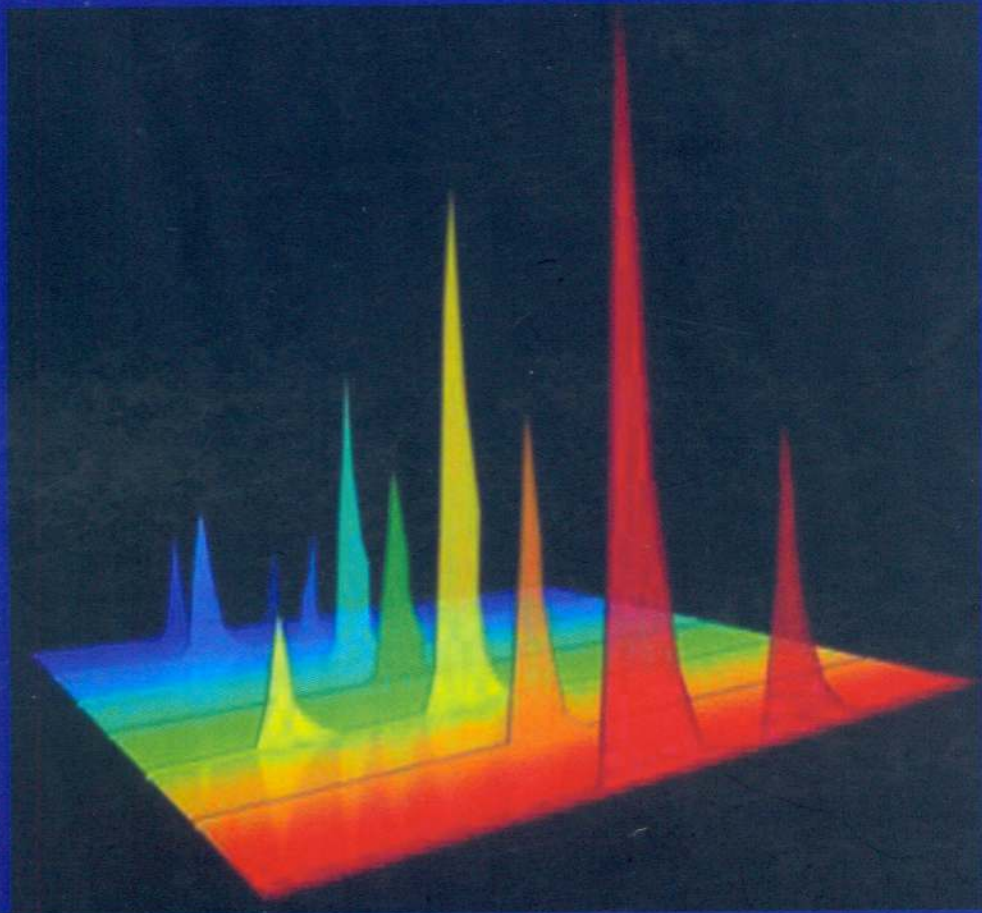


ISSN: 2302-8270

Berkala Ilmiah Kimia Farmasi

VOL. 2 NO. 1, JUNI 2013



PENERBIT
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

Berkala Ilmiah Kimia Farmasi, Vol.2 No. 1 Juni 2013

Ketua : Dr. Marcellino Rudyanto, Apt. M.S
Anggota: Prof. Dr. Sudjarwo, Apt., MS
Dr. Juni Ekowati, Apt., M.Si

Redaksi Pelaksana: Tri Widiandani, Apt., S.Si., Sp.FRS
Dr. Riesta Primaharinastiti, Apt., M.Si
M. Faris Adrianto, Apt., S.Farm., M.Farm
Kustiawan (*uploader*)

Alamat Redaksi: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286
Telp. 031-5033710, Fax. 031-5020514
e-mail: bikfar.ffua@yahoo.com

DAFTAR ISI

Validasi Spektrofotometri Visible untuk Penentuan Kadar Formalin dalam Daging Ayam Sudjarwo, Poedjiarti S., Prमितasari A.R	1
Validasi Metode Kromatografi Gas-Spektrometri Massa untuk Penetapan Kadar Residu Endosulfan Dalam Kubis Dini Tri Anggraini, Riesta Primaharinastiti, Isnaeni	9
Sintesis Dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa <i>1</i> -(2-Klorobenzoiloksi)Urea dan <i>1</i> -(4-Klorobenzoiloksi)Urea Suko Hardjono	16
Pengaruh Gugus Metoksi Posisi <i>Orto</i> (<i>O</i>) dan <i>Para</i> (<i>P</i>) pada Benzaldehida terhadap Sintesis Turunan Khalkon dengan Metode Kondensasi Aldol Suzana, Melanny Ika. S, Kholis Amalia N., Juni Ekowati, Marcellino Rudyanto, Hadi Poerwono, Tutuk Budiati	22
Modifikasi Struktur N-Fenilurea Menjadi Senyawa Baru N-Benzoilfenilurea dan 4-Fluorobenzoilfenilurea serta Uji Aktivitasnya sebagai Penekan Susunan Saraf Pusat Bambang Tri Purwanto	28
Aktivitas Antinociceptiv dan Uji <i>In Silico</i> terhadap <i>Cyclooxygenase</i> dari Asam <i>P</i> -Metoksisinamat dan Asam <i>M</i> -Metoksisinamat Juni Ekowati, Nuzul W. Diyah	33
Docking dan Modifikasi Struktur Senyawa Baru Turunan Parasetamol Tri Widiandani, Siswandono, Suko Hardjono, Robby Sondakh, Istifada, Risma Zahra	41

Gambar sampul:

Hasil kromatogram overlay 3 Dimensi High Pressure Liquid Chromatography

SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA 1-(2-KLOROBENZOILOKSI)UREA DAN 1-(4-KLOROBENZOILOKSI)UREA

SUKO HARDJONO

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

(E-mail: suko.hardjono@yahoo.com)

ABSTRACT

Hydroxyurea or (HU) is a compound that has antineoplastic activity through a mechanism of inhibiting ribonucleotide reductase enzyme. To design new drugs, the physicochemical properties of drug molecules can be predicted before they are synthesized and purified. In silico test is a method to predict the activity of the compound to be synthesized. Ribonucleotide reductase was the main target or receptor of anticancer compounds such as HU and their derivatives, namely 1-(2-chlorobenzoyloxy)urea or 2-CIBOU and 1-(4-chlorobenzoyloxy)urea or 4-CIBOU. These compounds formed a complex with crystal structure of ribonucleotide reductase I enzyme which was 2EUD. Bond energy in the form of rerank scores from both complexes were calculated with Molegro program. Rerank score score 2-CIBOU -81,1349 and 4-CIBOU -82,7887 while HU - 43.3565. From the results obtained could be predicted that 2-CIBOU and 4-CIBOU have greater anticancer activity than HU. Synthesis of These compounds were performed by reacting hydroxyurea with 2-chlorobenzoyl chloride or 4-chlorobenzoyl chloride. Purity test was by TLC and melting point determination were performed.

The structure of compounds were confirmed using data from UV, IR, 1H-NMR, 13C-NMR, and MS/GC-MS spectra. In this study, 2-CIBOU and 4-CIBOU compounds have been successfully synthesized and after in vitro anticancer activity was tested against HeLa cells, it was obtained 2-CIBOU IC₅₀ 94 µg/ml, 4-CIBOU IC₅₀ 84 µg/ml while IC₅₀ HU 430 µg/ml. Can be concluded that 2-CIBOU and 4-CIBOU have greater anticancer activity than HU.

Keywords: 1-(2-chlorobenzoyloxy)urea, 1-(4-chlorobenzoyloxy)urea in silico test, synthesis, anticancer activity test

PENDAHULUAN

HU merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antineoplastik untuk menghambat enzim reduktase ribonucleotide. Fungsi enzim ini adalah untuk pada biosintesis DNA dengan mengkonversi ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida. Aktivitas penghambatan fungsi enzim ini disebut sitotoksik atau antineoplastik, yang memiliki efek khusus pada fase S. (Khayat *et al.*, 2004).

HU juga berguna dalam pengobatan anemia sel sabit karena meringankan rasa sakit dari pasien, yang merupakan sifat khasnya yaitu kemampuannya untuk menghasilkan oksida nitrat, yang merupakan vasodilator kuat. Nitrat oksida juga dapat menyebabkan efek antitumor dari HU, karena diketahui menghambat ribonukleotida reduktase. Penghambatan ini kemungkinan karena HU menetralkan radikal bebas tirosil yang ada pada pusat katalisa dari enzim (Chabner *et al.*, 2001, Navara *et al.*, 1998). Penetralan bisa terjadi karena HU mengandung elektron tidak berpasangan, oleh

karena itu dapat memadamkan radikal tirosin (Averdano *et al.*, 2008).

Penelitian tentang pengaruh pemberian HU pada tikus telah dilakukan. Karena aktivitasnya dalam menghambat kerja ribonukleotida reduktase, maka HU dapat menyebabkan perubahan morfologi pada sistem saraf pusat, bakal jaringan dan kraniofasial anggota tubuh pada hewan, dan gangguan pernapasan neonatal pada manusia (Woo *et al.* 2004). Penambahan HU pada pengobatan dengan imatinib terhadap GBM dapat meningkatkan efek sitotoksik dibanding dengan pengobatan imatinib tunggal (Dresemann, 2005). HU menginduksi radikal bebas yang memberi efek sitotoksik pada sel, dan sebagai target adalah membran sel. Pengaruh radikal bebas tersebut ditunjukkan dengan kerusakan eritrosit dan granulosit. HU adalah teratogen mamalia yang sangat kuat. Keterlibatan radikal hidroksil dapat menyebabkan kematian sel embrio. Pemeriksaan histologis hati hewan menunjukkan bahwa HU mempunyai efek