

**SINTESIS 7-FORMILINDOL SEBAGAI BAHAN DASAR
PEMBENTUK KATALIS EPOKSIDASI BARU**
(Synthesis Of 7-Formylindole As Precursor Of New Epoxidation Catalysts)

H. Hayat Sholihin
Jurusan Pendidikan Kimia UPI

ABSTRACT

Manganese (III) salen complexes have been reported as epoxidation catalysts. It is caused a major breakthrough in the enantioselective epoxidation of alkenes into epoxide compounds. This catalyst was synthesized from salicylaldehyde derivatives. Based on the structure, salicylaldehyde is an isosteric nature of 7-formylindole, consequently opened the door to an array of fascinating and versatile ligand systems, and offer tremendous scope for molecular design, because of the greatly enhanced capacity for substitution of indoles compared with phenols. Initial target of the project to synthesize of 7-formylindole. There are numerous strategies and methods to achieve the target molecules. Further study of reaction mechanism of a useful target compound could be explained and developed as a new class of catalyst.

Key word: Epoxidation catalyst, indole, organometal catalyst.

PENDAHULUAN

Pada tahun 1994 Eric N. Jacobsen berhasil dengan sukses mempublikasikan bahwa kompleks mangan (III) salen merupakan suatu katalis epoksidasi baru yang telah berhasil mengubah fenomena baru dalam oksidasi selektif alkena menjadi senyawa epoksida (Jacobsen, E.N., 1994). Karena keberhasilan katalis epoksidasi, maka katalis turunan salisilaldehida ini terpilih sebagai “**The Fluka Reagent of the Year in 1994**” (Jacobsen, E.N., dan Larrow, J.F., 1994).

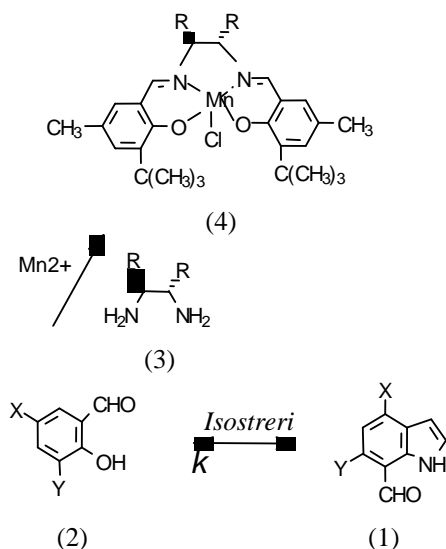
Indol merupakan senyawa yang mudah diperoleh dari isolasi sisa minyak bumi yang melimpah di Indonesia ini. Demikian juga tanah air kita sangat kaya dengan bermacam-

^{*)} Reviewer: Gebi Dwiyantri,
Jurusan Pendidikan Kimia
FPMIPA UPI

macam alkena yang tersebar pada sumber bahan alam, tumbuhan yang beraneka ragam, sehingga bahan ini sangat mudah dan murah untuk diperoleh. Penelitian ini merupakan tahap awal dalam mendisain katalis baru dari turunan indol, karena dilihat dari strukturnya indol ini merupakan isosterik dengan salisilaldehida. Sehingga perbandingan antara struktur indol dengan struktur salisilaldehida (2-formilfenol) sangat menarik untuk diteliti.

TINJAUAN PUSTAKA

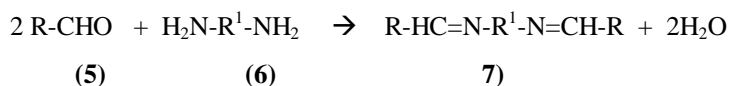
Dilihat dari strukturnya, katalis kompleks mangan (III) salen (4), merupakan hasil kordinasi antara ligan salisilaldehida (2-hidroksibenzaldehida) (2) dengan senyawa diamine (3) dan ion mangan. Ion mangan terikat secara kordinasi dengan hasil perolehan sepasang elektron dari atom O (dari gugus hidroksi) yang sudah terprotonasi terlebih dahulu. Ion mangan juga masih mengikat sisa garam secara ionik sehingga ion ini bervalensi (III). Dalam gugus aldehida terdapat ikatan antara -CHO, sehingga karena keelektronegatifan O, elektron akan tertarik ke arah O sehingga kerapatan elektron pada atom karbon (C) akan berkurang yang akibatnya menjadi lebih relatif positif. Dengan adanya amina yang mengandung sepasang elektron bebas, dapat didonorkan pada atom C yang relatif positif, akibatnya terjadi reaksi eliminasi dengan melepaskan molekul air, membentuk senyawa imina yang mempunyai ikatan rangkap antara atom C dengan N (>C=N-), dalam senyawa kompleks mangan (III) salen (4). Secara sistematis, skema sintesis kompleks mangan (III) salen ini dapat dilihat pada skema 1 di bawah ini.



Skema 1. Sintesis mangan (III) salen dari salisilaldehida

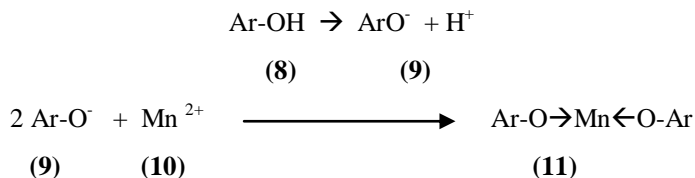
Dilihat dari strukturnya, salisaldehida (2) merupakan isosterik dengan 7-formylaldehida (1), sehingga struktur kimia indol sangat tertarik untuk diteliti reaksi-reaksinya dalam pembentukan senyawa kompleks dalam aplikasinya sebagai katalis.

Reaksi reaksi yang terlibat dalam sintesis ini meliputi reaksi Schiff-base. Bila dua molekul senyawa aldehida (5) direaksikan dengan satu molekul senyawa diamina seperti etilendiamine, propilendiamina, benzendiamina (6) akan diperoleh suatu senyawa dimer diiminilalkana (7), seperti terlihat dalam reaksi 1 di bawah ini.



Reaksi 1. Reaksi antara 2 molekul aldehida dengan 1 molekul diamina menghasilkan senyawa dimer diiminilalkana

Reaksi berikutnya adalah reaksi pada gugus hidroksi (ArOH) (8) yang mempunyai 2 pasang elektron bebas pada atom O-nya. Bila gugus ini terdepotonasi atau melepaskan ion H^+ akan menghasilkan ion alkoksi (9) yang mempunyai 3 pasang elektron bebas. Bila gugus alkoksi yang kaya akan elektron ini bereaksi dengan ion logam-logam transisi, misalnya ion mangan (Mn^{2+}) (10) yang mempunyai orbital kosong pada orbital d, maka akan bereaksi dan terikat secara kordinasi dengan perolehan sepasang elektron dari atom O^- itu, menjadi senyawa kompleks mangan (III) (11), seperti terlihat pada reaksi 2 di bawah ini.



Reaksi 2. Reaksi kordinasi antara fenol dengan ion mangan menghasilkan senyawa kompleks

Senyawa yang terbentuk merupakan senyawa kompleks netral, karena ion mangan yang teroksidasi ini masih mengikat sisa garam secara ionik dengan bermuatan atau bervalensi (III), setelah direaksikan dengan ion lain untuk membentuk senyawa netral, misalnya litium klorida (LiCl).

METODE PENELITIAN

Prosedur umum sintesis turunan indol

Campuran senyawa anilin (1 mmol), turunan formilindol (1 mmol) dan natrium bikarbonat (2 mmol) dalam etanol kering (100 ml) direfluks selama 24 jam. Produk yang diharapkan adalah turunan indol akan diperoleh sebagai endapan putih sesudah campuran reaksi didinginkan. Produk yang murni dapat diperoleh lebih lanjut dengan proses rekristalisasi menggunakan etanol atau etil asetat.

Prosedur umum reaksi formilasi

Senyawa indol (1 mmol) dilarutkan dalam dimetilformida (DMF) kering sesedikit mungkin (1 ml), kemudian simpan dalam penangas es untuk memperoleh suhu rendah (0-5°C). Fosforil klorida (2 mmol) juga dilarutkan dalam dimetilformida (1 ml), kemudian juga didinginkan dalam penangas es. Campurkan kedua larutan dingin itu dengan cara penambahan larutan fosforil klorida sedikit demi sedikit kepada larutan dingin indol, sambil terus dikocok. Biarkan reaksi berlangsung selama 1 jam dalam penangas es, kemudian dilanjutkan selama 3 jam pada suhu kamar. Campuran reaksi kemudian dituangkan pada air dingin yang berisi es, maka akan terbentuk endapan kuning. Kumpulkan dan keringkan endapan itu, kemudian murnikan dengan cara rekristalisasi, maka akan diperoleh senyawa murni 7 formilindol.

Prosedur umum sintesis ligan

Campuran indol (2,0 mmol), 1,2-diamine berlebih (2 X 2,0 mmol), serta molecular sieve ukuran 4A (1 gram) yang telah diaktifkan/dipanaskan dalam benzena kering (anhydrous benzena), dimasukkan kedalam labu dasar bulat yang kering ukuran 250 ml. Pada alat tersebut dimasukkan magnetic stirrer untuk pengocok, kemudian dihubungkan dengan alat kondensor yang dilengkapi dengan lubang pengaliran agar bisa dialiri gas nitrogen. Larutan dipanaskan dengan cara direfluks, dengan atmosfer gas nitrogen selama waktu tertentu. Lamanya reaksi sampai sempurna dimonitor dengan cara khromatografi lempeng tipis (KLT) dengan diklorometane sebagai eluen.

Produk yang diharapkan diperoleh dengan cara menyaring endapan yang terjadi selama pemanasan, kemudian pendinginan agar diperoleh endapan berikutnya. Pemurnian produk dilakukan dengan cara rekristalisasi dengan campuran diklorometan dan eter sebagai pelarut.

Prosedur umum sintesis senyawa kompleks

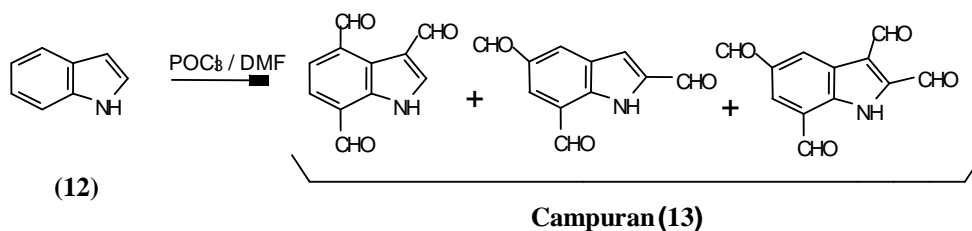
Campuran ligan (1,0 mmol) dan ion logam asetat (1,0 mmol) dalam dimetil formida kering (25 ml), dikocok dan dipanaskan pada suhu 100°C untuk waktu tertentu. Senyawa kompleks diperoleh berupa endapan yang terjadi ataupun kristal sesudah penguapan pelarutnya dengan destilasi tekanan rendah. Khusus untuk mangan asetat perlu ditambahkan litium klorida sebanyak (1,0 mmol) sesudah reaksi berlangsung selama 1 jam.



HASIL DAN PEMBAHASAN

Reaksi Vilsmeier-Haack merupakan salah satu reaksi formilasi, atau substitusi elektrofilik gugus aldehyd pada senyawa aromatik. Reaksi ini sangat efektif dan efisien dengan cara mereaksikan senyawa aromatik dengan campuran fosforil klorida (POCl_3) dan N,N-dimetilformida (DMF) atau yang disebut dengan peraksi Vilsmeier. Dalam prosesnya terbentuk garam kloroiminium, yang kemudian menyerang nukleofil dari pereaksi lainnya.

Pada waktu mereaksikan senyawa indol (**12**) dengan pereaksi Vilsmeier-Haack itu, ternyata gugus formil bisa masuk ke semua arah, tidak hanya ke posisi -7 saja, sehingga memberikan produk campuran (**13**) seperti terlihat dalam reaksi 3 di bawah ini.



Reaksi 3. Reaksi formilasi indol dengan pereaksi Vielsmeier

Terjadinya berbagai produk campuran (**13**) ini terlihat pada waktu memonitor reaksi dengan kromatografi lempeng tipis (KLT) yang memberikan beberapa titik komponen yang banyak. Demikian juga pada waktu isolasi dan pemurnian sangat sulit untuk dipisahkannya.

Untuk menanggulangi terjadinya formilasi pada semua posisi indol, maka posisi-posisi indol tertentu harus dideaktifasikan, kemudian sekaligus mengaktifasi hanya posisi 7, yaitu dengan cara mensubstitusi dengan gugus lain.

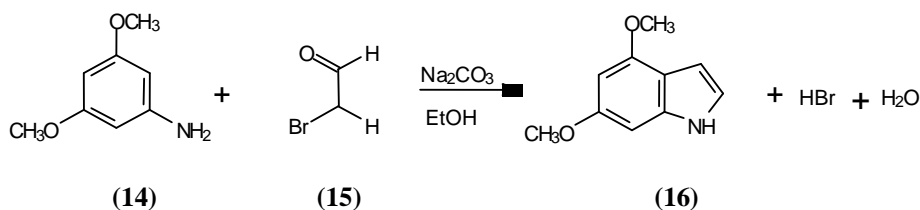
Gugus fungsional yang menambah aktifasi inti benzena adalah amina ($-\text{NH}-\text{R}$), hidroksi ($-\text{OH}$), alkoksi ($-\text{OR}$), amida ($-\text{NHCOR}$). Sedangkan gugus lain yang mendeaktifasi inti benzena diantaranya adalah gugus nitro ($-\text{NO}_2$), sianida ($-\text{CN}$), formil ($-\text{CHO}$) dan yang lainnya. Untuk keperluan ini maka gugus fungsi yang dipakai adalah gugus metoksi ($-\text{OCH}_3$), karena sifat gugus metoksi sebagai pelepas elektron dapat mengaktifasi posisi 7, kemudian dapat bereaksi sebagai elektrofil dalam formilasi Vielsmier.

Reaksi metoksilasi indol dengan metanol untuk memperoleh senyawa 4,6-dimetoksiindol tidak dapat diperoleh senyawa yang diharapkan dengan baik, karena gugus metoksi dapat tersubstitusi pada semua posisi, sehingga diperoleh campuran yang sangat kompleks.

Untuk memperoleh posisi 7 yang reaktif, maka pada posisi 4 dan 6 harus disubstitusi dengan gugus penolak elektron, sehingga elektron akan tertolak pada posisi 7 untuk selanjutnya bermuatan negatif dan bersifat nukleofil. Salah satu gugus fungsi yang bersifat

sebagai penolak elektron adalah gugus metoksi (-OCH₃). Jadi strategi pertama yang harus dilaksanakan adalah mensintesa senyawa 4,6-dimetoksiindol.

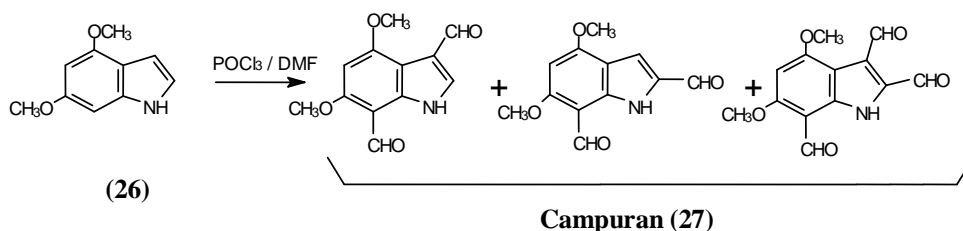
Untuk mensintesis senyawa 4,6-dimetoksiindol (**16**) dipakai metoda sintesis dengan memodifikasi prosedur yang telah dilaporkan oleh Nordlander, yaitu dengan cara mereaksikan 3,5-dimetoksianilin (**14**) (1 mmol), α -bromoasetaldehyda (**15**) (1 mmol), dan natrium karbonat berlebih (2 mmol) dalam etanol kering (100 ml) kemudian direfluks selama 24 jam. Pada waktu pendinginan campuran reaksi akan menghasilkan produk 4,6-dimetoksiindol (**16**) yang diperoleh sebagai endapan putih. Reaksi yang berlangsung seperti tercantum pada reaksi 4 di bawah ini.



Reaksi 4. Reaksi pembentukan 4,6-dimetoksiindol

Namun sayang pada waktu reaksi formilasi berikutnya, gugus formil selain masuk ke posisi 7 juga bisa masuk ke posisi 2 dan 3, karena posisi ini masih belum tersubstitusi. Sementara pada posisi 5 tidak memperlihatkan adanya hasil substitusi dengan gugus formil, karena adanya 2 gugus metoksi yang terikat pada posisi 4 dan 6 telah mendeaktifasi posisi 5 tersebut.

Dari reaksi antara 4,6-dimetoksi indol (**16**) dengan pereaksi Vilsmeier diperoleh campuran formilasi (**17**) yang sulit untuk dipisahkannya. Reaksi yang berlangsung terlihat pada reaksi 5 di bawah ini.

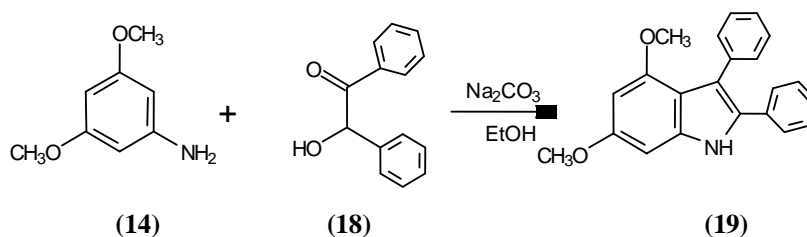


Reaksi 5. Reaksi formilasi 4,6-dimetoksiindol dengan pereaksi Vilsmeiers

Bukti adanya hasil formilasi campuran ini terlihat pada monitor kromatografi lempeng tipis yang memberikan beberapa titik noda. Juga pada proton NMR tidak memberikan hidrogen 2 dan hidrogen 3 yang telah tersubstitusi oleh gugus formil, yang memberikan beberapa puncak formil pada geseran antara 10,10 – 10,50 ppm. Sedangkan hidrogen pada posisi 5 (indol H5) terlihat pada δ 6,14 ppm dengan puncak singlet.

Untuk menanggulangi masalah ini, maka strategi berikutnya adalah harus mensintesis indol yang sudah tersubstitusi pada posisi 2 dan 3. Untuk keperluan ini maka 3,5-dimetoksianilin (**14**) harus direaksikan dengan asetaldehida yang telah tersubstitusi pada kedua atom C nya dengan gugus lain, misalnya 1,2-disubstitusi α -hidroksiasetaldehida. Salah satu senyawa itu adalah benzoin atau 1-hidroksi-1,2-difenilasetaldehida (**18**), sehingga hasil reaksinya diharapkan akan diperoleh senyawa 4,6-dimetoksi-2,3-difenilindol (**19**).

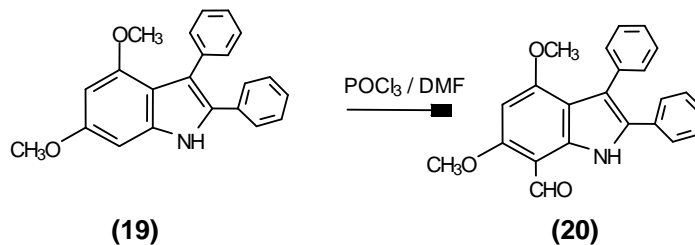
Senyawa difenilindol (**19**) ini diperoleh dari reaksi antara 3,5-dimetoksianilin (**14**) (1 mmol), benzoin (**18**) (1 mmol) dan natrium bikarbonat (2 mmol) dalam etanol kering (100 ml) direfluks selama 24 jam. Produk yang diharapkan diperoleh sebagai endapan putih sesudah campuran reaksi didinginkan, seperti terlihat pada reaksi 6 di bawah ini.



Reaksi 9. Reaksi pembentukan 4,6-dimetoksi-2,3-difenilindol

Terjadinya produk substitusi 2,3 ini diperlihatkan pada spektrum proton NMR dengan hilangnya hidrogen pada posisi 2 dan 3 yang diganti dengan puncak multiplet dari 10 proton yang mempunyai 2 gugus benzena, pada geseran antara 7,11 – 7,36 ppm.

Pada reaksi formilasi senyawa 4,6-dimetoksi-2,3-difenilindol (**19**) dengan fosforilklorida (POCl_3/DMF) diperoleh senyawa 7-formil-4,6-dimetoksi-2,3-difenilindol (**20**) dengan randemen 86%, seperti terlihat pada reaksi 7 di bawah ini.



Reaksi 7. Reaksi formilasi 4,6-dimetoksi-2,3-difenilindol dengan pereaksi Vilsmeier

Terbentuknya produk hasil formilasi ini terbukti dengan adanya puncak proton formil pada geseran 10,28 ppm. Dengan terbentuknya senyawa 7-formil indol ini akan berlanjut pada tahap berikutnya yaitu pembentukan ligan dan senyawa kompleks.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diberikan beberapa kesimpulan:

1. Senyawa indol yang mempunyai struktur isosterik dengan salisilaldehida merupakan satu kelas baru yang dapat membentuk senyawa kompleks, yang mampu berkordinasi dengan ion-ion logam transisi.
2. Sebagai bahan dasar untuk membangun ligan dan selanjutnya senyawa kompleks ini adalah derivat dari 7-formilindol.
3. Senyawa indol yang belum tersubstitusi tidak dapat langsung dipakai untuk pembentukan ligan, karena formilasi senyawa ini dapat menghasilkan campuran produk yang sulit dipisahkan, dan sebagai senyawa 4,6-dimetoksiindol dapat mengarahkan formilasi pada posisi-7.
4. Pembentukan 4,6-dimetoksiindol adalah hasil reaksi antara 3,5-dimetoksianilin dengan derivat α -hidroksiasetaldehida, dengan basa natrium karbonat dalam pelarut etanol.
5. Formilasi indole dipakai pereaksi campuran fosforil klorida dengan dimetil formida (DMF), atau disebut pereaksi Vilsmeier.

DAFTAR PUSTAKA

- Sholihin, H. and Black, D.StC., *New Metal Complex Catalyst For Oxidation Reactions*, PhD Thesis, UNSW, Australia, 1999.
- Sheldon, R.A., and Kochi, J.K., *Metal Catalysed Oxidation of Organic Compound*, Academic Press, New York, 1981.
- Jacobsen, E.N., Zhang, W., and Loebach, J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2801-2803.
- Jacobsen, E.N., Zhang, W., and Larrow, J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 12129-12130.
- Jacobsen, E.N., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 1993, Ed.I., Ojima, VCH, New York, 159-199.
- Jacobsen, E.N., Zhang, W., and Brandes, B.D., *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36** (29), 5123-5126.
- Groves, J.T., and Viski, P., *J.Org. Chem.*, 1990, **55**, 3628-3534.



- Busch, D.H., *J. Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 1992, **12**, 389-295.
- Ungvary, F.J., *J. Organometallic Chem.*, 1993, **457**, 273-344.
- Thomsen, D.S., Schiott, B., and Jorgensen, K.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1072-1074.
- Morrison, D.J., *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, N.Y., 1983
- Mimoun, H., *Comprehensive Coordination Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, vol 6, 1987.
- Srinivasan, K., Michaud, P., and Kochi, J.K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 2309-2320.