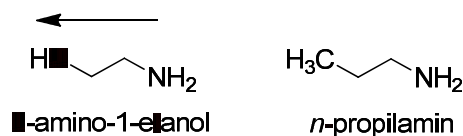
Gambar II. 12 Sintesis turunan 2-sulfonilkuinolin (Xie *et al.*, 2017)

II.1.4 Nukleofilisitas dalam sintesis senyawa organik

Nukleofilisitas mengukur kemampuan suatu nukleofil untuk bereaksi dengan pusat atom yang kekurangan elektron (Savin, 2014). Dalam reaksi adisi nukleofilik, nukleofil bertindak sebagai penyerang gugus karbonil. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi nukleofilisitas suatu senyawa, di antaranya elektronegativitas, pelarut yang digunakan (Savin, 2014), dan efek induksi dan hambatan sterik (Otero *et al.*, 2007).

Atom dengan elektronegativitas tinggi adalah nukleofil yang buruk, karena kecenderungan atom untuk menarik elektron. Semakin tinggi elektronegativitas, nukleofilisitas akan menurun (Savin, 2014).

Penambahan gugus penarik elektron atau gugus pemberi elektron pada suatu senyawa dapat menghasilkan efek induksi. Efek induksi negatif (I-) terjadi pada penambahan gugus penarik elektron. Efek induksi negatif dapat mengurangi nukleofilisitas, sehingga rendemen dari suatu reaksi akan lebih rendah (Banert and Seifert, 2019). Menurut *database* nukleofilisitas Mayr, nukleofilisitas 2-amino-1-etanol dan *n*-propilamin berturut-turut adalah sebesar 13,23 dan 13,41 (Phan *et al.*, 2006), nukleofilisitas 2-amino-1-etanol lebih rendah dibandingkan nukleofilisitas *n*-propilamin karena keberadaan gugus hidroksi yang bersifat sebagai penarik elektron.



Gambar II. 13 Atom oksigen menarik kerapatan elektron ke dirinya

Pelarut yang digunakan dalam reaksi juga memiliki dampak pada nukleofilisitas. Pelarut polar protik seperti air atau metanol dapat berinteraksi dengan nukleofil melalui ikatan hidrogen, sehingga molekul pelarut dapat membentuk lapisan yang melindungi reaktan dari nukleofil dan mengurangi nukleofilisitas (Savin, 2014).

II.2 Perumusan Hipotesis dan Rancangan Penelitian

II.2.1 Perumusan Hipotesis I

Dasar Pemikiran 1

Vina *et al.* (2009) melakukan sintesis turunan 3-hidroksiisindolinon dengan melalui reaksi adisi nukleofilik antara turunan benzalftalida dengan amina primer dengan metode iradiasi gelombang mikro. Menurut Zou *et al.* (2012) cairan yang diiradiasi dengan gelombang ultrasonik, akan mengalami fenomena kavitasi sehingga menghasilkan lingkungan mikroskopis lokal dengan tekanan dan temperatur tinggi yang dapat menginduksi keadaan optimal untuk terjadinya reaksi. Xie *et al.* (2017) melaporkan sintesis dengan metode sonokimia menghasilkan persen hasil yang lebih besar dan waktu yang diperlukan lebih singkat dibandingkan dengan metode pemanasan.

Hipotesis 1

Jika reaksi adisi nukleofilik antara benziliden-1-ftalida dan triptamin dilakukan dengan metode sonokimia maka, waktu reaksi yang dibutuhkan akan lebih singkat dan persen hasil akan lebih besar dibandingkan metode pemanasan.

II.2.2 Perumusan Hipotesis II

Dasar Pemikiran 2

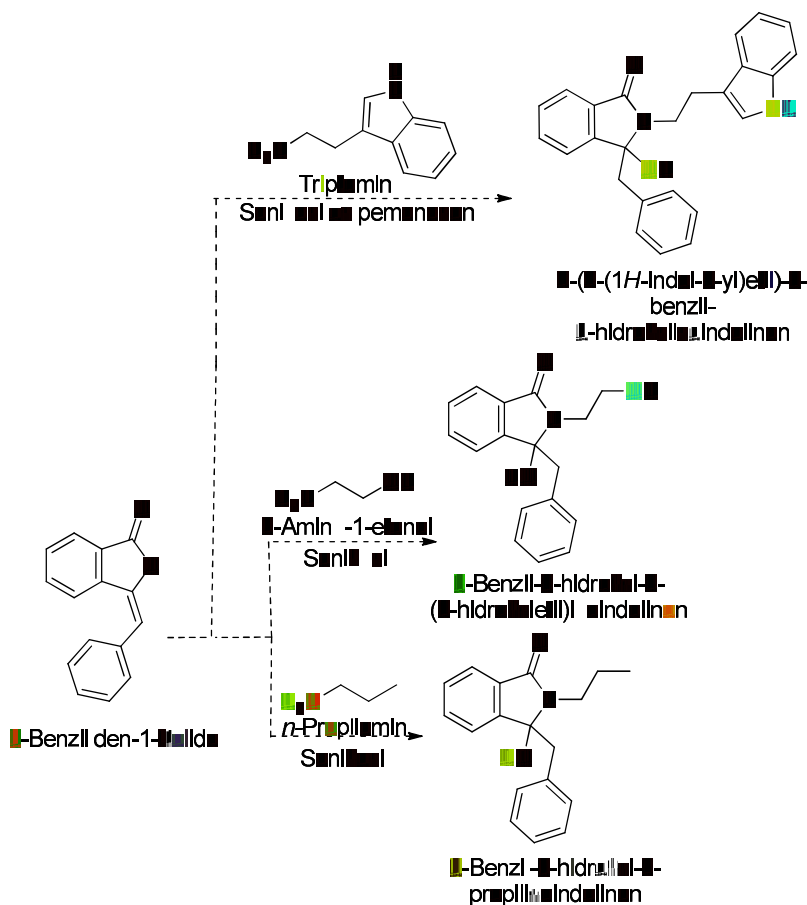
Nilai nukleofilisitas *n*-propilamin lebih besar dibandingkan nukleofilisitas 2-amino-1-etanol (Phan *et al.*, 2006). Penambahan gugus penarik elektron atau gugus pemberi elektron pada suatu senyawa dapat menghasilkan efek induksi. Efek induksi negatif (I-) terjadi pada penambahan gugus penarik elektron. Efek induksi negatif dapat mengurangi nukleofilisitas, sehingga rendemen dari suatu reaksi akan lebih rendah (Banert and Seifert, 2019).

Hipotesis 2

Jika adanya gugus pendorong elektron dapat meningkatkan nukleofilisitas amina primer, maka *n*-propilamin akan menghasilkan turunan 3-hidroksiisoindolinon dengan persen hasil lebih tinggi dibandingkan dengan 2-amino-1-etanol.

II.2.3 Rancangan Penelitian

Hipotesis yang telah dikemukakan dibuktikan dengan serangkaian tahapan penelitian. Hipotesis pertama dibuktikan dengan membandingkan reaksi adisi nukleofilik antara 3-benziliden-1-ftalid dan triptamin melalui metode sonikasi dan metode pemanasan. Hipotesis kedua dibuktikan dengan membandingkan persen hasil reaksi benziliden-1-ftalida dan *n*-propilamin dengan benziliden-1-ftalida dan 2-amino-1-etanol. Reaksi dilakukan dengan pelarut *iso*-propanol. Produk yang dihasilkan dielusidasi dengan $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS, dan FTIR.



Gambar II. 14 Rancangan Penelitian

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 2-amino-1-etanol, *n*-propilamin, triptamin, *iso*-propanol, amonium klorida (NH₄Cl), natrium klorida (NaCl), natrium sulfat (Na₂SO₄) anhidrat, etil asetat, *n*-heksana, diklorometana (DCM), Kromatografi Lapis Tipis (KLT) silika gel 60 F₂₅₄, silika gel 60. Bahan tersebut didapatkan dari Merck dengan kualitas pro-analisis. Selain itu, digunakan juga 3-benziliden-1-ftalid yang diperoleh dari penelitian sebelumnya (Hapsari, 2019).

III.2 Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah peralatan gelas laboratorium, pengaduk magnet, penutup karet, *Syringe*, sonikator Branson 1210E-DTH (40 kHz, 143 W), evaporator, dan alat timbang elektrik. Analisis senyawa digunakan instrumen yaitu dengan titik lebur (Electrothermal 9100), *Fourier Transform Infra Red Spectrophotometer* (FTIR, Shimadzu Prestige), *¹H-Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer* (¹H-NMR, JEOL 500 MHz), *¹³C-Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer* (¹³C-NMR, JEOL 125 MHz), dan *High Resolution Mass Spectrometer* (HRMS SYNAPT G2 HDMS Mass Spectrometer (Waters)).

III.3 Prosedur Penelitian

Senyawa 3-benziliden-1-ftalida (110 mg, 0,5 mmol, 1 ekuiv.) dilarutkan dalam *iso*-propanol (2 mL) di dalam labu alas bulat. Ke dalam campuran ditambahkan amina primer (1 mmol, 2 ekuiv.). Labu alas bulat ditutup dengan penutup karet dan campuran direaksikan dengan metode sesuai dengan Tabel III.1 hingga spot 3-benziliden-1-ftalida hilang di KLT. Proses reaksi dihentikan dengan penambahan etil asetat (5 mL) dan NH₄Cl jenuh (5 mL) yang diaduk selama 10 menit. Campuran reaksi diekstraksi dengan etil asetat (3×10 mL). Lapisan organik dicuci dengan NaCl jenuh, dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrat, dan dievaporasi. Produk kotor dimurnikan dengan kromatografi kolom. Produk dikarakterisasi dengan uji titik lebur, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS, dan FTIR,.

Tabel III. 1 Kondisi reaksi sintesis turunan 3-benzil-3-hidroksiisoindolinon

No	Variasi Amina	Kuantitas (1 mmol)	Metode	Temperatur (°C)	Waktu (Jam)
1	Triptamin	0,16 g	Pemanasan	50	5
2	Triptamin	0,16 g	Sonikasi	30	1
3	2-Amino-1-etanol	0,06 mL	Sonikasi	30	1
4	<i>n</i> -Propilamin	0,08 mL	Sonikasi	30	1