

BAB II

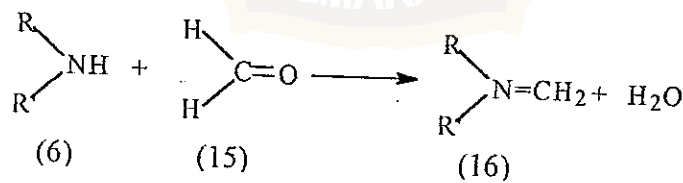
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sintesis Amina Tersier

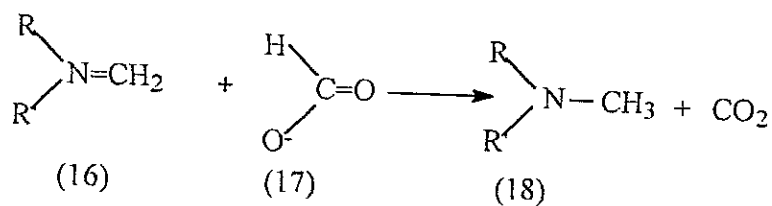
Amina tersier dapat disintesis melalui beberapa cara dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Metode alkilasi terhadap amonia, amina primer, maupun amina sekunder sebagai suatu metode klasik, tidak memberikan hasil yang memuaskan, karena reaksi tidak dapat dihentikan sehingga terjadi alkilasi lanjut membentuk garam amonium kuarterner (reaksi 2)^[9,17-20].

Selain metode alkilasi klasik tersebut, sintesis amina tersier juga dapat dilakukan dengan metode *Clark-Esweiler*^[18,21]. Pada metode ini, tahapan reaksi yang terjadi meliputi kondensasi amina sekunder (6) dengan keton atau aldehide (15) yang kemudian diikuti dengan reduksi imina (16) yang terbentuk.

Reaksi 5. Kondensasi amina sekunder



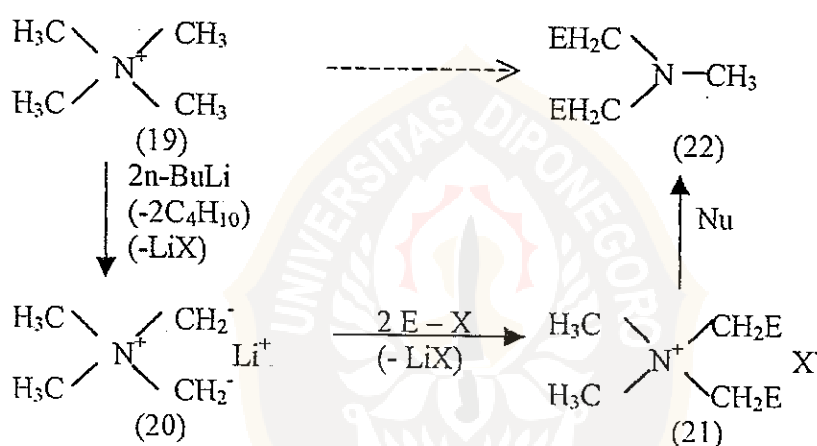
Reaksi 6. Reduksi imina



Walaupun reaksi ini dapat berlangsung, namun penyediaan senyawa awal amina sekunder tidak mudah dilakukan. Hal ini menjadi salah satu faktor yang membatasi penggunaan metode ini dalam sintesis senyawa-senyawa tertentu.

Metode sintesis yang lain adalah dengan modifikasi tetraalkil amonium (19) melalui intermediet ilida (20)^[3,4], sebagaimana contoh reaksi berikut.

Reaksi 7. Sintesis amina tersier melalui intermediet ilida



Pereaksian tetrametil amonium dengan basa kuat akan menghasilkan senyawa di-ilida (20), yang dengan adanya elektrofil akan menghasilkan garam amonium terfungsionalisasi (21). Selanjutnya, demetilasi spesifik dari garam amonium akan menghasilkan senyawa amina tersier (22).

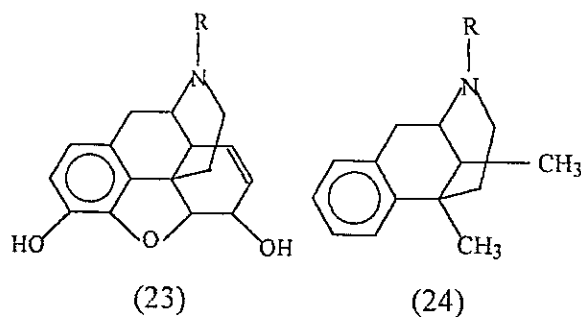
Selain metode tersebut, juga dikenal reaksi sintesis amina tersier dengan cara dekuarternerisasi garam amonium kuarterner menghasilkan amina tersier^[2,6]. Dalam reaksi ini terjadi penghilangan salah satu gugus yang terdapat dalam garam amonium.

Reaksi dekuarternerisasi sangat penting bagi keberhasilan transformasi senyawa-senyawa amina. Hal inilah yang menyebabkan pengkajian terhadap metode dekuarternerisasi spesifik garam amonium banyak dilakukan.

2.2. Transformasi Senyawa Amina

Dalam reaksi transformasi senyawa amina menjadi senyawa turunannya pada umumnya dilakukan dengan kuarternisasi senyawa amina dengan gugus tertentu yang kemudian didekuarternerisasi spesifik terhadap gugus yang diinginkan. Sejumlah senyawa telah dibuat dengan modifikasi struktur dari suatu senyawa amina untuk memperoleh turunannya yang lebih potensial^[2]. Penggantian gugus alkil dengan gugus lain pada senyawa amina telah banyak dilakukan untuk mempelajari hubungan antara struktur dan aktivitasnya^[2].

Sebagai contoh, penggantian gugus metil pada atom N dari morfin (23) dengan gugus n-heksana atau etil benzena akan meningkatkan aktivitas analgesiknya 10 kali dan 5 kali lipat, sementara penggantian dengan gugus alil atau n-siklopropil justru menghasilkan akifitas senyawa yang antagonis dengan sifat semula^[22].



Gambar 1. Turunan morfin (23) dan benzoin (24)

Hal serupa juga terjadi pada senyawa benzozoin (24). Penggantian gugus metil dengan n-siklopropil atau alil meningkatkan aktivitas analgesiknya sebesar 500 kali dan 20 kali lipat dari senyawa semula^[22]. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara struktur dan aktivitas dari suatu senyawa, terutama untuk senyawa amina tersier.

Pengubahan senyawa amina menjadi garam amonium dilakukan dengan alkilasi terhadap senyawa amina^[9,12,13], sementara reaksi dekuarternerisasinya merupakan penghilangan salah satu gugus dalam garam amonium menjadi amina tersier turunannya^[2,7,8,11,24].

2.2.1. Sintesis Garam Amonium Kuarterner

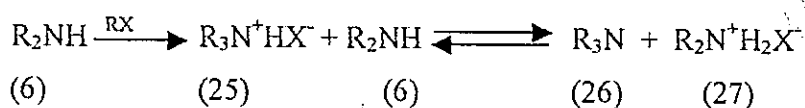
Secara umum pembentukan garam amonium dapat dilakukan dengan penambahan gugus tertentu terhadap senyawa amina. Reaksi antara amonia dengan suatu alkil halida memberikan campuran produk berupa amina primer, sekunder, tersier dan amonium kuarterner.

Beberapa contoh reaksi pembentukan garam amonium adalah reaksi antara amina tersier dengan metil iodida, benzil klorida, maupun metil *p*-toluen sulfonat^[23].

Alkilasi amina primer maupun amina sekunder relatif sulit dilakukan, terutama karena kemungkinan terjadinya reaksi samping serta penggunaannya yang terbatas untuk amina dan agen pengalkil yang stabil^[9,12,13].

Reaksi langsung antara amina primer maupun sekunder dengan suatu alkil halida akan membebaskan asam hidrohalida yang akan bereaksi dengan amina reaktan membentuk amonium hidrohalida (25, 27)^[9,12,13].

Reaksi 8. Alkilasi amina



Untuk mengikat H asam yang terbentuk selama reaksi alkilasi, digunakan basa anorganik seperti natrium hidroksida serta natrium karbonat^[9,12,13]. Beberapa basa organik juga telah digunakan dalam reaksi alkilasi sejenis^[13].

Pada dasarnya basa organik yang digunakan harus memenuhi syarat berikut:

1. Memiliki kelarutan yang sama dengan bahan awal.
2. Memiliki kebasaaan yang lebih besar dari pada amina yang digunakan.
3. Basa yang digunakan harus memiliki kecepatan alkilasi yang jauh lebih kecil daripada amina yang dikuarternerisasi.
4. Garam asam dari basa dan garam amonium kuarterner hasil harus mudah dipisahkan berdasarkan perbedaan kelarutannya dalam pelarut yang umum.

Pencarian terhadap basa tersebut sulit dilakukan karena harus memiliki pKa lebih besar dari amina tetapi bereaksi lebih lambat dengan alkil halida, sehingga diperlukan suatu basa dimana interaksinya dengan proton berbeda dengan interaksinya dengan agen pengalkil^[13].

2.2.2. Reaksi Dekuarternisasi

Reaksi dekuarternisasi merupakan salah satu tahap penentu transformasi senyawa amina. Dalam reaksi ini terjadi penghilangan gugus elektrofilik pada senyawa tersebut. Salah satu reaksi dekuarternisasi yang banyak dikaji adalah reaksi demetilasi. Metode ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1875^[6] dengan demetilasi terhadap garam dietil-dimetil amonium klorida (28) tanpa adanya nukleofil eksternal.

Reaksi 9. Demetilasi dietil-dimetil amonium klorida



Pengembangan terhadap metode demetilasi tersebut terus dilakukan, baik terhadap garam amonium alifatik maupun aromatik, dengan memvariasikan nukleofil internal yang digunakan, seperti Cl^- , Br^- , I^- , dan OH^- . Walaupun demikian, metode ini kurang memuaskan karena pada umumnya reaksi terjadi pada suhu tinggi sehingga adanya nukleofil internal yang kuat seperti OH^- memberikan produk reaksi eliminasi. Reaksi dekuarternisasi *N,N*-dimetil piperidinium hidroksida pada suhu 140 °C memberikan 18 % produk demetilasi dan 82 % produk eliminasi sementara pemanasan *N*-etil *N,N*-dimetil anilinium hidroksida pada suhu 150 °C memberikan 28 % produk demetilasi dan 72 % produk eliminasi^[7].

Bagian L yang merupakan amina tersier yang akan terbentuk, kekuatannya sebagai gugus pergi dalam reaksi dekuarternerisasi tergantung pada kemampuannya untuk menangkap elektron, sebagaimana dalam reaksi substitusi nukleofilik pada umumnya. Kemampuan untuk meninggalkan substrat berlawanan dengan kekuatan basa dari gugus pergi tersebut^[5,16,17]. Semakin lemah sifat kebasaan dari amina (L) maka kemampuannya untuk menangkap muatan negatif menjadi semakin besar sehingga garam amonium lebih mudah mengalami reaksi dekuarternerisasi.

Pada kenyataannya, garam amonium alifatik yang merupakan basa yang relatif lebih kuat dibandingkan dengan garam amonium aromatik maupun heteroaromatik lebih sulit mengalami dekuarternerisasi. Demetilasi trimetil anilinium iodida menggunakan lithium metilborohidrida menghasilkan 100 % amina tersier sedangkan pada garam amonium alifatik hanya menghasilkan 5 % senyawa amina tersier^[23,25].

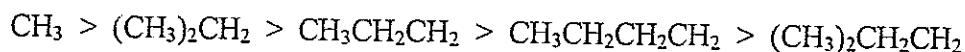
Urutan kemampuan senyawa amina yang berperan sebagai gugus pergi dalam reaksi demetilasi dari garam amoniumnya adalah sebagai berikut^[5,16,22].

Amina	Dimetilanilin	>	Piridin	>	Trimetilamin	>	Metilpiperidin
pKa	5,1		5,2		9,8		10,1

Bagian E merupakan bagian alkil dari garam amonium yang mengandung karbon elektrofilik yang akan diserang oleh nukleofil yang digunakan. Reaktivitasnya dipengaruhi oleh faktor elektronik serta faktor sterik dari bagian tersebut. Secara elektronik, gugus-gugus seperti benzil maupun alil lebih mudah mengalami reaksi

substitusi nukleofilik daripada gugus alkil^[5,7,25], sementara secara sterik bagian elektrofil tersebut akan lebih mudah mengalami reaksi substitusi nukleofilik apabila memiliki halangan sterik yang rendah.

Perpanjangan rantai karbon pada bagian elektrofil ini terbukti mempengaruhi reaktivitas reaksi substitusi^[5]. Semakin panjang rantai karbon pada bagian elektrofil, maka reaktivitasnya akan berkurang karena rintangan sterik yang semakin besar.



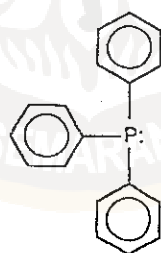
2.2.4. Pengaruh Nukleofil Terhadap Reaksi Demetilasi

Reaksi dekuarternerisasi garam amonium kuarterner dapat terjadi dengan atau tanpa adanya nukleofil eksternal. Pada prinsipnya di dalam reaksi dekuarternerisasi tersebut diperlukan suatu substrat yang dapat mengalami reaksi substitusi nukleofilik dengan karbon elektrofil senyawa ammonium. Dalam demetilasi klasik dekuarternerisasi dilakukan dengan adanya nukleofil internal. Metode ini memiliki keterbatasan terutama karena kemungkinan terjadinya reaksi samping β -eliminasi.

Pengkajian terhadap nukleofil dalam reaksi dekuarternerisasi spesifik penting dilakukan, terutama untuk mendapatkan nukleofil yang efektif, aplikatif serta dapat digunakan pada beragam struktur. Berbagai jenis nukleofil, baik ionik maupun netral diketahui dapat merangsang terjadinya reaksi demetilasi garam amonium^[3,5,23]. Pertukaran anion antara nukleofil dengan garam amonium memacu reaksi demetilasi.

Beberapa nukleofil ionik yang biasa digunakan adalah garam-garam metalik (KCN, KOAc, LiI), alkoksida (OR⁻) dalam pelarut alkohol, alkil tiolat (RS⁻), ion hidrida, maupun nukleofil ionik lainnya. Walaupun demikian, sifat kebasaaan yang cukup tinggi dari nukleofil cenderung membatasi penggunaannya dalam berbagai reaksi transformasi. Selain itu kestabilan dari nukleofil juga perlu diperhatikan, karena hal ini juga dapat mempengaruhi keterbatasan penggunaannya.

Nukleofil netral seperti etanolamin, sikloheksilamin serta piperidin dikenal sebagai reagen transfer gugus metil, walaupun penggunaannya memerlukan suhu yang relatif tinggi. Selain itu juga dikenal trimetilamin yang memiliki efektifitas cukup tinggi pada suhu 60 °C. Trifenilfosfin merupakan salah satu nukleofil netral yang banyak digunakan karena efektifitasnya yang tinggi dalam reaksi transformasi spesifik terhadap garam amonium kuarterner aromatik.



(34)

Gambar 2. Trifenilfosfin

Trifenilfosfin memiliki selektifitas yang tinggi dalam reaksi demetilasi karena beberapa sifat yang dimilikinya berikut:

1. Trifenilfosfin memiliki elektron bebas yang akan menjadi pusat aktif nukleofil.

2. Trifenilfosfin memiliki kebasaan rendah, sehingga dapat mengurangi kemungkinan terjadinya reaksi β -eliminasi selama transformasi garam amonium.
3. Trifenilfosfin memiliki struktur yang meruah, sehingga cenderung melakukan reaksi substitusi nukleofilik dengan elektrofil dengan halangan sterik paling rendah.

Selain itu, trifenilfosfin mengikat gugus alkil dengan kuat sehingga kemungkinan terjadinya reaksi balik dengan amina tersier turunannya cukup kecil.

2.2.5. Persaingan Antara Reaksi Substitusi dan Eliminasi

Beberapa reaksi yang umum terjadi antara suatu alkil dengan nukleofil adalah reaksi substitusi nukleofilik unimolekuler (S_N1), substitusi nukleofilik bimolekuler (S_N2), eliminasi unimolekuler ($E1$) serta eliminasi bimolekuler ($E2$). Reaksi tersebut dapat berlangsung pada berbagai struktur dan kondisi lingkungannya. Hal inilah yang memungkinkan terjadinya kompetisi antara substitusi dan eliminasi dalam suatu reaksi. Beberapa faktor yang mempengaruhinya adalah konsentrasi dan kekuatan basa reaktan, nukleofil, polaritas media, struktur serta suhu reaksinya^[27].

Pada umumnya reaksi eliminasi memiliki energi aktivasi yang tinggi, sehingga reaksi ini mungkin terjadi jika didukung faktor-faktor seperti suhu yang tinggi, kebasaan reaktan, serta struktur dari alkil^[19].