

MODUL 4

SENYAWA AROMATIS HETEROSIKLIS

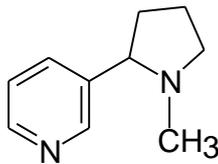
PENDAHULUAN



Gambar 4.1 Daun tembakau yang merupakan bahan pembuat rokok, mengandung nikotina, suatu senyawa aromatis heterosiklis

Dalam kimia organik, mempelajari senyawa-senyawa bahan alam merupakan salah satu hal paling penting. Terlebih lagi, banyak bahan alam yang sejak dahulu telah dikenal dan dimanfaatkan oleh manusia untuk berbagai keperluan, terutama sebagai obat. Senyawa aktif dalam banyak bahan alam telah diisolasi dan ditemukan banyak yang berupa *senyawa heterosiklis*, yaitu *suatu senyawa berkerangka siklis (cincin) yang tersusun dari atom karbon (C) dan atom lain, seperti nitrogen (N), oksigen (O), dan belerang (S)*. Atom lain yang bukan karbon tersebut disebut *heteroatom*. Jumlah anggota cincin dalam senyawa heterosiklis dapat terdiri dari tiga, empat, lima, enam, tujuh anggota, atau lebih besar lagi. Walaupun demikian senyawa yang paling banyak ditemukan adalah yang berupa cincin lima atau enam anggota. Salah satu contoh senyawa heterosiklis adalah nikotina yang terdapat dalam tembakau. Nikotina murni diketahui sangat beracun, dapat mengakibatkan muntah, lemah, denyut jantung cepat tapi lemah, kolaps, atau bahkan kematian. Nikotina yang

lazimnya dikonsumsi melalui rokok juga mendatangkan sifat ketagihan dan ketergantungan. Struktur nikotina ditunjukkan dalam Gambar 4.2.

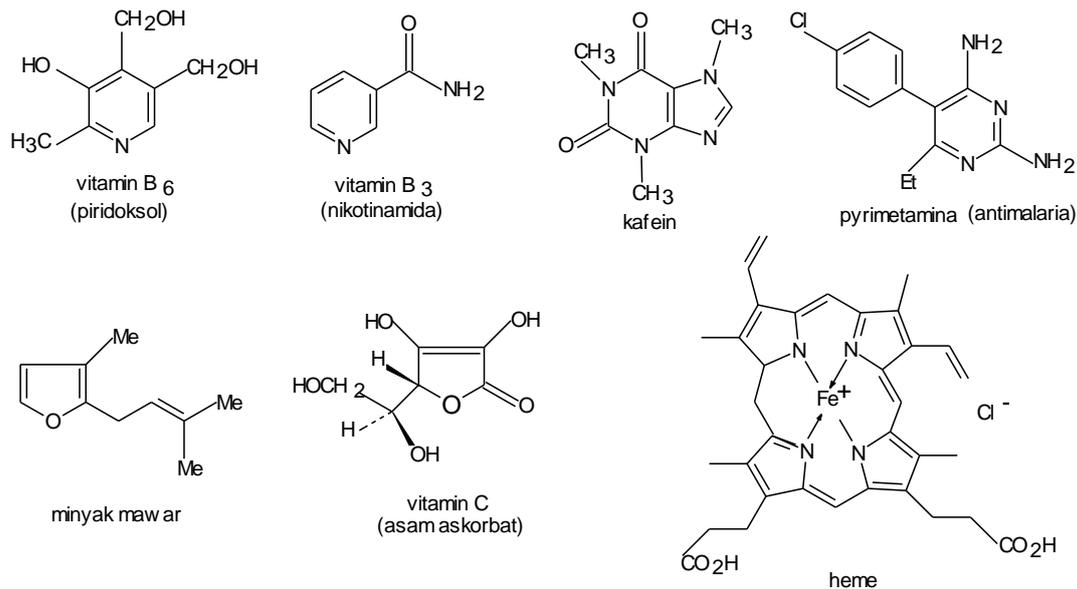


Gambar 4.2. Struktur nikotina

Tampak bahwa dalam nikotina terdapat dua cincin berstruktur heterosiklis. Cincin yang satu merupakan cincin enam anggota dengan satu heteroatom N, struktur ini dikenal dengan nama piridina. Sementara itu, cincin yang lain merupakan cincin lima anggota dengan satu heteroatom N, struktur ini dikenal dengan nama pirolidina.

Senyawa heterosiklis dapat bersifat aromatis, atau nonaromatis (alifatis). Pada nikotina, struktur piridina bersifat aromatis, sedangkan pirolidina bersifat nonaromatis. Pada modul ini, hanya dipelajari senyawa heterosiklis aromatis. Senyawa heterosiklis nonaromatis mempunyai sifat-sifat serupa dengan senyawa nonaromatis sejenis yang tidak siklis.

Banyak senyawa organik yang telah diketahui merupakan senyawa heterosiklis, beberapa di antaranya terdapat pada Gambar 4.3. Struktur vitamin B₆ (piridoksol) dan vitamin B₃ (nikotinamida) mengandung cincin heterosiklis piridina. Kafein mengandung cincin heterosiklis purina, sedangkan struktur pirimetamina, suatu antimalaria mengandung cincin heterosiklis pirimidina. Sementara itu, klorofil dan heme mempunyai struktur dasar porfirin, suatu makrosiklis dari empat unit heterosiklis pirola yang dihubungkan oleh jembatan karbon, sedangkan struktur heterosiklis furan ditemukan terdapat pada minyak mawar dan vitamin C (asam askorbat).



Struktur 4.3 Beberapa contoh senyawa heterosiklis

Kandungan senyawa-senyawa heterosiklis dalam bahan alam seringkali ditemukan dalam jumlah sangat sedikit, sehingga sulit untuk diisolasi. Untuk itu, kimia organik memberikan solusi dengan menyarankan sintesis laboratorium senyawa heterosiklis yang dikehendaki, sehingga senyawa tersebut dapat lebih banyak tersedia. Dengan demikian, modul ini mempelajari pengaruh keberadaan sistem cincin heterosiklis terhadap sifat-sifat molekul. Pengetahuan tentang sifa-sifat senyawa heterosiklis tersebut dapat menjadi dasar pemanfaatan senyawa-senyawa heterosiklis dalam sintesis organik untuk menghasilkan produk-produk lain yang lebih bermanfaat, seperti untuk obat-obatan, kosmetik, atau polimer. Selain itu, dikenalkan pula bagaimana sintesis cincin heterosiklis tersebut dapat dilakukan. Mengingat banyaknya senyawa yang tergolong heterosiklis, pembahasan pada modul ini difokuskan hanya untuk senyawa heterosiklis piridina, pirola dan quinolina, masing-masing sebagai senyawa yang mewakili cincin enam anggota, lima anggota, dan cincin terpadu.

Dengan demikian, setelah mempelajari modul ini, Anda diharapkan dapat memahami struktur, tatanama, reaksi dan sintesis senyawa aromatis heterosiklis. Secara lebih khusus setelah mempelajari modul ini Anda diharapkan dapat :

1. menjelaskan pengertian senyawa aromatis heterosiklis
2. memberikan contoh senyawa aromatis heterosiklis

3. mengklasifikasikan senyawa heterosiklis aromatis berdasarkan kerangka cincin, jenis heteroatom, dan jumlah heteroatom.
4. memberikan nama senyawa heterosiklis aromatis
5. menjelaskan reaksi-reaksi pada senyawa heterosiklis aromatis
6. merancang sintesis senyawa heterosiklis aromatis.

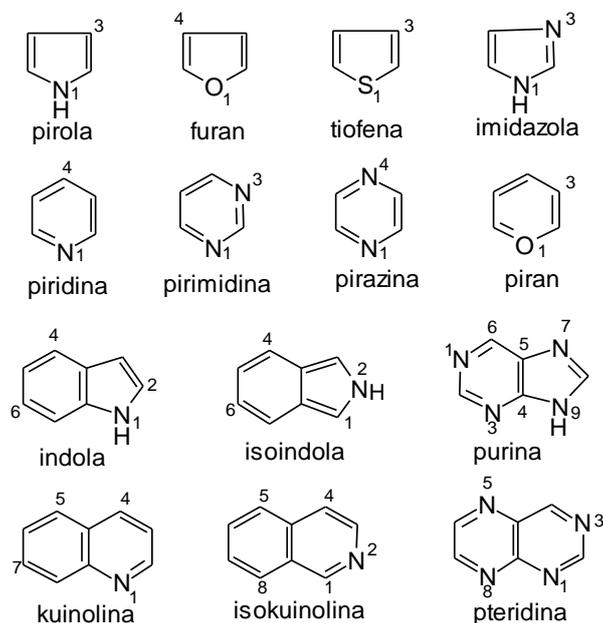
KEGIATAN BELAJAR 1

STRUKTUR, KLASIFIKASI DAN TATANAMA SENYAWA HETEROSIKLIS AROMATIS

1. Struktur dan Klasifikasi Senyawa Heterosiklis

Seperti telah disebutkan sebelumnya, *senyawa heterosiklis* adalah *suatu senyawa berkerangka siklis (cincin) yang tersusun dari atom karbon (C) dan atom lain bukan karbon*. Atom lain yang bukan karbon tersebut disebut *heteroatom*, seperti *nitrogen (N)*, *oksigen (O)*, *belerang (S)*, *fosfor (P)*, dan *lainnya*. Jumlah anggota cincin dalam senyawa heterosiklis dapat terdiri dari tiga, empat, lima, enam, tujuh anggota, atau lebih banyak lagi. Walaupun demikian senyawa yang paling banyak ditemukan adalah yang berupa cincin lima atau enam anggota. Struktur cincin dapat berupa cincin tunggal (monosiklis), atau cincin terpadu (polisiklis).

Banyak jenis senyawa heterosiklis yang telah diketahui, beberapa di antaranya ditampilkan pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Beberapa Senyawa Heterosiklis Aromatis dan nama trivialnya

Klasifikasi senyawa aromatis heterosiklis dapat dilakukan dengan dasar yang berbeda-beda. Berdasarkan *sifat kearomatisannya*, senyawa heterosiklis dapat dikelompokkan sebagai senyawa heterosiklis *aromatis* dan *nonaromatis* (atau disebut juga *alifatis*). Senyawa heterosiklis aromatis adalah yang menunjukkan ciri-ciri aromatis, yaitu berstruktur cincin datar, mempunyai anggota-anggota cincin

berhibridisasi sp^2 , mempunyai panjang ikatan sama, dan mempunyai jumlah elektron π cincin memenuhi aturan Huckel ($4n + 2$). Berdasarkan *kerangka cincinnya*, senyawa heterosiklis dapat dikelompokkan sebagai senyawa heterosiklis *monosiklis dengan tiga, empat, lima, enam, atau tujuh anggota*, dan senyawa heterosiklis dengan *cincin terpadu*. Sementara itu, berdasarkan *jumlah heteroatom* yang dimiliki, senyawa heterosiklis dapat dikelompokkan sebagai senyawa dengan *satu heteroatom*, dan senyawa dengan *dua atau lebih heteroatom*. Berdasarkan *jenis heteroatom* yang dimiliki, senyawa heterosiklis dapat dikelompokkan menjadi *senyawa oksa* (mempunyai heteroatom = O), *tia* (mempunyai heteroatom = S), atau *aza* (mempunyai heteroatom = N).

Dengan demikian, senyawa kafein yang terdapat dalam Gambar 4.3, berdasarkan sifat kearomatisannya dapat dikelompokkan sebagai senyawa heterosiklis aromatis, berdasarkan kerangka cincinnya dapat dikelompokkan sebagai senyawa heterosiklis dengan cincin terpadu, berdasarkan jumlah heteroatom yang dimiliki tergolong senyawa heterosiklis monosiklis dengan empat heteroatom, dan berdasarkan jenis heteroatomnya dapat dikelompokkan sebagai senyawa aza. ***Perhatikan kembali beberapa struktur senyawa heterosiklis yang telah ditampilkan pada Gambar 4.3 dan 4.4, cobalah untuk mengelompokkannya berdasarkan sifat kearomatisan, kerangka cincin, jumlah heteroatom, dan jenis heteroatom.***

2. Tatanama Senyawa Heterosiklis Aromatis

Tatanama sangat diperlukan untuk kemudahan komunikasi. Terdapat beberapa sistem tatanama senyawa heterosiklis yang telah digunakan luas, di antaranya *tatanama trivial*, *tatanama sistematis prefiks-sufiks (sistem Hantzsch-Widman)* dan *tatanama sistematis penggantian*.

2.1 Tatanama trivial

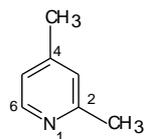
Beberapa nama senyawa heterosiklis yang telah disebutkan sebelum ini merupakan nama trivialnya. Lazimnya nama trivial dilahirkan berdasarkan pada sifat atau sumbernya, dan tidak merujuk pada strukturnya. Sebagai contoh, senyawa **1** mempunyai nama trivial pikolina (*picoline*), yang berasal dari bahasa Latin *picatus*, yang berarti senyawa yang berasal dari tar batu bara. Contoh lain adalah senyawa **2** yang dikenal dengan nama trivial furforol, yang artinya minyak bekatul karena

diisolasi dari bekatul. Nama pirola (*pyrrole*) berasal dari Bahasa Yunani untuk "fiery red" (merah menyala), karena warna khas yang muncul bila batang pinus yang mengandung pirol dicelupkan dalam larutan HCl.

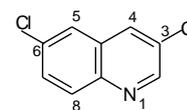


Tidak semua nama trivial bertahan hingga sekarang, pirola adalah salah satu nama yang tetap digunakan hingga saat ini. Nama-nama trivial yang bertahan sangat penting karena dijadikan dasar untuk menamakan senyawa lain yang lebih sistematis, baik untuk senyawa-senyawa yang merupakan turunannya, maupun senyawa polisiklik yang terkait. Beberapa nama trivial telah disebutkan dalam Gambar 4.4.

Untuk memberi nama senyawa-senyawa heterosiklis yang mempunyai struktur bersubstituen, diperlukan suatu sistem penomoran. Pada sistem ini, penomoran senyawa heterosiklis monosiklis dimulai dari heteroatom, dilanjutkan dengan berputar mengelilingi cincin. Untuk senyawa berkerangka cincin terpadu, penomoran dimulai dari sebuah atom yang terletak pada posisi setelah sambungan cincin, kecuali pada beberapa kasus, seperti pada purina. Untuk lebih jelasnya, sistem penomoran yang tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.4. Sebagai contoh, senyawa heterosiklis



mempunyai nama 2,4-dimetilpiridina, sedangkan mempunyai nama 3,6-diklorokuinolina.



2.2 Tatanama sistematis prefiks-sufiks (Hantzsch-Widman)

Tatanama sistematis prefiks-sufiks (Hantzsch-Widman) untuk senyawa heterosiklis monosiklis menggunakan gabungan prefiks (awalan) yang menunjukkan jenis heteroatom yang dimiliki, dan akhiran yang menunjukkan ukuran cincin. Awalan untuk setiap jenis heteroatom tersebut adalah **oksa (O)**, **tia (S)**, atau **aza (N)**, sedangkan akhiran sesuai ukuran cincin tak jenuh yang dimiliki adalah, **irena (3)**, **eta**

(4), **ola (5)**, **ina (6)**, atau **epina (7)**. Sebagai contoh, senyawa heterosiklis  mempunyai heteroatom N, maka senyawa tersebut mempunyai nama awalan aza-, selanjutnya karena merupakan struktur cincin empat anggota tak jenuh, maka nama

akhirannya adalah -eta. Dengan demikian nama senyawa tersebut sesuai sistem tatanama sistematis prefiks-sufiks adalah azeta. Perhatikan contoh-contoh lain nama-nama heterosiklis yang dinamai dengan sistem prefiks-sufiks pada Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Contoh nama heterosiklis dengan satu heteroatom menurut sistem tatanama sistematis prefiks-sufiks

Keberadaan dua atau lebih heteroatom dengan jenis sama ditunjukkan melalui awalan di-, tri-, tetra-, dst, sedangkan jika berbeda jenis, heteroatom dengan prioritas lebih tinggi diberi nomor lebih awal, dan juga disebutkan lebih awal. Urutan prioritas adalah $O > S > N$. Untuk lebih jelasnya, perhatikan contoh memberi nama senyawa

heterosiklis  berikut. Karena senyawa tersebut mempunyai rangka lima anggota tak jenuh, maka nama akhirnya adalah -ola. Selanjutnya, karena heteroatom yang dimiliki adalah S dan N, dan diketahui S mempunyai prioritas lebih tinggi dari N, maka awalan tia- disebutkan lebih depan dari awalan aza-, begitu pula S mempunyai nomor posisi lebih kecil (yaitu 1) dari nomor posisi N (yaitu 2). Dengan demikian, nama senyawa heterosiklis tersebut menurut sistem prefiks-sufiks adalah 1,2-tiazola. Perhatikan pula contoh-contoh nama pada Gambar 4.5. ***Cobalah untuk memberi nama struktur-struktur monosiklis pada Gambar 4.2 dengan sistem ini.***



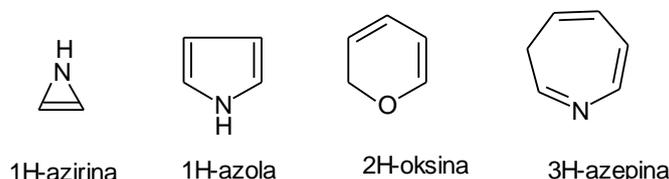
Gambar 4.5 Contoh nama heterosiklis dengan dua atau lebih heteroatom menurut sistem tatanama sistematis prefiks-sufiks

Pada sistem heterosiklis dengan jumlah ikatan rangkap maksimum, tetapi masih mempunyai sebuah atom jenuh pada cincin, keberadaan atom jenuh tersebut ditunjukkan dengan awalan H dan angka sesuai posisinya. Bila terdapat beberapa pilihan penomoran, maka penomoran yang ditetapkan adalah yang memberikan posisi atom jenuh dengan nomor terkecil. Sebagai contoh, senyawa heterosiklis



mempunyai cincin enam anggota takjenuh dengan heteroatom O dan N, maka

namanya adalah 1,3-oksazina. Senyawa heterosiklis tersebut mempunyai jumlah ikatan rangkap maksimum dan satu atom jenuh pada posisi 6, karenanya awalan 6H perlu ditambahkan. Dengan demikian, nama senyawa tersebut adalah 6H-1,3-oksazina. Contoh lain dapat diperhatikan pada Gambar 4.6.

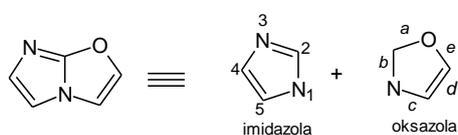


Gambar 4.6 Contoh nama heterosiklis dengan satu atom jenuh menurut sistem tatanama sistematis prefiks-sufiks

Sebagian senyawa heterosiklis dengan cincin terpadu dapat dikenal dengan nama trivialnya, akan tetapi sebagian besar tidak mempunyai nama trivial. Oleh karena itu, sistem penamaan yang lebih sistematis sangat diperlukan, sayangnya tatanama sistem prefiks-sufiks untuk senyawa heterosiklis cincin terpadu melibatkan tatacara yang tidak sederhana. Berikut ini adalah tatacara penamaan tersebut :

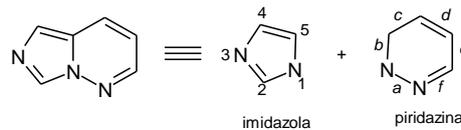
1. Tentukan nama setiap komponen dalam cincin terpadu, baik dengan nama trivial, maupun nama sistematis.
2. Bila tersusun dari dua atau lebih komponen berbeda, tentukan salah satunya sebagai komponen dasar melalui prosedur dalam kotak 4.1
3. Nama komponen kedua ditambahkan ke nama komponen dasar sebagai awalan dengan mengubah akhiran "a" dari komponen kedua menjadi "o", misalnya pirazina menjadi pirazino.
4. Posisi melekatnya kedua cincin ditunjukkan dengan label dalam tanda kurung yang diletakkan di antara nama komponen kedua dan komponen dasar. Komponen dasar diberi label *a*, *b*, *c*, dst sesuai dengan aturan penomoran 1, 2, 3, sedangkan cincin kedua diberi nomor sesuai sistem penomoran biasa. Posisi pelekatan ditunjukkan dengan abjad dan angka yang sesuai. Dua angka yang menunjukkan posisi pelekatan cincin kedua ke komponen dasar diurutkan sesuai urutan pelekatannya ke komponen dasar. Perhatikan dua contoh berikut.

(i)



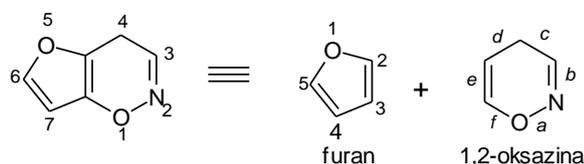
Komponen dasar sistem cincin terpadu tersebut adalah oksazola, karena mempunyai heteroatom dengan prioritas lebih tinggi (langkah 6 dalam kotak 4.1), dan pelekatan kedua cincin terjadi pada sisi *b* oksazola ke sisi 2,1 (bukan 1,2) dari imidazola (cincin kedua). Atom bernomor 2 pada imidazola melekat pada sisi *b* oksazola yang mempunyai urutan nomor lebih kecil (yaitu atom nomor 2 dari oksazola), sebaliknya atom bernomor 1 pada imidazola melekat pada sisi *b* oksazola yang mempunyai urutan nomor lebih tinggi (yaitu atom nomor 3 dari oksazola). Dengan demikian sistem cincin terpadu tersebut dinamakan imidazo[2,1-*b*]oksazola

(ii)



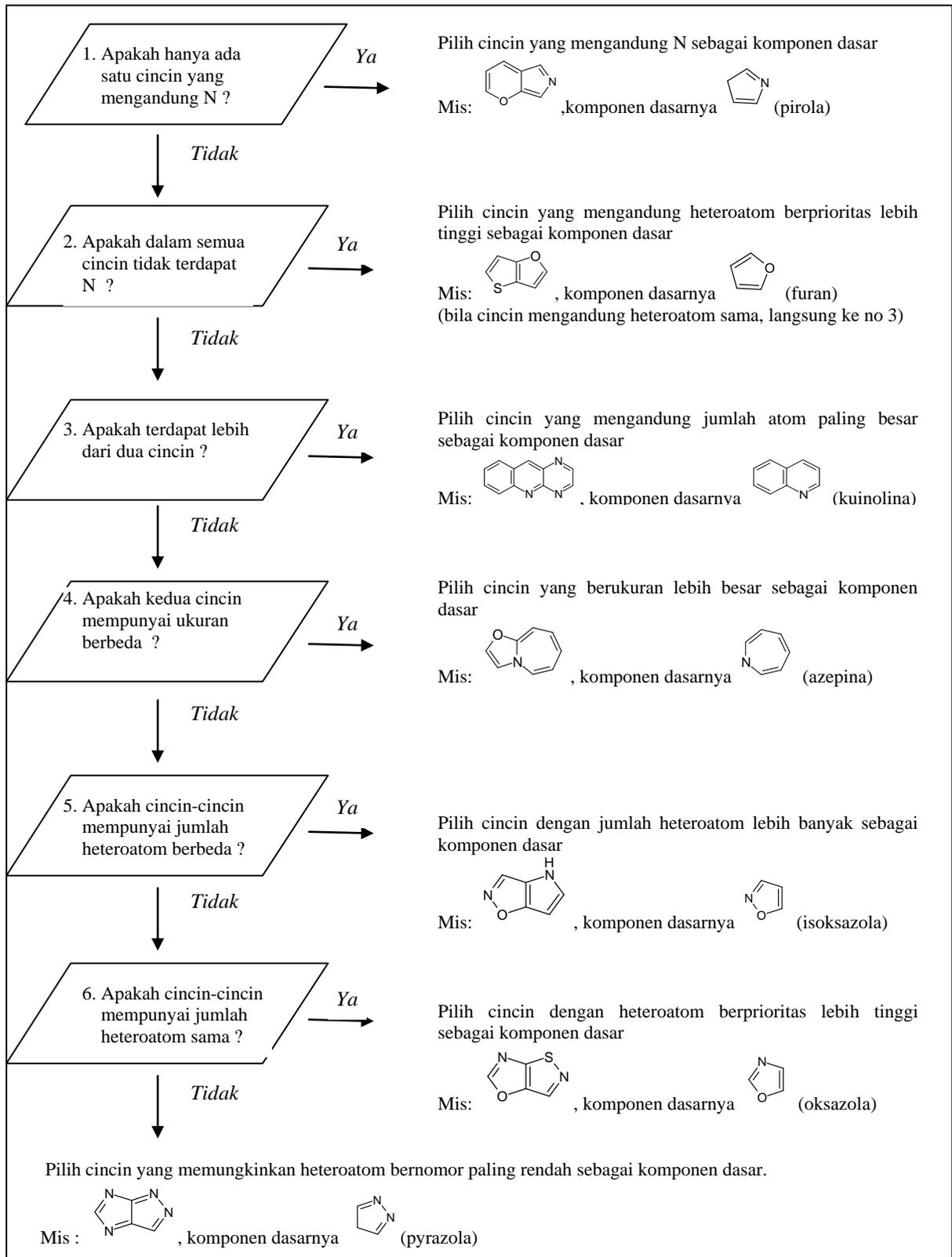
Komponen dasar sistem cincin terpadu tersebut adalah piridazina, karena mempunyai ukuran cincin lebih besar (langkah 4 kotak 4.1). Pelekatan kedua cincin terjadi pada sisi *b* komponen dasar (piridazina) pada sisi 1,5 (bukan 5,1) komponen kedua (imidazola). Dengan demikian nama sistem cincin terpadu tersebut adalah imidazo[1,5-*b*]piridazina.

5. Sistem penomoran sistem cincin terpadu tidak terkait dengan tatacara sistem pelabelan, tetapi berlangsung seperti biasa, dimulai dari atom pertama setelah pelekatan sedemikian sehingga heteroatom-heteroatom mempunyai nomor serendah mungkin. Bila diperlukan, atom dengan prioritas lebih tinggi mendapat nomor lebih rendah. Sebagai contoh, cincin terpadu



Komponen dasarnya adalah 1,2-oksazina, komponen keduanya adalah furan. Pelekatan kedua cincin terjadi pada sisi *e* komponen dasar, dan sisi 2,3 komponen kedua. Pada posisi 4 cincin terpadu tersebut, terdapat satu atom jenuh. Dengan demikian, nama cincin terpadu tersebut adalah 4H-furo[2,3-*e*]1,2-oksazina.

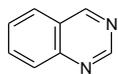
Kotak 4.1 Skema penentuan komponen dasar pasa sistem tatanama sistematis prefiks-sufiks

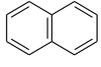


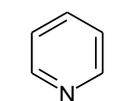
2.3 Tatanama Penggantian

Sistem tatanama yang paling sistematis adalah tatanama penggantian, karena hanya memerlukan sedikit penjabaran dari aturan-aturan yang telah dikembangkan sebelumnya untuk sistem karbonsiklis. Tatanama ini didasari prinsip penggantian satu atau lebih atom karbon pada suatu sistem cincin karbon oleh heteroatom. Rangka cincin karbon dinamai sesuai dengan aturan IUPAC, dan heteroatom yang terdapat dalam cincin ditunjukkan sebagai awalan. Nama awalan yang digunakan sama dengan sistem tatanama prefiks-sufiks, begitu pula dengan aturan-aturan yang terkait dengan

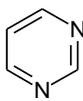
keberadaan dua atau lebih heteroatom. Senyawa heterosiklis  mempunyai nama rangka karbon sesuai aturan IUPAC adalah siklopentadiena. Pada rangka siklopentadiena terdapat tiga atom karbon yang diganti oleh satu atom S, dan dua atom N, maka kepada nama siklopentadiena perlu ditambahkan awalan tia dan diaza yang dilengkapi dengan nomor yang menunjukkan posisinya. Mengingat S mempunyai prioritas lebih tinggi dari N, maka S mempunyai nomor posisi 1, dan N mempunyai nomor posisi 2 dan 3. Dengan demikian nama senyawa tersebut sesuai sistem tatanama penggantian adalah 1-tia-2,3-diazasiklopenta-2,4-diena. Selain itu, sistem tatanama ini juga dapat digunakan dengan cara sederhana pada senyawa heterosiklis cincin terpadu yang pada sistem tatanama prefiks-sufiks (Hantzsch-Widman) memerlukan proses panjang. Melalui sistem ini, senyawa heterosiklis



yang mempunyai rangka cincin karbon polisiklis naftalena () dengan atom karbon pada posisi 1 dan 3 diganti dengan atom N diberinama 1,3-diazanaftalena. Perhatikan contoh-contoh lain nama senyawa heterosiklis yang menggunakan tatanama penggantian pada Gambar 4.7. **Cobalah untuk memberi nama struktur-struktur pada Gambar 4.2 dengan sistem ini.**



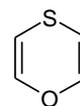
azabenzena



1,3-diazabenzena



oksasiklopentana

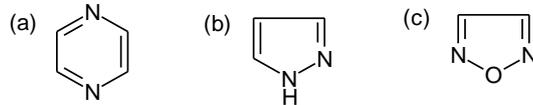


1.oksa-4-tiasikloheksa-2,5-diena

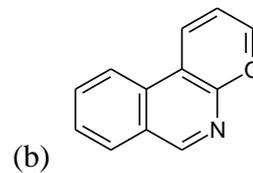
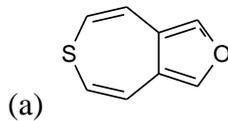
Gambar 4.6 Beberapa contoh nama senyawa heterosiklis menggunakan tatanama penggantian.

3. Latihan

1. Berilah nama untuk setiap struktur berikut menggunakan nama trivial, tatanama sistematis prefiks-sufiks (Hantzsch-Widman), dan tatanama penggantian.



2. Gambarkan struktur dari senyawa heterosiklis berikut : (a) 1-oksa-2-azasiklobut-2-ena, (b) 1,8-diazanaftalena, (c) 2H-azirina, (d) 1-tia-3-azasikloheptatriena, (e) 1,3-diazeta.
3. Gambar struktur dari nama cincin terpadu berikut : (a) furo[3,2-*d*]pirimidina (b) tieno[3,4-*b*]furan, (c) 2H-1,2-benzooksazina, (d) 4H-1,3-tiazino[3,4-*a*]azepina.
4. Beri nama cincin terpadu berikut dengan tatanama sistematis prefiks-sufiks :



5. Rambu-rambu Jawaban Latihan

- 1.(a) *Nama trivial* : dapat diketahui dari Tabel 4.4

Nama sistematis prefiks-sufiks: karena struktur merupakan cincin enam anggota tak jenuh, maka mempunyai nama akhiran –ina. Selanjutnya, karena struktur mempunyai dua heteroatom N, maka mempunyai nama awalan diaza-dan kedua heteroatom tersebut terletak pada posisi 1 dan 4, dengan demikian namanya adalah 1,4-diazina.

Nama sistematis penggantian: kerangka cincin sesuai aturan IUPAC adalah suatu benzena dengan dua karbon pada posisi 1 dan 4 diganti N, maka namanya adalah 1,4 diazabenzena.

- (b) *Nama trivial* : dapat diketahui dari Tabel 4.4

Nama sistematis prefiks-sufiks: karena struktur merupakan cincin lima anggota tak jenuh, maka mempunyai nama akhiran –ola. Selanjutnya, karena struktur mempunyai dua heteroatom N, maka mempunyai nama awalan diaza-dan kedua heteroatom tersebut terletak pada posisi 1 dan 2.

Selain itu, terdapat sebuah atom jenuh pada posisi 2, sehingga perlu ditambahkan awalan 2H dengan demikian namanya adalah 2H-1,2-diazola. *Nama sistematis penggantian:* kerangka cincin sesuai aturan IUPAC adalah siklopentadiena. Terdapat dua karbon yang diganti N, sehingga perlu ditambahkan awalan diaza. Selanjutnya, karena penomoran sedemikian sehingga heteroatom mempunyai nomor serendah mungkin, maka kedua heteroatom terletak pada posisi bernomor 1 dan 2, sedangkan dua ikatan rangkap terletak pada posisi 2 dan 4. Dengan demikian namanya adalah 1,2-diazasiklopenta-2,4-diena.

(c) *Nama trivial* : dapat diketahui dari Tabel 4.4

Nama sistematis prefiks-sufiks: karena struktur merupakan cincin lima anggota tak jenuh, maka mempunyai nama akhiran -ola. Selanjutnya, karena struktur mempunyai dua heteroatom N dan satu heteroatom O (prioritas O > N), maka mempunyai nama awalan oksadiaza- dan ketiga heteroatom tersebut terletak pada posisi 1, 2 dan 5. Dengan demikian namanya adalah 1,2,5-oksadiazola.

Nama sistematis penggantian: kerangka cincin sesuai aturan IUPAC adalah siklopentadiena. Terdapat dua karbon yang diganti N, dan satu karbon diganti O, masing-masing terletak pada posisi 2, 5, dan 1. Dengan demikian namanya adalah 1-oksa-2,5-diazasiklopenta-2,4-diena.

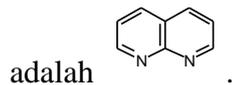
Untuk lebih jelas, nama-nam tersebut dapat dilihat perbedaannya pada tabel berikut:

Senyawa heterosiklis	(a)	(b)	(c)
Sistem Tatanana			
Trivial	pirazina	pirazola	furazan
Prefiks-sufiks	1,4-diazina	1H-1,2-diazola	1,2,5-oksadiazola
Penggantian	1,4-diazabenzena	1,2-diazasiklopenta-2,4-diena	1-oksa-2,5-diazasiklopenta-2,4-diena

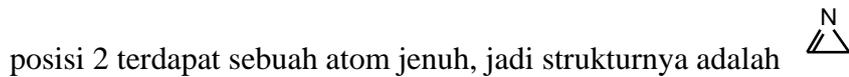
2. (a) Nama 1-oksa-2-azasiklobut-2-ena menunjukkan kerangka cincin merupakan cincin empat anggota dengan ikatan rangkap pada posisi 2. Dalam cincin terdapat heteroatom O pada posisi 1, dan N pada posisi 2, jadi strukturnya



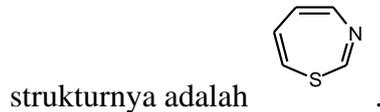
- (b) Kerangka cincin dari 1,8-diazanaftalena adalah naftalena, dan dua atom karbon pada posisi 1 dan 8 diganti dengan heteroatom N, jadi strukturnya



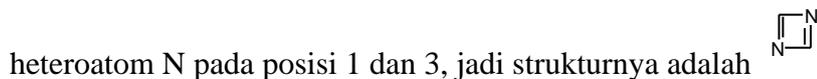
- (c) Nama 2H-azirina menunjukkan struktur mempunyai kerangka cincin tiga anggota tak jenuh (dari akhiran -irina), dan satu heteroatom N. Selain itu, pada



- (d) Cincin 1-tia-3-azasikloheptatriena adalah cincin tak jenuh tujuh anggota dengan dua heteroatom, S pada posisi 1 dan N pada posisi 3. Dengan demikian

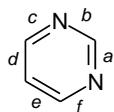


- (e) Akhiran -eta pada nama 1,3-diazeta menunjukkan struktur cincin empat anggota tak jenuh, sedangkan awalan diaza menunjukkan terdapat dua

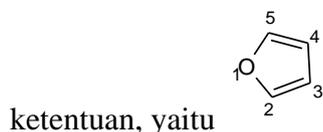


3. (a) Untuk menggambarkan struktur dari cincin terpadu furo[3,2-*d*]pirimidina dapat digunakan penyelesaian bertahap berikut:

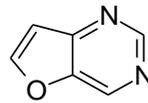
- Dari nama akhirannya yaitu pirimidina, dapat ditentukan struktur komponen dasarnya, yang selanjutnya dapat diberi label huruf sesuai ketentuan, yaitu



- Kemudian dari nama awalannya (furo) dapat digambarkan struktur komponen kedua (furan), selanjutnya dapat diberi label angka sesuai

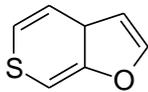


- Kedua cincin dilekatkan dengan memperhatikan label dalam tanda kurung, yaitu sisi 3,2 dari furan pada sisi *d* dari pirimidina. Bagian sisi nomor 3 dari furan melekat lebih awal pada pirimidina atau melekat pada sisi *d* yang berbatasan dengan sisi *c* pirimidina, sebaliknya bagian sisi nomor 2 dari furan melekat pada sisi *d* yang berbatasan dengan sisi *e* dari pirimidina. Jadi

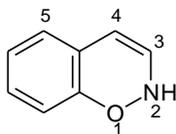


struktur dari cincin terpadu tersebut adalah

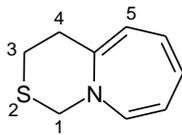
- (b) Nama tieno[3,4-*b*]furan menunjukkan cincin terpadu dengan komponen dasar furan, komponen kedua tiena, dan posisi pelekatan pada sisi *b* furan, dan sisi 3,4 tiena. Struktur yang dimaksud adalah :



- (c) Nama 2H-1,2-benzooksazina menunjukkan nama dari suatu cincin terpadu. Komponen dasar cincin terpadu tersebut ditunjukkan oleh akhiran, yaitu oksazina, dan komponen kedua ditunjukkan oleh awalan yaitu benzo (dari benzena). Angka 1,2 berturut-turut menunjukkan posisi heteroatom O (oksa), dan N (aza) pada oksazina, sedangkan 2H menunjukkan cincin terpadu mengandung sebuah atom jenuh yang terletak pada posisi nomor 2. Dengan demikian struktur yang dimaksud adalah :



- (d) Komponen dasar dari cincin terpadu 4H-1,3-tiazino[3,4-*a*]azepina, adalah azepina, sebuah cincin tujuh anggota dengan satu heteroatom N. Komponen keduanya adalah 1,3-tiazina (dari 1,3-tiazino), suatu cincin enam anggota, dengan heteroatom S pada posisi 1, dan N pada posisi 3. Kedua komponen melekat pada sisi 3,4 dari 1,3-tiazina dan sisi *a* pada azepina. Pada posisi 4 dari cincin terpadu tersebut terdapat sebuah atom jenuh. Dengan demikian, strukturnya adalah



4. (a) Komponen dasar dari cincin terpadu tersebut adalah cincin yang mempunyai heteroatom dengan prioritas lebih tinggi, yaitu furan, sehingga komponen keduanya adalah tiepina. Pelekatan kedua komponen terjadi antara sisi *c* furan, dan sisi 4,5 tiepina. Dengan demikian namanya adalah tiepino[4,5-*c*]furan.
- (b) Komponen dasar dari cincin terpadu tersebut adalah cincin dengan jumlah cincin terbanyak dan mengandung heteroatom N, yaitu isokuinolina, sehingga komponen keduanya adalah piran. Pelekatan terjadi pada sisi *c* isokuinolina dan sisi 2,3 piran, dengan demikian namanya adalah piro[2,3-*c*]isokuinolina.

5. Rangkuman

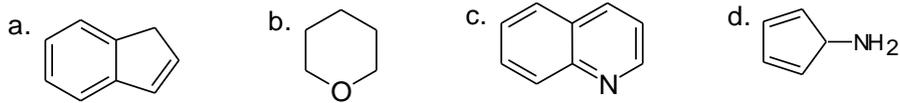
Senyawa heterosiklis adalah suatu senyawa berkerangka siklis (cincin) yang tersusun dari atom karbon (C) dan atom lain bukan karbon (heteroatom), seperti N,O,S,P, dll. Klasifikasi senyawa aromatis heterosiklis dapat dilakukan dengan dasar yang berbeda-beda, yaitu berdasarkan sifat kearomatisannya (aromatis dan nonaromatis), kerangka cincinnya (monosiklis dengan tiga, empat, lima, enam, atau tujuh anggota, dan senyawa heterosiklis dengan cincin terpadu), jumlah heteroatom (satu dan dua atau lebih heteroatom), dan jenis heteroatom { senyawa oksa (heteroatom = O), tia (heteroatom = S), atau aza (heteroatom = N)}. Terdapat beberapa sistem tatanama senyawa heterosiklis, di antaranya tatanama trivial, tatanama sistematis prefiks-sufiks (sistem Hantzsch-Widman) dan tatanama sistematis penggantian.

6. Tes Formatif 1

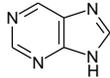
Petunjuk : Berilah tanda silang (x) pada pilihan jawaban yang paling tepat .

1. Jenis atom yang bukan heteroatom pada senyawa heterosiklis adalah
 - a. O dan S
 - b. N dan B
 - c. C dan H
 - d. P dan S

2. Senyawa berikut yang termasuk senyawa heterosiklis aromatis adalah

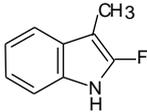


3. Manakah pernyataan tentang klasifikasi dua senyawa heterosiklis  dan



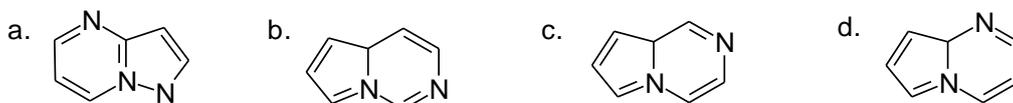
yang benar ?

- Berdasarkan kearomatisannya merupakan senyawa-senyawa berbeda kelompok
- Berdasarkan jenis heteroatomnya merupakan senyawa-senyawa satu kelompok
- Berdasarkan jumlah heteroatomnya merupakan senyawa-senyawa satu kelompok
- Berdasarkan kerangka cincinnya merupakan senyawa-senyawa satu kelompok

4. Nama trivial untuk senyawa heterosiklis  adalah

- 2-flouro-3-metilbenzopirola
 - 2-flouro-3-metilbenzo[1,2-*b*]pirola
 - 1H- 2-fluoro-3-metil benzoazola
 - 2-fluoro-3-metilindola
5. Dua senyawa berikut ini yang bukan merupakan isomer adalah
- 1H-azirina dan 2H-azirina
 - 6H-1,3-oksazina dan 2H-1,3-oksazina
 - 3H-azepina dan 1H-azepina
 - 1H-1,2-diazola dan 2H-1,2-diazola

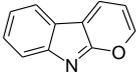
6. Struktur yang benar untuk pirolo[1,2-*a*]pirimidina adalah



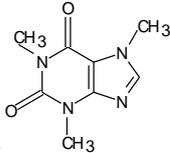
7. Dua nama berbeda yang menunjukkan senyawa yang sama adalah

- 1-oksa-4-azasikloheksa-2,5-diena dan 4H-1,4-oksazina

- b. 1,4-dioksasikloheksa-2,5-diena dan 1,4-dioksepina
- c. 1,3-diazabenzena dan 1,3-diazola
- d. Tiirena dan tiasiklobutadiena

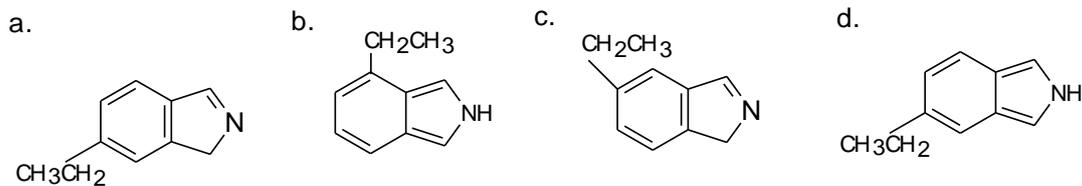
8. Nama senyawa  menurut sistem tatanama sistematis prefiks-sufiks (Hantzsch-Widman) adalah

- a. indolo[2,3-*b*]piran
- b. piro[2,3-*b*]indola
- c. indolo[3,2-*e*]piran
- d. piro [6,5-*b*]indola

9. Nama lain dari kafein yang berstruktur  adalah

- a. 1,4,6-trimetilimidazo[5,4-*d*]pirimidin-5,7-dion
- b. 1,4,6-trimetilpurin-5,7-dion
- c. 1,4,6-trimetilpirimido[4,5-*d*]imidaz-5,7-dion
- d. 1,3,7-trimetilpurin-2,6-dion

10. Struktur yang benar dari 2H-4-etilisoindola adalah



Cocokkan jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes Formatif 1 yang terdapat pada bagian akhir modul ini. Hitunglah jumlah jawaban Anda yang benar. Kemudian untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda dalam materi Kegiatan Belajar 1, gunakan rumus berikut. Tingkat penguasaan = $\frac{\text{jumlah jawaban benar}}{10} \times 100\%$.

Makna tingkat penguasaan yang Anda capai ;

- 90% - 100% = baik sekali
- 80% - 89% = baik
- 70% - 79% = cukup
- < 70% = kurang

Kalau Anda mencapai tingkat penguasaan 80% ke atas, Anda dapat meneruskan ke Kegiatan Belajar 2. Tetapi kalau nilai Anda di bawah 80%, Anda harus mengulang Kegiatan Belajar 1, terutama bagian yang belum Anda kuasai.

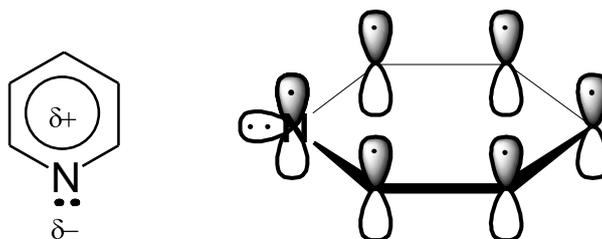
KEGIATAN BELAJAR 2

REAKSI-REAKSI SENYAWA HETEROSIKLIS AROMATIS

Keberadaan heteroatom pada senyawa heterosiklis sangat mempengaruhi sifat senyawa heterosiklis, baik sifat fisika maupun kimia. Jenis heteroatom, jumlah heteroatom, dan ukuran cincin, semuanya dapat mempengaruhi sifat senyawa heterosiklis. Mengingat banyaknya senyawa heterosiklis, pembahasan berikutnya difokuskan pada beberapa senyawa heterosiklis saja, yaitu piridina, pirola, dan kuinolina, masing-masing mewakili cincin heterosiklis enam anggota, lima anggota, dan cincin terpadu.

1. Reaksi-reaksi pada piridina, suatu senyawa heterosiklis enam anggota

Di antara senyawa-senyawa heterosiklis enam anggota, heterosiklis nitrogen merupakan senyawa aromatis yang paling stabil, dan piridina merupakan anggota kelompok tersebut yang paling sederhana. Piridina merupakan cincin enam anggota yang datar, terdiri dari lima atom karbon berhibridisasi sp^2 , dan satu atom nitrogen berhibridisasi sp^2 . Setiap atom mempunyai orbital p yang tegak lurus dengan bidang cincin, dan masing-masing berisi satu elektron. Keenam elektron tersebut membentuk awan elektron π , sehingga struktur elektroniknya serupa dengan benzena (Gambar 4.6). Seperti benzena, piridina dapat dikelompokkan sebagai senyawa aromatis karena memenuhi aturan Huckel, bahwa senyawa aromatis harus mempunyai elektron π sebanyak $4n + 2$, dengan n bilangan bulat. Piridina dengan 6 elektron π memenuhi aturan Huckel untuk $n=1$.



Gambar 4.6 Struktur piridina

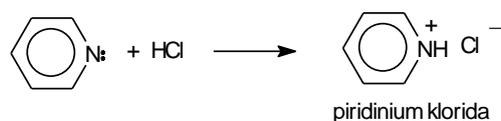
Walaupun memiliki banyak kesamaan, benzena dan piridina mempunyai perbedaan. Keberadaan nitrogen dalam cincin piridina merupakan penyebab utama perbedaan sifatnya dari benzena. Jika benzena bersifat simetris dan nonpolar, maka sebaliknya piridina bersifat polar. Keberadaan nitrogen mengakibatkan bagian lain

cincin piridina bersifat tuna-elektron (miskin elektron) dan mengemban muatan positif parsial. Oleh karena itu, dibandingkan dengan benzena, piridina mempunyai kereaktifan terhadap elektrofil lebih rendah, akan tetapi sebaliknya mempunyai kereaktifan lebih tinggi terhadap nukleofil.

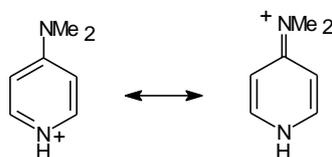
Keberadaan pasangan elektron bebas pada bidang cincin menyediakan tempat untuk terjadinya reaksi protonasi dan N-alkilasi, suatu reaksi yang tidak terjadi pada benzena. Reaksi pada pasangan elektron bebas nitrogen ini lebih mirip dengan sifat senyawa amina tersier. Keberadaan nitrogen juga dapat mengganggu distribusi elektron ikatan σ melalui efek induksi. Akibatnya atom karbon pada posisi α dan γ dari piridina dapat diserang oleh nukleofil. Sifat ini mirip dengan sifat yang ditunjukkan senyawa karbonil terkonyugasi.

Piridina dapat diperoleh dari tar batubara dengan cara mengekstraksinya dengan asam, dan kemudian memisahkannya. Piridina merupakan cairan yang larut dalam air, berbau tidak enak, dan bertitik didih 115°C . Piridina juga merupakan pelarut yang sangat polar, bersifat basa ($\text{pK}_b = 8,75$), dan donor ligan dalam kompleks logam.

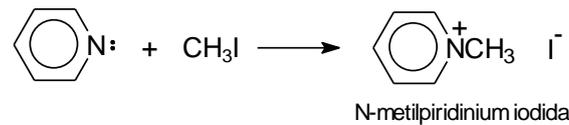
Sifat basa piridina dapat dibuktikan dari reaksinya dengan asam kuat untuk menghasilkan garam piridinium. Reaksi ini dapat digunakan untuk mengisolasi atau memisahkan piridina dari sumbernya, yaitu tar batubara.



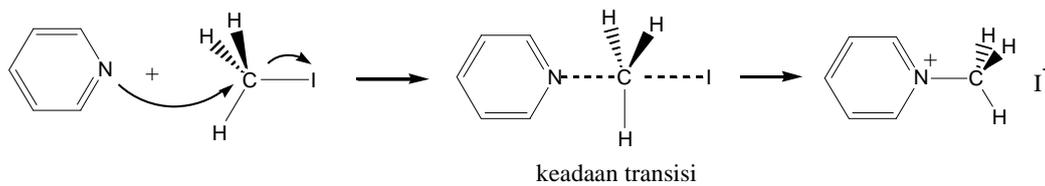
Kebasaan piridina lebih rendah dari kebasaan amina alifatik ($\text{pK}_b = \sim 4$). Sifat basa ini diperendah dengan keberadaan substituen penarik elektron, terutama yang berada pada posisi α . Gugus penarik elektron akan menarik elektron kearah dirinya, sehingga kerapatan elektron pada N berkurang. Dengan demikian kemampuan N untuk mendonasikan pasangan elektron bebasnya akan berkurang. Walaupun demikian, bila substituen penarik elektron terletak pada posisi 4 ternyata dapat meningkatkan kebasaan melalui stabilisasi mesomeri.



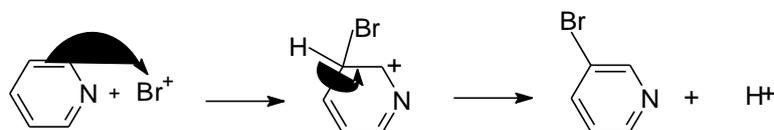
Piridina adalah nukleofil yang baik, sehingga N pada piridina dapat dialkilasi dengan alkilhalida untuk menghasilkan garam alkilpiridinium halida.



Reaksi berlangsung melalui mekanisme substitusi bimolekular ($\text{S}_{\text{N}}2$) dengan piridina mensubstitusi iodida pada metiliodida.



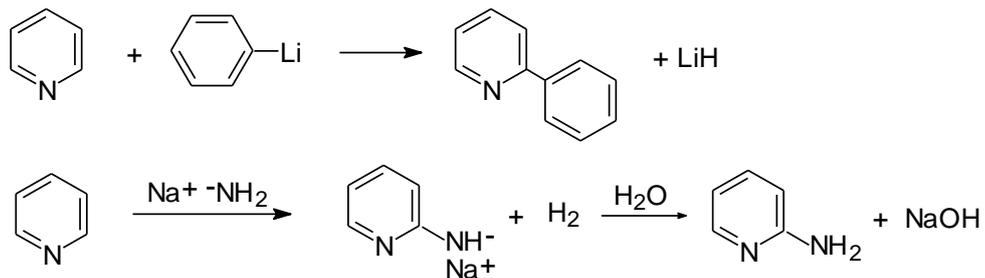
Cincin piridina yang miskin elektron menyebabkan reaksi substitusi elektrofilik pada piridina sulit berlangsung. Piridina mempunyai kereaktifan pada reaksi substitusi elektrofilik sejuta kali lebih rendah dibandingkan benzena. Bila terjadi reaksi, substitusi berlangsung pada posisi 3. Alkilasi dan asilasi Friedel-Crafts pada piridina tidak berlangsung. Nitrasasi berlangsung dengan hasil rendah, begitu pula dengan klorinasi yang memberikan hasil tidak memuaskan. Brominasi dapat berlangsung dengan baik pada temperatur tinggi (130°C) menggunakan bromin dan asam sulfat berasap untuk menghasilkan 3-bromopiridina. Seperti umumnya reaksi substitusi elektrofilik, reaksi berlangsung melalui mekanisme adisi-eliminasi.



Dapatkan anda menjelaskan mengapa reaksi brominasi piridina berlangsung pada posisi 3 ?

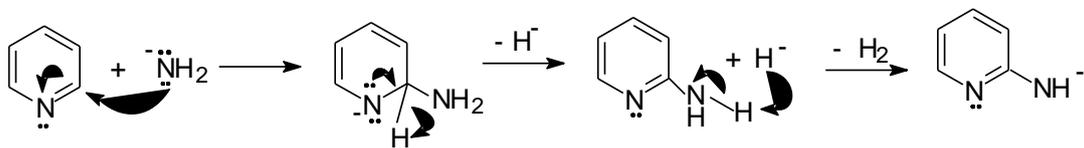
Berlawanan dengan reaksi substitusi elektrofilik yang lebih sulit berlangsung, reaksi substitusi nukleofilik pada piridina lebih mudah berlangsung dibandingkan dengan reaksi serupa pada benzena. Hal tersebut disebabkan cincin piridina lebih miskin elektron dibandingkan dengan cincin benzena, sehingga lebih disukai oleh suatu nukleofil. Walaupun demikian, hanya nukleofil yang sangat kuat yang dapat mensubstitusi hidrogen pada cincin piridina. Nukleofil kuat tersebut dapat senyawa

sodamida (NaNH_2) atau organolitium (RLi). Posisi substitusi yang paling disukai adalah posisi 2 dan 4.

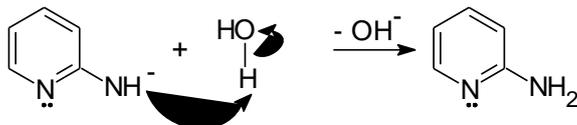


Dalam reaksi antara piridina dengan sodamida, produk awalnya ialah anion dari 2-aminopiridina. Diperlukan proses penambahan air untuk memperoleh 2-aminopiridina. Selain 2-aminopiridina, reaksi ini juga menghasilkan 4-aminopiridina, walaupun hanya diperoleh dalam jumlah sangat sedikit. Reaksi berlangsung dengan mekanisme sebagai berikut :

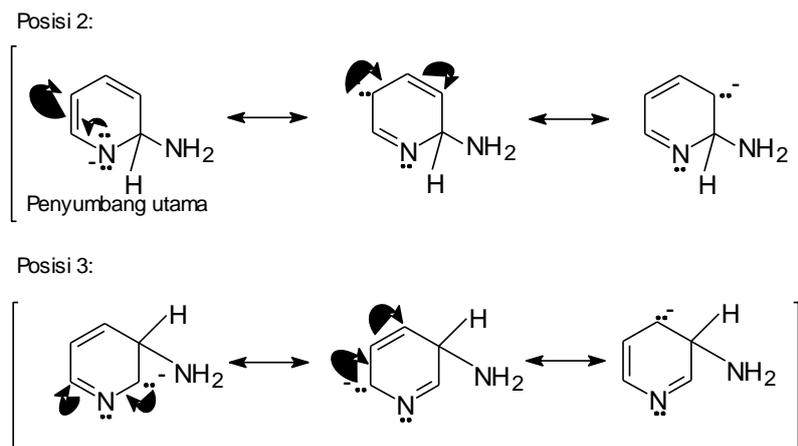
Tahap 1 :



Tahap 2 :

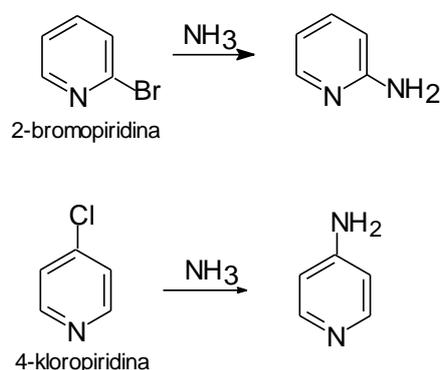


Posisi substitusi yang disukai ditentukan oleh kestabilan struktur zat antara. Makin stabil struktur zat antara, makin disukai. Struktur-struktur resonansi utama zat antara bila substitusi berlangsung pada posisi 2 dan 3 adalah :



Zat-zat antara untuk substitusi pada posisi 2 terutama terstabilkan oleh sumbangan struktur resonansi dengan nitrogen yang lebih elektronegatif mengemban muatan negatif. Hal serupa terjadi pula bila substitusi berlangsung pada posisi 4. **Untuk membuktikannya, cobalah untuk menggambar struktur-struktur resonansi zat antara bila substitusi berlangsung pada posisi 4.** Sementara itu, substitusi pada posisi 3 berlangsung melalui zat-zat antara dengan nitrogen tak dapat membantu menstabilkan muatan negatif.

Substitusi nukleofilik pada 2-bromopiridina atau 4-kloropiridina dapat berlangsung meskipun menggunakan nukleofil yang lebih lemah dari sodamida atau organolitium, yaitu NH_3 . Keberadaan gugus pergi yang baik, seperti kloro atau bromo memudahkan suatu nukleofil untuk mensubstitusinya.

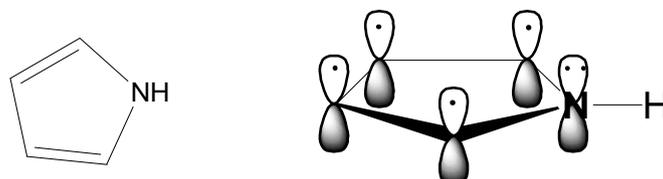


Reaksi reduksi piridina atau garam piridinium dengan menggunakan reduktor berjenis senyawa kompleks hidrida, pada dasarnya merupakan reaksi adisi oleh suatu nukleofil. Dengan demikian, reduksi piridina akan lebih mudah berlangsung dibandingkan dengan benzena. Reduksi piridina menggunakan litium aluminium anhidrida (LiAlH_4) menghasilkan 1,2-dihidropiridina dan 1,4-dihidropiridina.

2. Reaksi-reaksi pada pirola, suatu senyawa heterosiklis lima anggota

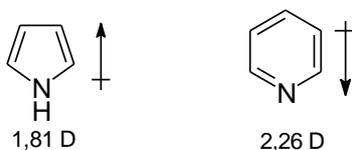
Senyawa heterosiklis dengan lima anggota dapat merupakan sistem aromatis bila mempunyai cincin datar, dan lingkaran orbital p tak terputus dengan enam elektron. Jumlah enam elektron diperlukan untuk memenuhi aturan Huckel, yaitu $4n + 2$, dengan $n = 1$. Bila empat atom karbon masing-masing menyumbang satu elektron, maka heteroatom harus memiliki dua elektron untuk disumbangkan ke awan π aromatis. Pirola memenuhi persyaratan tersebut dan karenanya bersifat aromatis. Pirola adalah sebuah molekul planar, hal ini menunjukkan bahwa atom nitrogen pada

pirola berhibridisasi sp^2 . Ketiga orbital sp^2 pada nitrogen membentuk tiga ikatan σ yang terletak pada bidang cincin molekuler, sedangkan orbital p yang mempunyai dua elektron tegak lurus pada bidang cincin. Orbital p pada nitrogen berinteraksi dengan empat orbital p pada empat atom karbon. Seluruhnya membentuk awan elektron π yang dibangun oleh lima orbital p, tetapi secara keseluruhan mengandung enam elektron (Gambar 4.7).

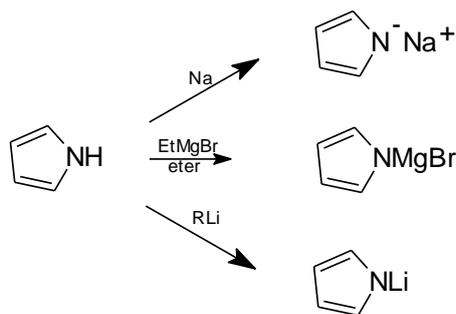


Gambar 4.7 Struktur pirola

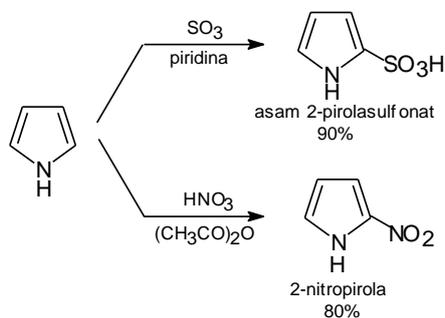
Karena atom nitrogen dalam pirola menyumbangkan dua elektron ke awan π aromatis, atom nitrogen menjadi tuna elektron, akibatnya atom nitrogen tidak dapat mendonorkan pasangannya. Dengan demikian pirola tidak bersifat basa. Walaupun demikian cincin pirola mempunyai enam elektron π untuk hanya lima atom cincin. Hal ini menyebabkan cincin kaya elektron dan bermuatan negatif parsial. Momen dipol mencerminkan keadaan itu, walaupun biasanya nitrogen merupakan ujung negatif suatu dipol, akan tetapi dalam pirola nitrogen merupakan ujung positif molekuler (kebalikan dari arah momen dipol piridina).



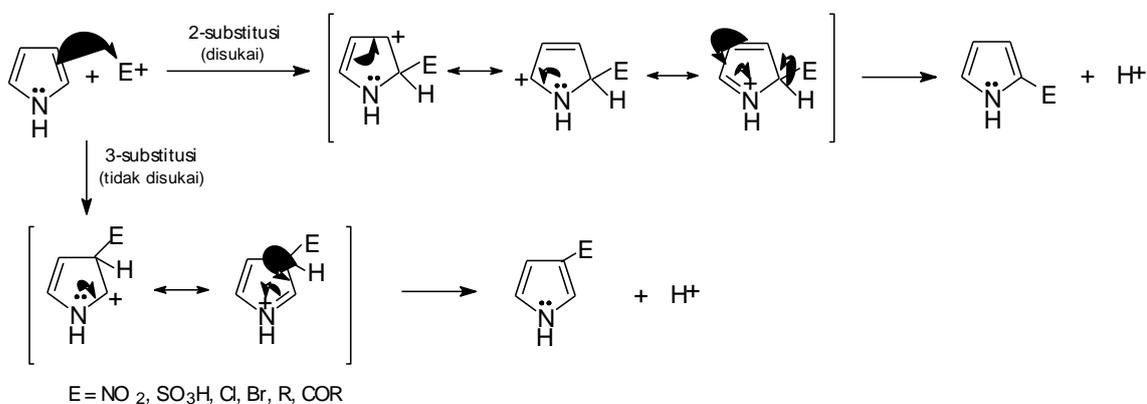
Pirola merupakan asam lemah ($pK_a = 17,5$), tingkat keasamaannya hampir sama dengan alkohol sederhana. Tingkat keasaman pirola dapat meningkat dengan keberadaan gugus penarik elektron, terutama yang berada pada posisi 2 atau 5 (alias posisi α). Sebagai asam lemah, pirola dapat bereaksi dengan basa kuat, seperti logam Na, etilmagnesiumbromida dan alkilium untuk menghasilkan produk pirola dengan N tersubstitusi logam, seperti garam natrium pirola, pirolmagnesiumbromida, atau 1-litiopirola.



Karena karakter cincin karbonnya yang kaya elektron, pirola teraktifkan terhadap reaksi substitusi elektrofilik, tetapi terdeaktifkan terhadap reaksi substitusi nukleofilik. Reaksi substitusi elektrofilik pirola dapat berlangsung dengan berbagai elektrofil. Oleh karena itu, berbagai reaksi substitusi elektrofilik seperti nitrasi, sulfonasi, klorinasi, brominasi, asilasi atau alkilasi dapat berlangsung dengan baik pada pirola.



Substitusi elektrofilik terutama berlangsung pada posisi 2, walaupun demikian produk substitusi pada posisi 3 dan polisubstitusi juga dihasilkan. Reaksi substitusi elektrofilik pada pirola berlangsung melalui mekanisme berikut.

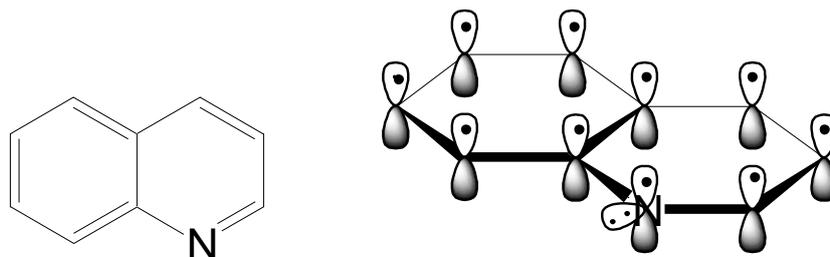


Gambar 4.8 Mekanisme substitusi elektrofilik pada pirola

Serangan suatu elektrofil, E^+ pada pirola berpeluang untuk terjadi pada posisi 2 dan 3. Keadaan transisi yang dilalui pada dua substitusi tersebut ditampilkan pada Gambar 4.8. Dari gambar tersebut diketahui keadaan transisi untuk 2-substitusi mempunyai lebih banyak struktur resonansi. Hal tersebut menandakan muatan positifnya lebih terdelokalisasi (tersebar) dari keadaan transisi 3-substitusi, sehingga keadaan transisi untuk 2-substitusi mempunyai energi lebih rendah. Dengan demikian 2-substitusi pada pirola lebih disukai dari 3-substitusi.

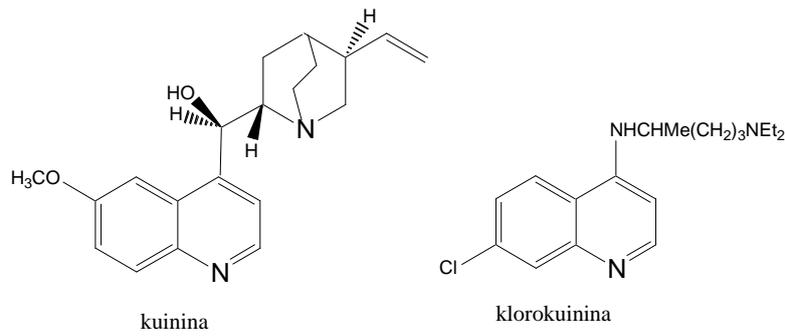
3. Reaksi-reaksi pada kuinolina, suatu senyawa heterosiklis dengan cincin terpadu

Kuinolina adalah suatu senyawa heterosiklis dengan cincin terpadu yang mempunyai struktur mirip naftalena, tetapi terdapat heteroatom N pada posisi 1. Kuinolina mengandung struktur cincin nitrogen yang berperilaku mirip cincin piridina. Senyawa heterosiklis ini tergolong senyawa aromatis. Sifat aromatis tersebut salah satunya ditunjukkan oleh jumlah elektron π kuinolina (= 10 elektron) yang memenuhi aturan Huckel, $4n + 2$, dengan $n = 2$ (Gambar 4.9).

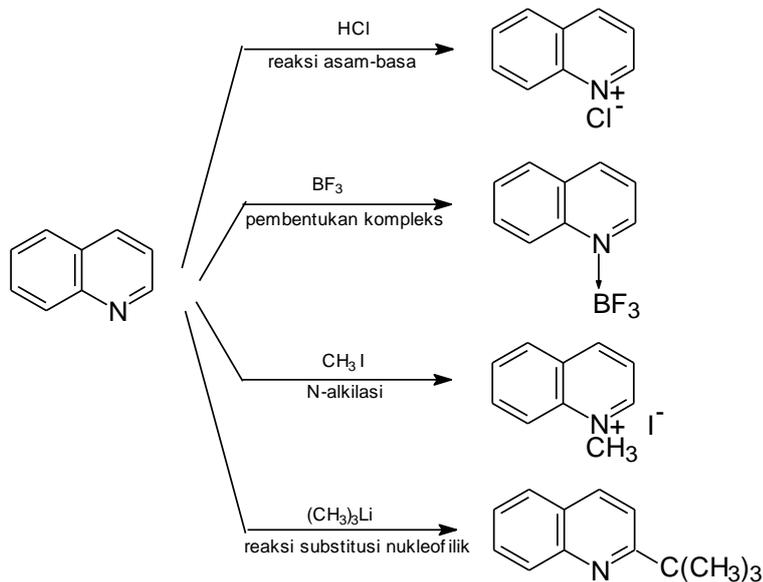


Gambar 4.9 Struktur kuinolina

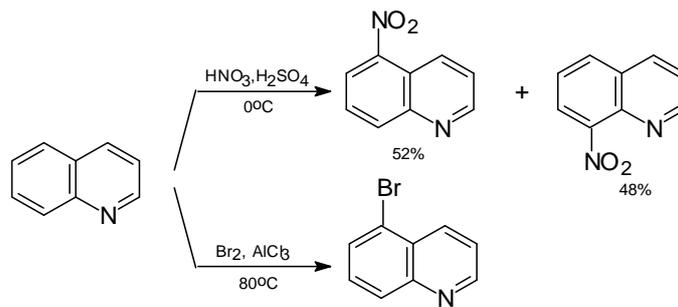
Kuinolina adalah cairan stabil bertitik didih 237°C , sehingga sering digunakan di laboratorium sebagai pelarut bertitik didih tinggi. Kuinolina dapat diisolasi dari tar batubara. Struktur rangka kuinolina telah lama digunakan untuk merancang sintesis obat antimalaria. Beberapa obat antimalaria yang mempunyai struktur rangka kuinolina di antaranya adalah kuinina dan klorokuina.



Beberapa reaksi kuinolina analogi dengan piridina. Protonasi dan reaksi–reaksi dengan elektrofil pada nitrogen serupa dengan piridina. Kuinolina yang bersifat basa lemah ($pK_b = 9,1$) bereaksi dengan asam (misal: HCl) membentuk kristal garam, dan membentuk kompleks dengan asam Lewis (misal: BF_3). Garam kuarterner dari kuinolina terbentuk melalui reaksi alkilasi pada N. Seperti pada piridina, atom N pada kuinolina mengaktifkan cincin terhadap serangan nukleofilik, khususnya pada posisi 2 dan 4.

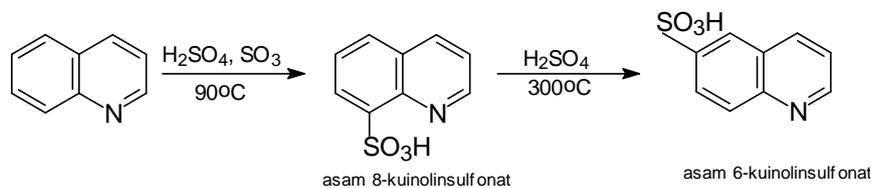


Substitusi elektrofilik yang sulit berlangsung pada piridina, pada kuinolina lebih mudah berlangsung. Walaupun demikian, reaksi tidak berlangsung pada cincin yang mengandung nitrogen karena cincin ini terdeaktifkan, tetapi reaksi berlangsung pada posisi 5, 8, atau keduanya (berada pada cincin benzenoid). Elektrofil yang dapat bereaksi dengan kuinolina adalah NO_2^+ , Br^+ , SO_3H^+ .

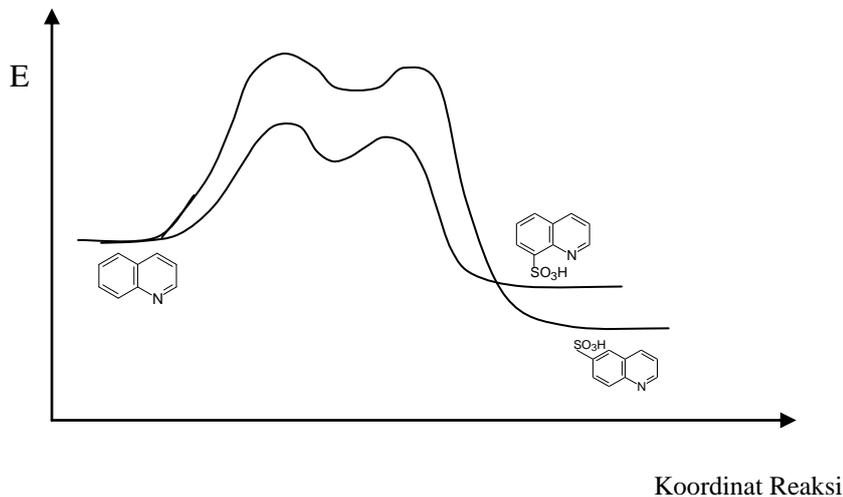


Gambarkan struktur-struktur resonansi zat antara untuk nitration pada posisi 5 dan 6 kuinolina. Berdasarkan struktur-struktur resonansi tersebut, jelaskan mengapa 5-nitrokuinolina lebih banyak terbentuk dibandingkan 6-nitrokuinolina.

Hal menarik berlangsung pada sulfonasi kuinolina. Reaksi ini menghasilkan asam 8-kuinolinsulfonat bila reaksi dilangsungkan pada 90°C , akan tetapi bila reaksi dilakukan pada 300°C , asam 6-kuinolinsulfonat yang dihasilkan.



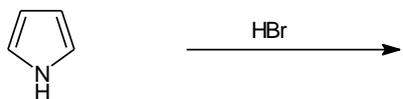
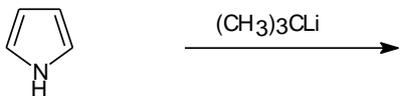
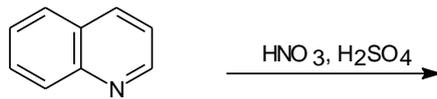
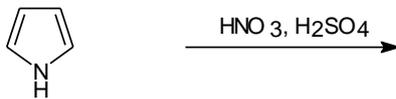
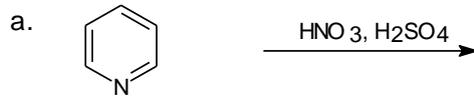
Produk yang diperoleh pada temperatur tinggi adalah produk kontrol termodinamika, sedangkan produk yang dihasilkan pada temperatur lebih rendah adalah produk kontrol kinetika. Produk kontrol kinetika mempunyai energi aktivasi lebih rendah, sehingga lebih mudah berlangsung. Sementara itu, produk kontrol termodinamika merupakan struktur yang lebih stabil (mempunyai energi lebih rendah), tetapi mempunyai energi aktivasi tinggi. Oleh karena itu walau lebih disukai, tetapi produk kontrol termodinamika ini lebih sulit dilalui mengingat energi aktivasinya yang tinggi.



Gambar 4.10 Diagram energi sulfonasi kuinolina

4. Latihan

1. Lengkapi persamaan reaksi berikut (jika tak terjadi reaksi, tuliskan tak ada reaksi).

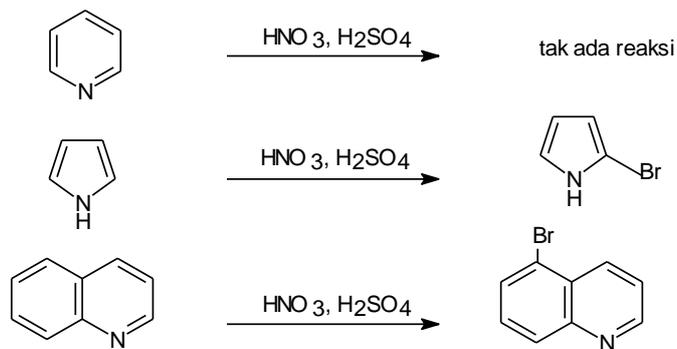


2. Reaksi mana yang diharapkan mempunyai laju lebih tinggi : reaksi antara piridina dan sodamida (NaNH_2) atau reaksi antara 2-kloropiridina dan sodamida ?

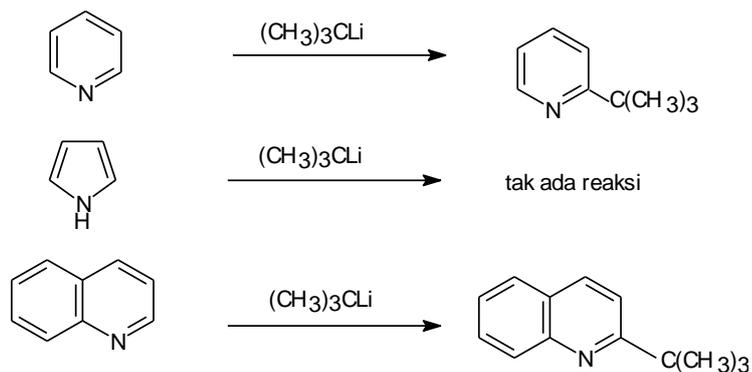
5. Rambu-rambu jawaban latihan

1. a. Seperangkat pereaksi HNO_3 dan H_2SO_4 merupakan pereaksi nitrasi, suatu reaksi substitusi elektrofilik dengan elektrofil NO_2^+ . Piridina yang mempunyai cincin parsial positif terdeaktifkan terhadap reaksi substitusi elektrofilik,

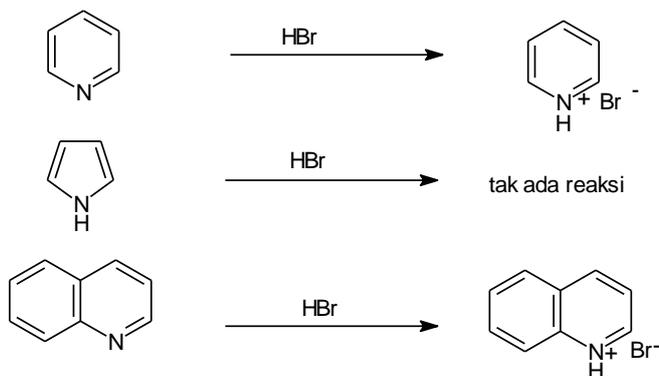
sehingga tidak ada reaksi yang terjadi antara piridina dan pereaksi nitrasi tersebut. Pada pirola yang mempunyai cincin bermuatan parsial negatif, nitrasi dapat berlangsung terutama pada posisi 2. Dengan demikian akan dihasilkan 2-nitropirola. Nitrasi pada kuinolina berlangsung pada bagian cincin yang bermuatan parsial negatif, yaitu pada cincin benzenoida. Mengingat struktur zat antara yang paling stabil adalah yang disebabkan substitusi pada posisi 5, maka produk reaksi tersebut adalah 5-nitrokuinolina.



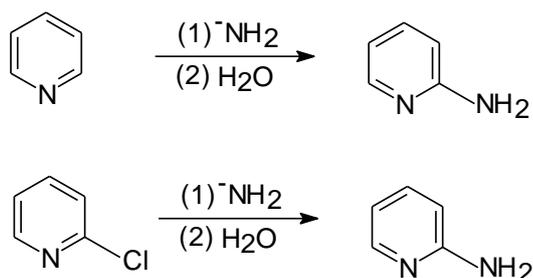
- b. Pereaksi $(\text{CH}_3)_3\text{CLi}$ adalah suatu nukleofil yang kuat. Nukleofil tentu bereaksi dengan cincin yang mempunyai muatan parsial positif (miskin elektron). Cincin pirola yang mempunyai muatan parsial negatif (kaya elektron) tidak dapat mengalami reaksi substitusi dengan suatu nukleofil. Sementara itu, cincin piridina yang miskin elektron dapat bereaksi dengan $(\text{CH}_3)_3\text{CLi}$, terutama pada posisi 2 menghasilkan 2-*t*-butilpiridina. Begitu pula dengan bagian cincin bernitrogen pada kuinolina yang juga mempunyai muatan parsial positif, cincin ini dapat bereaksi dengan $(\text{CH}_3)_3\text{CLi}$, terutama pada posisi 2 untuk menghasilkan 2-*t*-butilkuinolina.



- c. HBr adalah suatu asam kuat yang tentunya dapat bereaksi dengan senyawa yang bersifat basa. Nitrogen pada piridina dan kuinolina mempunyai pasangan elektron bebas yang dapat didonorkan sebagai basa. Sementara itu, nitrogen pada pirola tidak lagi memiliki pasangan elektron bebas, jadi tidak bersifat basa. Dengan demikian piridina dan kuinolina bereaksi dengan HBr menghasilkan garam piridinium bromida dan kuinolinium bromida, sedangkan pirola tidak bereaksi dengan HBr.



3. Sodamida (NaNH_2) adalah suatu pereaksi nukleofil kuat. Sodamida dengan piridina atau 2-kloropiridina akan bereaksi substitusi nukleofilik terutama pada posisi 2.



Kedua reaksi tersebut dilakukan menggunakan nukleofil sama. Perbedaan terletak pada bagian yang disubstitusi oleh nukleofil. Pada piridina, bagian yang disubstitusi oleh nukleofil $^-\text{NH}_2$ adalah H, sedangkan pada 2-kloropiridina bagian yang disubstitusi adalah Cl^- . Cl^- merupakan gugus pergi yang lebih baik dari H, karenanya Cl^- lebih mudah disubstitusi dibandingkan H. Dengan demikian reaksi yang mempunyai laju lebih tinggi adalah reaksi antara 2-kloropiridina dan NaNH_2 .

6. Rangkuman

Senyawa heterosiklis aromatis enam anggota piridina adalah suatu basa lemah dan mempunyai cincin parsial positif. Dibandingkan dengan benzena, piridina terdeaktifkan terhadap reaksi substitusi elektrofilik, tetapi teraktifkan terhadap reaksi substitusi nukleofilik.

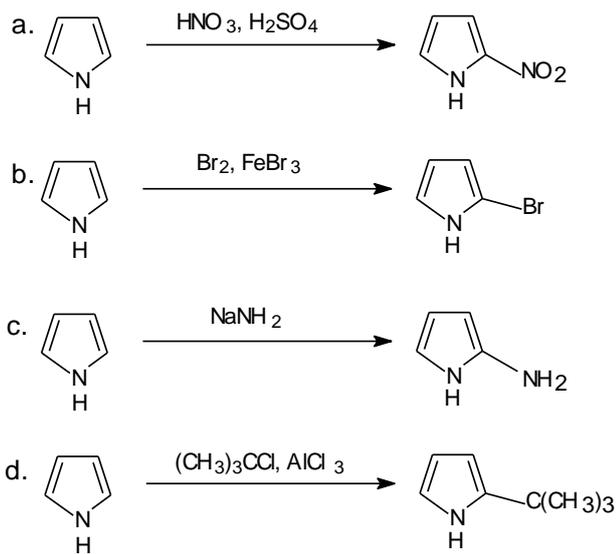
Pirola adalah senyawa heterosiklis nitrogen lima anggota yang bersifat aromatis. Senyawa ini tidak bersifat basa. Cincinnya bermuatan parsial negatif, sehingga teraktifkan terhadap substitusi elektrofilik, tetapi terdeaktifkan terhadap substitusi nukleofilik.

Kuinolina merupakan senyawa heterosiklis nitrogen yang mempunyai cincin terpadu. Senyawa ini bersifat sebagai basa lemah. Kuinolina bereaksi substitusi elektrofilik pada cincin benzena, tetapi bereaksi substitusi nukleofilik pada cincin bernitrogen.

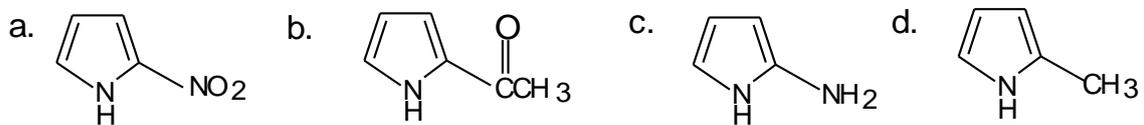
7. Tes Formatif 2

Petunjuk : Berilah tanda silang (x) pada pilihan jawaban yang paling tepat

1. Di antara senyawa-senyawa heterosiklis berikut yang paling cepat bereaksi dengan HCl adalah
 - a. pirola
 - b. 2-etilpiridina
 - c. 2-metilpirola
 - d. 2-kloropiridina
2. Produk reaksi piridina dan etilbromida adalah
 - a. 2-etilpiridina
 - b. 4-etilpiridina
 - c. 2-bromopiridina
 - d. N-etilpiridinium bromida
3. Reaksi pada pirola yang tidak berlangsung adalah



4. Reaksi sulfonasi paling lambat terjadi pada senyawa



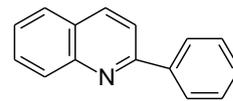
5. Produk dari reaksi brominasi kuinolina adalah

- 2-bromokuinolina
- 4-bromokuinolina
- 5-bromokuinolina
- 6-bromokuinolina

6. Reaksi antara kuinolina dan etil iodida menghasilkan

- 2-etilkuinolina
- N-etilkuinolinium iodida
- 8-etilkuinolina
- kuinolinium iodida

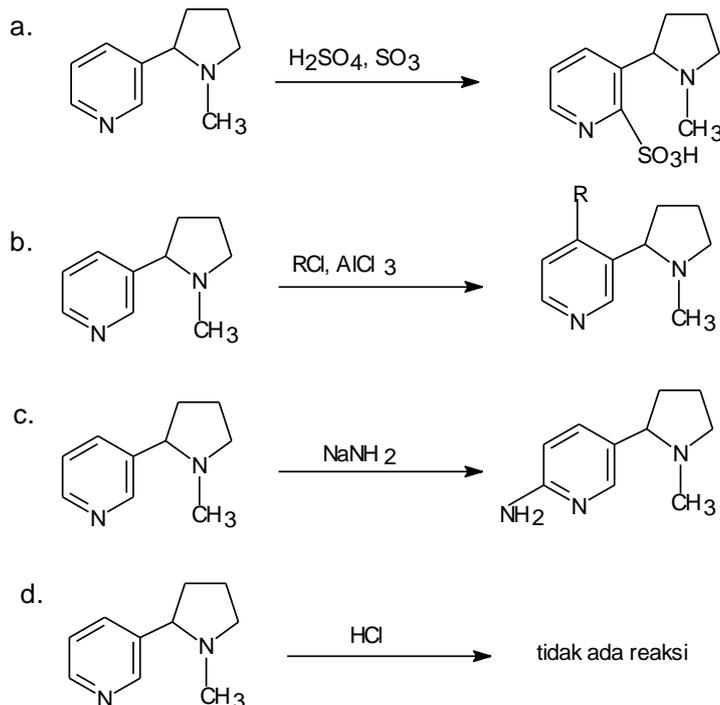
7. Perangkat reaksi untuk menghasilkan senyawa



adalah

- feniliodida
- fenilklorida dan alumunium triklorida
- fenilbromida dan alumunium tribromida
- fenillitium

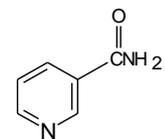
8. Pernyataan manakah yang benar tentang reaksi yang terjadi pada nikotina ?



9. Senyawa A merupakan suatu produk reaksi substitusi elektrofilik pada kuinolina. Produk tersebut hanya dapat diperoleh jika reaksi dilangsungkan pada suhu tinggi. Jika reaksi dilakukan pada suhu yang lebih rendah, produk yang dihasilkan adalah senyawa B. Senyawa A dan B tersebut berturut-turut adalah

- 6-Nitrokuinolina dan 8-nitrokuinolina
- Asam 5-kuinolinsulfonat dan asam 7-kuinolinsulfonat
- 8-Bromokuinolina dan 6-bromokuinolina
- Asam 6-kuinolinsulfonat dan asam 8-kuinolinsulfonat

10. Diketahui vitamin B3 (nikotinamida) mempunyai struktur



Manakah perbandingan laju reaksi antara piridina dan vitamin B3 (nikotinamida) berikut yang benar ?

- piridina mempunyai laju reaksi brominasi lebih lambat dari vitamin B3
- reaksi piridina dengan pereaksi t-butillitium lebih lambat dari vitamin B3
- piridina lebih lambat bereaksi dengan asam dibandingkan vitamin B3
- N-alkilasi pada piridina lebih lambat dibandingkan dengan vitamin B3

Cocokkan jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes Formatif 2 yang terdapat pada bagian akhir modul ini. Hitunglah jumlah jawaban Anda yang benar. Kemudian untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda dalam materi Kegiatan Belajar 2 gunakan rumus berikut: $\text{Tingkat penguasaan} = \frac{\text{jumlah jawaban benar}}{10} \times 100\%$.

Makna tingkat penguasaan yang Anda capai ;

90% - 100% = baik sekali

80% - 89% = baik

70% - 79% = cukup

< 70% = kurang

Kalau Anda mencapai tingkat penguasaan 80% ke atas, Anda dapat meneruskan ke Kegiatan Belajar 3. Tetapi kalau nilai Anda di bawah 80%, Anda harus mengulang Kegiatan Belajar 2, terutama bagian yang belum Anda kuasai.

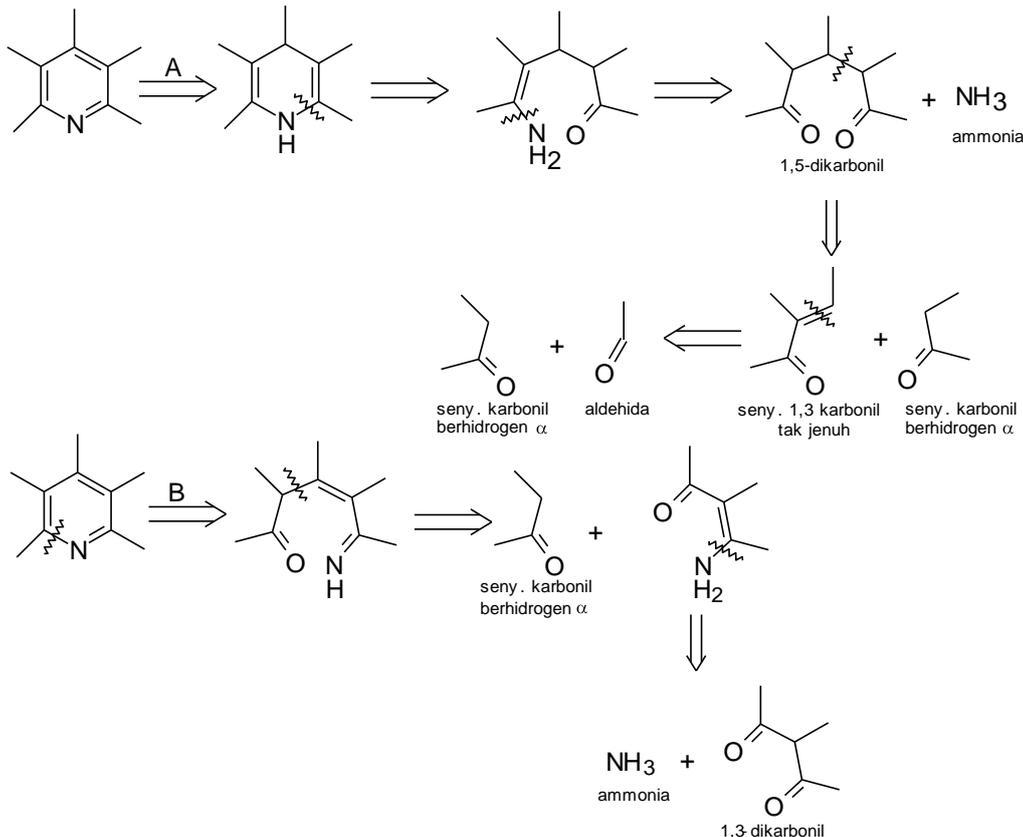
KEGIATAN BELAJAR 3

SINTESIS SENYAWA HETEROSIKLIS AROMATIS

1. Sintesis cincin piridina

Banyak metode yang telah digunakan untuk membangun struktur cincin piridina. Sebagian di antaranya didasari oleh reaksi siklisasi dan sikloadisi. Walaupun tahap-tahap yang diperlukannya dapat berbeda-beda, tetapi rute yang paling utama adalah tahap pembentukan rantai yang terdiri dari lima karbon. Rantai lima karbon tersebut dilengkapi dengan gugus fungsi bernitrogen pada salah satu ujungnya, dan gugus fungsi beratom karbon elektrofilik, seperti gugus karbonil, pada ujung lainnya. Variasi rute sintesis dapat terjadi, salah satunya ditentukan oleh jenis substituen yang terdapat pada cincin.

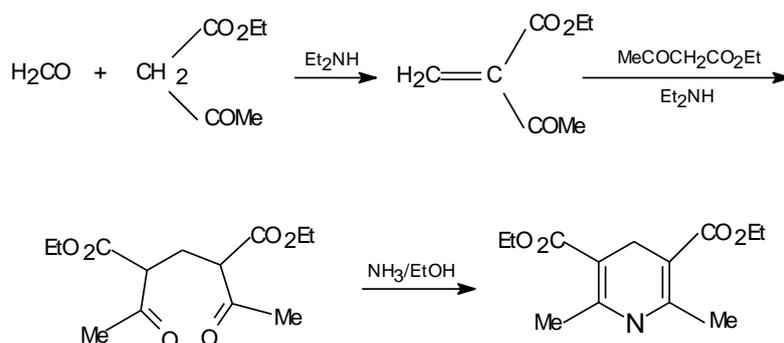
Untuk dapat membantu dalam perancangan suatu sintesis, suatu analisis retrosintesis dapat dilakukan. Melalui analisis retrosintesis dapat diketahui senyawa-senyawa yang dapat digunakan sebagai bahan dasar sintesis suatu senyawa. Untuk piridina, analisis retrosintesis yang memungkinkan ditunjukkan pada Gambar 4.11.



Gambar 4.11 Dua analisis retrosintetis untuk membuat cincin piridina

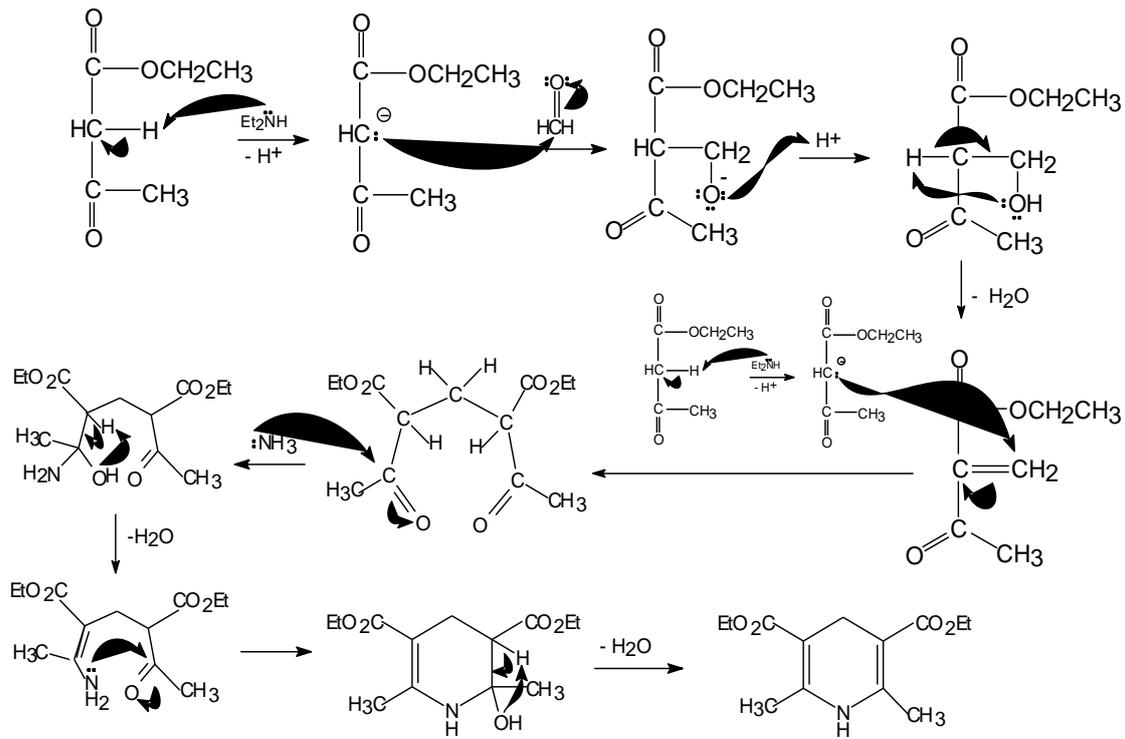
Pada rute A tampak bahwa bahan dasar yang diperlukan untuk memperoleh cincin piridina dapat berupa suatu **senyawa karbonil berhidrogen α** dan suatu **aldehida**. Kedua senyawa tersebut diperlukan untuk memperoleh **senyawa 1,5 dikarbonil** yang dapat dilakukan melalui dua tahap reaksi kondensasi aldol. Senyawa 1,5 dikarbonil inilah yang selanjutnya mengalami siklisasi membentuk cincin piridina dengan bantuan **ammonia**. Sementara itu, pada rute B, bahan dasar yang diperlukan adalah suatu senyawa **1,3-dikarbonil**, **ammonia**, dan **senyawa karbonil berhidrogen α** .

Salah satu contoh sintesis cincin piridina yang didasari analisis retrosintesis rute A ditunjukkan pada Gambar 4.12. Rute reaksi tersebut dikenal dengan nama sintesis Hantzsch. Pada metode sintesis ini digunakan suatu β -ketoester (sebagai senyawa karbonil berhidrogen α), aldehida, dan ammonia. Rute reaksi melibatkan pembentukan senyawa 1,5-dikarbonil jenuh melalui dua tahap reaksi kondensasi aldol, dilanjutkan dengan reaksi siklisasi yang melibatkan ammonia. Gambar 4.12 menampilkan sebuah contoh rute reaksi tersebut dengan menggunakan formaldehida sebagai aldehidanya, dan etilasetoasetat sebagai senyawa β -ketoesternya.



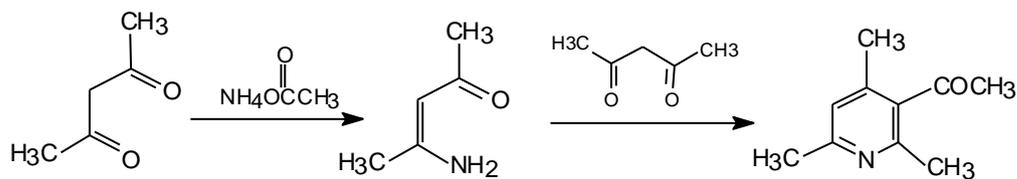
Gambar 4.12 Contoh sintesis cincin piridina dengan rute Hantzsch

Untuk memperjelas proses yang berlangsung dalam pembentukan cincin piridina dengan rute Hantzsch tersebut, maka proses tersebut ditunjukkan dalam mekanisme reaksi pada Gambar 4.13.



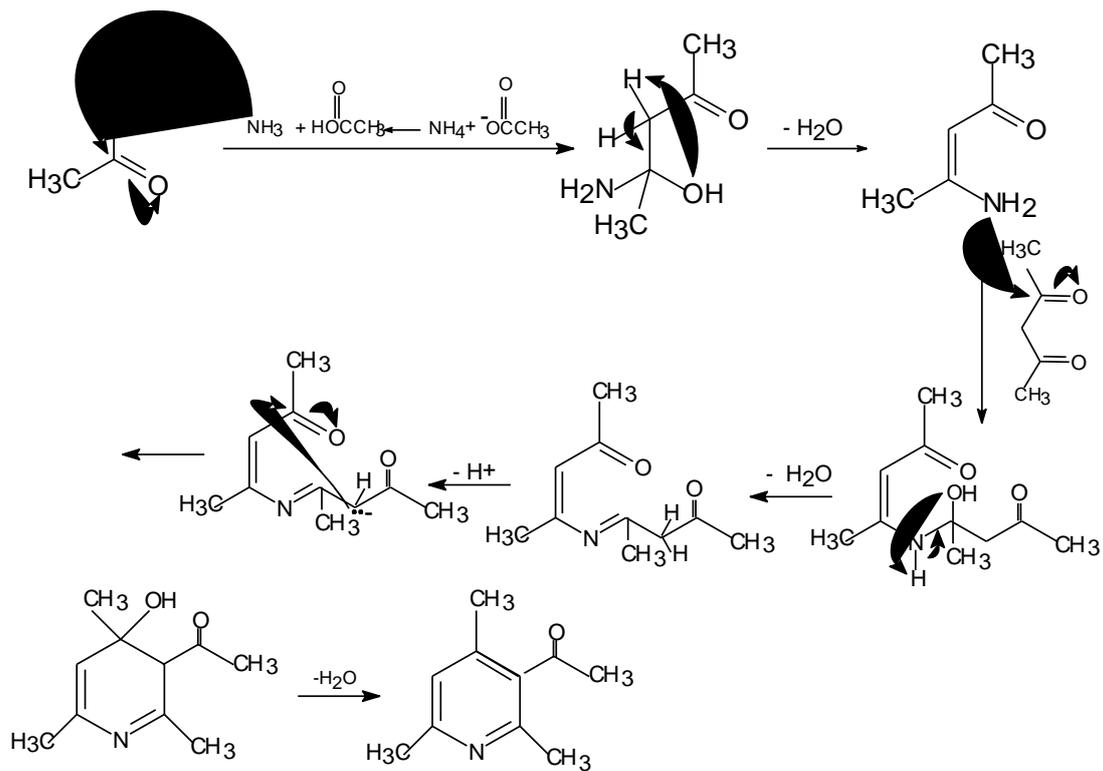
Gambar 4.13 Mekanisme sintesis cincin piridina dengan rute Hantzsch

Suatu contoh sintesis cincin piridina yang didasari analisis retrosintesis rute B (Gambar 4.11) ditunjukkan pada Gambar 4.14. Sesuai analisis retrosintesis tersebut, bahan dasar yang diperlukan untuk pembentukan cincin piridina adalah senyawa 1,3-dikarbonil, ammonia, dan senyawa karbonil berhidrogen α . Pada contoh ini, digunakan pentan-2,4-dion sebagai senyawa 1,3-dikarbonil sekaligus sebagai senyawa karbonil berhidrogen α , sedangkan kebutuhan akan atom nitrogen diperoleh dari ammonium asetat.



Gambar 4.14 Sintesis 3-asetil-2,4,6-trimetilpiridina dari pentan-2,4-dion

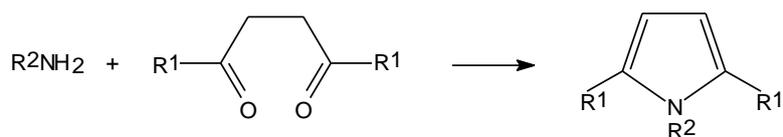
Proses berlangsungnya siklisasi membentuk cincin piridina tersebut dapat ditunjukkan melalui mekanisme reaksi pada Gambar 4.15.



Gambar 4.15 Mekanisme pembentukan 3-asetil-2,4,6-trimetilpiridina dari pentan-2,4-dion

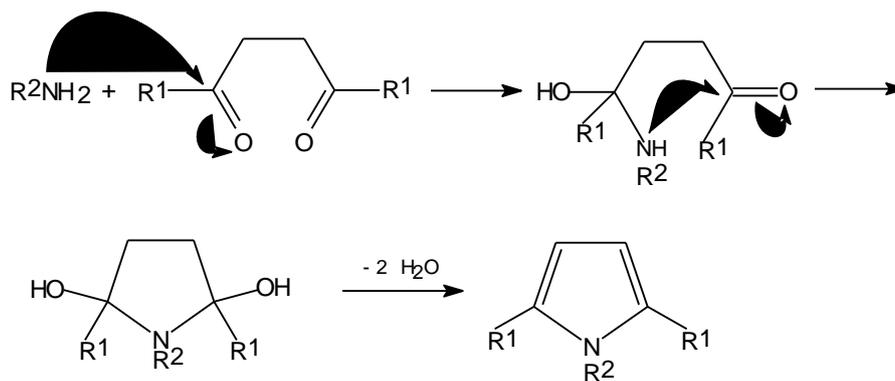
2. Sintesis cincin pirola

Banyak metode yang dapat digunakan untuk membangun cincin pirola. Salah satunya adalah reaksi siklisasi intramolekular menggunakan senyawa 1,4-dikarbonil dan suatu amina primer (Gambar 4.16). Sintesis ini dikenal dengan nama sintesis Paal-Knorr. Dalam sintesis ini senyawa 1,4-dikarbonil berperan sebagai suatu elektrofil, baik pada tahap awal reaksi dengan amina, maupun pada tahap siklisasi. Pembentukan ikatan σ pada tahap siklisasi terjadi tatkala gugus amina zat antara melakukan serangan nukleofilik ke gugus karbonil.



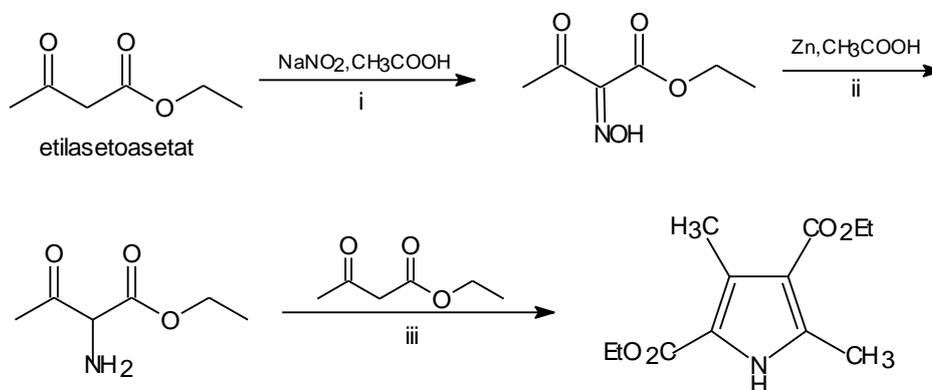
Gambar 4.16 Sintesis cincin pirola dengan cara Paal-Knorr

Proses terbentuknya cincin pirola pada sintesis Paal-Knorr lebih jelas ditunjukkan pada mekanisme berikut.



Sintesis Paal-Knorr adalah metode yang sangat baik bila senyawa 1,4-dikarbonil yang diperlukan tersedia. Selain amina primer, komponen nitrogen dapat diperoleh pula dari ammonia atau hidrosilamina. Reaksi ini telah digunakan untuk mensintesis 2,5-dimetilpirola dari heksan-2,5-dion dengan hasil memuaskan. Kemudahan berlangsungnya reaksi ini, menyebabkan reaksi ini digunakan sebagai metode pelindung gugus amina primer.

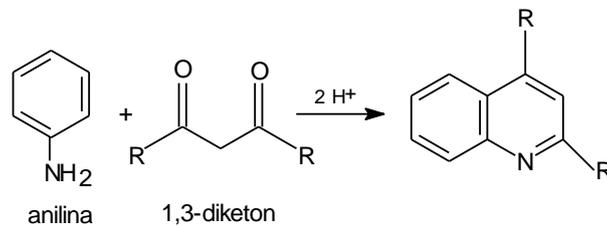
Metode lain yang juga banyak digunakan untuk menghasilkan cincin pirola adalah metode yang dikenal dengan nama sintesis Knorr. Sintesis ini menggunakan etilasetoasetat sebagai bahan dasar, dan dilakukan dalam tiga tahap reaksi. Tahap pertama adalah nitrosasi etilasetoasetat, yang dilanjutkan dengan reduksi *in situ* untuk menghasilkan aminoketon, dan diakhiri dengan reaksi siklisasi dengan etilasetoasetat kedua yang menghasilkan suatu pirola diester. Sintesis Knorr telah banyak digunakan untuk menghasilkan berbagai pirola diester sehingga senyawa pirola tersebut dapat tersedia dalam skala besar.



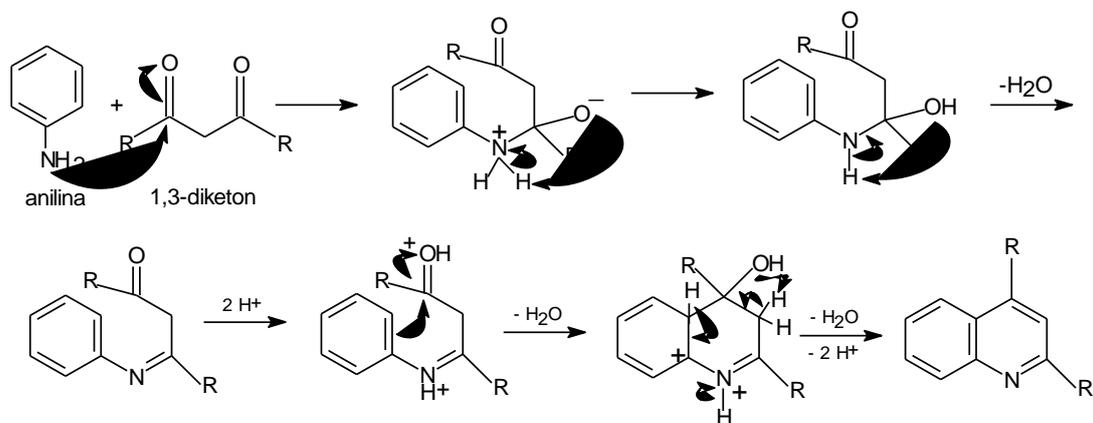
Cobalah untuk menuliskan mekanisme reaksi pada tahap siklisasi (tahap iii) dari rangkaian sintesis Knorr.

3. Sintesis cincin kuinolina

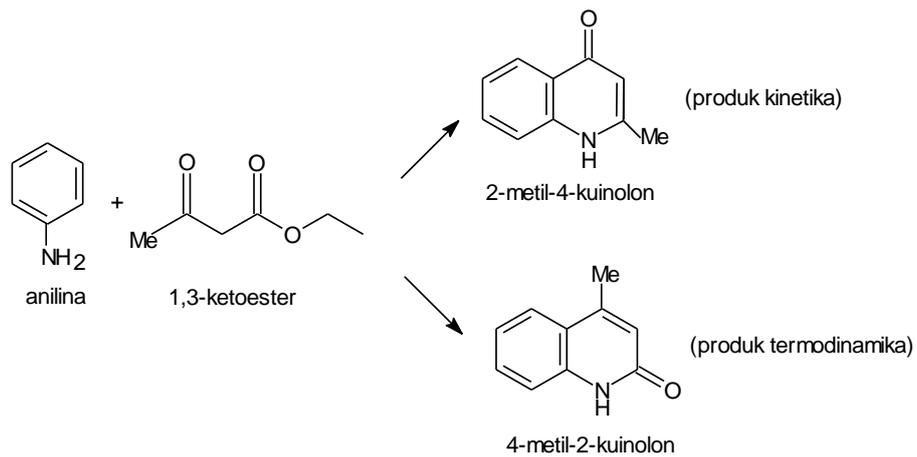
Terdapat cukup banyak metode sintesis untuk memperoleh sistem cincin kuinolina. Metode yang cukup populer adalah proses siklisasi menggunakan turunan benzena tersubstitusi sebagai bahan awal. Pada metode ini, rantai samping dibangun dan proses siklisasi berlangsung pada posisi *ortho* benzena yang bebas dari substituen. Sebagai contoh adalah sintesis Combes, pada sintesis ini anilina direaksikan dengan 1,3-diketon dalam suasana asam.



Proses berlangsungnya reaksi pembentukan cincin kuinolina tersebut dapat dijelaskan melalui mekanisme reaksi berikut ini.



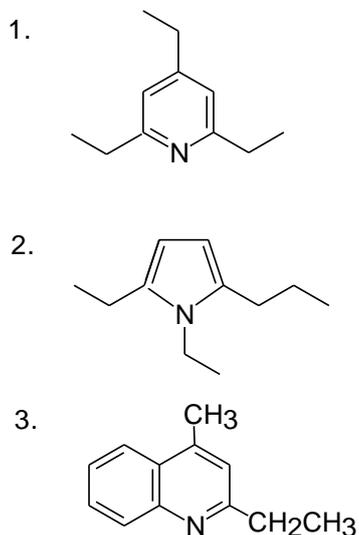
Hal menarik berlangsung bila suatu β -ketoester (1,3-ketoester) digunakan untuk menggantikan 1,3-diketon, yaitu dua produk akan diperoleh. Sebagai contoh, bila digunakan etil asetoasetat (suatu β -ketoester), maka akan diperoleh 2-metil-4-kuinolon atau 4-metil-2-kuinolon. Serangan pada gugus karbonil keton disukai secara kinetik, sehingga 2-metil-4-kuinolon terbentuk pada temperatur kamar. Serangan pada gugus ester yang disukai secara termodinamik terjadi bila reaksi dilakukan pada 110-140 °C. Pada kondisi reaksi dengan suhu tinggi tersebut produk yang diperoleh adalah 4-metil-2-kuinolon.



Cobalah untuk menjelaskan perbedaan proses terbentuknya kedua produk tersebut.

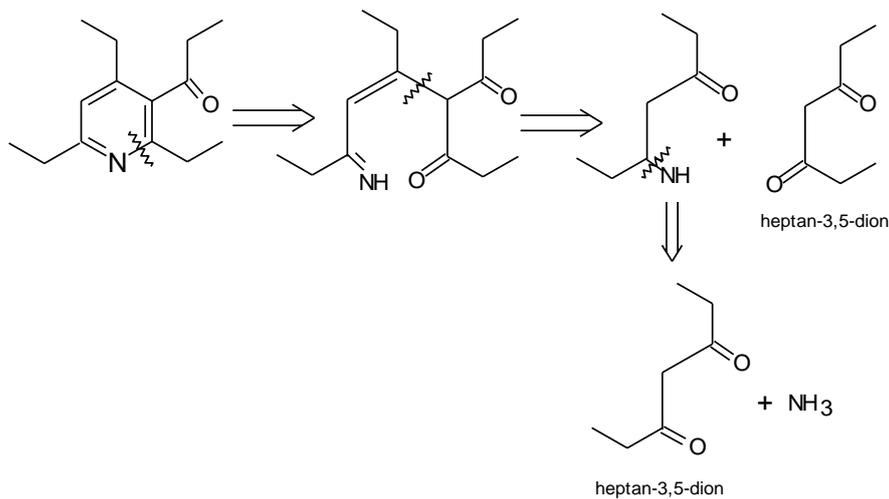
4. Latihan

Tunjukkan bagaimana melakukan sintesis senyawa-senyawa heterosiklis berikut :

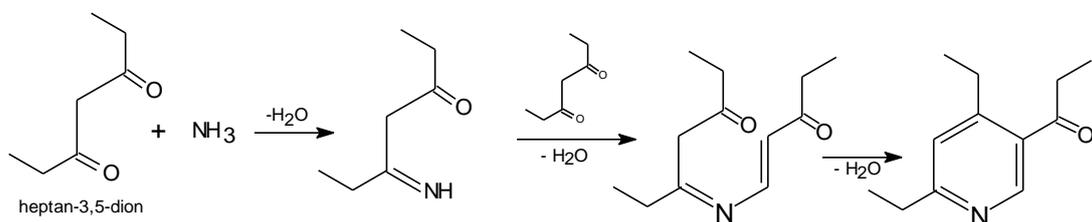


5. Rambu-rambu jawaban latihan

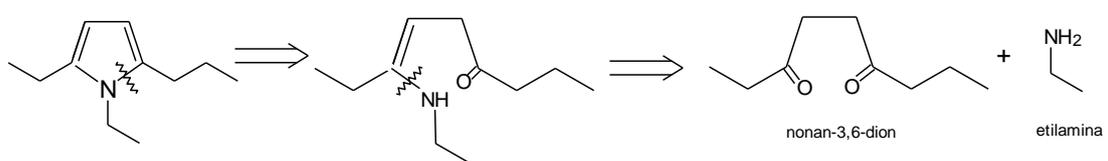
- Untuk mensintesis cincin piridina tersebut dapat dilakukan melalui metode 1,3-dikarbonil. Untuk mengetahui bahan dasar yang diperlukan dapat dilakukan analisis retrosintesis berikut.



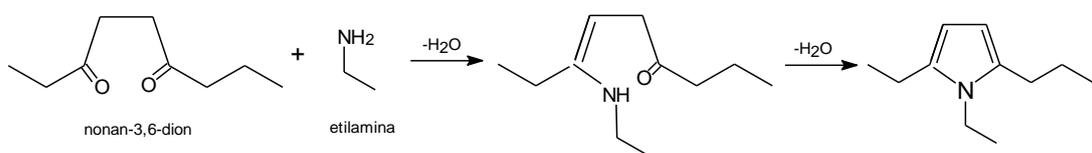
Berdasarkan analisis retrosintesis tersebut dapat diketahui bahwa senyawa 1,3-dikarbonil yang diperlukan adalah heptan-3,5-dion. Dengan demikian sintesis cincin piridina yang dapat dilakukan adalah:



2. Sintesis 1,2-dimetil-5-etilpirola dapat dilakukan melalui metode Paal-Knorr. Penentuan senyawa 1,4-dikarbonil yang merupakan bahan dasar sintesis ini dapat dibantu dengan analisis retrosintesis berikut.

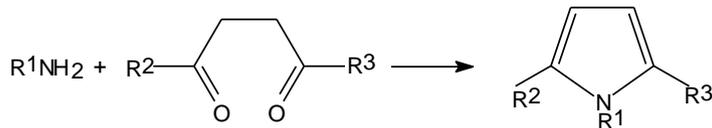


Berdasarkan analisis retrosintesis tersebut dapat ditentukan bahwa nonan-3,6-dion dan etilamina dapat dijadikan bahan dasar sintesis 1,2-dimetil-5-etilpirola. Oleh karena itu, sintesis senyawa pirola tersebut dapat dilakukan dengan cara mereaksikan nonan-3,6-dion dan etilamina sebagai berikut :

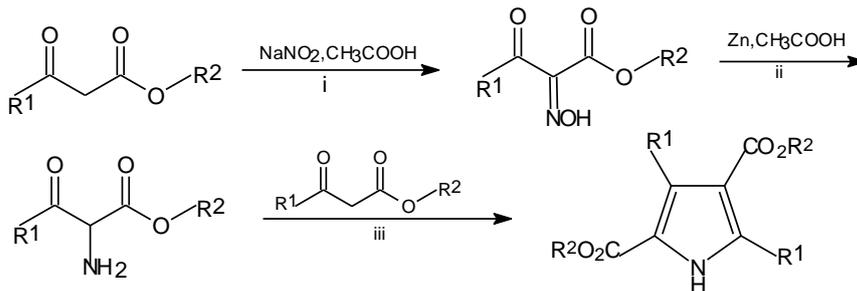


Sintesis sistem cincin pirola dapat dilakukan melalui metode Paal-Knorr dan Knorr. Pada metode Paal-Knorr, bahan dasar yang diperlukan adalah senyawa 1,4-dikarbonil dan amina. Sementara itu, sintesis cincin pirola menggunakan metode Knorr dilakukan menggunakan suatu senyawa 1,3 ketoester (β -ketoester) sebagai bahan dasarnya. Sintesis dilakukan melalui tiga tahap reaksi, yaitu nitrosasi, reduksi, dan siklisasi.

metode Paal-Knorr:

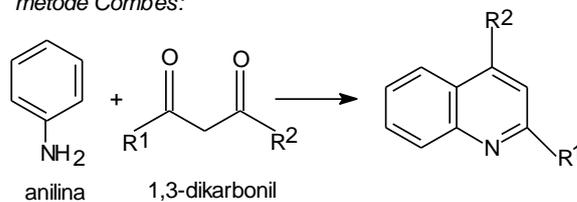


metode Knorr:



Sintesis sistem cincin kuinolina dapat dilakukan menggunakan metode Combes. Pada metode tersebut bahan dasar yang diperlukan adalah anilina dan senyawa 1,3-dikarbonil (dapat berupa 1,3-diketon atau 1,3-ketoester).

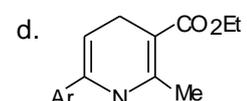
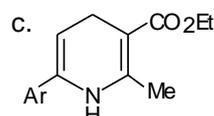
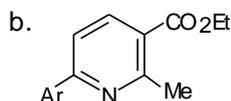
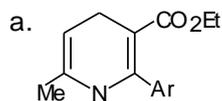
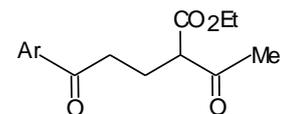
metode Combes:



7. Tes Formatif 3

Petunjuk : Berilah tanda silang (x) pada pilihan jawaban yang paling tepat

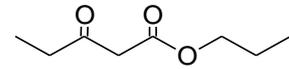
1. Produk yang diperoleh jika ammonia direaksikan dengan adalah



2. Reaksi antara metilamina dengan oktan-3,6-dion menghasilkan

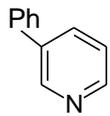
- a. 2,5-dietilpirola.
- b. 2,6-dietilpiridina.
- c. 2,6-dietil-1-metilpiridina.
- d. 2,5-dietil-1-metilpirola.

3. Senyawa heterosiklis yang dapat dihasilkan bila senyawa bereaksi dengan anilin pada suhu tinggi adalah



- a.
- b.
- c.
- d.

4. Pereaksi yang dapat digunakan untuk memperoleh senyawa heterosiklis



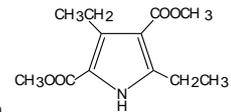
adalah

- a.
- b.
- c.
- d.

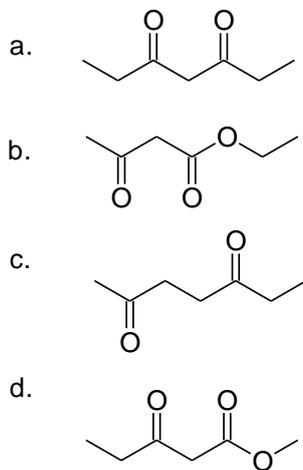
5. Untuk memperoleh 1,2,3,4,5-pentapropilpirola diperlukan propilamina dan

- a. 5,6-dipropildekan-4,7-dion.
- b. 5,6-dipropildekan-4,8-dion.
- c. 5,7-dipropildekan-4,6-dion.
- d. 5,6-dipropilnonan-4,7-dion.

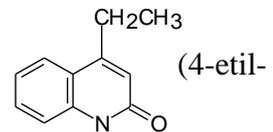
6. Sintesis 2,4-dietilkuinolina dapat dilakukan menggunakan anilin dan
- heptan-2,5-dion.
 - heptan-3,5-dion.
 - heptan-3,4-dion.
 - heptan-2,6-dion.
7. Pernyataan yang benar terkait senyawa 4,4-dietilheptan-3,5-dion adalah
- dapat menghasilkan 2,3,4,5,6-pentaetilpiridina bila direaksikan dengan ammonia.
 - dapat menghasilkan 2,3,4-trietilkuinolina bila direaksikan dengan anilina.
 - dapat menghasilkan 2,5-dietilpirola bila direaksikan dengan ammonia.
 - tidak menghasilkan cincin piridina bila direaksikan dengan ammonia.

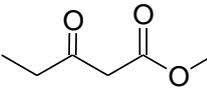
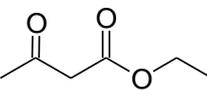


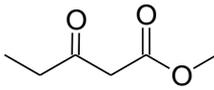
8. Bahan utama yang dapat digunakan untuk memperoleh senyawa adalah

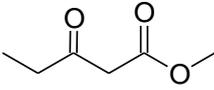


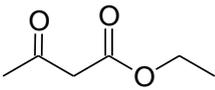
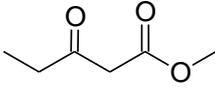
9. Bagaimanakah perbedaan cara sintesis senyawa heterosiklis (4-etil-2-kuinolon) dan (2-etil-4-kuinolon) ?



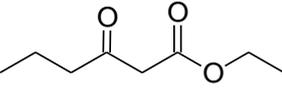
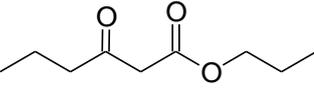
- a. 4-etil-2-kuinolon disintesis dari  dan anilina, sedangkan 2-etil-4-kuinolon disintesis dari  dan anilina

b. Kedua senyawa disintesis dari anilina dan , tetapi 4-etil-2-kuinolon dilakukan pada suhu rendah, sedangkan 2-etil-4-kuinolon pada suhu tinggi.

c. Kedua senyawa disintesis dari anilina dan , tetapi 4-etil-2-kuinolon dilakukan pada suhu tinggi, sedangkan 2-etil-4-kuinolon pada suhu rendah.

d. 4-etil-2-kuinolon disintesis dari  dan anilina, sedangkan 2-etil-4-kuinolon disintesis dari  dan anilina.

10. Tunjukkan perbedaan produk yang diperoleh jika anilin direaksikan dengan

senyawa β -ketoester A, yaitu  dan β -ketoester B, yaitu  pada suhu yang sama !

- Dengan senyawa A menghasilkan 2-etil-4-kuinolon, sedangkan dengan senyawa B menghasilkan 2-propil-4-kuinolon
- Dengan senyawa A menghasilkan 4-etil-2-kuinolon, sedangkan dengan senyawa B menghasilkan 4-propil-2-kuinolon.
- Tidak terdapat perbedaan produk yang diperoleh.
- Dengan senyawa A menghasilkan 4-propil-2-kuinolon, sedangkan dengan senyawa B menghasilkan 2-propil-4-kuinolon.

Cocokkan jawaban Anda dengan Kunci Jawaban Tes Formatif 3 yang terdapat pada bagian akhir modul ini. Hitunglah jumlah jawaban Anda yang benar. Kemudian untuk mengetahui tingkat penguasaan Anda dalam materi Kegiatan Belajar 2 gunakan rumus berikut: Tingkat penguasaan = $\frac{\text{jumlah jawaban benar}}{10} \times 100\%$.

Makna tingkat penguasaan yang Anda capai ;

90% - 100% = baik sekali

80% - 89% = baik

70% - 79% = cukup

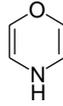
< 70% = kurang

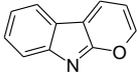
Kalau Anda mencapai tingkat penguasaan 80% ke atas, Anda dapat meneruskan ke Modul 5, tetapi kalau nilai Anda di bawah 80%, Anda harus mengulang Kegiatan Belajar 3, terutama bagian yang belum Anda kuasai.

KUNCI JAWABAN

Tes Formatif 1

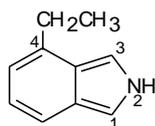
1. **c.** Atom C dan H bukan merupakan heteroatom, sedangkan atom-atom N, S, O, P, atau B dapat menjadi heteroatom.
2. **c.** Struktur pada pilihan c merupakan senyawa heterosiklis aromatis, karena kerangka cincinnya mengandung heteroatom dan bersifat aromatis yang salah satunya ditandai oleh terdapatnya ikatan rangkap terkonyugasi pada sistem cincin. Struktur pada pilihan **a** bukan merupakan heterosiklis karena tidak mengandung heteroatom, tetapi hanya berupa polisiklis. Struktur pada pilihan **b** merupakan senyawa heterosiklis, tetapi tidak bersifat aromatis ditandai oleh tidak terdapatnya ikatan rangkap. Struktur pada pilihan **d** bukan merupakan senyawa heterosiklis karena atom N tidak menyusun kerangka cincin.
3. **b.** Kedua senyawa tersebut mempunyai jenis heteroatom sama (N), sehingga bila diklasifikasikan berdasarkan jenis heteroatom, maka keduanya termasuk satu kelompok, yaitu kelompok senyawa aza.
4. **d.** Nama trivial dari kerangka cincin tersebut adalah indola, dengan substituen fluoro pada posisi 2, dan metil pada posisi 3. Nama-nama pada pilihan lain bukan nama trivial.
5. **d.** 1H-1,2-diazola dan 2H-1,2-diazola merupakan senyawa yang sama, dan bukan pasangan isomer.
6. **d.** Cincin terpadu tersebut mempunyai komponen dasar pirimidina, komponen kedua pirola, dan pelekatan terjadi pada sisi 1,2 pirola dan sisi *a* pirimidina.

7. a. Struktur dari 1-oksia-4-azasikloheksa-2,5-diena adalah  dan struktur 4H-1,4-oksazina identik dengan struktur tersebut.

8. b. Komponen dasar cincin terpadu  adalah yang mengandung heteroatom N, yaitu indola, sedangkan komponen kedua adalah piran. Kedua komponen melekat pada sisi 2,3 piran dan sisi *b* indola. Dengan demikian namanya adalah piro[2,3-*b*]indola.

9. d. Nama lain kafein menurut tatanama trivial adalah 1,3,7-trimetilpurin-2,6-dion (perhatikan sistem penomoran purina pada tabel 4.4), dan menurut tatanama sistematis prefiks-sufiks adalah 1,4,6-trimetilimidazo[4,5-*d*]pirimidin-5,7-dion.

10. b. Nama dari 2H-4-etilisoindola menunjukkan bahwa kerangka dasar cincin adalah isoindola, dengan substituen etil pada posisi 4, dan terdapat sebuah atom jenuh pada nomor 2. Sistem penomoran cincin dimulai dari atom pertama setelah pelekatan, dengan demikian struktur yang benar adalah

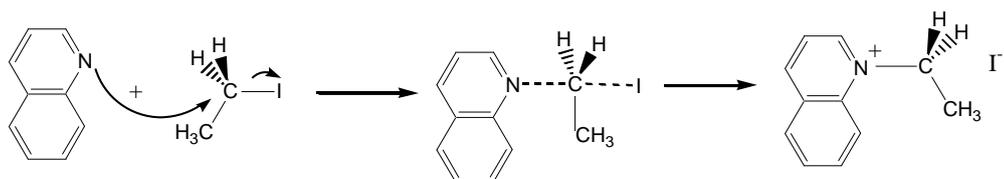


Tes Formatif 2

1. b. Senyawa yang paling cepat bereaksi dengan HCl adalah yang bersifat basa paling kuat. Pirola tidak mempunyai pasangan elektron bebas yang dapat didonorkan sebagai basa, 2-etilpiridina bersifat basa dan kemampuannya mendonorkan pasangan elektron bebas ditingkatkan dengan keberadaan gugus pendorong elektron etil pada posisi 2. Sementara itu, keberadaan gugus metil pada 2-metil pirola tidak banyak membantu kebasaannya, sedangkan keberadaan gugus penarik elektron klor, justru mengurangi sifat kebasaan 2-kloropiridina. Dengan demikian di antara senyawa pirola, 2-etilpiridina, 2-metil pirola, dan 2-kloropiridina yang paling cepat bereaksi dengan HCl adalah 2-etilpiridina.
2. d. Senyawa-senyawa 2-etilpiridina dan 4-etilpiridina seharusnya merupakan produk reaksi substitusi elektrofilik antara piridina dan elektrofil CH_3CH_2^+ ,

akan tetapi cincin piridina yang bermuatan parsial positif terdeaktifkan terhadap serangan elektrofil. Demikian pula halnya dengan 2-bromopiridina yang seharusnya merupakan produk reaksi substitusi nukleofilik, tidak dapat terbentuk karena nukleofil Br^- tidak cukup kuat untuk mengusir H^+ . Reaksi piridina dengan etilbromida berlangsung pada N piridina menghasilkan N-etilpiridinium bromida.

3. **c.** Reaksi-reaksi pada butir a, b, dan d merupakan reaksi substitusi elektrofilik, sedangkan reaksi pada butir c merupakan reaksi substitusi nukleofilik (nukleofilnya = NH_2). Cincin pirola bermuatan parsial negatif, sehingga terdeaktivasi terhadap substitusi nukleofilik. Oleh karena itu reaksi c tidak berlangsung.
4. **a.** Reaksi sulfonasi merupakan reaksi substitusi elektrofilik. Reaksi tersebut akan makin lambat berlangsung pada cincin pirola yang makin bermuatan positif. Keberadaan gugus penarik elektron akan membuat cincin bermuatan parsial positif, makin kuat makin positif, dan sebaliknya. Di antara gugus NO_2 , COCH_3 , NH_2 , CH_3 yang merupakan gugus penarik elektron paling kuat adalah NO_2 . Dengan demikian reaksi sulfonasi akan berlangsung paling lambat pada 2-nitropirola.
5. **a.** Reaksi substitusi elektrofilik brominasi pada kuinolina berlangsung pada cincin yang lebih kaya elektron, yaitu cincin tanpa nitrogen. Posisi yang paling disukai adalah posisi 5 atau 8. Dengan demikian produk brominasi kuinolina adalah 5-bromokuinolina.
6. **b.** Bagian yang mengandung N pada kuinolina bersifat sebagai nukleofil. Oleh karena itu dengan etil iodida dapat bereaksi substitusi nukleofilik, yaitu iodida pada etiliodida disubstitusi oleh kuinolina. Produk reaksi adalah suatu garam kuarterner N-etilkuinolinium iodida.

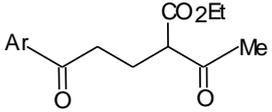


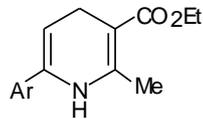
7. **d.** Pada senyawa tersebut, gugus fenil mensubstitusi H pada posisi 2. Hal ini hanya dapat terjadi melalui reaksi substitusi nukleofilik mengingat bagian cincin yang mempunyai N akan bermuatan parsial positif. Reaksi tersebut

membutuhkan Ph^- (C_6H_5^-) sebagai nukleofil. Di antara keempat pilihan pereaksi yang disediakan soal, hanya fenillitium yang dapat menyediakan nukleofil C_6H_5^- .

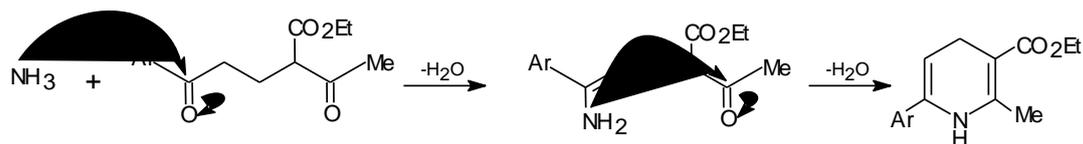
8. **c.** Pada nikotina terdapat struktur heterosiklis piridina dan pirolidina, karenanya mempunyai sifat-sifat mirip keduanya. Reaksi substitusi elektrofilik sulit berlangsung pada cincin piridina, karenanya sulfonasi dan alkilasi Friedel Craft sulit berlangsung. Cincin piridina pada nikotina juga bersifat basa, sehingga seharusnya dapat bereaksi dengan asam HCl. Cincin piridina pada nikotina aktif terhadap reaksi substitusi nukleofilik, karenanya nikotina akan bereaksi dengan sodamida terutama pada posisi 6. Pada posisi 2 substitusi nukleofil NH_2^- lebih sulit berlangsung karena terhalang gugus tetangga yang lebih besar.
9. **d.** Fenomena produk reaksi yang dikontrol termodinamika dan kinetika pada kuinolina hanya ditemukan pada reaksi sulfonasi. Pada nitration atau bromination hal tersebut tidak ditemukan, sehingga jawaban a dan c tidak benar. Senyawa A adalah produk kontrol termodinamika reaksi sulfonasi kuinolina, sedangkan senyawa B adalah produk kontrol kinetika reaksi sulfonasi kuinolina. Jadi senyawa A adalah asam 6-kuinolinsulfonat, sedangkan senyawa B adalah asam 8-kuinolinsulfonat.
10. **b.** Pada vitamin B3 terdapat gugus penarik elektron CONH_2 . Keberadaan gugus tersebut menambah muatan parsial positif cincin vitamin B3. Dengan demikian laju reaksi bromination yang memerlukan cincin yang kaya elektron akan lebih lambat pada vitamin B3. Sebaliknya dengan reaksi substitusi nukleofilik seperti reaksi dengan t-butillitium akan lebih cepat pada vitamin B3. Pada reaksi asam-basa dan N-alkilasi, N pada cincin menyumbangkan pasangan elektron bebas, sehingga keberadaan gugus penarik elektron akan memperlemah kemampuan N untuk menyumbangkan elektron. Dengan demikian kedua reaksi tersebut akan berlangsung lebih lambat pada vitamin B3.

Tes Formatif 3

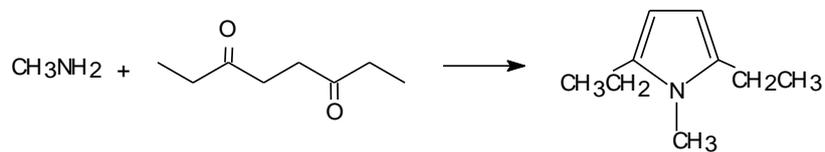
- 1.c. Senyawa  adalah suatu senyawa 1,5-dikarbonil yang bila direaksikan dengan ammonia, sesuai metode Hantzsch dapat menghasilkan

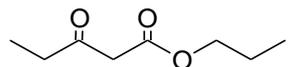


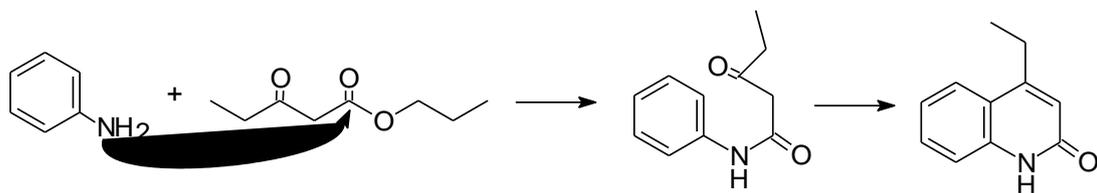
melalui proses berikut:

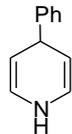


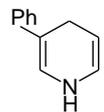
2. d. Sesuai metode Paal-Knorr, metilamina dan oktan-3,6-dion (suatu senyawa 1,4-dikarbonil) bereaksi menghasilkan 2,5-dietil-1-metilpirola sesuai persamaan reaksi berikut:



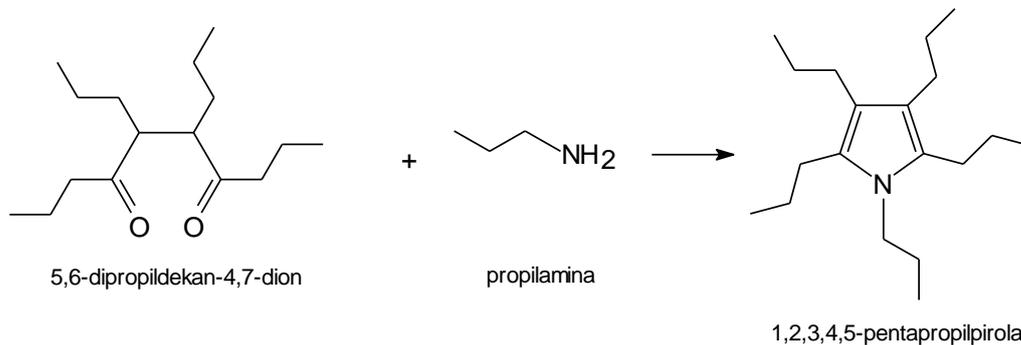
3. b. Reaksi anilin dan senyawa 1,3-ketoester  pada suhu tinggi akan menghasilkan senyawa 4-etil-2-kuinolon sebagai produk kontrol termodinamika.



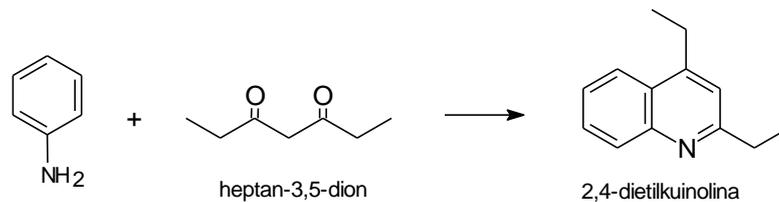
4. c. Pereaksi pada pilihan a menghasilkan , pereaksi pada pilihan b

menghasilkan , dan reaksi pada pilihan c tidak berlangsung.

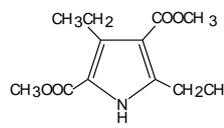
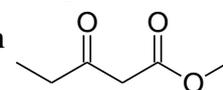
5. a. Untuk memperoleh 1,2,3,4,5-pentapropilpirola diperlukan propilamina dan 5,6-dipropildekan-4,7-dion sesuai persamaan reaksi berikut :

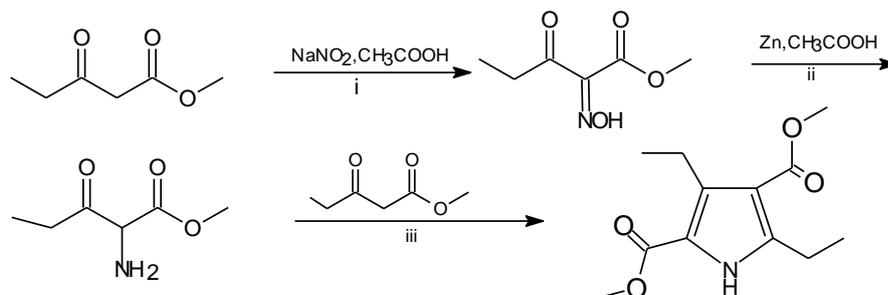


6. b. Sintesis 2,4-dietilkuinolina dapat dilakukan menggunakan anilin dan pentan-3,5-dion, sesuai persamaan reaksi berikut :



7. d. Senyawa 4,4-dietilheptan-3,5-dion adalah suatu senyawa 1,3-dikarbonil yang tidak mempunyai H α , sehingga tidak dapat bereaksi dengan ammonia atau anilin, baik untuk menghasilkan cincin piridina maupun kuinolina.

8. d. Untuk memperoleh  dapat dilakukan menggunakan metode Knorr yang bahan utamanya adalah . Rangkaian reaksinya adalah



9. c. Kedua senyawa tersebut merupakan hasil reaksi antara anilin dengan suatu β -ketoester. Serangan N dari anilin pada gugus karbonil keton yang menghasilkan

2-etil-4-kuinolon, disukai secara kinetik sehingga dapat dilakukan pada suhu rendah, sedangkan serangan N anilin pada gugus karbonil ester yang menghasilkan 4-etil-2-kuinolon, hanya dapat dilakukan pada suhu tinggi.

10. c. Pada suhu yang sama keduanya dapat menghasilkan produk yang sama, yaitu pada suhu tinggi, sama-sama menghasilkan 4-propil-2-kuinolon, sedangkan pada suhu rendah sama-sama menghasilkan 2-propil-4-kuinolon. Reaksi antara anilin dan β -ketoester tidak dipengaruhi oleh jenis gugus esternya.