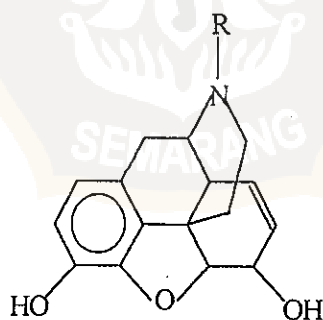


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Amina tersier dan aktivitasnya

Amina tersier merupakan senyawa turunan amonia di mana ketiga atom hidrogennya diganti dengan suatu alkil. Berbeda dengan amina primer dan sekunder, amina tersier mempunyai aktivitas biologis yang kuat sehingga banyak dimanfaatkan dalam bidang farmasi⁽¹⁾. Salah satunya adalah morfin yang mempunyai aktivitas analgesik bekerja secara sentral untuk kemampuan menahan nyeri⁽¹⁾. Morfin mempunyai struktur besar dengan sebuah cincin benzen dan dua buah cincin siklo heksana yang salah satunya mengikat aton N-metil. Senyawa ini dapat mengubah efek impuls nyeri, sehingga kemampuan untuk menafsirkan, menggabungkan dan bereaksi terhadap nyeri menurun.

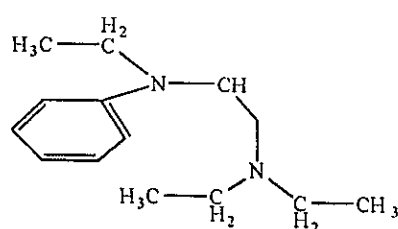


(13)

Gambar 1. Morfin (R=CH₃)

Penggantian metil pada atom nitrogen dengan alkil yang lain akan meningkatkan aktivitasnya hingga limaratus kali lebih aktif⁽¹⁶⁾.

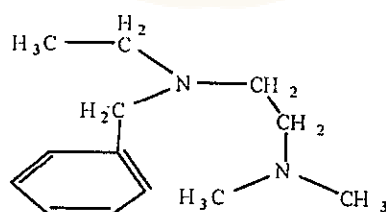
Aktivitas lain dari amina tersier adalah sebagai antihistamin antagonis H₁ dan H₂⁽¹⁾. Contoh senyawa ini adalah *fourneau 1517F* (*N*-fenil-*N,N',N'*-triethyl diamin).



(14)

Gambar 2. Fourneau 1517F

Transformasi senyawa ini dengan penggantian isosterik akan meningkatkan aktivitas senyawa ini sebagai anti histamin. Aktivitas maksimum diperoleh pada substitusi benzil dengan etil benzen sedangkan gugus etil disubstitusi dengan gugus metil. Senyawa ini dikenal dengan *fenbenzamin*.



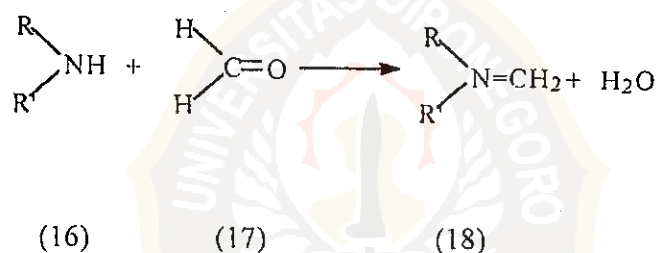
(15)

Gambar 3. Fenbenzamin.

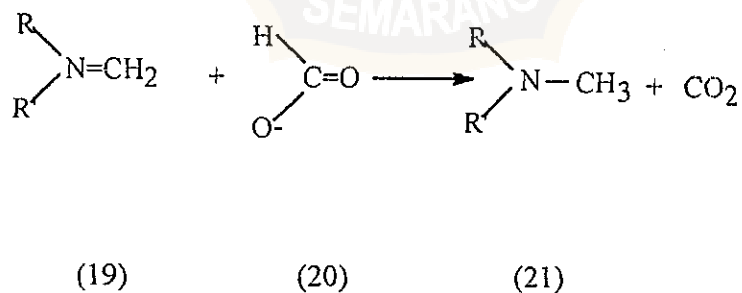
2.2. Sintesis Amina Tersier

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)^(6,9).

Selain metode alkilasi klasik tersebut, sintesis amina tersier juga dapat dilakukan dengan metode *Clark-Esweiller*⁽⁹⁾. Pada metode ini, tahapan reaksi yang terjadi meliputi kondensasi amina sekunder (16) dengan keton atau aldehide (17) yang kemudian diikuti dengan reduksi imina (18) 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 (1) melalui intemediet ilida (2)⁽⁹⁾ (reaksi 1). Pereaksian tetrametil amonium dengan basa kuat akan menghasilkan senyawa di-ilida (2), yang dengan adanya elektrofil akan menghasilkan garam amonium terfungsionalisasi (3). Selanjutnya, demetilasi spesifik dari garam amonium akan menghasilkan senyawa amina tersier (4).

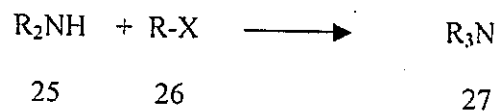
Selain metode tersebut, juga dikenal reaksi sintesis amina tersier dengan cara dekuarternerisasi garam amonium kuarterner menghasilkan amina tersier^[2,6]. Dalam reaksi ini terjadi penghilangan salah satu gugus yang terdapat dalam garam amonium.

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

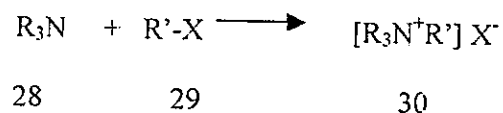
2.3 Amonium Kuarterner

Reaksi amina primer dan sekunder dengan alkil halida menjadi amina sekunder dan tersier dengan reaksi sebagai berikut.





Amina tersier juga dapat bereaksi dengan ion halida dari alkil halida menjadi tetraalkilamonium halida dikenal dengan garam amonium kuarternmer.

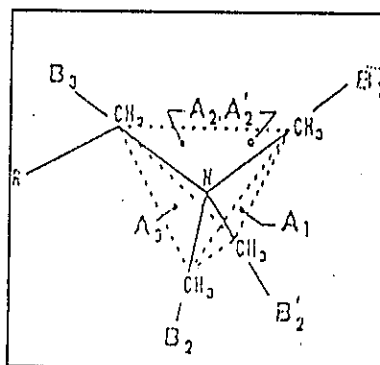


Garam amonium kuarternmer merupakan garam berbentuk kristal dengan titik leleh tinggi dan akan terdekomposisi oleh panas menjadi amina tersier dan alkil halida.



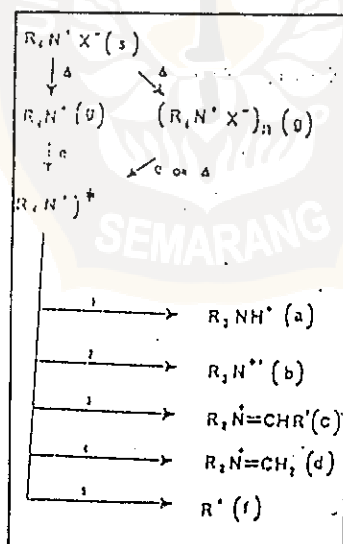
Amonium kuarternmer akan bereaksi dengan larutan Ag_2O amonium kuarternmer hidroksida

Menurut Rosenfield dan Rust bahwa ia telah menguji susunan atom dari amonium kuarternmer berupa struktur kristal dengan halida (Cl, Br, I) seperti *counterion* dan sembilan struktur yang berisi oksianion (karboksilat, pikrat, fosfat dan perklorat). Susunan atom tersebut tetrahedron, untuk halida vektor N---X <5,65 Å, sedangkan untuk oksianion vektor N---O <5,0 Å.⁽⁷⁾



Gambar 4. Struktur amonium kuarternar

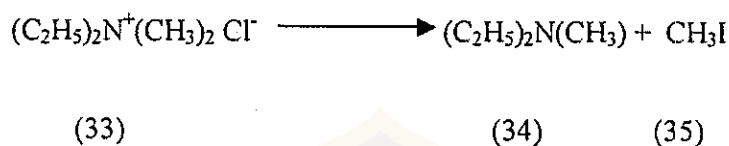
Garam amonium kuarternar bila diuapkan dan dipisahkan menjadi kation amonium kuarternar oleh panas maka akan terjadi fragmentasi dari penyusun kation amonium kuarternar tersebut. Hal ini diusulkan oleh Lee dkk (1981) bahwa adanya tabrakan elektron menyebabkan garam amonium kuarternar yang berfasa gas menjadi kation amonium yang sesuai.⁽¹²⁾



Gambar 5. Fragmentasi amonium kuarternar

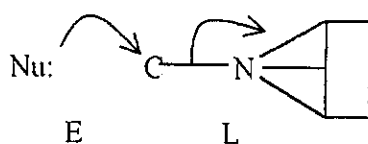
2.4 Reaksi Dekuarternisasi

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 (22) 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⁽¹³⁾.



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^(9,20,21). Semakin lemah sifat kebasaaan 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^(9,19).

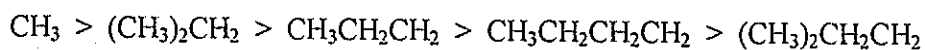
Urutan kemampuan senyawa amina yang berperan sebagai gugus pergi dalam reaksi demetilasi dari garam amoniumnya adalah sebagai berikut^(17,21):

Amina	Dimetilnilin	>	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^(13,19,21), 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⁽²¹⁾. Semakin panjang rantai karbon pada bagian elektrofil, maka reaktivitasnya akan berkurang karena rintangan sterik yang semakin besar.



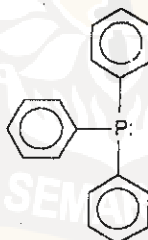
2.4.2. Pengaruh Nukleofil

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.



(28)

Gambar 6. 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.

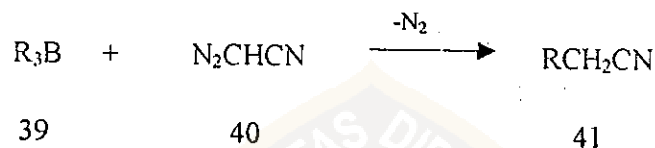
2.4.3. Kompetisi antara reaksi substitusi dan eliminasi

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⁽⁹⁾.

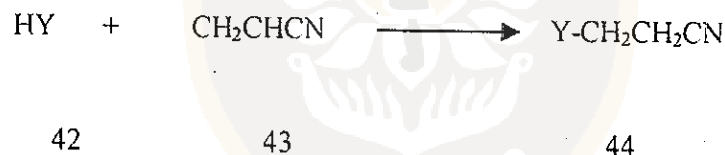
Pada umumnya reaksi eliminasi memiliki energi aktivasi yang tinggi, sehingga reaksi ini mungkin terjadi jika didukung faktor-faktor seperti suhu yang tinggi, kebasaaan reaktan, serta struktur dari alkil⁽⁹⁾.

2.5. Gugus Penarik Elektron

Salah satu gugus penarik elektron kuat adalah nitril (-CN) yang merupakan senyawa organik derivat dari hidrogen sianida HCN⁽⁹⁾. Pembentukan senyawa nitril dikemukakan oleh John Hooz dan Seogfried Link yaitu dengan alkilaksi halonitril menghasilkan aminonitril⁽¹¹⁾.



Selain itu pembentukan senyawa nitril dapat juga melalui reaksi sianoetilasi dengan akrilonitril sebagai agen sianoetilasi^(7,9).



H dari HY berupa α -hidrogen dari aldehid keton atau H aktif dari O, N, S dalam alkohol dan amina. Reaksi ini merupakan efek perpindahan H dam HY oleh -CH₂CH₂CN atau β -sianoetilasi.

2.6. Sifat Fisik Kemikalia

3.6.1. Dimetil Amin

Merupakan amina sekunder dengan berat molekul 45,09 g/mol, memiliki K_b sebesar $51 \cdot 10^{-5}$, K_b sebesar 3,29 dan massa jenis sebesar 0.89 g/ml. Dalam suhu kamar senyawa ini berbentuk gas sehingga untuk keperluan reaksi sintesis biasanya digunakan dimetil amin 40% dalam air.

2.6.2. Akrilonitril

Akrilonitril dalam suhu kamar berbentuk cair dengan berat molekul 53,06 g/mol, mempunyai massa jenis sebesar 0,81 g/ml, titik didih sebesar 77 °C dan titik leleh sebesar -83 °C.

2.6.3. Dimetilamino Propionitril

Dimetilamino propionitril merupakan amina tersier yang dalam suhu kamar berbentuk cair dengan berat molekul 98,15 g/mol, mempunyai massa jenis sebesar 0,87 g/ml dan memiliki titik didih sebesar 77 °C. Senyawa ini larut baik dalam air maupun eter.

2.6.4. Garam 2-Siano-*N,N,N*-Trimetil Etanamonium Iodida

Senyawa ini dalam suhu kamar berbentuk padat dengan titik leleh tinggi yaitu sebesar 254 °C dan mempunyai berat molekul sebesar 240,09 g/mol. Dalam udara bebas senyawa ini mudah teroksidasi sehingga berubah warna dari putih menjadi kuning kemerahan.

2.6.5 Metil Iodida

Metil iodida dalam suhu kamar berbentuk cair dengan berat molekul 141,95 g/mol, mempunyai massa jenis sebesar 2,770-2,285 g/ml, titik didih sebesar 42,4 dan kelarutan dalam air sebesar 14,1 g/l.

2.6.6 Trifenil Pospin

Trifenil Pospin merupakan nukleofil lemah dengan sifat kenukleofilan tinggi dan kebasaan rendah, sehingga banyak dipakai sebagai nukleofil eksternal dalam reaksi dekuarternerisasi. Senyawa ini mempunyai titik leleh sebesar 8,0-85 °C, titik didih sebesar 377 °C dan massa jenis sebesar 1.9 g/ml.

