

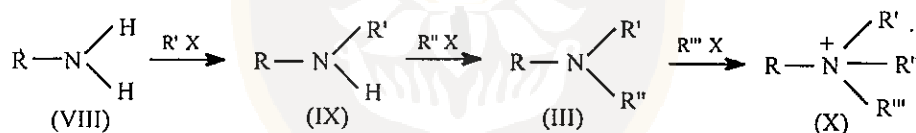
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

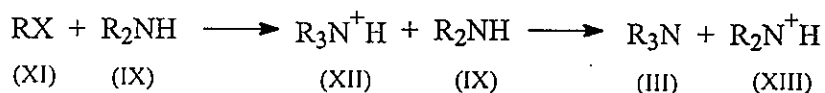
2.1. Sintesis Amina Tersier

Amina tersier merupakan senyawa amina yang dihasilkan dari senyawa amonia yang mengalami penggantian atom hidrogen dengan gugus alkil atau aril. Senyawa ini mempunyai sifat kebasaaan yang lebih tinggi dibandingkan dengan alkohol atau air^[11].

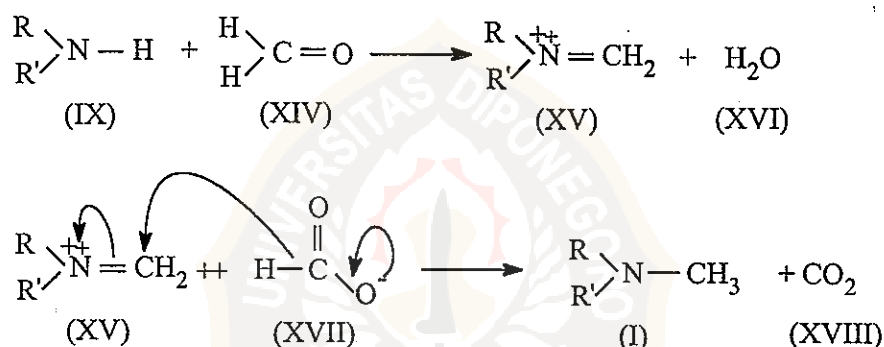
Sintesis senyawa amina tersier dapat dilakukan dengan berbagai metode yang telah dikenal dan dipublikasikan di literatur, dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Beberapa metode sintesa tersebut diantaranya adalah metode klasik yang merupakan metode alkilasi langsung amina primer (VIII) atau sekunder (IX) menghasilkan amina tersier (III).



Akan tetapi reaksi alkilasi ini merupakan reaksi yang berkelanjutan sampai terbentuk garam amonium kuartener (X), sehingga tidak menghasilkan produk secara kuantitatif^[12] karena dihasilkannya produk campuran dari reaktan yang sama. Selain itu pada alkilasi amina primer (VIII) atau sekunder (IX) reaktan akan memprotonasi produk dan terjadi kesetimbangan dengan garam amonium (XII)^[13].



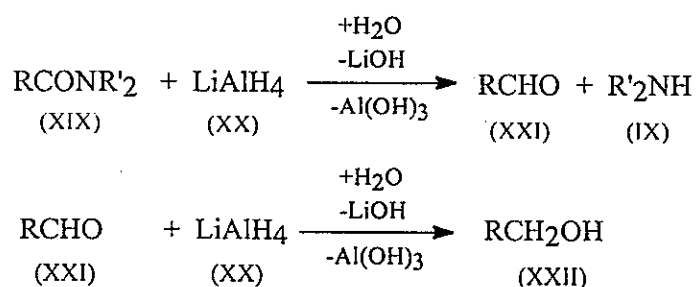
Untuk mensintesa amina tersier dengan menekan berlangsungnya alkilasi lanjut, dilakukan reduksi imina yang terbentuk dari kondensasi amina sekunder (IX) dengan keton/aldehid (XIV). Imina ini akan direduksi dengan menggunakan asam format (XVII) sebagai reduktor sehingga terbentuk amina tersier (I).



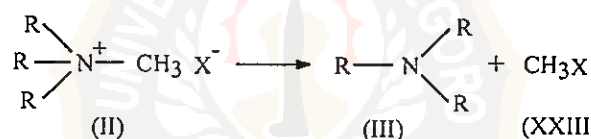
Metode kedua ini dikenal dengan nama reaksi *Eschweiler-Clark*. Dalam reaksi diatas alkilasi lanjut dapat ditekan, karena reaksi hanya dapat berlangsung dengan adanya atom hidrogen pada senyawa amina/reaktan^[11]. Namun, penyediaan amina sekunder sebagai reaktan memerlukan pemikiran dan teknik tersendiri sehingga tidak mudah dilakukan.

Amida (XIX) dengan tipe RCONR_2' dapat direduksi oleh LiAlH_4 (XX) menghasilkan amina sekunder (IX). Namun reduksi oleh LiAlH_4 ini dapat mengubah amida menjadi aldehid (XXI), dan reduksi lanjut menghasilkan alkohol

primer (XXII)^[14]. Tetapi sama seperti sebelumnya, penyediaan reaktan (amida) tidak mudah dilakukan.

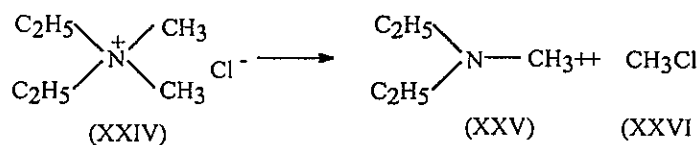


Selain itu, juga dikembangkan sintesis amina tersier dengan cara demetilasi garam amonium kuarterner menghasilkan amina tersier^[15].



2.2. Reaksi Demetilasi Garam Amonium Menjadi Senyawa Amina Tersier

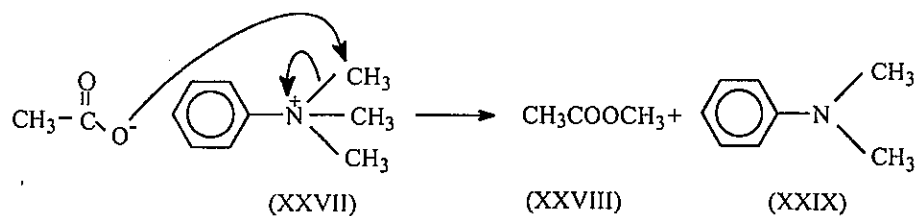
Reaksi N-demetilasi pertama kali diperkenalkan oleh Meyer dan Lecco pada tahun 1875^[15]. Demetilasi dilakukan terhadap garam dietil-dimetilamonium klorida (XXIV) dengan ion klorida berperan sebagai nukleofil internal. Metode ini merupakan metode demetilasi klasik.



Beberapa metode demetilasi garam amonium dikembangkan sesudahnya dengan menggunakan beberapa garam yang berbeda, baik aromatik maupun alifatik, serta memvariasikan nukleofilnya, seperti Cl^- , Br^- , I^- dan OH^- . Pada umumnya, cara ini dilakukan pada suhu tinggi, minimal 150°C . Akan tetapi, penggunaan nukleofil internal dengan kebasaaan tinggi, seperti HO^- menghasilkan produk substitusi (demetilasi) sebagai produk minor. Sebagai contoh pemanasan N-etil-N,N-dimetilanilinium hidroksida pada suhu 150°C selama 2 jam menghasilkan produk eliminasi 72 % dan produk demetilasi 28 %^[16].

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^[15]. 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 tahun 1968, Wilson^[20] mencoba melakukan reaksi demetilasi dengan menggunakan ion karboksilat yaitu, ion asetat. Reaksi demetilasi dilakukan terhadap garam N,N,N-trimetilanilinium asetat (XXVII) pada suhu $60-80^\circ\text{C}$ dengan rendemen diatas 90 %. Reaksi berlangsung dalam pelarut aprotik dengan konstanta dielektrikum tinggi. Produk metil asetat (XXVIII) yang dihasilkan tidak mengalami reaksi balik dengan amina tersier (XXIX) yang terbentuk, sehingga reaksi ini merupakan reaksi irreversibel.



Pemanfaatan pelarut polar aprotik menunjukkan efektivitas demetilasi pada temperatur tinggi (anhidrida butirat), atau pada temperatur sedang (DMF, DMSO/H₂O) terhadap struktur amonium yang sangat spesifik: metil perfluorovinilamonium iodida^[17]. Pada refluks DMF, produk reaksi demetilasi jauh lebih baik dibandingkan tanpa pelarut. Penggunaan pelarut aprotik atau campuran pelarut (toluen, benzen, asetonitril) akan menurunkan temperatur dan waktu reaksi^[19].

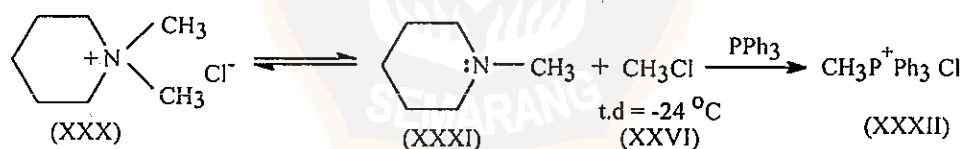
Demetilasi dengan menambahkan nukleofil eksternal juga telah banyak dilakukan, baik nukleofil ionik maupun netral. Peranan nukleofil ionik dapat dimulai dengan terjadinya pertukaran anion dari nukleofil ke anion garam amonium, yang selanjutnya akan sangat baik untuk demetilasi. Nukleofil ionik yang pernah dilaporkan dalam reaksi demetilasi diantaranya adalah garam-garam metalik (KCN, KOAc, LiI, NaTeH)^[21], alkoksida (RO⁻ dalam pelarut alkohol)^[22], alkiltiolat (RS⁻)^[23], dan ion hidrida^[24].

Nukleofil dengan kebasaaan yang rendah juga dapat digunakan untuk menghindari reaksi eliminasi, seperti karboksilat, asetat dan fenolat. Sedangkan nukleofil dengan kebasaaan yang tinggi seperti lithium difenilposfin hanya dapat digunakan secara terbatas dan tidak dapat digunakan pada struktur amonium

dengan gugus fungsi ester atau keton^[5]. Selain itu, nukleofil ini hanya dapat digunakan pada kondisi yang inert sehingga sulit diaplikasikan pada bidang industri.

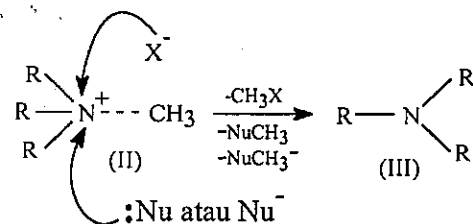
Selain itu juga dapat digunakan nukleofil netral yang telah dimulai oleh Hughes dan Wittingham pada tahun 1960^[25] dengan menggunakan trimetilamin sebagai nukleofil, namun nukleofil ini hanya dapat digunakan pada temperatur tinggi^[24].

Nukleofil netral lainnya adalah trifenilposfin (PPh_3) yang pertama kali digunakan oleh Ho-TL^[6]. Nukleofil ini merupakan nukleofil yang sangat baik digunakan dalam reaksi demetilasi terhadap garam amonium yang reaktif, yaitu anilinium. Penelitian lebih lanjut mengenai PPh_3 menunjukkan bahwa senyawa ini dapat berfungsi sebagai penggeser kesetimbangan dalam reaksi demetilasi garam amonium kuarterner (XXX) dengan menangkap metil halida (XXVI) yang dilepaskan^[9].



2.3. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Reaksi Demetilasi

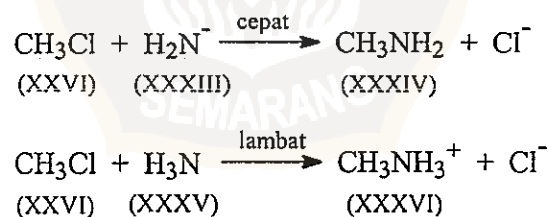
Kemudahan reaksi dekuarternerisasi tergantung pada beberapa faktor, yaitu sifat nukleofil dan sifat garam^[3].



2.3.1. Pengaruh Nukleofil Pada Reaksi Demetilasi

Reaksi demetilasi dapat berlangsung dengan menambahkan suatu nukleofil, baik ionik maupun netral^[3]. Kemampuan suatu nukleofil dilihat dari nukleofilisitasnya yang dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya, muatan, kebasaaan dan adanya pengaruh pelarut^[26].

Ditinjau dari muatannya, nukleofil ionik mempunyai nukleofilisitas yang lebih besar daripada nukleofil yang netral. Karena nukleofil ionik tersebut mempunyai kecepatan reaksi yang lebih besar daripada nukleofil netral dalam pembentukan ikatan antara nukleofil dengan atom karbon elektrofilik.

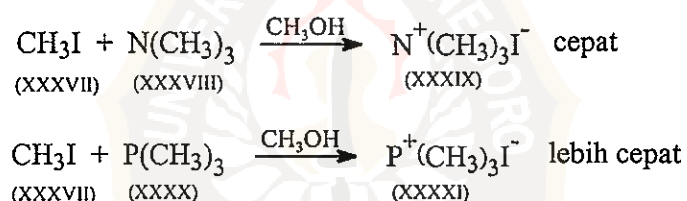


Nukleofilisitas juga berhubungan dengan kebasaaan. Semakin basa suatu nukleofil kereaktifannya akan meningkat. Kereaktifan nukleofil berdasarkan kebasaaannya :



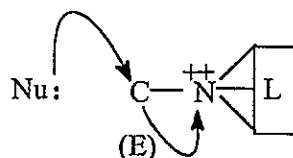
Pada ion halida, nukleofilisitanya akan meningkat dari atas ke bawah. Hal ini bertentangan dengan sifat kebasahan. Perbedaan ini disebabkan oleh adanya pengaruh solvasi dari pelarut protik yang akan membentuk ikatan hidrogen dengan adanya interaksi pelarut-senyawa/substrat yang bereaksi. Namun solvasi tersebut hanya terjadi pada nukleofil ionik. Untuk menekan terjadinya solvasi dalam reaksi substitusi, khususnya reaksi demetilasi digunakan pelarut aprotik^[17].

Untuk nukleofil netral, nukleofilisitasnya dipengaruhi oleh ukuran molekulnya. Semakin besar ukuran molekul nukleofilisitasnya naik. Karena awan elektronnya lebih besar, lebih menyebar, dan lebih terpolarkan^[26].



2.3.2. Pengaruh Sifat Garam Pada Reaksi Demetilasi

Sifat garam yang berperan dalam reaksi demetilasi meliputi keadaan gugus pergi (bagian L) dan struktur bagian alkil yang diserang nukleofil (bagian E) dari garam amonium kuartener.

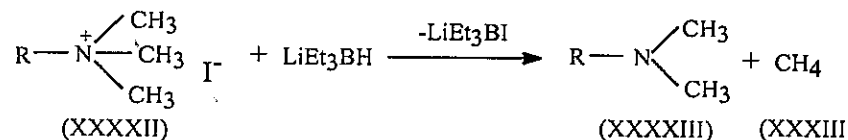


Bagian L. Bagian ini merupakan gugus pergi dari garam amonium kuarterner yang berupa amina tersier. Dalam suatu reaksi substitusi nukleofilik, khususnya pada reaksi demetilasi garam amonium kuarterner, tergantung pada kemampuan gugus pergi untuk menangkap elektron yang berbanding terbalik dengan kekuatan kebasaaan amina asalnya^[12]. Semakin lemah kebasaaan dari suatu amina, maka amina tersebut merupakan gugus pergi yang baik dan garam amonium yang terkait lebih mudah mengalami dekuarternisasi.

Hubungan antara kekuatan kebasaaan dengan reaktivitas garam-garam amonium terhadap reaksi demetilasi adalah sebagai berikut^[3]:

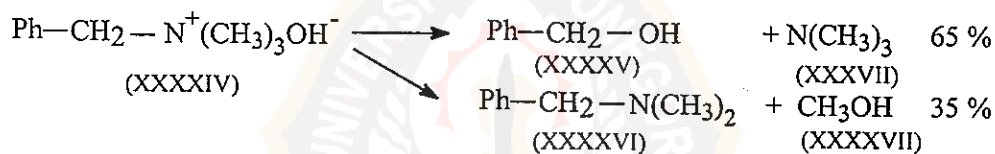
N,N,N-Trimetilanelinium > N-Metilpiridinium > Tetrametilamonium, Dimetilpiperidinium				
Amina:	Dimetilanelin	Piridin	Trimetilamin	Metilpiperidin
PKa	5,1	5,2	9,8	10,1

Sebagai contoh adalah demetilasi garam anilinium iodida dengan litium-trietil borohidrida (LiEt_3BH) menghasilkan 100 % anilin, sedangkan pada garam amonium alifatik hanya menghasilkan 50 % amina^[9].

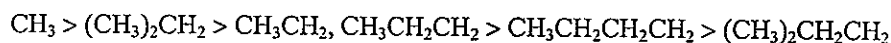


R = Ph (0,75 jam; 100%)
 = n-C₆H₁₅ (2 jam; 50%)

Bagian E. Merupakan substrat (yang mengandung atom karbon elektrofilik) yang akan diserang oleh nukleofil, reaktivitasnya dipengaruhi oleh faktor elektronik dan faktor sterik. Berdasarkan faktor elektronik, gugus benzil/alil lebih mudah diserang oleh nukleofil. Dimana reaksi debenzilasi dan dealilasi lebih cepat daripada demetilasi^[16].



Panjang rantai karbon juga mempengaruhi reaktivitas demetilasi. Dimana semakin panjang rantai akan mengurangi reaktivitas alkil karena adanya faktor sterik^[10] dan reaksi demetilasi lebih cepat dari deetilasi.



2.4. Kompetisi Antara Substitusi dengan Eliminasi

Mekanisme reaksi yang mungkin terjadi pada reaksi antara nukleofil dengan suatu alkil adalah: Substitusi nukleofilik bimolekuler (S_N2), Eliminasi

2.5. Umum : Prinsip Dasar Penelitian

Senyawa amina merupakan senyawa yang dapat dengan mudah mengalami alkilasi, sehingga pada reaksi demetilasi garam amonium kuarterner metil halida yang terbentuk dapat bereaksi balik dengan amina tersier^[18]. Dari penelitian sebelumnya^[10] diusulkan adanya suatu agen pemerangkap metil halida produk reaksi untuk mencegah terjadinya reaksi balik tersebut.

Studi literatur^[3] menunjukkan bahwa trifenilfosfin (PPh_3) merupakan suatu nukleofil netral yang mempunyai potensi tinggi dalam demetilasi garam-garam amonium kuarterner. Secara teoritis PPh_3 merupakan nukleofil yang sangat baik untuk reaksi demetilasi karena,

1. Adanya pasangan elektron bebas yang dapat digunakan sebagai pusat aktif nukleofil.
2. Dilihat dari tingkat kebiasaannya, PPh_3 mempunyai kebiasaan yang rendah sehingga kemungkinan untuk menyerang hidrogen β dan menghasilkan reaksi β -eliminasi sangat kecil.
3. Dilihat dari strukturnya, PPh_3 merupakan molekul yang besar dengan struktur meruah sehingga diharapkan hanya akan menyerang gugus metil yang terikat pada atom N dari garam amonium kuarterner.

Disamping itu, PPh_3 mengikat gugus metil dengan kuat sehingga dalam campuran produk reaksi tidak akan terjadi reaksi balik antara garam fosfonium dengan amina yang terbentuk. Hal ini disebabkan elektronegativitas atom P yang tidak terlalu jauh berbeda dengan atom C menyebabkan terbentuknya ikatan C-P

yang kuat, selain itu reaksi yang melibatkan pemutusan ikatan C-P tidak banyak ditemukan^[28].

Dalam garam amonium alifatik seperti ini (XXX) senyawa amina tersier hanya akan diperoleh pada temperatur tinggi, yakni 153 °C (refluks DMF), menghasilkan 92,5 % produk. Pada reaksi ini telah diketahui bahwa PPh₃ berperan sebagai agen pemerangkap metil halida produk reaksi sehingga kesetimbangan akan bergeser ke kanan^[9].

