



MODUL

KIMIA ORGANIK LANJUT



FKIP-UNMUL
2021

**MODUL
KIMIA ORGANIK LANJUT**



**Oleh:
Dr. Usman, S.Si.,M.Si.**

**PROGRAM STUDI MAGISTER PENDIDIKAN KIMIA
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
UNIVERSITAS MULAWARMAN
SAMARINDA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Buku : Modul Kimia Organik

2. Penyusun

- a. Nama Lengkap : Dr. Usman, S.Si.,M.Si.
- b. NIDN : 0011036606
- c. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
- d. Prodi : Magister Pendidikan Kimia FKIP Unmul
- e. Nomor HP : 081347105831
- f. Alamat Surel (e-mail): sainusman@ymail.com



Mengetahui,
Dekan FKIP Unmul,

Prof. Dr. H. Muh. Amir M. M. Kes.
NIP. 19601027 198503 1003

Samarinda, 25 Oktober 2021
Penyusun,

Dr. Usman, S.Si.,M.Si.
NIP. 19660311 19970 1 001

KATA PENGANTAR

Kimia organik berkembang dari hasil penelitian yang dilakukan di laboratorium, baik dari hasil penelitian kimia organik bahan alam maupun dari hasil penelitian pengembangan material yang telah dikenal. Manfaat dari perkembangan ilmu ini bagi kesejahteraan umat manusia sebenarnya sudah sangat banyak, namun ilmu ini tetap saja menuai tudingan negatif dari para pemerhati lingkungan. Oleh karena itu, pemikiran tentang bagaimana meminimalisasi dampak negatif proses sintesis juga telah menjadi pemikiran serius dari para kimiawan, dan menghasilkan bidang ilmu kimia yang baru,

Di dalam proses pembelajarannya, ilmu ini mempunyai daya tarik bagi mahasiswa karena dapat melatih mahasiswa untuk berpikir secara analisis dan sintesis, serta dapat mengembangkan kreativitas dan nalar mahasiswa. Di dalam kurikulum 2018 Program Studi Magister Pendidikan Kimia FKIP Unmul, mata kuliah Kimia Organik Lanjut dengan bobot 3 sks dan disajikan dalam 1 semester. Modul Kimia Organik lanjut disusun oleh penulis pada tahun 2021.

Penyusunan modul ini pada dasarnya diperuntukkan untuk mahasiswa Program Studi Magister Pendidikan Kimia, tetapi tidak menutup kemungkinan untuk dapat digunakan pada disiplin ilmu yang serumpun seperti pada program studi Ilmu Kimia, dan Farmasi. Penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca untuk perbaikan modul ini, serta tak lupa mengucapkan “Syukur Alhamdulillah” atas rahmat dan hidayahNya, dan menyampaikan terima kasih kepada pihak semua pihak yang telah membantu penyusunan modul ini dapat terselesaikan.

Samarinda, 11 Oktober 2021

Dr. Usman, S.Si.,M.Si.

BAB 1

PEMBENTUKAN IKATAN KARBON-NITROGEN ALIFATIK

Pendahuluan

Bab ini membahas tentang reaksi pembentukan ikatan antara atom karbon dan atom nitrogen. Sebagaimana diketahui bahwa atom nitrogen di dalam suatu senyawa, seperti amoniak dan amina memiliki satu pasangan elektron bebas sehingga di dalam reaksi, senyawa-senyawa semacam itu akan bertindak sebagai nukleofil, dan akan bereaksi dengan karbon elektrofil. Nitrogen juga dalam beberapa spesies kimia tertentu dapat juga bersifat elektrofil sehingga dalam pembentukan ikatan dengan karbon memerlukan karbon yang bersifat nukleofil. Umumnya nitrogen di dalam spesies kimia seperti itu mengemban muatan positif.

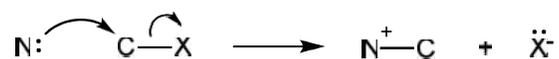
Mekanisme reaksi pembentukan ikatan karbon nitrogen di mana nitrogen bertindak sebagai nukleofil tentu berbeda dengan mekanisme reaksi di mana nitrogen bertindak sebagai elektrofil. Perbedaan itulah yang menjadi fokus bahasan dalam Bab ini, baik itu menyangkut struktur spesies kimia yang terkait, tahap-tahap reaksi, kondisi reaksi di mana reaksi dapat berjalan, dan mekanisme reaksinya. Beberapa bahasan diberikan pula contoh reaksi beserta rendamennya.

Prinsip Pembentukan Ikatan Karbon-Nitrogen

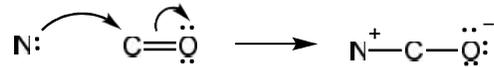
Pembentukan ikatan antara karbon dengan nitrogen dibagi ke dalam dua metode. Pertama adalah nitrogen nukleofil bereaksi dengan karbon elektrofil, kedua adalah nitrogen elektrofil bereaksi dengan karbon nukleofil. Metode pertama merupakan metode yang lebih penting daripada metode kedua.

(a) Nitrogen nukleofil

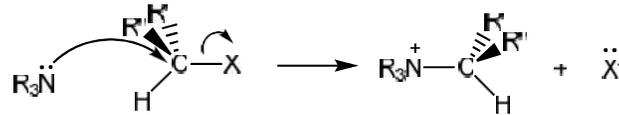
Suatu atom nitrogen terneri memiliki sebuah pasangan elektron dan oleh karena atom tersebut bersifat nukleofil. Nitrogen terneri dapat bereaksi dengan karbon jenuh di mana suatu gugus dapat digantikan dengan pasangan elektron ikatan kovalen (reaksi SN_2).



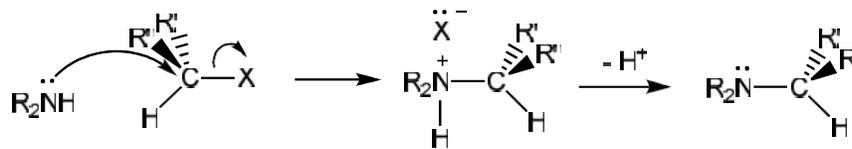
Nitrogen terneri dapat juga bereaksi dengan karbon tak jenuh, dan pada awalnya menghasilkan spesies teradisi (*adduct*).



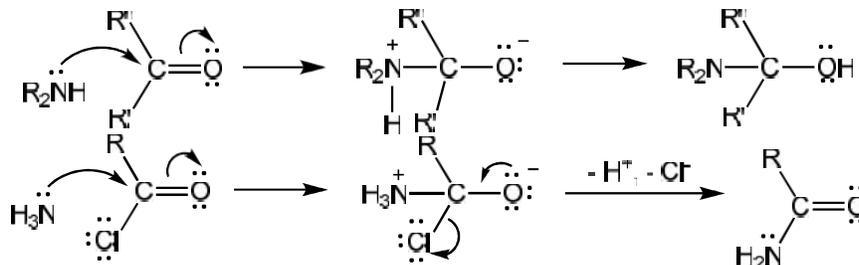
Produk reaksi-reaksi tersebut di atas tergantung pada jenis reaktannya. Di dalam proses S_N2 , jika atom nitrogen tidak mengikat hidrogen maka yang terbentuk adalah suatu garam kuaterneri.



Akan tetapi, jika nitrogen mengikat satu atau lebih atom hidrogen maka satu atom hidrogen akan dilepaskan sebagai proton menghasilkan nitrogen terneri baru yang dapat bereaksi lebih lanjut.

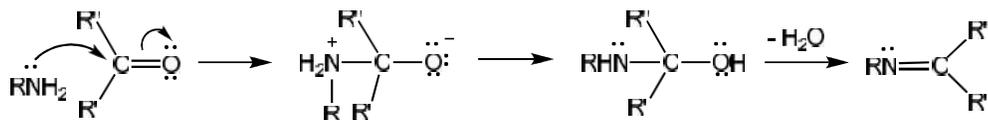


Reaksi pada pusat tak-jenuh dapat diikuti dengan pergeseran proton menghasilkan suatu spesies teradisi, sebagai contoh:



Jika gugus karbonil mengikat sebuah gugus pergi yang bersifat elektronegatif maka akan terjadi pelepasan sebuah proton dan sebuah anion, sebagai contoh:

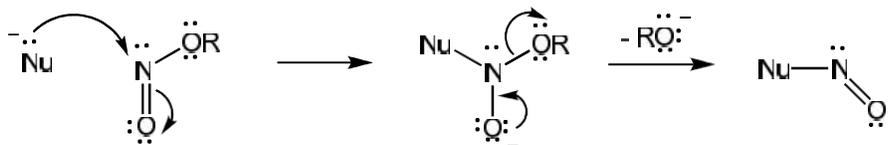
Eliminasi juga lazim terjadi dari spesies teradisi bila situasi struktur memungkinkan.



(b) Nitrogen elektrofilik

Nitrogen di dalam kation seperti ion diazonium aromatik (ArN_2^+), ion nitronium ($^+\text{NO}_2$), dan ion nitrosonium ($^+\text{N}=\text{O}$), serta di dalam molekul netral seperti alkil nitrit

(RO-N=O) dan nitroso (R-N=O) adalah nitrogen elektrofil. Atom nitrogen di dalam alkil nitrit dan senyawa berkaitan dengannya adalah elektrofil karena penambahan nukleofil menghasilkan sebuah oksianion yang relatif stabil; reaksi ini disempurnakan dengan pelepasan sebuah anion, sebagai contoh:

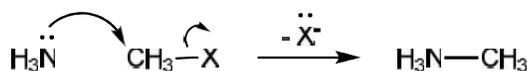


Reaksi ini analog dengan reaksi antara nukleofil dengan suatu ester karboksilat.

Substitusi Nitrogen Nukleofil Pada karbon Tak Jenuh

(a) Reaksi amoniak dan amina

Pengolahan suatu alkil halida dengan amoniak mulanya menghasilkan asam konjugasi dari amina primer, sebagai contoh:



Spesies ini kemudian bereaksi lagi dengan amoniak menghasilkan amina primer dalam kesetimbangan asam-basa,



dan amina primer tersebut bereaksi dengan molekul halida kedua,

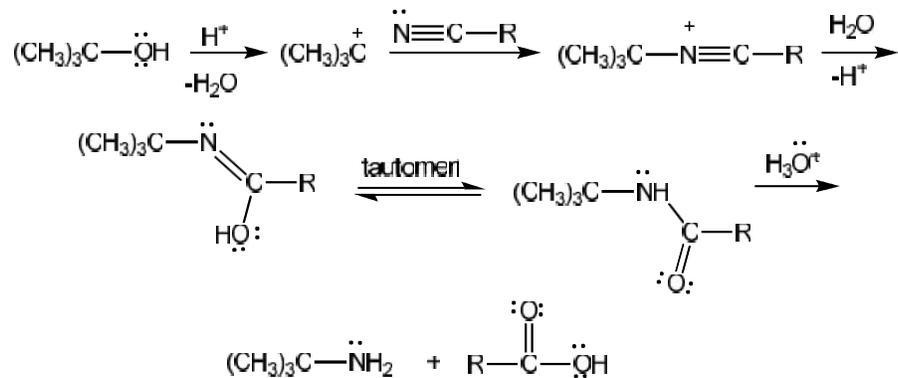


Reaksi selanjutnya akan mengarah kepada pembentukan amina tersier dan garam amonium kuarterner.

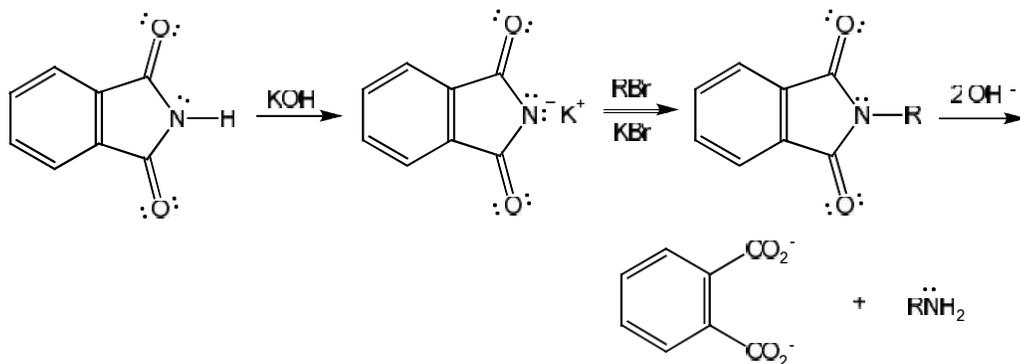
Sebagai konsekwensi dari reaksi di atas adalah terbentuknya campuran produk reaksi, dan alkilasi sederhana amoniak adalah suatu proses yang tidak efisien untuk pembuatan amina sekunder dan tersier. Akan tetapi, penggunaan amoniak yang berlebih dapat menghasilkan amina primer dengan rendamen yang lebih baik; dan hal ini menandakan bahwa amina yang terbentuk adalah kompetitor yang tidak efektif untuk bereaksi dengan halida.

(i) **Halida.** Sebagaimana halnya di dalam proses S_N2 yang lain, aril dan alkenil halida lambat terhadap amina dan amoniak. Halida primer bereaksi secara

efisien tetapi halida sekunder biasanya memberikan produk eliminasi dengan rendamen yang relatif berarti, dan halida tersier memberikan produk yang seluruhnya adalah produk eliminasi, dan amina secara istimewa bereaksi sebagai basa dan berjalan melalui reaksi eliminasi *E2*. Alkil tersier amina seperti $(\text{CH}_3)_3\text{C-NH}_2$ biasanya dibuat melalui reaksi pereaksi Grignard dengan *O*-metilhidroksilamina, atau menggunakan reaksi Ritter seperti berikut.

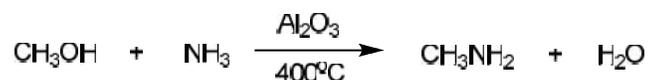


(ii) **Metode Gabriel.** Masalah yang muncul di dalam usaha membuat amina primer melalui monoalkilasi dipecahkan dengan prosedur Gabriel. Reaksi ini berdasarkan pada fakta bahwa ftalamida mempunyai sebuah gugus asam N-H bereaksi dengan basa menghasilkan anion yang mengandung nitrogen; dan sebagai nukleofil, nitrogen tersebut bereaksi dengan alkil halida. Hidrolisis terhadap senyawa hasilnya akan menghasilkan amina primer.

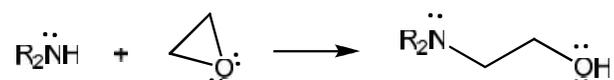


Sebagai contoh, kalium ftalamida bereaksi dengan 1,2-dibromoetana berlebih pada suhu 180-190°C menghasilkan β -ftalamidiletil bromida dengan rendamen reaksi 75%, hidrolisis lebih lanjut menghasilkan β -bromoetilamina.

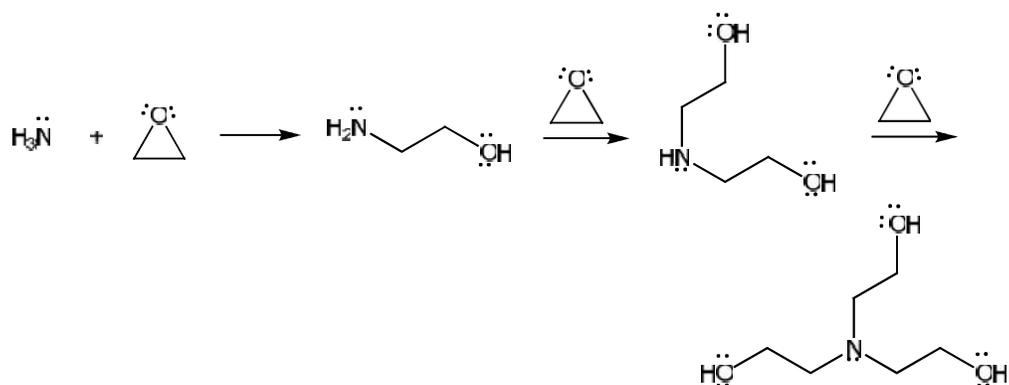
(iii) **Gugus pergi lain.** Seperti biasanya di dalam reaksi S_N2 , alkohol relatif lambat terhadap nitrogen nukleofil. Akan tetapi, di dalam kondisi yang relatif keras dengan adanya asam Lewis yang membantu perginya ion hidroksida melalui koordinasi dengan oksigen maka reaksi dapat dilangsungkan. Sebagai contoh, metilamina secara industri dibuat melalui reaksi metanol dengan amoniak pada suhu 400°C di bawah tekanan dan adanya alumina.



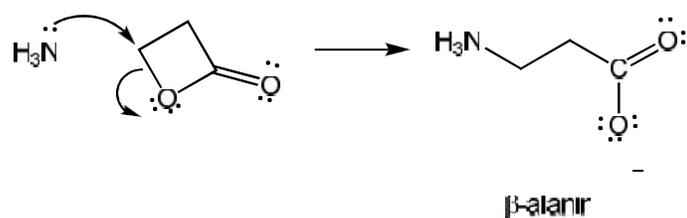
Seperti halnya alkohol, eter juga relatif lambat, tapi eter siklik dapat bereaksi. Sebagai contoh, etilen oksida bereaksi dengan amina sekunder menghasilkan amina tersier β -hidroksi.



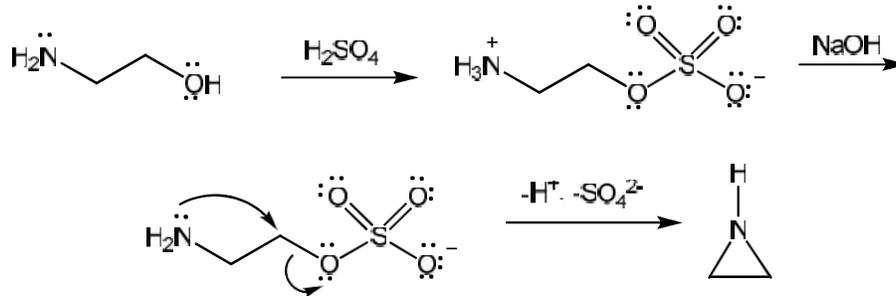
Sementara amoniak bereaksi dengan etilen oksida menghasilkan amina primer β -hidroksi, amina sekunder β -hidroksi, dan amina tersier β -hidroksi secara berurutan.



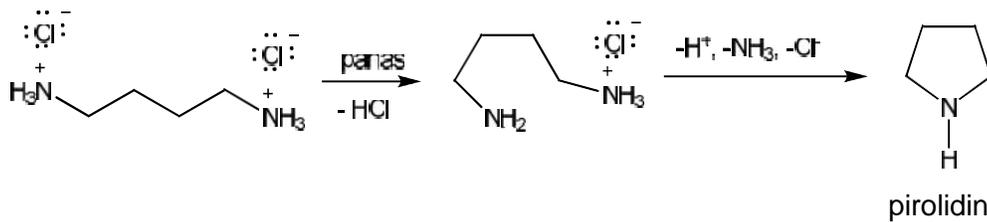
Reaksi lain yang analog dengan reaksi di atas adalah reaksi amoniak dengan β -propiolakton menghasilkan β -alanin.



Substitusi nukleofilik intramolekul dapat terjadi dengan mudah menghasilkan cincin alisiklik beranggota tiga, lima, dan enam. Sebagai contoh, distilasi etanolamin hidrogen sulfat dengan larutan natrium hidroksida menghasilkan etilenimina.

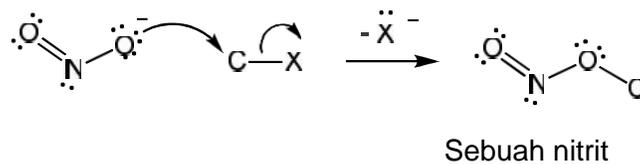
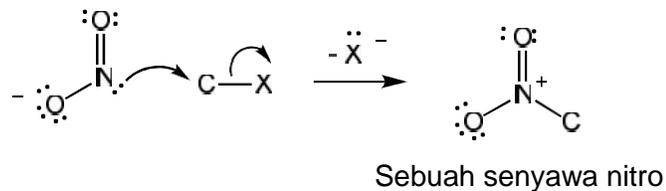


Demikian pula dengan pirolidin terbentuk melalui pemanasan garam tetrametilendiamina, dan piperidina terbentuk melalui pemanasan garam pentametilendiamina secara berturut-turut.

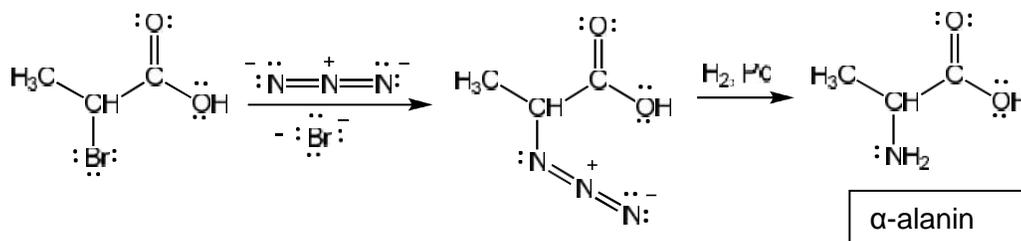


(b) Reaksi nukleofil nitrogen yang lain

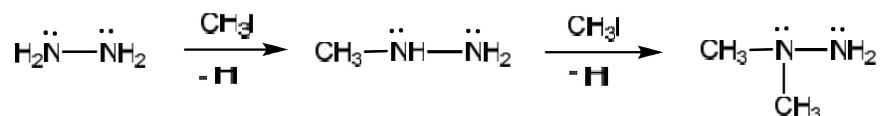
(i) **Nitrit.** Logam nitrit dapat bereaksi dengan alkil halida pada nitrogen dan oksigen secara berturut-turut menghasilkan senyawa nitro dan nitrit.



(ii) **Ion azida.** Halida bereaksi dengan azida seperti natrium azida menghasilkan alkil azida. Reaksi ini menyediakan suatu metode untuk pembuatan amina primer melalui reduksi katalitik azida, sebagai contoh:



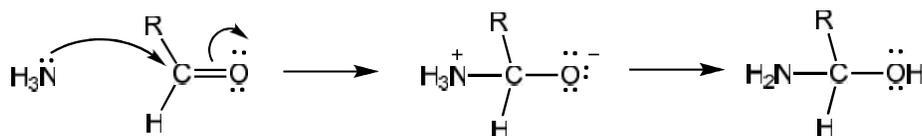
(iii) **Hidrazin.** Hidrazin bereaksi dengan alkil halida menghasilkan alkilhidrazin. Masuknya gugus alkil pertama meningkatkan nukleofilisitas nitrogen teralkilasi sehingga alkilasi lebih lanjut cenderung terjadi. sebagai contoh:



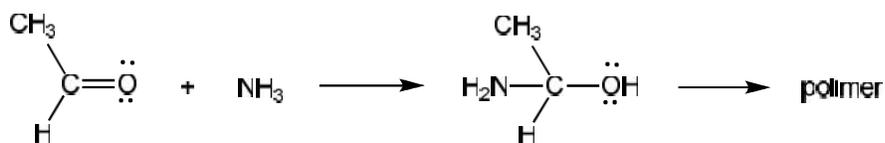
Adisi Nitrogen Nukleofil Ke Karbon Tak-Jenuh

(a) Reaksi dengan aldehid dan keton

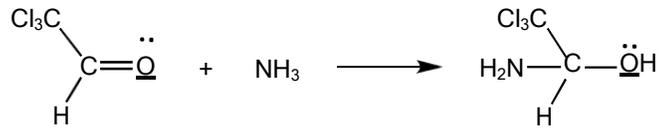
(i) **Amoniak.** Amoniak bereaksi dengan aldehid dan keton tertentu, namun biasanya produknya kompleks. Reaksi dengan aldehida, tahap pertama adalah reaksi adisi nukleofilik sederhana,



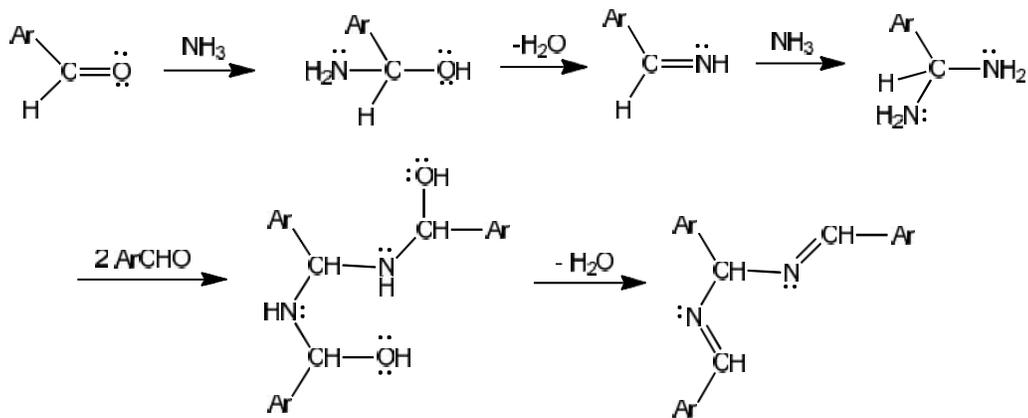
Akan tetapi, produknya tidak stabil kecuali jika karbon aldehid terikat pada suatu gugus yang bersifat kuat menarik elektron. Sebagai contoh,



Produk reaksi ini tidak dapat diperoleh di dalam keadaan murni, sedangkan kloral memberikan produk yang stabil dan dapat diisolasi.

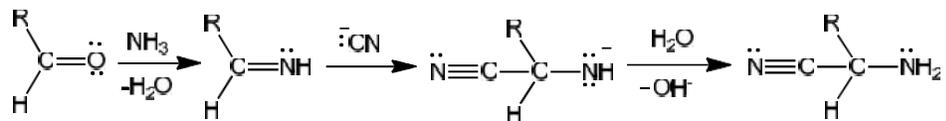


Banyak aldehid aromatik (contoh benzaldehida) memberikan produk kondensasi yang pembentukannya melibatkan dehidrasi produk adisi pertama diikuti dengan reaksi lebih lanjut:



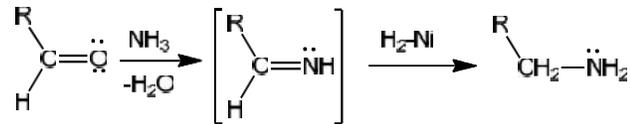
Kebanyakan aldehid yang lain memberikan polimer imina bersangkutan, tetapi jika reaksi dijalankan di dalam adanya pereaksi yang dapat bereaksi dengan imina maka proses dapat menghasilkan produk yang berguna. Ada dua buah contoh sebagai berikut:

- (1) Sintesis Strecker. Reaksi antara aldehida dengan amoniak yang dijalankan di dalam adanya ion sianida. Produk dehidrasi spesies teradisi bereaksi dengan sianida menghasilkan α -aminonitril.



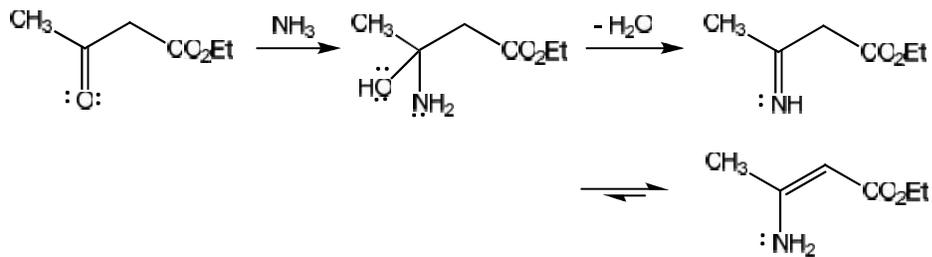
sebaiknya menggunakan larutan amonium klorida dan natrium sianida sebagai pereaksi, amoniak diproduksi secara *in situ* melalui hidrolisis. Hidrolisis α -aminonitril menghasilkan suatu asam α -amino.

- (2) Aminasi reduktif. Jika reaksi antara aldehid dengan amoniak dijalankan di dalam adanya agen pereduksi seperti hidrogen dan serbuk nikel maka imina akan tereduksi sesaat terbentuknya menghasilkan amina primer.

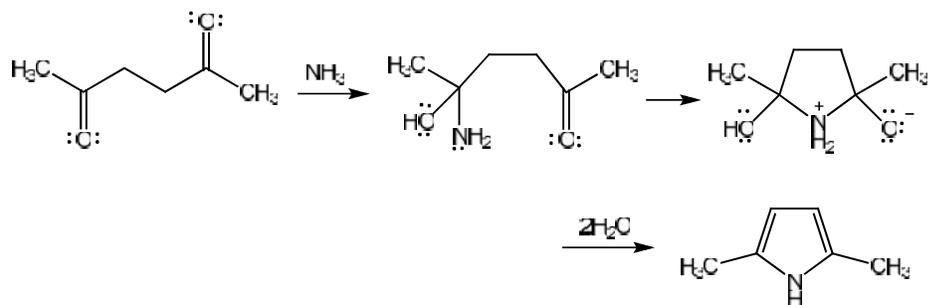


Keton dengan amoniak tidak menghasilkan produk teradisi. Reaksi pada gugus karbonilnya terjadi secara dapat balik, tetapi hanya akan mengarah kepada produk jika reaksi tersebut diikuti dengan suatu reaksi yang menghasilkan produk yang stabil. Ada tiga contoh ilustrasi.

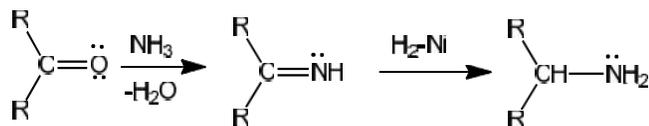
- (1) Ester asetoasetat bereaksi dengan amoniak menghasilkan imina yang bertautomeri menjadi amina terkonjugasi.



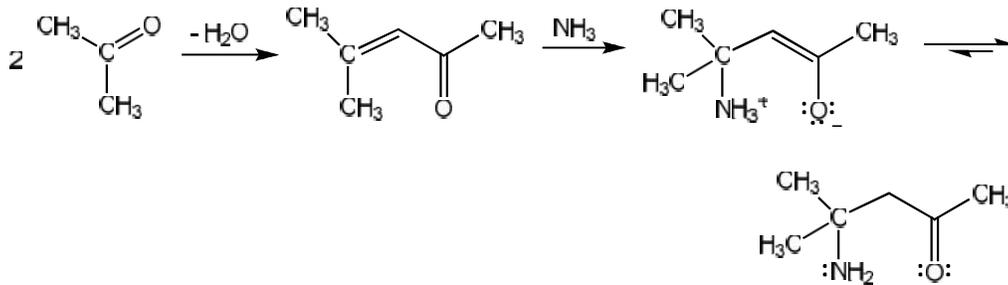
- (2) 2,4-pentadienon bereaksi pada satu gugus karbonil memberikan produk adisi yang gugus aminonya pada posisi yang tepat untuk bereaksi secara intramolekul dengan gugus karbonil kedua. Dehidrasi terjadi menghasilkan 2,5-dimetilpirol.



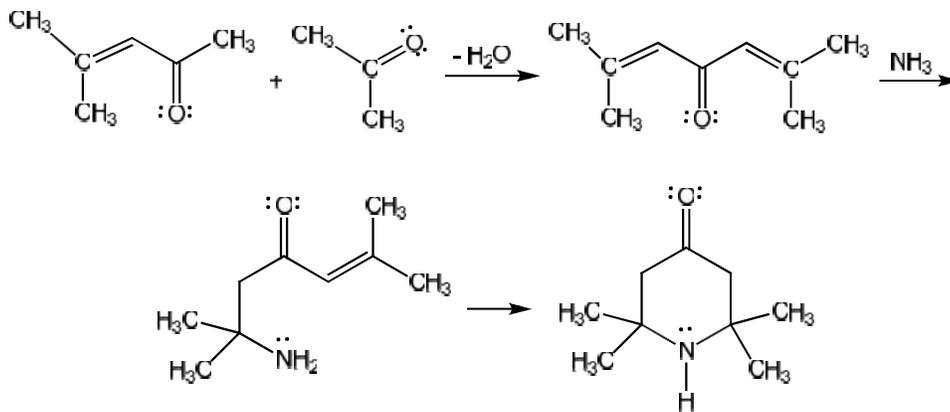
- (3) Imina dapat diperangkap dengan metode reduktif sebagaimana yang telah diuraikan untuk aldehid.



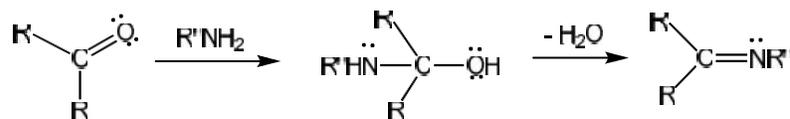
Aseton berkelakuan berbeda dari biasanya, mula-mula mengalami kondensasi diri sendiri di bawah pengaruh amoniak yang mana di sini lebih suka bertindak sebagai basa daripada sebagai nukleofil. Ada dua produk yang diisolasi, pertama berasal dari adisi amoniak tipe Michael ke produk reaksi,



Produk kedua adalah berasal dari suatu reaksi yang serupa pada produk kondensasi selanjutnya.

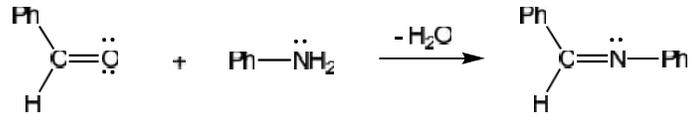


(ii) **Amina primer.** Seperti halnya dengan amoniak, aldehid dan keton bereaksi dengan amina primer yang diawali dengan adisi, kemudian terjadi dehidrasi menghasilkan imina.

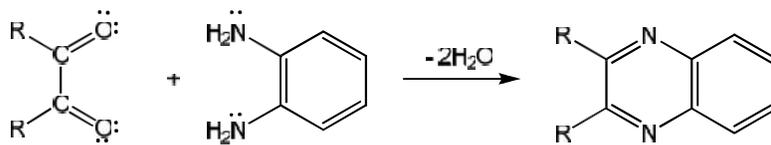


Imina tersebut tidak stabil (kecuali dari amina aromatik) sehingga cenderung polimerisasi (kecuali diperangkap dalam proses adisi yang lain). Sebagai contoh,

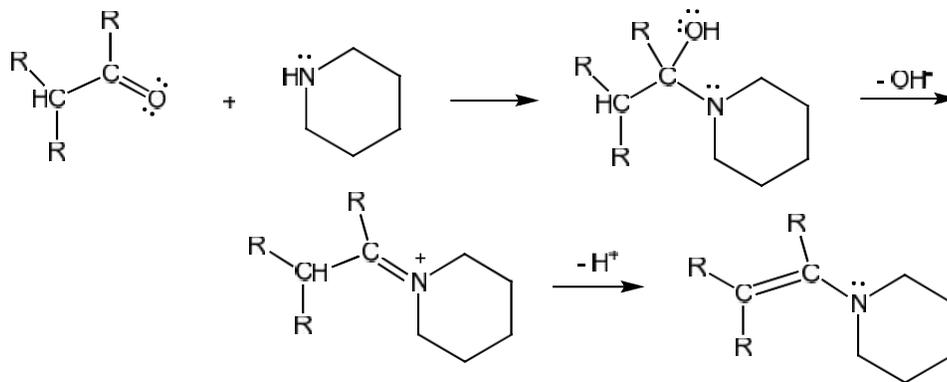
Imina dari amina aromatik biasanya stabil dan dapat diisolasi. Sebagai contoh, benzaldehid dan anilin bereaksi secara eksotermis menghasilkan benzilidenanilin dengan rendamen 85%.



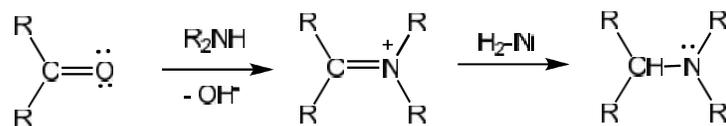
Senyawa-senyawa α -dikarbonil bereaksi dengan orto-diamina aromatik melalui proses adisi-eliminasi secara berurutan menghasilkan quinoksalin.



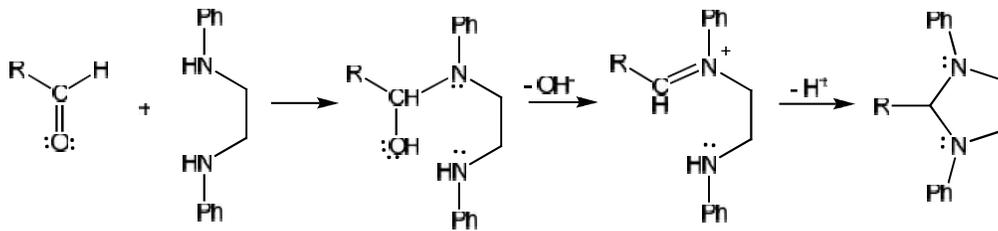
(iii) **Amina sekunder.** Aldehid dan keton yang memiliki hidrogen yang terikat pada karbon- α bereaksi dengan amina sekunder menghasilkan enamina, sebagai contoh:



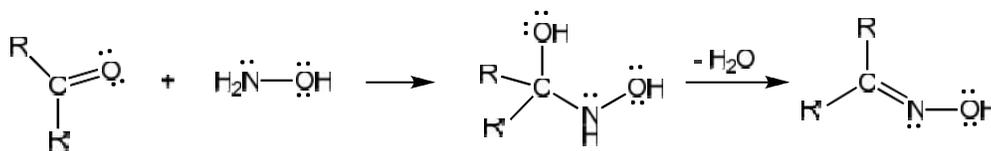
Prosedur aminasi reduktif mengarah pada pembentukan amina tersier.



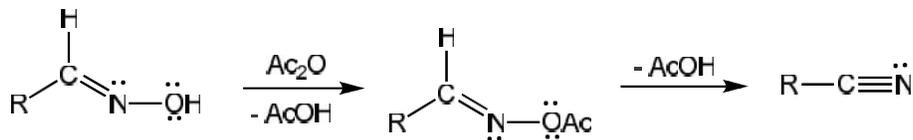
Dianilinoetana bereaksi dengan aldehid melalui reaksi nukleofilik yang berurutan, pada reaksi kedua terjadi secara intramolekul.



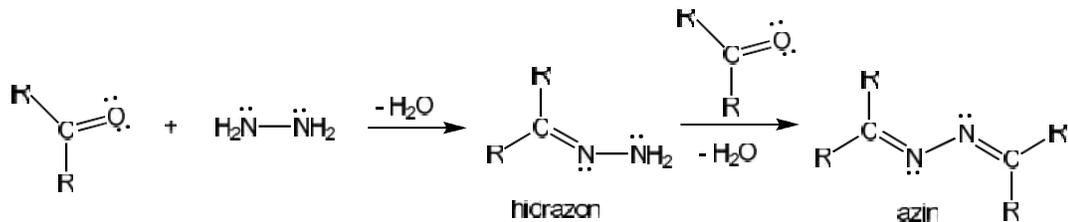
(iv) **Nukleofil nitrogen lain.** Selain amina, masih banyak senyawa-senyawa nitrogen lain dapat melakukan reaksi seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, seperti hidroksilamina dan hidrazin. Hidroksilamina dengan mudah bereaksi dengan aldehid dan keton menghasilkan oksim.



Ketoksim dapat menghasilkan amida melalui penataan ulang Beckman (dibicarakan dalam Bab berikutnya), sedangkan aldoksim berubah menjadi nitril melalui didehidrasi dengan anhidrida asetat.

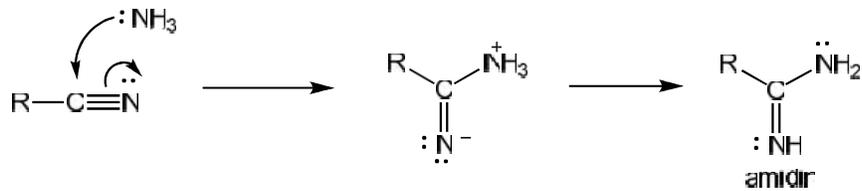


Hidrazin juga bereaksi dengan aldehida dan keton menghasilkan hidrazon yang bereaksi lebih lanjut dengan senyawa karbonil yang kedua menghasilkan azin, sehingga biasanya diperoleh campuran dari dua produk tersebut.

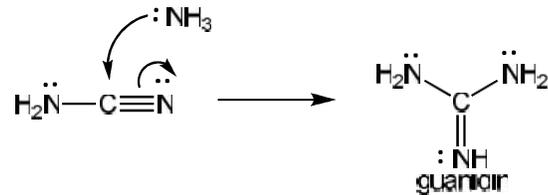


(b) **Reaksi dengan karbon tak jenuh jenis yang lain**

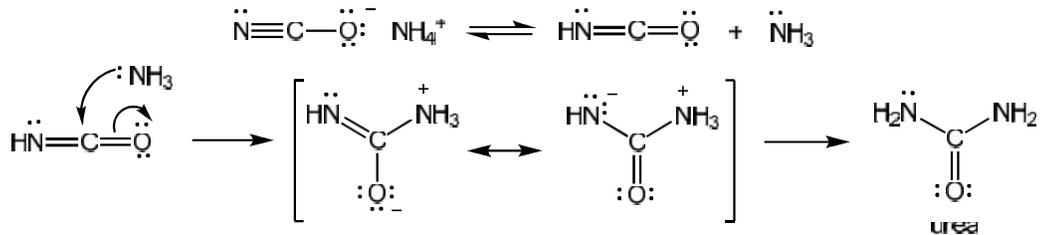
(i) **Nitril.** Amidin dapat diperoleh melalui pemanasan nitril dengan amonium klorida.



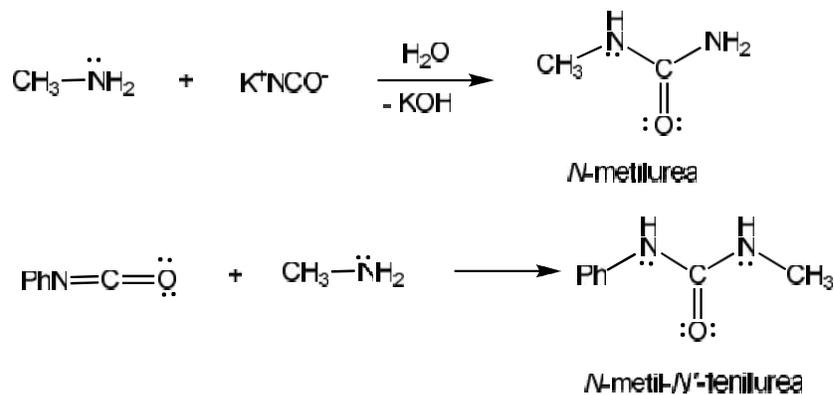
Dengan cara yang sama, sianamida menghasilkan guanidin.



(ii) **Sianat dan isosianat.** Pemanasan amonium sianat akan menghasilkan urea. Reaksi kemungkinan terjadi melalui amoniak dan asam isosianat.

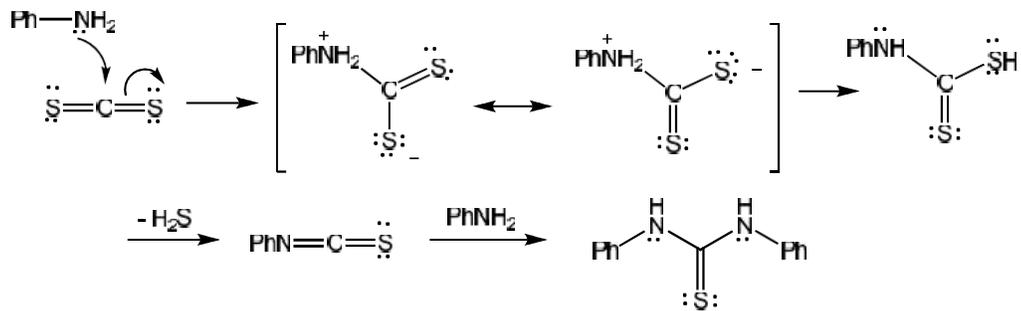


Prinsip dasar reaksi ini dapat diterapkan untuk pembuatan urea mono- dan disubstitusi.

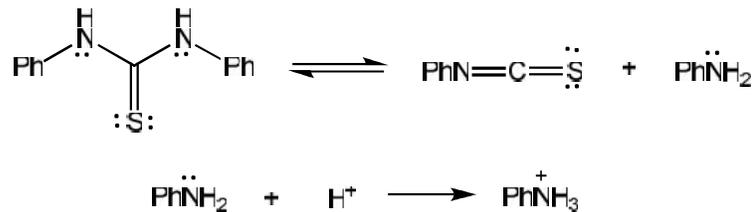


(iii) **Tiosianat dan isotiosianat.** Reaksi tiosianat dan isotiosianat analog dengan reaksi yang dilakukan oleh sianat dan isosianat seperti pembentukan tiourea,

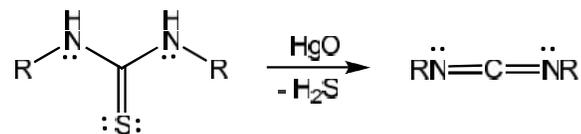
mono *N*-alkiltiourea, dan *N,N'*-dialkiltiourea. Tiourea disubstitusi simetris dengan mudah diperoleh dengan cara merefluks amina dan karbon disulfida di dalam alkohol.



Reaksi terakhir tersebut di atas adalah reaksi dapat balik, dan pengolahan dengan asam untuk memindahkan amina maka isotiosianat dapat diperoleh.

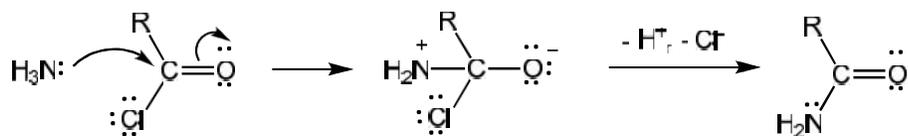


Pengolahan triourea disubstitusi dengan raksa(II) oksida telah digunakan untuk memperoleh karbodiimida.



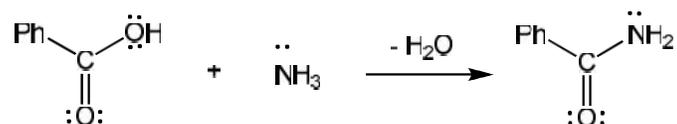
Substitusi Oleh Nitrogen Nukleofil Pada Karbon Tak Jenuh

Suatu gugus karbonil yang terikat ke suatu gugus yang mampu untuk pergi dengan pasangan elektron ikatannya adalah rentan tersubstitusi oleh nitrogen nukleofil, sebagai contoh

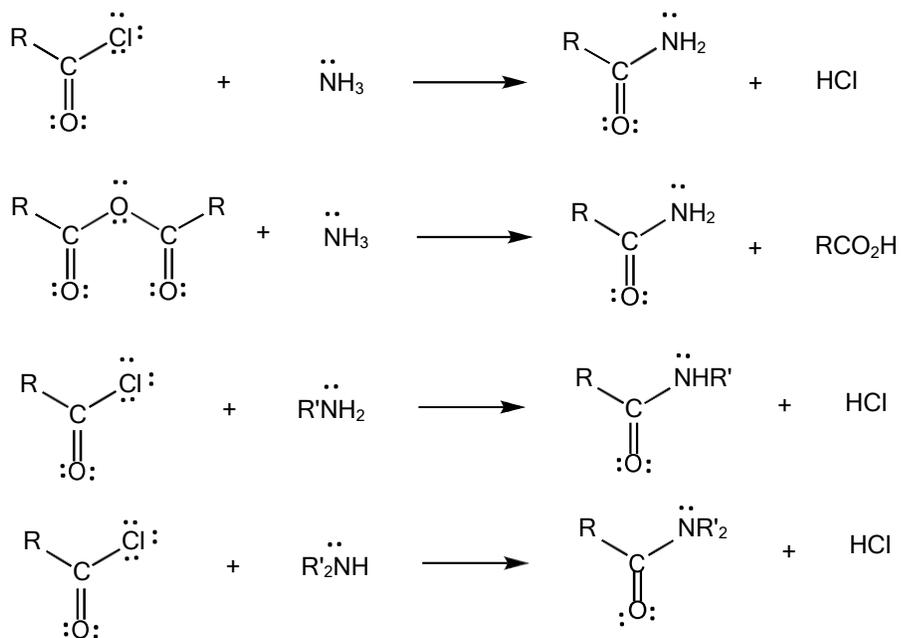


(a) Reaksi amoniak dan amina

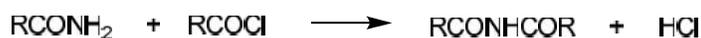
Asam dengan amoniak bereaksi hanya pada suhu tinggi. Sebagai contoh, asam benzoat dan amoniak bila dipanaskan pada suhu 200°C di dalam tabung yang ditutup rapat menghasilkan benzamida.



Pembuatan amida dan amida tersubstitusi lebih mudah bila dilakukan melalui pengolahan klorida asam atau anhidrida asam dengan amoniak atau suatu amina. Reaksi ini dapat sangat keras, terutama jika menggunakan klorida asam.

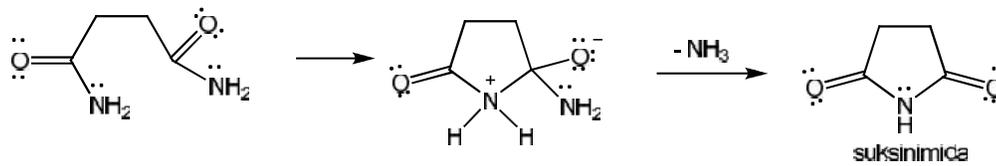


Amida sendiri adalah nukleofil yang demikian lemah untuk dapat bereaksi lebih lanjut. Sebagai contoh adalah reaksi

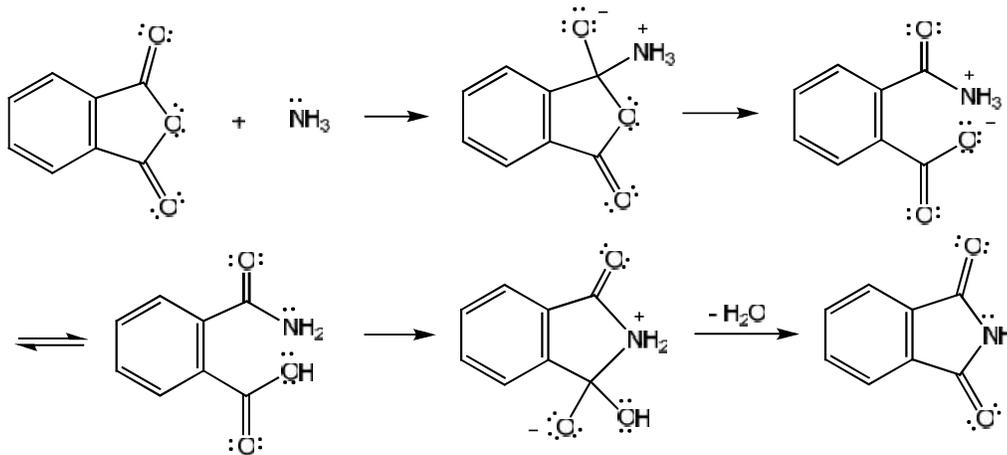


Berjalan sangat lambat dan hanya mono-asilasi yang dapat diisolasi dalam rendamen yang tinggi. Akan tetapi pengantian internal dapat terjadi jika memungkinkan

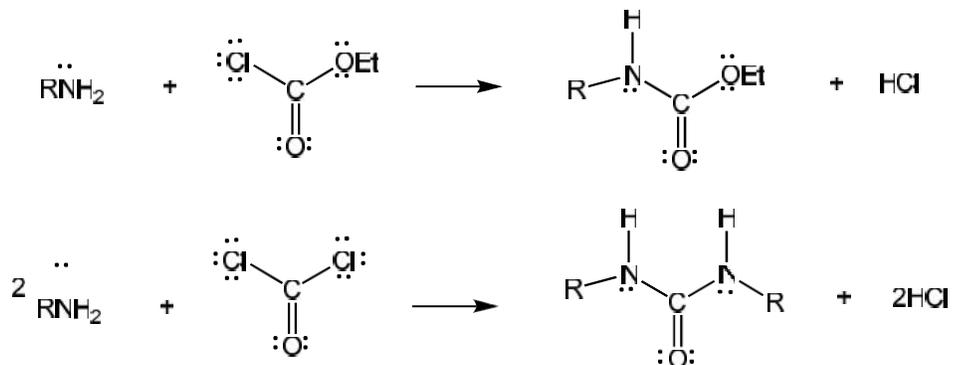
terbentuknya cincin beranggota lima atau enam. Sebagai contoh suksinimida dapat dapat diperoleh melalui pemanasan diamida alisiklik asam suksinat.

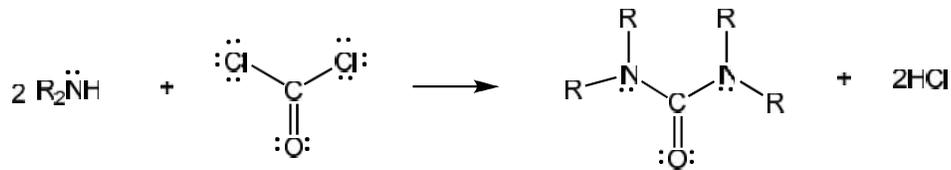


Di dalam prakteknya, lebih mudah memperoleh suksinimida atau imida siklik langsung dari anhidrida yang sesuai melalui pengolahan dengan amoniak pada suhu tinggi. Sebagai contoh, reaksi pembuatan ftalamida dari ahidrida ftalat melalui pemanasan pada suhu 300°C memberikan rendamen 95%.



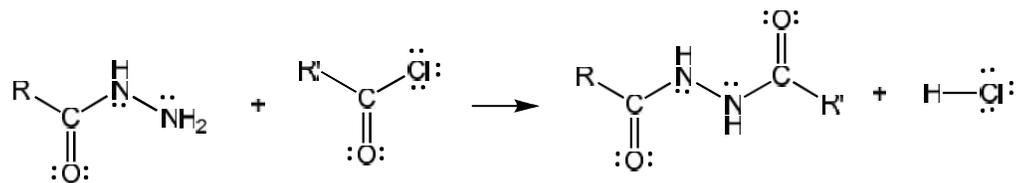
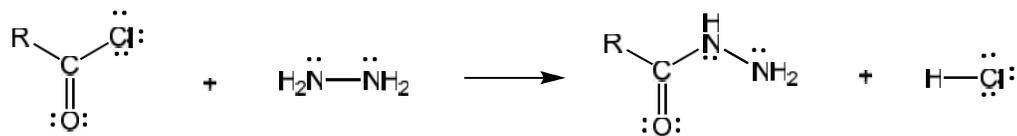
Etil kloroformat dan fosgen (karbonil klorida) bereaksi dengan amina, masing - masing menghasilkan uretan dan urea tersubstitusi.



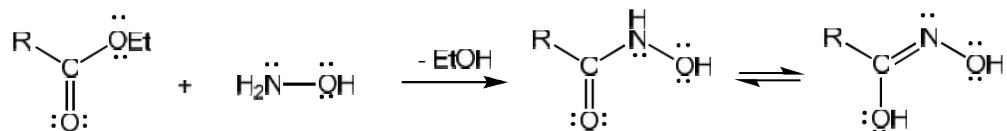


(b) Reaksi nukleofil nitrogen lain

Hidrazin bereaksi dengan klorida asam, anhidrida, dan ester menghasilkan hidrazid; sebagai contoh:



Hidroksilamina juga bereaksi dengan turunan asam karboksilat menghasilkan asam hidroksamat, sebagai contoh:

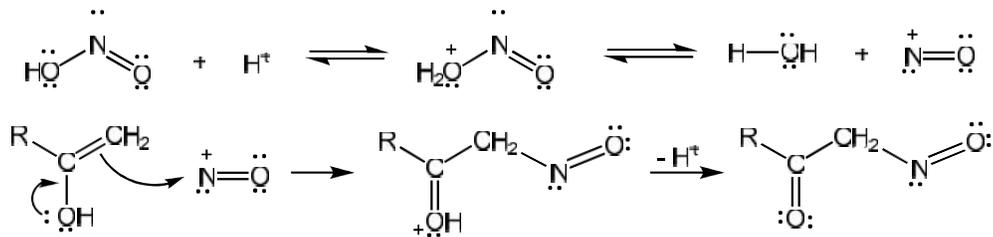


Reaksi Elektrofilik Nitrogen

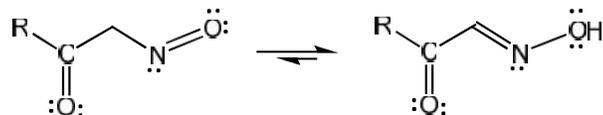
Ada empat macam gugus mengandung nitrogen yang dapat terikat ke karbon alifatik melalui prosedur yang melibatkan nitrogen elektrofil. Keempat gugus tersebut adalah nitoso (-NO), nitro (-NO₂), arilazo (-N=NAr), dan arilimino (=NAr).

(a) Nitrosasi

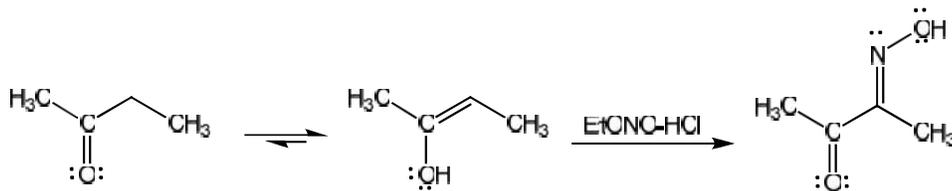
Gugus nitroso dapat dimasukkan melalui satu dari dua cara. Pertama, karbon tak jenuh yang sangat aktif terhadap elektrofil seperti bentuk enol. Di dalam reaksi dengan asam nitrit atau suatu organo nitrit dalam proses terkatalis asam, elektrofil difikirkan berubah menjadi ion nitosonium (NO⁺).



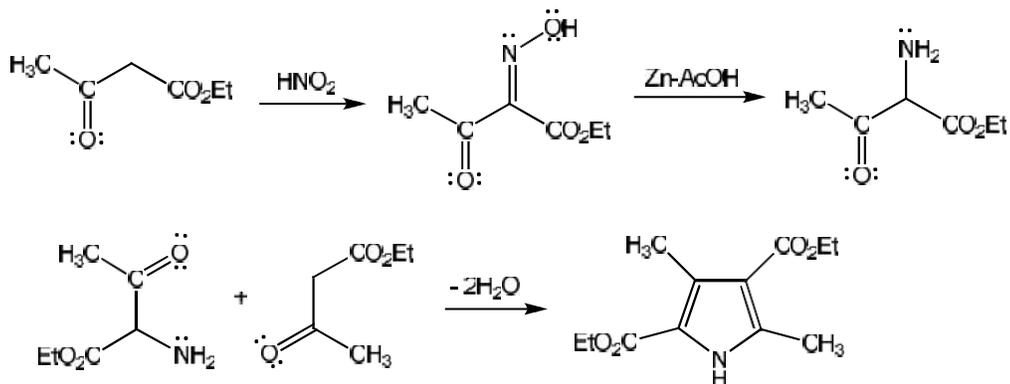
Jika produk mempunyai atom hidrogen yang terikat pada karbon yang memuat nitroso maka terjadi tautomerisasi ke oksim yang lebih stabil.



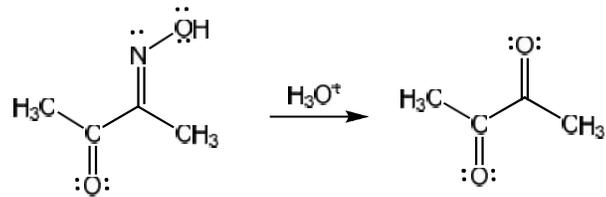
Senyawa-senyawa yang bukan enol tetapi mempunyai kemampuan untuk berenolisasi dengan katalis asam dapat pula bereaksi.



Produk nitrosasi mempunyai dua kegunaan utama di dalam sintesis. Pertama adalah reduksi mengarah kepada turunan amina. Turunan dari keton adalah tidak stabil karena dengan segera mengalami kondensasi diri sendiri, tetapi beberapa sintesis heterosiklik berhasil dijalankan dengan cara mereduksi β-keto-oksime dalam adanya senyawa-senyawa dengan mana produknya bereaksi untuk membentuk sistem cincin seperti pirol.



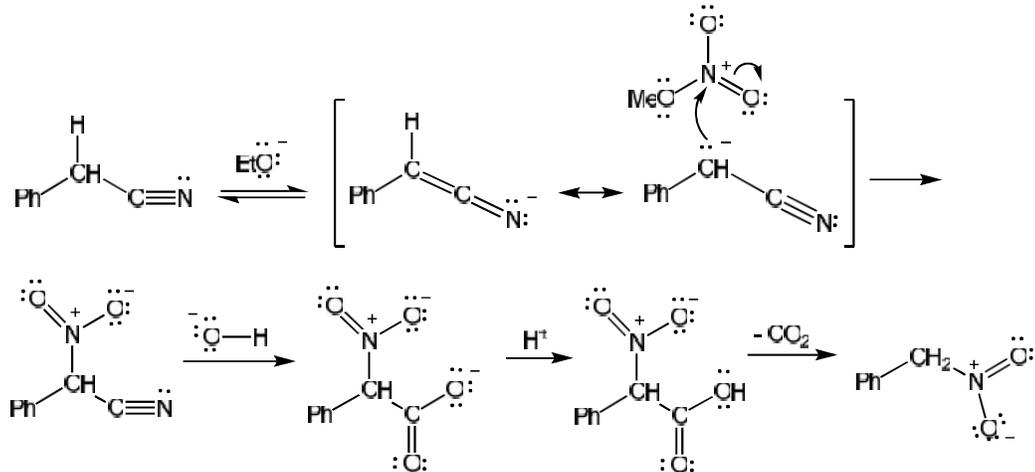
Kedua adalah hidrolisis memngubah oksime menjadi gugus karbonil, sebagai contoh:



Dengan demikian, proses keseluruhan dapat digunakan untuk transformasi $\text{-CO-CH}_2\text{-} \rightarrow \text{-CO-CO-}$.

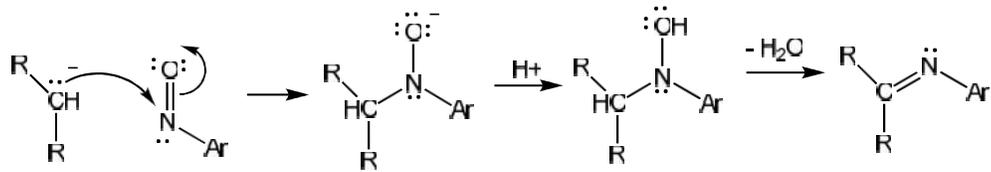
(b) Nitrasasi

Pembentukan ion nitronium (NO_2^+) analog dengan pembentukan ion nitrosonium, yaitu melalui pengolahan asam nitrat pekat dengan asam kuat seperti asam sulfat. Metode ini cukup luas digunakan untuk pembentukan ikatan karbon aromatik dengan gugus nitro. Akan tetapi tidak cocok untuk nitrasasi sistem alifatis karena oksidasi dan degradasi yang cenderung terjadi di dalam kondisi yang sangat keras seperti itu. Meskipun demikian, suatu prosedur terkatalis basa yang analog dengan nitrosasi dapat digunakan, yakni senyawa pembentuk enolat diolah dengan basa dalam adanya nitrat organik. Sebagai contoh, benzil sianida dan metil nitrat diolah dalam adanya uion etoksida menghasilkan senyawa nitro yang mana pada hidrolisis alkali yang diikuti dengan pengasaman menghasilkan fenilnitrometana dengan rendamen 50-55%.

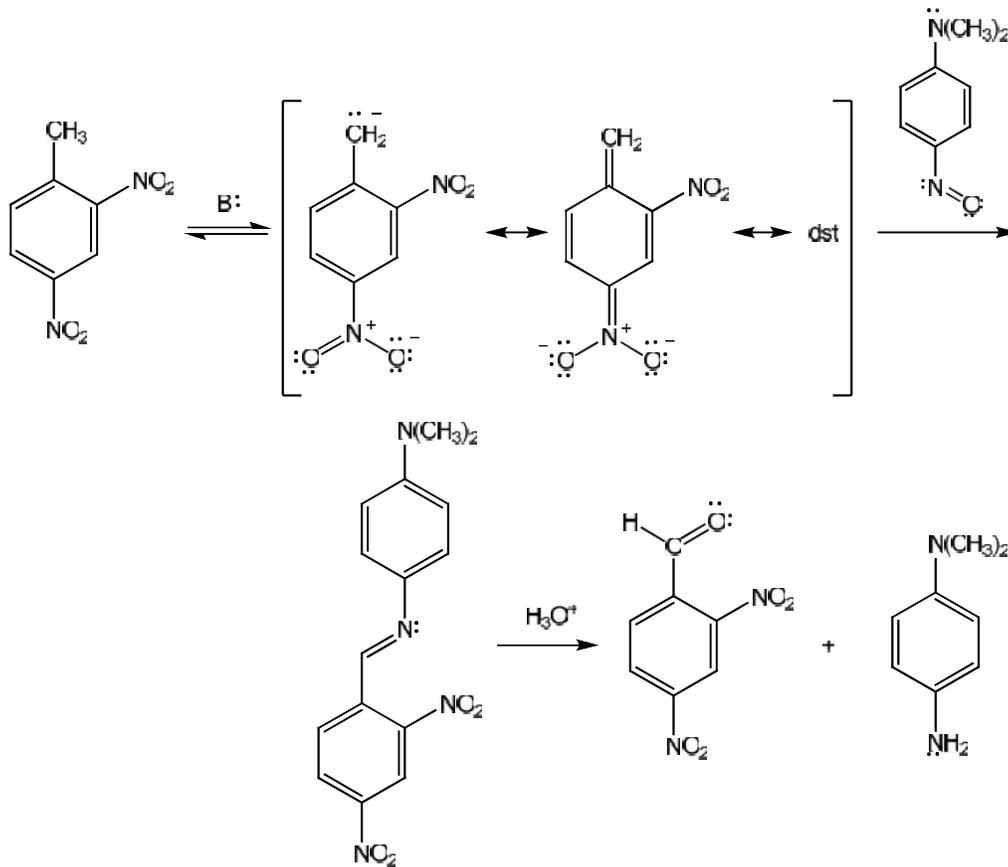


(c) Pembentukan Imina

Senyawa pembentuk enolat bereaksi dengan senyawa nitroso aromatik menghasilkan imina.



Reaksi ini menyediakan metode suatu metode untuk oksidasi gugus metilen aktif menjadi gugus karbonil yang mana dilepaskan dari imina pada hidrolisis asam. Sebagai contoh adalah reaksi 2,4-dinitrotoluen yang mana gugus metilnya diaktifkan oleh gugus nitro *orto* dan *para* menghasilkan 2,4-dinitrobenzaldehida.



Penutup

Untuk menguji prestasi mahasiswa setelah mempelajari Bab ini maka pada Sub-bab 2.7 bagian (a) berikut ini diberikan contoh-contoh latihan yang berkaitan dengan tujuan pembelajaran bab ini. Untuk memberikan jawaban yang benar, pada Sub-bab 2.7 bagian (b) diberikan umpan balik di mana bagian mana mahasiswa harus memdalam jawaban soal yang bersangkutan.

(a) Soal tes formatif

1. Tuliskan struktur senyawa produk yang dapat diperoleh dari reaksi antara amoniak dengan: metil iodida, asetil klorida, dan etilen oksida.
2. Bagaimana cara memperoleh suatu senyawa amina primer yang bebas dari amina sekunder dan tersier dengan menggunakan masing-masing precursor suatu alkil halida dan dan suatu aldehida. Tuliskan mekanisme reaksinya.
3. Berikan suatu contoh reaksi di mana terjadi konversi gugus $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ menjadi $-\text{CO}-\text{CO}-$. Tuliskan mekanisme terjadinya reaksi tersebut.
4. Tuliskan mekanisme reaksi konversi benzil sianida menjadi fenilnitrometana menggunakan pereaksi nitrometana yang diikuti dengan hidrolisis-asam dan dekarboksilasi.

(b) Umpan balik

Setelah mengerjakan soal-soal latihan di atas, namun mahasiswa belum bisa menjawab dengan benar maka disarankan untuk mengikuti instruksi berikut:

1. Untuk menjawab soal nomor 1 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 2.3 dan Sub-bab 2.5
2. Untuk menjawab soal nomor 2 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 2.4 bagian (a).
3. Untuk menjawab soal nomor 3 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 2.5 bagian (a).
4. Untuk menjawab soal nomor 4 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 2.6 bagian (b).

Daftar Pustaka

- Carruthers, W. and Coldham, I., 2004, Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, New York
- Norman, R.O.C and Coxon, J.M., 1993, Principles of Organic Synthesis, 3rd Edition, Alden Press, Oxford
- Zweifel, G.S and Nantz, M.H, 2007, Modern Organic Synthesis: An Introduction, 1st Edition, W.H. Freeman and Company, New York.

Istilah dan Artinya

Istilah	Arti
<i>Adduct</i>	Spesies kimia hasil adisi suatu gugus ke dalam spesies kimia yang mengalami adisi.
Garam kuartneri	Suatu garam yang terbentuk dari proses kimia di mana elektron bebas nitrogen trivaensi digunakan untuk mengikat proton sehingga terbentuk kation yang kemudian berpasangan dengan suatu anion.
Karbon elektrofil	Karbon yang kekurangan elektron sehingga bersifat menyukai suatu atom yang kaya elektron
Karbon nukleofil	Karbon yang kaya elektron sehingga bersifat menyukai suatu atom yang kekurangan elektron
Nitrogen elektrofil	Nitrogen yang kekurangan elektron sehingga bersifat menyukai suatu atom yang kaya elektron
Nitrogen nukleofil	Nitrogen yang kaya elektron sehingga bersifat menyukai suatu atom yang kekurangan elektron
Nitrogen terneri	Nitrogen mengikat tiga gugus, dan salah satu pasangan elektron bebas
Spesies kimia	Unsur, molekul, senyawa, ion, atau radikal

BAB 2

SUBSTITUSI AROMATIK ELEKTROFILIK

Pendahuluan

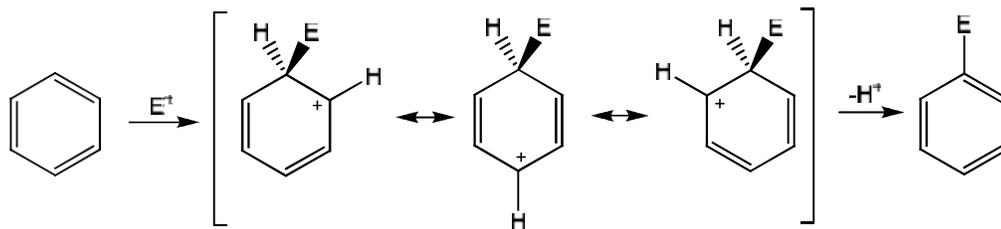
Meskipun senyawa aromatik tergolong senyawa tak-jenuh namun senyawa ini mempunyai stabilitas yang sangat tinggi sehingga tidak mudah mengalami reaksi adisi. Untuk menghindari hilangnya energi kestabilan yang dimiliki maka senyawa aromatik lebih cenderung untuk menjalani reaksi substitusi. Cincin aromatik juga diketahui mengandung kerapatan elektron yang tinggi sehingga spesies yang dapat bereaksi dengannya adalah spesies yang kekurangan elektron (elektrofil), dan reaksi substitusi yang terjadi padanya disebut reaksi substitusi elektrofilik.

Keberadaan substituen terikat pada inti aromatik mempengaruhi kerapatan elektron inti aromatik. Substituen pendorong elektron akan meningkatkan kerapatan elektron pada cincin dan meningkatkan keaktifannya terhadap elektrofil, demikian sebaliknya. Sifat-sifat substituen yang ada pada cincin suatu senyawa aromatik secara langsung berpengaruh pada reaksi yang dijalani.

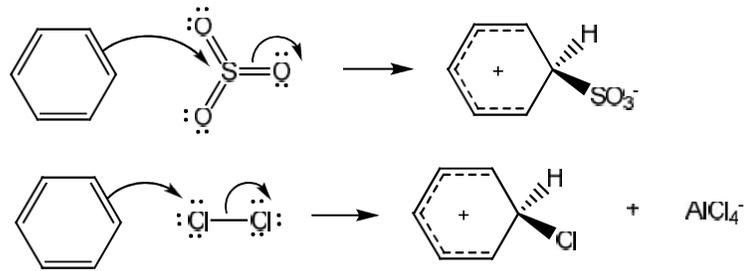
Di dalam Bab ini akan membahas tentang terjadinya reaksi substitusi elektrofilik, faktor-faktor yang memudahkan atau memfasilitasi terjadinya ikatan antara karbon cincin aromatik dengan substituen yang datang dan terjadinya. Beberapa golongan reaksi dinamai berdasarkan substituen yang masuk, dan sebagian dinamai berdasarkan penemunya.

Mekanisme Substitusi

Substitusi benzena dengan pereaksi elektrofil (E^+) terjadi dalam dua tahap, pertama: pereaksi mengadisi ke satu atom karbon inti benzena menghasilkan karbokation dalam mana muatan positif terdelokalisasi pada tiga atom karbon, dan kedua: proton tereliminasi dari spesies teradisi.

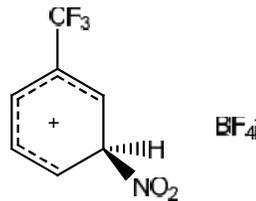


Elektrofil dapat berupa spesies bermuatan seperti ion nitronium dan kation tersier, atau spesies tak bermuatan yang dapat menangkap elektron dari inti aromatik seperti belerang trioksida dan halogen.



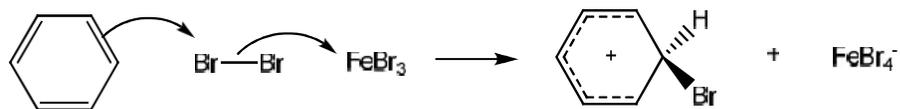
Berikut ini adalah karakter utama reaksi substitusi elektrofilik aromatik.

- (1) Spesies karbokation hasil adisi tidak cukup stabil untuk diisolasi sebagai garam kecuali dalam lingkungan khusus. Sebagai contoh, benzenotrifluorida bereaksi dengan nitril fluorida (NO_2F) dan boron trifluorida pada suhu rendah menghasilkan kristal garam.



Produk ini satabil pada suhu -50°C , di atas suhu tersebut akan terdekomposisi menjadi nitrobenzenotrifluorida, hidrogen fluorida, dan boron trifluorida.

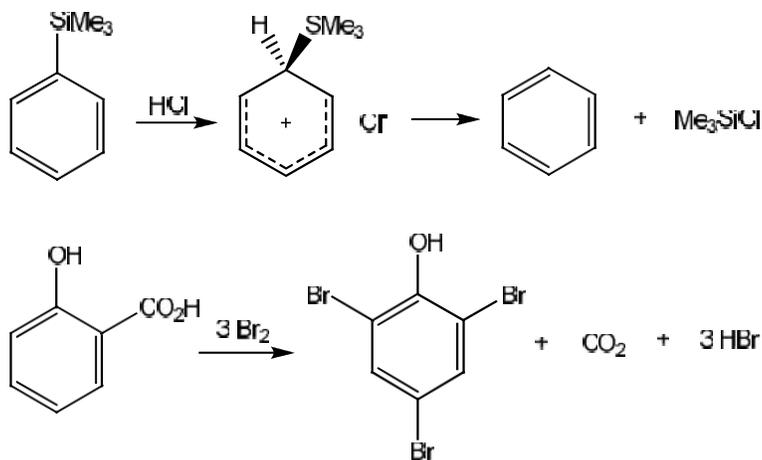
- (2) Di dalam kebanyakan kejadian, tahap pertama proses ini adalah tahap penentu kecepatan reaksi, sebagai contoh di dalam nitrasi dan brominasi benzena. Ada beberapa reaksi di mana tahap kedua sebagai penentu kecepatan reaksi, sebagai contoh adalah sulfonasi.
- (3) Dengan sedikit perkecualian, reaksi ini adalah tak dapat balik dan produk yang terbentuk adalah hasil kontrol kinetik. Ada dua perkecualian yang penting, yaitu sulfonasi dan Friedel-Crafts.
- (4) Reaksi ini adalah subyek katalis elektrofilik. Sebagai contoh, reaksi benzena dengan bromin tanpa katalis dapat dibaikan kecepatannya, tapi dengan adanya besi(III) bromida maka reaksi menjadi lebih cepat.



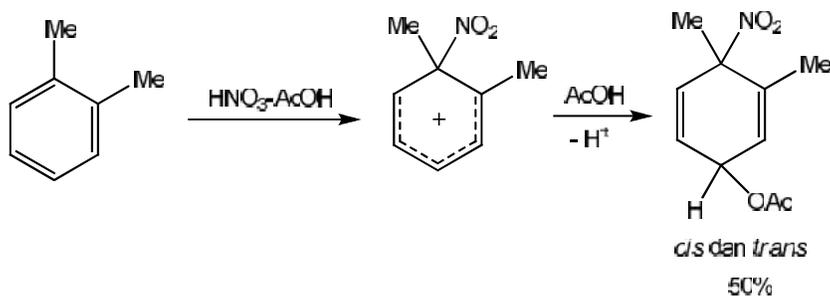
- (5) Elektrofil dapat mengadisi ke posisi yang sudah tersubstitusi, proses ini dikenal sebagai reaksi-*ipso*.

Karbokation yang terbentuk dapat bereaksi dengan salah satu dari tiga cara sebagai berikut:

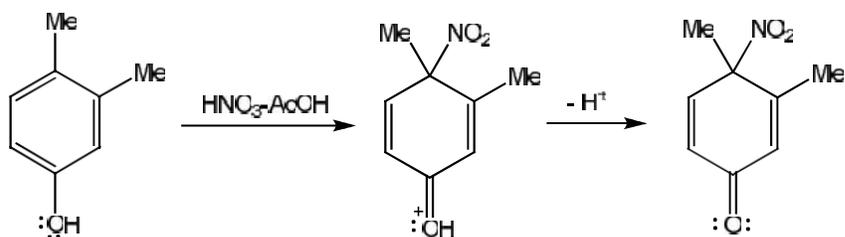
- (1) Suatu produk substitusi dapat terbentuk melalui perginya substituen sebagai kation atau yang ekuivalen dengannya, sebagai contoh:



- (2) Jika substituen tidak mudah pergi seperti di atas (contohnya metil) maka nukleofil dapat bereaksi menghasilkan diena sebagai produk. Hal ini relatif jarang terjadi karena kebanyakan reaksi elektrofilik dengan senyawa aromatik dijalankan pada bawah kondisi di dalam mana hanya spesies nukleofil yang sangat lemah yang ada sehingga karbokation kembali ke reaktan. Akan tetapi, nitrasi dengan asam nitrat di dalam anhidrida asetat dan asam asetat maka dapat dihasilkan diena. Sebagai contoh,

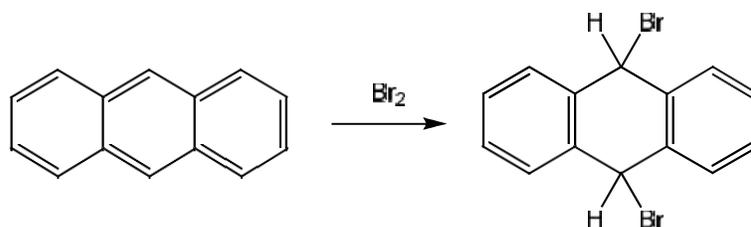


- (3) Karbokation dari fenol dapat menghasilkan dienon dengan cara melepaskan proton hidroksilatnya. Sebagai contoh,

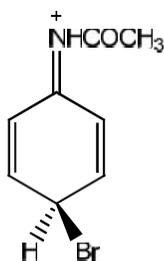


Catatan: Bandingkan dengan reaksi antara alkena dengan elektrofil.

Meskipun benzena dan turunan sederhananya relatif lambat terhadap adisi, akan tetapi senyawa di mana dua atau lebih cincin benzena bergabung adalah cukup rentan terhadap adisi. Sebagai contoh, antarsen bereaksi dengan bromin menghasilkan 9,10-dibromo-9,10-dihidroantrasen.



Beberapa benzena tersubstitusi sangat cepat bereaksi dengan elektrofil. Sebagai contoh, asetanilida dengan cepat bereaksi dengan bromin menghasilkan *p*-bromoasetanilida sebagai produk utama, bahkan reaksi dimetilanilin dengan bromin jauh lebih cepat lagi. Hal ini disebabkan oleh kemampuan substituen menstabilkan karbokation-antara.



Deaktivasi dan Faktor Pengontrol Kecepatan

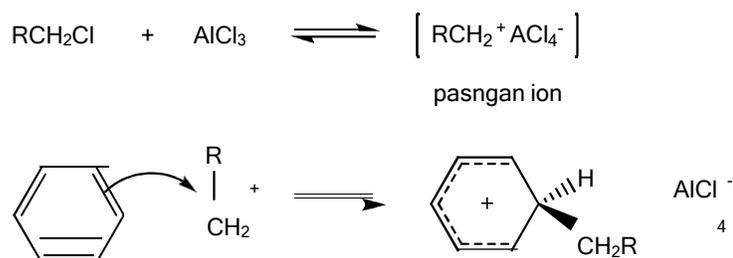
Peranan yang dimainkan oleh nitrogen dalam brominasi asetanilida seperti diuraikan di atas merupakan ilustrasi satu prinsip yang sangat penting di dalam substitusi aromatik, yaitu kecepatan reaksi sangat tergantung pada sifat substituen yang ada di dalam inti aromatik. Selanjutnya, kemudahan relatif substitusi pada posisi yang berbeda dalam suatu senyawa aromatik juga tergantung pada sifat substituen. Di dalam hal asetanilida, urutan reaktivitas pada karbon inti adalah *para* > *orto* >>

meta. Efek pengarah dan efek pengontrol kecepatan reaksi dari substituen adalah suatu hal yang sangat penting dalam penerapan reaksi substitusi elektrofilik aromatik di dalam sintesis; dan diskusi tentang hal tersebut telah dibahas dalam buku “Kimia Organik Fisik”.

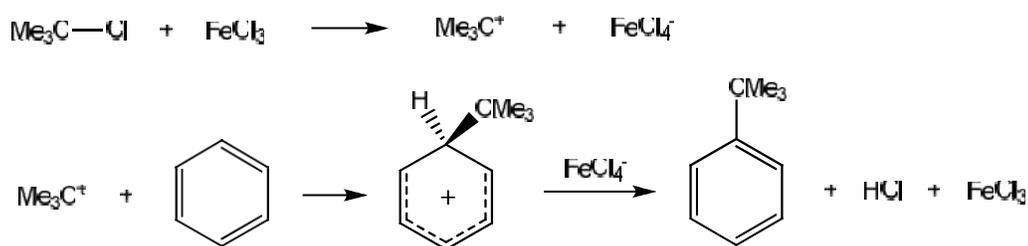
Pembentukan Ikatan karbon-Karbon

(a) Alkilasi Friedel-Crafts

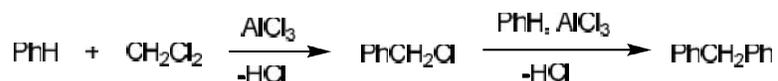
Halida adalah pereaksi yang paling sering dipilih di dalam alkilasi, dan biasanya yang digunakan sebagai katalis adalah aluminium triklorida. Dipercaya bahwa karbon yang merupakan bagian dari pasangan ion yang dibentuk oleh halida primer atau sekunder dengan asam Lewis akan dipengaruhi oleh substituen.



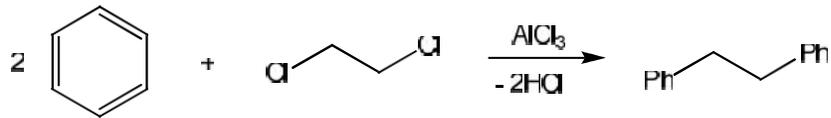
Karbokation yang dipandang bebas adalah karbokation yang melibatkan halida tersier. Sebagai contoh, benzena, *t*-butil klorida, dan besi(III) klorida bereaksi melalui kation *t*-butil menghasilkan *t*-butil benzena dengan rendamen 80%.



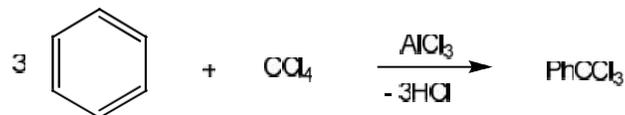
Sebagai pengalkilasi, benzil halida sangat reaktif; tapi alkenil dan aril halida lambat. Penggunaan di- dan polihalida mengarah kepada alkilasi. Benzena bereaksi dengan diklorometana di dalam adanya aluminium triklorida menghasilkan difenilmetana.



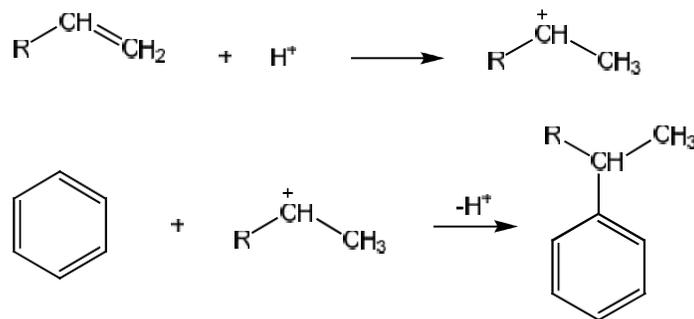
Reaksi dengan 1,2-dikloroetana menghasilkan dibenzil,



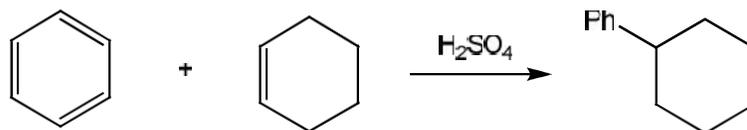
dan dengan karbon tetraklorida menghasilkan trifenil klorida (efek rintangan sterik yang mencegah penggantian klor yang keempat).



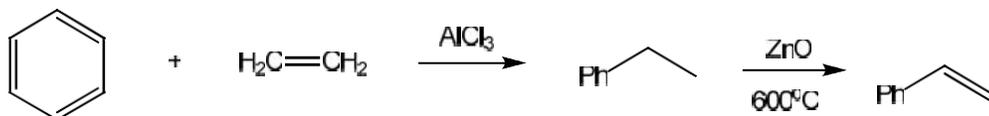
Alkohol, ester, dan eter bereaksi secara analog dengan halida. Alkena bereaksi melalui karbokation yang dibentuk dengan asam-asam proton.



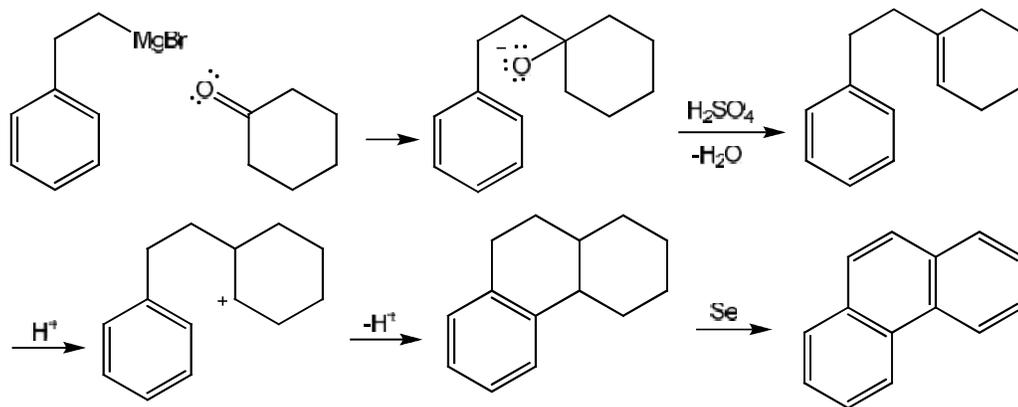
Sebagai contoh, adisi sikloheksena ke dalam benzena dengan adanya asam sulfat pekat pada suhu 5-10°C menghasilkan sikloheksilbenzena dengan rendemen 65%.



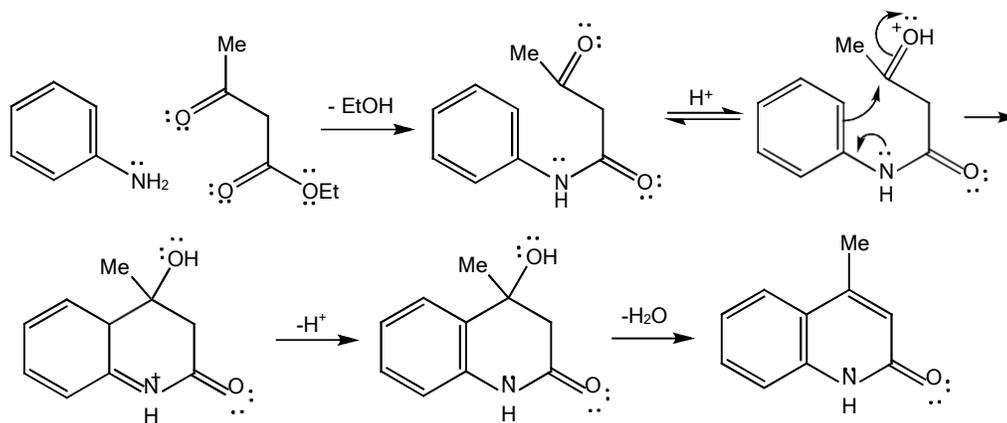
Stirena dibuat secara industrial melalui etilasi benzena pada katalis aluminium triklorida dan diikuti dengan dehidrogenasi.



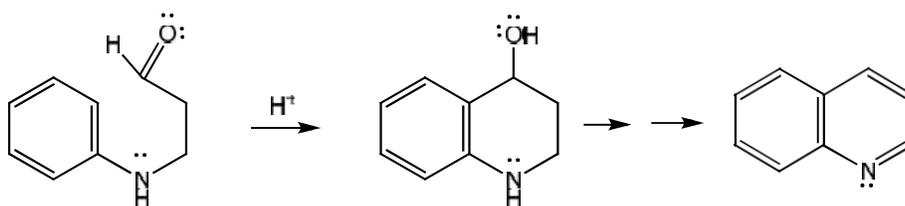
Sintesis Bogert-Cook untuk fenantren dan turunannya menggunakan alkilasi intramolekul dengan alkena. Sebagai contoh,



Aldehid dan keton dapat juga bertindak sebagai agen pengalkilasi di -dalam adanya asam proton, akan tapi proses ini kalah bersaing dengan kondensasi diri sendiri senyawa karbonil kecuali jika alkilasi intramolekul lebih disukai secara stereokimia. Sebagai contoh, 4-metil-2-quinolon dapat diperoleh melalui pengolahan asam amodo-keton yang terbentuk dari anilina dan ester asetoasetat.



Sintesis Skraup quinolin juga melibatkan alkilasi intramolekul terkatalis asam.



(i) **Reaktivitas senyawa aromatik.** Senyawa aromatik yang inti aromatik lebih reaktif daripada benzen dapat berhasil dialkilasi tetapi senyawa aromatik yang

terdeaktivasi sangat kuat tidak akan bereaksi. Sebagai contoh, klorobenzena bereaksi tetapi nitrobenzena tidak. Fenol tidak bereaksi dengan baik karena fenol bereaksi dengan asam Lewis melalui oksigennya ($\text{ArOH} + \text{AlCl}_3 \rightarrow \text{ArOAlCl}_2 + \text{HCl}$) dan menghasilkan senyawa yang sedikit larut dalam media reaksi sehingga reaksinya sangat lambat. Konversi fenol ke dalam metil eternya berhasil dilakukan melalui alkilasi pada suhu rendah dengan meminimalkan penggunaan katalis asam untuk mencegah pemecahan gugus eter. Amina aromatik membentuk kompleks dengan asam Lewis sehingga tidak cocok untuk dialkisasi.

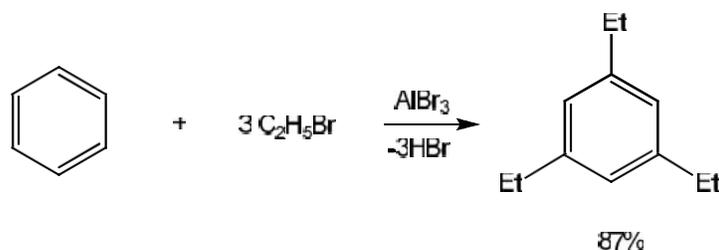
Asam-asam Lewis yang digunakan sebagai katalis mempunyai aktivitas yang berbeda-beda. Untuk tujuan alkilasi dengan halida, urutan aktivitas katalis adalah: $\text{AlCl}_3 > \text{SbCl}_5 > \text{FeCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{ZnCl}_2$. Pemilihan katalis tergantung pada reaktivitas senyawa aromatik dan agen pengakilasinya. Disarankan untuk menggunakan katalis yang mempunyai kekuatan aktivitas sedang, karena katalis yang lebih aktif cenderung mempengaruhi isomerisasi.

Alkilasi dengan alkohol dan eter dapat dikatalis dengan asam Lewis atau asam proton. Di antara asam-asam Lewis, pereaksi yang paling sering dipilih adalah boron trifluorida karena mempunyai kecenderungan yang kuat untuk membentuk kompleks dengan oksigen. Asam-asam proton yang dapat digunakan adalah hidrogen fluorida, asam sulfat pekat, dan asam fosfat; asam sulfat kerap kali tidak cocok digunakan karena kemampuannya membentuk sulfonat sebagai produk samping. Reaksi alkena, aldehida, dan keton normalnya dikatalis dengan asam proton.

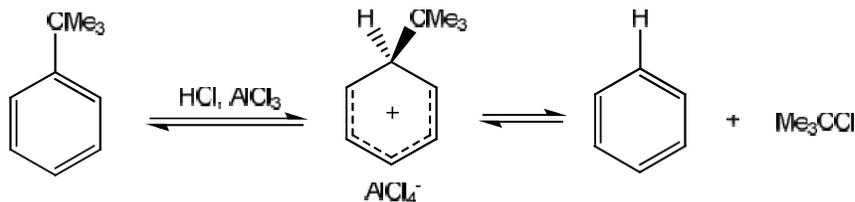
(ii) Masalah yang muncul pada alkilasi. Ada tiga masalah ditemukan didalam alkilasi.

- 1) Oleh karena gugus alkil bersifat pengaktif di dalam substitusi elektrofilik maka produk alkilasi lebih aktif daripada bahan dasarnya, sehingga terjadinya alkilasi lebih lanjut tidak dapat dielakkan. Sebagai contoh, metilasi benzena dengan metil klorida di dalam adanya aluminium triklorida menghasilkan campuran toluena, ksilena, tri- dan tetrametilbenzena, pentametilbenzena, dan heksametilbenzena.
- 2) Ada beberapa gugus alkil yang dapat mengalami penataan ulang selama alkilasi berjalan. Sebagai contoh, benzena dan propil halida menghasilkan campuran propilbenzena dan isopropilbenzena.
- 3) Alkilasi adalah reaksi dapat balik, dengan demikian reaksi adalah kontrol termodinamik. Sebagai contoh, benzena monosubstitusi biasanya

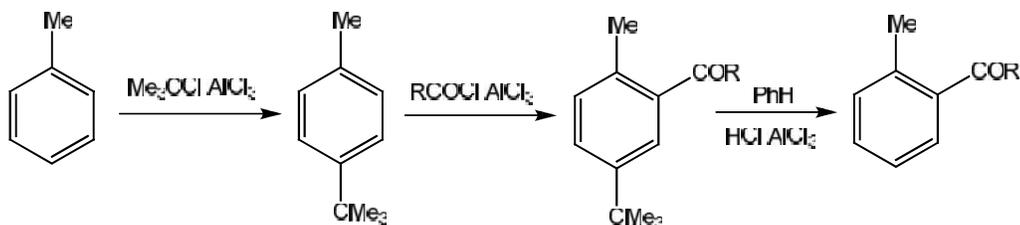
menghasilkan turunan alkil *meta* sebagai produk utama karena paling stabil secara termodinamika.



Seperti halnya mudahnya gugus alkil tersier masuk ke karbon inti benzena selama alkilasi, gugus ini juga mudah lepas sebagai karbokation tersier yang relatif stabil.

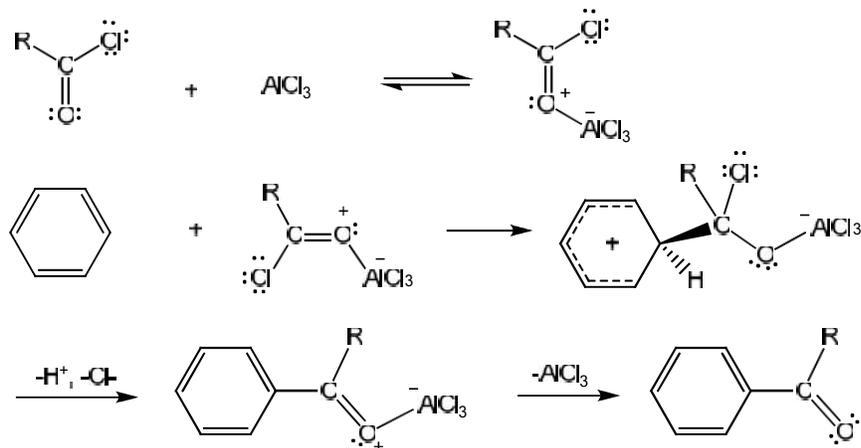


Berdasarkan sifat tersebut, gugus *t*-butil dapat digunakan untuk melindungi posisi reaktif yang tidak diharapkan untuk bereaksi di dalam suatu senyawa, kemudian dengan penambahan benzena berlebih maka gugus *t*-butil dilepaskan kembali. Sebagai contoh:

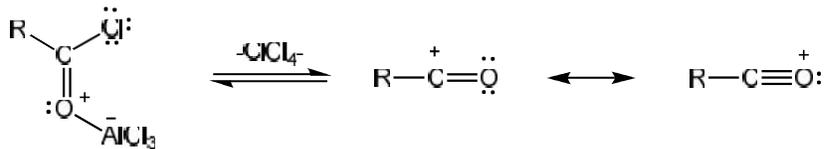


(b) Asilasi Friedel Crafts

Asilasi cincin aromatik dapat disempurnakan dengan klorida asam atau anhidrida asam di dalam adanya asam Lewis, atau dengan asam karboksilat dalam adanya asam proton. Di dalam metode katalis asam Lewis, ada dua elektrofil yang terlibat. Satu adalah kompleks di mana oksigen terikat dengan katalis. Sebagai contoh:



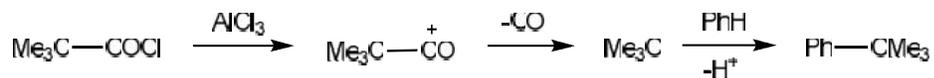
Elektrofil yang lain adalah ion asilium dalam konsentrasi rendah yang terbentuk dari kompleks tapi lebih reaktif sebagai elektrofil.



Pembentukan ion asilium lebih disukai jika R adalah aromatik. Untuk reaksi benzoilasi antara toluena dengan klorobenzena, urutan aktivitas asam Lewis adalah: $\text{SbCl}_5 > \text{FeCl}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{SnCl}_4$.

Ada sejumlah perbedaan penting antara asilasi dengan alkilasi.

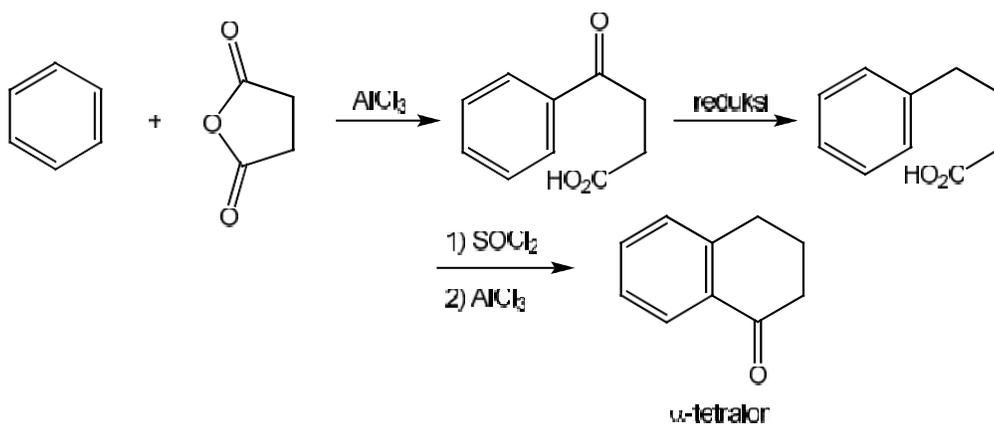
- (1) Alkilasi tidak mempersyaratkan jumlah stoikiometri asam Lewis karena asam Lewis dihasilkan kembali pada tahap terakhir, sedangkan asilasi sangat mempersyaratkan lebih besar daripada jumlah ekuivalensi karena keton membentuk kompleks dengan asam Lewis.
- (2) Oleh karena gugus asil mendeaktivasi inti aromatik terhadap substitusi elektrofilik, jadi produk asilasi kurang reaktif daripada bahan baku dan produk mono-asilasi mudah diisolasi.
- (3) Suatu keuntungan lebih lanjut asilasi atas alkilasi adalah isomerisasi dan disproporsionasi yang karakteristik dari proses alkilasi tidak terjadi dalam proses asilasi. Meskipun demikian, ada satu keterbatasan yaitu usaha asilasi dengan turunan asam tersier dapat mengarah kepada alkilasi. Sebagai contoh, trimetilasetil klorida bereaksi dengan benzena di dalam adanya aluminium triklorida menghasilkan *t*-butilbenzena sebagai produk utama setelah pelepasan karbon monoksida.



Tidak disangsikan lagi bahwa *driving force* dekarboksilasi adalah kestabilan karbokation tersier.

- (4) Kompleks agen pengasilasi dengan asam Lewis jelas sangat besar ukurannya; dan sebagai pengarah *orto* dan *para*, benzena monosubstitusi memberikan sangat sedikit produk *orto*. Sebagai contoh, nitrasi toluena menghasilkan hampir 60% turunan *orto*; sedangkan pada asetilasi sangat sulit menghasilkan *o*-metilasetofenon, tapi *p*-metilasetofenon dapat mencapai rendamen lebih besar dari 85%.

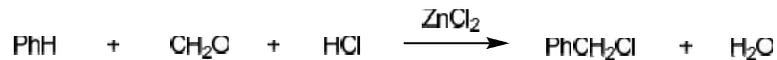
(i) **Siklisasi.** Asilasi Friedel-Crafts berguna terutama dalam pembentukan sistem siklik. Kebanyakan anhidrida asam dibasis yang digunakan dalam reaksi ini. Sebagai contoh, benzena dan anhidrida suksinat di dalam adanya aluminium triklorida menghasilkan asam β-benzoilpropionat dengan rendamen 80%, kemudian dilanjutkan dengan mereduksi gugus karbonilnya menjadi gugus metilen, konversi gugus asam menjadi gugus klorida asam, dan siklisasi dengan aluminium triklorida menghasilkan α-tetralon. Deretan reaksi tersebut dilukiskan secara sederhana seperti berikut.



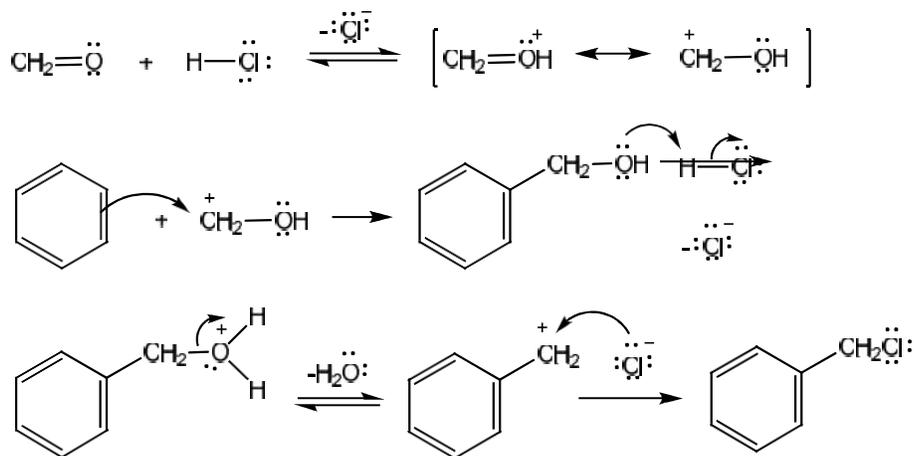
(c) Klorometilasi

Gugus klorometil (-CH₂Cl) dapat dimasukkan ke senyawa aromatik melalui pengolahan formaldehida dengan hidrogen klorida di dalam adanya asam. Sebagai contoh, benzil klorida dapat diperoleh dengan rendamen 80% dengan cara mengalirkan hidrogen klorida ke dalam suspensi paraformaldehida dengan seng

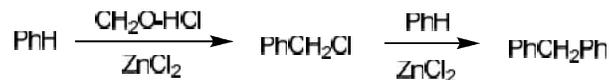
klorida di dalam benzena. Mula-mula asam membebaskan formaldehida dari paraformaldehida, dan kemudian mengambil peran dalam reaksi berikut.



Fluorometilasi, bromometilasi, dan iodometilasi dapat dijalankan dengan asam halogen yang sesuai. Reaksi klorometilasi melalui mekanisme sebagai berikut.



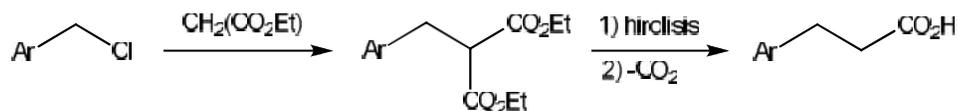
Ada duakomplikasi yang dapat terjadi dalam klorometilasi. Pertama, produk klorometilasi dapat mengkilasi molekul aromatik yang lain di dalam adanya katalis asam. Sebagai contoh,



Reaksi sekunder ini sangat dominan jika senyawa aromatikny teraktivasi dengan kuat, dan dengan alasan inilah sehingga klorometilasi tidak cocok untuk metilasi fenol dan anilina.

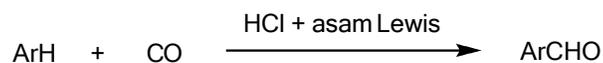
Kedua, gugus klorometil diaktifkan, meskipun kurang begitu aktif daripada gugus metil karena substituen klor dalam metil mengurangi efek +I gugus tersebut. Biasanya sulit untuk menghindari klorimetilasi lanjut, meskipun hal ini bukan merupakan persoalan penting sebagaimana halnya di dalam alkilasi Friedl -Crafts. Kondisi reaksi dapat bervariasi dengan luas. Hidrogen klorida anhidrat dapat diganti dengan asam klorida pekat, formaldehida dapat dimasukkan sebagai paraformaldehida atau metilal $\{\text{CH}_2(\text{OCH}_3)_2\}$, dan seng klorida dapat diganti dengan asam sulfat pekat atau asam fosfat.

Hal yang membuat klorometilasi menjadi lebih penting adalah terletak pada mudahnya klorida benzylik digantikan oleh nukleofil. Konversi benzil klorida menjadi alkohol (ArCH₂OH), eter (ArCH₂OR), nitril (ArCH₂CN), dan amina (ArCH₂NR₂) dapat terpenuhi secara efisien, pengolahan dengan enolat seperti ester malonat akan mengarah pada perpanjangan rantai karbon alifatik. Sebagai contoh,



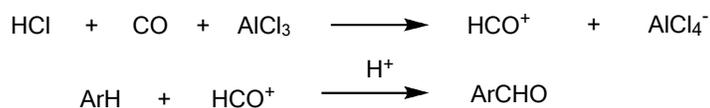
(d) Formilasi Gatterman-Koch

Gugus formil (-CHO) dapat dimasukkan ke dalam senyawa aromatik dengan cara mengolah dengan karbon monoksida dan hidrogen klorida di dalam adanya asam Lewis.



Reaksi dilakukan di bawah tekanan atau di dalam adanya tembaga(I) klorida.

Patut diduga bahwa reaksi tersebut di atas terjadi melalui pembentukan formil klorida dari karbonmonoksida dan hidrogen klorida, diikuti dengan asilasi Friedel-Crafts terkatalis asam Lewis; akan tetapi formil klorida tidak pernah diperoleh. Sekarang diperkirakan spesies elektrofilnya adalah kation formil [HC≡ C⁺ ↔ HC⁺=O], terbentuk tanpa melalui formil klorida.



Formilasi tidak berhasil pada senyawa aromatik yang reaktivitas intinya lebih rendah daripada halobenzena sehingga nitrobenzena dapat digunakan sebagai pelarut dalam reaksi ini. Reaksi ini juga tidak berhasil pada amina, fenol, dan eter fenol karena membentuk kompleks dengan asam Lewis.

(e) Formilasi Gattermann

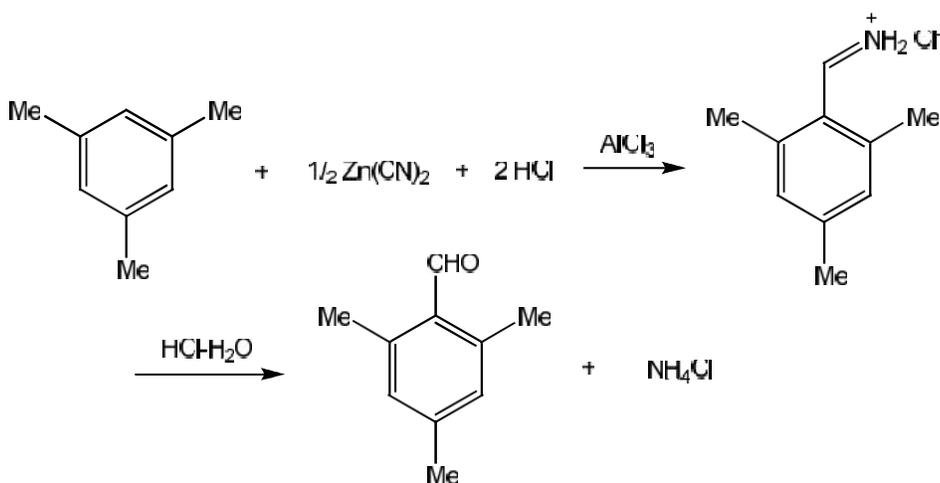
Reaksi ini adalah suatu reaksi alternatif untuk reaksi Gattermann-Koch, menggunakan hidrogen sianida sebagai pengganti karbon monoksida. Produk awalnya adalah iminium klorida yang dikonversi menjadi aldehida menggunakan asam mineral.



Reaksi ini tidak berhasil pada senyawa yang terdeaktivasi seperti nitrobenzena, dan senyawa yang reaktivitasnya sedang seperti benzena dan halobenzena yang hanya memberikan rendamen yang rendah. Senyawa yang lebih reaktif memberikan rendamen yang cukup tinggi. Sebagai contoh, antrasen menghasilkan 9 -aldehida dengan rendamen 60%.

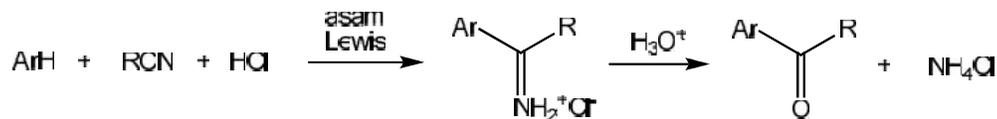
Berbeda dengan reaksi Gattermann-Koch, formilasi Gattermana berhasil pada fenol dan eter fenol. Sebagai contoh, *p*-anisaldehida diperoleh dari fenol di dalam adanya aluminium klorida. Inti yang lebih reaktif masih dapat diformilasi dengan adanya asam Lewis yang lebih lemah seperti seng klorida, bahkan furan terformilasi menghasilkan 2-aldehida tanpa adanya katalis.

Untuk menghindari penggunaan hidrogen sianida maka digunakan seng sianida yang bereaksi dengan hidrogen klorida secara *in situ* menghasilkan hidrogen sianida. Sebagai contoh, mesitaldehida dapat diperoleh (rendamen 75%) dengan cara mengalirkan hidrogen klorida ke dalam larutan mesitilen di dalam tetrakloroetana dan adanya seng sianida, penambahan aluminium triklorida, dan dekomposisi imonium hidroklorida yang dihasilkan dengan menggunakan asam klorida.

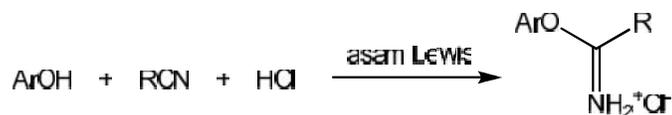


(f) Asilasi Hoesch

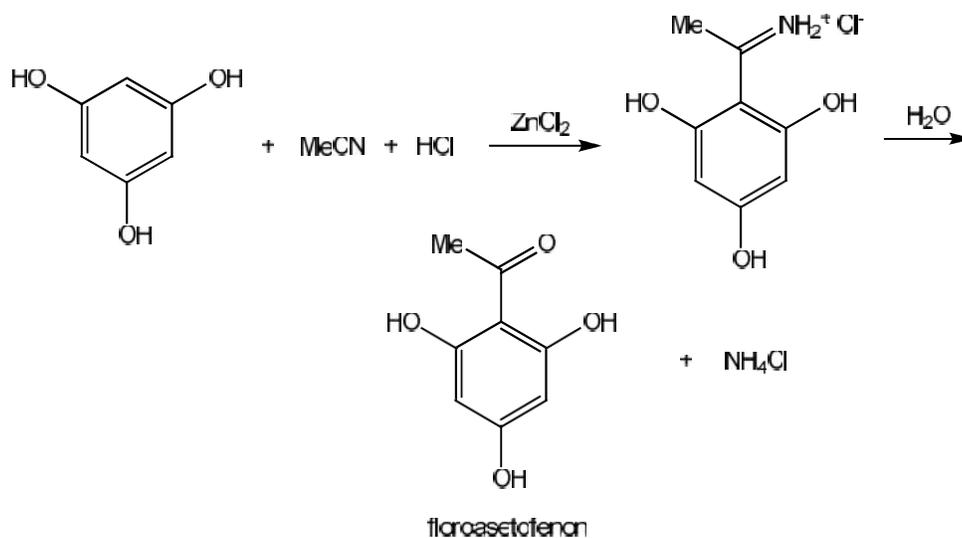
Reaksi ini adalah sebuah adaptasi formilasi Gattermann, menggunakan nitril alifatik untuk menggantikan peranan hidrogen sianida di dalam upaya untuk memperoleh turunan asil senyawa aromatik yang digunakan.



Reaksi ini hanya terjadi pada senyawa aromatik yang sangat teraktivasi seperti fenol di- dan polihidrat. Fenol monohidrat bereaksi terutama pada oksigennya menghasilkan imodo-ester.

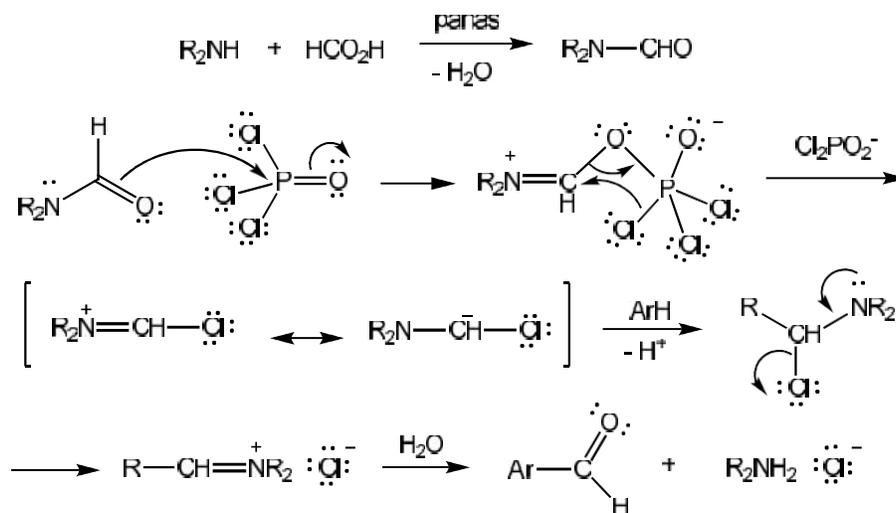


Akan tetapi, kombinasi *meta* dari dua atau tiga gugus hidroksil akan meningkatkan reaktivitas inti posisi *orto* atau *para* terhadap hidroksil. Sebagai contoh, floroasetofenon dapat diperoleh (rendamen 80%) dengan cara mengalirkan hidrogen klorida ke dalam larutan floroglusinol dingin. Sebagai contoh, floroasetofenon dapat diperoleh (rendamen 80%) dengan cara mengalirkan hidrogen klorida ke dalam larutan floroglusinol (1,3,5-trihidroksibenzena) dan asetonitril di dalam eter yang mengandung seng klorida, dan kemudian padatan hasilnya (garam imonium klorida) dihidrolisis dengan cara mendidihkan di dalam larutan berair.



(g) Formilasi Vilsmeier

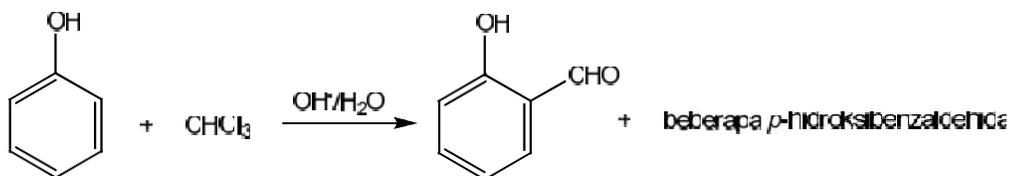
N-Formilamina dari amina sekunder dan asam format diperoleh melalui reaksi formilasi senyawa aromatik di dalam adanya fosfor oksiklorida.



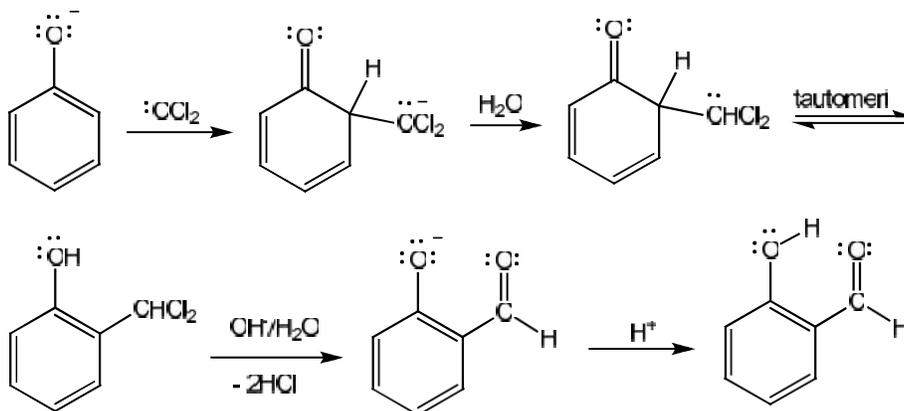
Kebanyakan hanya senyawa aromatik reaktif yang dapat terformilasi. Sebagai contoh, benzena dan naftalena tidak reaktif tetapi antrasena menghasilkan 9-aldehida (84%), *N,N*-dimetilaniлина menghasilkan *p*-dimetilaminobenzaldehida (80%), dan tiofen menghasilkan 2-aldehida (70%). Metode ini sangat efektif untuk senyawa-senyawa pirol yang tidak dapat terformilasi oleh prosedur lain. Sebagai contoh, pirol menghasilkan 2-aldehida (85%) dan indol menghasilkan 3-aldehida (97%).

(h) Formilasi Reimer-Tiemann

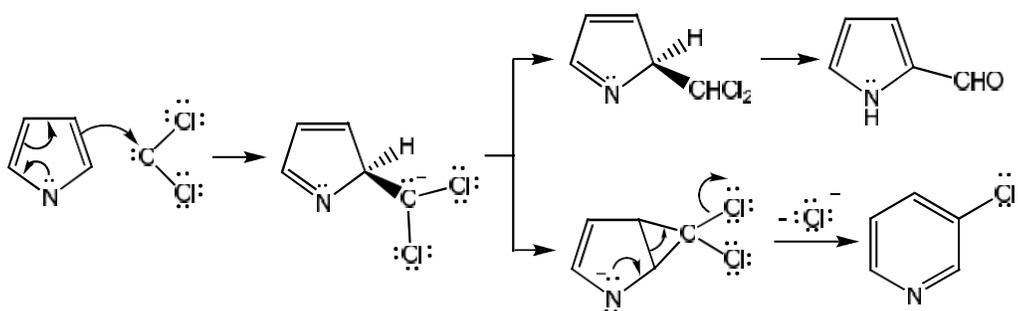
Pengolahan fenol dengan kloroform di dalam larutan basa menghasilkan aldehida. Sebagai contoh,



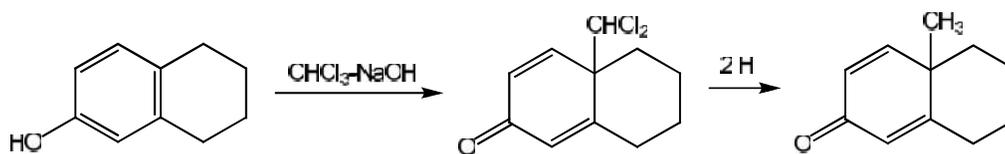
Reaksi terjadi melalui klorokarben yang dihasilkan dari reaksi kloroform dengan basa, kemudian diserang oleh nukleofil ion fenoksida. Hidrolisis benzal klorida yang diikuti dengan pengasaman menghasilkan aldehida.



Pirol menjalani reaksi Reimer-Tiemann menghasilkan pirol-2-aldehida, tetapi produk kedua yakni 3-kloropiridina juga masih diperoleh. Masing-masing produk dihasilkan dari spesies-antara yang sama.

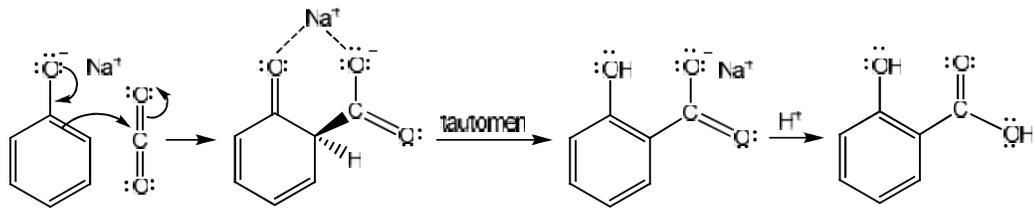


Reaksi ini juga dapat digunakan untuk memasukkan gugus metil angular ke dalam turunan dekalin. Gugus angular dimasukkan sebagai $-\text{CHCl}_2$ dan dikonversi menjadi gugus $-\text{CH}_3$ melalui reaksi hidrogenalisis. Sebagai contoh,



(i) Karboksilasi Kolbe-Schmitt

Ion fenoksida cukup reaktif untuk mengadisi ke karbondioksida yang merupakan elektrofil lemah. Reaksi dijalankan pada kondisi di bawah tekanan dan suhu 100°C . Produk *orto* menjadi dominan, kemungkinan disebabkan oleh pengaruh kestabilan kelat substitusi *orto* pada keadaan transisi. Sebagai contoh,

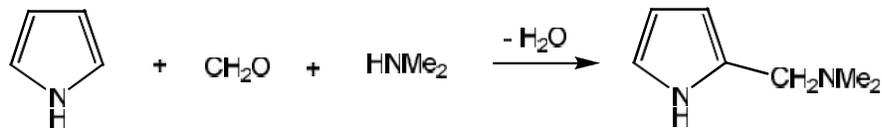


Meskipun demikian, reaksi ini dapat balik dan pada suhu sekitar 240°C, isomer *para* menjadi produk yang dominan.

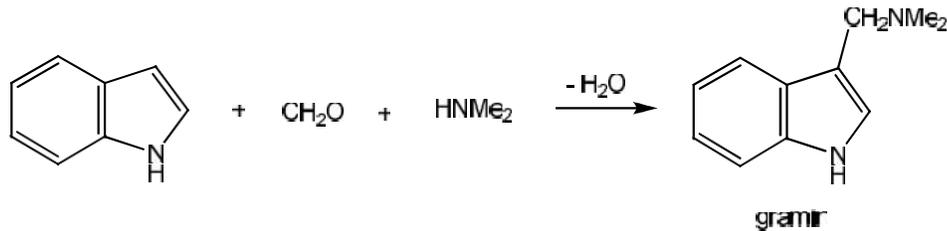
Pirol juga mengalami reaksi yang serupa menghasilkan asam pirol-2-karboksilat pada pemanasan dengan amonium karbonat pada 120°C.

(j) Reaksi Mannich

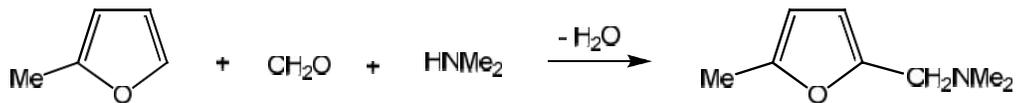
Reaksi ini cocok untuk pembentukan ikatan karbon alifatik ke posisi reaktif fenol, pirol, dan indol. Sebagai contoh, pirol, formaldehida, dan dimetilamina menghasilkan 2-dimetilaminometilpirol.



dan indol biasanya bereaksi pada posisi-3 menghasilkan gramir.



Furan bertahan pada kondisi Mannich, tetapi 2-metilfuran bereaksi pada posisi-5.



Pembentukan Ikatan Karbon-Nitrogen

(a) Nitration

Sejauh ini metode yang paling umum digunakan untuk mengikatkan nitrogen ke sistem aromatik adalah nitration. Alasannya adalah luasnya macam kondisi nitration

yang tersedia. Metode yang paling sering digunakan adalah sesuai dengan urutan sebagai berikut:

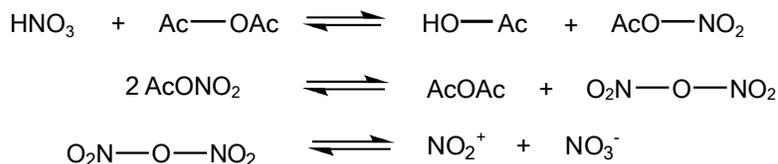
- Campuran asam nitrat pekat dengan asam sulfat pekat,
- Asam nitrat berasap di dalam anhidrida asetat,
- Asam nitrat di dalam asam asetat glasial,
- Asam nitrat encer.

Campuran asam nitrat pekat dengan asam sulfat pekat menghasilkan ion nitronium (NO_2^+), dan spesies ini aktif sebagai elektrofil.



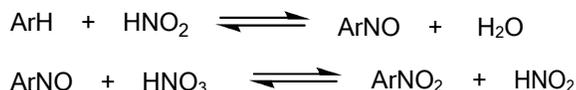
Reaksi ini merupakan reaksi kesetimbangan, dan kesetimbangan lebih mengarah kepada pembentukan ion nitronium. Akan tetapi, penambahan air dapat menurunkan konsentrasi ion nitronium sehingga kekuatan nitrasi sistem menjadi lebih rendah pula.

Suatu larutan asam nitrat dalam anhidrida asetat mengandung sejumlah spesies yang berkesetimbangan.



Diyakini bahwa ion nitronium di sini merupakan elektrofil utama.

Asam nitrat encer mengandung ion nitronium dengan konsentrasi yang sangat kecil, dan ion tersebut bertindak sebagai agen nitrasi dengan adanya asam nitrit yang terkandung di dalamnya. Spesies ini menghasilkan ion nitrosonium yang akan menitrosasi cincin aromatik, dan senyawa nitroso tersebut dioksidasi oleh asam nitrat menjadi senyawa nitro yang mana proses ini menghasilkan asam nitrit lagi untuk meneruskan reaksi berantai.



Konsentrasinya, hanya senyawa yang mengalami nitrosasi (seperti fenol) yang dapat ternitrasi oleh asam nitrat encer.

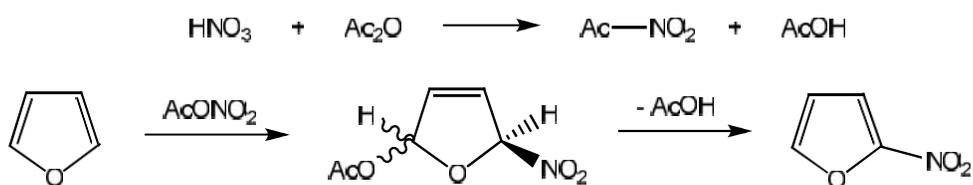
(i) **Benzena.** Benzena dinitrasi oleh campuran asam nitrat pekat dengan asam sulfat pekat. Oleh karena gugus nitro mendeaktivasi inti aromatik terhadap elektrofil maka terjadinya dinitrasi atau polinitrasi relatif mudah untuk mencegah. Nitrobenzena dengan cepat diperoleh pada suhu 30-40°C (rendamen 95%), sedangkan dinitrasi dapat dilangsungkan pada suhu lebih tinggi, yakni 90-100°C.

(ii) **Inti teraktivasi sedang.** Meskipun alkilbenzena lebih reaktif daripada benzena (contoh, kecepatan nitrasi toluena 25 kali lebih cepat daripada nitrasi benzena), asam nitrat di dalam asam sulfat pekat masih merupakan metode yang paling memuaskan. Turunan *o*- dan *p*-nitro yang dominan, tapi turunan *o*- gagal pada alkil yang berukuran semakin besar.

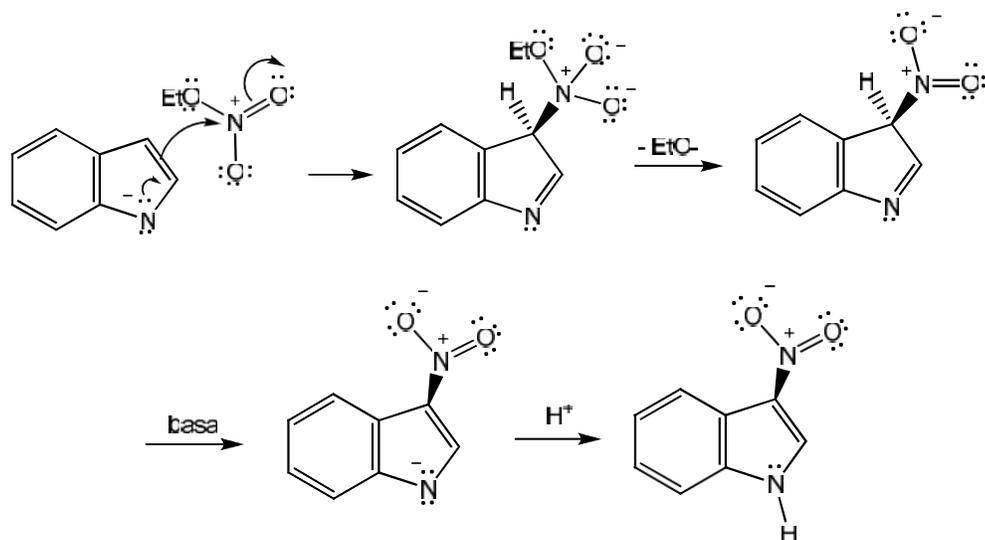
(iii) **Inti teraktivasi kuat.** Naftalena cukup reaktif terhadap nitrasi dengan asam nitrat di dalam asam asetat menghasilkan 1-nitronaftalena, dan pada kondisi yang sama menghasilkan 2-nitrotiofen (70-85%) dari tiofen, dan nitromesitilen (75%) dari mesitilen.

Fenol yang lebih reaktif dinitrasi dengan asam nitrat encer dan menghasilkan *o*- dan *p*-nitrofenol di dalam jumlah yang berimbang. Anilina cukup mudah teroksidasi jika dinitrasi secara langsung, sehingga gugus aminonya perlu dilindungi dahulu dengan metode asetilasi, kemudian asetanilida dinitrasi, dan gugus asetilnya dilepaskan kembali dengan metode hidrolisis. *N,N*-dimetilanilina kurang mudah teroksidasi daripada anilina, dan dapat nitrasi dengan asam nitrat encer.

Furan dan pirol terpolimerisasi oleh sistem nitrasi asam, tetapi berhasil dinitrasi di dalam anhidrida asetat pada suhu rendah. Masing-masing senyawa menghasilkan turunan-2-nitro, dan turunan 2-nitro yang dari furan terbentuk melalui suatu spesies teradisi.

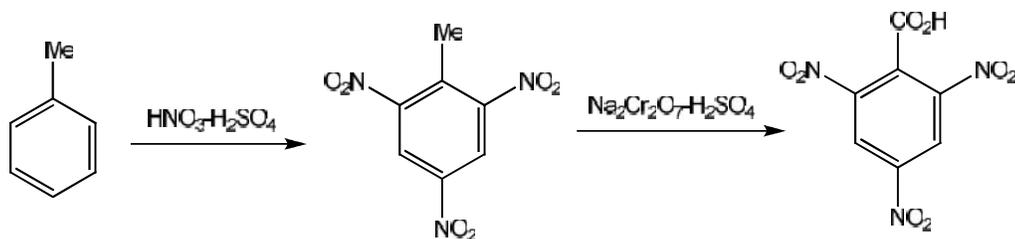


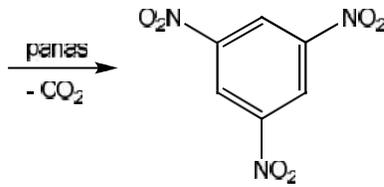
Senyawa 3-nitroindol dapat diperoleh melalui pengolahan indol dengan etil nitrat di dalam etanol yang mengandung natrium etoksida. Reaksi terjadi melalui anion indolat.



(iv) **Inti terdeaktivasi sedang.** Halobenzena yang reaktivitasnya kira-kira sepersepuluh daripada benzena akan ternitrasi dengan cara sama dengan benzena. Produk yang dominan adalah turunan *p*-nitro, dan nitrasi lebih lanjut menghasilkan turunan 2,4-dinitro sebagai produk utama. Asam nitrat dan asam sulfat pekat pada suhu rendah atau di bawah suhu kamar cocok untuk menitrasi senyawa kurang reaktif seperti benzaldehida, asetofenon, dan metil benzoat, masing-masing menghasilkan turunan *m*-nitro sebagai produk utama. Sebagai contoh, nitrasi metil benzoat pada suhu 5-15°C menghasilkan metil nitrobenzoat dengan rendamen 80%.

(v) **Inti terdeaktivasi dengan kuat.** Nitrobenzena kurang reaktif daripada senyawa-senyawa seperti benzaldehida tetapi prosedur campuran asam pada suhu 90-100°C berhasil memberikan *m*-dinitrobenzena dengan rendamen 80%. Senyawa *m*-dinitrobenzena sendiri sangat terdeaktivasi sehingga nitrasi lebih lanjut memerlukan asam nitrat berasap dan asam sulfat berasap pada 110°C selama beberapa hari untuk menghasilkan 1,3,5-trinitrobenzena. Senyawa seperti ini lebih berhasil diperoleh dari toluena karena pengaruh aktivasi gugus metilnya sehingga dengan campuran asam maka 2,4,6-trinitrotoluena mudah terbentuk, dan gugus metilnya dilepaskan menggunakan oksidasi dan dekarboksilasi.



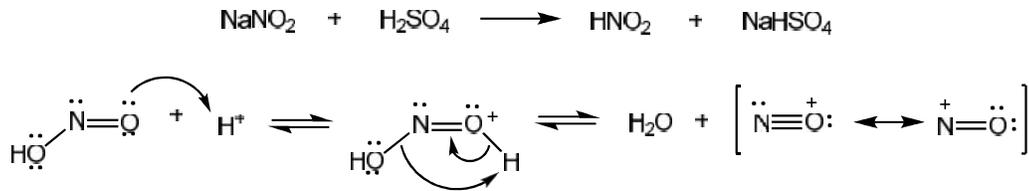


Piridina sangat kuat terdekativasi sehingga pada penggunaan asam sulfat 100% dan campuran natrium dan kalium nitrat pada 300°C hanya menghasilkan 3-nitropiridina sebanyak 5%.

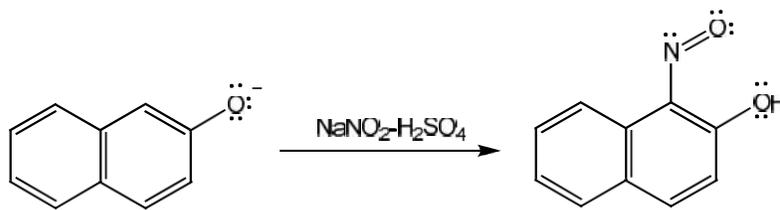
(b) Nitrosasi

Nitrosasi dijalankan dengan cara mengolah senyawa aromatik dengan natrium nitrit dan asam kuat. Asam nitrit dapat digunakan karena asam ini mengoksidasi senyawa nitroso menjadi senyawa nitrat dan asam sulfat atau asam hidroklorida merupakan pilihan yang normal.

Keseluruhan elektrofil adalah ion nitrosonium (NO^+) yang dihasilkan dari asam nitrit dan asam kuat dengan cara yang analog dengan pembentukan ion nitronium dari asam nitrat.

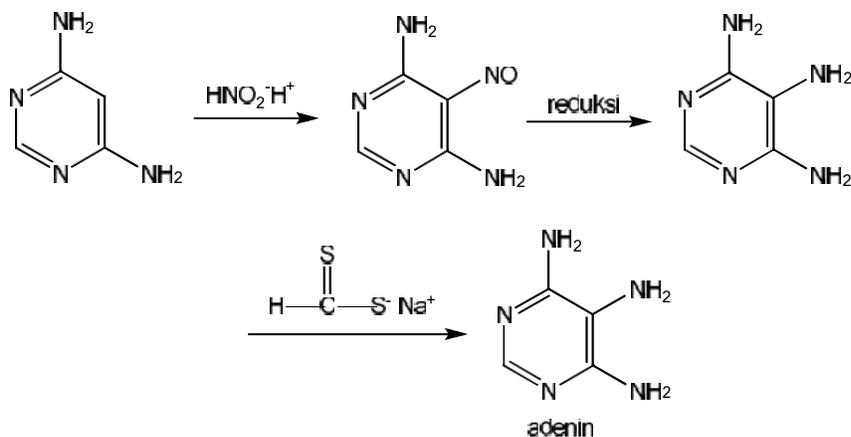


Nitrosasi terbatas untuk inti fenol yang sangat reaktif dan amina tersier aromatik. Amina aromatik primer mengalami diazotasi, dan amina sekunder mengalami *N*-nitrosasi ($\text{ArNHR} + \text{NO}^+ \rightarrow \text{ArNR}-\text{N}=\text{O} + \text{H}^+$). Di dalam prosedur tertentu, 2-naftol di dalam larutan natrium hidroksida diolah dengan natrium nitrit, kemudian ditambahi dengan asam sulfat sehingga diperoleh 1-nitroso-2-naftol dengan rendemen di atas 90%.



Pengolahan *N,N*-dimetilaniлина dengan natrium nitrit dan asam hidroklorida menghasilkan *p*-nitrosodimetilaniлина dengan rendamen 85%.

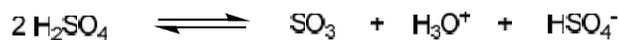
Senyawa nitroso yang terbentuk, di samping mudah teroksidasi, juga mudah direduksi menjadi senyawa amina aromatik. Sifat ini dimanfaatkan di dalam sintesis adenin (6-aminopurin).



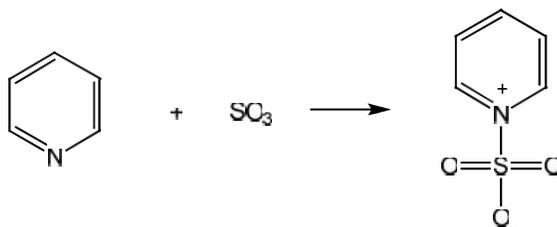
Pembentukan Ikatan Karbon-Belerang

(a) Sulfonasi

Agen sulfonasi elektrofilik adalah belerang trioksida yang ada di dalam asam sulfat pekat berasap sebagai hasil dari kesetimbangan seperti berikut:

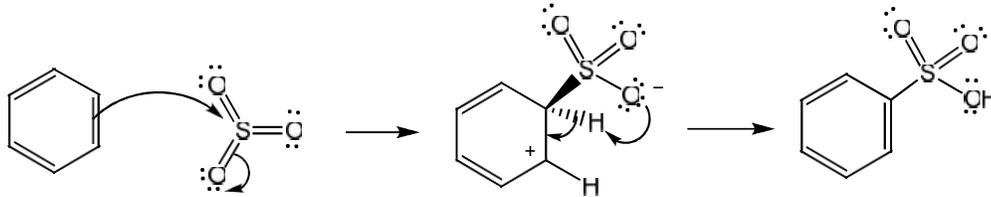


Di dalam asam sulfat berasap, konsentrasi SO_3 lebih tinggi. Belerang trioksida juga dapat dibawa oleh piridina dalam bentuk ion piridinium-1-sulfonat.



Senyawa ini cocok digunakan untuk sulfonasi senyawa yang tidak stabil terhadap asam.

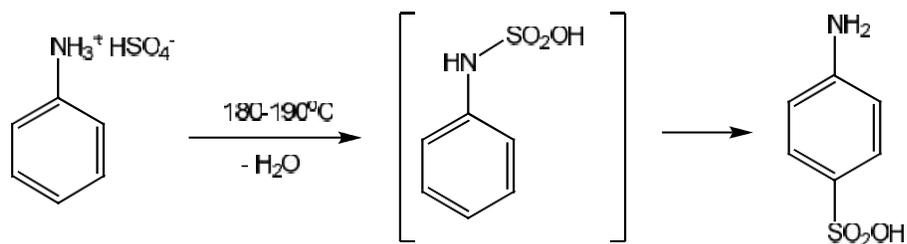
Pada dasarnya mekanisme sulfonasi sama dengan substitusi elektrofilik yang lain.



Akan tetapi, tidak sama dengan kebanyakan substitusi, sulfonasi adalah reversibel; gugus asam sulfonat terlepas oleh pemanasan bersama asam sulfat encer.

Pirol, furan, dan indol yang terdekomposisi oleh asam berhasil disulfonasi dengan piridinium-1-sulfonat. Reaksi terjadi pada posisi-2 masing-masing senyawa tersebut. Tiofen yang lebih stabil dapat disulfonasi dengan asam sulfat 95%, tetapi rendamen yang lebih tinggi (sekitar 90%) diperoleh jika menggunakan piridinium -1-sulfonat.

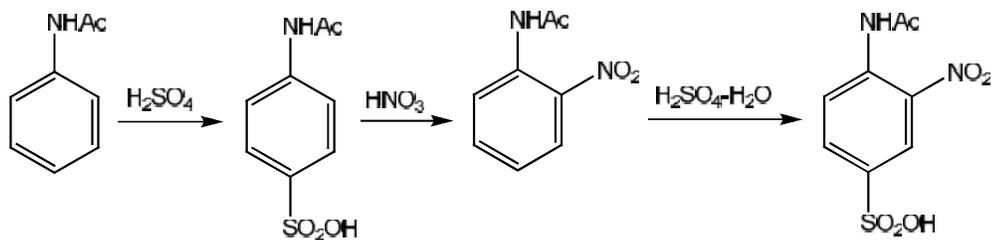
Anilina bereaksi dengan asam sulfat membentuk garam tetapi pada pemanasan yang kuat terjadi penataan ulang dari asam fenilsulfamat menjadi asam sulfanilat.



Fenol mengalami disulfonasi dengan mudah menghasilkan asam 2,4-disulfonat.

(i) **Penerapan reaksi balik sulfonasi.** Reversibilitas sulfonasi membuat gugus sulfonat memungkinkan untuk digunakan sebagai pelindung.

- (1) Penggunaan sulfonat sebagai gugus pelindung digambarkan di dalam reaksi sintesis *o*-nitroanilin. Asetanilida disulfonasi menghasilkan hampir semuanya adalah asam *p*-sulfonat; nitrasi terjadi pada posisi *orto* terhadap gugus asetamido; dan pada akhirnya gugus asam sulfonat dilepaskan melalui pengolahan dengan asam sulfat.



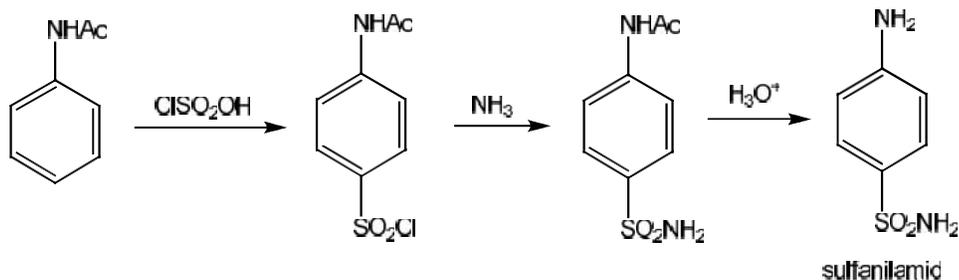
- (2) Sulfonasi pada suhu rendah menghasilkan produk kontrol kinetik, terutama asam toluena-*p*-sulfonat dari toluena, dan asam naftalena-1-sulfonat dari naftalena; sedangkan pada suhu sekitar 160°C, produk stabil yakni asam toluena-*m*-sulfonat dari toluena, dan asam naftalena-2-sulfonat dari naftalena yang dominan.

(b) Klorosulfonasi

Senyawa aromatik yang tidak terdeaktivasi kuat dan juga stabil terhadap asam dapat bereaksi dengan asam klorosulfonat. Sebagai contoh, benzena pada suhu 20-25°C menghasilkan benzenasulfonil klorida dengan rendemen 75%.

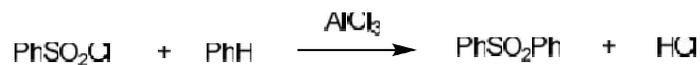


Salah satu contoh penting terjadi di dalam sintesis sulfanilamida (obat Sulfa pertama).



(c) Sulfonilasi

Di dalam adanya aluminium triklorida, benzena bereaksi dengan benzenasulfonil klorida menghasilkan difenil sulfon.

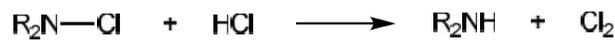


Reaksi ini analog dengan asilasi Friedel-Crafts, dan mempunyai keterbatasan seperti klorosulfonasi.

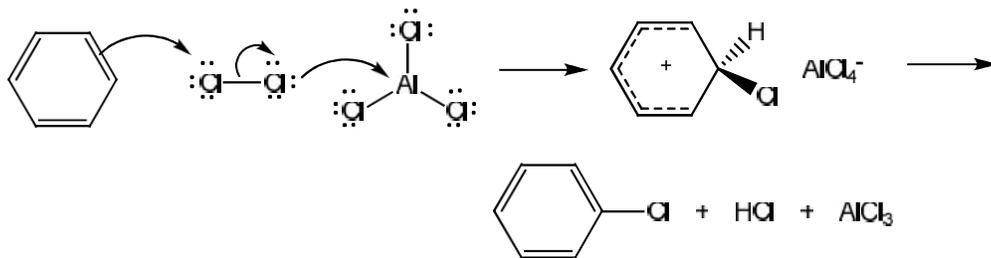
Pembentukan Ikatan Karbon - Halogen

(a) Klorinasi

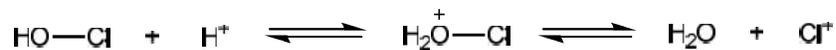
Ada tiga prosedur umum yang tersedia untuk klorinasi, pemilihan metode didasarkan pada reaktivitas senyawa aromatik. Kondisi yang paling lunak melibatkan penggunaan molekul klorin, biasanya dilarutkan di dalam asam asetat atau pelarut non polar seperti karbon tetraklorida. Klorin dapat dimasukkan sebagai unsur gas atau dapat dihasilkan secara *in situ* dari reaksi *N*-kloroamina dengan hidrogen klorida.



Reaktivitas molekul klorin meningkat oleh penambahan asam Lewis. Umumnya digunakan aluminium triklorida atau besi(III) klorida. Fungsi asam Lewis adalah menarik elektron dari molekul klorin sehingga meningkatkan sifat elektrofilitasnya. Perlu ditekankan bahwa polarisasi ini tidak mengarah pada ionisasi sempurna: $Cl_2 + AlCl_3 \rightarrow Cl^+ + AlCl_4^-$; reaksi seharusnya dinyatakan sebagai berikut:



Kondisi yang masih lebih reaktif lagi diperoleh dengan menggunakan larutan asam hipoklorat. Diduga bahwa elektofil yang efektif adalah ion klorinium (Cl^+).

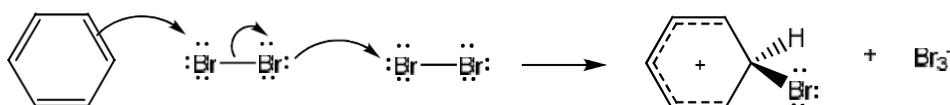


tapi mekanisme ini kemungkinan sangat disederhanakan. Suatu bentuk reaktif yang serupa klorin adalah diturunkan dari larutan klorin dalam karbon tetraklorida dengan adanya perak sulfat.

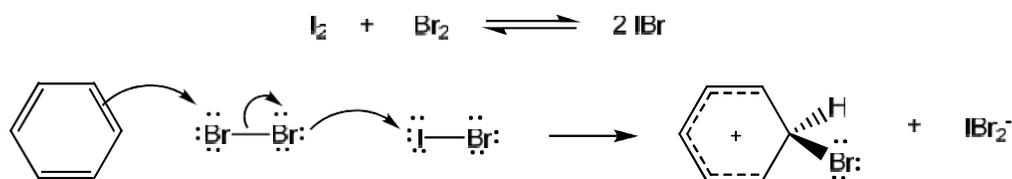
(b) Brominasi

Metode brominasi sangat erat hubungannya dengan klorinasi, yakni molekul bromin ditambahkan atau dihasilkan secara *in situ* dari reaksi *N*-bromoamina dengan asam. Peningkatan kekuatan elektrofil dapat diperoleh dengan menggunakan asam Lewis. Ion brominium (Br^+) diperoleh pada pengasaman asam hipobromat dan dapat pula dari reaksi bromin dengan perak sulfat di dalam asam sulfat.

Bromin sendiri dapat mengkatalis molekul bromin dengan memanfaatkan kemampuannya membentuk ion tribromida.

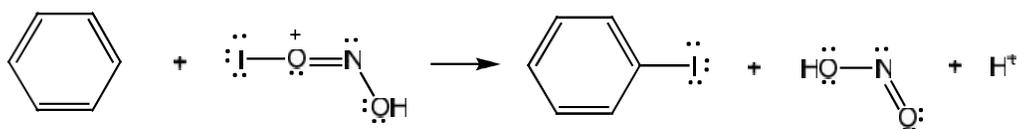


Iodin seringkali juga digunakan untuk mengkatalis reaksi brominasi untuk melepaskan ion bromida sebagai IBr_2^-

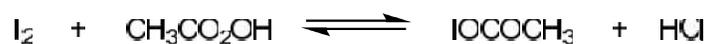


(c) Iodinasi

Iodin adalah elektrofil yang relatif lemah dan hanya bereaksi dengan senyawa aromatik yang sangat teraktivasi seperti fenol dan amina. Meskipun demikian, senyawa aromatik yang kurang reaktif dapat diiodinasi di dalam adanya asam nitrit atau asam oksiasetat. Sebagai contoh, benzena dan iodin di dalam adanya asam nitrit menghasilkan iodobenzena dengan rendemen 86%.



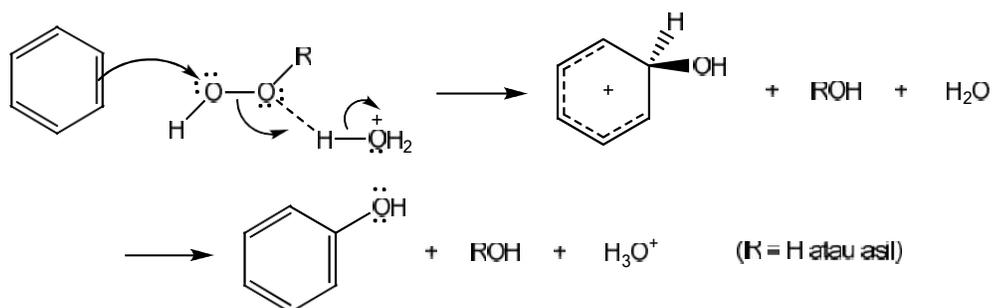
Di dalam asam peroksida dimungkinkan agen pengiodinasi adalah iodin asetat.



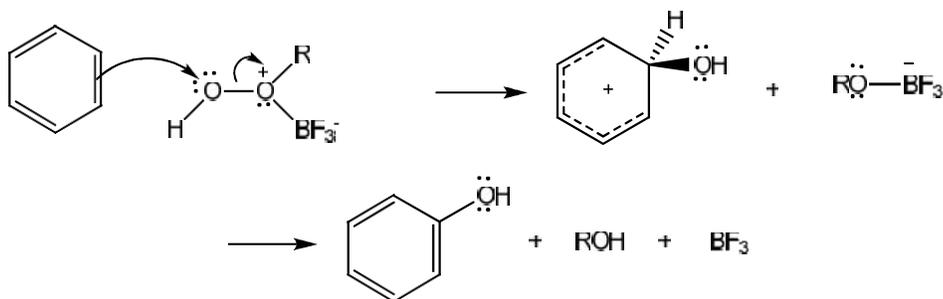
Reaksi-Reaksi Lain

(a) Hidroksilasi

Hidrogen peroksida dan peroksida asam di dalam media asam menyempurnakan reaksi hidroksilasi elektrofilik. Asam-asam proton kemungkinan bertindak dengan cara membentuk ikatan hidrogen dengan atom oksigen senyawa peroksida sehingga meningkatkan kecenderungan elektrolisis ikatan O-O di bawah pengaruh senyawa aromatik.

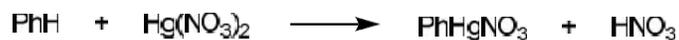


Asam-asam Lewis seperti boron trifluorida bertindak dengan cara membentuk koordinasi dengan oksigen.



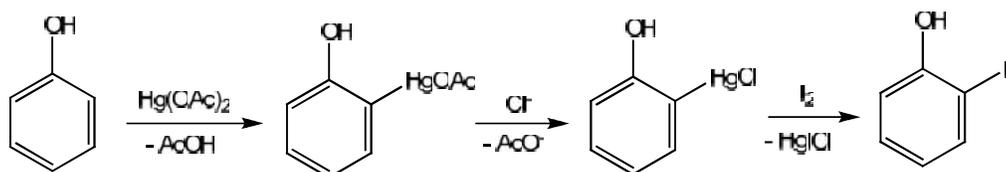
(b) Metalasi

Garam-garam dari raksa divalensi menyempurnakan reaksi merkurasi senyawa-senyawa aromatik. Sebagai contoh,

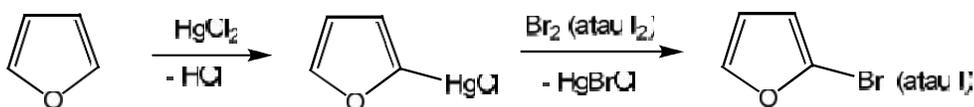


Rendamen yang diperoleh adalah rendah kecuali jika udara dan air dikeluarkan dari sistem reaksi, dan raksa(II) oksida ditambahkan untuk mengusir asam nitrat dan mencegah reaksi balik.

Turunan raksa mempunyai kegunaan di dalam terapan. Sebagai contoh, *o*-iodofenol telah disintesis dengan mudah melalui pengolahan fenol dengan raksa(II) asetat, konversi turunan *o*-asetoksiraksa yang terbentuk menjadi turunan *o*-klororaksa, pengolahan turunan *o*-klororaksa dengan iodin.



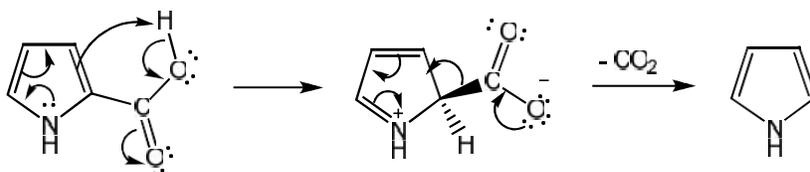
2-Bromo- dan 2-iodofuran dapat diperoleh dari furan dengan cara yang sama.



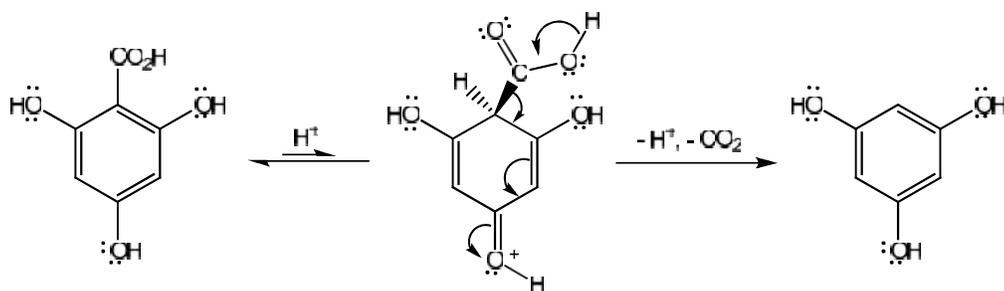
(c) Penggantian gugus-gugus selain hidrogen

Sejumlah besar substitusi elektrofilik diketahui mengandung atom atau gugus selain hidrogen dilepaskan dari cincin aromatik (*ipso*-substitusi).

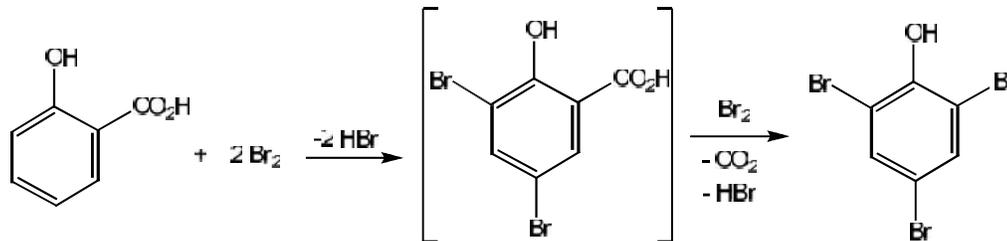
(i) **Dekarboksilasi.** Substituen pengaktivasi kuat mengarah pada pelepasan gugus karboksil (seperti karbondioksida) dari senyawa aromatik. Sebagai contoh, asam pirol- dan furan-karboksilat terdekarboksilasi pada pemanasan di mana reaksi dipandang sebagai reaksi yang melibatkan substitusi elektrofilik internal oleh hidrogen.



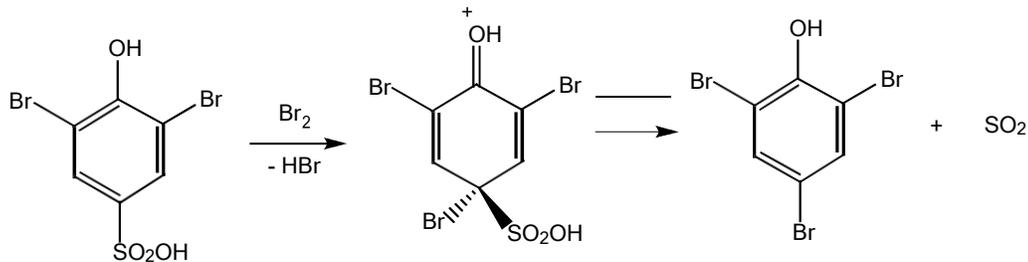
Dekarboksilasi asam fenolik terkatalis asam juga mirip. Sebagai contoh,



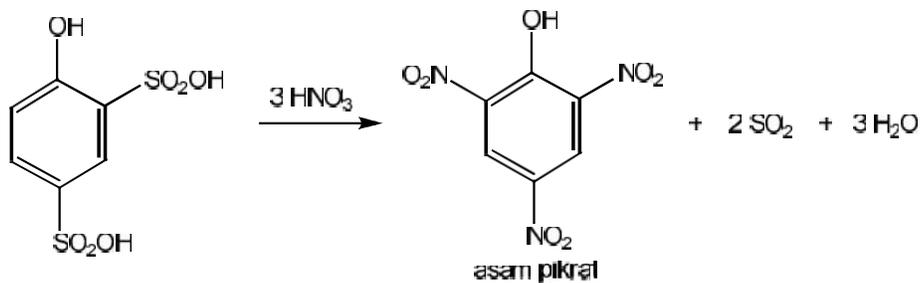
Elektrofil lain daripada proton dapat melepaskan gugus karboksil dari inti teraktivasi. Sebagai contoh, asam salisilat dan bromin menghasilkan 2,4,6-tribromofenol.



(ii) **Desulfonasi.** Gugus asam sulfonat mudah dilepaskan dari cincin aromatik oleh basa dan dapat pula dilepaskan dari posisi teraktivasi kuat (contoh, *orto* atau *para* terhadap hidroksil atau amino) oleh halogen.

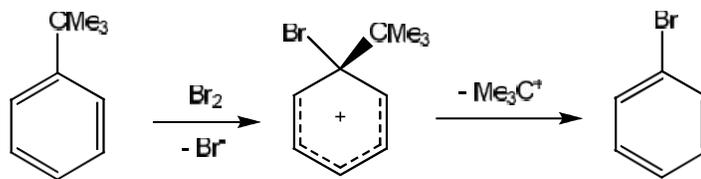


Demikian juga di dalam kondisi nitrasi, sebagai contoh:

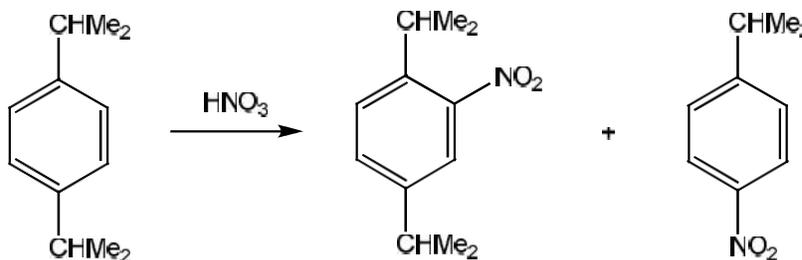


(iii) **Dealkilasi.** Alkil tersier terlepas dari cincin aromatik oleh asam (kebalikan dari alkilasi Friedel-Crafts) dan juga halogen. Meskipun reaksi paling suka jika gugus alkil pada posisi *orto* atau *para* terhadap substituen teraktivasi kuat, namun terjadi pula di dalam beberapa situasi yang tidak teraktivasi. Sebagai contoh, klorinasi dan brominasi *t*-butilbenzena mengarah kepada klorobenzena dan bromobenzena.

Reaksi ini hanya terbatas untuk gugus alkil tersier karena mengandalkan kestabilan karbokation tersier sebagai gugus pergi. Sebagai contoh,

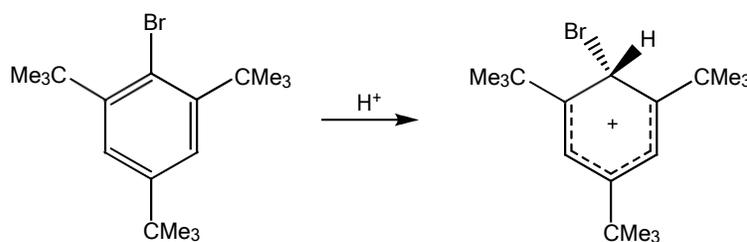


Nitrasi dapat juga mengarah kepada delokalisasi. Sebagai contoh, nitrasi *p*-diisopropil benzena menghasilkan sejumlah produk deprotonasi dan dealkilasi.

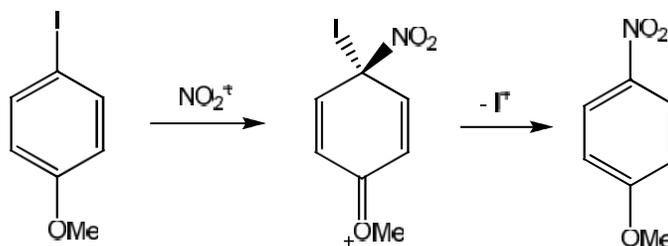


Reaksi samping ini hanya berarti jika melibatkan gugus alkil yang tersubstitusi tinggi.

(iv) **Dehalogenasi.** Reaksi kebalikan dari halogenasi terjadi jika atom halogen berdampingan dengan dua substituen yang sangat besar. Sebagai contoh, 2,4,6-tri-*t*-butilbromobenzena terdebrominasi oleh asam kuat. Reaksi ini difasilitasi oleh lepasnya tegangan sterik antara halogen dengan substituen *orto* di dalam perjalanan dari reaktan *eclipsed* ke spesies-antara *staggered*.



Dehalogenasi sebagai reaksi samping lebih serius di dalam nitrasi. Sebagai contoh, reaksi *p*-iodoanisol dengan asam nitrat menghasilkan *p*-nitroanisol.



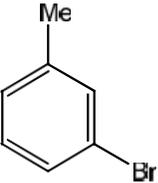
Reaksi ini difasilitasi oleh efek aktivasi kuat dari gugus *p*-metoksil, tapi deiodinasi terjadi pula terhadap beberapa lingkungan yang kurang teraktivasi. Sebagai contoh, nitrasi iodobenzena menghasilkan pula sejumlah kecil nitrobenzena.

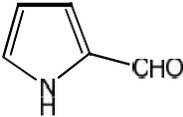
Penutup

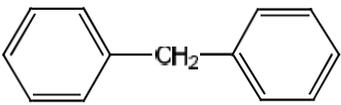
Untuk menguji prestasi mahasiswa setelah mempelajari Bab ini maka pada Sub-bab 3.9 bagian (a) berikut ini diberikan contoh-contoh latihan yang berkaitan dengan tujuan pembelajaran bab ini. Untuk memberikan jawaban yang benar, pada Sub-bab 3.9 bagian (b) diberikan umpan balik di mana bagian mana mahasiswa harus mendalami jawaban soal yang bersangkutan.

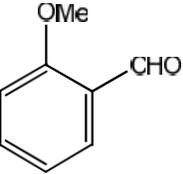
(a) Soal tes formatif

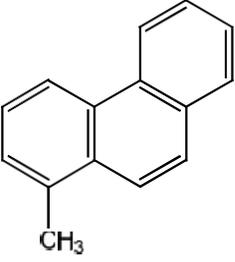
Tuliskan urutan reaksi metode sintesis untuk senyawa-senyawa berikut dengan menggunakan *precursor* yang disebutkan, kemudian tuliskan mekanisme reaksinya secara lengkap.

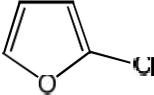
- 

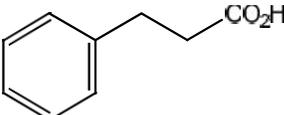
1. Cc1ccc(Br)cc1 dari toluena
- 

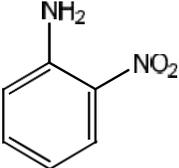
2. O=Cc1c[nH]c1 dari pirid
- 

3. c1ccc(cc1)Cc2ccccc2 dar. Benzene
- 

4. COc1cccc(C=O)c1 dari anisol
- 

5. Cc1ccc2c(c1)ccc3ccccc23 dari toluena
- 

6. Clc1ccoc1 dari furan
- 

7. OC(=O)CCc1ccccc1 dari benzene
- 

8. Nc1cccc([N+](=O)[O-])c1 dari aniline

(b) Umpan balik

Setelah mengerjakan soal-soal latihan di atas, namun mahasiswa belum bisa menjawab dengan benar maka disarankan untuk mengikuti instruksi berikut:

1. Untuk menjawab soal nomor 1 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.2 dan Sub-bab 3.4 bagian (a).
2. Untuk menjawab soal nomor 2 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.4 bagian (h).
3. Untuk menjawab soal nomor 3 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.4 bagian (a).
4. Untuk menjawab soal nomor 4 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.4 bagian (h).
5. Untuk menjawab soal nomor 5 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.4 bagian (a).
6. Untuk menjawab soal nomor 6 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.8 bagian (b).
7. Untuk menjawab soal nomor 7 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.4 bagian (c).
8. Untuk menjawab soal nomor 8 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 3.6 bagian (b).

Daftar Pustaka

- Carruthers, W. and Coldham, I., 2004, *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th Edition, Cambridge University Press, New York
- Norman, R.O.C and Coxon, J.M., 1993, *Principles of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Alden Press, Oxford
- Zweifel, G.S and Nantz, M.H, 2007, *Modern Organic Synthesis: An Introduction*, 1st Edition, W.H. Freeman and Company, New York.

Istilah dan Artinya

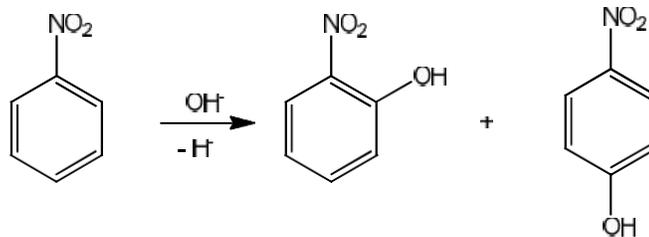
Istilah	Arti
Alkilasi	Substitusi elektrofilik pada inti aromatik di mana gugus alkil menggantikan atom hidrogen
Alkilasi intramolekul	Alkilasi yang terjadi dalam molekul yang sama
Asilasi	Substitusi elektrofilik pada inti aromatik di mana gugus asil menggantikan atom hidrogen
Efek rintangan sterik	Rintangan yang muncul dari gugus-gugus berukuran besar
Formilasi	Substitusi langsung hidrogen pada inti aromatik tersubstitusi oleh gugus formil
Hidrogenalisis	Substitusi langsung suatu gugus oleh hidrogen
Kontrol kinetik	Kuantitas setiap produk yang mungkin dari suatu reaksi ditentukan oleh seberapa cepat produk itu terbentuk
Kontrol termodinamik	Perbandingan kuantitas produk-produk yang mungkin dari suatu reaksi ditentukan oleh kestabilan relatif masing-masing produk
Klorometilasi	Substitusi elektrofilik pada inti aromatik di mana gugus klorometil menggantikan atom hidrogen

BAB 4

SUBSTITUSI NUKLEOFILIK AROMATIK

Pendahuluan

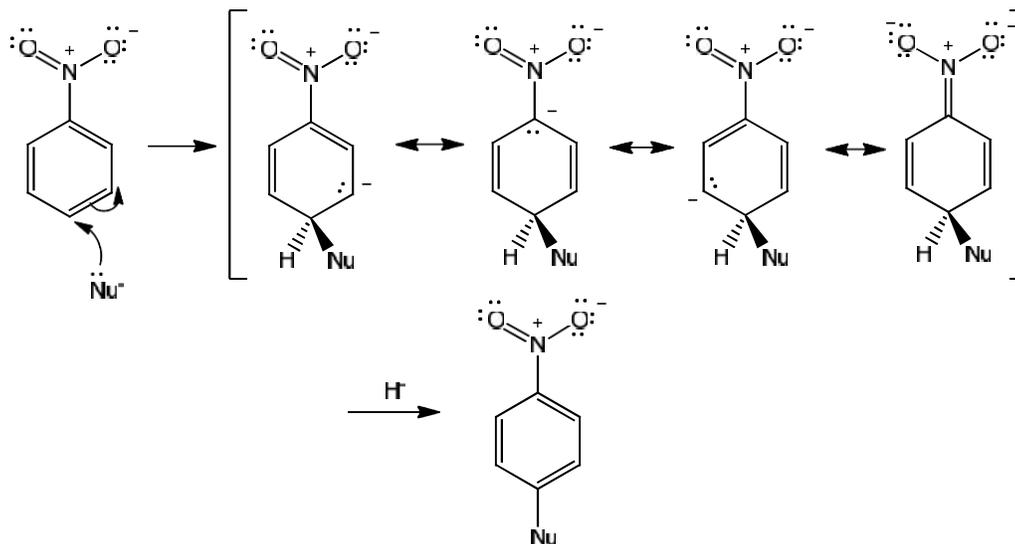
Di dalam Bab 3 telah dijelaskan bahwa senyawa aromatik khususnya benzena cukup reaktif terhadap elektrofil, tapi senyawa ini lambat terhadap nukleofil. Meskipun demikian, keberadaan gugus jenis $-M$ pada cincin benzena maka cincin tersebut akan teraktivasi terhadap nukleofil. Sebagai contoh, *o*- dan *p*-nitrofenol terbentuk melalui pemanasan nitrobenzena dengan serbuk kalium hidroksida.



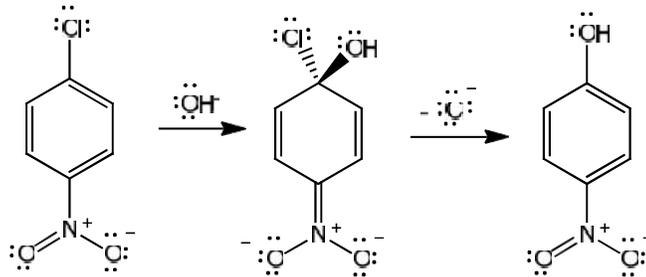
Di dalam Bab ini akan diuraikan tentang mekanisme terjadinya reaksi substitusi nukleofilik aromatik dan faktor-faktor yang memudahkan terjadinya.

Mekanisme Reaksi Substitusi Nukleofilik Aromatik

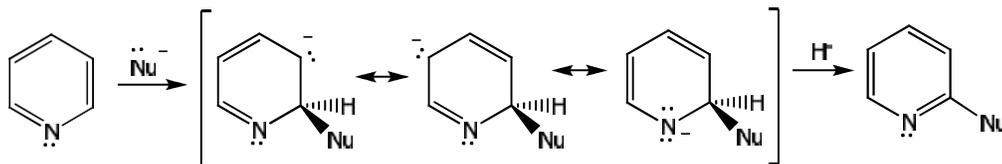
Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik aromatik mirip dengan mekanisme reaksi substitusi elektrofilik aromatik kecuali pada spesies-antara yang terlibat, dalam hal ini melibatkan anion. Nukleofil mengadisi ke dalam cincin aromatik menghasilkan anion yang terdelokasi dan dari anion tersebut dilepaskan ion hidrida.



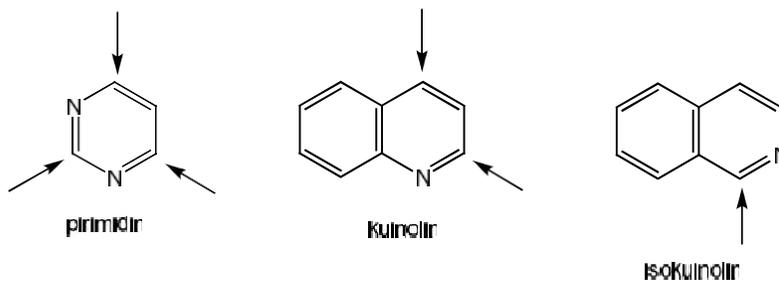
Substitusi nukleofilik aromatik yang lebih memuaskan ditemukan bilamana gugus perginya adalah ion halida sebagaimana di dalam reaksi *p*-nitroklorobenzena dengan ion hidroksida.



Ada empat mekanisme lain yang dipikirkan terjadi secara luas di dalam substitusi nukleofilik aromatik. Salah satunya adalah substitusi pada senyawa heteroaromatik beranggota enam yang mengandung nitrogen aktif terhadap nukleofil. Hal ini terjadi karena muatan negatif pada posisi *orto* dan *para* terhadap nitrogen produk adisi nukleofil distabilkan oleh delokalisasi ke atom nitrogen yang lebih elektronegatif.

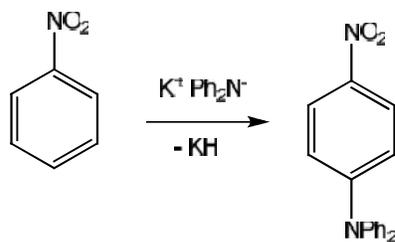


Akibatnya, piridina menyerupai nitrobenzena yang mengalami substitusi nukleofilik pada posisi 2 dan 4. Alasan yang serupa berlaku pada senyawa-senyawa heteroaromatik mengandung nitrogen lain seperti berikut.

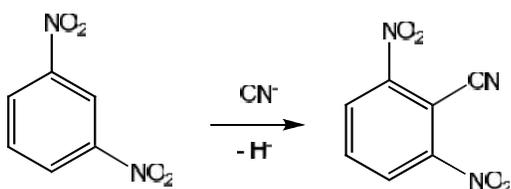


Penggantian Ion Hidrida

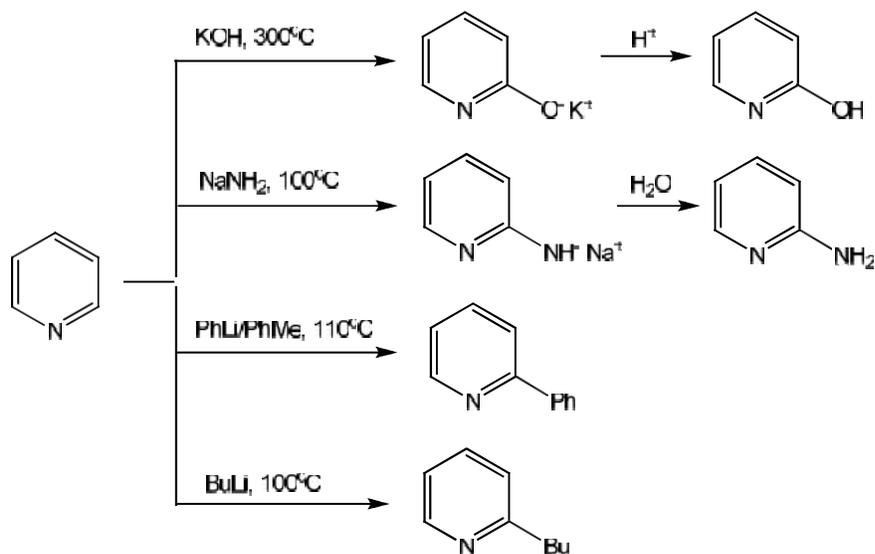
Benzena tidak diserang oleh nukleofil, dan nitrobenzena hanya bereaksi dengan nukleofil yang sangat reaktif, seperti ion amida atau ion amida tersubstitusi.



Senyawa *m*-dinitrobenzena jauh lebih teraktifkan daripada nitrobenzena, dan bereaksi dengan ion sianida.



Piridina umumnya menyerupai nitrobenzena yang mana bereaksi dengan pereaksi organologam. Produk yang dominan adalah senyawa turunan-2.



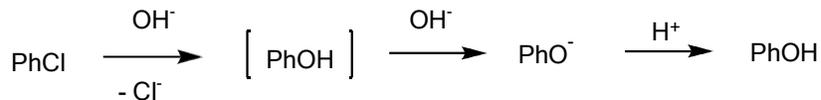
Reaksi yang serupa terjadi pada kuinolin terutama pada posisi-2, dan pada isokuinolin pada posisi-1.

Penggantian Anion Lain

(a) Halida

Di dalam kondisi normal, keempat halobenzena sangat lambat terhadap nukleofil. Tidak bereaksi dengan ion metoksida atau dengan perak nitrat dalam

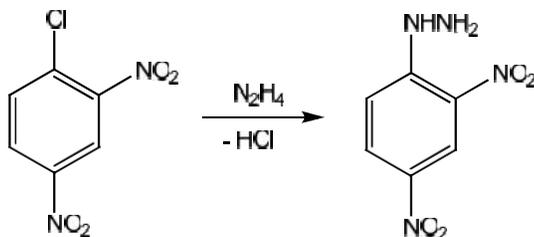
alkohol mendidih. Senyawa-senyawa aromatik ini hanya dapat bereaksi jika: pertama, kondisi yang sangat keras seperti dalam pembentukan fenol melalui pemanasan klorobenzena dengan larutan natrium hidroksida 10% di bawah tekanan dan suhu 350°C.



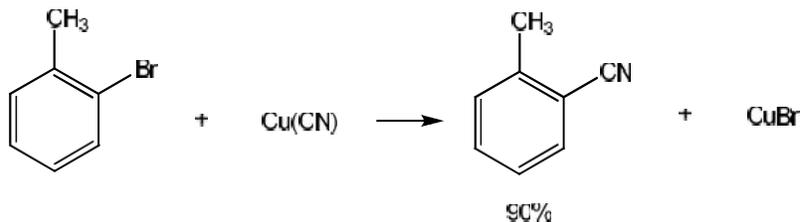
Kedua, reaksi halobenzena dengan ion alkoksida sepuluh kali lebih cepat dalam media dimetil sulfoksida daripada dalam media hidroksilat. Sebagai contoh, bromobenzena dengan ion butoksida menghasilkan fenil *t*-butil eter dengan rendamen reaksi sebesar 45%.



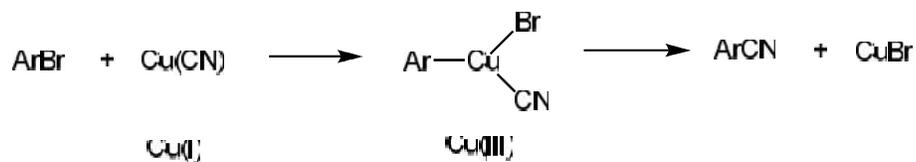
Keberadaan substituen $-M$ pada posisi *orto* atau/dan *para* terhadap halogen meningkatkan kemudahan substitusi nukleofilik.



(i) **Reaksi terkatalis tembaga.** Halida aromatik yang tidak teraktivasi terhadap nukleofil mengalami substitusi terkatalis tembaga pada pemanasan di dalam pelarut aprotik seperti DMF. Sebagai contoh,

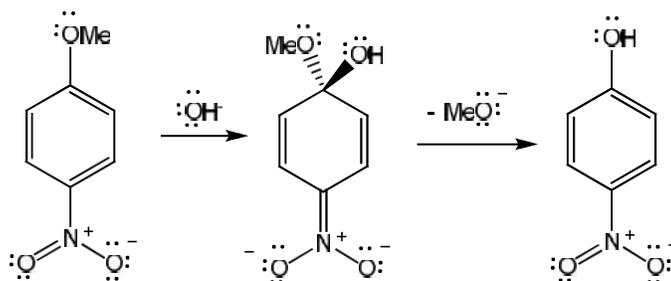


Diperkirakan reaksi ini terjadinya melalui adisi oksidatif halida ke Cu(I) diikuti dengan reaksi sebaliknya, tapi dengan mentransfer sianida ke cincin aromatik.



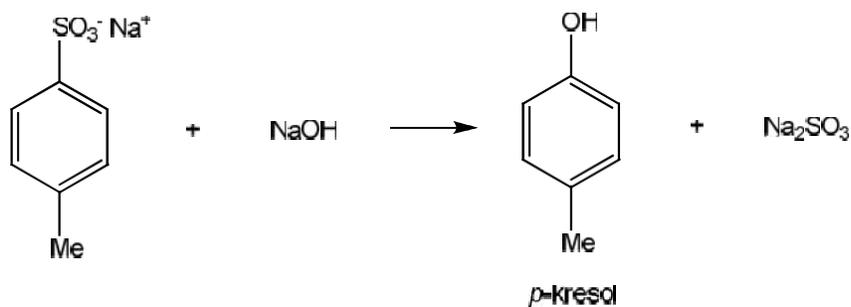
(b) Oksianion

Meskipun fenil eter stabil dalam kondisi basa tapi masuknya substituen -M pada posisi *orto* dan *para* mempermudah hidrolisis. Sebagai contoh,



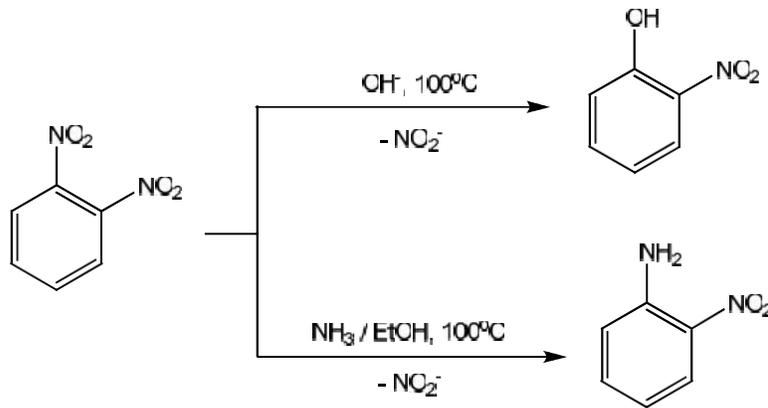
(c) Ion sulfida

Peleburan sulfonat aromatik dengan basa alkali pada suhu tinggi menghasilkan fenol melalui pengusiran ion sulfida. Sebagai contoh, natrium *p*-toluenasulfonat dengan campuran natrium hidroksida dan sedikit kalium pada suhu 250-300°C menghasilkan *p*-kresol dengan rendemen 65-75%.

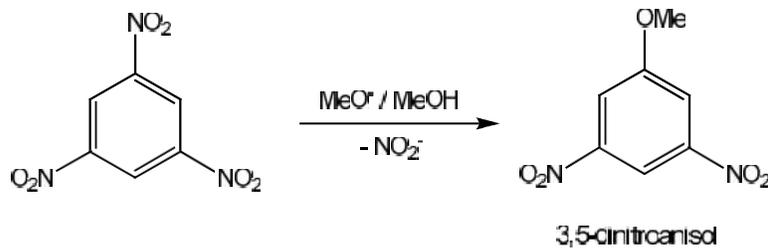


(d) Anion nitrogen

Ion nitrit dapat dilepaskan dengan mudah dari senyawa nitro aromatik jika terdapat gugus nitro lain yang mengaktifkan inti. Sebagai contoh,

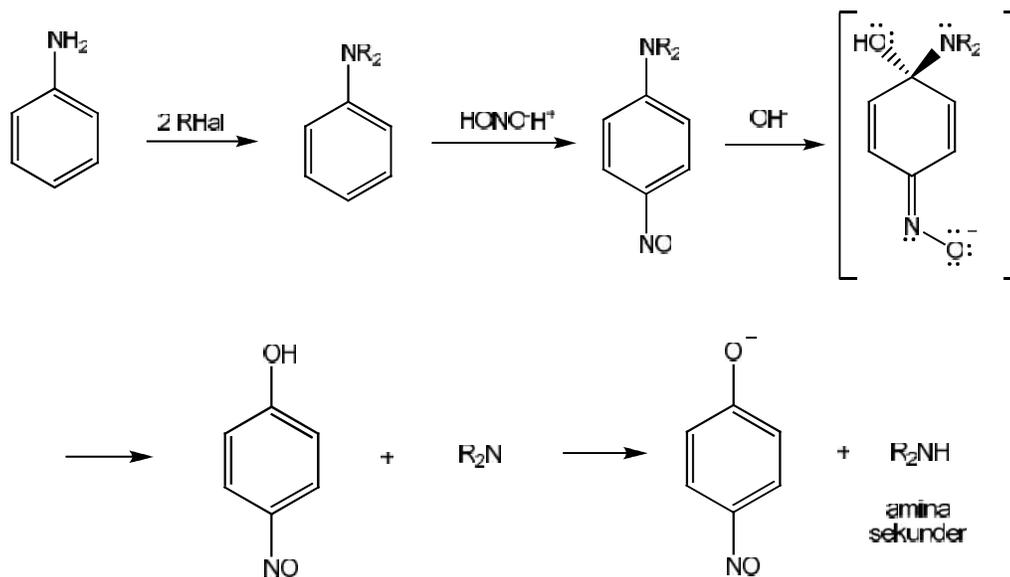


Jika 1,3,5-trinitrobenzena direfluks dalam metanol yang mengandung ion metoksida maka akan terbentuk 3,5-dinitroanisol dengan rendamen 70%.



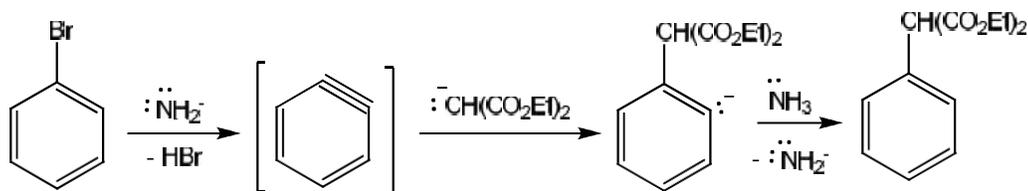
Perlu dicatat di sini bahwa posisi *orto* dan *para* terhadap gugus nitro adalah posisi yang lebih teraktifkan terhadap nukleofil daripada posisi *meta*. oleh karena itu, kecenderungan terjadinya reaksi di atas sudah pasti disebabkan oleh kecenderungan gugus nitro pergi sebagai ion nitrit daripada hidrogen pergi sebagai ion hidrida.

Substituen amino dapat dilepaskan sebagai ion amida. Metode ini berguna bila akan membuat amina sekunder tanpa terkontaminasi dengan amina primer dan tersier sebagaimana yang terjadi apabila dibuat dari alkil halida.

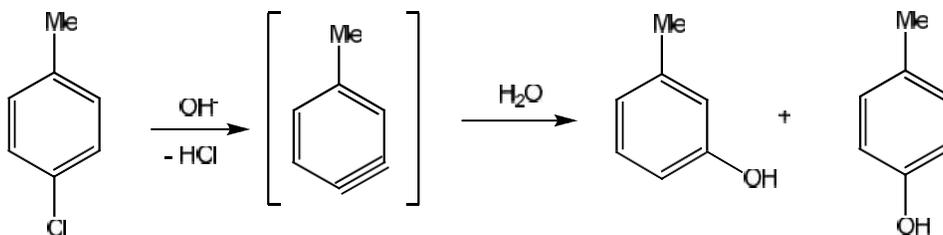


Substitusi Lewat Benzin

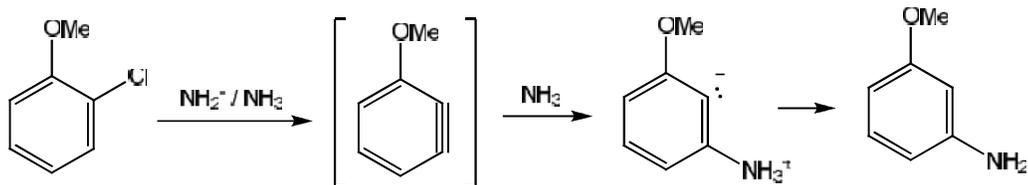
Benzin cukup tidak stabil untuk diisolasi dan akan bereaksi dengan nukleofil apa saja yang ada. Sebagai contoh, penambahan ester malonat ke amoniak cair yang mengandung ion amida menghasilkan enolat yang bereaksi dengan benzin yang juga dihasilkan dalam sistem reaksi tersebut.



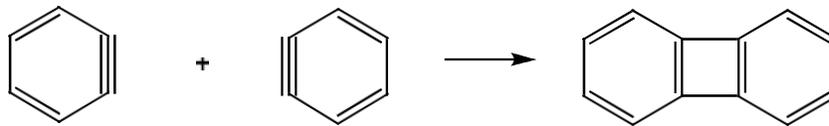
Satu kerugian pada penggunaan benzin dalam sintesis adalah nukleofil dapat bereaksi pada masing-masing ujung ikatan rangkap tiganya, jika benzinnya adalah monosubstitusi maka akan diperoleh suatu campuran dari dua produk. Sebagai contoh, *p*-klorotoluena dengan ion hidroksida pada 340°C menghasilkan campuran ekuimolekul *m*- dan *p*-kresol.



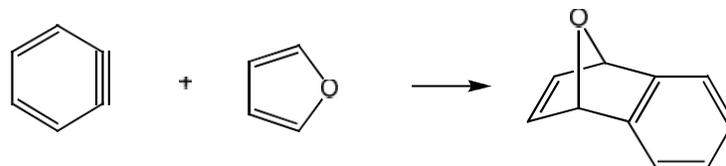
Untunglah karena di dalam hal tertentu, efek pengarah dari substituen juga bekerja. Sebagai contoh, *m*-aminoanisol adalah produk yang eksklusif dari *o*-kloroanisol dengan sodamida di dalam amoniak cair.



Di dalam tidak adanya nukleofil, benzin berdimerisasi menghasilkan bifenilena seperti berikut,

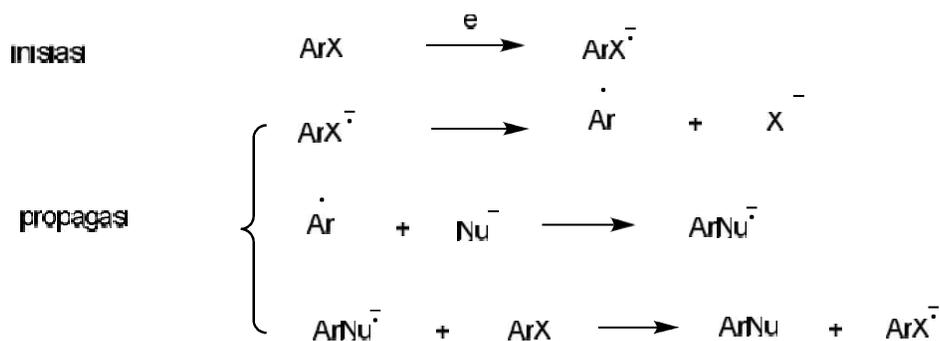


dan di dalam adanya diena maka diena bereaksi seperti dienofil menghasilkan produk Diels-Alder.



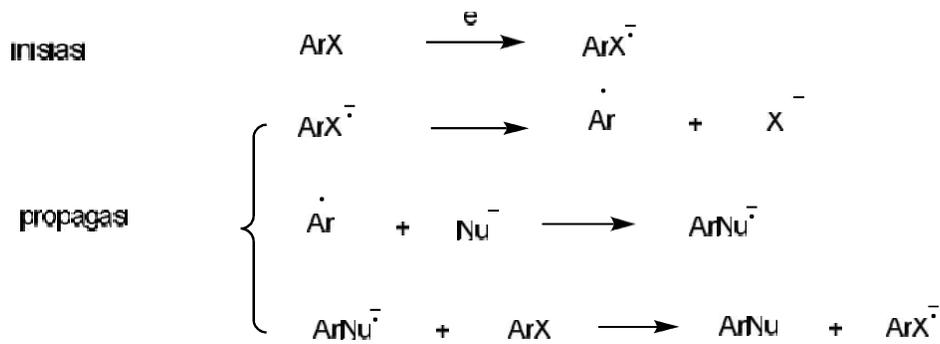
Reaksi $S_{RN}1$

Halida-halida tak-teraktivasi mengalami substitusi nukleofilik di dalam reaksi berantai dengan melibatkan anion radikal pada tahap inisiasi transfer elektron.



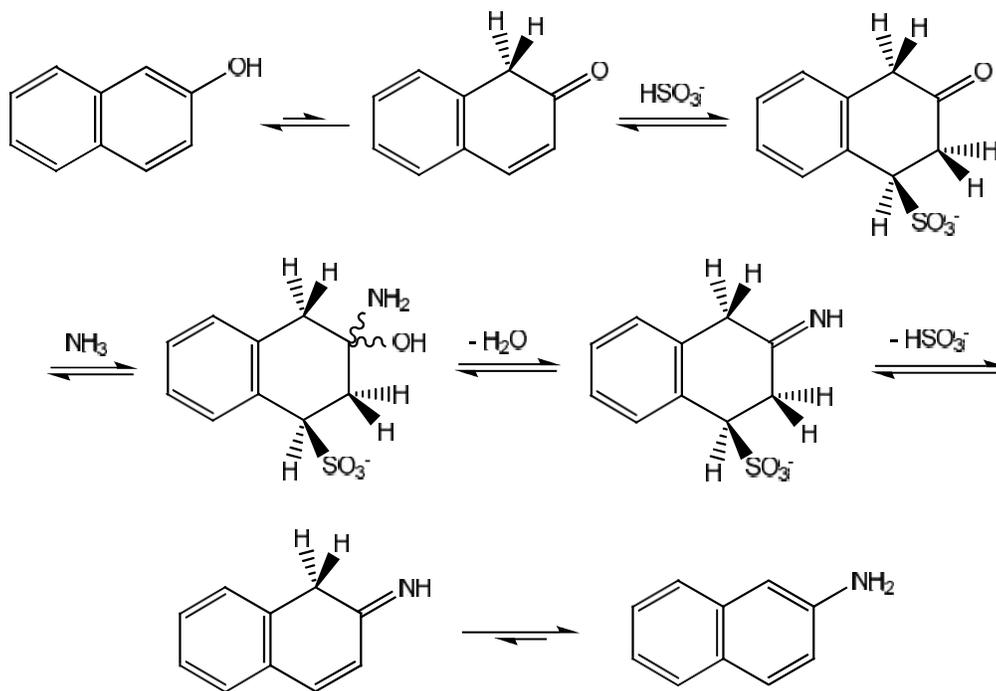
Nukleofil yang digunakan adalah enolat keton, ion amida, dan anion tiol. Inisiasi biasanya dilakukan dengan salah satu dari dua cara berikut: (1) dengan cara elektron solvasi (*solvated electron*) (natrium di dalam amoniak cair) atau (2) dengan cara eksitasi fotokimia di mana nukleofil adalah donor elektron. Kemiripan dua tahap pertama dengan reaksi S_N1 mengarahkan kepada penandaan $S_{RN}1$ (R untuk radikal).

Biasanya pelarut yang digunakan adalah amoniak cair, dan dapat melibatkan basa kuat bilamana diperlukan (sebagai contoh, untuk pembentukan enolat). Contoh yang berikut ini memperlihatkan suatu metode untuk konversi fenol menjadi amina.



Reaksi Bucherer

Senyawa fenol tertentu bereaksi dengan amonium sulfit berair menghasilkan amina aromatik. Reaksi melalui hasil adisi sulfit tautomeri keto-enol fenol. Sebagai contoh,



Reaksi ini terbatas pada senyawa fenol yang mempunyai kecenderungan melakukan ketonisasi, seperti 1- dan 2-naftol, dan m-dihidroksibenzena. Di dalam contoh di atas, 2-naftilamina dapat diperoleh dengan rendemen 95% dengan cara menjalankan reaksi pada suhu 150°C di bawah tekanan. Oleh karena 2-naftol dapat diperoleh dari naftalena melalui sulfonasi suhu tinggi yang diikuti dengan pengolahan dengan alkali,

maka reaksi ini menyediakan metode untuk memperoleh naftalena tersubstitusi -2 melalui diazotasi 2-naftilamina.

Reaksi Bucherer adalah dapat balik, dan melalui pengontoralan yang hati-hati jumlah amoniak dan air maka reaksi ini dapat digunakan untuk menkoversi amina menjadi fenol.

Penutup

Untuk menguji prestasi mahasiswa setelah mempelajari Bab ini maka pada Sub-bab 4.8 bagian (a) berikut ini diberikan contoh-contoh latihan yang berkaitan dengan tujuan pembelajaran bab ini. Untuk memberikan jawaban yang benar, pada Sub-bab 4.8 bagian (b) diberikan umpan balik di mana bagian mana mahasiswa harus memdalam jawaban soal yang bersangkutan.

(a) Soal tes formatif

Tuliskan reaksi yang dapat melakukan konversi sebagai berikut, kemudian tuliskan mekanisme reaksinya.

1. Naftalena menjadi 2-naftol
2. Klorobenzena menjadi 2,4-dinitrofenilhidrazin
3. Klorobenzena menjadi *p*-klorofenol
4. Anisol menjadi *p*-EtO⁻C₆H₄⁻NO₂
5. Piridina menjadi 2-aminopiridina

(b) Umpan balik

Setelah mengerjakan soal-soal latihan di atas, namun mahasiswa belum bisa menjawab dengan benar maka disarankan untuk mengikuti instruksi berikut:

1. Untuk menjawab soal nomor 1 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 4.7.
2. Untuk menjawab soal nomor 2 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 4.4 bagian (a).
3. Untuk menjawab soal nomor 3 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 4.2 bagian (c).
4. Untuk menjawab soal nomor 4 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 4.4 bagian (b).

5. Untuk menjawab soal nomor 5 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 4.3.

Daftar Pustaka

- Carruthers, W. and Coldham, I., 2004, Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, New York
- Norman, R.O.C and Coxon, J.M., 1993, Principles of Organic Synthesis, 3rd Edition, Alden Press, Oxford
- Zweifel, G.S and Nantz, M.H, 2007, Modern Organic Synthesis: An Introduction, 1st Edition, W.H. Freeman and Company, New York.

Istilah dan Artinya

Istilah	Arti
Eksitasi fotokimia	Eksitasi elektron yang melalui penyinaran
Elektron solvasi	Cara transfer elektron di mana sumber elektron (logam) disuspensikan di dalam pelarut
Ekuimolekul	Jumlah mol yang seimbang
Heteroaromatik	Inti aromatik yang melibatkan atom bukan karbon
Pelarut aprotik	Pelarut yang tidak memiliki hidrogen bermuatan parsial positif
Substituen -M	Substituen penarik elektron lewat peristiwa mesomeri

BAB 5

GARAM DIAZONIUM AROMATIK

Pendahuluan

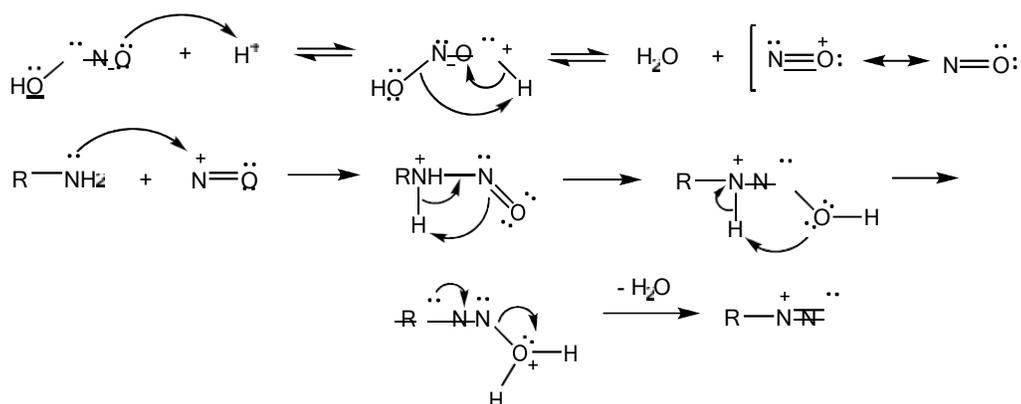
Umumnya, garam diazonium disintesis dengan tujuan untuk digunakan sebagai zat-antara di dalam sintesis senyawa yang lebih berguna, seperti zat pewarna. Diazonium terbentuk melalui reaksi antara suatu amina aromatik primer atau sekunder dengan asam nitrit dalam kondisi asam kuat.

Salah satu keistimewaan yang dimiliki ion diazonium di dalam sintesis adalah kemudahannya melepaskan nitrogen dan digantikan dengan suatu nukleofil. Melalui pemanfaatan sifat tersebut, berbagai jenis senyawa telah dibuat. Di samping itu, berbagai senyawa juga telah disintesis melalui reaksi kopling antara ion diazonium dengan nukleofil yang diaktifkan oleh suatu gugus lain yang ada di dalam inti aromatik. Produk reaksi ini secara sederhana disebut produk kopling.

Uraian berikut membahas tentang reaksi pembentukan garam diazonium dan reaksi-reaksi yang dapat dijalankannya sebagai zat-antara di dalam sintesis, meliputi reaksi substitusi dan reaksi kopling. Mekanisme kedua reaksi tersebut dituliskan secara lengkap dan logik.

Pembentukan Garam Diazonium

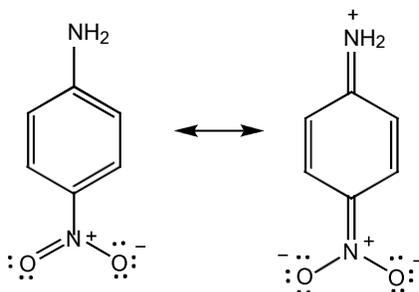
Amina primer bereaksi dengan asam nitrit di dalam larutan asam menghasilkan garam diazonium ($R-N^+\equiv N$) melalui mekanisme reaksi sebagai berikut:



Diazotisasi amina aromatik primer normalnya dijalankan dengan cara menambahkan larutan natrium nitrit ke larutan (atau suspensi) amina hidroklorida di

dalam asam hidroklorida berlebih yang didinginkan di dalam pendingin es. Kecepatan penambahan dikontrol sedemikian rupa agar suhu tetap di bawah 5°C, dan penambahan terus lakukan sampai asam nitrit di dalam larutan sedikit berlebih.

Amina aromatik yang intinya tersubstitusi dengan gugus penarik elektron tidak mudah untuk didiazotasi karena nukleofilisitas nitrogen amino berkurang oleh tarikan partial pasangan elektron bebasnya ke dalam inti. Sebagai contoh,



Di dalam hal seperti ini, biasanya media reaksi yang cocok adalah asam asetat; bahkan dengan media asam asetat, senyawa 2,4,6-trinitroanilin dapat terdiazotasi.

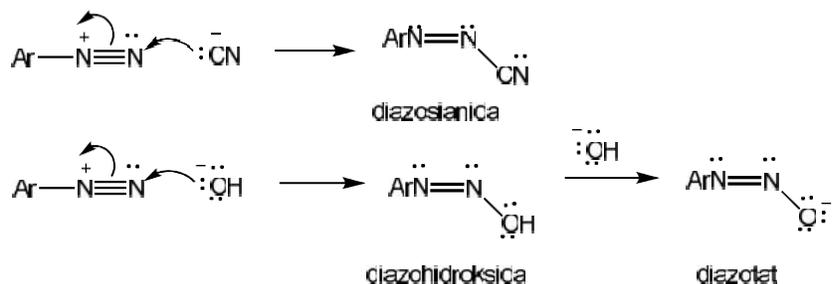
Kebanyakan reaksi yang menggunakan garam diazonium dapat dijalankan di dalam larutan, dan secara normal tidak perlu mengisolasi garam tersebut. Akan tetapi, bila harus diisolasi maka ada dua cara yang dapat digunakan. Pertama, larutan berair garam diazonium (biasanya garam klorida atau sulfat) disiapkan dan diolah dengan asam fluoroborat. Garam diazonium fluoroborat ($\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$) yang tidak larut akan segera mengendap. Kedua, amina hidroklorida diolah dengan nitrit organik dan asam asetat di dalam eter. Garam diazonium yang tidak larut dalam eter akan segera mengendap.

Reaksi Diazonium

Ada tiga jenis reaksi yang dapat dibedakan:

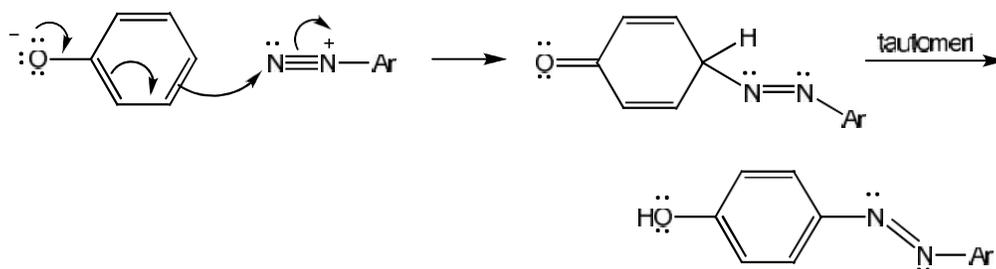
(a) *Reaksi nukleofil pada nitrogen*

Meskipun ion diazonium ada dalam larutan bersama anion stabil (yakni anion dari asam kuat) seperti klorida, anion kurang stabil (yakni anion dari asam lemah) bereaksi ion diazonium menghasilkan senyawa diazo kovalen. Sebagai contoh,



Banyak senyawa diazo yang tidak stabil dan terdekomposisi di dalam larutan menghasilkan radikal aril.

Ion fenoksida adalah salah satu gugus nukleofil penting yang dapat bereaksi dengan ion diazonium aromatik.



(b) Reaksi S_N1

Pada pemanasan, ion diazonium terdekomposisi menjadi kation aril dan nitrogen. Kation aril sangat reaktif dan relatif tidak selektif, meyerang dengan cepat nukleofil apa saja yang mendekatinya. Oleh karena itu, reaksi di dalam larutan berair mengarah kepada pembentukan fenol.



(c) Reduksisatu-elektron

Ion diazonium adalah subyek untuk reduksi satu-elektron dengan membentuk radikal aril dan nitrogen.



Ion tembaga(I) sering digunakan sebagai agen pereduksi satu-elektron. Radikal aril sangat reaktif dan mampu mengabstraksi suatu ligan dari ion logam transisi atau satu atom hidrogen dari ikatan kovalen.

Reaksi Di Mana Nitrogen yang Tereliminasi

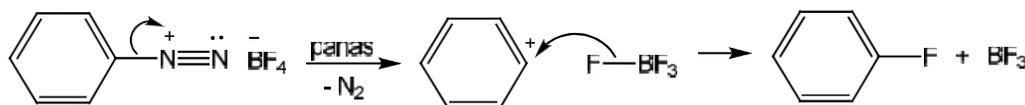
(a) Penggantian oleh hidroksil

Ketika garam diazonium dipanaskan dalam penangas air maka fenol terbentuk melalui mekanisme S_N1 . Reaksi secara normal dijalankan di dalam larutan asam agar fenol berada dalam bentuk tak-terionkan. Jika tidak demikian maka terjadi reaksi antara garam diazonium dengan ion fenoksida.

Prosedur untuk pembuatan fenol dari garam diazonium (proses 1) kerap kali memberikan rendamen yang lebih rendah daripada prosedur yang menggunakan asam sulfonat yang dipadukan dengan alkali (proses 2). Jika dimulai dari hidrokarbon aromatik, proses 1 memerlukan nitrasi, reduksi gugus nitro menjadi gugus amino, diazotasi, dan hidrolisis; sedangkan prosedur 2 hanya memerlukan sulfonasi dan peleburan alkali. Meskipun demikian, metode diazonium dapat digunakan di dalam lingkungan di mana metode sulfonat gagal. Sebagai contoh, *m*-nitrofenol yang tidak dapat diperoleh dari asam *m*-nitrobenzenasulfonat tapi dapat dibuat dari *m*-nitroanilina dengan rendamen 80%.

(b) Penggantian oleh halogen

Untuk penggantian dengan halogen, prosedur yang digunakan berbeda-beda berdasarkan halogen yang akan dimasukkan. Fluorida aromatik dibuat dengan menggunakan reaksi Schiemann. Larutan berair garam diazonium diolah dengan asam fluoroborat sehingga diazonium fluoroborat mengendap. Garam ini dikeringkan kemudian dipanaskan pelan-pelan sampai mulai terdekomposisi, dan setelah itu reaksi terjadi secara spontan. Dengan cara ini maka fluorobenzena dapat diperoleh dari anilina dengan rendamen sebesar 55%. Reaksi ini melibatkan mekanisme S_N1 .

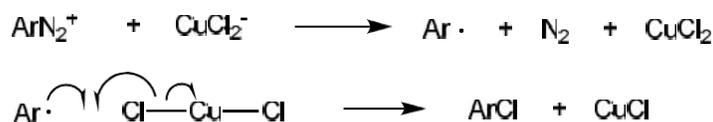


Prosedur termodifikasi terbaru menggunakan diazonium fluorofosfat yang lebih kurang larut daripada fluoroborat dan memberikan rendamen yang lebih baik ketika dipanaskan pada suhu 165°C.



Klorida dan bromida aromatik dapat diperoleh dengan cara yang analog dengan fluoroaromatik, yaitu dengan cara masing-masing menggunakan diazonium

tetrakloroborat dan tetrabromoborat. Akan tetapi senyawa tersebut kerap kali terdekomposisi dengan keras ketika dipanaskan. Prosedur untuk klorida terdiri atas penambahan larutan berair diazonium klorida ke dalam larutan tembaga(I) klorida di dalam pelarut asam hidroklorida, kompleks yang sulit larut segera terpisah dan terdekomposisi menjadi aril klorida pada saat pemanasan. Reaksi melibatkan reduksi satu-elektron ion diazonium diikuti dengan transfer ligan.

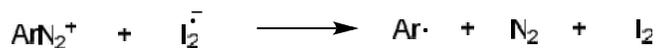
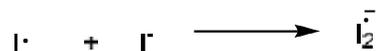
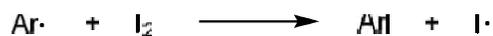


Aril bromida dapat dibuat dengan cara yang serupa, yakni dari diazonium hidrogen sulfat dan tembaga(I) bromida di dalam asam hidroklorat. Konversi keseluruhan dari amina memberikan rendamen antara 70 – 80% untuk *p*-klorotoluena dan *p*-bromotoluena.

Aril iodida dapat dibuat tanpa menggunakan garam tembaga(I). Di dalam larutan berair garam diazonium diolah dengan kalium iodida dan dihangatkan. Dengan cara ini, biasanya iodida dapat diperoleh dengan rendamen yang tinggi; sebagai contoh, anilin memberikan 70% iodobenzena. Pada awalnya diperkirakan bahwa reaksi berjalan melalui mekanisme S_N1 karena iodida adalah nukleofil yang lebih kuat sehingga mampu bersaing dengan air yang ada di dalam sistem reaksi, berbeda dengan klorida dan bromida. Akan tetapi, sekarang ada fakta bahwa ion iodida berpotensi sebagai pereduksi satu-elektron sebagaimana halnya tembaga(I).

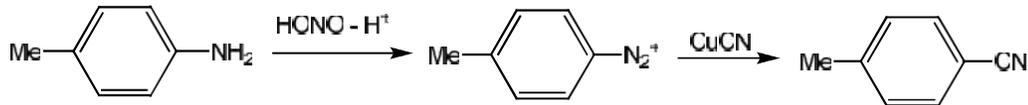


Dengan demikian berarti bahwa reaksi tersebut dipicu oleh urutan rantai-radikal:



(c) Penggantian dengan siano

Aromatik nitril diperoleh dengan menggunakan tembaga(I) sianida (Metode Sandmeyer) di dalam larutan berair kalium sianida. Sebagai contoh, *p*-toluidina menghasilkan 64-70% *p*-tolunitril.



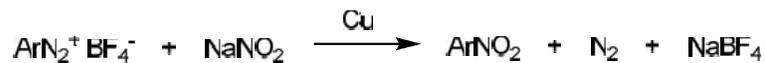
(d) Penggantian dengan nitro

Ada dua prosedur yang tersedia untuk konversi garam diazonium menjadi senyawa nitro.

(1) Larutan netral garam diazonium diolah dengan natrium kobaltnitrit di dalam adanya tembaga(I) oksida dan tembaga(II) sulfat.

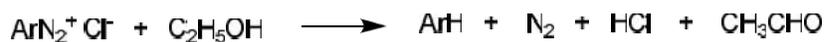


(2) Suspensi diazonium fluoroborat di dalam air ditambahkan ke larutan natrium nitrit di dalam mana serbuk tembaga tersuspensi. Sebagai contoh, *p*-nitrobenzena dapat diperoleh dari *p*-nitroanilina dengan rendamen sebesar 75%.

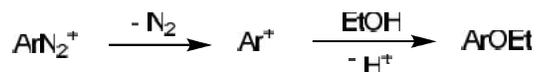


(e) Penggantian dengan hidrogen

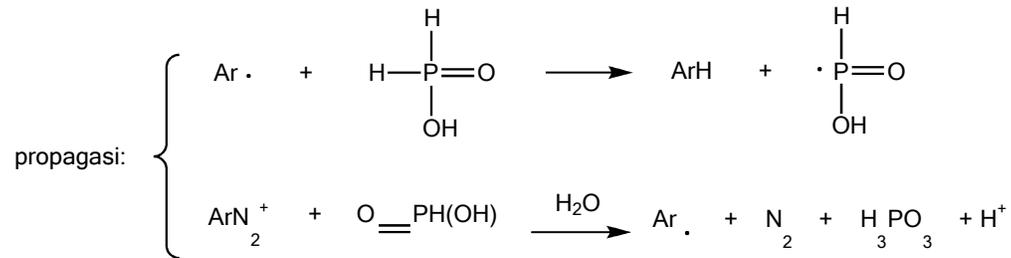
Ada dua metode yang dapat digunakan untuk konversi $\text{ArN}_2^+ \rightarrow \text{ArH}$. Di dalam metode pertama, larutan diazonium dihangatkan bersama etanol.



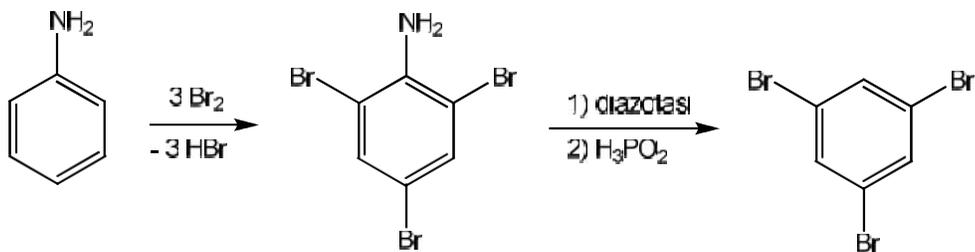
Hampir dipastikan bahwa reaksi ini melibatkan radikal aril. Rendamen reaksi ini kerap kali rendah karena kompetisi nukleofil pengganti.



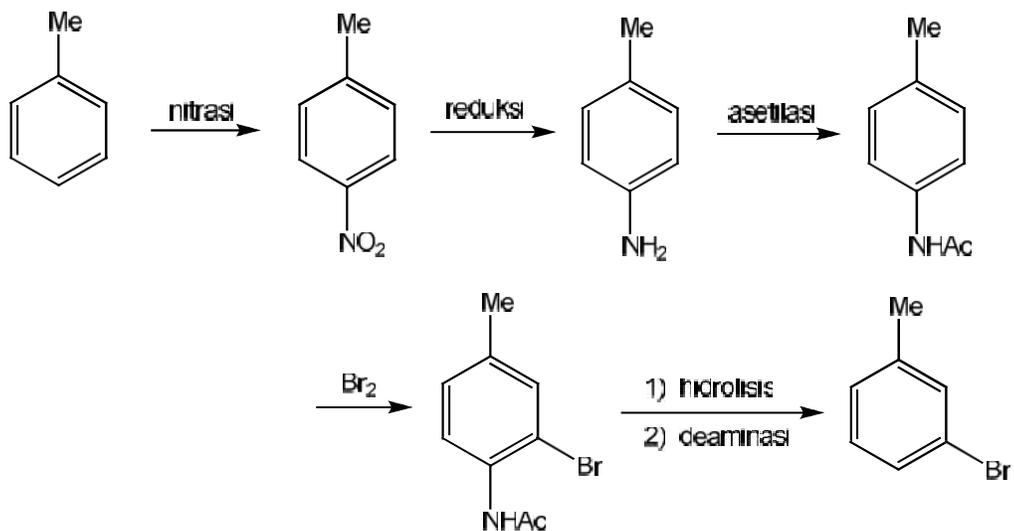
Pada metode kedua yang umum digunakan sekarang, agen pereduksinya adalah asam hipofosfit, dan reaksi terjadi pada suhu kamar di mana reaksi $\text{S}_{\text{N}}1$ pesaing jauh lebih lambat. Garam tembaga(I) dapat mengkatalis proses ini dan terjadi reaksi berantai.



Kemudahan pelepasan gugus amino dari cincin aromatik melalui diazotasi dan reduksi dipandang berharga di dalam sintesis. Sebagai contoh, 1,3,5-tribromobenzena dapat dibuat melalui brominasi anilina diikuti dengan pelepasan gugus amino.

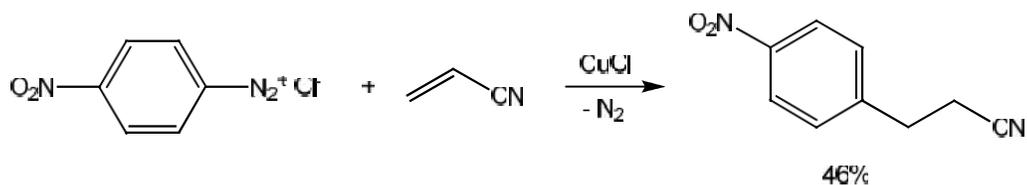


Sebuah jalan yang lebih rinci digunakan untuk membuat *m*-bromo toluena digambarkan dalam reaksi berikut:

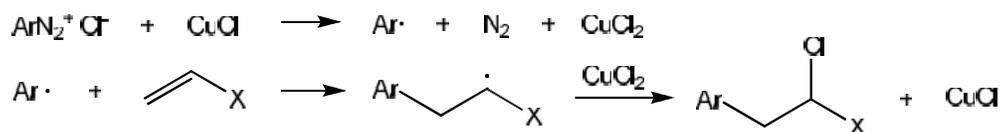


(f) Penggantian dengan karbon alifatik

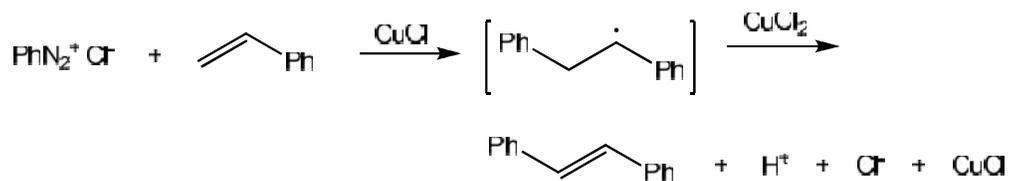
Alkena di dalam mana C=C terkonjugasi dengan gugus tak-jenuh lain (sebagai contoh, C=O, C≡N) bereaksi dengan garam diazonium di dalam adanya sejumlah katalis tembaga(I) klorida (Reaksi Meerwein). Sebagai contoh,



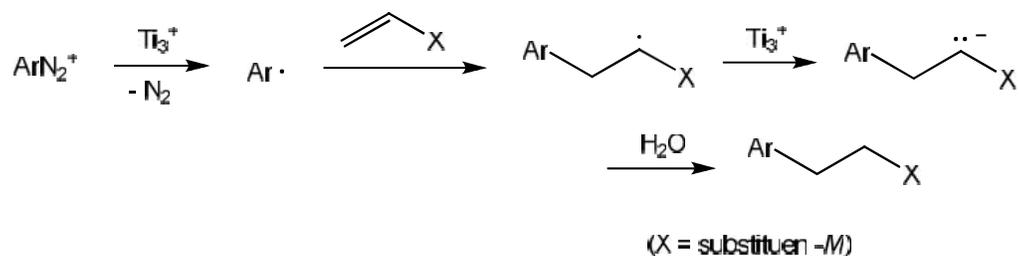
Seperti di dalam reaksi Sandmeyer, tembaga(I) mereduksi ion diazonium menjadi radikal aril dan tembaga(II) yang bertindak sebagai agen transfer-ligan terhadap hasil adisi radikal tersebut dengan alkena.



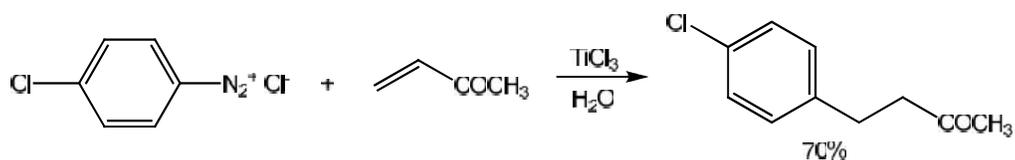
Di dalam beberapa kasus, tahap akhir reaksi adalah pelepasan hidrogen. Sebagai contoh,



Radikal aril dapat pula terbentuk dari ion diazonium dengan titanium(III) klorida. Akan tetapi, karena titanium(IV) adalah oksidan yang sangat lemah sehingga pada tahap terakhirnya justru lebih mudah terjadi reduksi oleh titanium(III) daripada oksidasi.



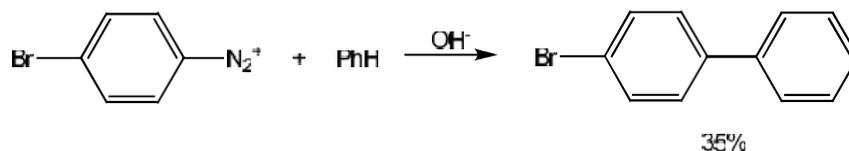
Sebagai contoh,



(g) Penggantian dengan karbon aromatik

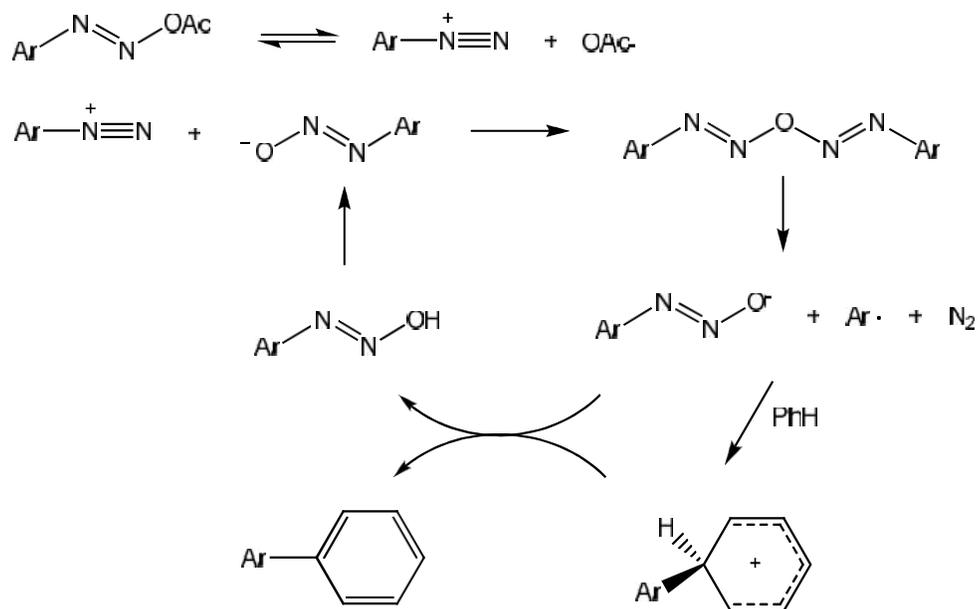
Sejumlah prosedur mengarah kepada arilasi karbon aromatik oleh garam diazonium.

(i) Reaksi Gomberg. Suatu sistem cairan dua fase yang terdiri atas larutan berair garam diazonium dan suatu cairan aromatik, atau suatu larutan padatan aromatik di dalam pelarut lembam diolah dengan larutan natrium hidroksida. Diazohidroksida kovalen terbentuk ($\text{ArN}_2^+\text{Cl}^- + \text{NaOH} \rightarrow \text{Ar-N=N-OH} + \text{NaCl}$) dan menghasilkan radikal aril melalui suatu mekanisme kompleks yang mirip dengan reaksi diazoasetat. Radikal-radikal tersebut bereaksi dengan cairan aromatik. Rendamannya tidak pernah tinggi dan biasanya kurang dari 40%. Sebagai contoh,

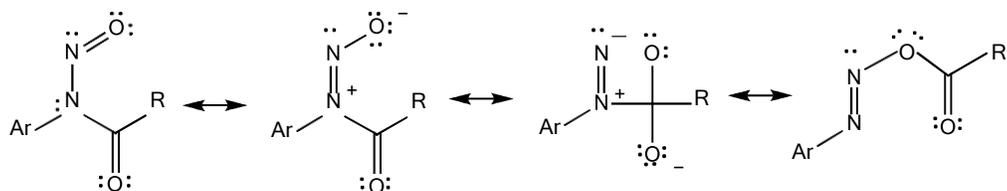


Jika senyawa aromatik taksimetris, arilasi menghasilkan suatu produk campuran. Sebagai contoh, benzenediazonium klorida bereaksi dengan nitrobenzena di dalam kondisi Gomberg menghasilkan suatu campuran yang mengandung tida nitrobifenil. Reaksi tersebut akan lebih bernilai jika benzena itu sendiri atau *para*-substitusi benzena simetris. Mekanisme arilasi homolitik dan faktor-faktor yang menguasai orientasi substitusi.

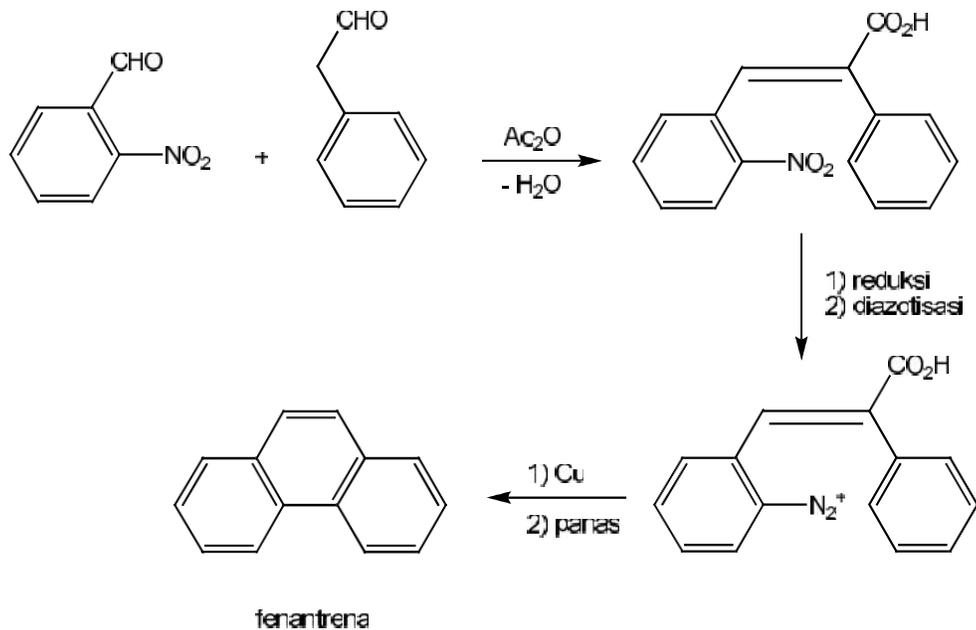
(ii) Diazoasetat. Dekomposisi diazoasetat aromatik menjadi radikal aril yang menyempurnakan arilasi aromatik senyawa aromatik. Mekanismenya kompleks.



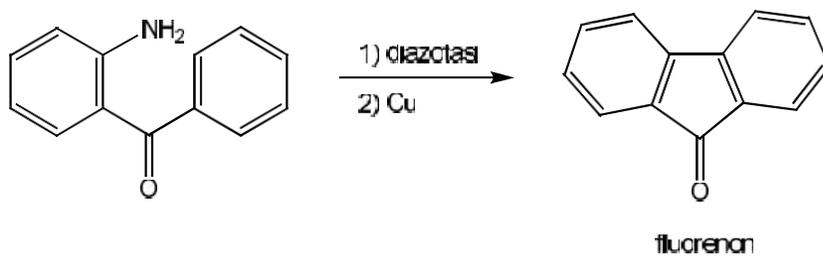
Biasanya lebih menyenangkan menggunakan *N*-nitrosoasilarilamina sebagai *starting material* daripada diazoasetat karena *N*-nitrosoasilarilamina mengalami penataan ulang menjadi diazoaester pada pemanasan.



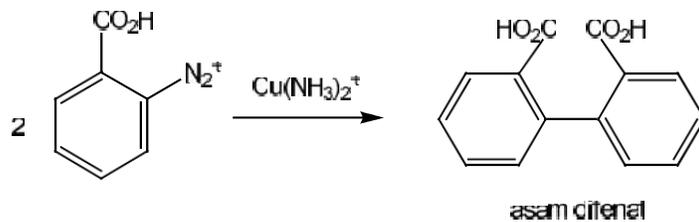
(iii) **Reaksi Pschorr.** Salah satu metode sintesis yang lebih menyenangkan untuk pembuatan fenantrena adalah melalui reaksi antara *o*-nitrobenzaldehida dengan asam fenilasetat di dalam adanya anhidrida asam asetat, reduksi gugus nitro menjadi amino, diazotasi, pengolahan garam diazonium dengan tepung tembaga, dan akhirnya dekarboksilasi.



Awalnya prosedur ini digunakan oleh Pschorr untuk mensintesis fenantrena dan turunannya, namun sudah diperluas untuk membentuk sistem aromatik yang lain. Sebagai contoh, fluorenon dapat diperoleh dari 2-aminobenzofenon dengan metode ini.



(iv) **Reduksi dengan ion tembaga(I) amonium.** Penambahan tembaga(I) amonium hidroksida (diperoleh melalui pengolahan tembaga(II) sulfat di dalam amoniak dengan hidroksilamina) untuk mendiazotasi asam antranilat menghasilkan asam difenat dengan rendemen sekitar 90%.



Reaksi ini kemungkinan terjadi melalui reduksi satu-elektron terhadap ion diazonium diikuti dengan dimerisasi radikal aril yang dihasilkan. Substitusi nukleofilik jenis Sandmeyer yang terjadi di dalam adanya ion tembaga(II) dapat diperlihatkan di sini karena ion tembaga(II) membentuk ikatan sebagai ion tembaga(II) -amonium sehingga mekanisme ligan-transfer tidak dapat bekerja.

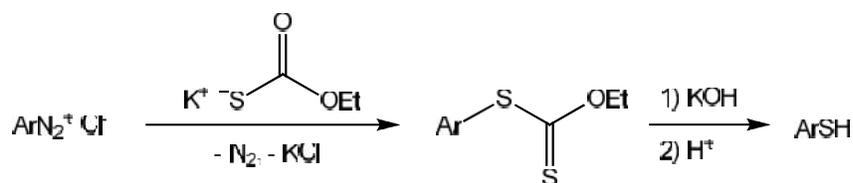
(h) Penggantian dengan spesies lain

Sama baiknya dengan ion iodida, ion azida dan beberapa jenis anion berpusat sulfur (RS^- , RSS^- , $EtOC(S)S^-$) bereaksi secara langsung dengan garam diazonium. Sebagai contoh, reaksi antara asam antranilat terdiazotasi dengan natrium disulfida menghasilkan asam ditiosalisilat,

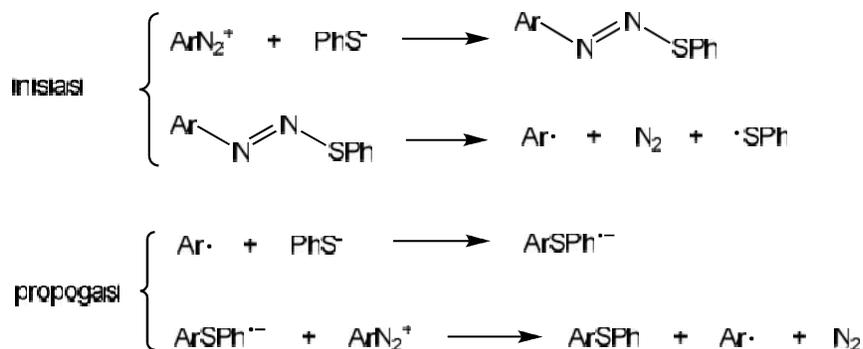


Ar = *o*-karboksifenil

dan *m*-toluidina terdiazotasi bereaksi dengan kalium etil ksantat menghasilkan *m*-tolil etil ksantat.



Sebuah mekanisme radikal-rantai telah ditetapkan untuk reaksi tersebut di atas dengan PhS^- ,



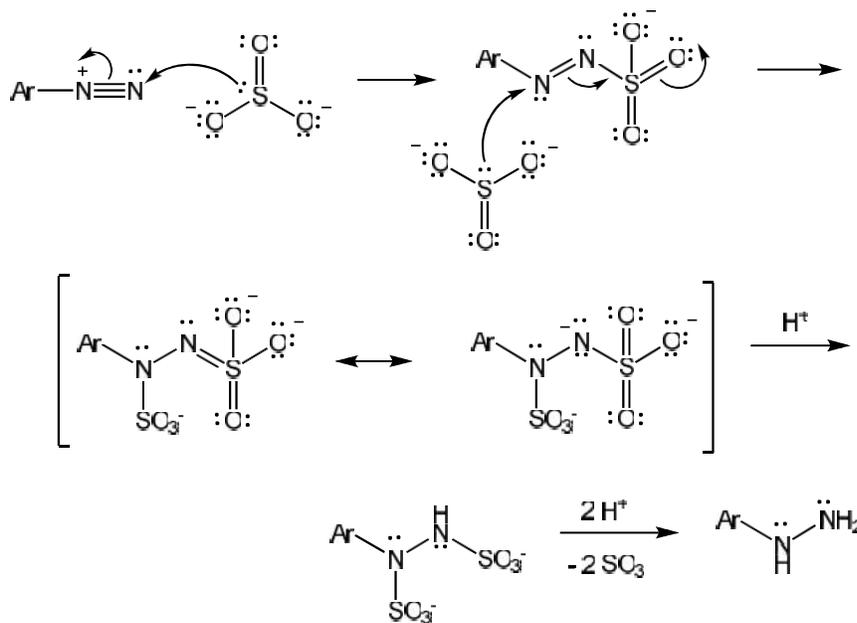
dan nukleofil lain dapat bereaksi dengan cara yang serupa.

Reaksi Di Mana Nitrogen Dipertahankan

Reaksi suatu nukleofil dengan nitrogen terminal ion diazonium menghasilkan azo-senyawa kovalen. Di dalam banyak hal, produk-produk sangat tidak stabil dan segera melepaskan nitrogen, tetapi ada dua prosedur sintesis yang memberikan produk di mana nitrogen dipertahankan.

(a) Reduksi menjadi arilhidrazin

Ion diazonium aromatik direduksi oleh natrium sulfit menjadi arilhidrazin. Mekanisme yang mungkin mengandung reaksi ion diazonium dengan anion sulfit menghasilkan azo-sulfit kovalen yang mempunyai ikatan rangkap terkonjugasi dengan gugus penerima elektron, mengadisi ion sulfit nukleofil kedua; dan hidrolisis menghasilkan hidrazin.

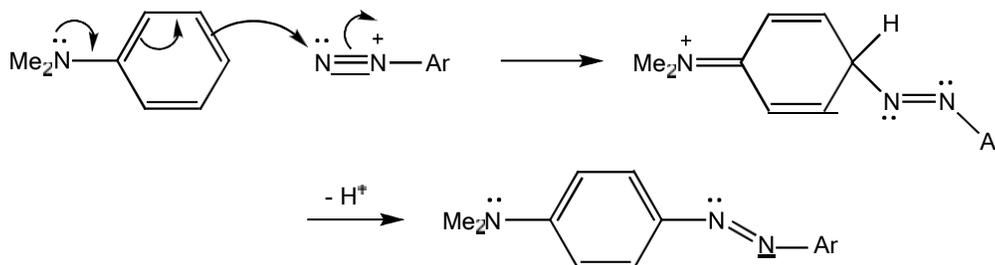


Melalui cara ini, fenilhidrazin dapat diperoleh dari anilin dengan rendemen di atas 80%.

(b) Reaksi kopling

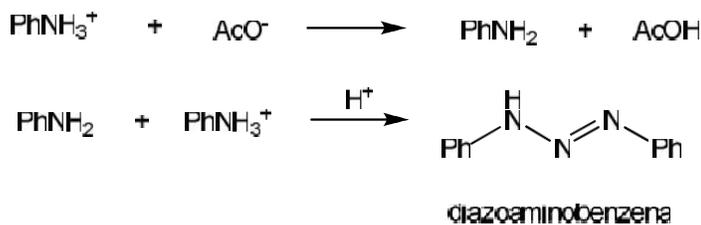
Reaksi ion diazonium dengan inti aromatik dikenal sebagai reaksi kopling. Ion diazonium adalah elektrofil lemah dan hanya bereaksi dengan senyawa aromatik yang sangat teraktivasi terhadap elektrofil. Senyawa-senyawa tersebut meliputi amina, fenol, dan sistem heterosiklik seperti pirol.

(i) **Amina.** Amina aromatik tersier bereaksi dengan ion diazonium hampir eksklusif pada posisi *para*. Mekanisme reaksi ini adalah mekanisme yang umum untuk substitusi aromatik elektrofilik, yakni ion diazonium mengadisi ke senyawa aromatik dan kemudian melepaskan hidrogen.

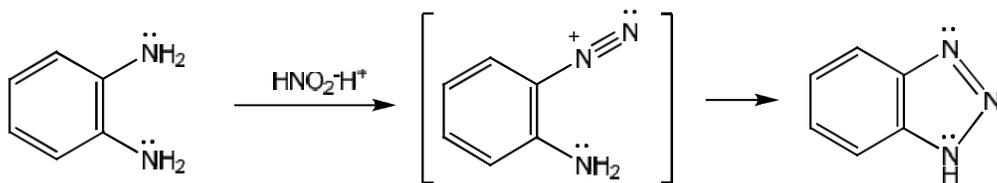


Pengontrolan pH dengan sangat hati-hati adalah suatu hal yang penting. pH di dalam daerah 4-10 sangat memuaskan, dan biasanya diperlukan buffer natrium asetat untuk mempertahankan kondisi yang sesuai.

Amina aromatik primer dan sekunder biasanya bereaksi secara istimewa dengan ion diazonium pada atom nitrogennya. Sebagai contoh, ketika anilina hanya diazotasi parsial di dalam asam hidroklorida, adisi natrium asetat akan membebaskan anilina yang sisa dari asam konjugasinya dan kemudian terjadi kopling menghasilkan diazoaminobenzena dengan rendamen 70%.

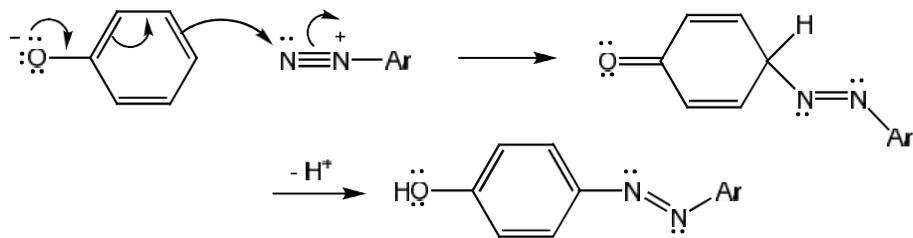


C-kopling langsung untuk amina primer dan sekunder terjadi di dalam dua kondisi: pertama, ketika ion diazonium sangat reaktif (contoh, ion *p*-nitrobenzenediazonium); dan kedua, di dalam larutan berair asam format yang mana pengasaman cukup bagi produk *N*-kopling untuk melakukan penataan ulang. Jika struktur dan stereokimia ion diazonium sesuai maka *N*-kopling dapat terjadi. Sebagai contoh, diazotasi *o*-fenilenadiamina mengarah langsung kepada pembentukan benzotriazol dengan rendamen di atas 75%.

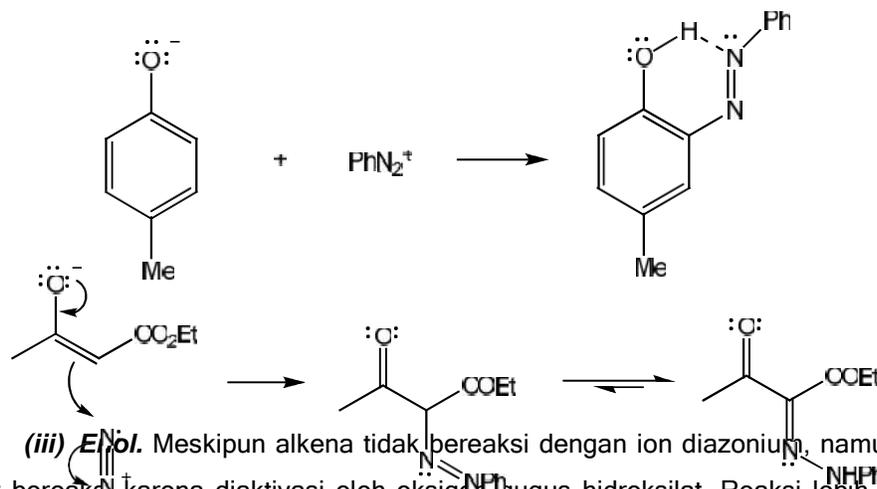


(ii) **Fenol.** Kopling ion diazonium dengan fenol terjadi melalui ion fenoksida yang dipandang lebih teraktifkan terhadap elektrofil daripada fenolnya sendiri. pH optimum untuk terjadinya kopling adalah di sekitar 9-10, tetapi hasilnya yang memuaskan diperoleh dengan cara menambahkan larutan asam berair garam diazonium ke larutan fenol di dalam alkali yang cukup untuk menetralkan asam yang terbentuk, dan untuk mempertahankan kebiasaannya yang sesuai sehingga kopling terjadi dengan cukup cepat dan destruksi ion diazonium menjadi tercegah.

Mekanisme kopling dengan ion fenoksida analog dengan reaksi amina, dan reaksi langsung mengarah kepada posisi *para*. Sebagai contoh,

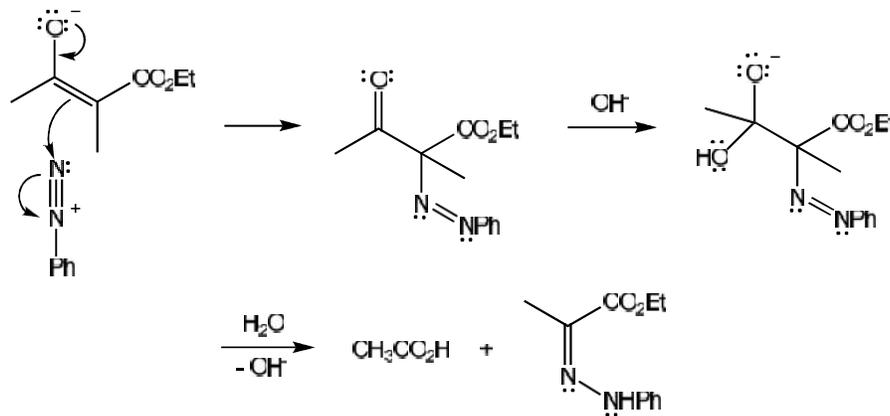


Jika posisi *para* telah tersubstitusi maka kopling terjadi pada posisi *orto*. Sebagai contoh,

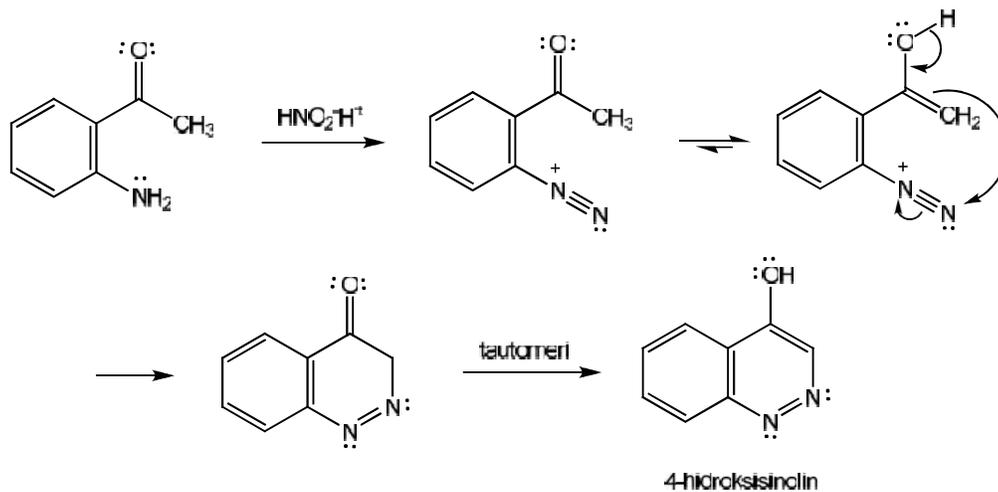


(iii) **Enol.** Meskipun alkena tidak bereaksi dengan ion diazonium, namun enol dapat bereaksi karena diaktivasi oleh oksigen gugus hidroksilat. Reaksi lebih mudah terjadi di dalam kondisi alkali karena ion enolat lebih reaktif daripada enol. Salah satu contoh adalah reaksi ester asetoasetat dengan benzenediazonium klorida di dalam buffer natrium asetat.

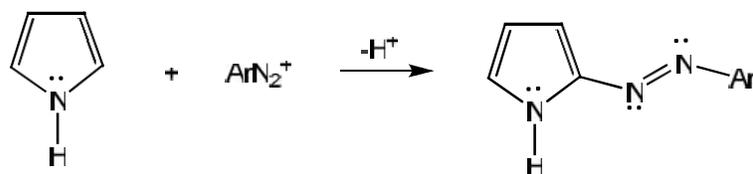
Jika atom karbon di mana terjadinya kopling tidak memiliki atom hidrogen sehingga pergeseran prototropik terakhir tidak terjadi, maka pada produk awal segera terjadi pemutusan C-C menghasilkan arilhidrazon (reaksi Japp-Klingemann).



Diazotisasi *o*-aminoasetofenon mengarah kepada pembentukan 4-hidroksisinnolin akibat terjadi reaksi secara intramolekul dengan enol yang secara stereokimia sangat dimungkinkan.

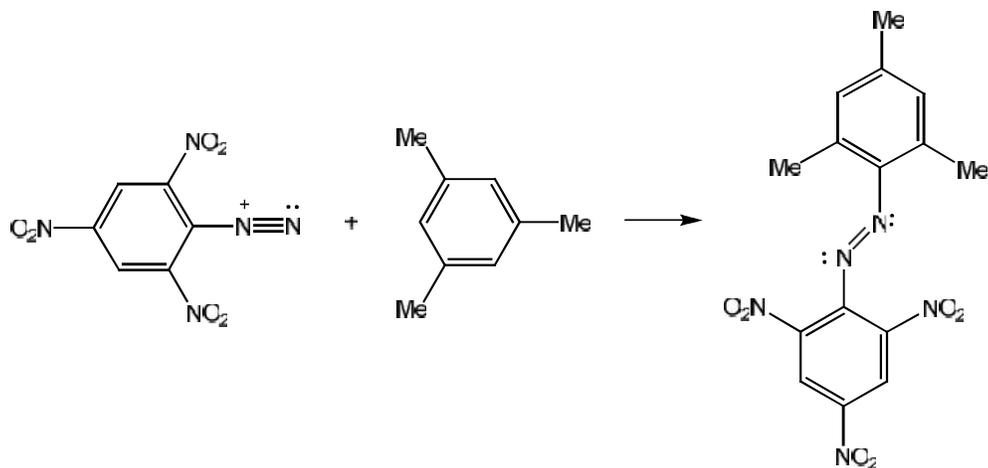


(iv) **Pirol.** Pirol yang juga reaktif terhadap elektrofil akan bereaksi dengan garam diazonium terutama pada posisi-2.



Jika posisi-2 dan -5 telah tersubstitusi maka penggabungan terjadi pada posisi-3.

(v) **Inti aromatik yang kurang teraktivasi.** Inti aromatik yang kurang aktif terhadap elektrofil dibanding dengan ion fenoksida dan amina aromatik tidak akan kopling dengan ion benzenediazonium. Akan tetapi, masuknya substituen penarik elektron pada ion diazonium akan meningkatkan elektrofilisitas ion ini dan inti yang kurang reaktif pun segera dapat bereaksi. Sebagai contoh, ion 2,4-dinitrobenzenediazonium cukup reaktif untuk kopling dengan anisol, dan bahkan ion 2,4-trinitrobenzenediazonium dapat kopling dengan mesitilena.

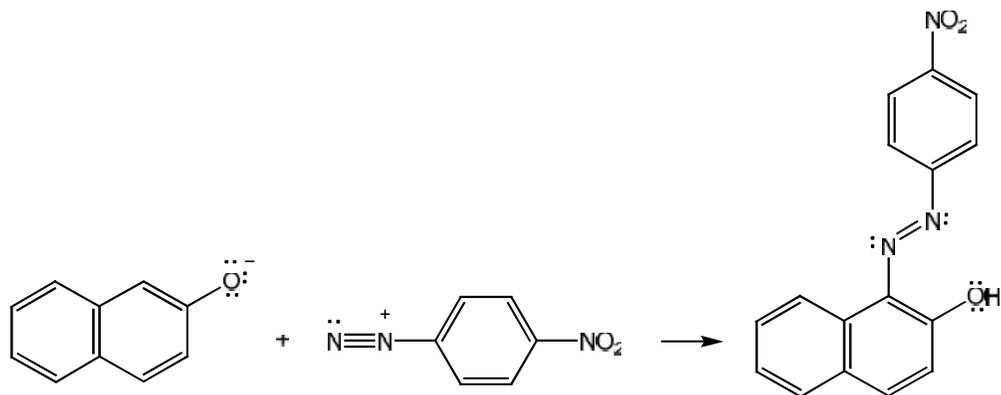


Nilai Sintesis Diazo-Kopling

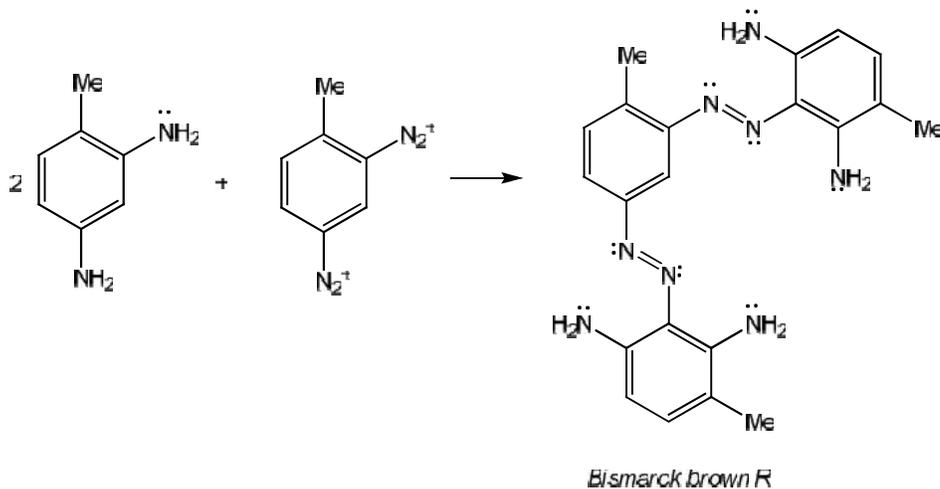
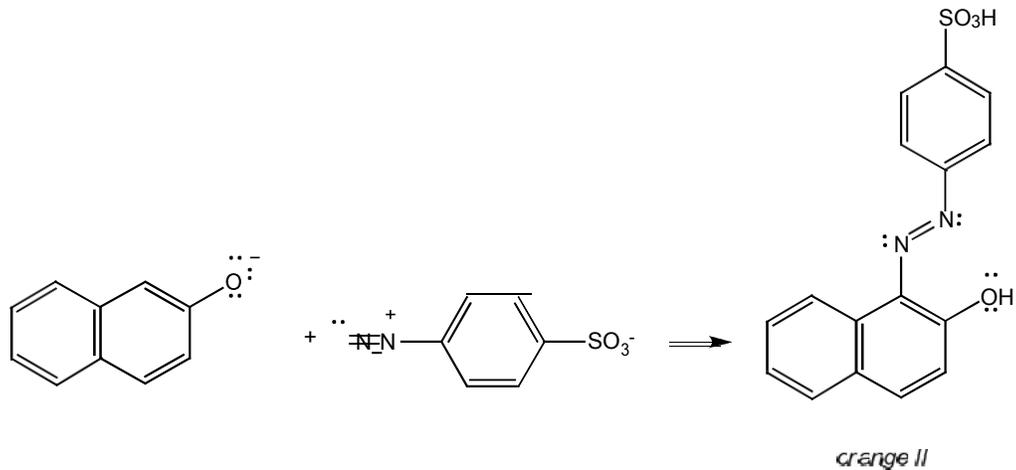
(a) Bahan Celupan

Senyawa azo aromatik semuanya berwarna terang (sebagai contoh, azobenzena berwarna *orange-red*, λ_{maks} 448 nm) dan banyak dari senyawa-senyawa tersebut yang dibuat secara reaksi kopling digunakan sebagai pewarna tekstil. Ada tiga kelompok bahan pewarna.

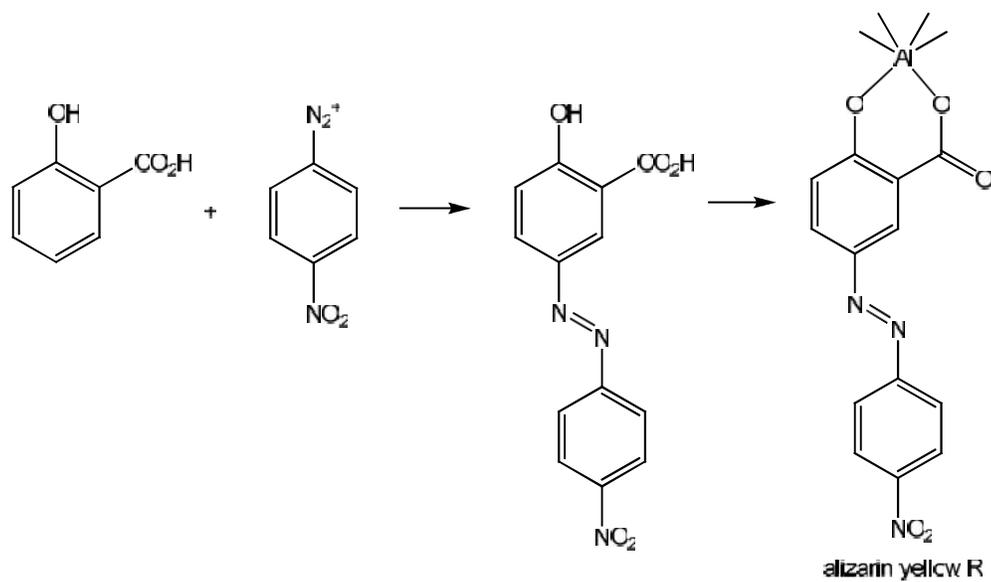
(1) Senyawa azo netral digunakan sebagai pewarna kombinasi azoik, dibuat secara *in situ* di dalam serat. Sebagai contoh adalah *para red* dibuat dari 2-naftol dan ion *p*-nitrobenzenediazonium.



(2) Senyawa azo yang mengandung gugus sulfonat atau gugus amino terserap langsung ke serat dari larutan berair. Sebagai contoh, orange II (sebuah pewarna asam), dan Bismarck brown R (sebuah pewarna basa).

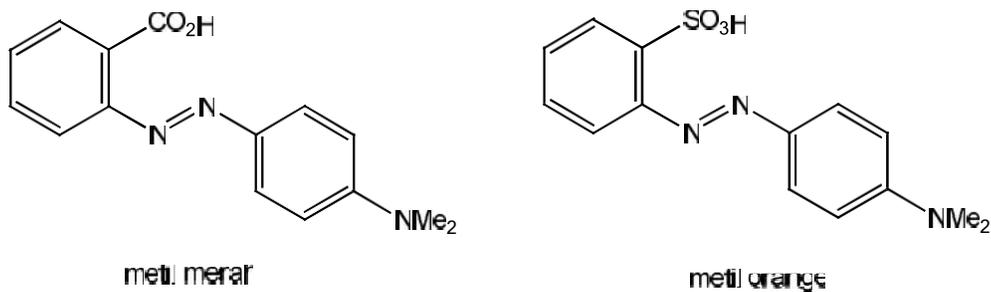


(3) Senyawa-senyawa azo yang mengandung gugus yang mampu membentuk khelat dengan ion logam digunakan sebagai pewarna mordant. Ion logam tersebut terserap pada serat dan mengikat zat warna. Sebagai contoh adalah *alizarin yellow R* yang membentuk khelat dengan bantuan gugus fenolik dan karbonilnya. Umumnya menggunakan oksida aluminium dan oksida kromium sebagai pengikat.



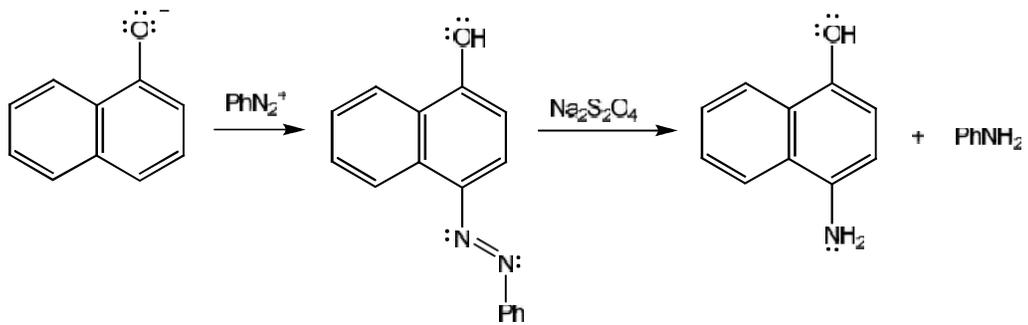
(b) Indikator

Senyawa azo yang mengandung gugus asam dan basa dapat digunakan sebagai indikator karena warna basa konjugasi dan asam konjugasinya berbeda jelas. Sebagai contoh, metil merah dibuat dari asam antranilat dan dimetilanilina dengan rendamen sekitar 64%, dan metil orange dibuat dari asam sulfanilat terdiazotasi dan dimetilanilin.



(c) Sintesis amina

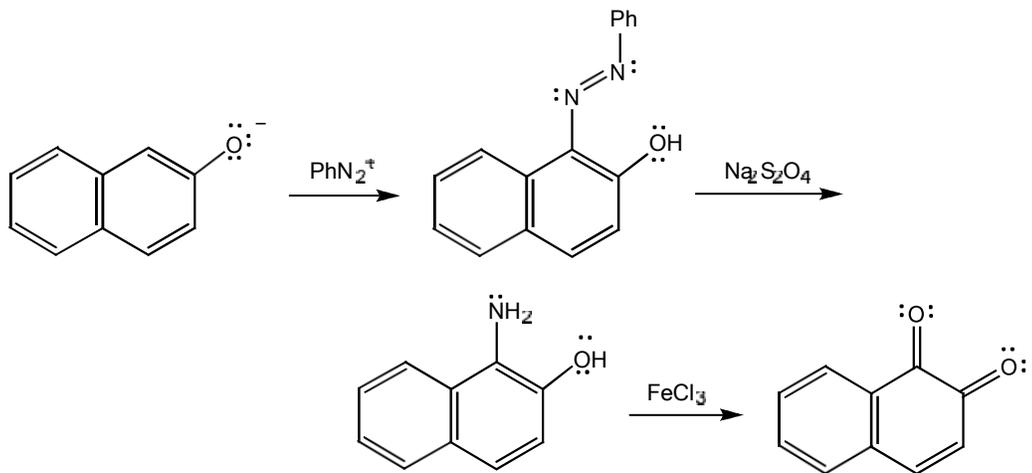
Senyawa azo rentan terhadap hidrogenalisis menghasilkan amina. Biasanya menggunakan natrium ditionat sebagai agen pereduksi, tapi dapat pula menggunakan metode katalitik. Sebagai contoh, 4-amino-1-naftol diperoleh 1-naftol koping dengan benzenediazonium klorida dikuti dengan reduksi dengan ditionat.



Amina alifatik dapat diperoleh dengan cara yang serupa, yakni melalui kopling dengan enol diikuti dengan reduksi.

(d) Sintesis kuinon

Diamina *orto* dan *para* dengan aminofenol mudah teroksidasi menjadi kuinon. Kedua kelompok senyawa tersebut dibuat melalui kopling diazo diikuti dengan reduksi, jalur ini menyediakan rute bermanfaat ke kuinon. Sebagai contoh,

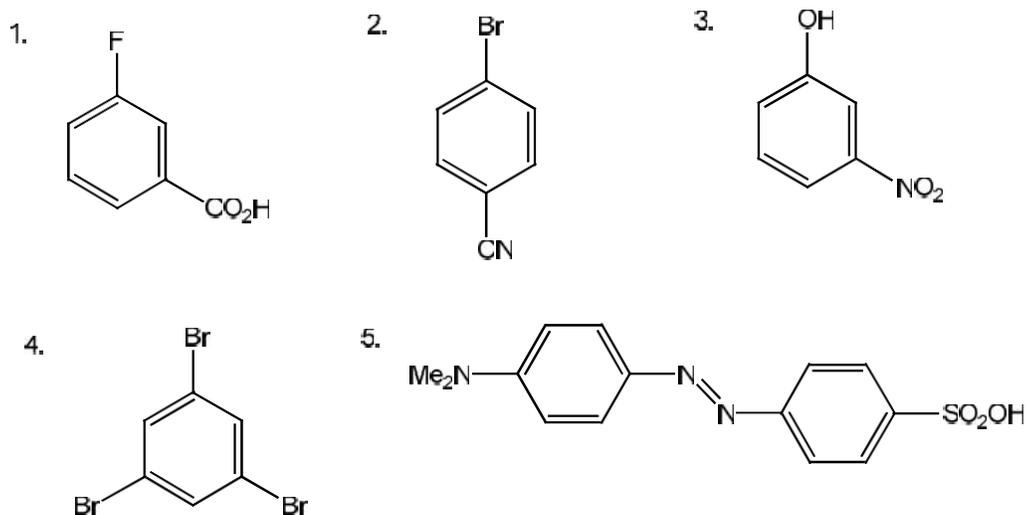


Penutup

Untuk menguji prestasi mahasiswa setelah mempelajari Bab ini maka pada Sub-bab 5.7 bagian (a) berikut ini diberikan contoh-contoh latihan yang berkaitan dengan tujuan pembelajaran bab ini. Untuk memberikan jawaban yang benar, pada Sub-bab 5.7 bagian (b) diberikan umpan balik di mana bagian mana mahasiswa harus mendalami jawaban soal yang bersangkutan.

(a) Soal tes formatif

Buatlah jalur sintesis untuk senyawa-senyawa berikut ini yang menggunakan garam diazonium, mulailah dengan suatu senyawa benzena monosubstitusi.



(b) Umpan balik

Setelah mengerjakan soal-soal latihan di atas, namun mahasiswa belum bisa menjawab dengan benar maka disarankan untuk mengikuti instruksi berikut:

1. Untuk menjawab soal nomor 1 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 5.4 bagian (b).
2. Untuk menjawab soal nomor 2 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 5.4 bagian (c).
3. Untuk menjawab soal nomor 3 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 5.3 bagian (b).
4. Untuk menjawab soal nomor 4 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 5.4 bagian (e).
5. Untuk menjawab soal nomor 5 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 5.5 bagian (b).

Daftar Pustaka

- Carruthers, W. and Coldham, I., 2004, Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, New York
- Norman, R.O.C and Coxon, J.M., 1993, Principles of Organic Synthesis, 3rd Edition, Alden Press, Oxford
- Zweifel, G.S and Nantz, M.H, 2007, Modern Organic Synthesis: An Introduction, 1st Edition, W.H. Freeman and Company, New York.

Istilah dan Artinya

Istilah	Arti
C-kopling	Pembentukan ikatan antara dua atom C
N-kopling	Pembentukan ikatan antara dua atom N
Nukleofilisitas	Reaktivitas relatif suatu nukleofil
Prototropik	Pergeseran proton di dalam suatu molekul

BAB 6

PENATAAN ULANG MOLEKUL

Pendahuluan

Kelompok reaksi penataan ulang muncul karena adanya banyak reaksi-reaksi yang secara mekanistik tidak dapat dimasukkan ke dalam kelompok reaksi yang umum, seperti reaksi adisi, substitusi, eliminasi, dan sebagainya. Secara mekanistik, reaksi-reaksi penataan ulang cukup variatif dan luas cakupannya, namun tetap memenuhi kaidah-kaidah mekanisme reaksi kimia organik.

Ada berbagai jenis reaksi penataan ulang, secara umum reaksi-reaksi tersebut dikelompokkan berdasarkan jenis atom gugus yang berpindah. Di samping itu, dikenal pula penamaan berdasarkan senyawa asalnya, produknya, maupun penemunya. Masing-masing reaksi mempunyai ciri khas, baik dalam hal mekanisme terjadinya maupun produk yang dihasilkan.

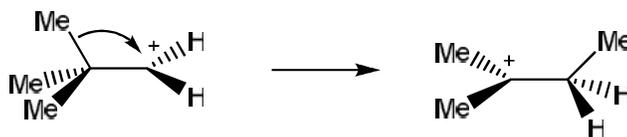
Di dalam bab ini, masing-masing reaksi tersebut akan dibahas secara lengkap baik tentang persyaratan dan mekanisme terjadinya, serta ciri khas produk yang dihasilkan.

Penatan Ulang Ke Karbon Kekurangan Elektron

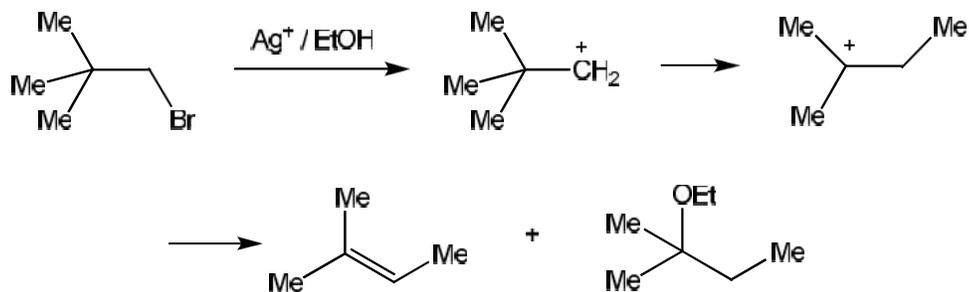
Reaksi penataan ulang yang melibatkan karbon kekurangan elektron dikelompokkan berdasarkan sifat gugus yang berpindah.

(a) *perpindahan karbon*

(i) *Penataan ulang Wagner – Meerwein.* Salah satu sistem yang paling sederhana di mana suatu karbon berpindah dengan membawa pasangan elektron-ikatan ke atom karbon lain yang kekurangan elektron adalah kation neopentil.

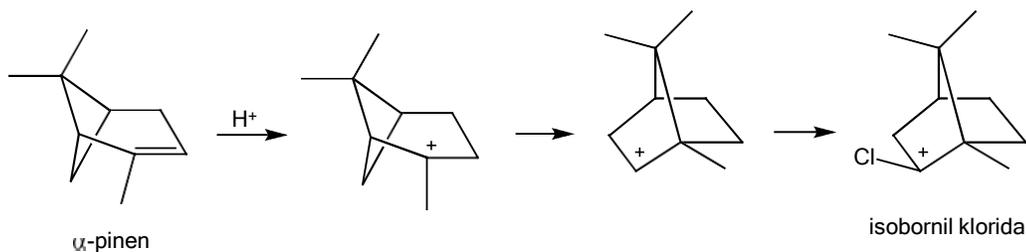


Semua reaksi yang menghasilkan ion seperti ini memberikan produk turunan dari ion penataan ulang. Sebagai contoh,



Driving force untuk penataan ulang ini terletak pada lebih tingginya kestabilan karbokation tersier daripada karbokation primer.

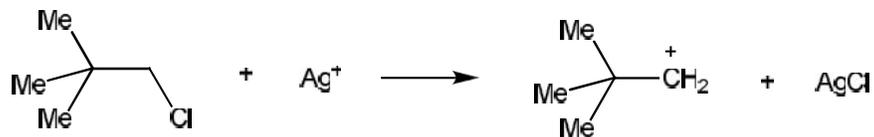
Di dalam sistem alisiklik, pelepasan tegangan dapat menyediakan *driving force* yang kuat untuk penataan ulang. Sebagai contoh, adisi hidrogen klorida kepada α -pinen memberikan produk penataan ulang, yakni isobornil klorida. Cincin beranggota empat yang tegang di dalam karbokation diperluas menjadi cincin beranggota lima, dan hal ini mengesampingkan fakta tentang kestabilan yang lebih tinggi karbokation tersier yang ada pada cincin beranggota empat daripada karbokation sekunder yang ada pada cincin yang beranggota lima.



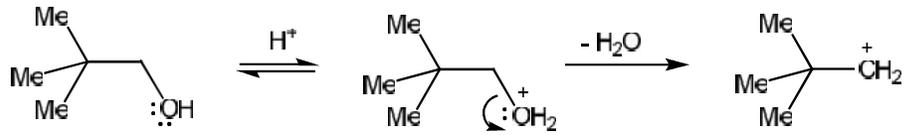
Gambaran utama yang lain dari perpindahan ini adalah sebagai berikut.

1. Karbokation dapat diperoleh melalui berbagai cara.

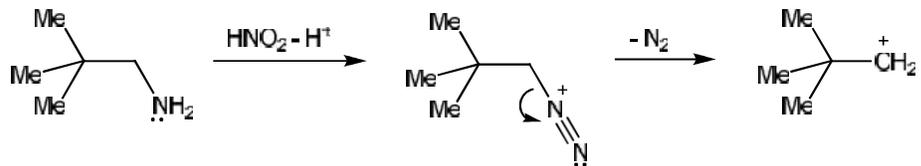
(1) Dari halida dengan menggunakan pelarut pengion yang kuat, atau melalui penambahan asam Lewis seperti ion perak yang membantu pembentukan karbokation dengan cara mengabstraksi halida.



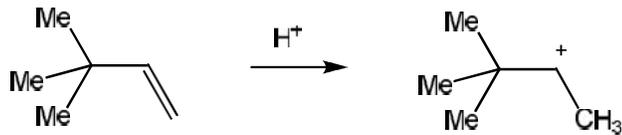
(2) Dari alkohol melalui pengolahan dengan asam untuk mendorong terjadinya heterolisis.



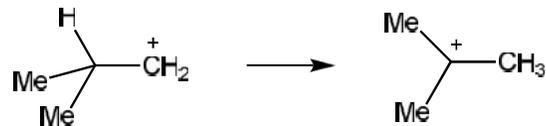
- (3) Dari amina melalui pengolahan dengan asam nitrit. Reaksi terjadi melalui ion diazonium alifatik yang kemudian melepaskan nitrogen dengan cepat.



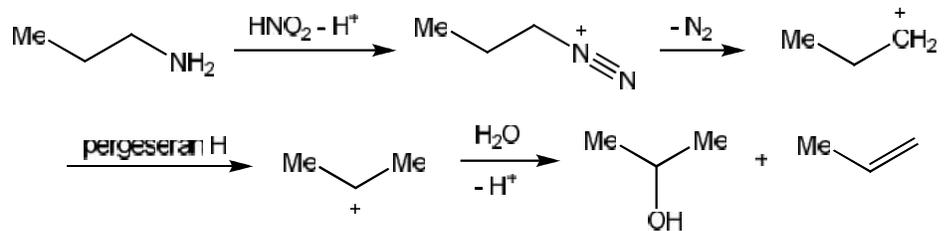
- (4) Dari alkena melalui protonasi. Sebagai contoh,



2. Hidrogen dapat juga berpindah di dalam sistem ini. Sebagai contoh, reaksi yang terjadi melalui kation isobutil menghasilkan produk utama yang diturunkan dari kation *t*-butil.

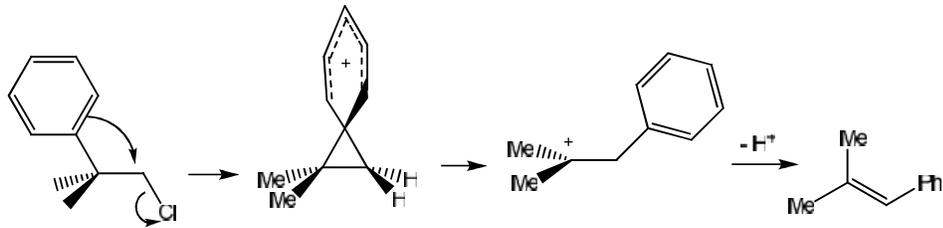


Sebuah contoh lengkap tentang pergeseran hidrida adalah pergeseran yang terjadi di dalam reaksi amina alifatik primer dengan asam nitrit. Sebagai contoh,



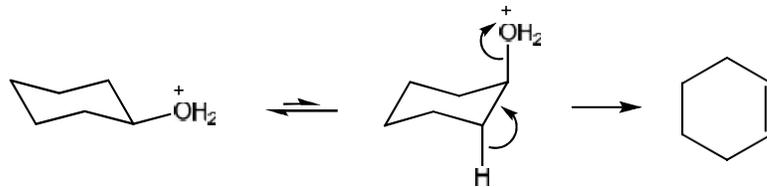
3. Gugus aril memiliki kepantasan yang lebih besar untuk berpindah daripada gugus alkil atau hidrogen. Sebagai contoh, klorida di bawah ini mengalami

solvolisis dengan penataan ulang yang ribuan kali lebih cepat daripada neopentil klorida di dalam kondisi yang sama.

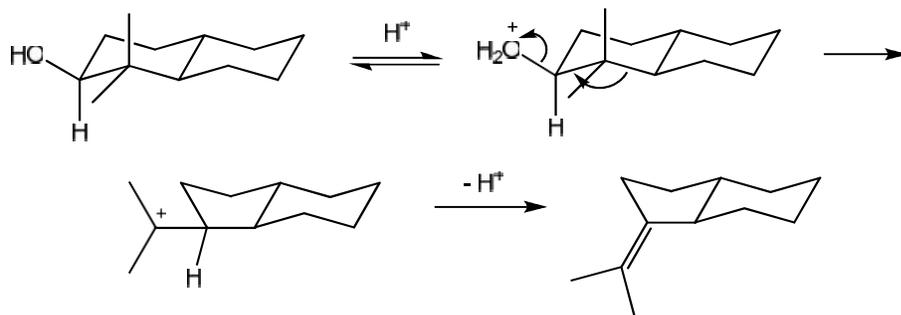


Gugus aril tersebut dikatakan menyediakan *anchimeric assistance* kepada reaksi.

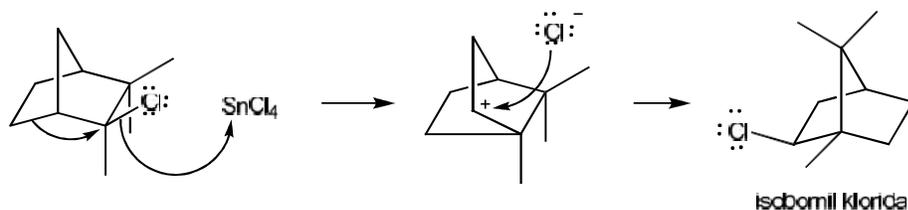
4. Penataan ulang adalah stereospesifik. Gugus yang berpindah mendekati atom karbon yang kekurangan elektron dari arah yang berlawanan dengan arah perginya gugus pergi sebagaimana halnya di dalam reaksi S_N2 .



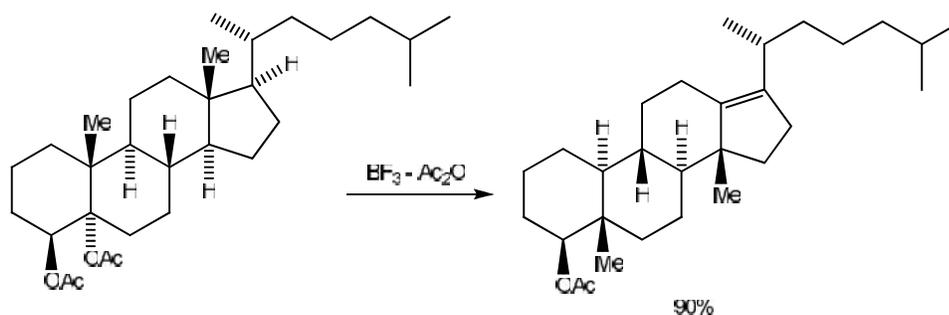
Akan tetapi, di dalam turunan *trans*-dekalin di bawah ini, gugus hidroksil tetap dalam posisi ekuatorial karena sistem cincin tidak dapat *flip* (membalik). Di dalam situasi seperti ini tidak ada hidrogen anti terhadap hidroksil, tetapi dua atom karbon cincin ada dalam posisi anti yang cocok untuk penataan ulang, dan di dalam adanya asam maka terjadi pengecilan cincin.



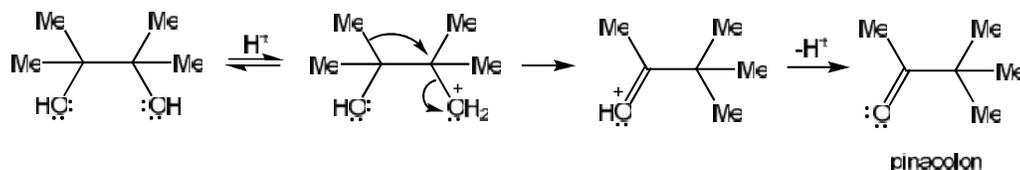
5. Penataan ulang di dalam sistem bisiklik adalah kejadian yang sangat umum, seperti di dalam konversi kamfen hidroklorida menjadi isobornil klorida, terkatalis dengan asam Lewis.



6. Dapat terjadi dua atau lebih penataan ulang secara berurutan. Kejadian ini digambarkan di dalam reaksi konversi berikut di mana terjadi lima pergeseran-1,2, yakni tiga hidrida dan dua gugus metil.



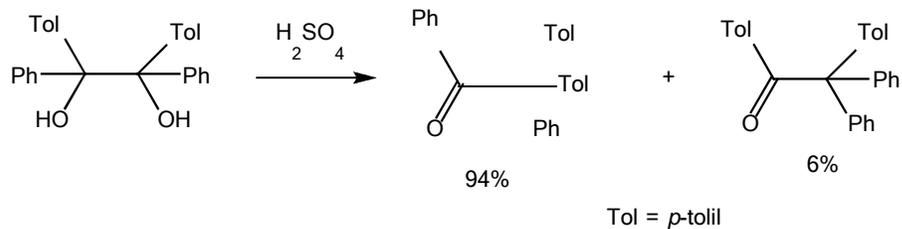
(ii) **Penataan ulang pinacol.** Pengolahan 1,2-diol (pinacol) dengan asam mengarah pada penataan ulang. Sebagai contoh,



Meskipun penataan ulang pinacol pada dasarnya mirip dengan penataan ulang Wagner-Meerwien, tapi berbeda dalam hal ion yang tertata ulang. Asam konjugasi keton relatif stabil dari pada karbokation tertata ulang yang terbentuk dalam reaksi Wagner-Meerwien; akibatnya, *driving force* untuk penataan ulang pinacol jauh lebih besar.

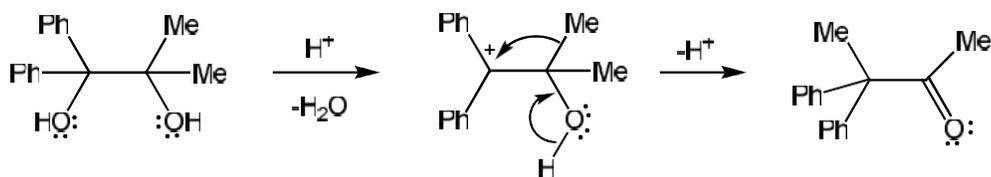
Berikut ini adalah karakteristik penataan ulang Wagner-Meerwien yang diterapkan pula untuk penataan ulang pinacol:

- (1) Alkil, aril, hidrogen berpindah
- (2) Kelayakan gugus aril untuk berpindah lebih besar daripada alkil atau hidrogen; dan di antara gugus-gugus aril, gugus aromatik yang paling mudah berpindah adalah gugus yang mengandung substituen yang dapat meningkatkan kerapatan elektronnya. Sebagai contoh, *p*-klorofenil < fenil < *p*-metoksifenil.

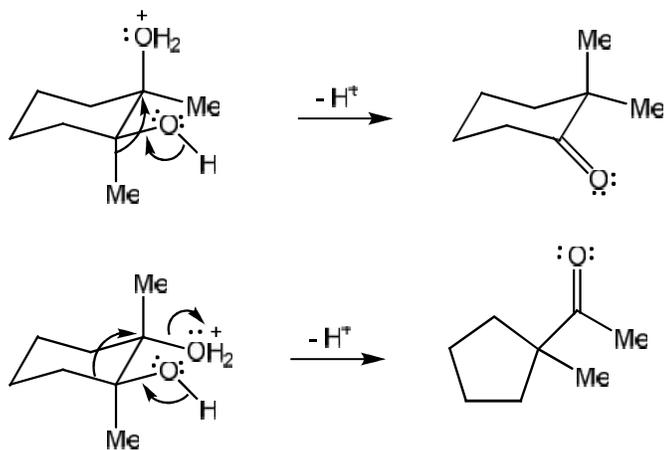


(3) Reaksi terjadi dalam posisi anti.

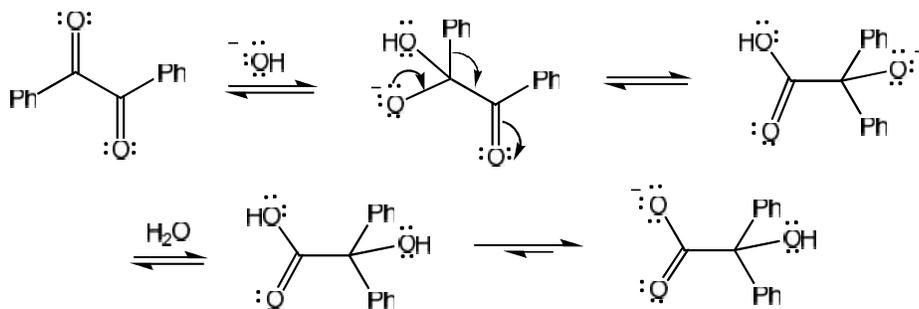
Ada faktor yang tidak dapat diterapkan untuk reaksi Wagner-Meerwien. Dari dua gugus hidroksil yang tersedia sebagai gugus pergi, gugus yang pergi adalah yang menghasilkan karbokation yang lebih stabil. Faktor ini mengambil hak yang lebih tinggi daripada faktor kecenderungan gugus berpindah. Sebagai contoh, penataan ulang 1,1-dimetil-2,2-difenil glikol mengarah kepada pembentukan 3,3-fenil-2-butanon melalui pemindahan metil.



Persyaratan bahwa gugus yang berpindah harus pada posisi anti dengan gugus-pergi memiliki konsekuensi penting di dalam sistem alisiklik. Sebagai contoh, *cis*-1,2-dimetilsikloheksan-1,2-diol mengalami pergeseran metil menghasilkan 2,2-dimetilsikloheksana, sedangkan isomer *trans*-nya mengalami pengecilan cincin dengan menghasilkan turunan siklopentana.

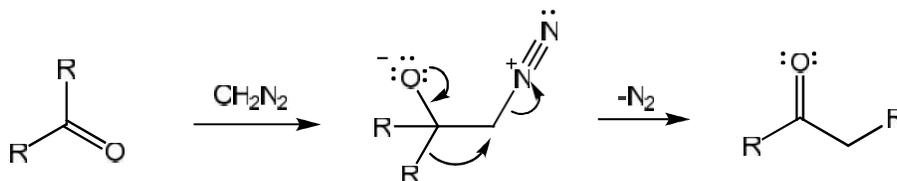


(iii) **Penataan ulang benzilik.** α -Diketon mengalami penataan ulang ketika diolah dengan ion hidroksida menghasilkan asam α -hidroksi. Contoh yang paling dikenal adalah konversi benzil menjadi asam benzilat. *Driving force* reaksi ini terletak pada kepindahan produk tersebut oleh ionisasi gugus karbonil.

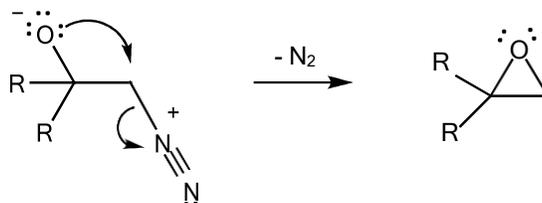


(iv) **Penataan ulang melibatkan diazometan.** Diazometana mengambil bagian dalam dua jenis reaksi yang mengarah kepada produk sebagai hasil penataan ulang yang menyelipkan gugus metilen ke dalam rantai atom karbon. Pereaksi yang digunakan adalah suatu karbon nukleofil yang diturunkan dari lepasnya nitrogen.

1. Aldehida dan keton dikonversi menjadi aldehida dan keton deret homolog yang lebih panjang.

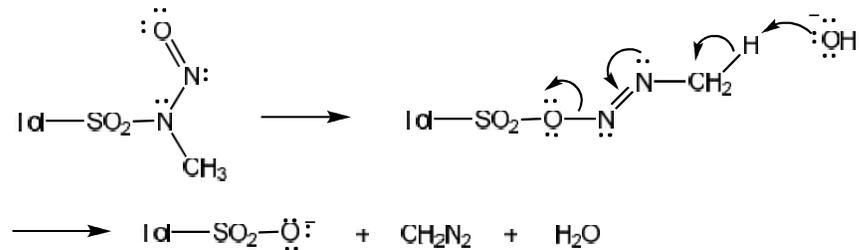


Tahap perpindahan gugus mirip dengan reaksi pinacol. Akan tetapi, ada dua kerugian menggunakan prosedur ini di dalam sintesis. Pertama, keton tak simetris memberikan campuran dua produk; dan kedua, terbentuk epoksida sebagai produk samping, dan kadang dalam beberapa kasus epoksida ini justru menjadi produk utama.

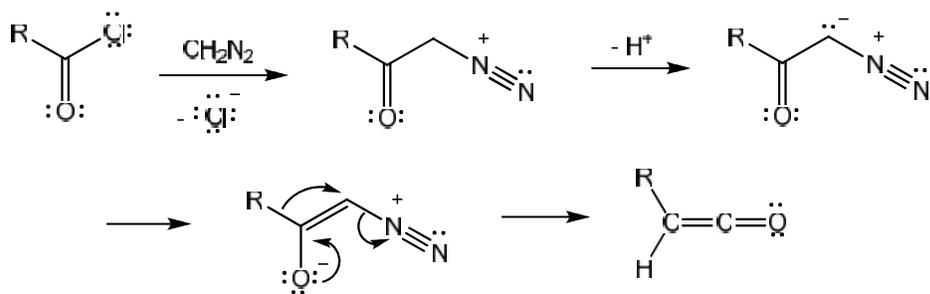


Reaksi ini harus dijalankan pada suhu yang sangat rendah karena reaktivitas siklopropana sangat tinggi, kalau tidak demikian maka siklopropanon bereaksi dengan diazometana membentuk siklobutanon.

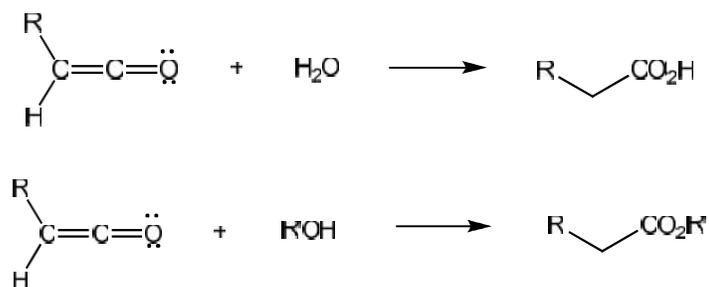
Diazometana dapat diperoleh secara *in situ* melalui pengolahan *N*-metil- *N*-nitrosotoluen-*p*-sulfoamida dengan basa.



2. Reaksi diazometana dengan klorida asam menghasilkan diazoketon yang mana pada pemanasan di dalam adanya perak oksida akan mengalami penataan ulang Wolff menghasilkan ketena.

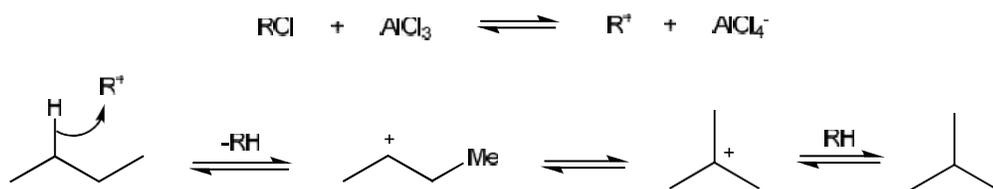


Di dalam reaksi ini, diazometana yang digunakan harus berlebih untuk meminimalkan pembentukan produk alternatif (RCOCH_2Cl). Ketika penataan ulang dijalankan di dalam adanya air atau alkohol, ketena langsung terkonversi menjadi asam atau ester.

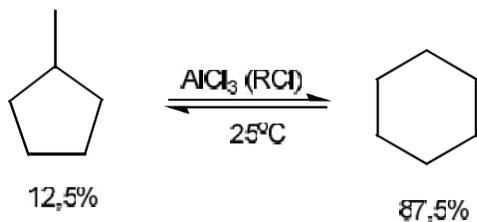


Keseluruhan proses ini (sintesis Arndt - Eistert) memberikan metode konversi suatu asam RCO_2H menjadi $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ dalam tiga langkah dengan rendamen total sekitar 50-80%.

(v) **Penataan ulang alkana.** Rantai karbon jenuh menjalani penataan ulang ketika dipanaskan dengan dengan asam Lewis di dalam adanya sejumlah katalis halida organik. Penataan ulang terjadi melalui karbokation yang terbentuk dari halida yang kemudian mengabstraksi ion hidrida dari alkana.

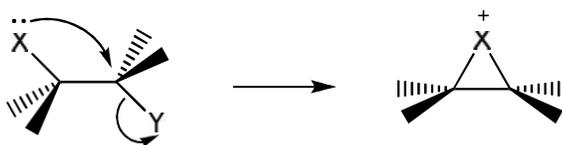


Di dalam sistem asiklik, produk yang diperoleh merupakan campuran yang kompleks karena energi bebas isomer hidrokarbon asiklik hanya sedikit berbeda. Akan tetapi di dalam sistem siklik yang tegang, perbedaan energi bebas menjadi relatif besar akibat terjadinya pembebasan dari ketegangan cincin. Sebagai contoh, isomerisasi metilsiklopentana menghasilkan sikloheksana; tidak ada etil- atau dimetilsiklobutana.

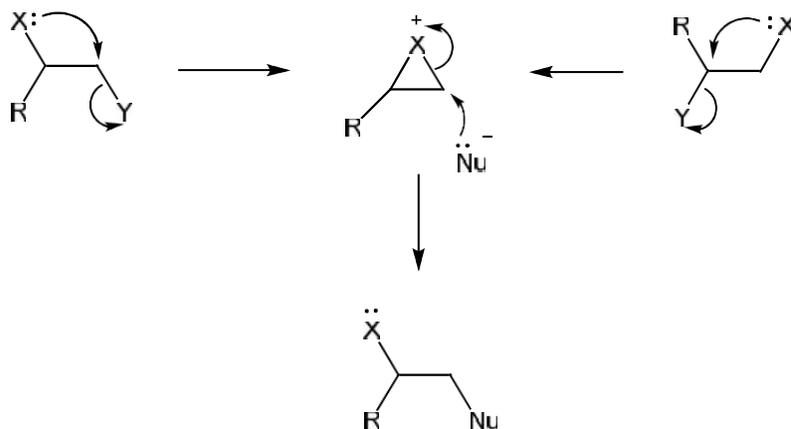


(b) **Perpindahan halogen, oksigen, belerang, dan nitrogen**

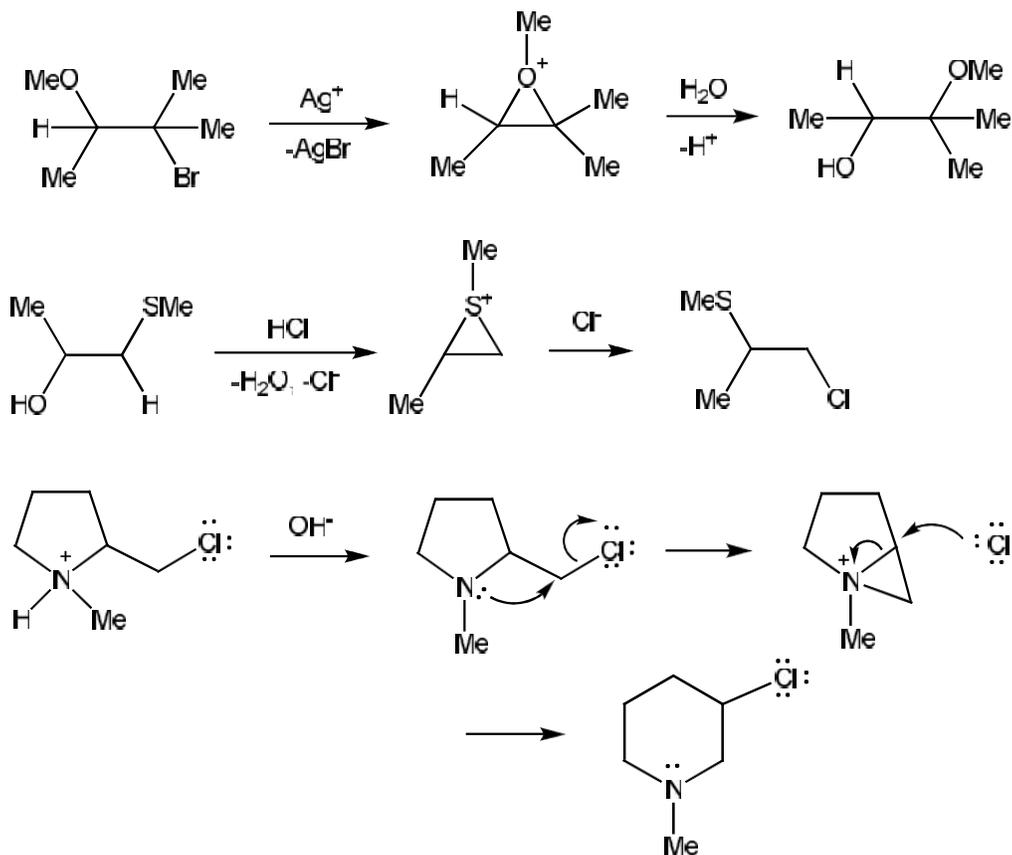
Suatu atom X yang memiliki pasangan elektron bebas di dalam sistem X-C-C-Y dapat membantu heterolisis ikatan C-Y dengan cara yang sama dengan yang dilakukan gugus fenil.



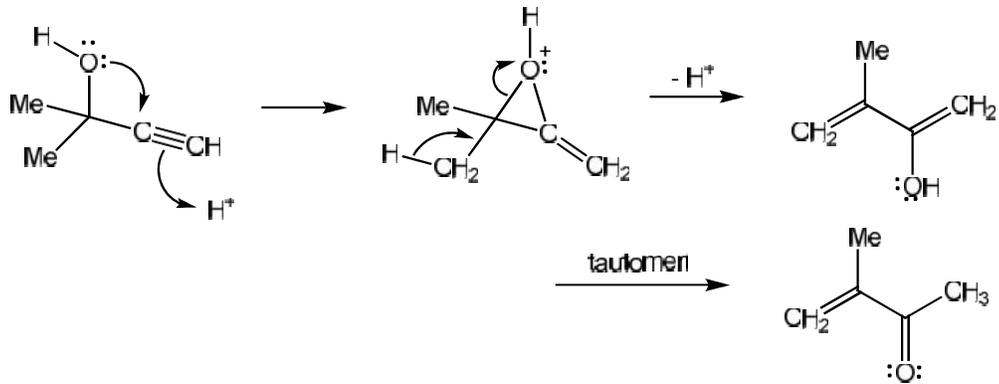
Di dalam sistem simetris seperti Et-S-CH₂CH₂Cl tidak terjadi penataan ulang karena setiap serangan nukleofil kepada masing-masing atom karbon jembatan keduanya mengarah kepada produk yang sama; akan tetapi di dalam sistem tak-simetris, serangan tersebut memberikan produk yang berbeda, salah satunya adalah produk penataan ulang.



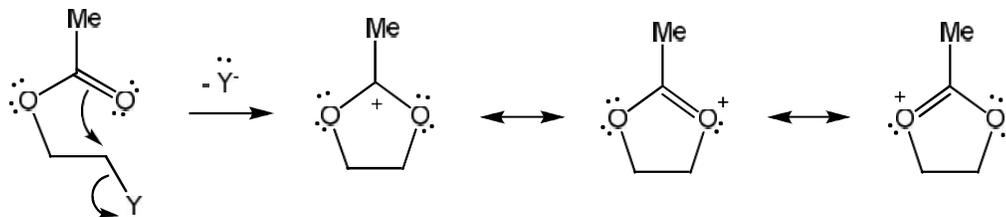
Berikut ini adalah contoh-contoh reaksi tersebut.



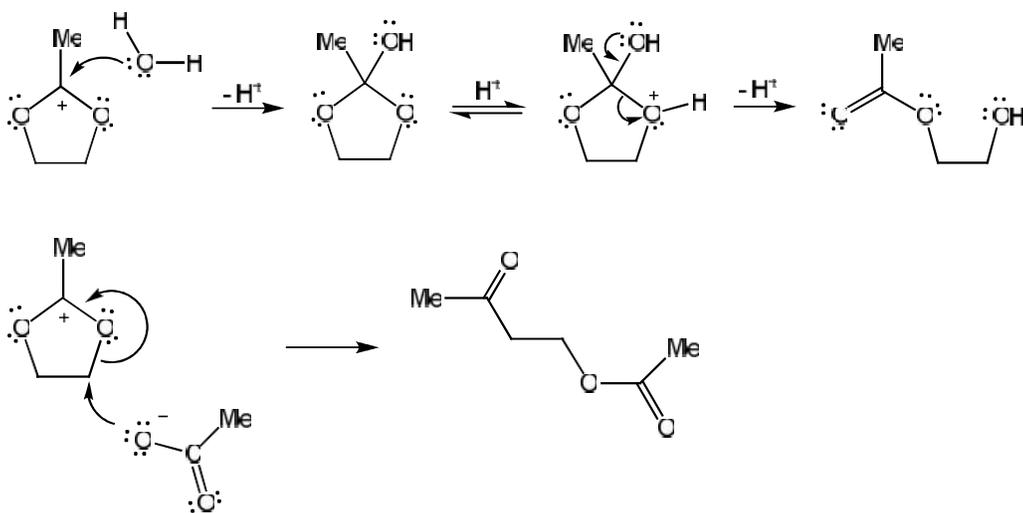
Kation jembatan dapat dibentuk melalui protonasi ikatan tak jenuh seperti di dalam penataan ulang alkohol α -asetilenat (penataan ulang Rupe). Sebagai contoh,



Gugus asetoksi tetangga membantu solvolisis melalui pembentukan ion asetoksinium beranggota-lima.



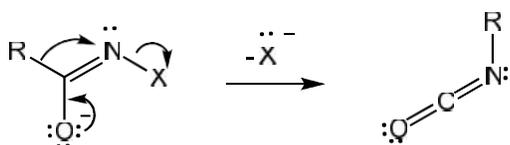
Ion siklik kemudian terbuka oleh reaksi dengan nukleofil. Reaksi dengan air terjadi pada atom karbon asetoksi menghasilkan *cis*-hidroksiasetat, sedangkan reaksi dengan ion asetat pada karbon alkil sebagaimana reaksi $\text{S}_{\text{N}}2$ menghasilkan *trans*-diasetat.



Penataan Ulang Ke Nitrogen Kekurangan Elektron

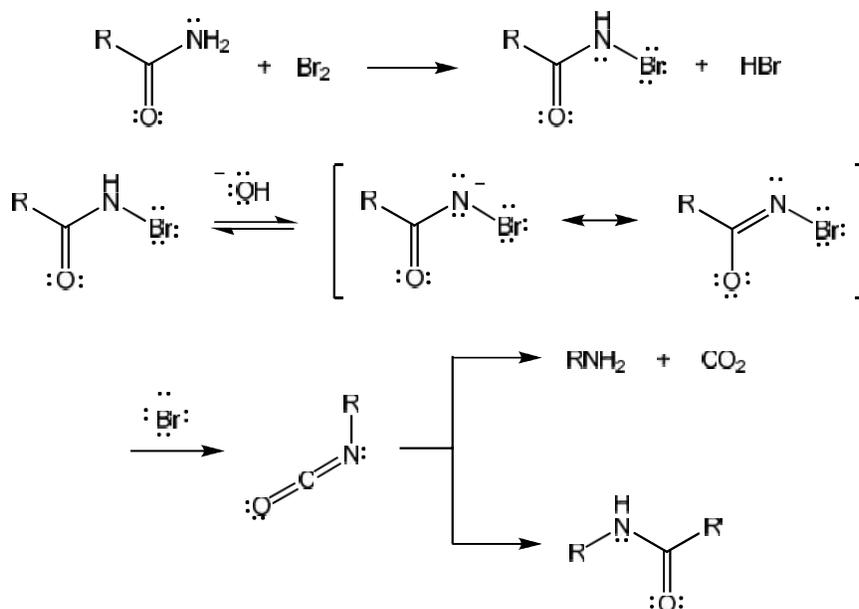
(a) Penataan ulang Hofmann, Curtius, Schmidt, dan Lossen

Ada satu kelompok penataan ulang yang sangat dekat hubungannya dengan perpindahan karbon dari karbon ke nitrogen. Penataan ulang ini secara umum dinyatakan sebagai berikut,

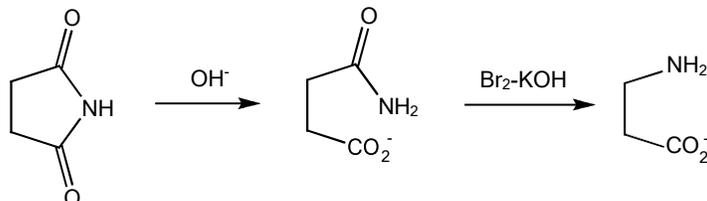


dengan R adalah gugus alkil atau aril dan -X adalah gugus-pergi boleh -Br (penataan ulang Hofmann), $-N^+ \equiv N$ (penataan ulang Curtius dan Schmidt), dan -OCOR (penataan Lossen). Di dalam masing-masing reaksi tersebut, jika karbon alkil yang berpindah adalah asimetris maka terjadi pertahanan konfigurasi.

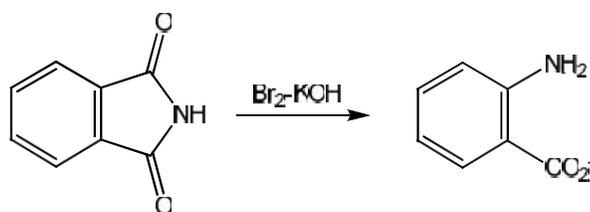
(i) **Penataan ulang.** Ketika suatu amida asam karboksilat diolah dengan natrium hipobromit, atau bromin di dalam alkali maka senyawa *N*-bromoamida yang terbentuk dan bereaksi dengan basa menghasilkan basa konjugasi di mana penataan ulang terjadi menghasilkan isosianat. Akan tetapi reaksi ini secara normal dijalankan di dalam larutan berair atau beralkohol di mana pada kondisi ini suatu isosianat terkonversi menjadi amina atau uretan.



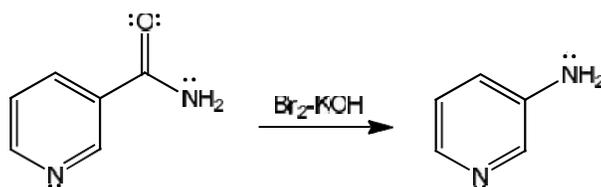
Penataan ulang memberikan jalur yang efisien untuk pembuatan amina alifatik dan aromatik primer. Sebagai contoh, β -alanin dapat diperoleh dengan rendemen 45% melalui pengolahan suksinat dengan bromin dan larutan kalium hidroksida.



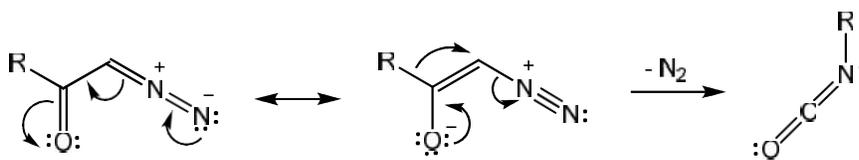
Dengan cara yang sama, asam antranilat dapat diperoleh dari ftalamida dengan 85%.



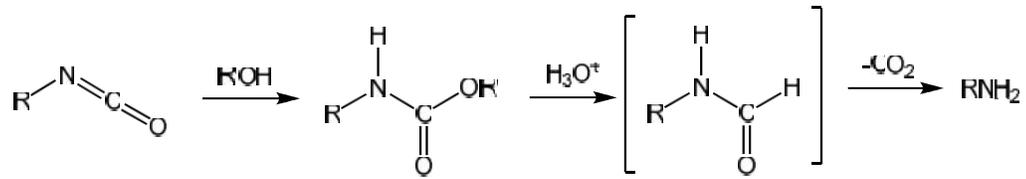
Sebuah contoh yang sangat berguna adalah reaksi pembuatan β -aminopiridin (60-70%) dari nikotinamida yang diperoleh dari alam. Senyawa tersebut tidak dapat diperoleh dari nitration piridin dengan rendemen yang baik.



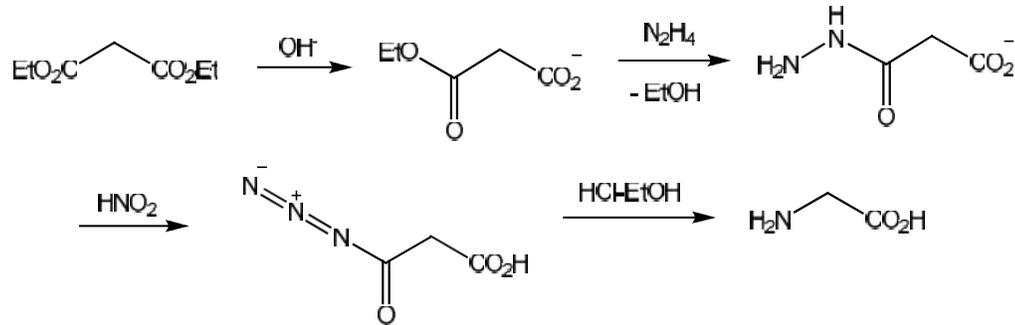
(ii) **Penataan Curtius.** Azida asam terkomposisi oleh pemanasan menghasilkan isosianat.



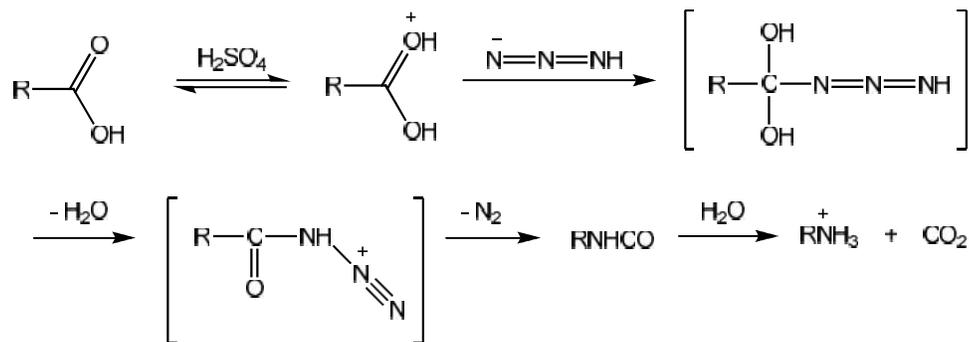
Isosianat tersebut dapat diisolasi dengan cara menjalankan reaksi di dalam media aprotik seperti kloroform, tapi biasanya reaksi menggunakan pelarut beralkohol; dan pelarut tersebut bereaksi dengan isosianat membentuk uretan. Hidrolisis uretan dengan asam yang kemudian mengalami dekarboksilasi menghasilkan amina.



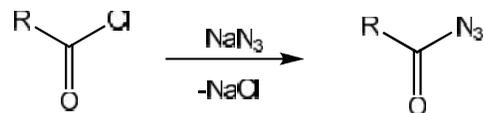
Penataan ulang Curtius telah digunakan untuk mensintesis asam α -amino. Sebagai contoh,



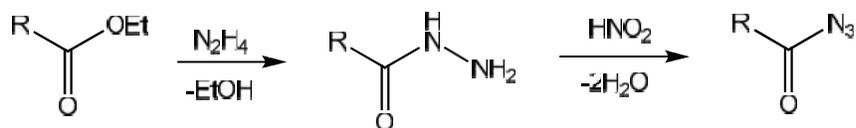
(iii) **Reaksi Schmidt.** Asam karboksilat bereaksi dengan asam hidrazoat di dalam adanya asam sulfat pekat menghasilkan isosianat. Reaksi terjadi melalui azida asam; tapi di dalam kondisi asam yang kuat, azida asam tersebut berada sebagai asam konjugasi di mana nitrogen dilepaskan tanpa pemanasan.



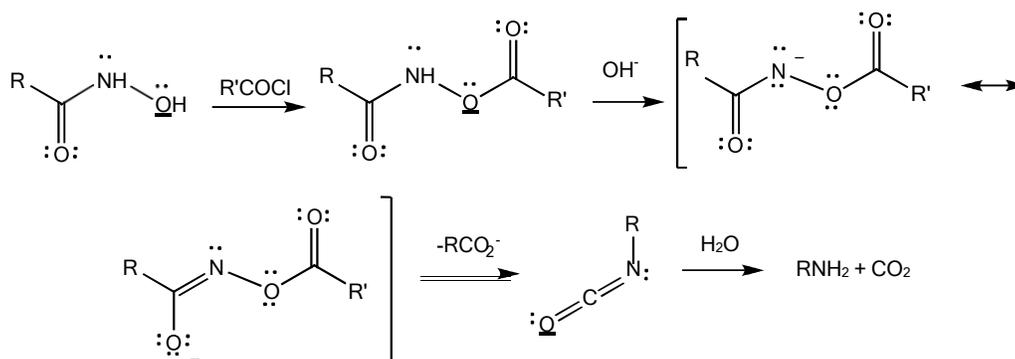
Azida asam dibuat dari klorida asam melalui pengolahan dengan natrium azida,



dan dari ester dibuat dengan cara mengolah dengan hidrazin diikuti dengan asam nitrit,

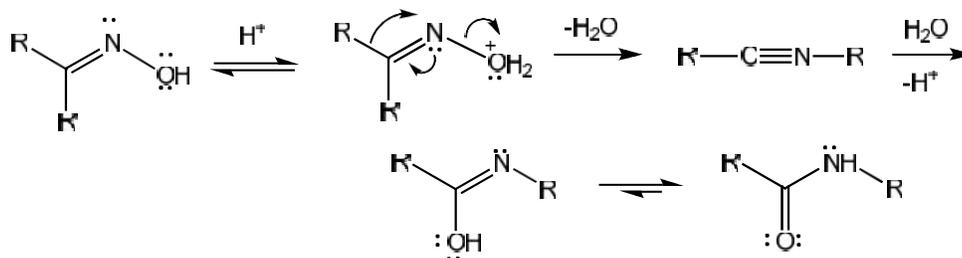


(iv) **Penataan Ulang Lossen.** Reaksi ini berbeda dengan penataan ulang Hofmann hanya di dalam hal gugus-pergi, yaitu: anion karboksilat; sedangkan di dalam penataan ulang Hofmann adalah anion bromida. *Starting material*-nya adalah ester dari asam hidroksamat.



(b) **Penataan Ulang Beckmann**

Di dalam kondisi asam, oksim mengalami penataan ulang menghasilkan amida tersubstitusi.



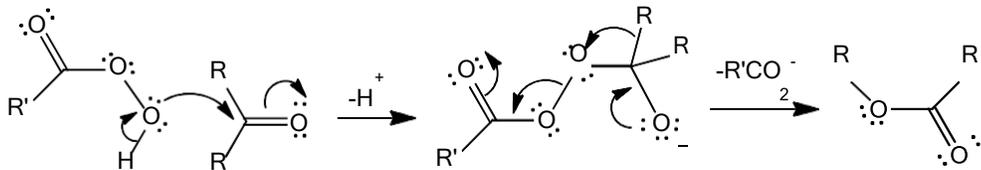
Penataan ulang Beckmann adalah stereospesifik, gugus *trans* terhadap gugus-pergi yang berpindah. Sebagai contoh, asetofenon oksim yang secara stereokimia diperlihatkan seperti berikut hanya menghasilkan asetanilida.



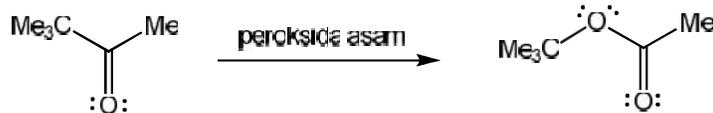
Jika atom karbon gugus yang berpindah adalah asimetris maka gugus tersebut mempertahankan konfigurasi.

Penataan Ulang Ke Oksigen Kekurangan Elektron

Penataan ulang yang paling umum dari jenis ini adalah reaksi Baeyer-Villiger di mana keton dikonversi menjadi ester, dan keton siklik diubah menjadi lakton melalui pengolahan dengan asam peroksida. Mekanismenya sangat dekat dengan mekanisme penataan ulang pinacol, yaitu nukleofil peroksida menyerang gugus karbonil menghasilkan suatu spesies-antara yang tertata ulang melepaskan anion asam.

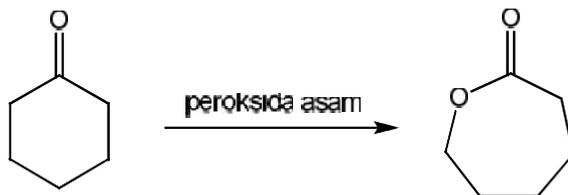


Di dalam keton asimetris, gugus yang berpindah adalah gugus yang lebih mampu mensuplai elektron. Seperti halnya di dalam penataan ulang Wagner-Meerwein, kemudahan alkil berpindah adalah: tersier > sekunder > primer > metil. Sebagai contoh, pinacolon memberikan *t*-butil asetat.

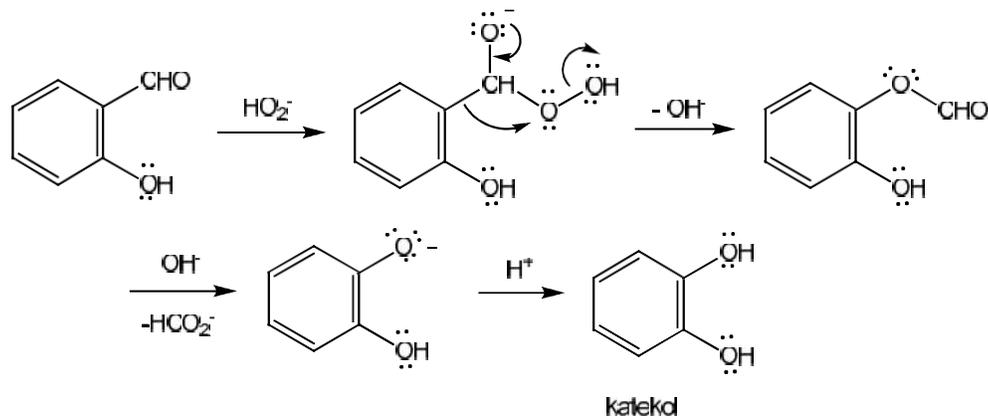


Urutan kemudahan gugus aril berpindah adalah *p*-metoksifenil > *p*-tolil > fenil > *p*-klorofenil. Gugus aril lebih mudah berpindah daripada gugus alkil primer, dan jika gugus aril mengandung substituen pendorong elektron maka akan lebih mudah berpindah daripada alkil sekunder dan tersier.

Keton siklik menjalani perluasan cincin ketika diolah dengan peroksida. Sebagai contoh, siloheksanon memberikan kaprolakton.

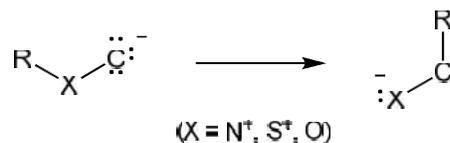


Reaksi Dakin. Benzaldehida yang mengandung gugus *orto*- dan *para*-hidroksil masing-masing terkonversi menjadi katekol dan kuinol.



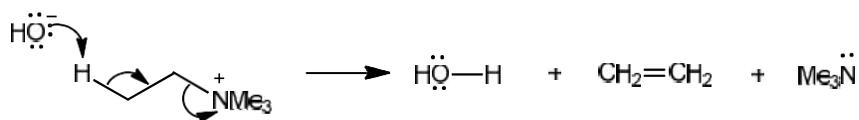
Penataan Ulang Ke Karbon Kaya Elektron

Kelompok penataan ulang ini belum dipelajari secara intensif, dan kurang penting di dalam sintesis daripada penataan ulang ke karbon yang kekurangan elektron. Contoh yang telah dikenal adalah jenis:

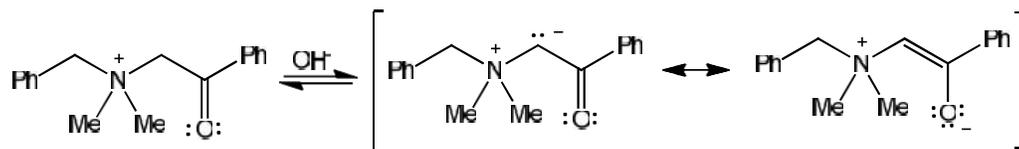


di dalam reaksi ini, gugus R berpindah dari X ke C.

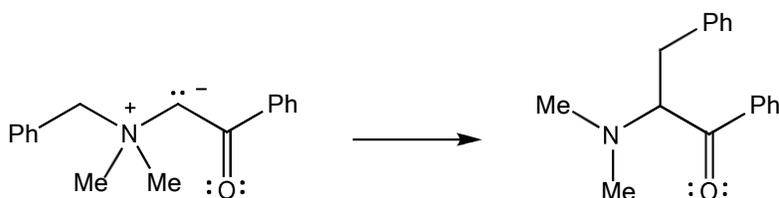
(i) **Penataan ulang Steven.** Ion amonium yang mengandung atom hidrogen-β mengalami eliminasi E2 (Hofmann) dengan basa. Sebagai contoh,



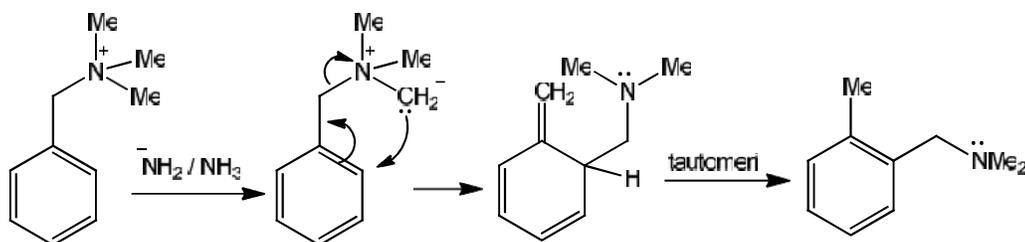
Akan tetapi, jika tidak ada gugus alkil yang memiliki hidrogen-β namun ada satu gugus yang memiliki karbonil maka satu hidrogen-α akan dilepaskan oleh basa menghasilkan suatu *ylide* (suatu spesies di dalam mana atom-atom yang berdampingan memuat muatan formal yang berlawanan). Sebagai contoh,



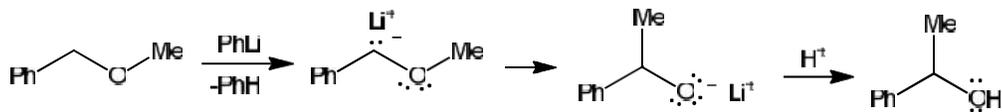
Kemudian terjadi pentaan ulang:



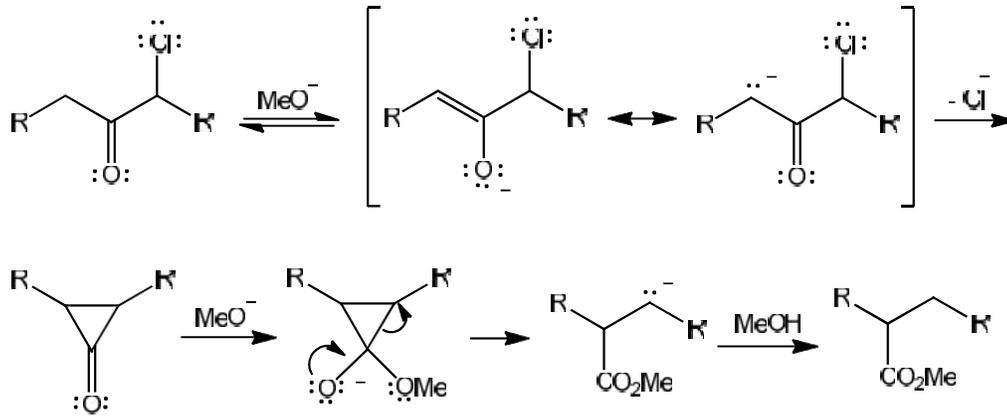
Ketidakberadaan gugus karbonil- β maka hidrogen- α cukup lemah keasamannya untuk dapat dipengaruhi oleh ion hidroksida. Basa yang kuat seperti ion amida di dalam amoniak akan efektif membangkitkan karbanion yang dapat menyebabkan penataan ulang, akan tetapi penataan ulang yang terjadi adalah pergeseran-[1,2], penataan ulang sigmatropik-[3,2] (penataan ulang Sommelet).



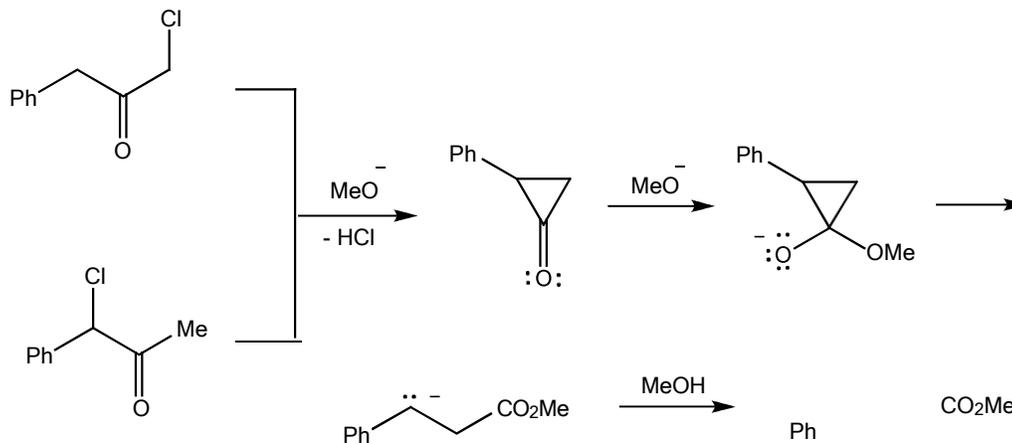
(ii) **Penataan ulang Wittig.** Benzil dan alil eter mengalami penataan ulang terkatalis basa yang analog dengan penataan ulang Steven. Karbanion benziklik atau alilik dihasilkan oleh basa kuat seperti ion amida atau fenillitium, dan kemudian karbon berpindah mengarah kepada oksianion yang lebih stabil.



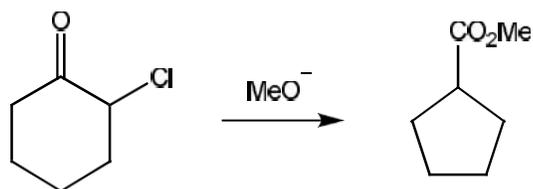
(iii) **Penataan ulang Favorskii.** Keton- α -halo bereaksi dengan basa menghasilkan enolat yang tertata ulang melalui siklopropanon menjadi ester.



Arah pembukaan cincin ditentukan oleh karbanion mana yang lebih stabil dari dua karbanion yang mungkin. Sebagai contoh,

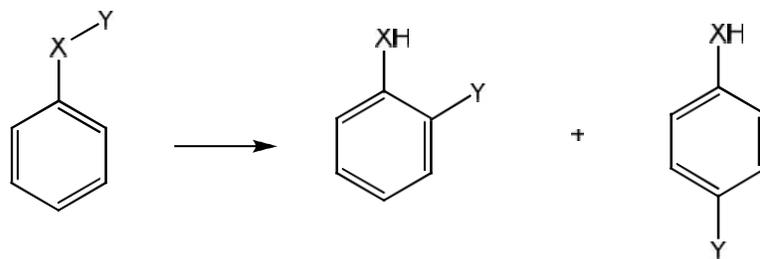


Penataan ulang dapat digunakan untuk memperkecil cincin istem siklik. Sebagai contoh, 2-klorosikloheksanon dan ion metoksida menghasilkan metil siklopentanakarboxilat dengan rendamen 60%.



Penataan Ulang Aromatik

Ada sejumlah tipe penataan ulang yang terjadi di dalam senyawa aromatik.

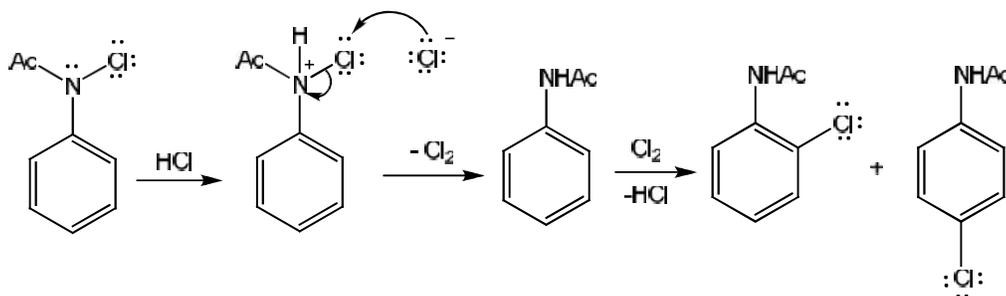


Unsur X yang paling umum adalah nitrogen dan di dalam beberapa kasus adalah oksigen. Perindahan antarmolekul dan intramolekul juga dikenal di dalam reaksi ini.

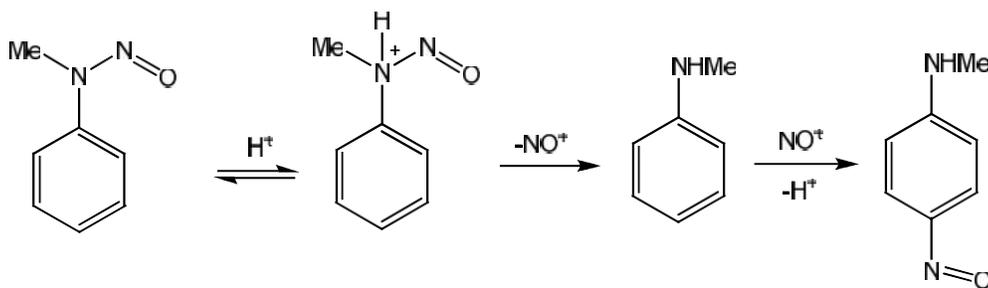
(a) Perpindahan antarmolekul dari nitrogen ke karbon

Ada beberapa turunan anilina yang mengalami penataan ulang pada pengolahan dengan asam. Di dalam contoh berikut, asam konjugasi amina megeliminasi spesies elektrofil kemudian beraksi dengan posisi orto dan para aktif amina.

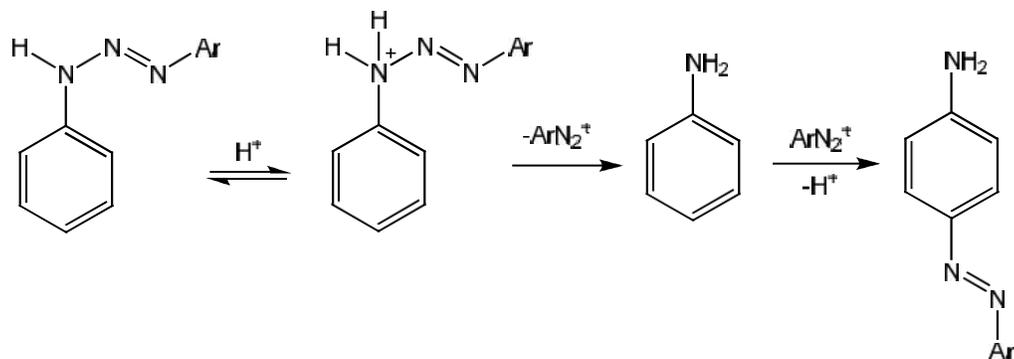
(i) N-Haloanilida. Sebagai contoh, *N*-kloroasetanilida dan asam hidroklorida menghasilkan campuran *o*- dan *p*-kloroasetanilida dalam perbandingan yang sama sebagai hasil klorinasi langsung asetanilida.



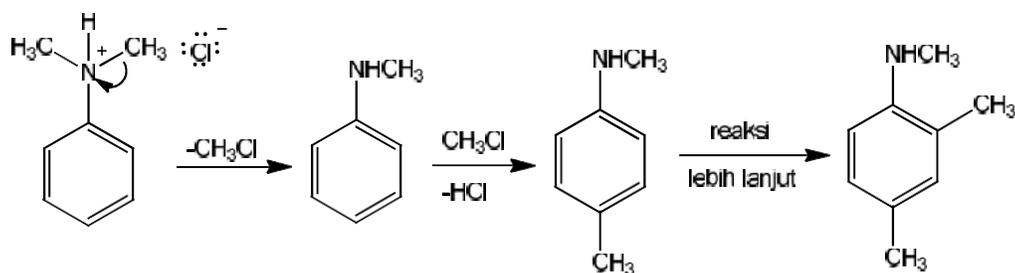
(ii) N-Alkil-N-nitrosoanilina. Ion nitrosonium dilepaskan dari asam konjugasi amina dan menitrosasi atom karbon inti.



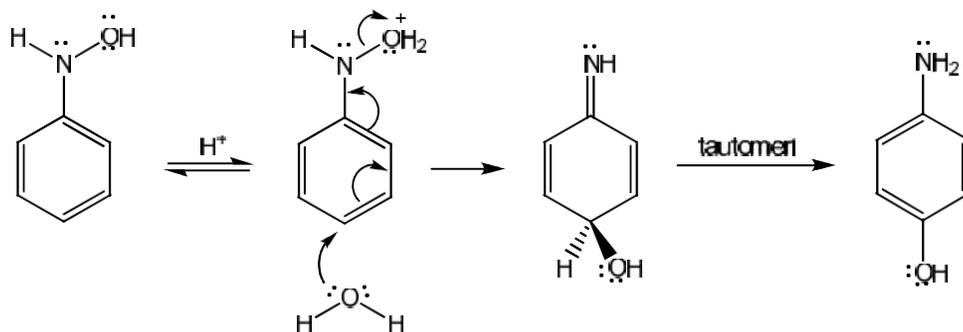
(iii) N-Arilazoanilina. Kation arildiazonium terbentuk dan diperpasangkan, terutama pada atom karbon *para*.



(iv) **N-Alkilanilina.** Mekanisme penataan ulang garam amina sama dengan mekanisme di atas, meskipun di dalam hal ini perlu pada suhu tinggi (250-300°C).



(v) **N-Arilhidroksilamina.** Penataan ulang arilhidroksilamina menjadi aminofenol secara mekanistik berbeda dengan penataan ulang sebelumnya. Asam konjugasi hidroksilamina mengalami serangan nukleofilik oleh pelarut. Sebagai contoh,

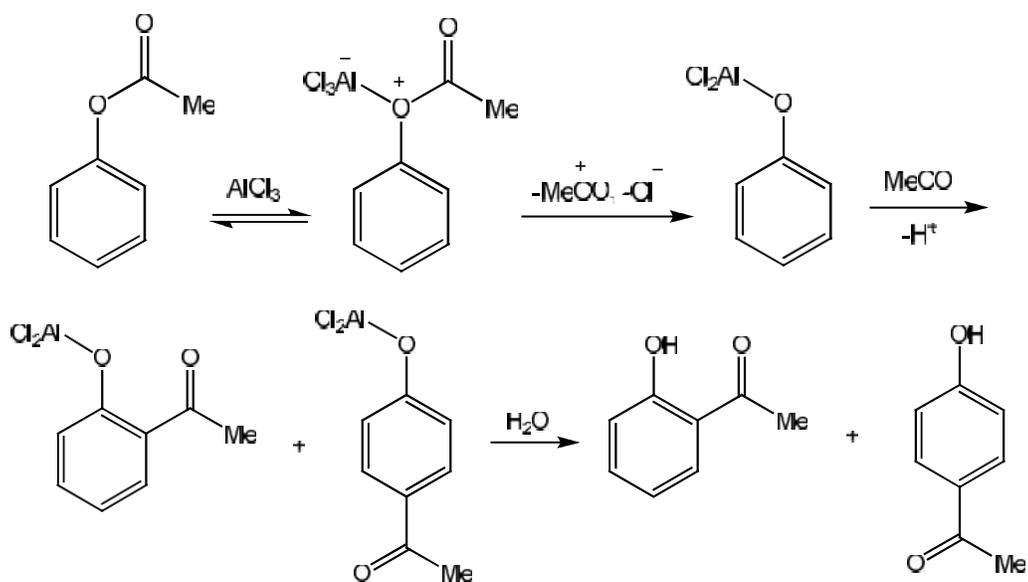


Ketika alkohol digunakan sebagai pelarut maka yang terbentuk adalah senyawa *p*-alkoksi.

(b) **Perpindahan antarmolekul dari oksigen ke karbon**

Reaksi yang umum dari penataan ulang jenis ini adalah Penataan ulang Fries di mana aril ester diolah dengan asam Lewis menghasilkan *orto* dan *para* hidroksi-

keton. Kompleks antara ester dengan asam Lewis melepaskan ion asilium yang mensubstitusi posisi *orto* dan *para* sebagaimana di dalam asilasi Friedel-Crafts.

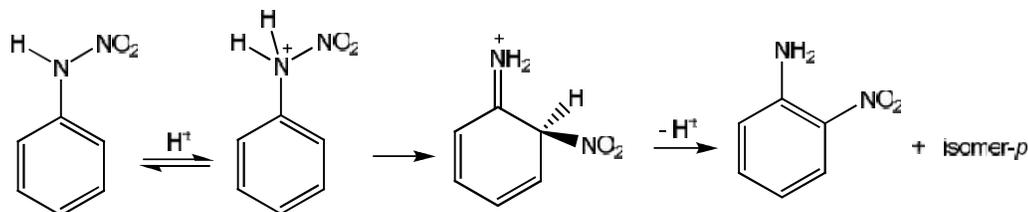


Sebagai contoh, pengolahan fenil propionat dengan aluminium pada 130°C menghasilkan isomer *o*-propiofenol 35% dan isomer-*para* 45-50%.

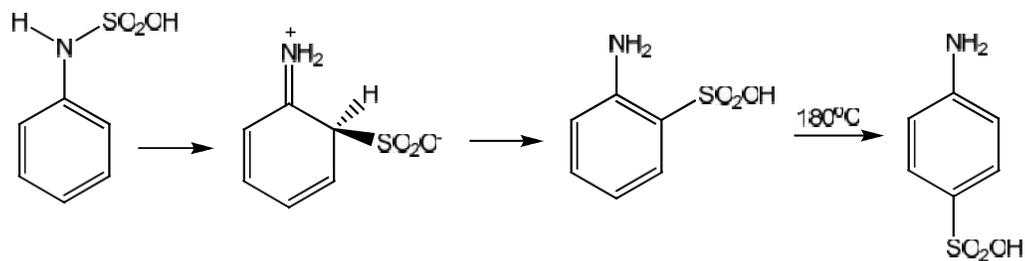
(c) Perpindahan intramolekul dari nitrogen ke karbon

Mekanisme reaksi ini belum diketahui sepenuhnya, meskipun diketahui di dalam setiap hal yang mana gugus berpindah tidak terlepas dari sistem aromatik selama penataan ulang.

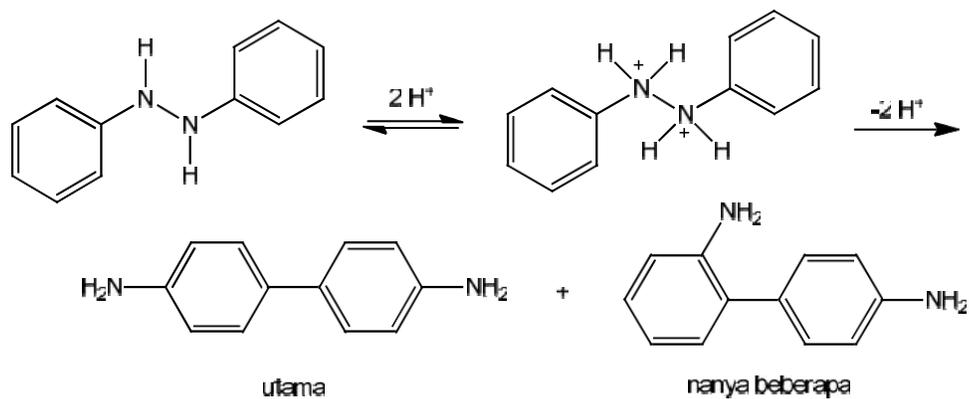
(i) Fenilnitramina. Senyawa ini tertata ulang pada pemanasan bersama asam menghasilkan turunan *o*-nitro sebagai produk utama. Sebagai contoh,



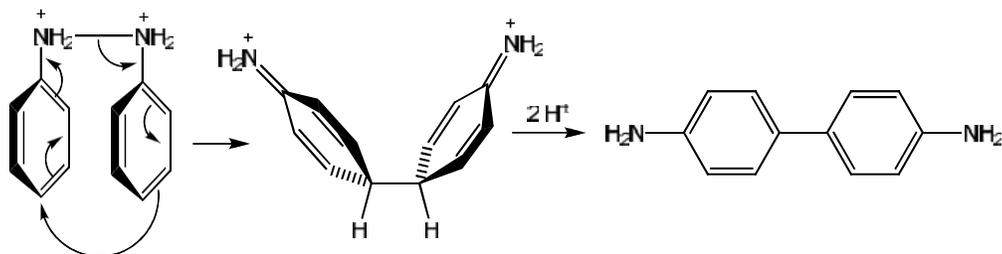
(ii) Asam fenilsulfamat. Senyawa ini tertata ulang pada pemanasan menghasilkan turunan asam *o*-sulfonat sebagai produk utama. Sebagai contoh,



(iii) **Hidrazobenzena.** Reaksi ini menghasilkan benzidin pada pemanasan di dalam pengolahan dengan asam. Sebagai contoh,

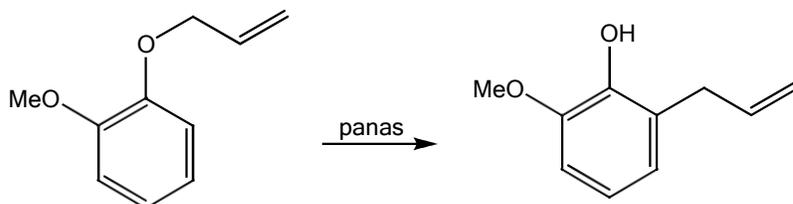


Ada fakta bahwa senyawa-4,4' terbentuk melalui penataan ulang sigmatrofik-[5,5], tapi mekanisme terbentuk senyawa-2,4' belum diketahui.



(d) **Perpindahan intramolekul dari oksigen ke karbon**

Penataan ulang Claisen aril alil eter menjadi alilfenol adalah reaksi sigmatrofik-[1,3]. Sebagai contoh,

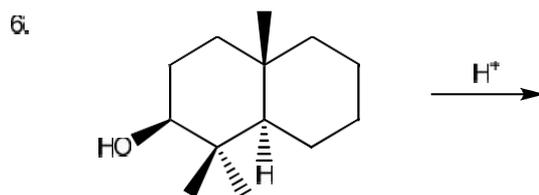
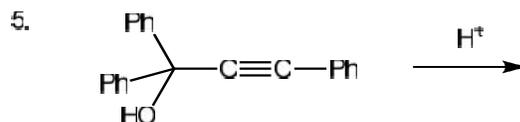
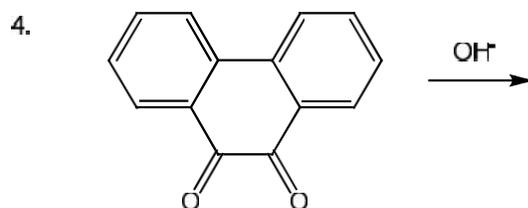
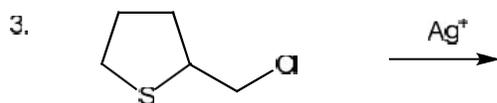
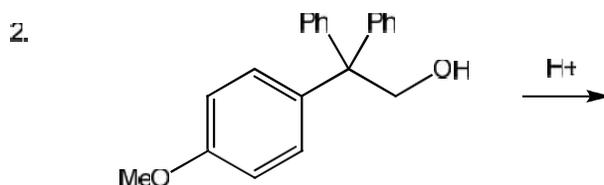


Penutup

Untuk menguji prestasi mahasiswa setelah mempelajari Bab ini maka pada Sub-bab 6.7 bagian (a) berikut ini diberikan contoh-contoh latihan yang berkaitan dengan tujuan pembelajaran bab ini. Untuk memberikan jawaban yang benar, pada Sub-bab 6.7 bagian (b) diberikan umpan balik di mana bagian mana mahasiswa harus mendalami jawaban soal yang bersangkutan.

(a) Soal tes formatif

Tuliskan struktur produk yang diharapkan reaksi berikut, dan tuliskan pula mekanisme reaksinya:



(b) Umpan balik

Setelah mengerjakan soal-soal latihan di atas, namun mahasiswa belum bisa menjawab dengan benar maka disarankan untuk mengikuti instruksi berikut:

1. Untuk menjawab soal nomor 1 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 6.2, bagian (a), sub-bagian (iv).
2. Untuk menjawab soal nomor 2 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 6.2, bagian (a), sub-bagian (ii).
3. Untuk menjawab soal nomor 3 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 6.2, bagian (a), sub-bagian (i).
4. Untuk menjawab soal nomor 4 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 6.2, bagian (a), sub-bagian (iii).
5. Untuk menjawab soal nomor 5 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 6.2, bagian (b).
6. Untuk menjawab soal nomor 5 dengan benar, disarankan agar mahasiswa membaca kembali Sub-bab 6.2, bagian (a) sub-bagian (i).

Daftar Pustaka

- Carruthers, W. and Coldham, I., 2004, Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, New York
- Norman, R.O.C and Coxon, J.M., 1993, Principles of Organic Synthesis, 3rd Edition, Alden Press, Oxford
- Zweifel, G.S and Nantz, M.H, 2007, Modern Organic Synthesis: An Introduction, 1st Edition, W.H. Freeman and Company, New York.

Istilah dan Artinya

Istilah	Arti
<i>Anchimeric assistance</i>	Partisipasi gugus tetangga di dalam tahap penentu kecepatan reaksi.
Penataan ulang sigmatrofik	Penataan ulang yang mengandung perpindahan ikatan σ (sebenarnya adalah elektron σ), dan gugus yang terikat pada ikatan ini berpindah dari satu posisi di dalam suatu rantai atau cincin ke posisi baru di dalam rantai atau cincin.
Solvolisis	Suatu substitusi nukleofilik di mana pelarut bertindak sebagai pereaksi penyerang.