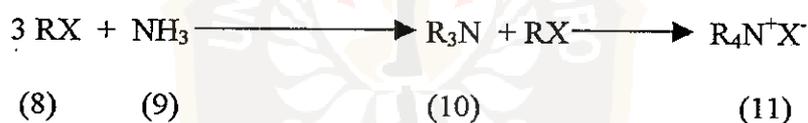


## BAB II

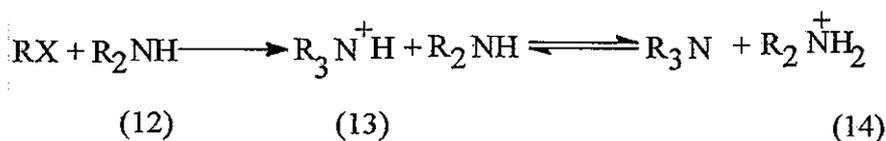
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 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 sederhana dalam sintesis amina dengan alkilasi langsung amonia (9) atau amina primer menghasilkan amina tersier (10). Reaksi yang terjadi merupakan reaksi yang berkelanjutan sampai terbentuk amonium kuarterner (11), dan sulit dihentikan pada satu alkilasi saja<sup>(3)</sup>.

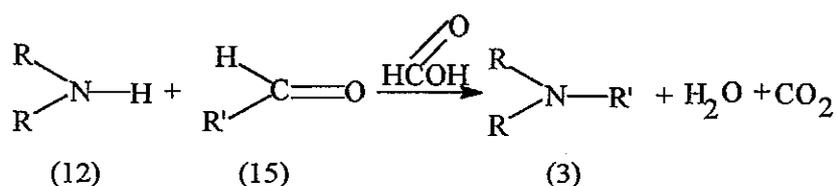


Akan tetapi pada alkilasi amina primer atau sekunder (12), reaktan akan memprotonasi produk dan terjadi kesetimbangan dengan garam amonium (14)<sup>(4)</sup>.



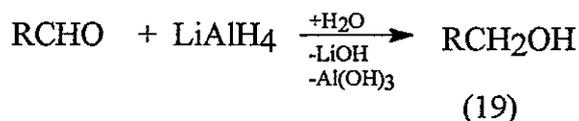
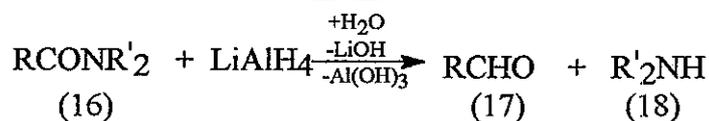
Metode sintesis amina yang lain adalah dengan metode Eisweihler-Clark. Metode ini hanya dapat dilakukan untuk amina yang mempunyai atom H (primer dan sekunder) dan hanya menghasilkan satu jenis produk

amina saja. Pada metode ini amina primer atau amina sekunder (12) dikondensasikan dengan aldehid (15), diikuti dengan reduksi imina. Kondensasi amina sekunder menghasilkan garam iminium, yang selanjutnya direduksi menjadi amina tersier (3)<sup>(5)</sup>.



Meski demikian, penyediaan senyawa amina sekunder/primer awal (reaktan) memerlukan pemikiran dan teknik tersendiri, dan pada umumnya tidak mudah dikerjakan.

Amida (16) dengan tipe  $\text{RCONR}'_2$  dapat direduksi oleh  $\text{LiAlH}_4$  menghasilkan amina sekunder (18). Namun reduksi oleh  $\text{LiAlH}_4$  ini juga dapat mengubah amida menjadi aldehid (17), dan reduksi lebih lanjut menghasilkan alkohol primer (19)<sup>(6)</sup>. Sama seperti sebelumnya, penyediaan reaktan (amida) tidak mudah dilakukan.

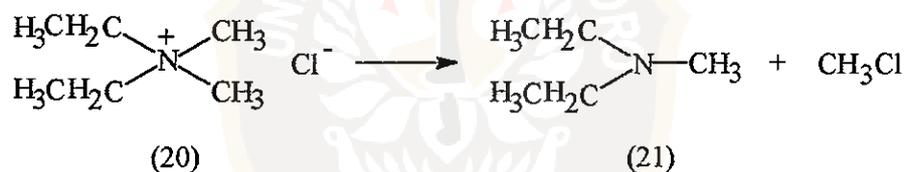


Selain itu juga dikembangkan sintesis amina dengan cara demetilasi garam amonium kuarterner membentuk amina tersier.



## 2.2. Reaksi Demetilasi Senyawa Amonium menjadi Senyawa Amina.

Metode demetilasi klasik melibatkan garam amonium klorida menghasilkan basa (amina) dan metil klorida pada temperatur tinggi (200 °C atau lebih). Dimana garam yang digunakan adalah dietil dimetilamonium klorida (20) dengan klorida sebagai nukleofilnya<sup>(7)</sup>. Reaksinya adalah:



Kemudian metode ini dikembangkan terhadap beberapa garam yang berbeda, baik aromatik maupun alifatik, serta memvariasikan nukleofilnya, seperti Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> dan OH<sup>-</sup>. Pada umumnya, cara ini dilakukan pada suhu tinggi, minimal 150 °C. Penggunaan “nucleofil intern” (nukleofil internal) dengan kebasaaan tinggi, seperti HO<sup>-</sup> menghasilkan produk substitusi (demetilasi) sebagai produk minor. Sebagai contoh pemansan N-etil N,N-dimetilanilinium hidroksida pada suhu 150 °C selama 2 jam menghasilkan produk eliminasi 72 % dan produk demetilasi 28 %<sup>(8)</sup>.

Penggunaan pelarut “pembawa panas”, seperti 1-nonanol, memungkinkan mengontrol reaksi selektif demetilasi, mengurangi reaksi samping eliminasi<sup>(9)</sup>. Aplikasi pelarut polar aprotik menunjukkan efektivitas demetilasi pada temperatur tinggi (anhidrida butirat), atau pada temperatur sedang (DMF, DMSO/H<sub>2</sub>O) terhadap struktur amonium yang sangat spesifik: metil perfluorovinilamonium iodida<sup>(10)</sup>.

Anion teroksidasi dapat merupakan komponen sangat efisien sebagai nukleofil dalam reaksi demetilasi. Hofman pertama kali memperkenalkan tipe reaksi ini dengan anion hidroksida pada tetrametilamonium. Bagaimanapun, karakter sangat basa dari anion ini menyebabkan penggunaannya terbatas, struktur amonium yang lebih kompleks tidak dapat digunakan<sup>(7)</sup>.

Ion karboksilat dan fenolat dengan basisitas rendah, dapat menghindari reaksi sekunder eliminasi. Nukleofil ini dapat merupakan bagian dari struktur amonium atau sebagai anion murni. Pada refluks DMF, produk reaksi demetilasi jauh lebih baik dibandingkan tanpa pelarut. Penggunaan pelarut aprotik atau campuran pelarut (toluen, bensen, asetonitril) akan menurunkan temperatur dan waktu reaksi<sup>(11)</sup>. Dalam hal ini, tingkat solvasi pada keadaan antara akan terstabilkan dibandingkan dengan keadaan awal. Meski demikian, harus dicatat bahwa sifat higroskopik dari amonium karboksilat membutuhkan ketrampilan ekstra dalam manipulasi di laboratorium, sehingga sulit diaplikasikan di industri.

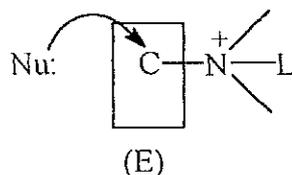
Demetilasi dengan menambahkan nukleofil eksternal juga telah banyak dilakukan, baik nukleofil ionik maupun netral. Peranan nukleofil ionik dapat dimulai dengan terjadinya pertukaran anion dari nukleofil ke anion garam amonium, yang selanjutnya akan sangat baik untuk demetilasi. Nukleofil ionik yang pernah dilaporkan dalam reaksi demetilasi diantaranya adalah garam-garam metalik (KCN, KOAc, LiI, NaTeH)<sup>(12)</sup>, alkoksida (RO<sup>-</sup> dalam pelarut alkohol)<sup>(13)</sup>, alkiltiolat (RS<sup>-</sup>)<sup>(14)</sup>, dan ion hidrida<sup>(15)</sup>.

Diantara amina, etanolamin telah dikenal sebagai reagen transfer gugus metil, meski harus dilakukan pada temperatur relatif tinggi. Trimetilamin merupakan nukleofil yang cukup efisien pada temperatur 60 °C. Piridin dapat mengadakan kesetimbangan dengan garam metilamonium pada temperatur 140-195 °C, dimana keadaan ini memungkinkan untuk penentuan pKa relatif senyawa amina<sup>(16)</sup>.

Triphenylphosphin, yang diperkenalkan pertama kalinya oleh TL HO<sup>(17)</sup>, merupakan suatu nukleofil yang sangat baik dalam reaksi demetilasi terhadap garam amonium yang reaktif, yakni anilinium.

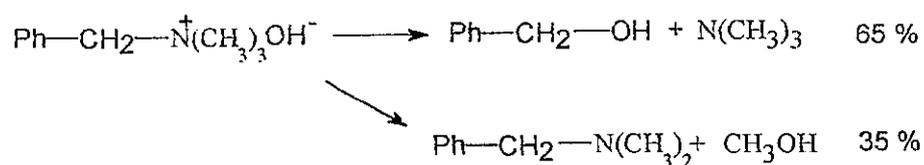
### 2.3. Pengaruh Struktur pada Reaksi Demetilasi.

Kemudahan reaksi dekuarternerisasi tergantung pada beberapa parameter, yang diantaranya harus diperhatikan adalah keadaan gugus (bagian L) dari senyawa/substrat, dan struktur bagian alkil yang diserang nukleofil (bagian E). Skema dapat dilihat sebagai berikut:



Bagian L: pada keadaan umum dalam sebuah reaksi demetilasi seperti substitusi nukleofilik, tergantung pada kemampuannya untuk menarik elektron, dimana berbanding terbalik terhadap kekuatan kebasaaan amina asalnya. Basa lemah (pKa kecil) lebih kuat untuk menarik elektron, dan garam amonium yang terkait lebih mudah mengalami dekuarternerisasi. Deret reaktivitas demetilasi diantaranya adalah: N, N, N-timetilanilinium (pKa dimetilanilin: 5,1) > N-metilpiridinium (pKa piridin: 5,2) > tetrametilamonium > N,N-dimetilpiperidinium (pKa metilpiperidin: 10,1)<sup>(11)</sup>.

Bagian E: merupakan substrat (yang mengandung karbon elektrofil, akan diserang oleh nukleofil) reaktivitas/regioselektivitasnya bergantung pada faktor elektronik dan sterik. Berdasarkan faktor elektronik, gugus benzil/alil lebih mudah diserang oleh nukleofil, dimana debenzilasi/dealilasi lebih cepat daripada demetilasi<sup>(8)</sup>.



Akibat dari perpanjangan rantai karbon dapat menurunkan reaktivitas berdasarkan efek sterik: reaksi demetilasi lebih cepat dari deetilasi<sup>(8)</sup>.



#### 2.4. Kompetisi antara Substitusi dan Eliminasi.

Mekanisme reaksi yang mungkin terjadi pada reaksi antara nukleofil dengan suatu alkil adalah: Substitusi nukleofilik bimolekuler ( $\text{SN}_2$ ), Eliminasi bimolekuler ( $\text{E}_2$ ), Substitusi nukleofilik unimolekuler ( $\text{SN}_1$ ), dan Eliminasi unimolekuler ( $\text{E}_1$ ). Pada umumnya keempat reaksi dapat berlangsung dalam berbagai struktur dan keadaan lingkungan reaksi, ataupun saling mendominasi satu sama lain. Beberapa faktor yang mempengaruhi kompetisi antara substitusi dan eliminasi adalah: konsentrasi dan kekuatan basa reaktan, polaritas media reaksi, struktur dari alkil dan temperatur<sup>(18)</sup>.

Reaktan dengan kebasaaan tinggi akan cenderung mengalami eliminasi dari substitusi, baik dengan cara unimolekuler maupun bimolekuler. Pada pelarut dengan kepolaran tinggi akan mengalami substitusi daripada eliminasi, sedangkan struktur primer dari alkil akan mengalami mekanisme bimolekuler. Pada struktur tersier akan melalui mekanisme unimolekuler, sedangkan dengan struktur sekunder akan terjadi reaksi unimolekuler. Reaksi eliminasi mempunyai energi aktivasi yang tinggi, untuk itu pada temperatur tinggi reaksi yang terjadi adalah reaksi eliminasi<sup>(19)</sup>.

Pada penyelidikan dekomposisi termal amonium hidroksida kuarterner (21) menunjukkan bahwa produk utama dibentuk oleh  $\beta$ -eliminasi (22) dan substitusi nukleofilik merupakan produk minor (23)<sup>(8)</sup>.

