

SINTESIS 2-METILALILAMIN-HCl SEBAGAI BAHAN DASAR PEMBUATAN LIGAN MIBI

Ratnawati Kukuh
Puslitbang Teknik Nuklir-BATAN, Bandung

ABSTRAK

SINTESIS 2-METILALILAMIN HIDROKLORIDA SEBAGAI BAHAN DASAR PEMBUATAN LIGAN MIBI. Ligan 2-Metoksiisobutilisonitril (MIBI) digunakan sebagai suatu bahan dasar pembuatan ^{99m}Tc -MIBI. Senyawa kationik ini banyak digunakan secara klinis sebagai sediaan penyidik perfusi miokardial. Beberapa metode telah dikemukakan untuk mensintesis MIBI. Pada tahun 1994 G.Ferro Flores dan kawan-kawan berhasil mensintesis ligan MIBI dengan rendemen yang cukup tinggi menggunakan bahan dasar 2-metilalilamin hidroklorida hanya dalam dua tahap reaksi. Mengingat 2-metilalilamin hidroklorida yang digunakan sebagai bahan dasar tidak terdapat dipasaran, maka untuk memenuhi kebutuhan tersebut dilakukan sintesis metilalilamin hidroklorida. Sebagai bahan dasar digunakan 3-kloro-2-metil-1-propena yang diubah ke dalam bentuk garam amin hidroklorida dengan amonia dalam larutan alkoholik. Reaksi amonolisis menghasilkan kristal tidak berwarna dengan titik leleh $179^{\circ}\text{C} - 181^{\circ}\text{C}$. Kristal memberikan hasil negatif dengan pereaksi ninhidrin, yang berarti senyawa tidak mengandung gugus NH_2 , dan memberikan hasil positif dengan $\text{CCl}_4\text{-Br}_2$, berarti senyawa mengandung ikatan rangkap. Analisis dengan spektrofotometri infra merah memberikan resapan pada panjang gelombang $2700\text{ cm}^{-1} - 3000\text{ cm}^{-1}$ yang ditimbulkan oleh vibrasi ulur NH dari NH^{3+} , 1140 cm^{-1} oleh vibrasi ulur C-N, dan 3070 cm^{-1} oleh vibrasi ulur $=\text{C-H}$. Dari data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil reaksi amonolisis adalah 2-metilalilamin hidroklorida.

Kata kunci : sintesis, 2-metilalilamin hidroklorida, 2-metoksiisobutilisonitril (MIBI).

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 2-METHYLALLYLAMINE HYDROCHLORIDE AS A STARTING MATERIAL FOR THE PREPARATION OF 2-METHOXY-ISOBUTYLISONITRILE LIGAND. 2-Methoxyisobutylisonitrile (MIBI) was used as a starting material in the preparation of ^{99m}Tc -MIBI. This cationic complex has been reported to be clinically useful as a myocardial perfusion agent. Several methods have

been recently reported for synthesis of 2-methoxyisobutylisonitrile. In 1994 G. Ferro Flores et al have designed a procedure for synthesis of MIBI from 2-methylallylamine hydrochloride in a two step process with a high chemical yield. Since the 2-methylallylamine hydrochloride is not available commercially, in order to achieve the objective above, it is necessary to acquire expect in its synthesis. As a starting material is used 3 Chloro-2-methyl-1-propene, and then converted into the amine salt by treatment with alcoholic solution of ammonia. The ammonolysis reaction yielded colorless crystalline product having a melting point of 179°C - 181°C. It gave a negative reaction with ninhydrin showing absence of a NH₂ group, and gave a positive reaction with CCl₄-Br₂ showing a characteristic of compound containing the carbon-carbon double bond. Infrared spectrophotometry showed the presence of absorption between 2700cm⁻¹ - 3000cm⁻¹ due to stretching vibration of NH from NH³⁺, 1140 cm⁻¹ due to stretching vibration of C-N, and 3070 cm⁻¹ due to stretching vibration of =C-H. From the data obtained it can be concluded that the product of the ammonolysis reaction is 2-methylallylamine hydrochloride.

Key words : synthesis, 2-methylallylamine hydrochloride, 2-methoxyisobutyl-isonitrile.

PENDAHULUAN

Senyawa 2-Metoksi isobutilisonitril atau lebih dikenal dengan singkatan MIBI merupakan suatu ligan dalam pembuatan ^{99m}Tc-MIBI. Senyawa kompleks kationik ini banyak digunakan secara klinis sebagai sediaan penyidik perfusi miokardiak. Mengingat kebutuhan rumah sakit bagian kedokteran nuklir akan sediaan radiofarmaka penyidik otak yang harus diimport dari luar negeri dengan harga yang sangat mahal, maka hal ini merupakan tantangan bagi BATAN untuk mengembangkan pembuatan sediaan ini.

Beberapa metode telah dikemukakan untuk mensintesis ligan MIBI. Pada tahun 1987, Angelberger dan kawan-kawan melakukan sintesis MIBI melalui 6 tahap reaksi. Ramalingham berhasil mensintesis 2-metoksi isobutil isonitril menggunakan bahan dasar 2- hidroksi isobutironitril melalui 4 tahap reaksi (1). Selanjutnya pada tahun 1990 Wyk dan kawan-kawan juga melakukan sintesis MIBI dengan bahan dasar 2-

metilalilamin hidroklorida melalui 3 tahap reaksi (2). Hal yang sama dilakukan pula oleh peneliti Thonghyoi pada tahun 1994 (3). Pada tahun yang sama (1994) Ferro Flores dan kawan-kawan berhasil mensintesis ligan tersebut menggunakan bahan dasar 2-metilalilamin hidroklorida hanya melalui 2 tahap reaksi (1).

Dengan diketemukannya jalur sintesis yang lebih pendek dan hasil rendemen yang cukup tinggi, merupakan tantangan bagi penulis untuk mencoba mengembangkan metode sintesis ligan MIBI ini di Indonesia. Tetapi sangat disayangkan bahwa senyawa 2-metilalilamin hidroklorida yang merupakan bahan dasar tidak terdapat di pasaran, sehingga untuk memenuhi kebutuhan di atas perlu dilakukan sintesis senyawa tersebut. Mengingat prosedur baku untuk pembuatan senyawa tersebut belum ditemukan dalam literatur maka tujuan penelitian ini adalah mengembangkan pembuatan senyawa 2-metilalilamin hidroklorida sebagai bahan dasar untuk pembuatan ligan MIBI, dengan metode Ferro Flores.

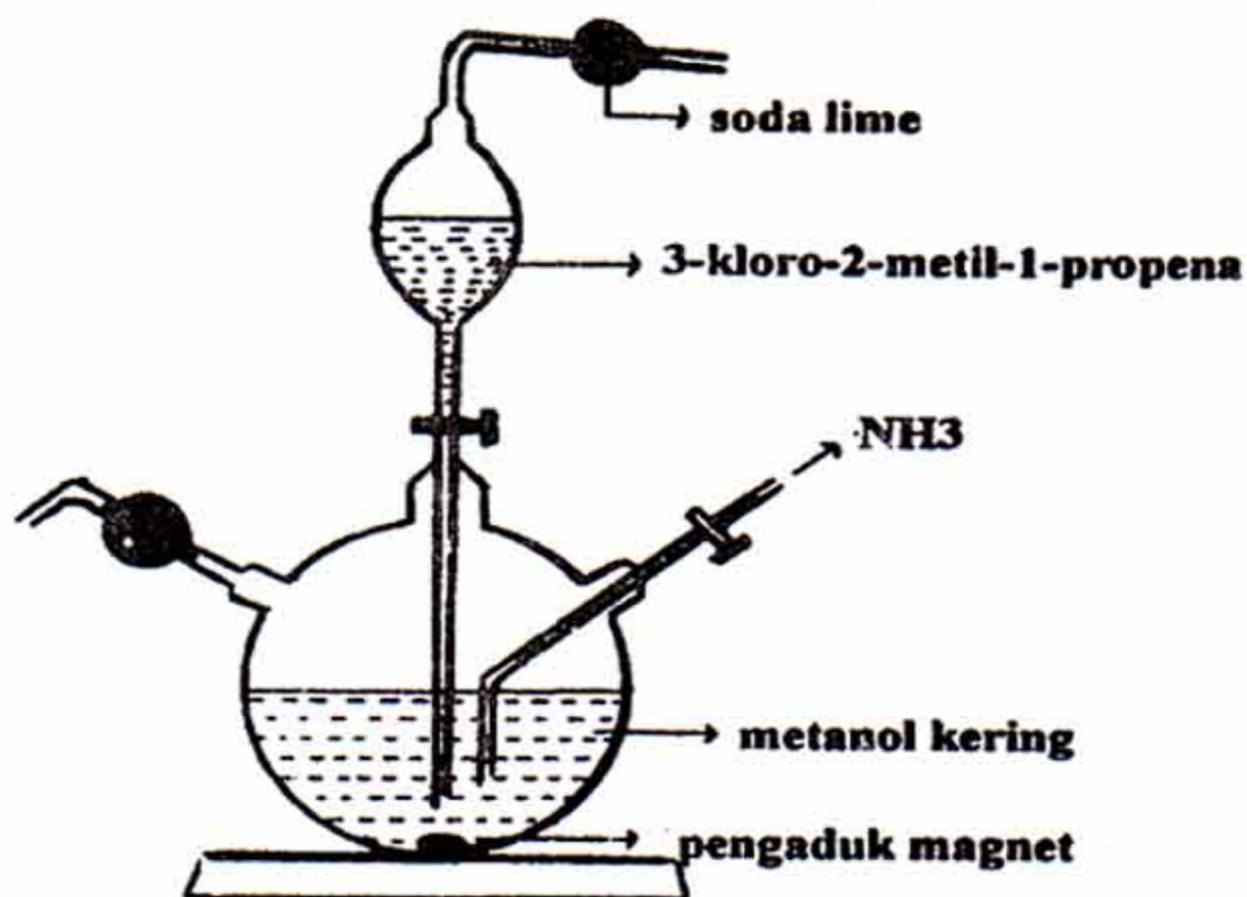
Dalam penelitian ini, 2-metilalilamin hidroklorida disintesis dari senyawa 3-kloro-2 metil-1-propena, suatu senyawa alil halida yang diubah ke dalam bentuk garam amin hidroklorida dengan amonia dalam larutan alkoholik.

TATA KERJA

Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan adalah 3-kloro-2-metil-1-propena, diperoleh dari TCI, metanol anhidrous, dietil eter, CCl₄, ninhidrin, brom dari E. Merk yang mempunyai tingkat kemurnian analitik, dan gas amoniak dari Aneka Gas.

Peralatan yang digunakan untuk sintesis 2-metilalilamin hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 1, yang terdiri dari labu leher tiga berukuran 250 mL dan dilengkapi dengan tabung pengering sodalime serta corong pemisah. Untuk menganalisis hasil sintesis digunakan alat penentuan titik leleh Fisher John, dan alat spektrofotometer IR Perkin Elmer 1310.



Gambar 1. Rangkaian alat pada sintesis metil alil amin HCl

Sintesis 2-metilalilamin hidroklorida

Sintesis yang menggunakan amoniak dilakukan dalam lemari asam yang dilengkapi dengan suatu sistem *exhaust* yang memadai. Sebelum reaksi dimulai, peralatan dipersiapkan dalam lemari asam, dan untuk mengusir udara maka sebelum kran tangki amoniak dibuka, ke dalam sistem peralatan dialirkan gas nitrogen. Senyawa 3-kloro-2-metil-1-propena yang digunakan sebagai bahan dasar reaksi dimurnikan terlebih dahulu dengan cara destilasi.

Mula-mula ke dalam labu leher tiga dimasukkan 150 mL metanol anhidrous dan dialiri gas amoniak untuk mendapatkan larutan metanol jenuh amoniak. Lama pengaliran lebih kurang 15 menit, dan kecepatan pengaliran disesuaikan dengan

kebutuhan. Ke dalam corong pemisah dimasukkan 50 mL senyawa 3-kloro-2-metil-1-propena. Selanjutnya ke dalam larutan metanol jenuh amoniak ditambahkan tetes demi tetes senyawa 3-kloro-2-metil-1-propena. Waktu penambahan lebih kurang 60 menit, sambil terus dialiri gas amoniak. Agar terjadi monoalkilasi pengaliran gas amoniak dilanjutkan selama 15 menit setelah seluruh jumlah senyawa 3-kloro-2-metil-1-propena ditambahkan. Reaksi dilakukan pada temperatur kamar selama semalam. Hasil reaksi kemudian disaring, lalu filtrat diuapkan hingga kering. Pemurnian senyawa 2-metilalilamin hidroklorida dilakukan dengan pengendapan menggunakan eter.

Optimasi reaksi dilakukan dengan memvariasi jumlah pereaksi yang digunakan, yaitu senyawa 3-kloro-2-metil-1-propena dan metanol anhidrous dengan perbandingan volume 1 : 1; 1 : 3; 1 : 4; dan 1 : 7.

Analisis dan uji kemurnian hasil sintesis dengan kromatografi lapis tipis

Hasil sintesis 2-metilalilamin hidroklorida diuji kemurniannya dengan kromatografi lapis tipis (KLT). Sebagai pelat KLT digunakan pelat metil selulosa dengan ukuran 2,5 x 12 cm, dan dielusi dengan campuran pelarut n-butanol : asam asetat : air dengan perbandingan 4 : 1 : 5. Untuk mendeteksi noda digunakan uap iodium.

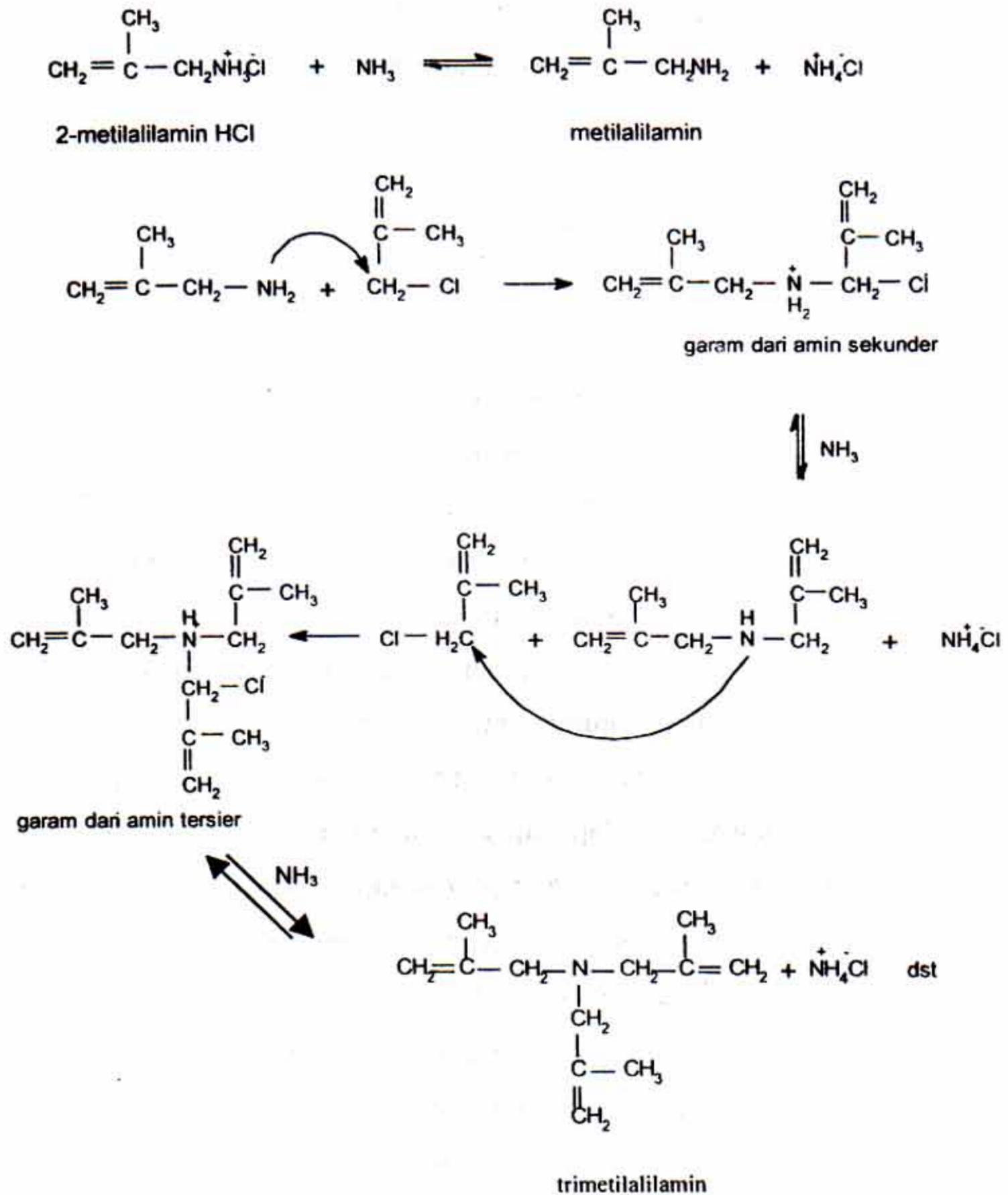
Analisis hasil sintesis dengan spektrometer infra merah

Pengujian dilakukan dengan teknik lempeng KBr. Cuplikan yang akan dianalisis digerus halus dan dicampur homogen dengan 1 mg serbuk KBr kering. Campuran kemudian ditekan dengan alat penekan hidrolik pada tekanan 10.000 - 15.000 pon/inci² sehingga terbentuk suatu lempeng KBr yang bulat, tipis dan transparan. Lempeng KBr ini kemudian dipasang dalam sel dan ditempatkan dalam jalan berkas sinar cuplikan untuk dibuat spektrumnya.

Usaha untuk mencegah terjadinya reaksi di atas maka digunakan amonia dalam jumlah yang berlebih, agar diperoleh monoalkilasi. Dalam hal ini molekul 3-kloro-2-metil-1-propena lebih mungkin menabrak molekul pereaksi dan bukan molekul produk alkilasi. Dibandingkan dengan senyawa halida lainnya, bentuk alil halida dengan adanya ikatan rangkap akan mempermudah perpindahan gugus tinggal sehingga dapat mempercepat reaksi (4).

Untuk memperoleh kondisi reaksi yang optimal dilakukan percobaan dengan memvariasikan volume 3-kloro-2-metil-1-propena dan metanol anhidrous serta waktu pengaliran gas amoniak. Hasil yang optimal diperoleh pada perbandingan volume 3-kloro-2-metil-1-propena dan metanol anhidrous (1 : 3), dan lama pengaliran gas amoniak 1,5 jam yaitu 15 menit sebelum reaksi dimulai, 60 menit selama reaksi berlangsung, serta 15 menit setelah seluruh jumlah pereaksi ditambahkan. Reaksi 3-kloro-2-metil-1-propena dengan amonia dalam larutan metanol anhidrous menghasilkan filtrat dan endapan berwarna putih. Endapan dipisahkan, dan setelah dilakukan pengujian ternyata endapan putih tersebut adalah senyawa NH_4Cl yang mempunyai titik leleh $>300^\circ\text{C}$. Filtrat kemudian diuapkan hingga kering dan diperoleh senyawa yang bersifat higroskopis. Hasil pemurnian memberikan kristal tidak berwarna dengan titik leleh $179^\circ\text{C} - 181^\circ\text{C}$, data pustaka $184^\circ\text{C} - 186^\circ\text{C}$, dan bersifat sangat higroskopis. Uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis memberikan noda dengan R_f 0,78. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 3. Pengujian dengan pereaksi ninhidrin memberikan hasil negatif, yang berarti senyawa tidak mengandung gugus amina bebas, dan memberikan hasil positif setelah ditambahi larutan NaOH. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa adalah suatu garam amina. Senyawa tersebut juga dapat menghilangkan warna $\text{CCl}_4 - \text{Br}_2$ yang berarti senyawa mengandung ikatan rangkap. Analisis dengan spektrometer infra merah memberikan resapan pada panjang gelombang $2700 \text{ cm}^{-1} - 3000 \text{ cm}^{-1}$ yang ditimbulkan oleh vibrasi ulur-NH dari $-\text{NH}_3^+$, 1140 cm^{-1} oleh vibrasi ulur C-N, dan 3070 cm^{-1} oleh vibrasi ulur $=\text{C}-\text{H}$. Hasil seleng-

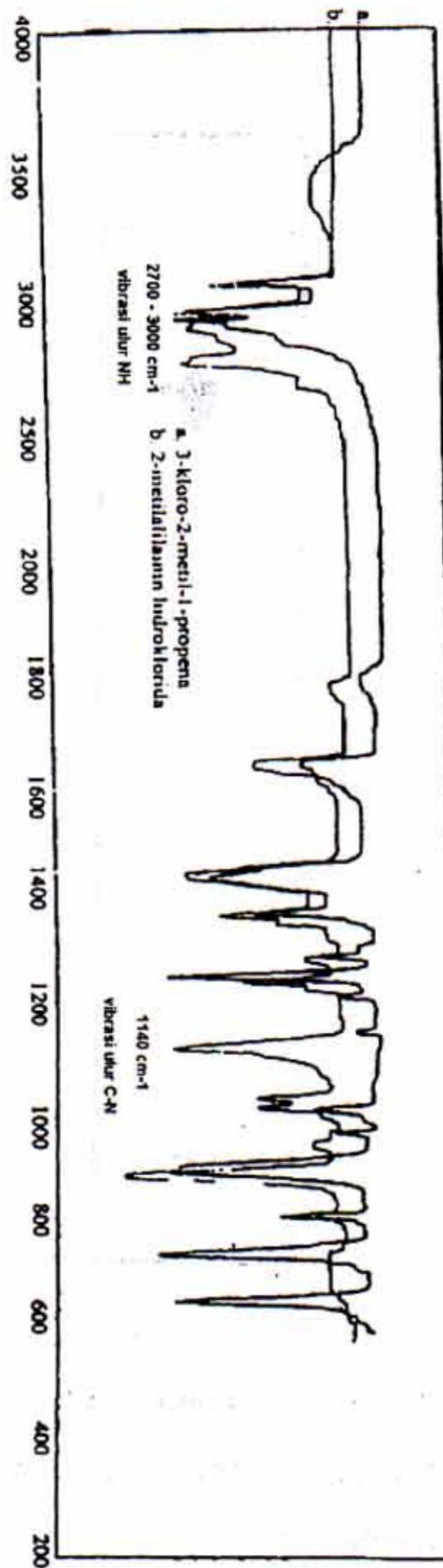
kapnya dapat dilihat pada Gambar 4. Dari data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah 2-metilalilamin hidroklorida.



Gambar 2. Reaksi amonolisis 3-kloro-2-metil-1-propena dengan amonia



Gambar 3. Hasil analisis kromatografi lapis tipis menaik menggunakan pelat metil selulosa, dan eluen campuran pelarut n-butanol : asam asetat: air dengan perbandingan 4:1:5, serta penampak noda uap iodium memberikan $R_f = 0,78$



Gambar 4. Hasil analisis spektrum infra merah

KESIMPULAN

Reaksi amonia dengan senyawa 3-kloro-2-metil-1-propena dalam larutan metanol anhidrous menghasilkan suatu garam 2-metilalilamin hidroklorida, dengan titik leleh 179°C - 181°C. Hasil reaksi yang optimal diperoleh pada perbandingan volume 3-kloro-2-metil-1-propena dan metanol anhidrous (1:3) dan lama pengaliran gas amoniak 1,5 jam.

Hasil sintesis ini diharapkan akan sangat bermanfaat bagi pembuatan ligan MIBI, yang pada akhirnya sangat menunjang bagi pengembangan sediaan radiofarmaka ^{99m}Tc-MIBI untuk sidik jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. FERRO-FLORES, G., RAMIREZ-GARCIA, L., LEZAMA, J., GARCIA-GARCIA, P., TENDILLA, J.T., An improved procedure for synthesis of 2-methoxyisobutylisonitrile: An efficient complexing agent for ^{99m}Tc. *J. Radioanal. Nuc. Chem., Letters* 188 (6) (1994) 409- 415.
2. CHUCHAT THONGYOI, Preparation and quality control of Technetium ^{99m}-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) for myocardial imaging. IAEA Research Contract No. 6708/RB, 1994.
3. VAN WYK, A.J., et al., Synthesis and ^{99m}Tc labelling of MMI (MIBI) and its ethyl analogue EMI. *Appl. Radiat. Isot.*, 42, (7), (1991), 687-689.
4. MORRISON, R.T., BOYD, R.N., Ammonolysis of halides, "Organic Chemistry", Second Edition, Allyn and Bacon, Inc., 1966: 731-733.
5. SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, G.C and MORRILL, T.C., "Spectrometric Identification of Organic Compound", fourth edition, John Willey & Sons, 1981: 109-128.