



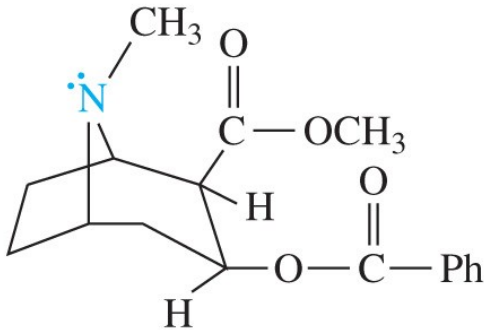
www.esaunggul.ac.id

Senyawa-senyawa Amina
PERTEMUAN 12
Harizal, S.Pd., M.Sc
Program Studi Gizi
Universitas Esa Unggul

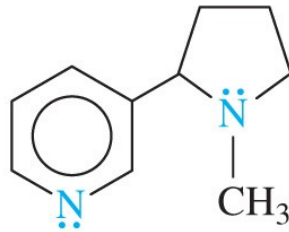
KEMAMPUAN AKHIR YANG DIHARAPKAN

- Mahasiswa mampu menjelaskan tatanama, sifat fisik, sifat kimia, sintesis, dan reaksi yang melibatkan senyawa-senyawa amina

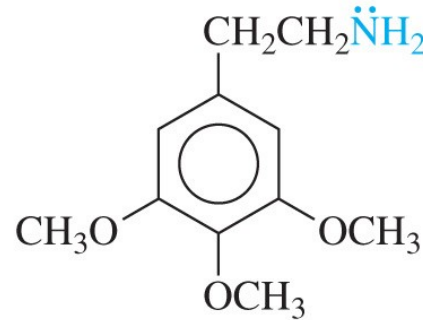
Beberapa senyawa amina dengan aktivitas biologis



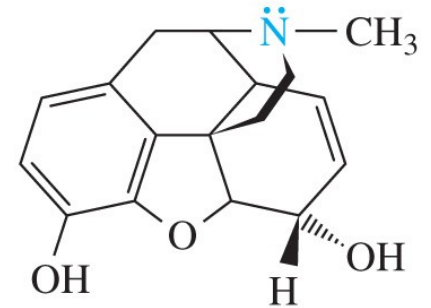
cocaine
in coca leaves



nicotine
in tobacco



mescaline
in peyote cactus



morphine
in opium poppies

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Alkaloid merupakan kelompok senyawa amina yang memiliki berbagai aktivitas biologis. Sebagian besar senyawa ini disintesis oleh tanaman untuk melindungi diri dari serangga dan hewan lain.
- Banyak obat aditif biasanya diklasifikasikan dalam golongan alkaloid.

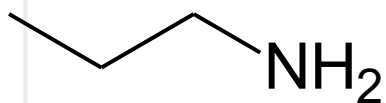
Aktivitas biologis amina

- Dopamin merupakan suatu neurotransmitter.
- Epinephrin merupakan bioregulator.
- Niasin, Vitamin B₆, merupakan senyawa yang mengandung gugus amina.
- Alkaloid: nikotin, morfin, dan kokain
- Asam amino

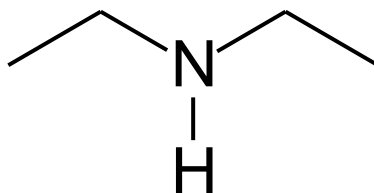
Klasifikasi Amina

- **primer (1^o)**: memiliki satu gugus alkil yang terikat pada atom nitrogen (RNH_2).
- **sekunder (2^o)**: memiliki dua gugus alkil yang terikat pada atom nitrogen (R_2NH).
- **tersier (3^o)**: memiliki tiga gugus alkil yang terikat pada atom nitrogen (R_3N).
- **kuarterner (4^o)**: memiliki empat gugus alkil yang terikat pada atom nitrogen dan mengemban muatan positif (R_4N^+).

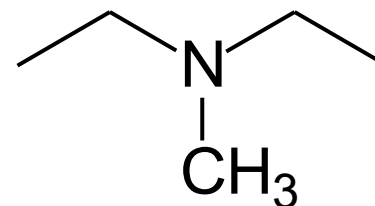
Contoh amina



Primer
(1°)

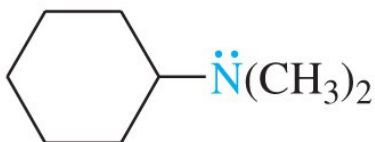
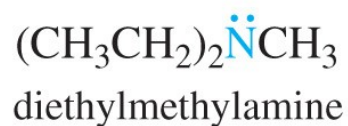
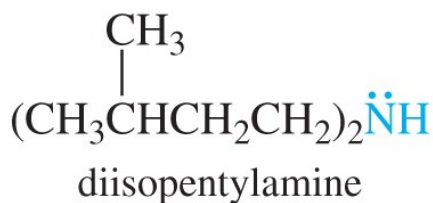


Sekunder
(2°)

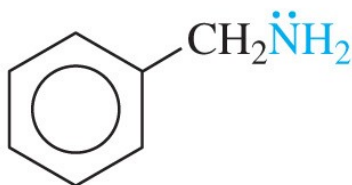


tersier
(3°)

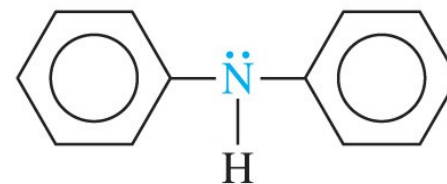
Nama umum



cyclohexyldimethylamine



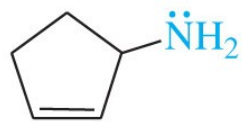
benzylamine



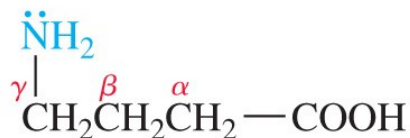
diphenylamine

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

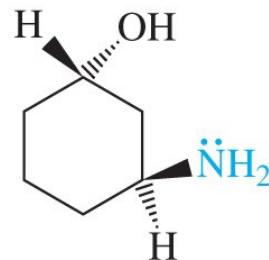
Amina sebagai substituen



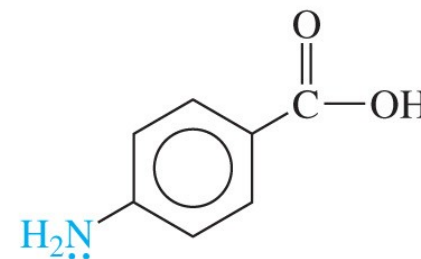
3-aminocyclopentene
(cyclopent-2-en-1-amine)



γ -aminobutyric acid
(4-aminobutanoic acid)



trans-3-aminocyclohexanol



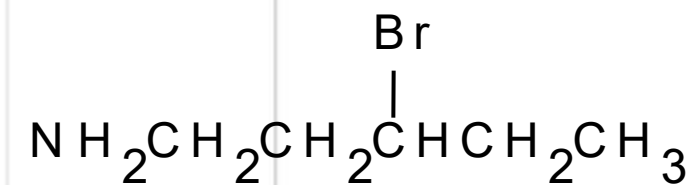
p-aminobenzoic acid (PABA)

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

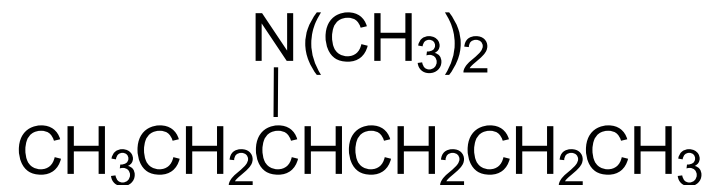
- Pada suatu molekul yang memiliki gugus fungsi dengan prioritas yang lebih tinggi, gugus fungsi amina akan berperan sebagai substituen dengan nama amino.

Nama IUPAC

- Nama didasari oleh rantai karbon terpanjang.
- Akhiran *-e* pada alkana diganti dengan *-amina*.
- Substituen pada atom nitrogen diberi awalan *N-*.



3-bromo-1-pentanamine

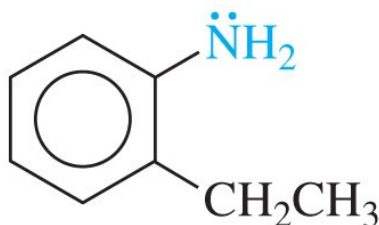


N,N-dimethyl-3-hexanamine

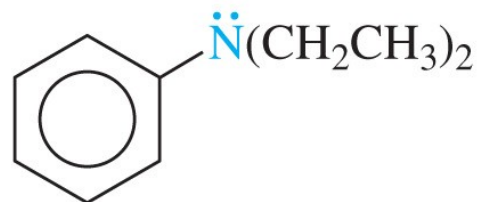
Amina aromatik



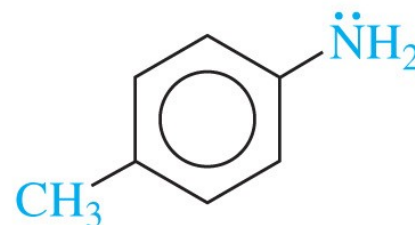
aniline



2-ethylaniline
or o-ethylaniline



N,N-diethylaniline



4-methylaniline
or p-toluidine

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Pada amina aromatik, gugus amina terikat pada cincin benzena.
- Senyawa induk dinamakan anilina.

Amina heterosiklik

Dalam penamaan senyawa amina siklik, atom nitrogen ditandai sebagai posisi 1.



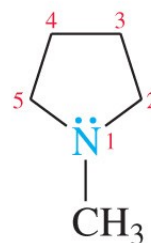
aziridine



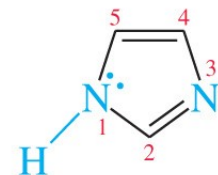
pyrrole



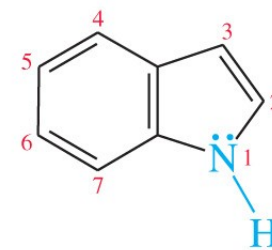
pyrrolidine



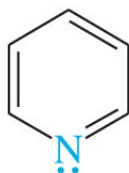
1-methylpyrrolidine
(*N*-methylpyrrolidine)



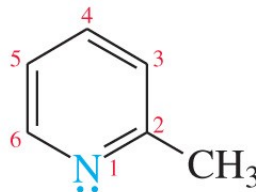
imidazole



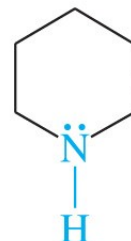
indole



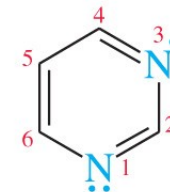
pyridine



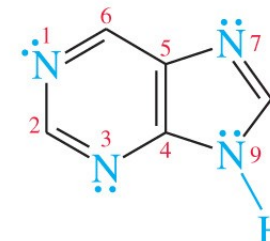
2-methylpyridine



piperidine



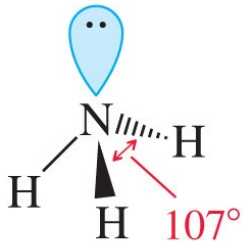
pyrimidine



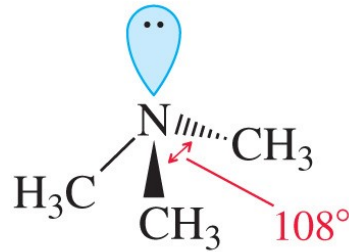
purine

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

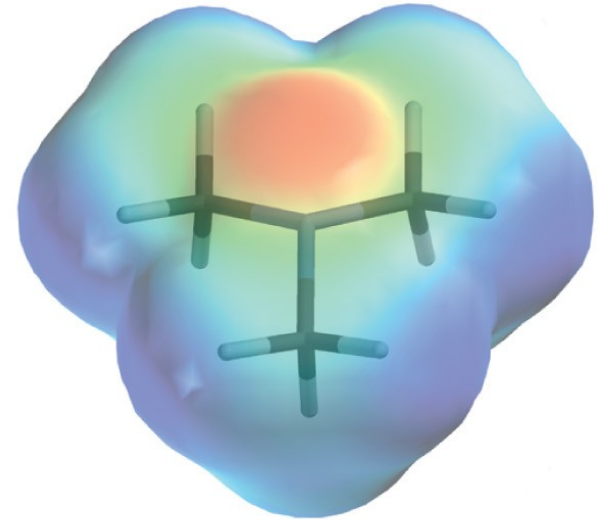
Struktur amina



ammonia



trimethylamine

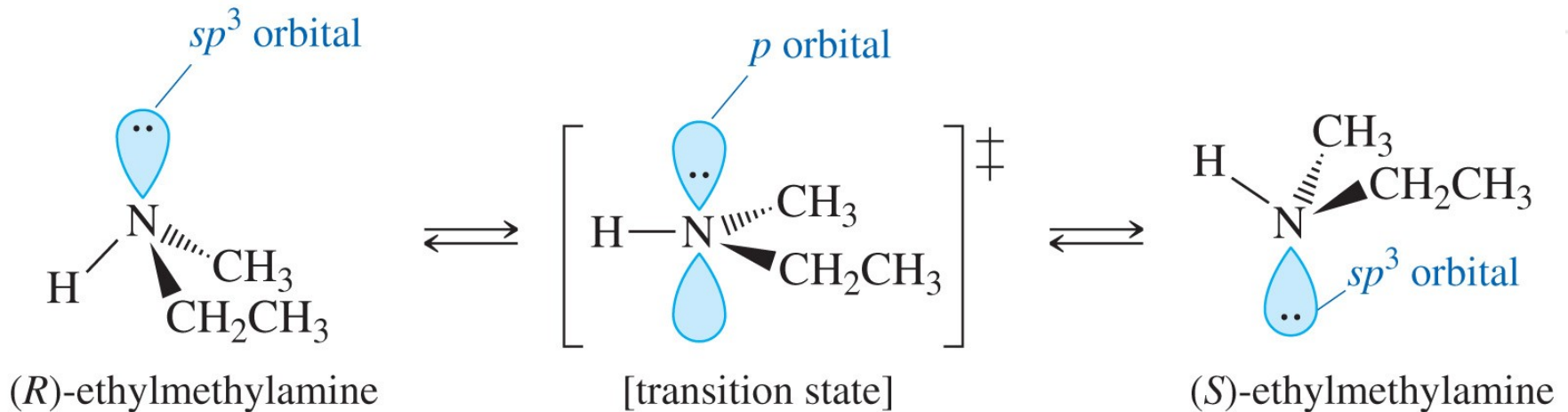


electrostatic potential
map for trimethylamine

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Atom nitrogen memiliki hibridisasi sp^3 dengan satu pasangan elektron bebas.
- Sudut ikatan kurang dari 109.5° .

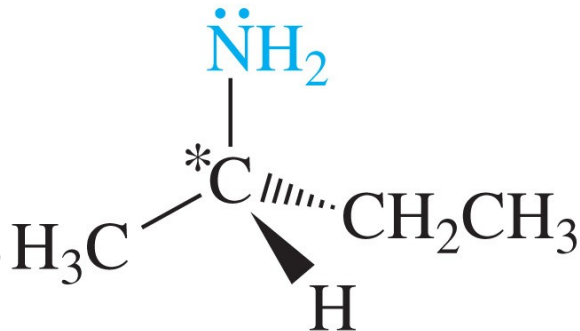
Interkonversi amina kiral



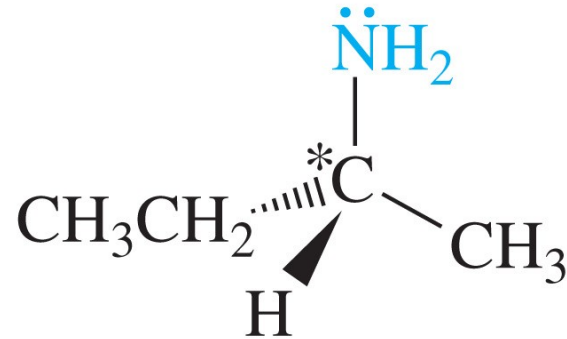
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Nitrogen dapat pula memiliki tiga gugus yang berbeda dan satu pasangan elektron bebas, namun, enansiomernya tidak dapat diisolasi karena adanya inversi di sekitar atom N.

Amina Kiral



(*S*)-2-butanamine

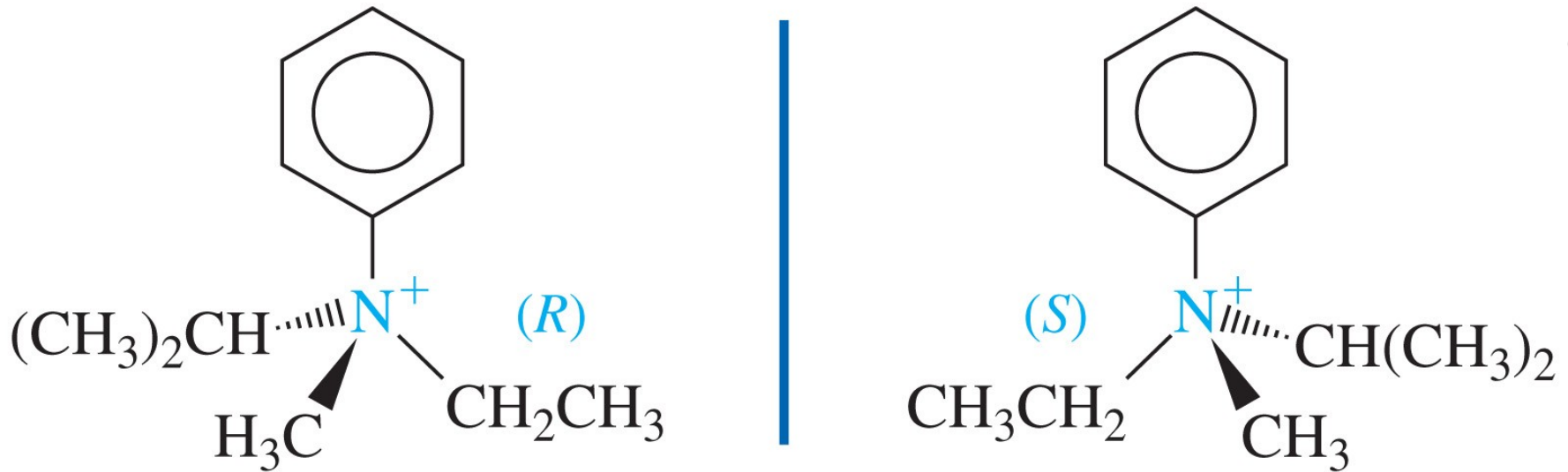


(*R*)-2-butanamine

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Amina dapat pula bersifat kiral karena bersumber dari keberadaan karbon kiral.
- Inversi yang terjadi pada nitrogen tidak akan berpengaruh terhadap kiralitas karbon.

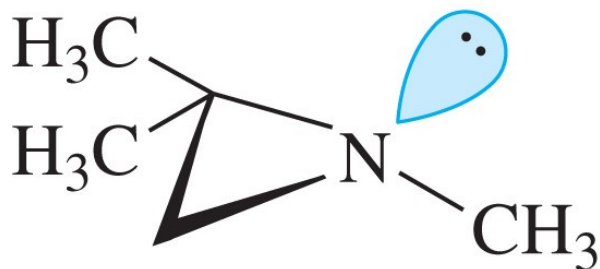
Amina kiral (sambungan)



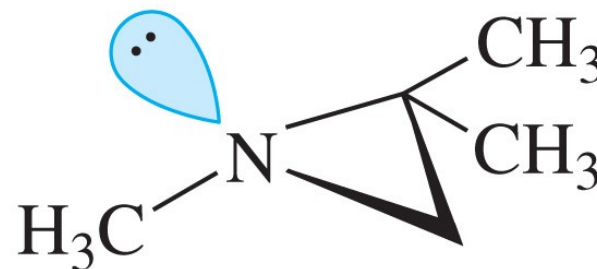
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Garam amonium kuarternier dapat memiliki nitrogen kiral jika terdapat empat gugus yang berbeda.
- Inversi konfigurasi tidak akan terjadi pada kelompok senyawa ini karena tidak terdapat pasangan elektron bebas pada nitrogen.

Amina siklik kiral



(*R*)-1,2,2-trimethylaziridine

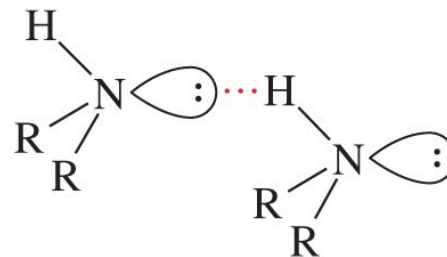
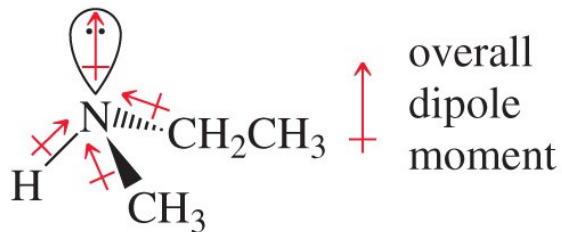


(*S*)-1,2,2-trimethylaziridine

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

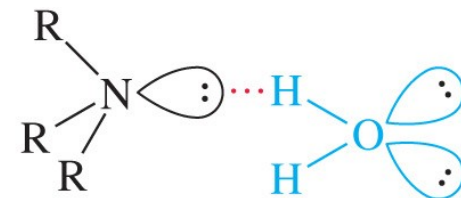
- Jika nitrogen berada pada suatu sistem cincin yang kecil, sistem ini akan mencegah pembentukan sudut ikatan sebesar 120° yang memungkinkan terjadinya inversi.
- Senyawa semacam ini memiliki energi aktivasi inversi yang lebih tinggi sehingga memperlambat terjadinya inversi.

Titik didih



1° or 2° amine:

hydrogen bond donor and acceptor



3° amine:

hydrogen bond acceptor only

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- N—H memiliki kepolaran yang lebih kecil dibandingkan O—H.
- Selain itu juga memiliki ikatan hidrogen yang lebih rendah, sehingga amina akan memiliki titik didih yang lebih rendah dibandingkan alkohol.
- Amina tersier tidak dapat membentuk ikatan hidrogen, sehingga memiliki titik didih yang lebih rendah dibandingkan amina primer dan sekunder.

Kelarutan dan aroma

- Amina yang kecil (< 6 C) biasanya larut dalam air.
- Semua amina dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air dan alkohol.
- Percabangan pada senyawa amina meningkatkan kelarutan.
- Sebagian besar amina memiliki bau seperti ikan busuk.



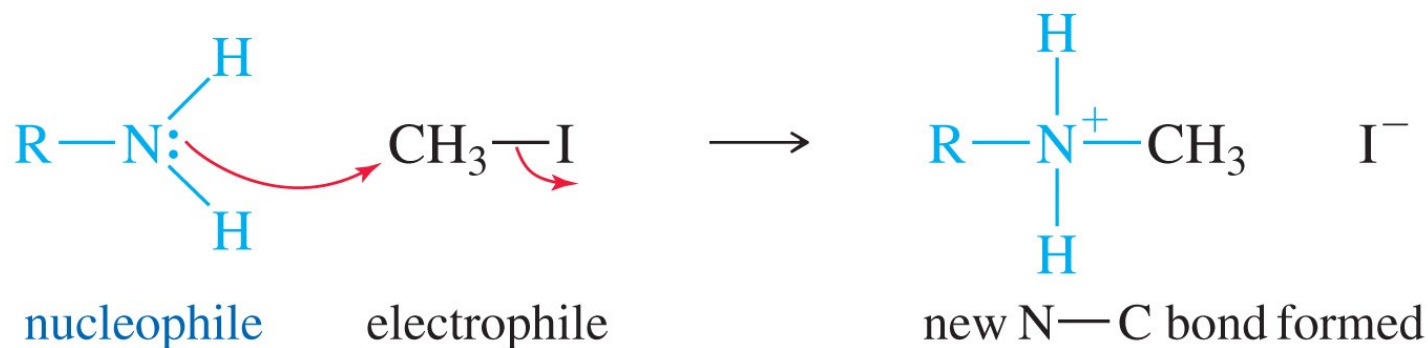
1,5-pentanadiamina atau kadaverin

Kebasaan Amina

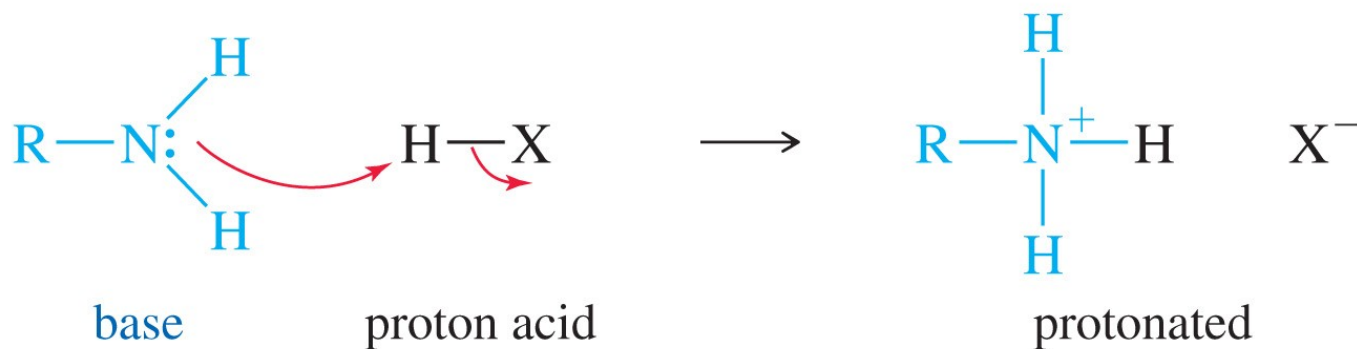
- Pasangan elektron bebas pada nitrogen dapat menerima satu proton dari suatu asam.
- Larutan berair dari suatu amina juga bersifat basa terhadap kertas lakmus.
- Amonia memiliki $pK_b = 4.74$
- Alkil amina biasanya merupakan basa yang lebih kuat dibandingkan amonia.
- Peningkatan jumlah gugus alkil akan menurunkan tingkat solvasi ion, sehingga amina 2° dan 3° biasanya memiliki kebasaaan yang sama dengan amina 1° .

Reaktivitas amina

Reaction of an amine as a nucleophile

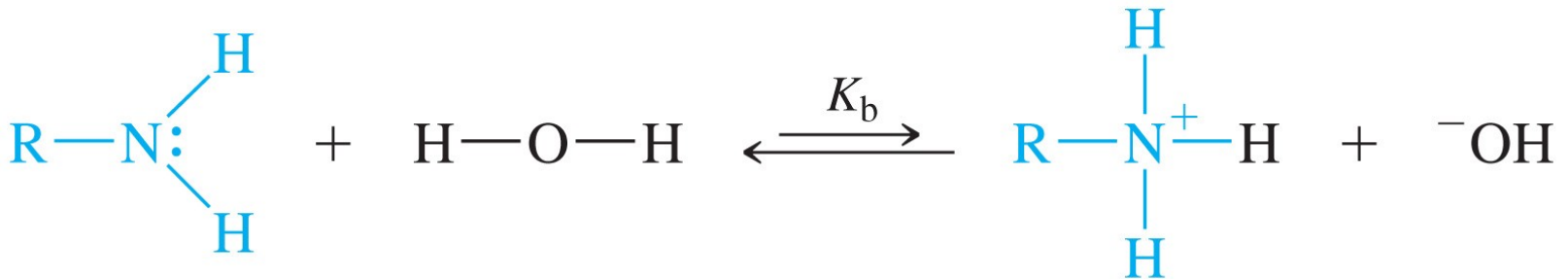


Reaction of an amine as a proton base



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Konstanta disosiasi basa amina

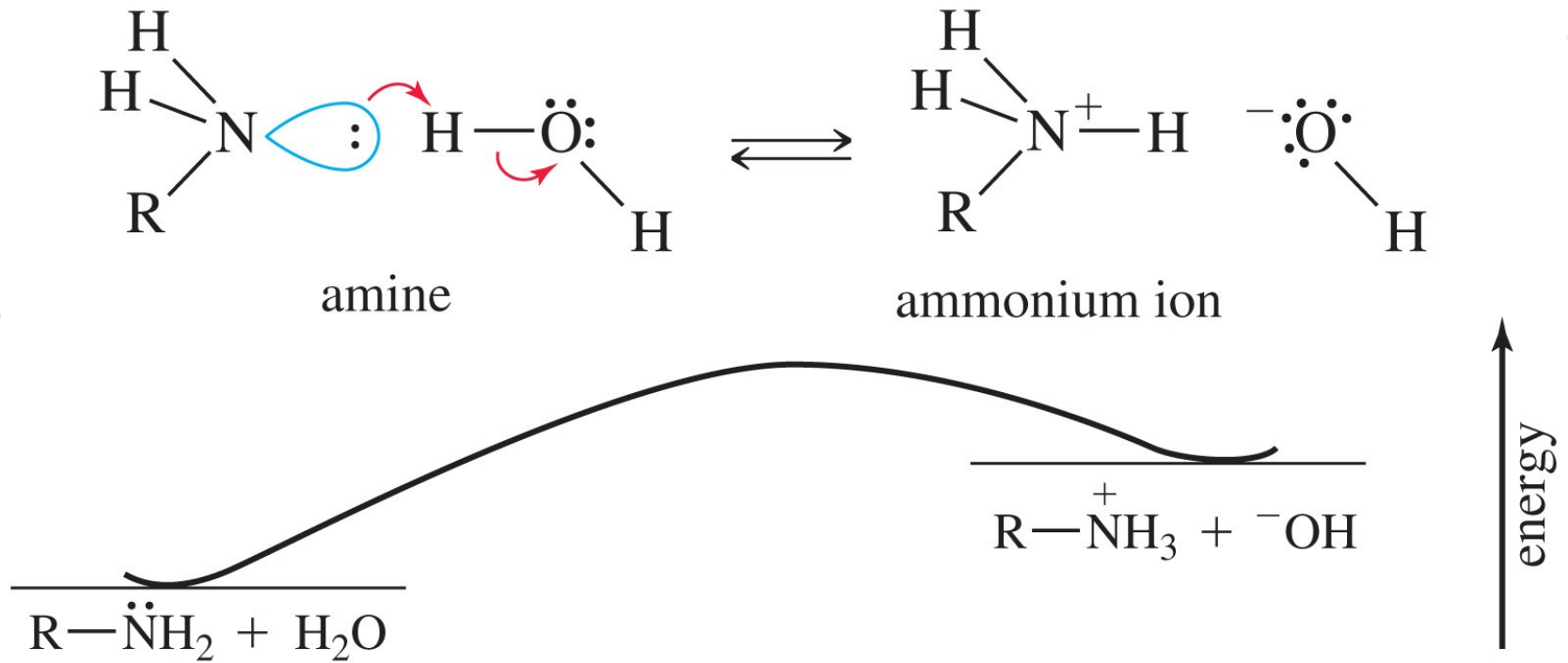


$$K_b = \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{}^-\text{OH}]}{[\text{RNH}_2]} \qquad \text{p}K_b = -\log_{10}K_b$$

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Suatu amina dapat mengikat suatu proton dari molekul air, menghasilkan suatu ion amonium dan ion hidroksida.
- Konstanta kesetimbangan untuk reaksi ini disebut konstanta disosiasi basa amina yang disimbolkan dengan K_b .

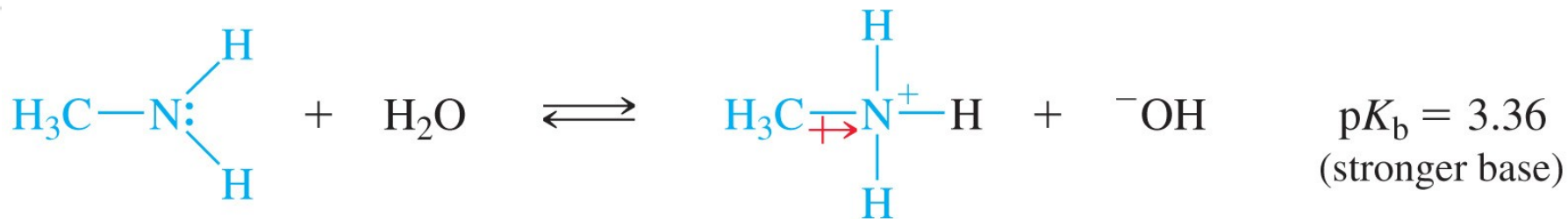
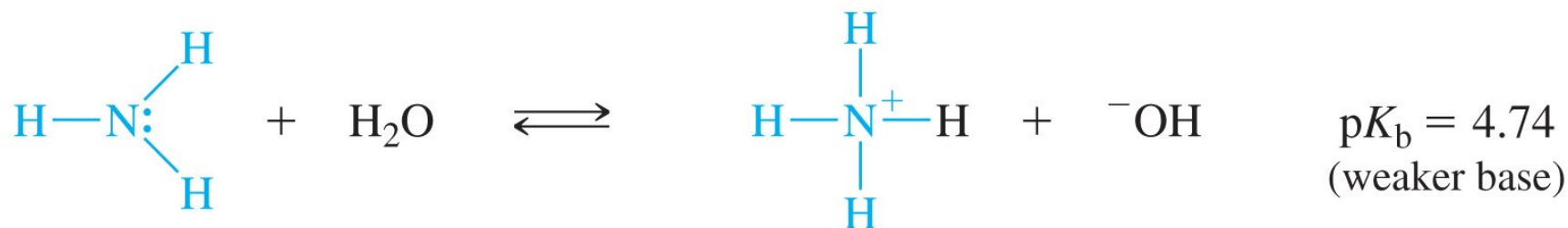
Disosiasi basa amina



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Gugus alkil menstabilkan ion amonium sehingga membuat amina menjadi basa yang lebih kuat.

Gugus alkil menstabilkan amina

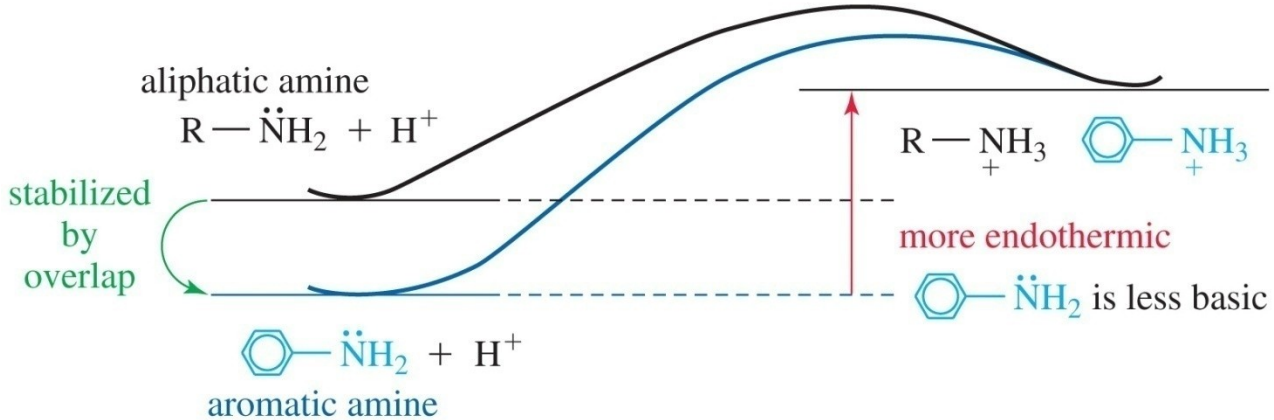
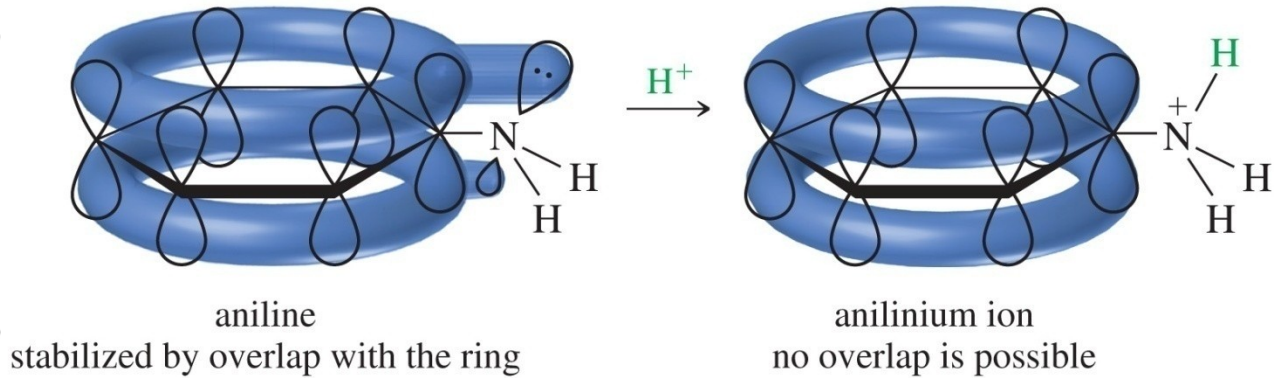


stabilized by the alkyl group

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Gugus alkil membuat nitrogen amina memiliki kebasaaan yang lebih kuat dibandingkan amonia.

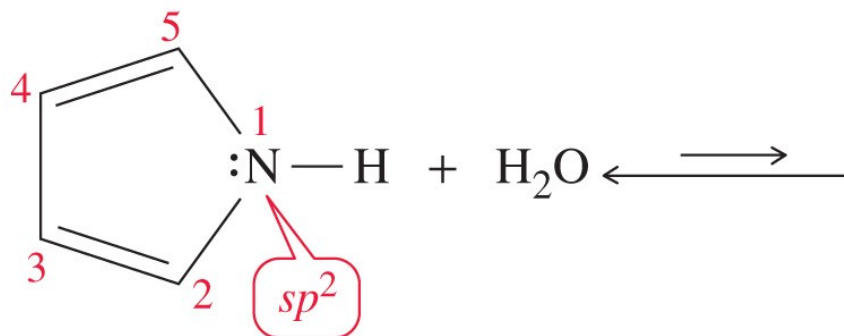
Efek resonansi



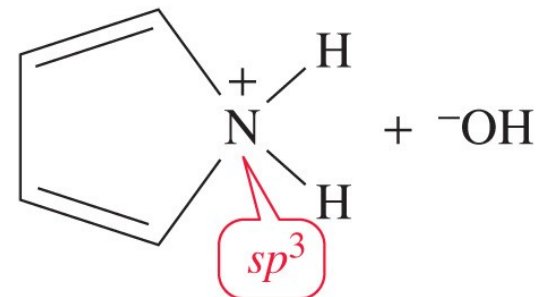
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Delokalisasi pasangan elektron akan memperkecil kebasaan amina.

Protonasi pirol



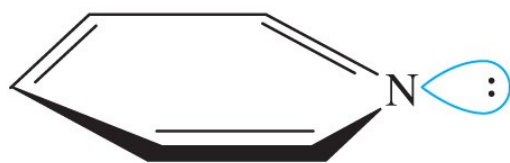
pyrrole, $pK_b = 13.6$
(weak base)



N-protonated pyrrole, $pK_a = 0.4$
(strong acid)

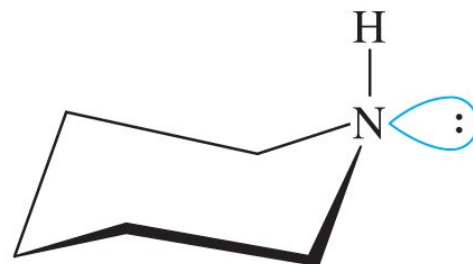
- Ketika nitrogen pirol diprotonasi, pirol kehilangan stabilitas aromatiknya.
- Sehingga protonasi nitrogen menjadi tidak disukai dan pirol menjadi basa yang sangat lemah.

Efek hibridisasi



pyridine, $pK_b = 8.75$

sp^2 hybridized
(less basic)



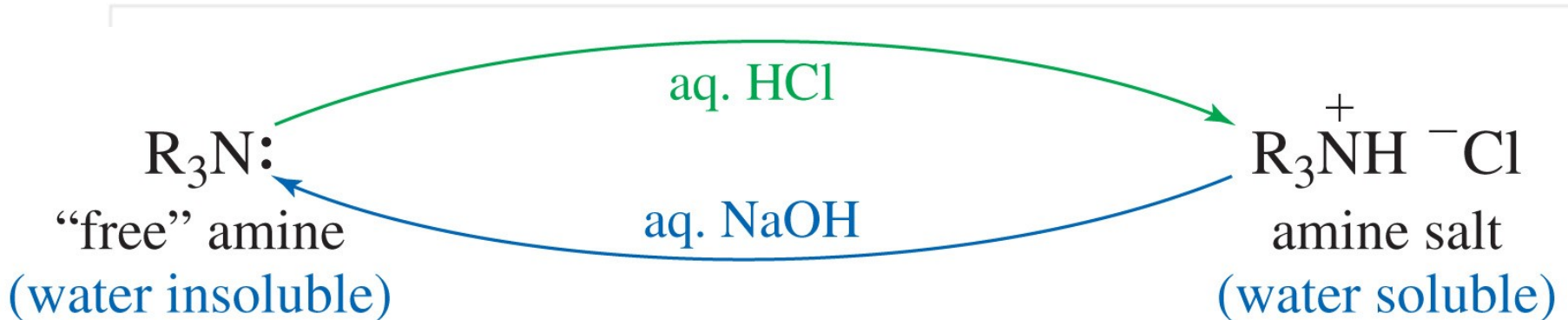
piperidine, $pK_b = 2.88$

sp^3 hybridized
(more basic)

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Piridin merupakan yang yang lebih lemah dibandingkan amina alifatik, namun relatif lebih bas dibandingkan pirol karena piridin tidak kehilangan aromatisasinya ketika terjadi protonasi nitrogen.

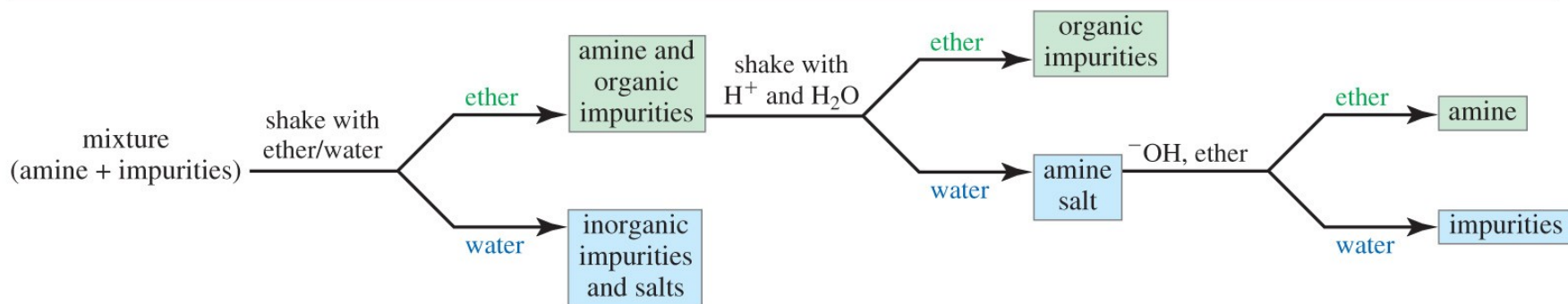
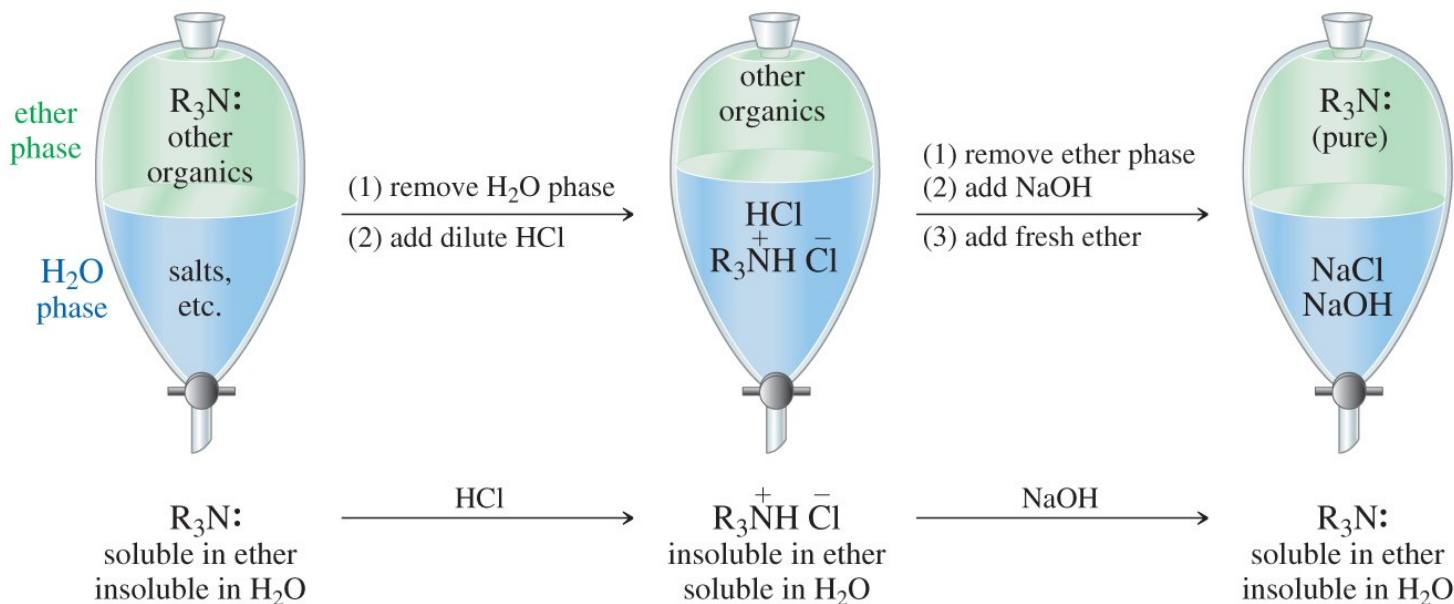
Garam amonium



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

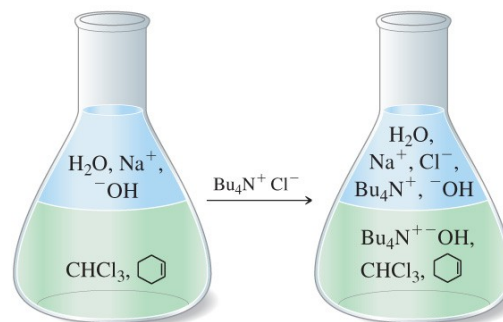
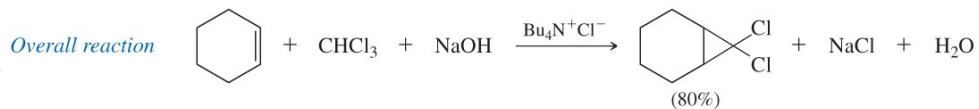
- Garam amonium merupakan padatan ionik dengan titik leleh yang tinggi.
- Relatif larut dalam air.
- Tidak memiliki bau busuk.

Pemurnian amina



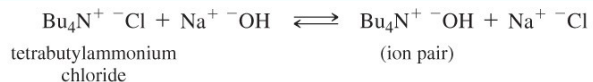
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Katalis tranfer fasa

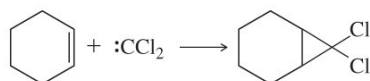
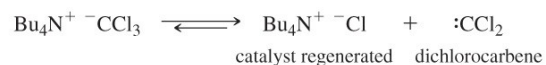
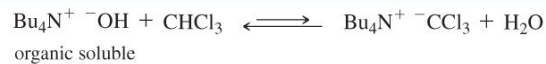


Mechanism

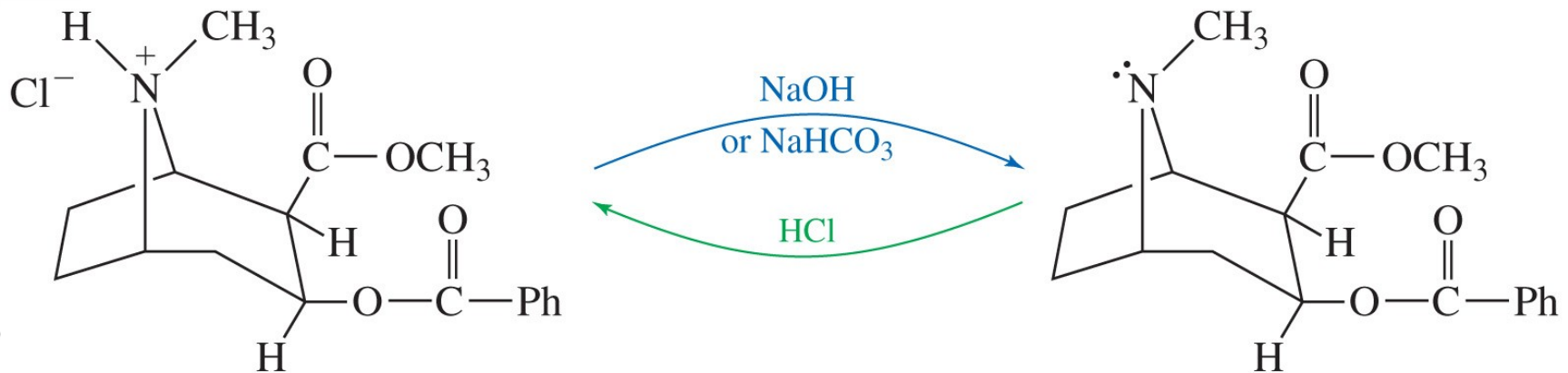
1. Aqueous phase



2. Organic phase



Kokain



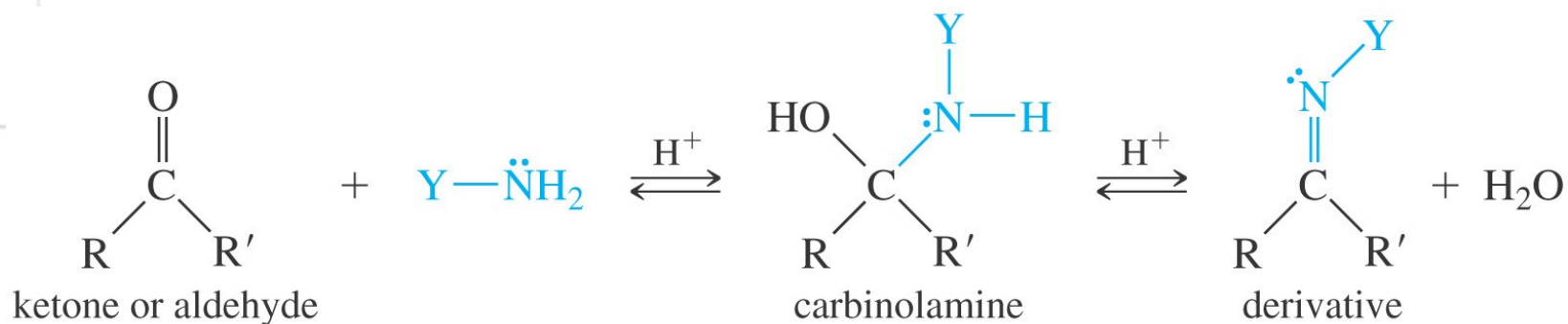
cocaine hydrochloride

cocaine "free base"

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Kokain biasanya diselundupkan dalam bentuk garam hidroklorida.
- Reaksi kokain dengan garam hidroklorida dengan natrium hidroksida dan ekstraksi ke dalam pelarut eter akan mengubah garam ini menjadi kokain yang volatil untuk merokok.

Reaksi amina dengan senyawa karbonil

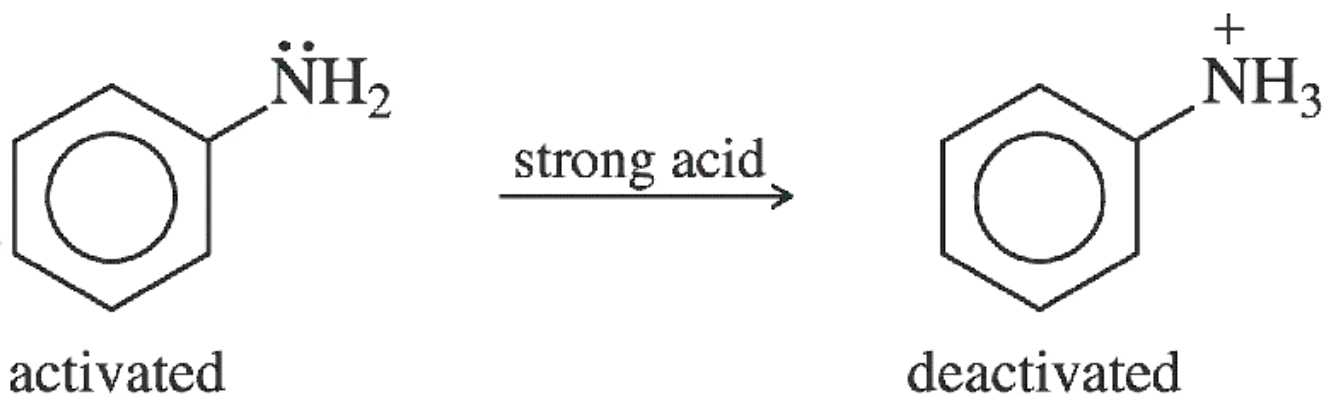


- Y = H or alkyl gives an imine (Schiff base)
- Y = OH gives an oxime
- Y = NHR gives a hydrazone

Substitusi elektrofilik amonia

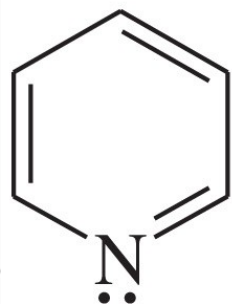
- Gugus —NH_2 merupakan aktivator yang kuat, dan pengarah, *ortho-* dan *para-*
- Alkilasi anilina seringkali menghasilkan substitusi ganda.
- Protonasi amina mengubah gugus amina menjadi amonium (—NH_3^+) yang bersifat mendeaktivasi.
- Nitrasasi anilina akan menghasilkan ledakan.

Protonasi anilina dalam reaksi substitusi

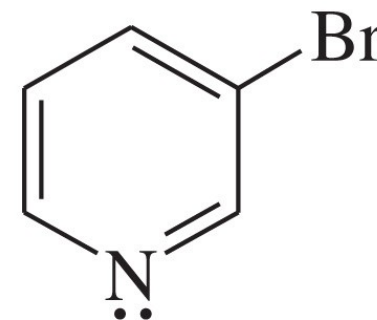
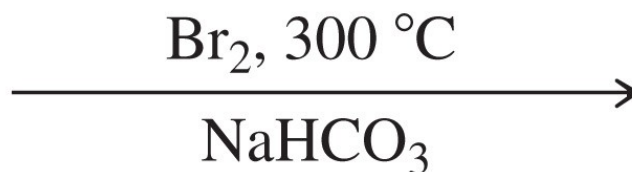


- Asam kuat akan memprotonasi gugus amina, menghasilkan garam amonium.
- Gugus —NH_3^+ merupakan gugus pendeaktivasi yang kuat (dan pengarah meta).
- Sehingga asam kuat sangat tidak dianjurkan dalam reaksi substitusi anilina

Substitusi elektrofilik piridin



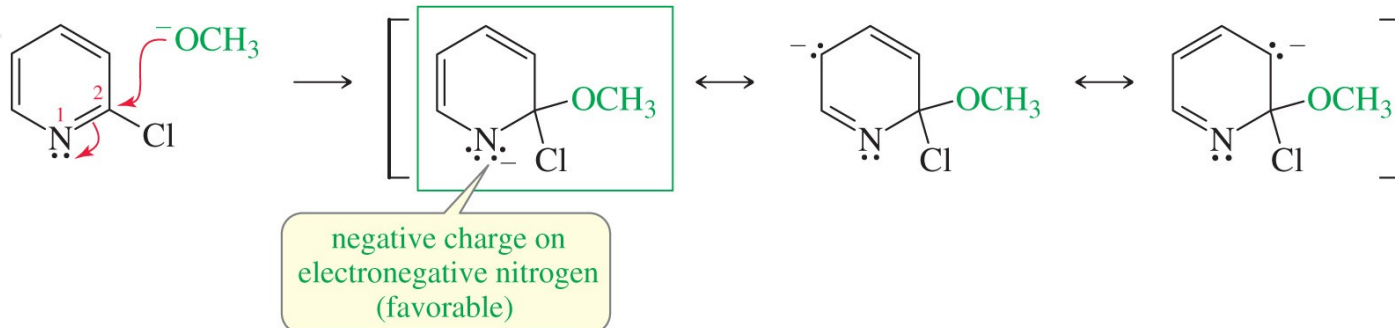
pyridine



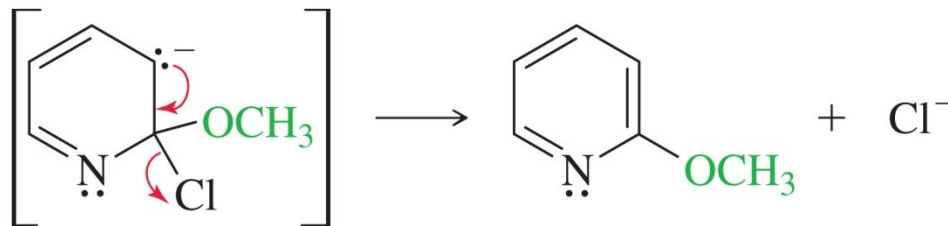
3-bromopyridine
(30%)

- Keberadaan atom N sangat mendeaktivasi piridin.
- Reaksi substitusi terjadi pada posisi 3
- Elektron pada N bereaksi dengan elektrofili.

Nucleophilic Substitution of Pyridine



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

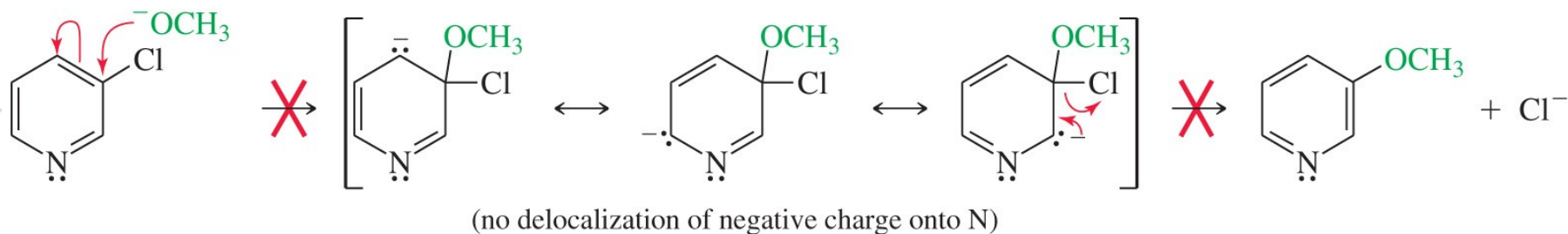


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- terdeaktivasi terhadap serangan elektrofil.
- Teraktivasi terhadap serangan nukleofil.
- Nukleofil akan mensubstitusi gugus pergi yang bagus pada posisi 2 atau 4.

Mekanisme substitusi nukleofilik

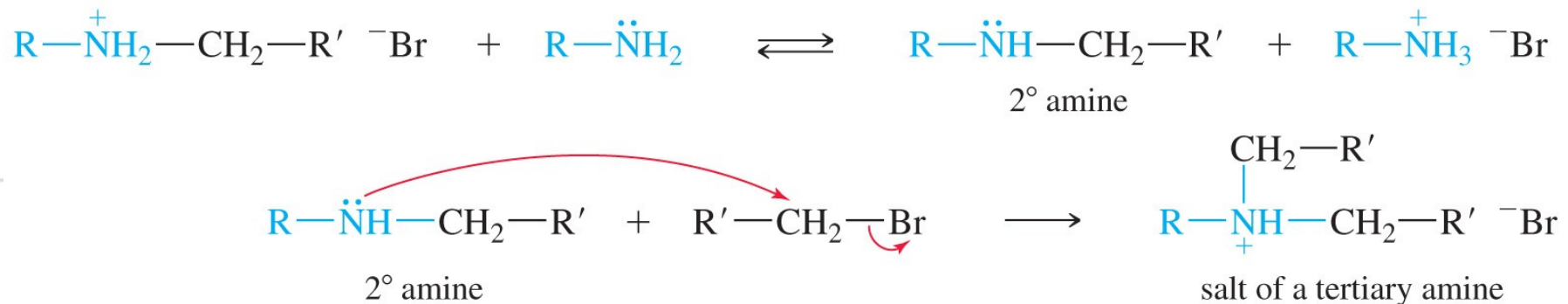
Nucleophilic attack at the 3-position (not observed)



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Serangan pada posisi-3 tidak mengakibatkan N memiliki muatan negatif sehingga substitusi pada posisi 3 biasanya tidak teramati.

Alkilasi amina menggunakan alkil halida



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Bahkan jika ditambahkan satu equivalen alkil halida, sebagian amina akan bereaksi sekali, sedangkan sebagian lain bereaksi dua hingga tiga kali (menghasilkan garam alkilamonium)

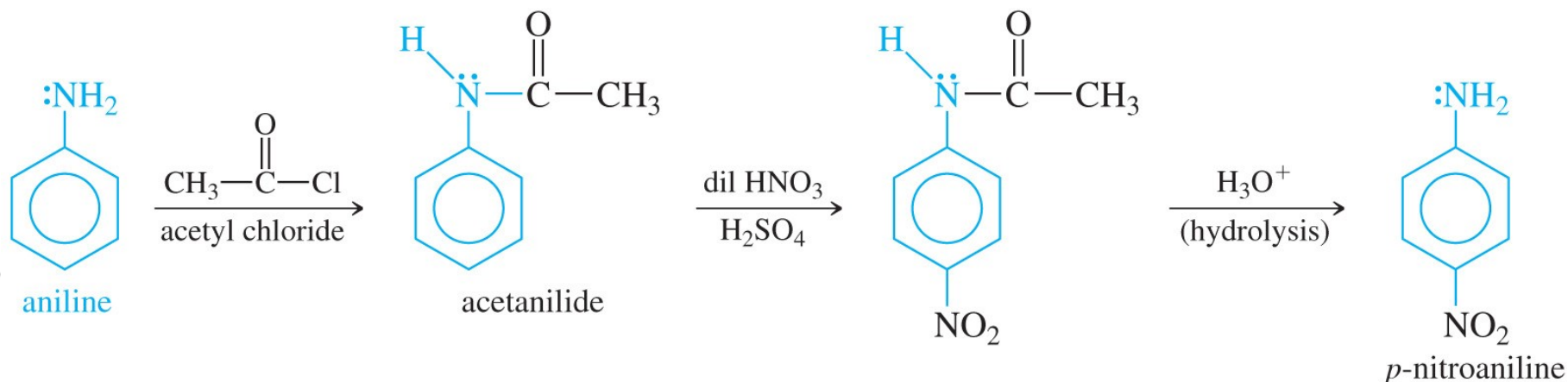
Asilasi amina



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Amina primer dan sekunder bereaksi membentuk halida asam membentuk amida.
- Reaksi ini merupakan reaksi substitusi asil nukleofilik.

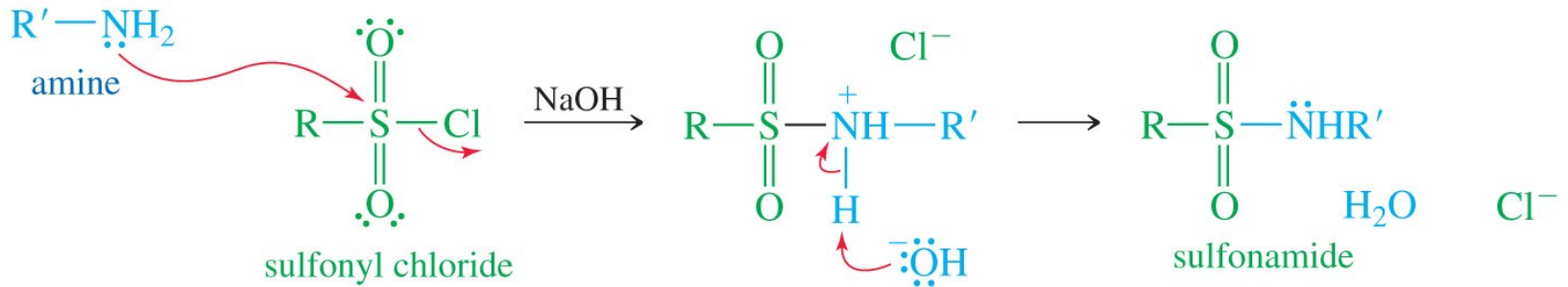
Asilasi amina aromatik



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Ketika gugus amina pada anilina diasetilasi, amida yang dihasilkan masih merupakan gugus pengaktivasi dan pengarah orto- dan para-.
- Asetanilida dapat direaksikan dengan reagen asam (dan oksidator lunak) menghasilkan substituen pada cincin.
- Gugus asil dapat dilepaskan dengan hidrolisis asam atau basa.

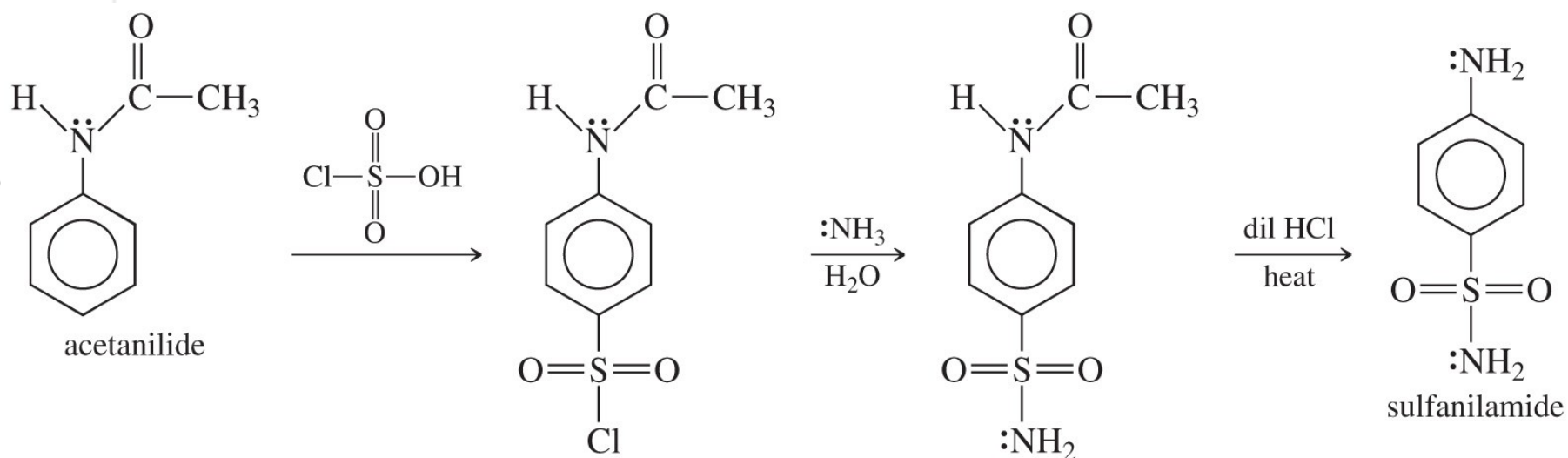
Pembentukan sulfonamida



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

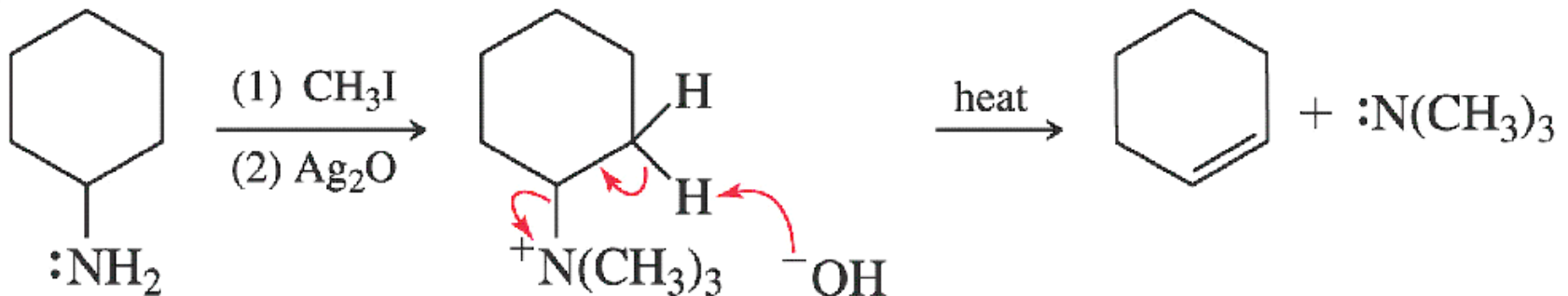
- Amina primer atau sekunder bereaksi dengan sulfonil klorida.

Sintesis sulfonilamida



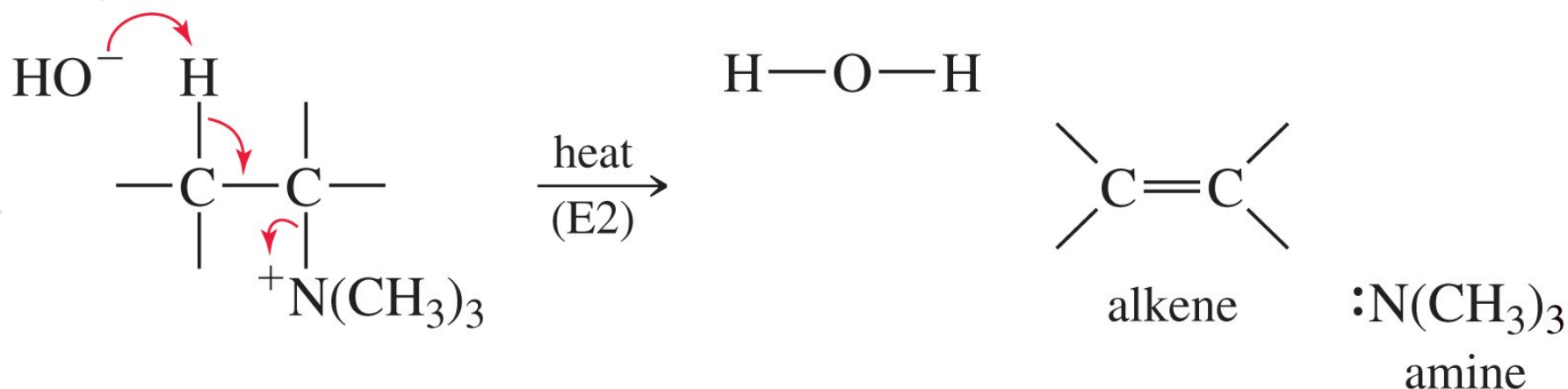
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Eliminasi Hofmann



- Garam amonium kuarterner merupakan gugus pergi yang bagus (amina netral).
- Pemanasan garam hidroksida menghasilkan alkena dengan substituen yang paling sedikit.

Mekanisme Eliminasi Hofmann

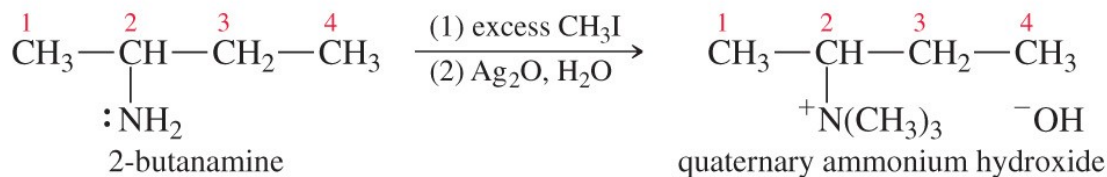


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

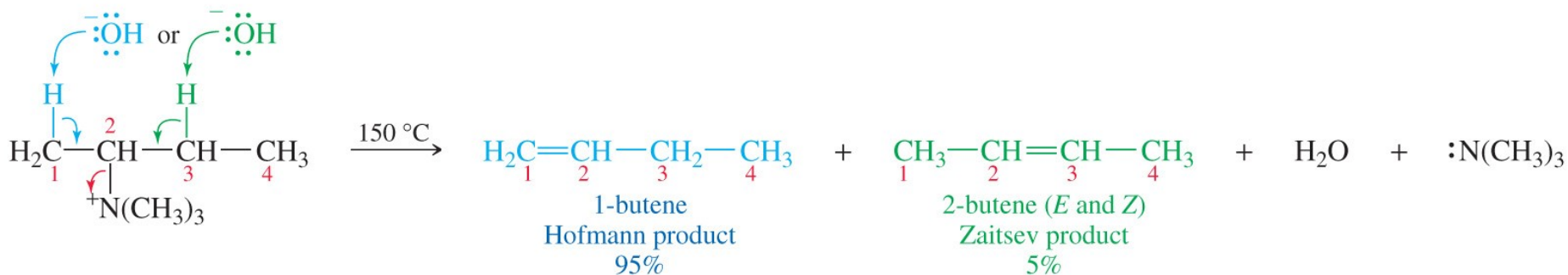
- Eliminasi Hofmann merupakan reaksi E2 dengan menggunakan amina sebagai gugus pergi.

Regioselektivitas Eliminasi Hofmann

Exhaustive methylation and conversion to the hydroxide salt



Heating and Hofmann elimination

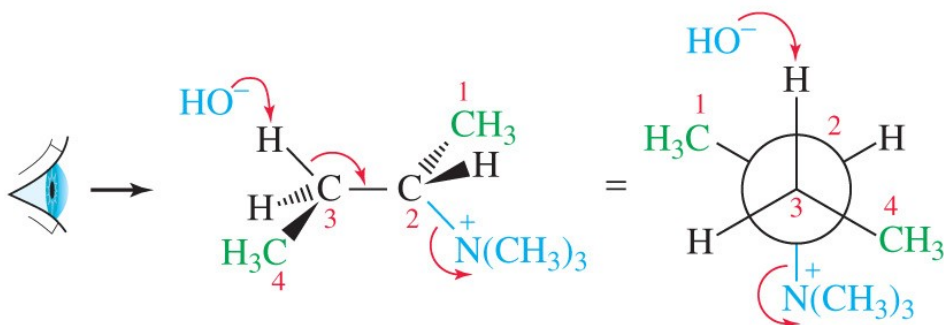


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Produk dengan substituen paling sedikit merupakan produk mayor dari reaksi Hofmann.

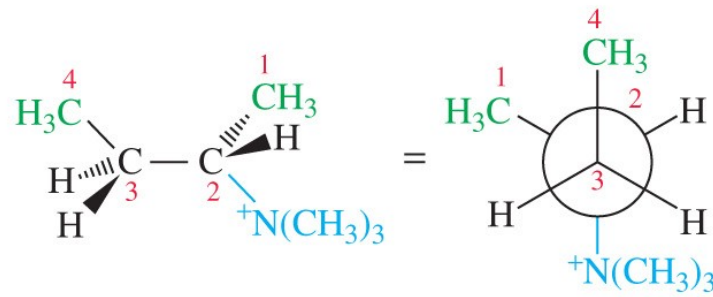
Mekanisme E2

Looking along the C2—C3 bond



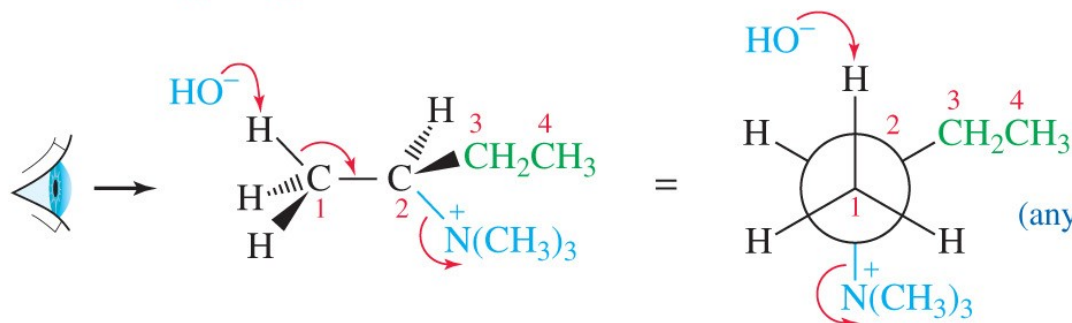
needed for E2 (less stable)

The most stable C2—C3 conformation



more stable (E2 is impossible in this conformation)

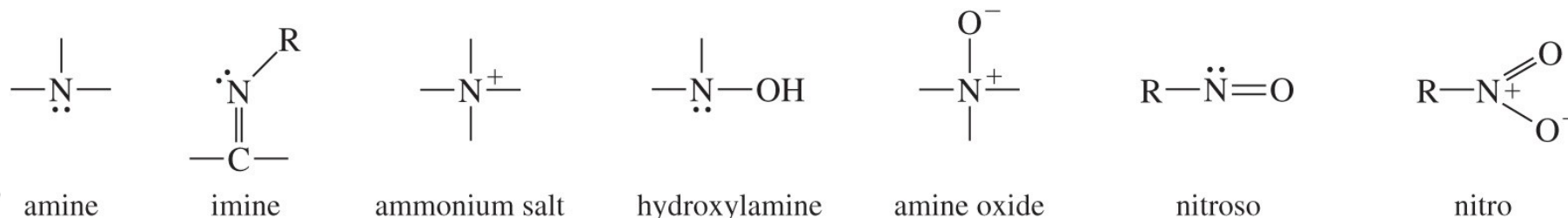
Looking along the C1—C2 bond



(any of the three staggered conformations is suitable for the E2)

Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

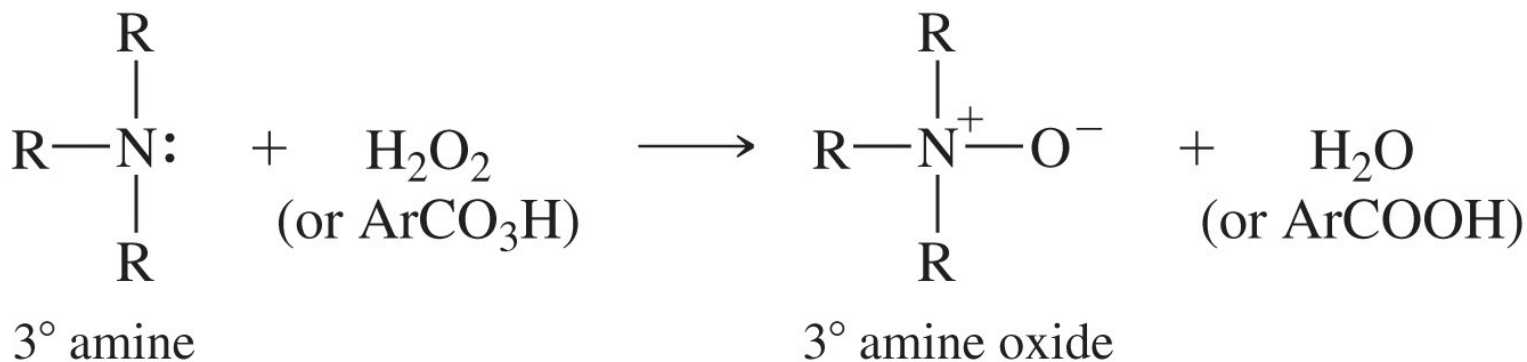
Oksidasi amina



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- amina dapat dengan mudah teroksidasi bahkan di udara sekalipun.
- Oksidator yang paling umum digunakan adalah: H_2O_2 , MCPBA.
- Amina 2° teroksidasi menghasilkan hidroksilamina (—NOH)
- Amina 3° teroksidasi menjadi amina oksida ($\text{R}_3\text{N}^+\text{—O}^-$)

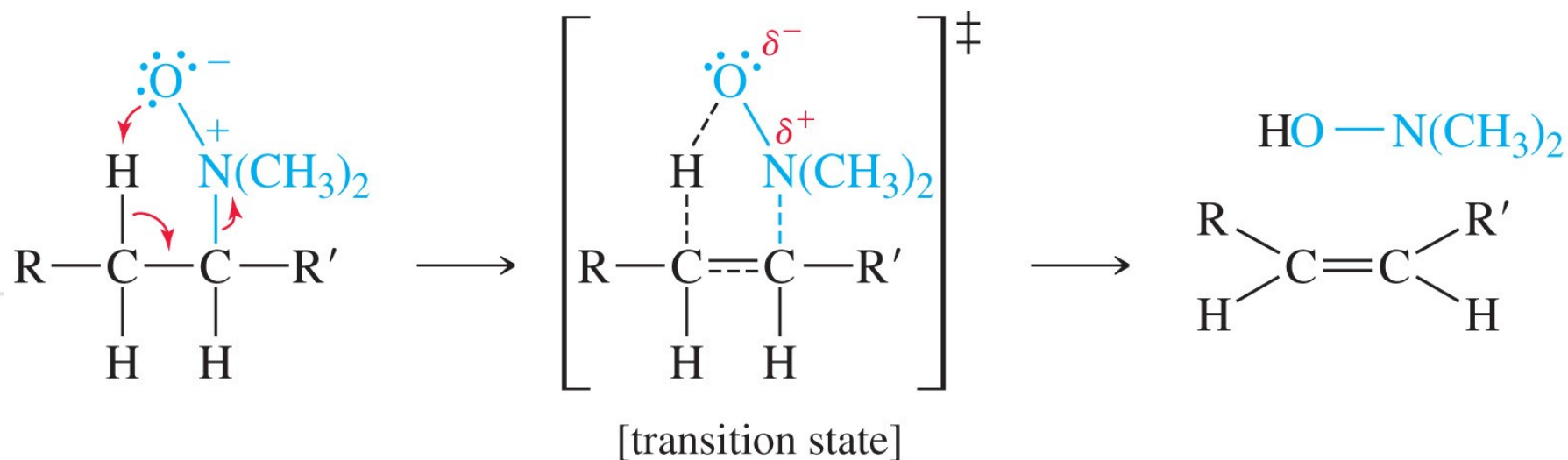
Preparasi amina oksida



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Amina tersier teroksidasi menjadi amina oksida dan seringkali menghasilkan rendemen yang tinggi
- Baik H₂O₂ atau peroksida dapat digunakan dalam reaksi oksidasi ini.

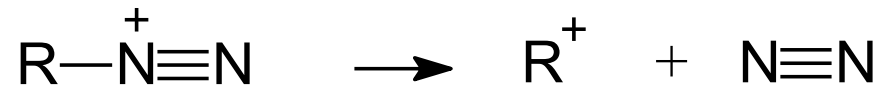
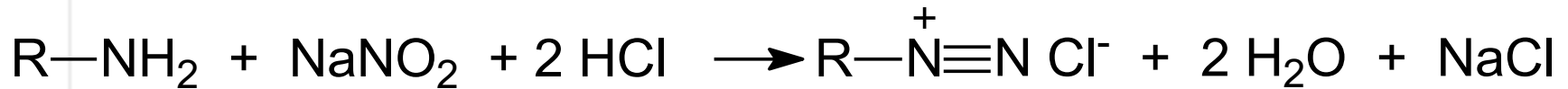
Penataulangan Cope



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Terjadi melalui mekanisme E2.
- Amina oksida yang berperan sebagai basa melalui suatu keadaan transisi siklik, sehingga tidak dibutuhkan basa kuat.

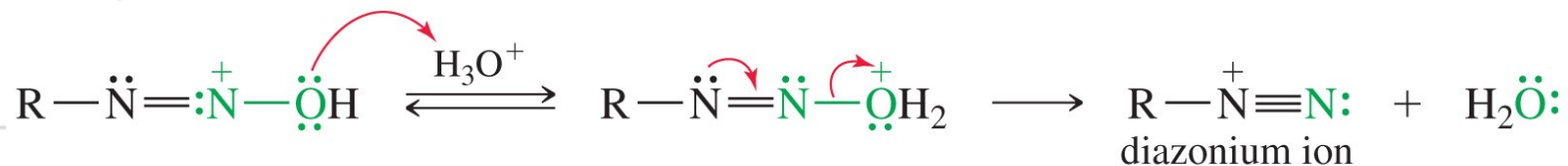
Pembentukan garam Diazonium



- Amina primer bereaksi dengan asam nitrit (HNO_2) membentuk garam dialkildiazonium.
- Garam diazonium relatif tidak stabil dan terdekomposisi menjadi karbokation dan nitrogen.

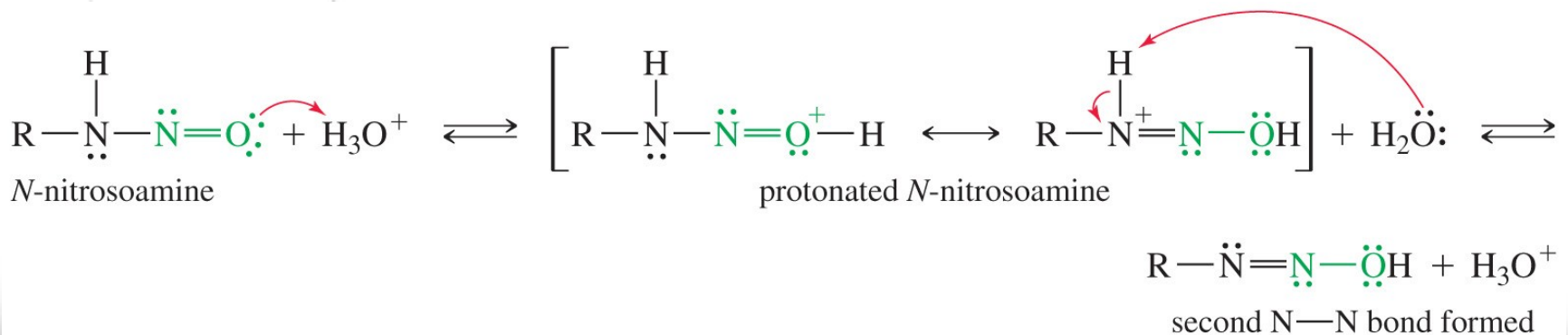
Diazotisasi suatu amina

Tahap 1: amina menyerang ion nitrosonium dan membentuk N-nitrosoamina



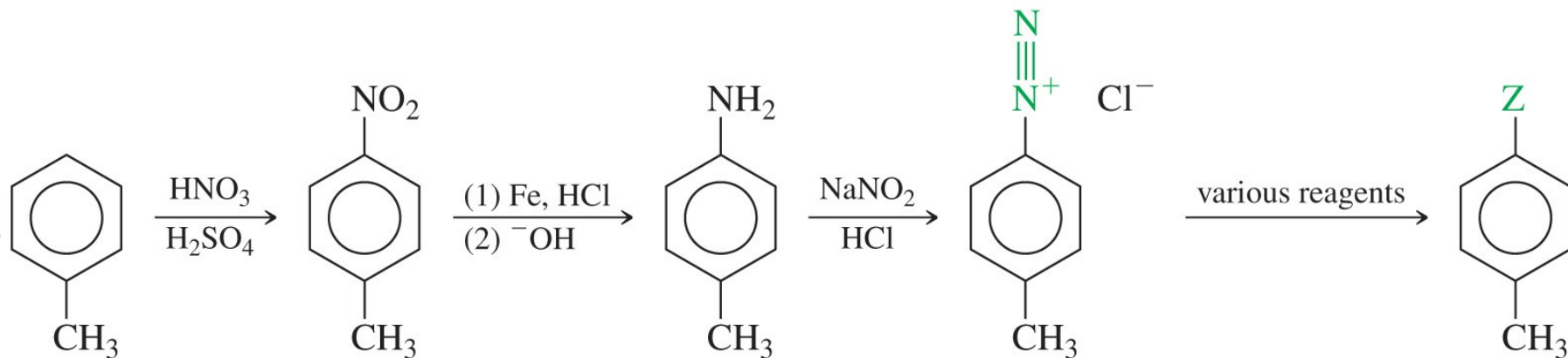
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Tahap 2: suatu transfer proton (tautomerisasi) terjadi dari nitrogen ke oksigen membentuk suatu gugus hidroksi dan ikatan N-N kedua.



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

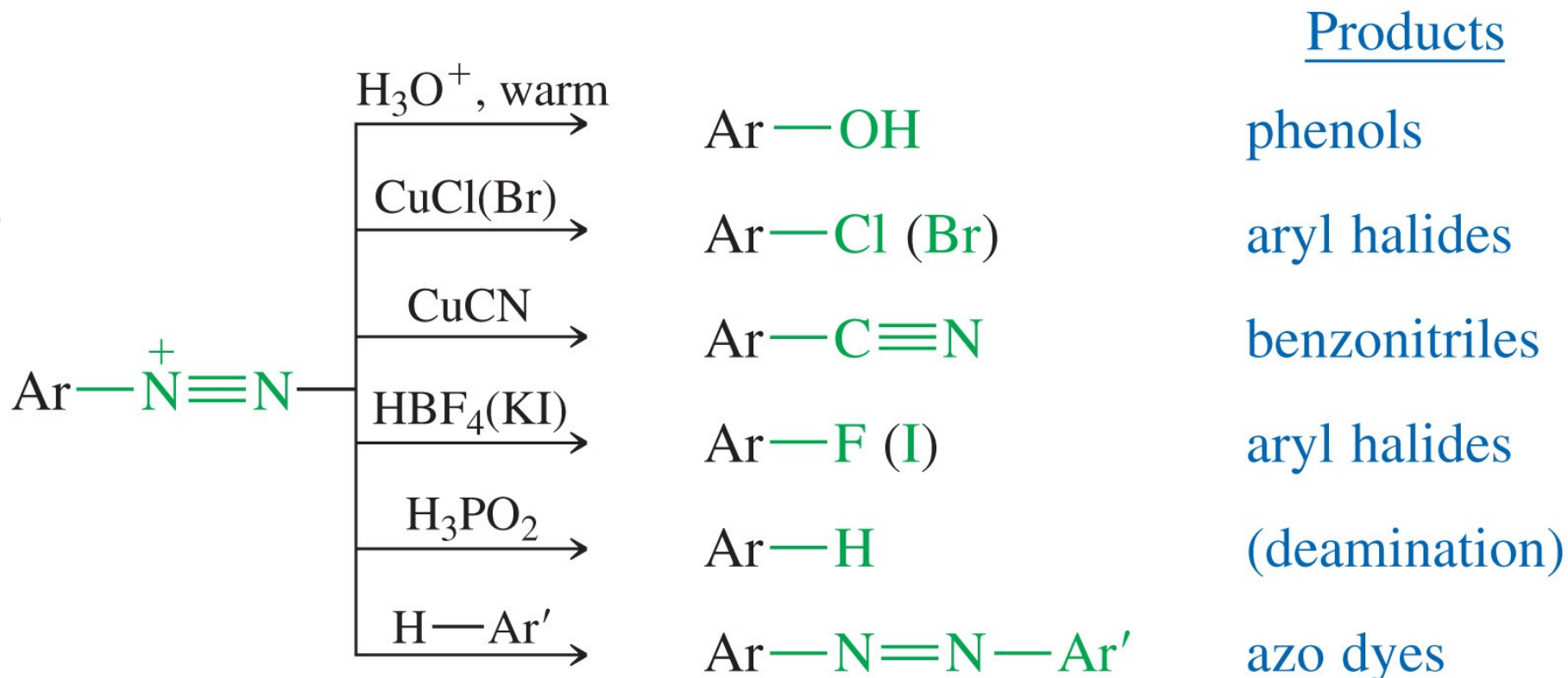
Garam Arenediazonium



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Dengan membentuk dan mendiazotisasi suatu amina aromatik, gugus ini bisa dikonversi menjadi gugus fungsi lain.

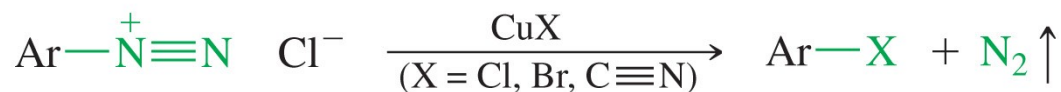
Reaksi garam Arenediazonium



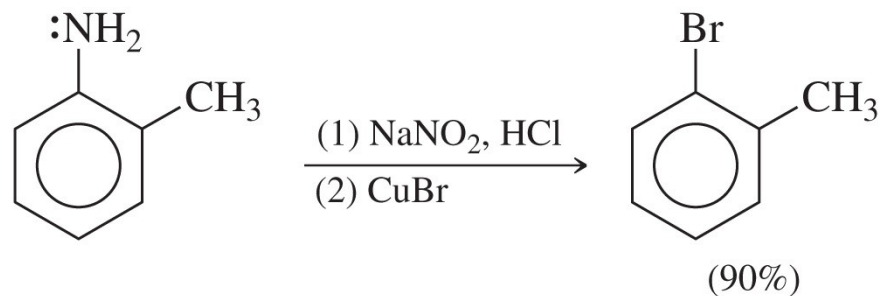
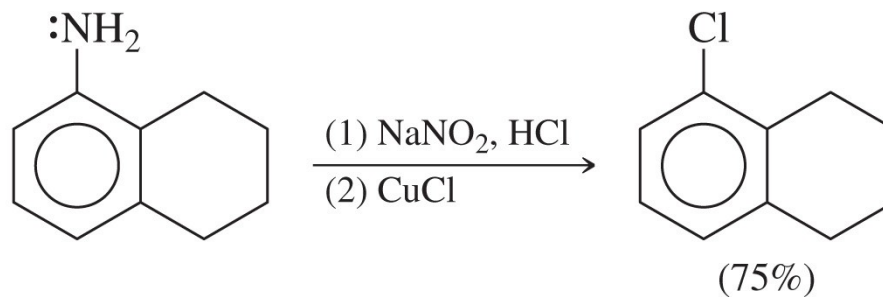
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Reaksi Sandmeyer

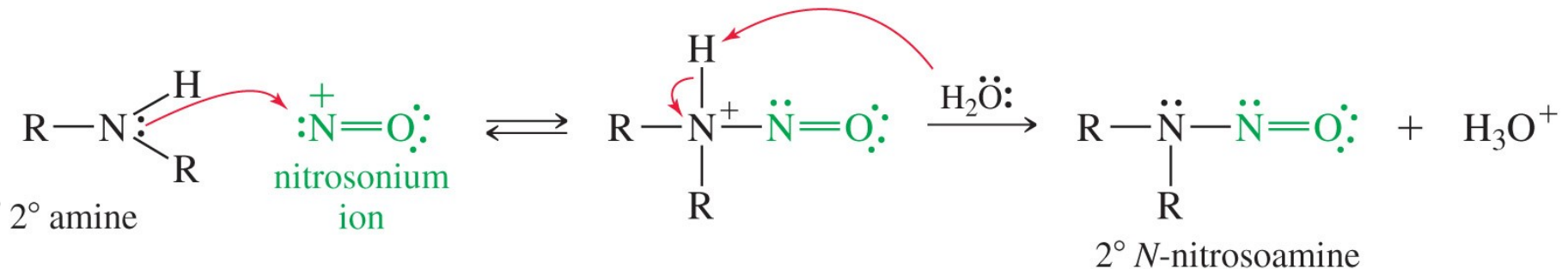
The Sandmeyer reaction



Examples



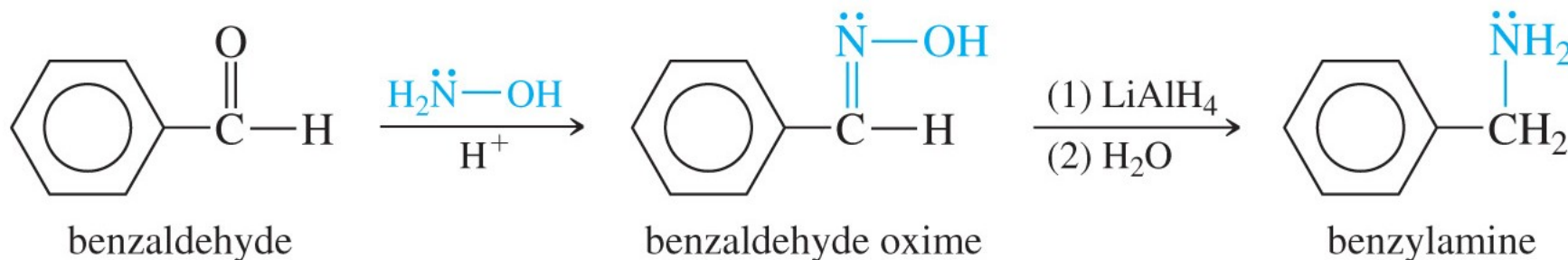
Pembentukan *N*-Nitrosoamina



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Amina sekunder bereaksi dengan asam nitrit (HNO₂) membentuk *N*-nitrosoamina.
- *N*-nitrosoamina sekunder merupakan molekul stabil dan merupakan molekul karsinogen.

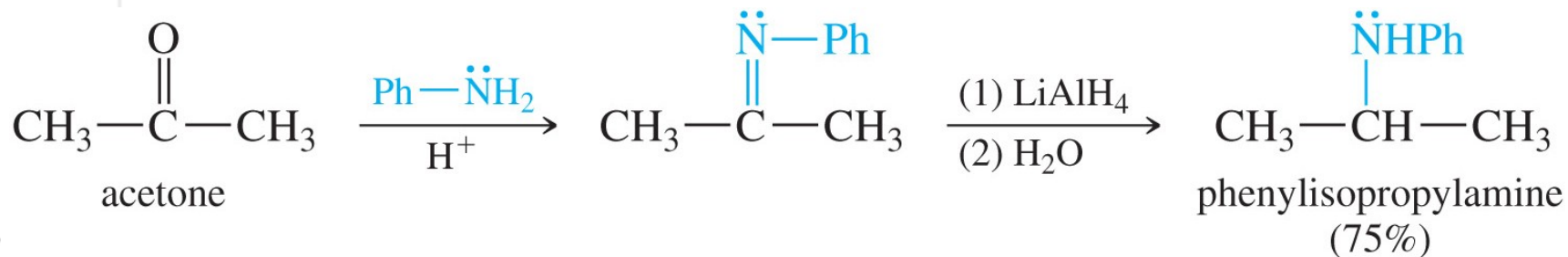
Aminasi reduktif: 1^o Amina



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Amina primer dapat diperoleh dari kondensasi hidrosilamina dengan suatu keton atau aldehida, diikuti dengan reduksi oksim.
- LiAlH_4 atau NaBH_3CN dapat digunakan dalam reduksi oksim.

Aminasi reduktif: 2^o Amina

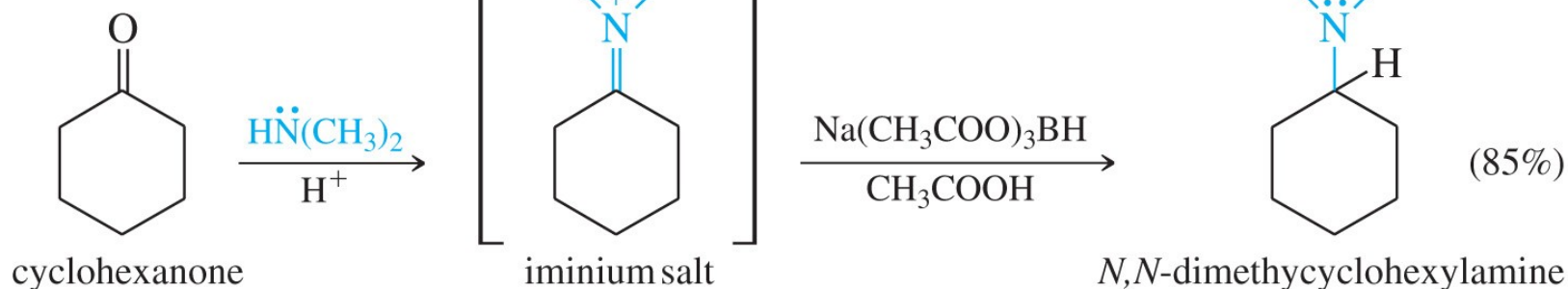


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Kondensasi suatu keton atau aldehida dengan amina primer akan menghasilkan imina ter-N-substitusi (suatu basa Schiff).
- Reduksi imina ter-N-substitusi menghasilkan amina sekunder.

Aminasi reduktif: 3^o Amina

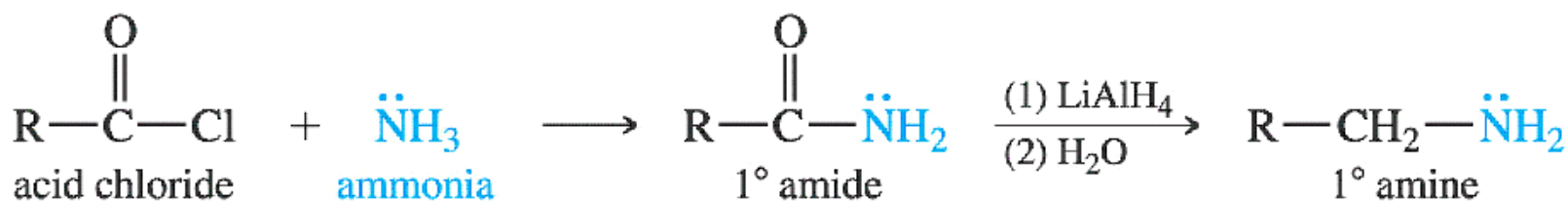
Example



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

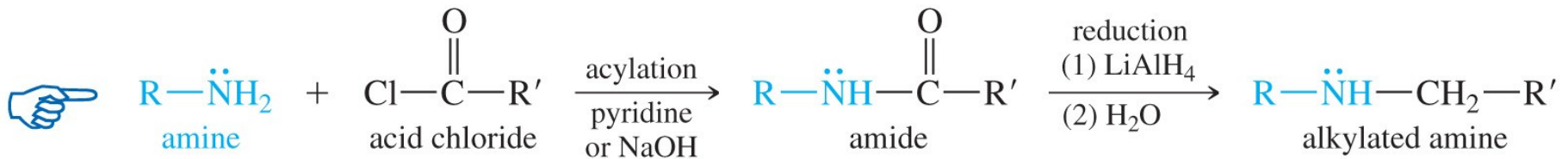
- Kondensasi suatu keton atau aldehida dengan amina sekunder menghasilkan garam iminium.
- Garam iminium biasanya tidak stabil sehingga jarang dapat diisolasi.
- Suatu reduktor dalam campuran reaksi ini akan mereduksi garam iminium menjadi suatu amina tersier

Sintesis amina 1° melalui asilasi-reduksi



- Asilasi amina dengan suatu klorida asam akan menghasilkan suatu amida tanpa ada kecenderungan terjadi overasilasi.
- Reduksi amina oleh LiAlH_4 menghasilkan amina yang sesuai.

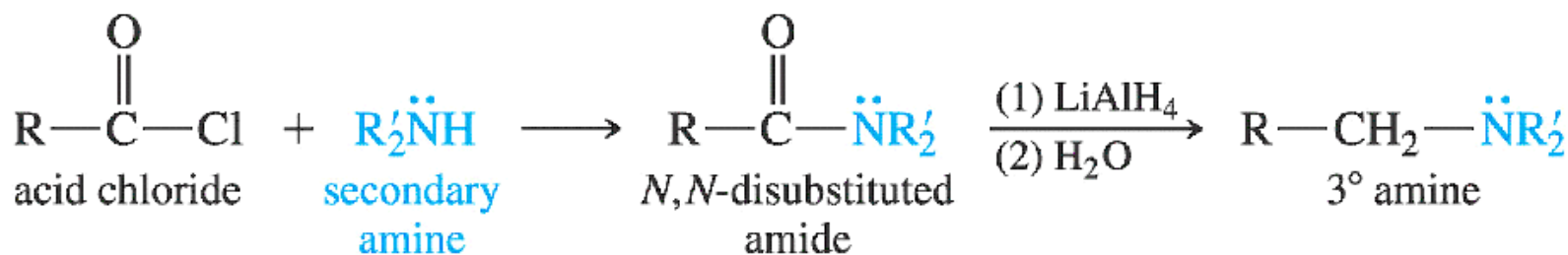
Sintesis amina 2° melalui asilasi-reduksi



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

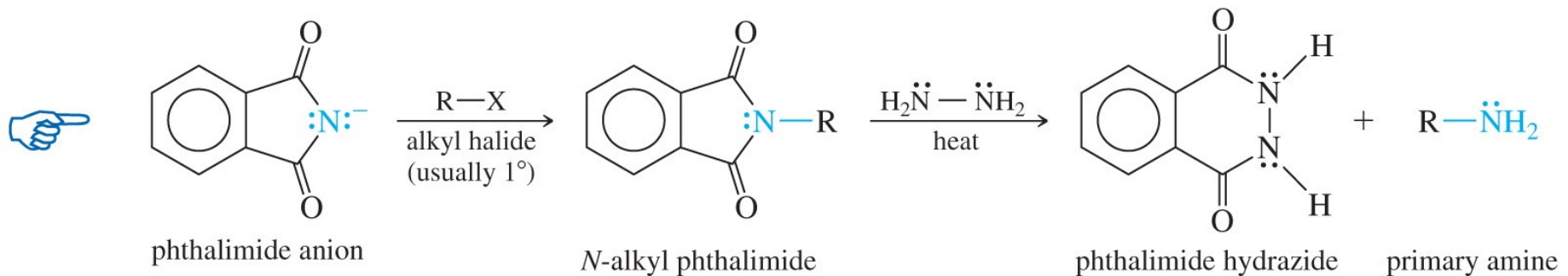
- Asilasi-reduksi mengubah suatu amina primer menjadi amina sekunder.
- LiAlH_4 , diikuti dengan hidrolisis, dapat dengan mudah mereduksi intermediet amida menjadi amina.

Sintesis amina 3° melalui asilasi-reduksi



- Asilasi-reduksi mengubah amina sekunder menjadi amina tersier.
- Reduksi intermediet amida dapat dilakukan menggunakan LiAlH_4 .

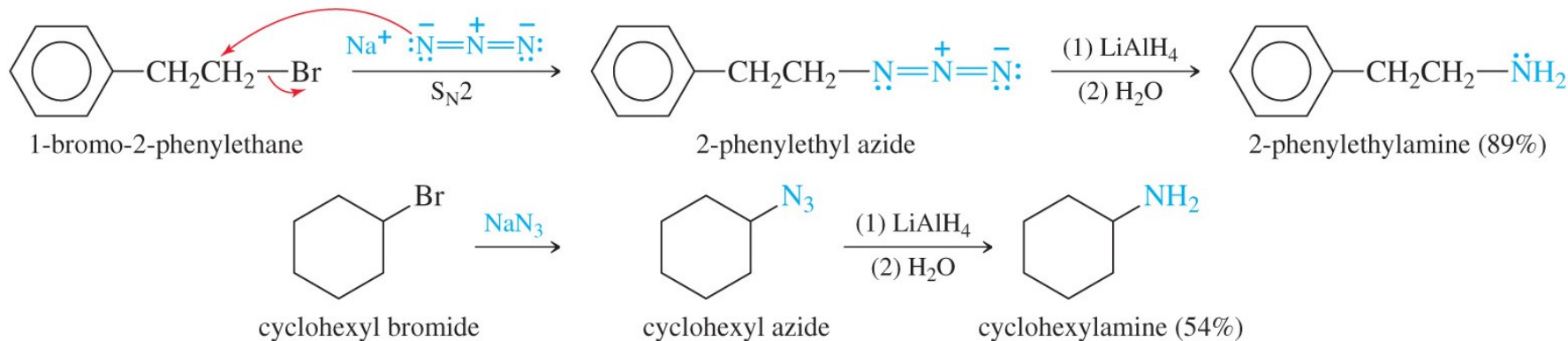
Sintesis Gabriel



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Ion phthalimida merupakan nukleofil kuat, dan dapat mensubstitusi ion halida atau tosilat dari suatu substrat yang bagus untuk reaksi S_N2 .
- Pemanasan *N*-alkil phthalimida dengan hidrazin akan menggantikan amina primer menghasilkan turunan hidrazin yang stabil dari phthalimida.

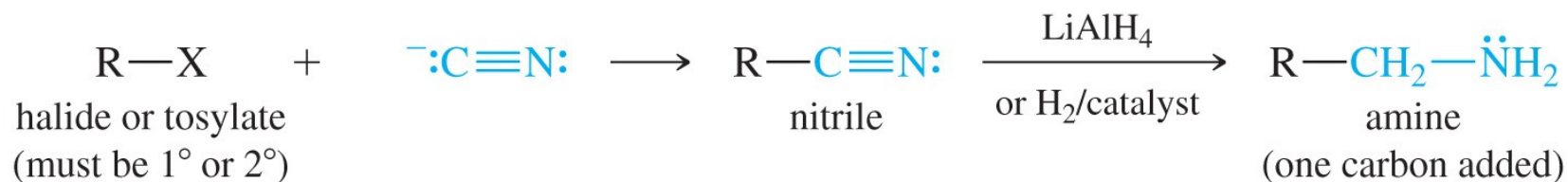
Reduksi azida



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Ion azida, N₃⁻, merupakan suatu nukleofil yang bagus.
- Ion azida dapat bereaksi dengan halida atau tosilat primer atau sekunder melalui mekanisme (S_N2).
- Alkil azida mudah meledak sehingga tidak diisolasi.

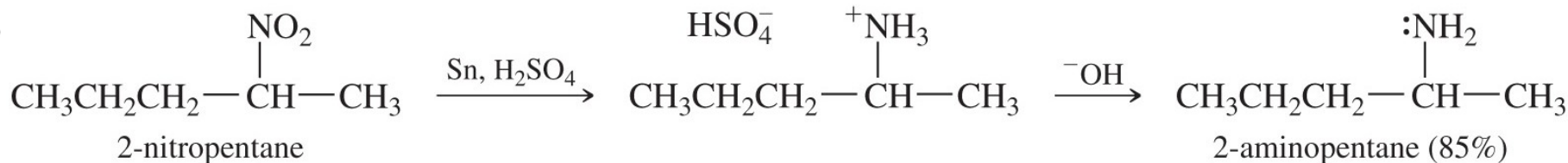
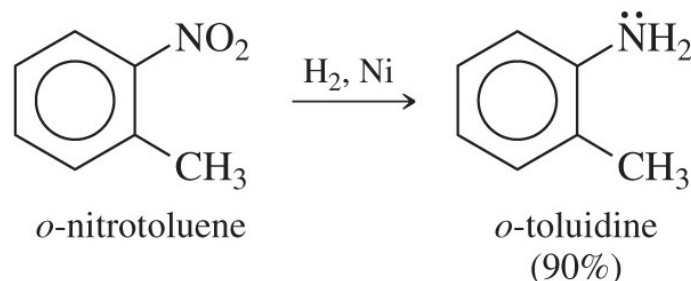
Reduksi nitril



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) merupakan nukleofil $\text{S}_{\text{N}}2$ yang bagus.
- Reduksi dengan H_2 atau LiAlH_4 mengubah nitril menjadi amina primer.

Reduksi senyawa nitro

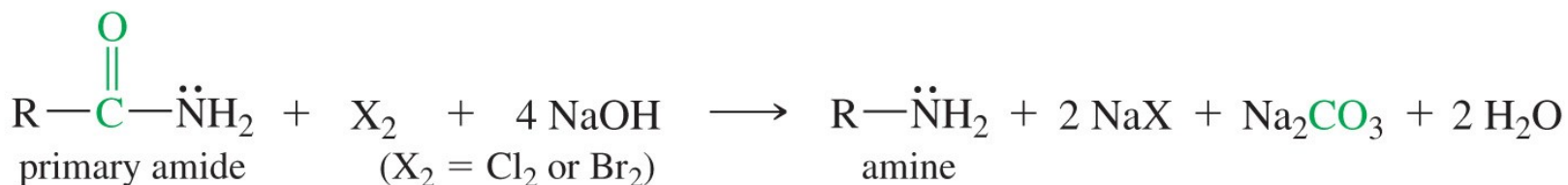


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Gugus nitro dapat direduksi menjadi amina melalui hidrogenasi terkatalitik atau melalui logam aktif dan H^+ .
- Umumnya digunakan untuk mensintesis anilina

Penataulangan Hofmann Amida

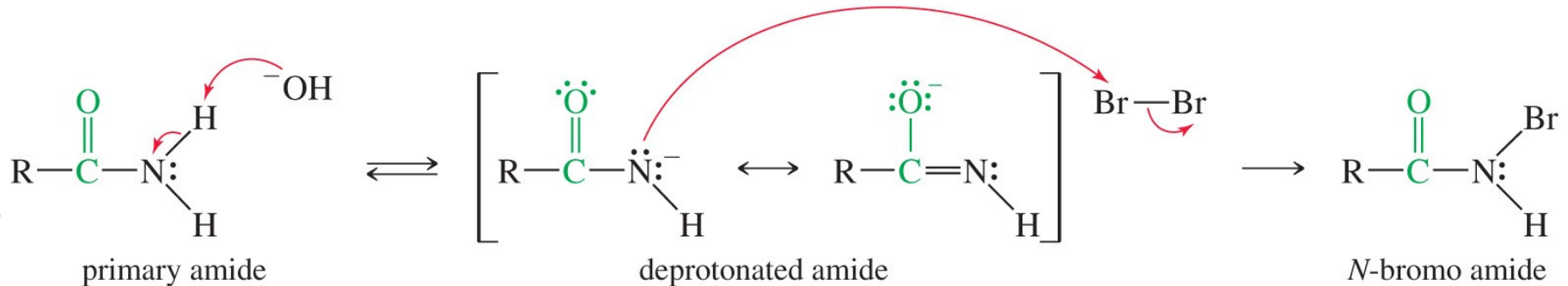
The Hofmann rearrangement



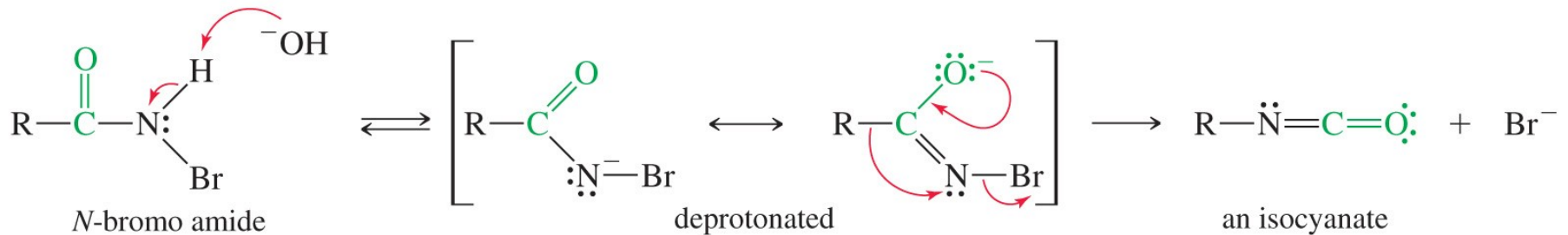
Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Pada keberadaan basa kuat, amida primer bereaksi dengan klorin atau bromin membentuk amina yang lebih pendek. Pemendekan ini dilakukan dengan menghilangkan karbon karbonil.
- Reaksi ini, disebut penataulangan **Hofmann**, biasanya digunakan untuk mensintesis amina primer dan amina aril.

Mekanisme penataulangan Hofmann : Langkah 1 dan 2

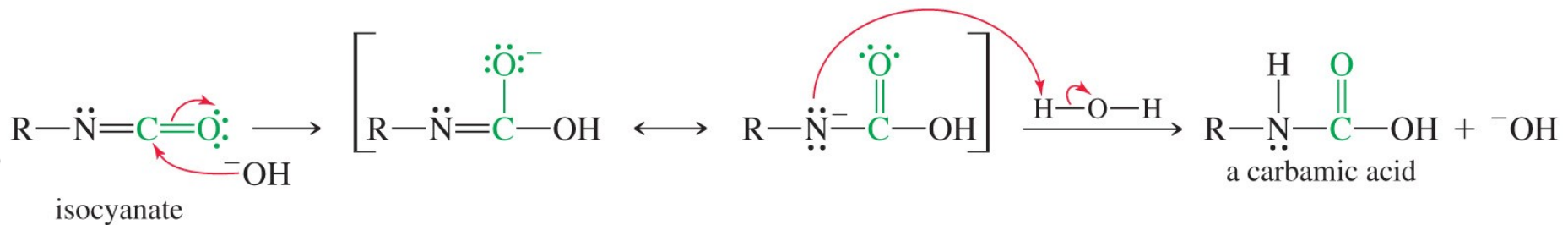


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

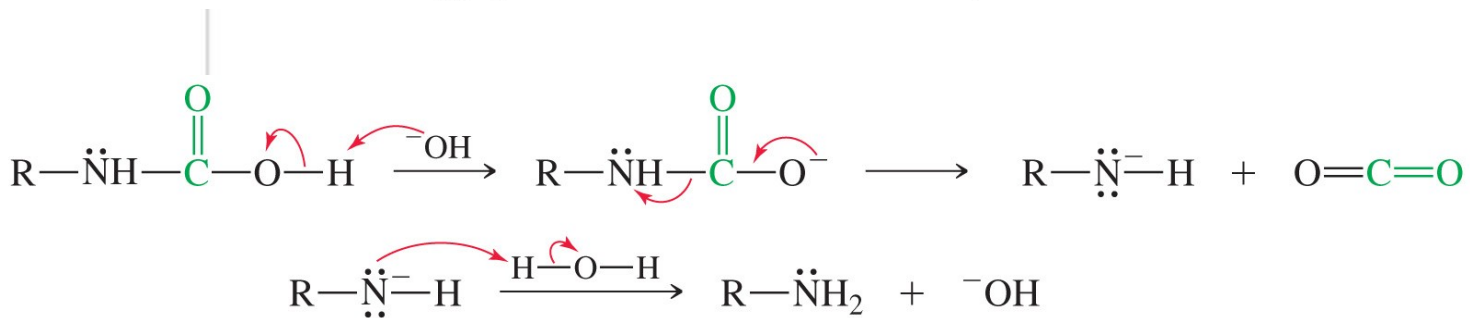


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Mekanisme penataulangan Hofmann : Langkah 3 dan 4



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Sekian