

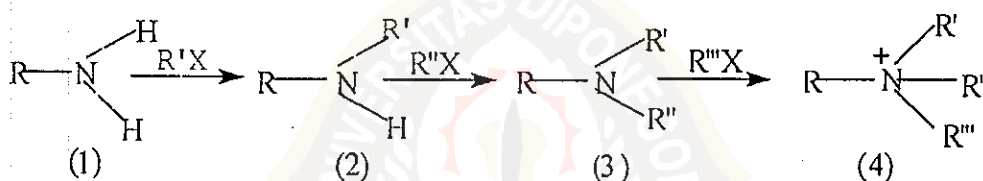
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sintesis Amina Tersier

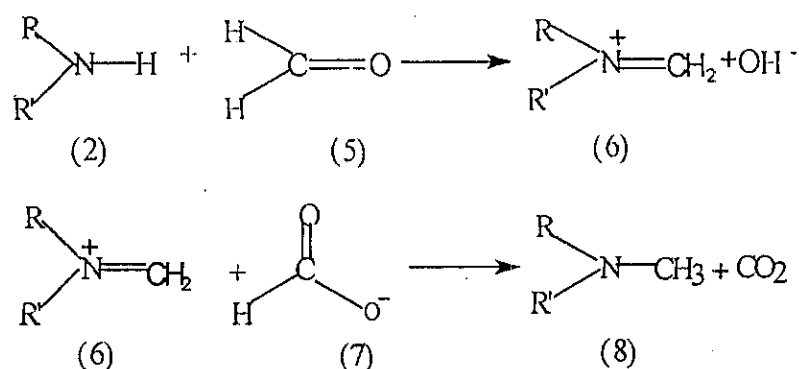
Amina tersier dapat dihasilkan dari berbagai metode yang telah dikenal dan dipublikasikan dalam literatur, dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Sintesis amina tersier dapat dilakukan melalui antara lain:

- 1) Reaksi alkilasi langsung amina primer (1) atau sekunder (2) menghasilkan amina tersier (3).



Namun, reaksi alkilasi tersebut merupakan reaksi yang berkelanjutan sampai terbentuk garam amonium kuartener (4), sehingga tidak menghasilkan produk secara kuantitatif karena dihasilkannya produk campuran dari reaktan yang sama<sup>[8]</sup>.

- 2) Kondensasi amina dengan keton ataupun aldehyd membentuk iminium, yang dengan proses reduksi menghasilkan amina tersier. Metode tersebut merupakan pengembangan dari metode klasik dimana untuk menekan berlangsungnya alkilasi lanjut, dilakukan reduksi iminium yang terbentuk dengan keton atau aldehyd (5). Iminium (6) akan direduksi menggunakan asam format (7) sebagai reduktor, sehingga terbentuk amina tersier (8).



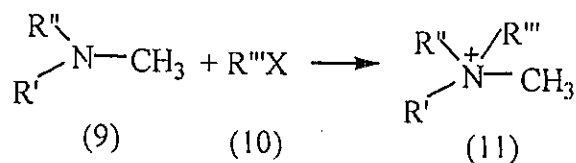
Metode kedua dikenal dengan reaksi *Eschweiller-Clark*. Pada reaksi di atas, alkilasi lanjut dapat ditekan karena reaksi hanya dapat berlangsung dengan adanya satu atom hidrogen pada senyawa amina/reaktan<sup>[9]</sup> tetapi penyediaan amina sekunder sebagai reaktan memerlukan pemikiran dan teknik tersendiri, sehingga tidak mudah dilakukan.

- 3) Pembuatan amina tersier dengan pengembangan metode transformasi senyawa-senyawa amonium kuartener<sup>[2-6]</sup>. Metode yang terakhir ini merupakan metode yang sedang dikembangkan di dalam penelitian. Tahap awal dari metode transformasi tersebut adalah alkilasi terhadap metil-amina tersier membentuk garam metil-alkil-amonium kemudian diikuti, dekuaternerisasi spesifik garam metil-alkil-amonium menjadi alkil-amina tersier. Tahap-tahap dari metode ini akan dijabarkan satu persatu pada bab-bab berikutnya.

## 2.2 Pembuatan Garam Amonium Kuartener

Garam amonium dapat disintesis melalui reaksi alkilasi bertahap dari amina primer, amina sekunder, maupun reaksi alkilasi langsung dari amina tersier. Sintesis garam amonium dari amina primer atau amina sekunder memiliki kelemahan karena akan dihasilkan campuran produk. Hal tersebut tidak terjadi pada sintesis dengan

alkilasi langsung terhadap amina tersier karena garam amonium kuartener akan dihasilkan secara kuantitatif.<sup>[8, 10-12]</sup>



Pada sintesis garam amonium digunakan R-X (alkil halida) sebagai agen pengalkilasi, dimana X adalah halogen yaitu; iodida (I<sup>-</sup>), bromida (Br<sup>-</sup>), klorida (Cl<sup>-</sup>). Reaktivitas dari alkil halida yaitu, alkil iodida > alkil bromida > alkil klorida. Oleh karena itu, R-I (alkil iodida) lebih sering digunakan dalam eksperimen sebagai agen pengalkilasi contohnya, metil iodida, isopropil iodida<sup>[5, 11-12]</sup>.

### 2.3 Reaksi Dekuaternisasi Garam Amonium Kuartener menjadi Amina Tersier

Reaksi dekuaternisasi telah dilakukan dan dipelajari sebagai cara pembentukan amina tersier melalui senyawa-senyawa amonium. Telah dilaporkan bahwa reaksi dekomposisi termal yang dilakukan pada amonium hidroksida kuartener menunjukkan produk utama berupa hasil dari reaksi β-eliminasi dan substitusi nukleofilik<sup>[7]</sup>. Hal tersebut menunjukkan bahwa reaksi dekuaternisasi memiliki 2 kemungkinan reaksi.

Perbandingan jumlah produk reaksi substitusi dan eliminasi bergantung pada faktor-faktor antara lain,

#### 1. Sifat nukleofil atau basa

Derajat nukleofilisitas lawan kebasaaan sangat menentukan jalannya reaksi.

Pemakaian nukleofil kuat akan mengarah pada reaksi substitusi bimolekular (S<sub>N</sub>2)

dan pemakaian nukleofil lemah akan mengarah pada reaksi substitusi unimolekular ( $S_N1$ ), sedangkan pemakaian basa kuat cenderung mengarahkan reaksi pada reaksi eliminasi (dalam hal ini cenderung bereaksi  $E2$ )<sup>[4]</sup>.

## 2. Pelarut

Pengaruh pelarut pada reaksi substitusi dan eliminasi terletak pada kemampuan/ketidakmampuannya mensolvasi ion-ion, karbokation, nukleofil/basa dan gugus pergi. Pada umumnya pelarut yang sangat polar seperti air mendorong reaksi  $S_N1$  dengan menstabilkan karbokation, sebaliknya pelarut yang kurang polar memilih reaksi  $S_N2$  atau  $E2$ <sup>[4]</sup> karena pelarut itu tidak membantu ionisasi.

Di samping itu, solvasi nukleofil juga sangat penting. Pemilihan pelarut dapat merubah urutan nukleofilisitas dalam suatu kelompok nukleofil. Suatu pelarut yang dapat mensolvasi suatu anion (menstabilkan anion itu) akan mengurangi nukleofilisitasnya. Kebalikannya, pelarut yang tidak dapat mensolvasi suatu anion akan meningkatkan nukleofilisitas anion itu.<sup>[4]</sup>

## 3. Temperatur

Kenaikan temperatur menaikkan laju semua reaksi substitusi dan eliminasi. Tetapi biasanya kenaikan laju reaksi eliminasi lebih besar (karena memiliki  $E$  aktivasi yang lebih besar). Oleh karena itu temperatur tinggi memungkinkan lebih banyak molekul untuk sanggup mencapai keadaan transisi eliminasi<sup>[7-8]</sup>.

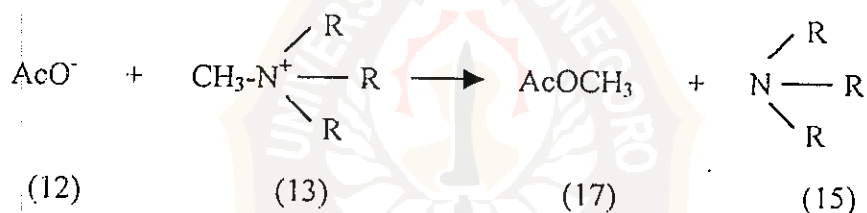
Seperti yang telah dikemukakan di atas, nukleofil merupakan salah satu faktor yang berperan dalam persaingan reaksi dekuaternisasi, yaitu antara substitusi dan eliminasi. Penggunaan nukleofil akan mengarahkan reaksi dekuaternisasi pada

reaksi substitusi. Penemuan nukleofil yang baik untuk reaksi substitusi, juga perlu memperhatikan selektifitas reaksinya karena reaksi substitusi sendiri memiliki beberapa kemungkinan reaksi tergantung dari struktur garam amonium itu sendiri. Salah satu reaksi substitusi spesifik yang sedang dikembangkan adalah reaksi demetilasi yaitu penyerangan nukleofil pada gugus metil dari garam amonium kuartener.

#### 2.4 Reaksi Demetilasi Senyawa Amonium Menjadi Amina Tersier

Reaksi dekuaternisasi garam  $N^+$ -Metil amonium (13) dengan ion asetat (12) sebagai nukleofil menghasilkan reaksi demetilasi dan deetilasi<sup>[13]</sup>.

Reaksi demetilasi:



Demetilasi merupakan reaksi dekuaternisasi dimana terjadi penyerangan nukleofil terhadap gugus metil dari garam amonium kuartener, yang merupakan reaksi substitusi. Studi literatur mengenai reaksi demetilasi senyawa amonium menjadi senyawa amina penting sekali dilakukan, khususnya dalam usaha menarik kesimpulan dari nukleofil yang telah dikenal yang paling efektif untuk reaksi demetilasi.

Secara umum reaksi dekuaternisasi nukleofilik senyawa amonium dipengaruhi oleh struktur senyawa gugus pergi, karbon elektrofilik, dan nukleofil.

Struktur senyawa gugus pergi dari amina tersier berkaitan dengan sifat kebiasaannya<sup>[4-5,7-8]</sup>. Karbon elektrofilik yang mengikat N adalah bagian yang akan diserang oleh nukleofil. Kemampuannya untuk bereaksi dipengaruhi oleh faktor elektronik dan sterik<sup>[14,15]</sup>.

Berbagai jenis nukleofil, ionik atau netral dapat merangsang terjadinya reaksi demetilasi. Peran nukleofil ionik dapat dimulai dengan terjadinya pertukaran anion dari nukleofil ke anion garam amonium. Beberapa nukleofil ionik antara lain: garam-garam metalik (KCN, KOAc, LiI), ion hidrida. Nukleofil netral yang dikenal adalah antara lain; trimetilamin, trifenilfosfin<sup>[15]</sup>.

## 2.5 Pengaruh Struktur Garam Pada Reaksi Demetilasi.

Efisiensi dari reaksi demetilasi bergantung pada kesesuaian dari agen demetilasi, yakni nukleofil yang bersifat ionik/netral dengan struktur dari garam amonium yang mencakup parameter berikut:

- Bentuk gugus pergi amin dan khususnya kapasitas untuk menarik elektron-elektron, berhubungan dengan harga pKa-nya. Semakin lemah kebiasaan suatu amina, maka semakin dapat menarik elektron sehingga lebih mudah mengalami dekuaternisasi.

Hubungan antara kekuatan kebiasaan dengan reaktifitas garam-garam amonium terhadap reaksi demetilasi adalah sebagai berikut<sup>[13,15]</sup>,

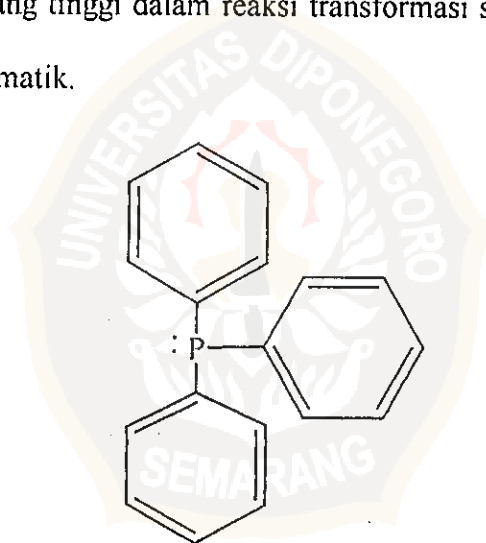
*N-N-N-Trimetilanilinium > N-metilpiridinium > Tetrametilamonium, dimetilpiperidinium*

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

- b. Karbon elektrofilik, yaitu bagian sisi metil dari garam amonium yang diserang oleh nukleofil, reaktivitasnya dipengaruhi oleh faktor elektronik dan sterik. Secara elektronik, gugus-gugus seperti benzil maupun alil lebih mudah mengalami reaksi substitusi nukleofilik daripada gugus alkil. Sedangkan secara sterik bagian elektrofil tersebut akan mudah mengalami reaksi nukleofilik bila halangan sterik kecil<sup>[5,14]</sup>.

## 2.6 Trifenilfosfin

Trifenilfosfin merupakan salah satu nukleofil netral yang banyak digunakan karena efektifitasnya yang tinggi dalam reaksi transformasi spesifik terhadap garam amonium kuartener aromatik.



Gambar 1. Trifenilfosfin

Trifenilfosfin memiliki selektifitas yang tinggi 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  $\beta$ -eliminasi selama transformasi garam amonium.
3. Trifenilfosfin memiliki struktur meruah, sehingga cenderung melakukan reaksi substitusi nukleofilik dengan karbon elektrofilik yang memiliki halangan sterik paling rendah. Selain itu trifenilfosfin mengikat gugus alkil dengan kuat sehingga kemungkinan terjadinya reaksi balik dengan amina tersier turunannya cukup kecil<sup>[7-8]</sup>.

