

## ABSTRAK

Dalam usaha mendapatkan senyawa-senyawa baru yang bekerja pada sistem saraf pusat, telah dilakukan penelitian modifikasi struktur benzoilurea dengan menggunakan rancangan model pendekatan Topliss. Penelitian ini bertujuan memperoleh senyawa-senyawa baru turunan benzoilurea yang berkhasiat pada sistem saraf pusat dan mengetahui hubungan perubahan struktur, sifat kimia fisika (lipofilik, elektronik dan stelik) dan aktivitas dari turunan benzoilurea. Untuk mencapai tujuan di atas diperlukan empat tahapan penelitian, yaitu sintesis senyawa-senyawa baru turunan benzoilurea dan pemurnian hasil sintesis, identifikasi struktur hasil sintesis, uji aktivitas pada sistem saraf pusat senyawa hasil sintesis, dan menetapkan hubungan struktur-aktivitas turunan benzoilurea. Sintesis senyawa-senyawa turunan benzoilurea dilakukan dengan menggunakan bahan dasar urea dan direaksikan, melalui reaksi asilasi, dengan sebelas senyawa turunan benzoil klorida, yang mengandung gugus-gugus dengan sifat lipofilik dan elektronik bervariasi, dengan menggunakan pelarut tetrahidrofur. Untuk mendapatkan prosentase hasil sintesis yang cukup besar, penambahan pereaksi harus dilakukan pada suhu kamar dan secara perlahan-lahan, selama setengah jam. Untuk menyempurnakan reaksi dilakukan pemanasan pada suhu lebih kurang 80°C selama dua setengah jam. Pemurnian hasil sintesis dilakukan secara rekristalisasi dengan etanol panas. Uji kemurnian hasil rekristalisasi dilakukan dengan kromatografi lapis tipis (KL T) menggunakan berbagai fasa gerak, dan penentuan titik lebur. Adanya bercak tunggal pada KL T dan jarak titik lebur yang kecil menunjukkan bahwa senyawa-senyawa hasil sintesis relatif murni. Identifikasi struktur produk sintesis dilakukan dengan spektrofotometer ultraviolet (UV) dan infra-merah (IR), serta spektrometer resonansi magnetik inti (<sup>1</sup>H NMR dan <sup>13</sup>C NMR) dan spektrometer massa. Berdasarkan analisis spektra UV, IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, dan spektra massa menunjukkan bahwa hasil sintesis sesuai dengan senyawa yang diharapkan, yaitu benzoilurea, 4-klorobenzoilurea, 3,4-diklorobenzoilurea, 2,4-diklorobenzoilurea, 4-bromobenzoilurea, 4-fluorobenzoilurea, 3-trifluorometilbenzoilurea, 4-metoksibenzoilurea, 4-etilbenzoilurea, 4-*t*-butilbenzoilurea, dan 4-*n*-butilbenzoilurea. Uji aktivitas pada sistem saraf pusat senyawa-senyawa turunan benzoilurea dilakukan dengan metode rotarod, dengan hewan coba mencit putih (*Mus musculus*). Perhitungan nilai ED<sub>50</sub> dilakukan dengan analisis probit. Sebagai senyawa pembanding digunakan bromisoval, obat sedatif-hipnotik yang mempunyai gugus fungsi sama dengan turunan benzoilurea, yaitu gugus ureida asiklik. Hasil uji aktivitas menunjukkan bahwa semua senyawa hasil sintesis mempunyai efek pada sistem saraf pusat berupa gangguan koordinasi gerak. Dibandingkan dengan bromisoval; aktivitas bromisoval, enam senyawa mempunyai aktivitas lebih rendah yaitu benzoilurea, 4-klorobenzoilurea, 4-etilbenzoilurea, 4-metoksibenzoilurea, 2,4-diklorobenzoilurea, dan 4-fluorobenzoilurea; tiga senyawa mempunyai aktivitas hampir sama, yaitu 3,4-diklorobenzoilurea, 4-bromobenzoilurea, dan 4-*n*-butilbenzoilurea; serta dua senyawa mempunyai aktivitas lebih besar, yaitu 3-trifluorometilbenzoilurea, dan 4-*t*-butilbenzoilurea. Senyawa dengan sifat lipofilitas mendekati lipofilitas optimal dan sifat elektronik yang besar, yaitu 3,4-diklorobenzoilurea mempunyai aktivitas pada sistem saraf pusat lebih besar dibanding senyawa induk benzoilurea, dan hampir sama dengan bromisoval, sedang 3-trifluorometilbenzoilurea mempunyai aktivitas lebih tinggi. Dari analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) turunan benzoilurea didapatkan bahwa pengaruh sifat lipofilik dan

sterik terhadap aktivitas gangguan koordinasi gerak dari turunan benzoilurea lebih besar dibanding pengaruh sifat elektronik. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa ada hubungan parabolik yang bermakna ( $\alpha = 0,05$ ) antara perubahan struktur, parameter sifat-sifat lipofilik ( $\log P$ ,  $f$  atau  $\log P$ ), elektronik ( $\log P$  atau  $\log P$ ) dan sterik ( $E_s$ ) dan senyawa-senyawa turunan benzoilurea dengan aktivitas pada sistem saraf pusat, yang dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut : a. Ditinjau dari sifat lipofilik dengan berdasarkan gugus ( $\log P$ ) :  $\log I/ED50 = 0,694 (\log P)^2 - 1,480 \log P + 2,888$  ( $\log P$ );  $\log I/ED50 = 0,694 (\log P)^2 - 1,480 \log P + 2,888$  ( $\log P$ );  $n = 9$ ;  $r = 0,968$ ;  $r^2 = 0,937$ ,  $s = 0,171$ ;  $F = 15,058$ ) dengan nilai  $\log P_o = 1,07$ . b. Ditinjau dari sifat lipofilik dengan berdasarkan fragmentasi molekul ( $f$ ) :  $\log I/ED50 = 0,424 (f)^2 - 1,235 f + 1,089$  ( $f$ );  $\log I/ED50 = 0,424 (f)^2 - 1,235 f + 1,089$  ( $f$ );  $n = 9$ ;  $r = 0,954$ ;  $r^2 = 0,910$   $s = 0,206$ ;  $F = 10,086$ ) dengan nilai  $f_o = 1,46$ . c. Ditinjau dari sifat lipofilik dengan sifat molekul secara keseluruhan ( $\log P$ ) :  $\log I/ED50 = 0,650 (\log P)^2 - 2,643 \log P + 2,683$  ( $\log P$ );  $\log I/ED50 = 0,650 (\log P)^2 - 2,643 \log P + 2,683$  ( $\log P$ );  $n = 9$ ;  $r = 0,980$ ;  $r^2 = 0,960$ ,  $s = 0,137$ ;  $F = 24,275$ ) dengan nilai  $\log P_o = 2,03$ . Ketiga persamaan di atas merupakan persamaan terbaik yang didapatkan pada perhitungan HKSA turunan benzoilurea. Persamaan-persamaan tersebut dapat digunakan lebih lanjut untuk memprediksi senyawa baru turunan benzoilurea lain yang secara hipotetik mempunyai aktivitas lebih baik. Senyawa yang diprediksikan sebagai calon obat yaitu 3,4-diklorobenzoilurea, 2,4-diklorobenzoilurea, 4-bromobenzoilurea, 3-trifluorometilbenzoilurea, 4-t-butilbenzoilurea, dan 4-n-butilbenzoilurea, perlu uji toksisitas, uji-uji farmakologi lanjut dan uji-uji lainnya, untuk dapat dijadikan obat baru.

