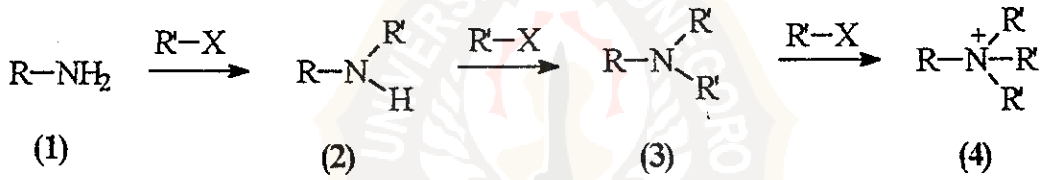
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Beberapa Sintesis Amina Tersier

Beberapa metode sintesis senyawa amina tersier telah dikenal dan dipublikasikan di literatur, dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Metode klasik, yaitu alkilasi langsung amina primer atau amina sekunder menghasilkan amina tersier. Namun metode ini tidak menghasilkan produk secara kuantitatif, mengingat reaksi tidak dapat dihentikan, dan alkilasi lebih lanjut dapat terjadi untuk menghasilkan garam amonium kuaterner.[10]

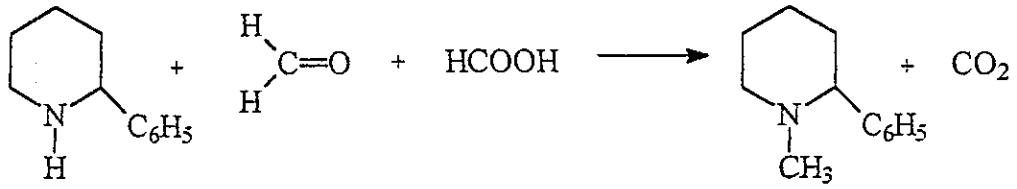


Metode ke dua adalah aminasi reduktif, pada umumnya digunakan melalui kondensasi amina dan keton atau aldehid, diikuti dengan reduksi imina. Kondensasi amina sekunder dan aldehid atau keton menghasilkan garam iminium, yang selanjutnya direduksi menjadi amina tersier. Metode ini dikenal dengan reaksi Eschweiller Clarke,[11] menggunakan asam format sebagai reduktor.

Sebagai contoh, senyawa amina tersier (6) dapat disintesis secara kuantitatif dari amina sekunder (5). Meski demikian, penyediaan senyawa amina

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

sekunder awal (reaktan) memerlukan pemikiran dan teknik tersendiri, dan pada umumnya tidak mudah dikerjakan.



94 %

(5) (6)

Amida dengan tipe $RCONR'_2$ dapat direduksi oleh $LiAlH_4$ menghasilkan amina tersier. Namun reduksi oleh $LiAlH_4$ ini juga dapat mengubah amida menjadi aldehid, dan reduksi lebih lanjut menghasilkan alkohol primer.[12] Sama seperti sebelumnya, penyediaan reaktan (amida) tidak mudah dilakukan.

$$RCONR'_2 + LiAlH_4 \xrightarrow[-Al(OH)_3]{+\,H_2O^*\ -\,LiOH} RCHO + R'_2NH$$

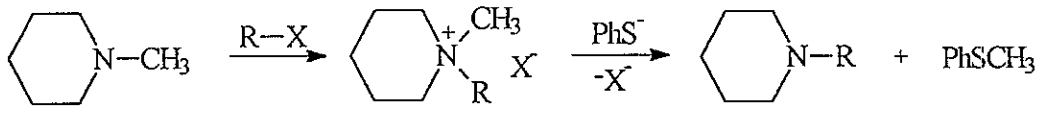
$$RCHO + LiAlH_4 \xrightarrow[-\,LiOH\ -Al(OH)_3]{+\,H_2O^*} RCH_2OH$$

*penambahan air dilakukan pada saat reaksi telah selesai

Metode sintesis amina tersier yang masih banyak dikembangkan akhir-akhir ini adalah reaksi demetilasi garam amonium kuaterner. Salah satu metode sintesis, khususnya dalam hal transformasi turunan metil-amina tersier menjadi amina tersier lain, diperkenalkan oleh Manoharan dkk.[4] Reaksi ini melibatkan alkilasi sederhana (simple alkylation) terhadap amina (7) menghasilkan senyawa amonium (8) secara kuantitatif, kemudian diikuti dengan reaksi demetilasi spesifik menghasilkan amina tersier hasil transformasi (9). Dilihat dari % produk yang dihasilkan, yaitu antara 45-75%, penggunaan PhS^- (ion tiofenolat) pada

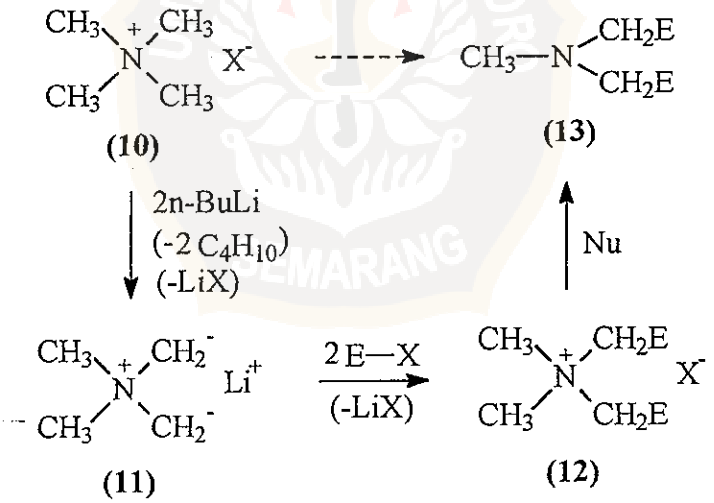
This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

yang dihasilkan, yaitu antara 45-75%, penggunaan PhS^- (ion tiofenolat) pada reaksi ini tidak begitu selektif, sehingga membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut, khususnya yang mengarah pada penemuam nukleofil yang spesifik untuk reaksi demetilasi. Disamping itu, penyediaan amina tersier (7) juga merupakan obyek menarik untuk penelitian.



(7) (8) (9)

Pembentukan amina tersier dengan modifikasi tetraalkilamonium melalui intermediet ylida,[3] merupakan metode penting dalam sintesis amina tersier. Metode ini kelihatan sangat baik untuk dikembangkan mengingat senyawa awal, yakni tetrametilamonium, mudah diperoleh di pasaran dengan harga yang murah.



(10) (13) (11) (12)

Dilihat dari dua metode terakhir, yaitu gabungan metilasi-demetilasi dan modifikasi tetrametilamonium melalui intermediet ylida, metode demetilasi sangat menentukan keberhasilan sintesis. Oleh karena itu, metode spesifik dekuaternisasi

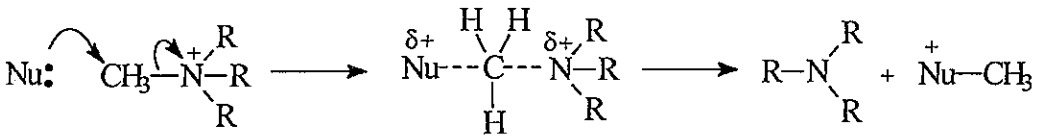
This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

hingga saat ini masih terus dikembangkan dan merupakan topik menarik untuk bahan penelitian.

2.2. Reaksi Demetilasi

2.2.1. Mekanisme reaksi demetilasi

Beberapa reaksi demetilasi berlangsung melalui mekanisme S_N2,[4,12] dimana serangan nukleofil pada substrat langsung diikuti lepasnya gugus pergi.

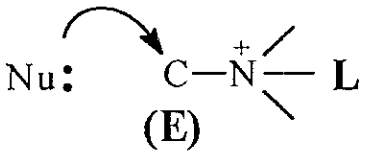


Laju reaksi dipengaruhi oleh konsentrasi nukleofil dan konsentrasi garam amonim kuaterner, sehingga reaksi ini merupakan reaksi orde 2.

$$v = k\,[Nu]\,[\text{amonium kuaterner}]$$

2.2.2. Pengaruh struktur pada reaksi demetilasi

Reaksi demetilasi dipengaruhi oleh struktur dari garam amonium kuaterner, yang terdiri atas dua bagian, yaitu gugus pergi dan karbon elektrofilik pada gugus alkil.



Gugus pergi (L). Gugus pergi yang terbentuk dari reaksi demetilasi garam amonium kuaterner adalah amina tersier. Kemampuan gugus pergi untuk

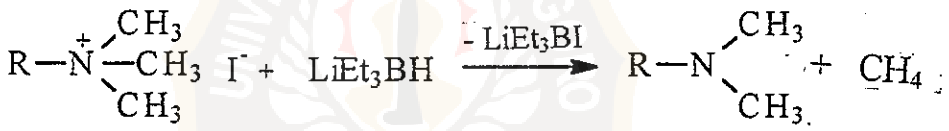
This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

meninggalkan substrat berlawanan dengan kekuatan basa dari gugus pergi itu sendiri.[10] Semakin lemah kebasaan suatu amina, maka amina tersebut merupakan gugus pergi yang lebih baik. Jika dibandingkan antara garam amonium aromatik (contoh: anilinium), heteroaromatik (contoh: piridinium), dan alifatik (contoh: tetrametilamonium, piperidinium), maka urutan reaktivitas garam-garam tersebut terhadap demetilasi adalah:[5]

Trimetilanilinium > metilpiridinium > tetrametilamonium, dimetilpiperidinium

Amina:	dimetilanilin	piridin	trimetilamin	metilpiperidin
pKa :	5,1	5,2	9,8	10,1

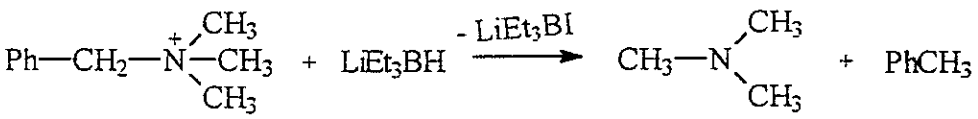
Sebagai contoh adalah demetilasi trimetilanilinium iodida menggunakan litium trietilborohidrida menghasilkan 100% amina, sedangkan pada garam amonium alifatik hanya menghasilkan 5% amina.[13]



(14) **(15)**

R = Ph (0,75 jam; 100 %)
= n-C_6H_{13} (2 jam;5 %)

Karbon elektrofil (E). Bagian alkil dari garam amonium kuaterner, yang mengandung atom karbon elektrofilik, reaktivitasnya dipengaruhi oleh faktor elektronik dan faktor sterik.



(16) **(17)**

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

Karena faktor elektronik, gugus benzil dan gugus alil lebih mudah lepas (lebih elektrofil) daripada gugus alkil. Dengan demikian reaksi debenzilasi[14] dan dealilasi[15] berlangsung lebih cepat daripada demetilasi.

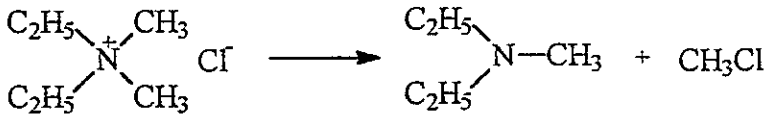
Pada tahun 1957, Hunig dan Baron[15] telah mempelajari pengaruh perpanjangan rantai karbon pada reaksi demetilasi. Semakin panjang rantai karbon akan mengurangi reaktivitas alkil tersebut karena adanya rintangan sterik.

$CH_3 > (CH_3)_2CH_2 > CH_3CH_2$, $CH_3CH_2CH_2 > CH_3CH_2CH_2CH_2 > (CH_3)_2CH_2CH_2$

2.2.3. Pengaruh nukleofil pada reaksi demetilasi

Garam amonium kuaterner, $R_4N^+X^-$, dapat mengalami dekomposisi termal.[16] Dalam reaksi ini, anion dari garam tersebut berperan sebagai nukleofil dan disebut nukleofil internal.

Demetilasi internal merupakan metode klasik yang telah dilakukan pada tahun 1875 oleh Meyer dan Lecco.[17] Demetilasi dilakukan pada garam dietildimetilamonium klorida; ion klorida berperan sebagai nikleofil.



(18) **(19)**

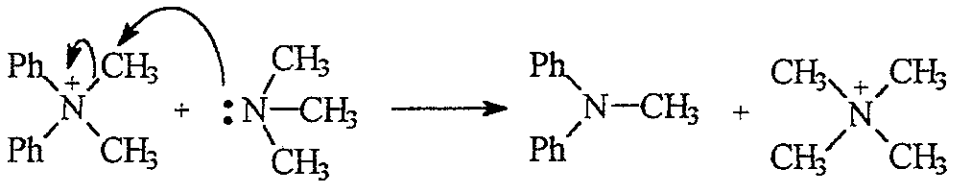
This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

Metode demetilasi ini juga telah diterapkan pada berbagai garam amonium, baik alifatik maupun aromatik, dengan nukleofil internal yang berbeda-beda, diantaranya ion klorida,[18] bromida, iodida[19] dan hidroksida.[16]

Ion asetat juga dapat berperan sebagai nukleofil. Wilson (1968)[20] melakukan demetilasi pada garam N,N,N-trimetilanilinium asetat pada suhu 60-80°C dengan rendemen di atas 90%. Reaksi dilakukan dalam pelarut aprotik dengan konstanta dielektrik rendah. Reaksi berlangsung irreversibel, dimana metilasetat tidak bereaksi dengan amina yang terbentuk.

Namun, demetilasi dengan metode ini juga menghasilkan reaksi samping, yaitu β-eliminasi.[16] Reaksi dari garam N,N-dimetilpiperidinium hidroksida pada 140°C menghasilkan 18% produk demetilasi dan 82% produk eliminasi.

Reaksi demetilasi dapat pula dilakukan dengan menambahkan suatu nukleofil, baik dalam bentuk ionik maupun molekul netral. Ion azida,[13] tiolat[4,13] dan difenilfosfida[6] merupakan contoh nukleofil ionik yang telah diterapkan dalam reaksi demetilasi.



(20) **(21)**

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)

Penggunaan molekul netral trimetilamin sebagai nukleofil dalam demetilasi amonium kuaterner telah dilakukan oleh Hughes dan Wittingham pada tahun 1960.[20]

Trifenilfosfin untuk pertama kalinya digunakan oleh T.-L. Ho[8] dan sudah diaplikasikan pada berbagai jenis garam amonium kuaterner, dalam DMF atau dalam asetonitril.[9,21]

This document is Undip Institutional Repository Collection. The author(s) or copyright owner(s) agree that UNDIP-IR may, without changing the content, translate the submission to any medium or format for the purpose of preservation. The author(s) or copyright owner(s) also agree that UNDIP-IR may keep more than one copy of this submission for purposes of security, back-up and preservation. (http://eprints.undip.ac.id)