

## SYNTHESIS OF 6-NITRO VERATRYL ALCOHOL AND 6-NITRO VERATRALDOXIM FROM VANILIN AS INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF C-9154 ANTIBIOTIC DERIVATIVES

Sintesis 6-Nitro Veratril Alkohol dan 6-Nitro Veratraldoksिम dari Vanilin sebagai Senyawa Antara dalam Pembuatan Turunan Antibiotik C-9154

Jumina, Undri Rastuti, Sabirin Matsjeh

Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences  
Gadjah Mada University, Yogyakarta

### ABSTRACT

The synthesis of 6-nitro veratryl alcohol and 6-nitro veratraldoxim from vanilin which was required as intermediates for the preparation of C-9154 antibiotic derivatives was carried out. C-9154 antibiotic is a sufficiently potent antibiotic, but so far this is produced only in low yields through microbiological processes.

The reaction steps performed were (1) methylation of vanilin, (2) nitration of the methylation product, (3) reduction of the corresponding nitro compound and (4) reaction of the nitration product with HO-NH<sub>2</sub>.HCl. Methylation of vanilin was conducted using dimethylsulfate and NaOH at 60 °C for 2 hours. Nitration of the methylation product was performed in 2 methods, i.e. using neat HNO<sub>3</sub> and using a mixture of HNO<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> both at 5 °C for 2 hours. Reduction of the nitration product was conducted using NaBH<sub>4</sub> either at room temperature and at reflux. Reaction of the nitration product with HO-NH<sub>2</sub>.HCl was carried out in ethanol 95% at 50 °C for 2 hours. The products were analyzed by means of TLC, GC, IR, <sup>1</sup>H NMR and GC-MS spectrometers.

The methylation of vanilin gave 87.7% yield of veratraldehyde which was found as a white crystal (m.p 43 °C). The nitration of veratraldehyde produced 6-nitro veratraldehyde observed as a yellow crystal having of m.p. 130 °C. Nitration using neat HNO<sub>3</sub> gave a smaller yield (50.35%) of 6-nitro veratraldehyde than nitration with a mixture of HNO<sub>3</sub> and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (93.63%). Reduction of 6-nitro veratraldehyde using NaBH<sub>4</sub> at room temperature and at reflux afforded 6-nitro veratryl alcohol which was found as brown crystal (m.p 123-127 °C) respectively in 13.47% and 56.61%. This reduction also produced 6-amino veratryl alcohol and 3,4-dimethoxy benzoic acid as by products. 6-Nitro veratraldehyde reacts with HO-NH<sub>2</sub>.HCl to give 6-nitro veratraldoxim in 48.27% yield.

**Keywords:** antibiotics, veratril alcohol, veratraldoxim vanilin

### PENDAHULUAN

Vanilin berasal dari bahasa Spanyol yaitu "Vania" yang berarti selubung atau sarung dan "Illa" yang berarti kecil [1]. Pada awalnya vanilin ini diperoleh dari buah *Vanilla planifolia*, Andr. Tanaman ini termasuk famili *orchidaceae* dan mengandung vanilin 2-3%. Vanilin juga terdapat pada kemenyan, perubalsem, tolubalsem dan gula bit [2]. Vanilin dapat disintesis dari bahan guaiakol, protokhathekualehid, eugenol, dan safrol [3]. Lampman dkk. [4] telah melakukan pembuatan vanilin dari eugenol dan dari serbuk gergaji kayu pinus, sedangkan Sohilit [5] dan Theresia [6] juga telah melakukan pembuatan vanilin masing-masing dari eugenol dan degradasi kurkumin.

Vanilin banyak dipergunakan sebagai bahan pewangi dalam sabun, kembang gula es krim dan bahan makanan lain. Selain itu, vanilin juga digunakan untuk menutupi rasa bau yang tidak enak misalnya pada karet, obat-obatan dan banyak yang digunakan sebagai bahan parfum [1].

Salah satu upaya memanfaatkan vanilin adalah untuk membuat turunan antibiotik C-9154. Antibiotik C-9154 pertama kali ditemukan oleh Hasegawa melalui isolasi *Streptomyces Inhigakhiensis* [7]. Jumina [8] telah melakukan sintesis turunan antibiotik C-9154 tersebut dari lignin. Sintesis dilakukan melalui senyawa 4-etoksi-3-metoksi-benzaldoksım dan 4-etoksi-3-metoksibenzil alkohol.

Pada penelitian ini, mula-mula dilakukan dengan cara memproteksi gugus hidroksi (-OH)

pada vanilin menjadi veratraldehid melalui reaksi metilasi. Metilasi dilakukan berdasarkan sintesis eter Williamson [9]. Veratraldehid selanjutnya dinitrasi menggunakan asam nitrat dan campuran asam nitrat-asam sulfat sehingga terjadi reaksi substitusi elektrofilik menghasilkan 6-nitro veratraldehid [10]. Reduksi terhadap gugus aldehid dilakukan dengan menggunakan  $\text{NaBH}_4$  [11] menghasilkan 6-nitro veratril alkohol. Dari reaksi hidrosilamin terhadap aldehid akan menghasilkan senyawa oksim [10].

Secara keseluruhan metode pembuatan turunan antibiotik C-9154 dengan gugus nitro yang akan diterapkan adalah seperti dalam skema pada gambar 1.

Namun demikian di dalam penelitian ini hanya dilakukan percobaan hingga tahap pembuatan 6-nitro veratril alkohol dan 6-nitro veratraldoksिम.

**METODE**

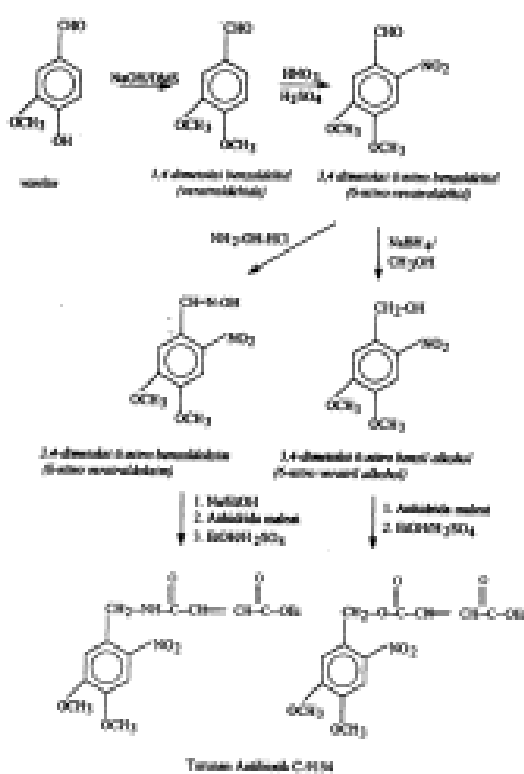
**Metilasi vanilin**

Vanilin 10 g (0,065 mol) dalam 25 mL air panas dimasukkan ke dalam labu leher tiga kapasitas 250 mL. Ke dalam labu leher tiga ditambahkan 24 mL larutan NaOH yang terbuat dari 9,8 g (0,25 mol) NaOH pelet dan 50 mL air. Campuran dipanaskan dan dijaga pada temperatur 60°C serta ditambahkan dimetil sulfat sebanyak 9,2 mL (0,09

mol) tetes demi tetes sambil dilakukan pengadukan. Penambahan terakhir dari dimetil sulfat tersebut menunjukkan campuran reaksi bersifat asam.

Setelah pemanasan 45 menit dari tetesan dimetil sulfat terakhir, selanjutnya ditambahkan lagi 2,6 mL dimetil sulfat. Sepuluh menit kemudian ditambahkan 6 mL larutan NaOH tetes demi tetes. Demikian, secara bergantian penambahan larutan NaOH dan dimetil sulfat dilakukan 2 kali lagi, sehingga total dimetil sulfat yang ditambahkan sebanyak 16,8 mL (22,4 g; 0,18 mol). Penambahan reagen terakhir ke dalam campuran reaksi adalah 8 mL larutan NaOH.

Pemanasan dihentikan setelah 15 menit dari penambahan terakhir larutan NaOH. Campuran selanjutnya didinginkan dengan cepat hingga temperatur 25°C. Ekstraksi terhadap campuran dilakukan dengan menggunakan kloroform (3x30 mL), lapisan organik dicuci dengan air (2x50 mL), dikeringkan dengan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrous dan disaring dengan kertas saring. Kloroform diuapkan dengan evaporator sampai diperoleh cairan kental. Cairan kental dituangkan ke dalam cawan porselin dan didiamkan dalam keadaan terbuka hingga terbentuk kristal. Kristal diidentifikasi dengan KLT. Analisis struktur dilakukan dengan spektrometer IR,  $^1\text{H}$  NMR dan GC-MS.



Gambar 1 Skema reaksi pembentukan antibiotik C-9154

## Nitrasi veratraldehid

### Nitrasi veratraldehid dengan asam nitrat

Asam nitrat (12,6 g; 0,194 mol) dimasukkan ke dalam labu leher tiga. Setelah labu didinginkan veratraldehid (5 g; 0,03 mol) dimasukkan secara bertetes-tetes disertai pengadukan. Temperatur campuran dijaga kurang lebih 5°C. Setelah 2 jam pengadukan, campuran didiamkan pada temperatur kamar selama semalam. Kemudian campuran dituang ke dalam gelas beker 1 L yang berisi pecahan es sambil dilakukan pengadukan. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin dan dikeringkan dalam desikator. Hasil yang telah kering kemudian dianalisis dengan menggunakan spektrometer IR, <sup>1</sup>H NMR dan GC-MS.

### Nitrasi veratraldehid dengan campuran asam nitrat dan asam sulfat

Asam sulfat pekat (1,67 g; 0,017 mol) dimasukkan ke dalam labu leher tiga. Setelah itu dimasukkan asam nitrat (12,6 g; 0,194 mol) secara bertetes-tetes melalui corong penetes dengan disertai pengadukan, temperatur campuran dipertahankan kurang lebih 5°C. Veratraldehid (5 g; 0,03 mol) ditambahkan sambil tetap diaduk hingga total waktu pengadukan selama 2 jam dihitung dari penambahan terakhir veratraldehid. Campuran selanjutnya didiamkan pada temperatur kamar selama satu malam.

Campuran hasil pendiaman dituang ke dalam gelas beker 1 L yang telah berisi pecahan es sambil dilakukan pengadukan. Endapan yang terbentuk disaring, dicuci dengan air dingin, dikeringkan dalam desikator. Analisa hasil reaksi dilakukan dengan menggunakan spektrometer IR, <sup>1</sup>H NMR dan GC-MS.

## Reduksi 6-nitro veratraldehid

### Reduksi 6-nitro veratraldehid dengan NaBH<sub>4</sub> pada temperatur kamar

6-Nitro veratraldehid (1 g; 4,74 mmol) dan 20 mL metanol dimasukkan ke dalam labu alas bulat. Ke dalam campuran ditambahkan NaBH<sub>4</sub> (0,36 g; 9,6 mmol) sambil diaduk, pengadukan dilanjutkan hingga semalam. Kemudian ke dalam campuran ditambahkan 10 mL air dan diekstrak dengan kloroform (3,25 mL). Lapisan organik dicuci dengan air (3x25 mL), dipisahkan, dikeringkan dengan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrous dan disaring. Kloroform diuapkan dengan evaporator. Analisa hasil dilakukan dengan spektrometer IR, <sup>1</sup>H NMR dan GC-MS.

### Reduksi 6-nitro veratraldehid dengan NaBH<sub>4</sub> pada temperatur refluks

6-Nitro veratraldehid (1 g; 4,74 mmol) dan campuran pelarut etanol : THF (20 mL; 1:1 v/v) dimasukkan ke dalam labu alas bulat leher tiga. Campuran kemudian ditambah NaBH<sub>4</sub> (0,36 g; 9,6 mmol) dan direfluks selama 4 jam. Campuran didinginkan dan pelarut diuapkan dengan evaporator. Residu ditambah 25 mL air dan diekstraksi dengan kloroform (3x25 mL), kemudian dicuci dengan air (3x25 mL), dipisahkan, ditambah Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrous, disaring dan kloroform diuapkan. Analisis hasil dilakukan dengan spektrometer IR, <sup>1</sup>H NMR dan GC-MS.

### Sintesis 6-nitro veratraldoksim

6-Nitro veratraldehid (1 g; 4,74 mmol) dimasukkan dalam labu alas bulat yang berisi etanol hangat 95% (4 mL) sambil diaduk sampai larut. Kemudian kedalamnya ditambahkan hidrosilamin hidroklorida (0,43 g; 6,11 mmol) dalam air hangat (2 mL). Ke dalam campuran ditambahkan secara bertetes NaOH (0,3 g; 7,5 mmol) dalam 2 mL hangat. Campuran ddiaduk selama kurang lebih 2 jam pada temperatur 50°C, kemudian ditambahkan air dingin (25 mL) sambil diaduk selama 30 menit. Endapan yang terbentuk disaring dan dikeringkan. Analisis hasil dilakukan dengan spektrometer IR, <sup>1</sup>H NMR dan GC-MS.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Metilasi Vanilin

Hasil metilasi ini adalah 3,4-dimetoksi benzaldehida atau disebut veratraldehid. Veratraldehid yang diperoleh berupa kristal jarum berwarna putih dan titik lebur 43°C (literatur 43-44°C) dengan rendemen 87,7%.

Spektra IR veratraldehid menunjukkan bahwa gugus karbonil aldehyd berada pada serapan 1681 cm<sup>-1</sup>. Keberadaan gugus aldehyd diperkuat oleh dua serapan yang berasal dari vibrasi rentangan (*stretching*) C-H aldehyd, yaitu 2841 cm<sup>-1</sup> dan 2725 cm<sup>-1</sup>. Tidak munculnya serapan lebar pada daerah sekitar 3100 cm<sup>-1</sup> menunjukkan bahwa gugus OH sudah tidak ada. Hal ini membuktikan bahwa metilasi telah berhasil.

Pada spektra <sup>1</sup>H NMR hasil metilasi ada 3 jenis proton. Puncak pertama (singlet; δ = 9,8 ppm; 1 H aldehyd), puncak kedua (multiplet; δ = 6,8-7,5 ppm; 3 H benzena) dan puncak ketiga (singlet, δ = 4,0 ppm, 6 H metoksi).

Berdasarkan pada kromatogram kadar veratraldehid adalah 100% dan pada spektra massa menunjukkan puncak dasar (*base peak*) pada m/z

166 yang sekaligus merupakan ion molekuler dan sesuai dengan berat molekul veratraldehid.

### **Nitrasi Veratraldehid (sintesis 6-nitro veratraldehid)**

#### ***Nitrasi veratraldehid dengan asam nitrat***

Hasil nitrasi ini adalah senyawa 6-nitro veratraldehid yang berbentuk kristal, berwarna kuning dan mempunyai titik lebur 130°C (Literatur 132-133°C). Rendemen yang diperoleh pada sintesis ini adalah 50,35%.

Spektra IR hasil nitrasi veratraldehid dengan HNO<sub>3</sub> menunjukkan adanya gugus karbonil aldehyd pada serapan 1685 cm<sup>-1</sup>. Keberadaan gugus ini diperkuat oleh serapan pada 2852 cm<sup>-1</sup>. Munculnya serapan yang tajam pada 1523 cm<sup>-1</sup> dan 1332 cm<sup>-1</sup> menunjukkan adanya gugus nitro.

Spektra <sup>1</sup>H NMR hasil nitrasi veratraldehid dengan HNO<sub>3</sub> tampak adanya 3 jenis proton. Puncak pertama (singlet, δ = 10,2 ppm, 1 H aldehyd), puncak kedua (doublet, δ = 7,5-8,0 ppm, 2 H dari benzena), sedangkan puncak ketiga (singlet, λ = 4,0 ppm, 6 H metoksi).

#### ***Nitrasi veratraldehid dengan campuran asam nitrat dan asam sulfat***

Hasil nitrasi ini adalah senyawa 6-nitro veratraldehid. Senyawa ini berbentuk kristal, berwarna kuning dan mempunyai titik lebur 130°C (Literatur 132-133°C). Rendemen yang diperoleh dengan cara ini adalah 93,63%.

Spektra IR dan <sup>1</sup>H NMR hasil nitrasi veratraldehid dengan HNO<sub>3</sub> dan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ternyata mempunyai kemiripan dengan spektra IR dan <sup>1</sup>H NMR hasil nitrasi veratraldehid dengan HNO<sub>3</sub>. Berdasarkan data spektra IR dan <sup>1</sup>H NMR dapat disimpulkan bahwa nitrasi veratraldehid dengan menggunakan asam nitrat maupun campuran asam nitrat - asam sulfat sebagai pereaksi nitrasi telah menghasilkan senyawa 6-nitro veratraldehid. Hal ini didukung oleh hasil analisa dengan GC-MS.

Pada kromatogram menunjukkan kadar 6-nitro veratraldehid 100% dan pada spektra massa menunjukkan puncak dasar (*base peak*) pada m/z 51 dan ion molekuler yang menunjukkan berat molekul 6-nitro veratraldehid adalah pada m/z 211.

### **Reduksi Aldehyd (Sintesis 6-nitro veratril alkohol)**

#### ***Reduksi aldehyd pada temperatur kamar***

Dalam reduksi ini diperoleh alkohol yang berupa kristal berwarna coklat. Kristal ini mempunyai titik lebur 127°C. Rendemen kasar hasil reduksi ini 34,2%.

Spektra IR hasil reduksi aldehyd pada temperatur kamar menunjukkan munculnya gugus -OH pada serapan 3448 cm<sup>-1</sup>. Keberadaan gugus OH ini didukung oleh hilangnya serapan gugus karbonil (1685 cm<sup>-1</sup>) dari senyawa bahan dasar. Selanjutnya, munculnya serapan pada 1465 cm<sup>-1</sup> yang merupakan serapan dari gugus metilen (-CH<sub>2</sub>-) menunjukkan bahwa telah terjadi perubahan gugus aldehyd menjadi alkohol.

Spektra <sup>1</sup>H NMR hasil reduksi aldehyd pada temperatur kamar tampak adanya 6 jenis proton. Puncak pertama (singlet, λ = 7,7 ppm) dan puncak kedua (singlet, λ = 7,4 ppm) merupakan resonansi dari 2 proton pada benzena. Puncak ketiga (singlet, λ = 5,5 ppm, 1 H dari -OH), puncak keempat (singlet, λ = 4,9 ppm, 2 H dari metilen) dan puncak kelima (singlet, λ = 4,0 ppm, 6 H metoksi).

Berdasarkan kromatogram kadar 6-nitro veratril alkohol 39,38%, sehingga rendemen bersih 6-nitro veratril alkohol yang diperoleh adalah 13,47%. Spektra massa menunjukkan puncak dasar pada m/z 136 dan ion molekuler yang menunjukkan berat molekul 6-nitro veratril alkohol adalah 213.

Pada kromatogram hasil reduksi ini terdapat 2 puncak sebagai hasil samping. Puncak pertama (23,32%) dengan m/z = 183 yang diperkirakan adalah 6-amino veratril alkohol. Sedangkan puncak kedua (37,30%) adalah 3,4 dimetoksi 6-nitro benzoat dengan m/z = 228.

#### ***Reduksi aldehyd pada temperatur reflus***

Dalam reduksi ini diperoleh alkohol yang berupa kristal berwarna coklat dengan titik lebur 130°C. Rendemen kasar hasil reduksi tersebut adalah 67,13%.

Spektra IR dan <sup>1</sup>H NMR hasil reduksi aldehyd pada temperatur reflus ternyata mempunyai kemiripan dengan spektra IR dan <sup>1</sup>H NMR hasil reduksi aldehyd pada temperatur kamar. Spektra IR hasil reduksi aldehyd pada temperatur reflus menunjukkan adanya gugus -OH pada serapan 3448 cm<sup>-1</sup>. Vibrasi rentangan metilen asimetris muncul pada 2923 cm<sup>-1</sup>. Spektra <sup>1</sup>H NMR hasil reduksi aldehyd pada temperatur reflus menunjukkan adanya 5 macam proton yang sesuai dengan senyawa yang diharapkan, yaitu 6-nitro veratril alkohol.

Kromatogram hasil reduksi aldehyd pada temperatur reflus menunjukkan adanya 2 puncak yang dominan. Puncak pertama (t<sub>R</sub> = 29,598) yang diduga merupakan asam karboksilat dan puncak kedua (t<sub>R</sub> = 36,152) dengan kadar 84,17% adalah 6-nitro veratril alkohol. Dari hasil analisis IR, <sup>1</sup>H NMR dan GC dapat disimpulkan bahwa reduksi 6-nitro veratraldehid dengan pereaksi NaBH<sub>4</sub> pada temperatur reflus menghasilkan senyawa 6-nitro

veratril alkohol. Dengan menggabungkan besarnya kadar dan rendemen kasar, maka rendemen bersih 6-nitro veratril yang dihasilkan adalah 56,61%.

### Sintesis 6-Nitro Veratraldoksिम

Hasil yang diperoleh dalam sintesis ini berupa kristal berwarna kuning tua dengan titik lebur 150°C. Rendemen yang diperoleh sebesar 59,89%.

Spektra IR hasil adisi 6-nitro veratraldehid dengan H<sub>2</sub>N-OH-HCl menunjukkan adanya gugus -OH pada serapan 3452 cm<sup>-1</sup>. Serapan 1569 cm<sup>-1</sup> menunjukkan ikatan -C=C- aromatis. Hilangnya serapan karbonil pada 1685 cm<sup>-1</sup> dan munculnya serapan C=N pada 1438 cm<sup>-1</sup> menunjukkan bahwa aldehid telah bereaksi membentuk oksim.

Spektra <sup>1</sup>H NMR hasil reaksi adisi 6-nitro veratraldehid dengan H<sub>2</sub>N-OH-HCl menunjukkan adanya 4 macam proton. Puncak pertama (singlet, λ = 9,2 ppm, 1 H dari oksim), puncak kedua (doublet, λ = 7,7 dan 8 ppm, 2 H dari benzena). Puncak ketiga (singlet, λ = 4,4 ppm, 6 H dari metoksi), sedangkan puncak keempat (singlet, λ = 3,5 ppm, 1 H dari metilen). Dari hasil analisa IR dan <sup>1</sup>H NMR dapat diketahui bahwa reaksi adisi 6-nitro veratraldehid dengan H<sub>2</sub>N-OH.HCl menghasilkan senyawa 6-nitro veratraldoksिम.

Kromatogram menunjukkan bahwa kadar 6-nitro veratraldoksिम adalah 80,59%. Jika digabung dengan rendemen kasar (59,89%), maka rendemen bersih yang diperoleh adalah 48,27%.

### KESIMPULAN

Metilasi terhadap vanilin dengan menggunakan dimetil sulfat dan NaOH pada temperatur 60°C menghasilkan veratraldehid dengan rendemen sebesar 87,7%. Sintesis 6-nitro veratraldehid dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu mereaksikan langsung antara veratraldehid dengan asam nitrat atau mereaksikan veratraldehid dengan campuran asam nitrat dan asam sulfat. Rendemen masing-masing cara tersebut adalah 50,35% dan 93,63%.

Sintesis 6-nitro veratril alkohol dapat dilakukan melalui reduksi 6-nitro veratraldehid dengan NaBH<sub>4</sub>. Reduksi pada temperatur refluks memberikan hasil yang lebih besar (56,61%) dibandingkan reduksi pada temperatur kamar (13,47%). Pada reduksi 6-nitro veratraldehid dengan NaBH<sub>4</sub> juga diperoleh hasil samping berupa 6-amino veratril alkohol dan asam 3,4 dimetoksi 6-nitro benzoat.

Sintesis 6-nitro veratraldoksिम dapat dilakukan melalui reaksi adisi nukleofilik hidroksilamin hidroklorida terhadap 6-nitro veratraldehid. Pada sintesis ini diperoleh rendemen bersih sebesar 48,27%.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Kirk, R.G., and Othmer, D.F., 1953, *Encyclopedia of Chemical Technologi*, Vol.10, 14, The Interscience Encyclopedia Inc., New York, 245.
2. Soekarja, T.G., 1965, *Vanilin (Vanillium)*, Thesis, Bagian Farmasi, ITB, Bandung
3. Bedoukian, P.Z., 1951, *Perfumery Synthesis and Isolates*, D. Van Nostrand Company Inc., New York.
4. Lampmann, G.M., Andrews, J., Bratz, W., Hanssen, O., Kelley, K., Perry, D., and Ridgeway, A., 1977, The Preparation of Vanilin from Eugenol and Sawdust, *J. Chem. Educ.*, 54 (12), 776-778.
5. Sohilit, H.J., 1990, *Pembuatan Vanilin dari Eugenol*, Thesis, Program Studi Kimia UGM, Yogyakarta.
6. Theresia, U.H., 1999, *Penggunaan Adsorben Kanji Untuk Pemisahan Kurkumin dari Kunyit melalui Kolom Kromatografi dan Pembuatan Vanilin melalui Degradasi Kurkumin*, Skripsi Sarjana FMIPA UGM, Yogyakarta.
7. Hasegawa, J., 1975, A New Antibiotic C-9154, *J. Antibiotics*, 28 (9), 713-717.
8. Jumina, 2000, *Pemanfaatan Lignin dari Limbah Industri Kertas dan Serbuk Gergaji untuk Pembuatan Turunan Antibiotik C-9154*, Laporan Penelitian, UGM, Yogyakarta.
9. Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S., 1986, *Organic Chemistry*, diterjemahkan oleh Pudjaatmaka, A.H., 1992, Kimia Organik, Jilid 2, Edisi Ketiga, Penerbit Erlangga, Jakarta.
10. Norman, R.O.C., 1978, *Principles of Organic Synthesis*, second edition, John Wiley and Sons, New York.
11. Sykes, P., 1976, *A Guide Book to Mechanism in Organic Chemistry*, diterjemahkan oleh Hartomo, A.J., 1984, *Penuntun Mekanisme Reaksi Kimia Organik*, PT Gramedia, Jakarta.