

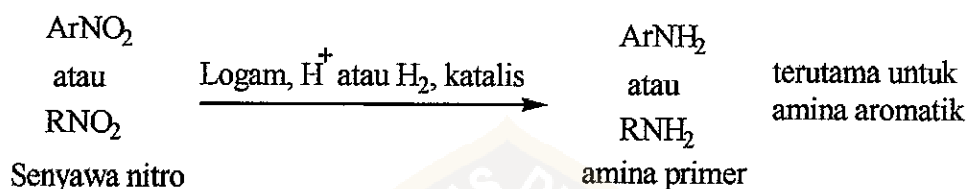
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

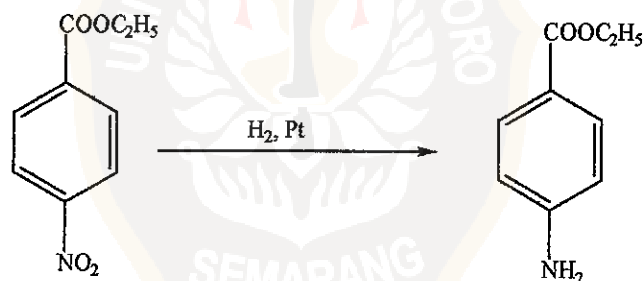
2.1 Amonium kuarterner

Ada beberapa cara untuk mensintesis senyawa-senyawa amina menurut Wade (1991) dan March (1992) yaitu:

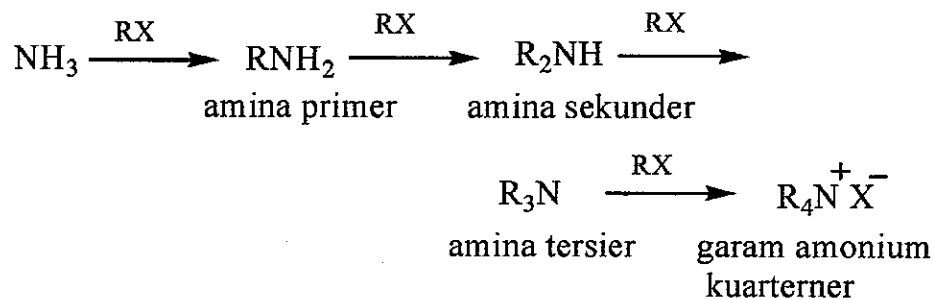
a. Reduksi senyawa nitro



contoh dari cara ini adalah:



b. Reaksi halida dengan amonia atau amida



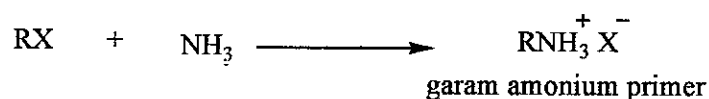
Garam amonium kuarterner mempunyai empat gugus alkil atau aril, terikat pada atom nitrogen yang mempunyai muatan positif. Garam amonium kuarterner ini merupakan kelas amina yang mempunyai aktivitas biologis. Senyawa ini digunakan oleh organisme hidup sebagai bioregulator, neurotransmitter dan sistem pertahanan tubuh serta berbagai fungsi yang lain, seperti yang dilaporkan oleh Dwoskin dkk (2000), Wilkins dkk (2002) dan Allen, dkk (2003). Tingginya aktivitas biologi garam amonium kuarterner menyebabkan senyawa ini banyak disintesis sebagai obat dan pestisida.

2.2 Sintesis garam amonium kuarterner

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

Garam amonium dapat disintesis melalui reaksi alkilasi bertahap amina primer, sekunder dan tersier. Alkilasi amina primer maupun sekunder relatif sulit dilakukan karena kemungkinan terjadinya reaksi samping serta penggunaannya terbatas untuk amina dengan agen pengalkil stabil. Hal tersebut tidak terjadi pada sintesis dengan alkilasi langsung terhadap amina tersier sehingga garam amonium kuarterner akan dihasilkan secara kuantitatif (Fessenden, 1979 dan Cahyono dkk, 2004).

Kerugian yang paling besar pada sintesis amina melalui aminolisis adalah terbentuknya lebih dari satu kelas amina (Wade, 1991 dan March, 1992). Garam amina primer terbentuk dari



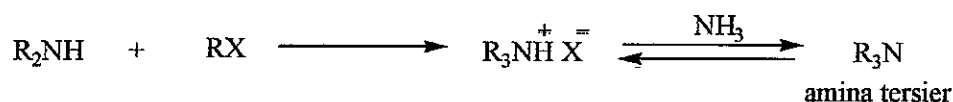
Substitusi yang tepat, bereaksi dengan amonia untuk menghasilkan garam amonium dan amina primer bebas. Keadaan setimbang dapat terus terjadi.



Amina primer yang terbentuk adalah nukleofil dan dapat bereaksi dengan alkil halida membentuk garam amonium sekunder.

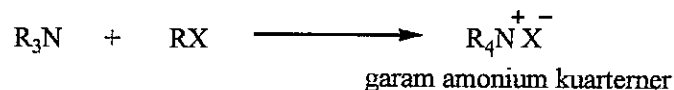


Amina sekunder ini setimbang dengan garamnya dan dapat bereaksi dengan alkil halida untuk membentuk garam amina tersier.



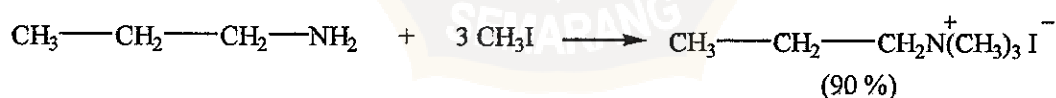
Akhirnya, amina tersier dapat bereaksi dengan alkil halida membentuk senyawa dengan rumus $\text{R}_4\text{N}^+ \text{X}^-$ yang disebut garam amonium kuarterner (Morrison, 1972 dan Wade, 1991).

Reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:



Morrison (1972) melaporkan, dalam alkilasi ini akan terjadi kesulitan untuk menghentikan reaksi pada tahap yang dikehendaki. Meskipun hanya satu ekuivalen halida yang ditambahkan, beberapa molekul amina ada yang bereaksi sekali, dua kali, tiga kali (membentuk garam tetraalkil amonium) dan yang lain tidak bereaksi sama sekali sehingga akan dihasilkan produk campuran.

Salah satu tipe alkilasi amina yang dapat memberikan produk yang baik dari alkilasi adalah alkilasi lengkap garam tetraalkil amonium. Campuran produk alkilasi yang berbeda sedapat mungkin dihindari pada penambahan alkil halida untuk mengalkilasi amina. Reaksi ini akan menghasilkan garam tetraalkil amonium. Metil iodida sering digunakan sebagai alkil halida untuk alkilasi lengkap ini karena tidak mampu melakukan eliminasi (Morrison, 1972).



Pada sintesis garam amonium digunakan R-X (alkil halida) sebagai sumber pengalkil, di mana X adalah halogen, yaitu : Iodida (I⁻), Bromida (Br⁻), Klorida (Cl⁻). Reaktifitas dari alkil halida yaitu : iodida > bromida > klorida (Fessenden, 1979). Oleh karena iodida lebih reaktif, maka R-I (alkil iodida) lebih sering digunakan dalam eksperimen sebagai zat pengalkilasi, contohnya: metil iodida, isopropil iodida (Fessenden, 1979).

Garam amonium yang terbentuk dari reaksi tersebut biasanya bersifat lebih ionik daripada garam-garam asam dari amina, oleh karena itu kurang larut dalam pelarut-pelarut organik. Golongan alifatik dalam molekul dan golongan yang memiliki ukuran lebih besar memiliki kelarutan lebih besar dalam pelarut-pelarut organik.

Untuk mengikat proton dari asam yang terbentuk selama reaksi alkilasi, digunakan basa organik seperti natrium hidroksida serta natrium karbonat. Beberapa basa anorganik juga telah digunakan dalam reaksi alkilasi sejenis (March, 1992).

Pada dasarnya, basa organik yang digunakan harus memenuhi syarat berikut:

1. memiliki kelarutan yang sama dengan bahan awal
2. memiliki kebasaan yang lebih besar daripada amina yang digunakan
3. basa yang digunakan harus memiliki kecepatan alkilasi yang jauh lebih kecil daripada amina yang dikuarternisasi
4. garam asam dan basa dari garam amonium kuarterner hasil harus mudah dipisahkan berdasarkan perbedaan kelarutan dalam pelarut.

Pencarian terhadap basa tersebut sulit dilakukan karena harus memilih pKa yang lebih besar dari amina tetapi bereaksi lebih lambat dengan alkil halida sehingga diperlukan suatu basa di mana interaksinya dengan proton berbeda dengan agen pengalkil (Fessenden, 1979).

2.3 Alkilasi senyawa heterosiklik

Alkilasi senyawa nitrogen heterosiklik dengan alkallitium disebut dengan alkilasi Ziegler. Reaksi terdiri dari mekanisme adisi dan eliminasi dan hasilnya dapat diisolasi. Dengan meningkatkan temperatur produk eliminasi dapat diperoleh. Alkilasi pada nitrogen heterosiklik terprotonasi (misal piridin dan quinolin) dapat dilakukan dengan asam karboksil, asam sulfat dan amonium peroksidisulfat. Alkilasi pada substrat ini dapat diterapkan dengan menyamakan radikal alkil dalam cara yang berbeda: dari hidroperoksida dan FeSO_4 , dari alkil iodida dan H_2O_2 , dari asam karboksil timbal tetraasetat atau dari fotokimia (March, 1992).

2.4 Metode *Brine Shrimp Lethality Test*

Brine Shrimp Lethality Test untuk pertama kali digunakan pada sistem biomassa, namun dikembangkan pada ekstrak bahan alam, fraksi dan senyawa murni (McLaughlin dkk 1998 dan Zetra, 2001). Terdapat korelasi positif antara LC_{50} dari *Brine Shrimp Lethality* dengan LC_{50} dari sitotoksik secara umum yaitu sekitar 1 sampai 10 ppm, harga $\text{LC}_{50} \leq 30$ ppm bisa berfungsi sebagai anti kanker, sedangkan $\text{LC}_{50} \leq 200$ ppm bisa berfungsi sebagai obat, sedangkan $\text{LC}_{50} \leq 1000$ ppm menunjukkan keaktifan yang bisa berfungsi sebagai obat dan pestisida. Dimungkinkan untuk memantau kemungkinan senyawa sitotoksik dari ekstrak aktif melalui “*Brine Shrimp Lethality*” dengan harga lebih murah daripada pengujian secara *in vitro* atau *in vivo* dari anti tumor (Meyer dkk, 1982 dan McLaughlin dkk, 1998).

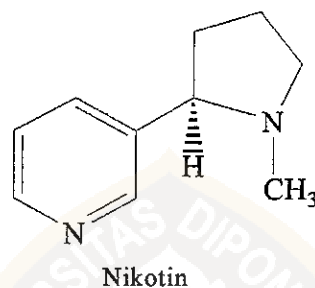
Pada metode ini, senyawa diuji pada konsentrasi bervariasi dan ditempatkan pada vial (5 mL) air laut buatan dan berisi 10 udang *Artemia Salina Leach* yang baru menetas, dilakukan dengan tiga replikasi (Wickens dan Pennachio, 2002). Pengamatan jumlah kematian udang dilakukan setelah 24 jam. Data diproses dengan menggunakan komputer untuk mendapatkan harga $L_C 50$ dengan tingkat kepercayaan 95 % (McLaughlin dkk, 1998 dan EPA, 2002).

2.5 Nikotin

Nikotin merupakan alkaloid dengan rumus molekul $C_{10}H_{14}N_2$ serta bersifat racun, rasa dan bau yang tajam. Nikotin biasa ditemukan di alam sebagai zat penyusun tembakau. Senyawa ini berperan utama pada sistem saraf autonom. Biasanya ditemukan dalam bentuk garam malat dan asam sitrat. Meskipun terdistribusi di semua bagian tanaman, konsentrasi nikotin terbesar terdapat pada daun dengan jumlah bervariasi dari 0,6 – 8 % (Chatwal, 1985 dan Parker, 1993).

Dalam keadaan murni, nikotin tak berwarna, merupakan larutan yang sangat higroskopis, volatil dalam uap panas dan larut di air pada semua perbandingan di bawah $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ dalam bentuk hidrat dan larut juga dalam air pada suhu di atas $210\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Chatwal, 1985). Dalam dosis kurang dari 50 mg, senyawa ini dapat menyebabkan gangguan pernafasan dan kelumpuhan secara umum. Pada dosis racun yang lebih rendah dapat menyebabkan jantung berdebar, penurunan tekanan darah dan pening. Oleh karena itu banyak penelitian yang bertujuan untuk mengurangi sifat racun dari nikotin tersebut, seperti terapi penggantian nikotin. Terapi ini telah dilakukan oleh Bohadana dkk (2001) dengan membandingkan

efisiensi campuran nikotin *inhaler* dan nikotin *patch* dengan campuran nikotin *inhaler* yang ditambah *paceblo* (Bohadana dkk, 2001). Hasil penelitian dari Chan (2001), nikotin *patch* merupakan produk terbaru untuk mengurangi kecanduan nikotin. Obat ini meloloskan hanya sebagian kecil dari nikotin ke dalam aliran darah, sehingga kadar nikotin dalam darah tetap terjaga dalam tingkatan yang rendah. Struktur nikotin ditunjukkan pada Gambar 2. 1.



Gambar 2. 1. Struktur nikotin

2. 6 Spektroskopi ¹H-NMR

Spektroskopi ¹H-NMR (Nuclear Magnetic Resonance) merupakan suatu teknik yang baik untuk karakterisasi. Kegunaan yang besar dari resonansi magnetik inti ¹H adalah karena tidak setiap proton dalam molekul beresonansi pada frekuensi yang identik sama. Hal ini disebabkan oleh kenyataan bahwa berbagai proton dalam molekul dikelilingi oleh elektron dan menunjukkan perbedaan lingkungan elektron satu proton dengan proton lain (Sastrohamidjojo, 1991).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ meliputi garis spektra dari jenis atom hidrogen yang berbeda-beda dalam sampel. Dasar pengukuran dari set resonansi tersebut yaitu:

1. Luas area resonansi yang sebanding dengan jumlah proton yang ada dalam sampel
2. Posisi resonansi atau pergeseran kimia yang mengindikasikan identitas proton (Young, 1995).

Beberapa faktor yang mempengaruhi lingkungan proton yang mempengaruhi pergeseran kimianya adalah:

1. Struktur dan hibridisasi
2. Efek induksi dan resonansi
3. Ikatan hidrogen (Wilham, 1986).

