

# SKRIPSI

**DIANIKA MEIRINA KURNIASARI**

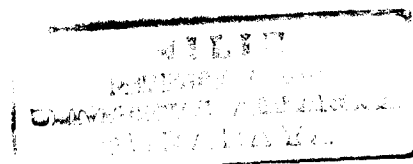
**SINTESIS 4-METOKSIBENZOILTIOUREA DAN UJI  
AKTIVITAS PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT PADA  
MENCIT (*Mus musculus*)**

FF57/06

Kur



**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BAGIAN KIMIA FARMASI  
SURABAYA  
2005**



**Lembar Pengesahan**

**SINTESIS 4-METOKSIBENZOILTIOUREA DAN UJI  
AKTIVITAS PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT PADA  
MENCIT (*Mus musculus*)**

**SKRIPSI**

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada  
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

2005


Oleh :

**DIANIKA MEIRINA KURNIASARI**  
NIM : 050110074 E

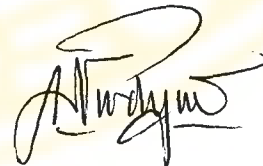
Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama

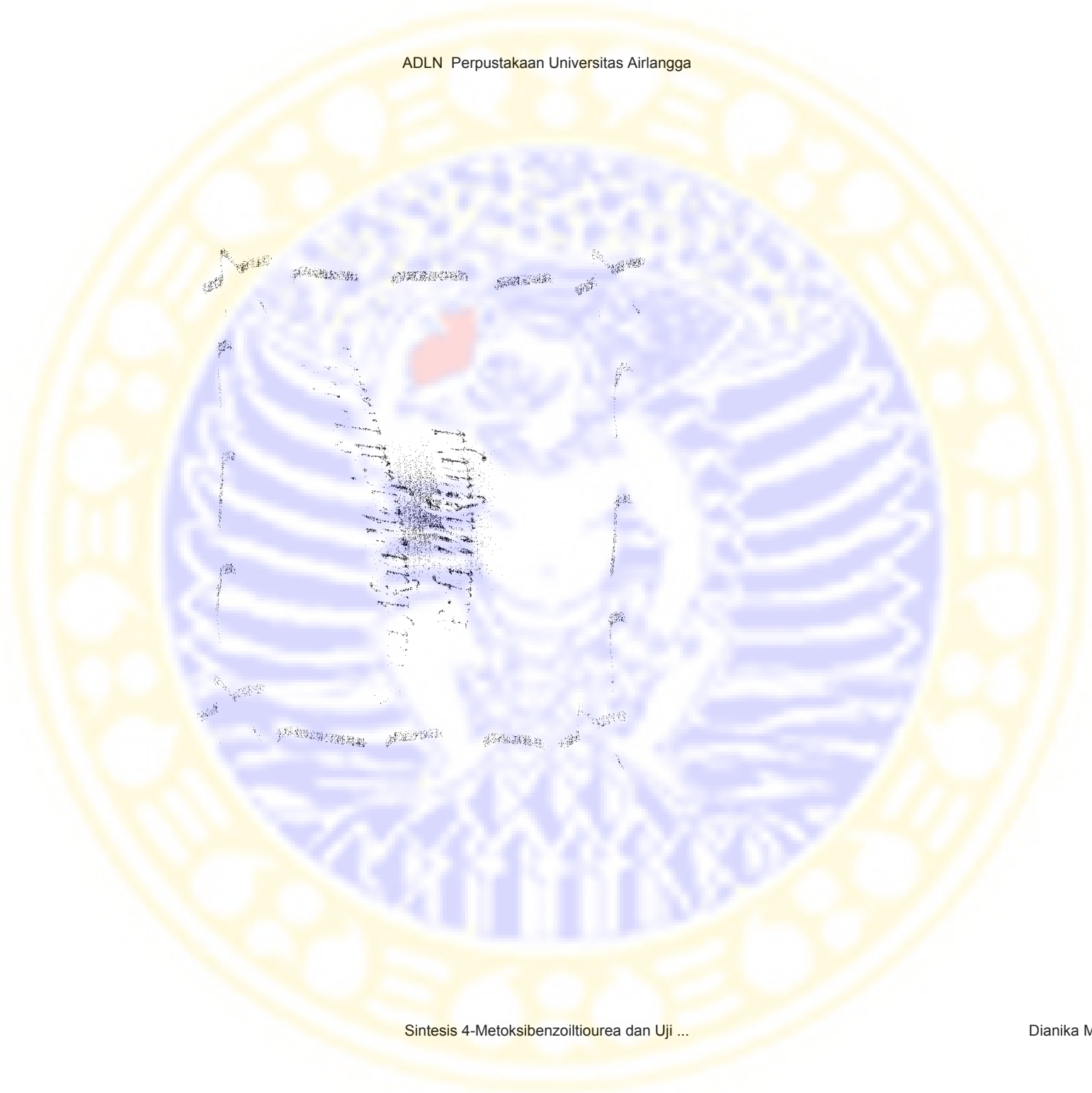
Pembimbing Serta



Prof. Dr. SISWANDONO, MS., Apt.  
NIP. 130 809 079



Dra. NUZUL WAHYUNING D., MSi., Apt.  
NIP. 132 011 689



## KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'aalamin. Segala puji hanya bagi Allah SWT, Rabb pencipta dan pemilik segala kebaikan. Semata-mata hanya dengan rahmat dan ijinnya saja penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **Sintesis 4-metoksi benzoiltiourea dan Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat Pada Mencit (*Mus musculus*)** yang diajukan sebagai salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Hanya Allah saja penggenggam segala kekuasaan. Hanya Engkau ya Rabb pemilik lautan ilmu dan hanya padamu Rabb kuserahkan segenap hidupku. Syukur ya Rabb atas semua kenikmatan yang Engkau berikan. Salawat dan salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Rasulullah SAW beserta keluarganya, para sahabat dan orang-orang yang tetap setia meneladani beliau hingga akhir jaman.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat bantuan, baik berupa dorongan moral maupun material serta tenaga dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sedalam-dalamnya kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt selaku pembimbing utama dan Ibu Dra. Nuzul Wahyuning Diah, Msi., Apt, selaku pembimbing serta atas segala perhatian, bimbingan dan masukan selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Dr. Hadi Poerwono, M.Sc dan Ibu Dra. Hj Juniar Soerjono, MS., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan untuk perbaikan skripsi ini.
3. Bapak Ketua Jurusan Kimia Farmasi dan Bapak Kepala Laboratorium Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas dalam melakukan penelitian.
4. Bapak Drs. H. Sugiyartono, MS, Apt selaku dosen wali atas bimbingan dan nasehat yang telah diberikan kepada penulis.
5. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Noor Cholies Zaini, Apt atas kesempatan yang diberikan penulis selama mengikuti pendidikan program sarjana.

6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Airlangga atas bimbingan yang telah diberikan selama penulis melaksanakan studi
7. Ayah dan Mamaku yang tercinta atas segala cinta, kasih sayang, perhatian, pengorbanan serta doanya yang begitu tulus. Ananda sangat bangga dan bahagia memiliki Ayah dan Mama, orang tua yang selalu memberikan segala yang terbaik untuk ananda.
8. Adik- adikku tersayang, Edy dan Dio yang selalu membantu dan memberikan semangat hingga terselesaikannya skripsi ini.
9. Pak Tukijo dan Mas Tanto di Lab. Kimia Medisinal, Pak Yanto di Lab Sintesis, atas bantuan yang di berikan pada penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman- teman seperjuangan Adek, Indra, Ranti, Agnes, Susi, dan Erna, atas kerjasama, bantuan dan semangat yang diberikan selama menyelesaikan skripsi ini.
11. Sahabat – sahabatku Wieke, Tika, Ira, Ridha, Fandi, dan Odie yang selalu memberikan dorongan, semangat dan bantuannya untuk menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman – teman angkatan '01, atas kebersamaannya selama ini.
13. Semua pihak yang tidak mungkin disebutkan satu persatu.

Kesempurnaan ini hanya milik Allah dan kebenaran itupun datang dari-Nya. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat, khususnya pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya,  
Penulis

## RINGKASAN

### SINTESIS 4-METOKSIBENZOILTIOUREA DAN UJI AKTIVITAS PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT PADA MENCIT (*Mus musculus*)

Dianika Meirina Kurniasari

Siswandono (2000) telah mensintesis 4-metoksibenzoilurea dan hasil uji aktivitas penekan sistem saraf pusat (uji potensiasi dengan tiopental) menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas yang lebih besar dibanding senyawa induk (benzoilurea). Studi lebih lanjut dari pengembangan turunan benzoilurea menunjukkan bahwa ada hubungan linier yang bermakna antara sifat lipofilik dan elektronik turunan benzoilurea dengan aktivitas penekan sistem saraf pusat (gangguan koordinasi gerak). (Siswandono, 2000).

Pada hubungan struktur aktivitas senyawa penekan sistem saraf pusat turunan barbiturat, penggantian atom O dengan atom S menyebabkan peningkatan aktivitas, awal kerja lebih cepat dan masa kerja yang lebih singkat. (Siswandono, 2000). Suzana (2004) telah mensintesis benzoiltiourea dan menguji aktivitas hipnotiknya pada mencit (*Mus musculus*). Hasil uji aktivitas menunjukkan bahwa benzoiltiourea mempunyai aktivitas yang lebih besar dibanding benzoilurea.

Dalam penelitian ini dilakukan modifikasi lebih lanjut terhadap senyawa benzoiltiourea. Melalui reaksi asilasi antara salah satu gugus amin pada tiourea dengan 4-metoksibenzoil klorida diperoleh senyawa 4-metoksibenzoiltiourea. Senyawa hasil sintesis secara teoritis mempunyai sifat lipofilik yang lebih besar dibanding senyawa induk benzoiltiourea, sehingga diharapkan akan dapat meningkatkan aktivitasnya.

Metode yang digunakan untuk mensintesis 4-metoksibenzoiltiourea adalah modifikasi antara metode *Schotten-Baumann* dengan metode pencampuran kering dengan menggunakan pelarut tetrahidrofur. Pada sintesis senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dilakukan rekristalisasi dengan menggunakan pelarut etanol panas. Hasil rekristalisasi adalah zat padat berupa kristal jarum, lempeng, berwarna kuning, tidak berbau dan berasa pahit. Persentase hasil sintesis yang diperoleh adalah 43,47 %.

Senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya dengan analisis Kromatografi Lapis Tipis dan penentuan titik lebur. Adanya noda tunggal dengan beberapa fase gerak pada lempeng Kromatografi Lapis Tipis dan jarak lebur yang rendah yaitu antara 196-198°C, menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis relatif murni.

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan melalui analisis spektrofotometer ultra violet (UV-Vis), spektrofotometer inframerah (FT-IR) dan spektrometer resonansi magnet inti (<sup>1</sup>H-NMR). Dari ketiga spektrum yang dihasilkan oleh ketiga alat tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah 4-metoksibenzoiltiourea

Uji aktivitas penekan sistem saraf pusat yang digunakan adalah uji potensiasi dengan tiopental. Uji potensiasi dilakukan dengan menyuntikkan



senyawa uji 4-metoksibenzoiltiourea secara interaperitoneal pada mencit (*Mus musculus*) dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB kemudian pada waktu aktivitas puncak 4-metoksibenzoiltiourea, disuntikkan tiopental 60 mg/kg BB dan diamati lama tidurnya.

Hasil uji aktivitas potensiasi menunjukkan bahwa 4-metoksibenzoiltiourea memiliki aktivitas potensiasi terhadap tiopental dan aktivitas potensiasi senyawa 4-metoksibenzoiltiourea tidak berbeda secara bermakna dengan aktivitas potensiasi senyawa induk benzoiltiourea.

Untuk mengetahui sifat fisika kimia yang berpengaruh dalam peningkatan aktivitas penekan sistem saraf pusat diperlukan penelitian tentang Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dari senyawa turunan benzoiltiourea sehingga akan dapat dilakukan modifikasi struktur lebih lanjut yang menghasilkan senyawa yang mempunyai aktivitas lebih tinggi.

**ABSTRACT****The Synthesis of 4-methoxybenzoylthiourea And the central nervous system depressant Activity Test to mice ( *Mus musculus* )**

To find the new compound acting on central nervous system; the reseach of structure modification of benzoylthiourea had been done. The synthesis of 4-methoxybenzoylthiourea compound was done by acylating the thiourea with 4-methoxybenzoyl chloride, using tetrahydrofuran as solvent. The method applied in this process was combination between Schotten-Baumann method and dry mixing method. The purity of the synthesic compound was determined by Thin Layer Chromatography, using various eluens and melting point test. A single spot on the chromatogram and narrow range of melting point (2°C) indicated that the synthesic compound had been done using UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR spectra. It was concluded that the structure of the synthetic compound was the compound of 4-methoxybenzoylthiourea.

The central nervous system depressant activity test that 4-methoxybenzoylthiourea using mice (*Mus musculus*) as testing animal. The activity test showed that 4-methoxybenzoylthiourea compound had activity on the central nervous system (potenciation with thiopental) compared to the benzoylthiourea, the 4-methoxybenzoylthiourea of the 4-methoxybenzoilthiourea has no significant difference activity.

Keywords : synthesis of 4-methoxybenzoylthiourea; structure identification ; potenciations test.



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
RINGKASAN.....	v
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Hipotesis.....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Tinjauan Tentang Sistem Saraf Pusat.....	7
2.1.1 Dasar Anatomi dan Fisiologi.....	7
2.1.2 Reaksi Kewaspadaan Penggiatan Sensoris pada Sistem Pengaktivasi Retikularis.....	7
2.2 Tinjauan Tentang Mekanisme Tidur.....	8
2.2.1 Fisiologi Tidur.....	8
2.2.2 Pusat – pusat Saraf, Transmitter Dan Mekanisme Yang Dapat Menyebabkan Tidur.....	8
2.2.3 Siklus antara kendala Tidur dan Keadaan Waspada.....	9
2.3. Tinjauan Tentang Obat Penekan Sistem Saraf Pusat.....	9
2.3.1. Mekanisme kerja Obat Penekan Sistem Saraf Pusat.....	10
2.3.2. Tinjauan Tentang Reaksi Asilasi.....	10

2.4. Tinjauan Tentang Sintesis Turunan Benzoiltiourea.....	11
2.5. Tinjauan Tentang Metode Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat..	12
2.5.1 Pengukuran waktu Tidur dan lama tidur .....	13
2.5.2 Dengan kandang aktivitas.....	13
2.5.3 Efek Potensiasi dengan obat penekan sistem saraf pusat yang lain .....	13
2.5.4 Metode Batang Putar.....	13
2.6. Tinjauan Tentang Analisis Struktur.....	14
2.6.1 Analisis struktur dengan Spektrofotometer Ultraviolet .....	14
2.6.2 Analisis struktur dengan Spektrofotometer IR .....	14
2.6.3 Analisis struktur dengan Spektrometer Resonansi Magnet Inti .....	14
2.6.3.1. Spektroskopi $^1\text{H}$ – Resonansi Magnet Inti ( $^1\text{HNMR}$ ) ..	15
 <b>Bab III. KERANGKA KONSEPTUAL</b>	
3.1 Kerangka Konseptual penelitian.....	16
 <b>Bab IV BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Bahan Penelitian.....	18
4.1.1 Bahan .....	18
4.1.2 Hewan Coba .....	18
4.2 Alat Penelitian.....	18
4.3 Metode penelitian.....	19
4.3.1 Analisis Kualitatif.....	19
4.3.1.1 Pemeriksaan Organoleptis .....	19
4.3.1.2 Pemeriksaan Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis .....	19
4.3.2 Prosedur sintesis senyawa 4-metoksibenzoiltiourea .....	19
4.3.3 Analisis senyawa 4–metoksibenzoiltiourea.....	20
4.3.3.1 Analisis dengan Kromotografi lapis tipis .....	20
4.3.3.2 Identifikasi struktur senyawa 4-metoksi benzoiltiourea .....	20

4.3.4	Penentuan Waktu Aktivitas Puncak.....	21
4.3.5	Prosedur Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat.....	21
4.3.5.1	Pembuatan sediaan suspensi 4-metoksi benzoiltiourea .....	21
4.3.5.2	Pembuatan sediaan suspensi Benzoiltiourea .....	22
4.3.5.3	Pembuatan sediaan larutan Tiopental .....	22
4.3.5.4	Uji Aktivitas Sistem Saraf Pusat .....	23
4.4	Analisis Data .....	24
4.4.1	Penentuan Aktivitas Potensiasi.....	24
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>		
5.1	Hasil Sintesis Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea .....	26
5.2	Analisis Kualitatif 4-metoksibenzoiltiourea .....	26
5.2.1	Pemeriksaan Organoleptis.....	26
5.2.2	Pemeriksaan Kemurnian .....	27
5.2.2.1	Pemeriksaan Kromatografi Lapis Tipis.....	27
5.2.2.2	Penentuan Titik Lebur .....	27
5.2.3	Identifikasi Struktur Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea.....	28
5.2.3.1	Pemeriksaan Dengan Spektrofotometer UV-Vis....	28
5.2.3.2	Pemeriksaan Dengan Metode Spektrofotometer FT-IR .....	29
5.2.3.3	Pemeriksaan Dengan Spektrometer <sup>1</sup> H-NMR .....	30
5.3	Uji Aktivitas (Potensiasi dengan tiopental).....	31
5.3.1	Penentuan Waktu Aktivitas Puncak .....	31
5.3.1.1	Penentuan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa Benzoiltiourea .....	31
5.3.1.2	Penentuan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea .....	32
5.3.2	Hasil Uji Aktivitas Potensiasi .....	33
5.3.2.1	Aktivitas Potensiasi Senyawa Benzoiltiourea .....	33

5.3.2.2	Aktivitas Potensiasi Senyawa	
	4-metoksibenzoiltiourea.....	33
5.3.3	Penentuan Aktivitas Tiopental.....	34
5.4	Analisis Data.....	35
5.4.1	Aktivitas Potensiasi Terhadap Tiopental.....	35
<b>BAB VI</b>	<b>PEMBAHASAN.....</b>	<b>37</b>
<b>BAB VII</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1	Kesimpulan .....	40
7.2	Saran .....	40
	<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>41</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>43</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea.....	26
V.2 Nilai Rf Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dan Senyawa pembanding Benzoiltiourea dalam Berbagai Macam Fase gerak .....	27
V.3 Hasil Penentuan Titik Lebur Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea.....	27
V.4 Karakteristik Spektrum Infra Merah Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea	30
V.5 Karakteristik Spektrum <sup>1</sup> H-NMR Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea ...	31
V.6 Hasil Pengamatan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa Benzoiltiourea ...	32
V.7 Hasil Pengamatan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea.....	32
V.8 Hasil Pengamatan Aktivitas Potensiasi terhadap tiopental 60mg/kg BB senyawa benzoiltiourea dosis 100 dan 200 mg/kg BB .....	33
V.9 Hasil Pengamatan Aktivitas Potensiasi terhadap tiopental 60mg/kg BB senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dosis 100 dan 200 mg/kg BB .....	34
V.10 Hasil Pengamatan Aktivitas tiopental 60mg/kg BB dan Kontrol suspensi CMC Na 0,5 % b/v.....	34
V.11 Harga selisih Waktu Tidur Rata-Rata antar perilaku.....	35

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar	Halaman
1.1 Struktur Kimia Turunan Barbiturat, Bromisovalum, dan Benzoiltiourea, 4-metoksibenzoiltiourea .....	3
3.1 Bagan Alur Pemikiran .....	17
5.1 Spektrum UV-Vis Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea .....	28
5.2 Spektrum Infra merah Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea .....	29
5.3 Spektrum <sup>1</sup> H-NMR Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea .....	30
5.4 Mencit Sebelum Perlakuan .....	36
5.5 Mencit Setelah Perlakuan .....	36



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

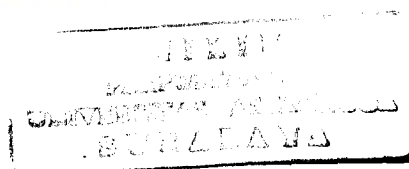
Di era globalisasi manusia dituntut untuk terus dapat mengikuti perubahan dan perkembangan yang terjadi. Sejalan dengan hal itu penyakit stres dan gangguan jiwa semakin meningkat karena makin kompleksnya permasalahan yang ada. Penyakit stres dan gangguan jiwa biasanya disertai keadaan tidak bisa tidur (insomnia). Dalam dunia pengobatan pada umumnya penderita stres dan gangguan jiwa diobati dengan obat-obat penekan sistem saraf yang dapat bekerja secara selektif untuk menimbulkan keadaan tidur dengan efek samping seminimal mungkin.

Berdasarkan efek farmakologinya, penekan sistem saraf pusat dibagi menjadi lima golongan, yaitu: anestetika sistemik, sedatif hipnotika, relaksan pusat, antipsikotika dan antikejang (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Di jaman yang semakin modern seperti saat ini, pengetahuan masyarakat tentang obat semakin meningkat, sehingga dibutuhkan obat yang mempunyai efektifitas tinggi dan efek samping seminimal mungkin serta selektivitas yang tinggi. Pengembangan obat baru dalam usaha mendapatkan efek yang dikehendaki relatif masih sedikit dilakukan di Indonesia. Hal ini mendorong dilakukan penelitian lebih lanjut untuk merancang dan membuat turunan obat baru dari obat yang sudah ada sehingga diperoleh obat baru yang mempunyai efek seperti yang dikehendaki.

Untuk mendapatkan senyawa aktif baru yang memiliki efektifitas tinggi, efek samping yang minimal, serta selektif, telah dilakukan modifikasi struktur urea. Urea sudah dapat diproduksi di Indonesia sebagai pupuk tetapi belum banyak dimanfaatkan sebagai bahan baku di dalam pembuatan obat.

Topliss (1974), telah mengembangkan petunjuk yang non matematik, non statistik dan non komputer, dengan menggunakan prinsip dasar pendekatan hubungan struktur dan aktifitas model Hansch untuk memodifikasi molekul suatu struktur senyawa penuntun yang sudah diketahui aktivitasnya, dalam mengoptimalkan aktifitas obat dengan efisiensi tinggi. Modifikasi struktur model



pendekatan Topliss adalah memasukkan gugus-gugus yang mempunyai sifat lipofilik, elektronik dan sterik tertentu, pada posisi tertentu struktur senyawa penuntun dengan ramalan akan menghasilkan senyawa yang memberikan aktivitas lebih tinggi, sama atau lebih rendah dibanding aktivitas senyawa penuntun.

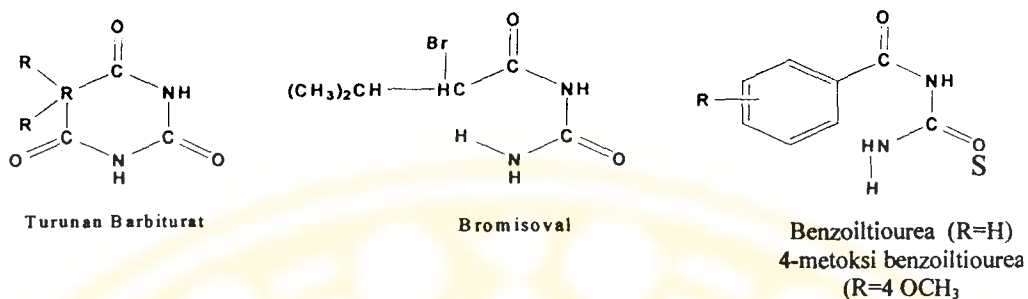
Siswandono (1998) telah melakukan modifikasi struktur urea dengan melakukan sintesis senyawa benzoilurea, melalui reaksi asilasi antara salah satu gugus amina primer dari urea dengan gugus benzoil dari turunan benzoil klorida. Senyawa benzoilurea yang dihasilkan merupakan turunan ureida siklik yang memiliki struktur serupa dengan bromisoval dan turunan barbiturat ureida siklik. Turunan ini tidak mengandung brom pada rantai samping alifatis sehingga tidak menimbulkan efek samping bromisme. Hasil uji aktivitas menunjukkan efek penekan sistem saraf pusat yaitu hipnotik, gangguan koordinasi gerak dan efek potensiasi dengan tiopental (Siswandono, 2003).

Pada penelitian Siswandono (2000) tentang sintesis 4-metoksibenzoilurea dan dari hasil uji aktivitas penekan sistem saraf pusat dengan uji potensiasi terhadap tiopental ternyata menunjukkan aktivitas yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa induk (benzoilurea).

Studi lebih lanjut dari pengembangan turunan benzoilurea didapatkan bahwa ada hubungan linier yang bermakna antara sifat lipofilik dan elektronik turunan benzoilurea dengan aktivitas penekan sistem saraf pusat (gangguan koordinasi gerak). (Siswandono, 2000).

Pada hubungan struktur aktivitas senyawa penekan sistem saraf pusat turunan barbiturat, penggantian atom O dengan atom S menyebabkan peningkatan aktivitas, awal kerja yang lebih cepat dan masa kerja yang lebih singkat. (Siswandono, 2000).

Suzana (2004) telah mensintesis benzoiltiourea dan menguji aktifitas pada mencit (*Mus Musculus*). Hasil uji aktifitas menunjukkan bahwa benzoiltiourea mempunyai aktifitas yang lebih besar dibanding dengan benzoilurea.



**Gambar 1.1 Struktur Kimia Turunan Barbiturat, Bromisovalum, Benzoilthiourea, dan 4-metoksibenzoilthiourea**

Adanya penggantian atom O dengan atom S pada senyawa benzoilurea, diharapkan dapat meningkatkan lipofilitas, meningkatkan aktivitas, mempercepat awal kerja dan memperpendek lama kerja obat. Hal ini disebabkan karena gugus S mempunyai keelektronegatifan yang lebih kecil dari pada gugus O.

Pada penelitian ini dilakukan modifikasi lebih lanjut dari senyawa benzoilthiourea dengan menambahkan gugus metoksi pada posisi para dari inti benzena senyawa benzoilthiourea. Penambahan gugus metoksi pada inti aromatik menurut model pendekatan Topliss dapat meningkatkan sifat lipofilitas dan elektronik dari senyawa.

Pada penelitian ini dilakukan sintesis 4-metoksibenzoilthiourea dengan cara mereaksikan thiourea dengan 4-metoksibenzoil klorida melalui reaksi asilasi. Senyawa thiourea mempunyai rantai samping berupa amina primer dimana dalam reaksi ini amina primer bertindak sebagai nukleofil yaitu suatu spesi yang menyerang suatu alkil halida dalam suatu reaksi substitusi, sedangkan 4-metoksi benzoil klorida merupakan suatu asil halida, turunan asam karboksilat yang paling reaktif, sedangkan ion halida merupakan suatu gugus pergi yang baik. Pada reaksi ini nukleofil akan menyerang asil halida, sehingga atom klorida akan lepas dari ikatannya dan digantikan oleh nukleofil dalam hal ini adalah amina primer. Dari reaksi ini akan diperoleh senyawa 4-metoksibenzoilthiourea dengan melepaskan HCl. Ada beberapa metode reaksi asilasi gugus amina primer dengan turunan benzoil klorida, antara lain metode pencampuran kering (Reksohadiprodjo,1981;Tjiptasurasa,1991), dan metode Schotten Baumann. Sebagai pelarut dapat digunakan piridin atau tetrahidrofur (Mc Murry,1984;Soekardjo,1989).

Persentase hasil sintesis dengan metode pencampuran kering relatif kecil (9-31%) sedang dengan metode Schotten-Baumann semua bahan peraksi harus terlarut dalam pelarut yang digunakan (Tjiptasurasa, 1991; Mc Murry, 1984). Mengingat bahwa benzoiltiourea tidak larut dalam pelarut yang digunakan (tetrahidrofur) maka dalam modifikasi struktur ini digunakan gabungan kedua metode di atas.

Senyawa hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan penentuan titik lebur. Identifikasi struktur dilakukan dengan spektrofotometer UV, IR dan <sup>1</sup>HNMR.

Berdasarkan strukturnya, senyawa hasil sintesis yaitu 4-metoksibenzoiltiourea mempunyai sifat lipofilik yang lebih tinggi dibanding benzoiltiourea sehingga diharapkan senyawa lebih mudah menembus membran biologis, yang terutama terdiri dari lipid dan protein. Lipid merupakan suatu sawar yang mencegah gerakan bebas air dan senyawa larut air dari suatu ruangan sel ke lainnya. Dipihak lain molekul protein memotong kontinuitas sawar lipid sehingga memberikan jalan untuk lewatnya berbagai senyawa melalui membran ini. Dengan meningkatnya jumlah obat yang menembus membran biologis, jumlah obat yang akan berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih besar, dan diharapkan dapat menghasilkan efek yang lebih besar pula. Selain itu penambahan gugus metoksi pada cincin benzen akan meningkatkan sifat elektronik senyawa sehingga ikatan senyawa dengan reseptor meningkat dan aktivitas dari senyawa diharapkan meningkat juga.

Pada penelitian ini uji aktivitas penekan sistem saraf pusat dari senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dilakukan dengan uji potensiasi berupa pengukuran waktu mulai tidur dan lama tidur. Uji potensiasi dipilih karena merupakan uji farmakologis yang sering digunakan untuk mengetahui apakah senyawa bekerja sebagai penekan sistem saraf pusat. Uji potensiasi dilakukan dengan memberikan senyawa uji bersama dengan obat penekan sistem saraf pusat turunan barbiturat yaitu tiopental.

Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus musculus*) karena mudah didapat, relatif murah dan sering digunakan untuk uji aktivitas obat-obat penekan



sistem saraf pusat karena mempunyai model saraf yang hampir sama dengan model saraf pada manusia (Thompson, 1985).

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian di atas permasalahan yang ada yaitu:

1. Apakah senyawa 4-metoksibenzoiltiourea, dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara tiourea dengan 4-metoksibenzoil klorida dan berapa persentase hasilnya ?
2. Apakah senyawa 4-metoksibenzoiltiourea mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat yang lebih besar dibanding senyawa induk benzoiltiourea ?

## 1.3 Hipotesis

Hipotesis dari rumusan masalah tersebut diatas adalah;

1. Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara tiourea dengan 4-metoksibenzoil klorida.
2. Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat yang lebih besar dibanding senyawa induk benzoiltiourea.

## 1.4 Tujuan Penelitian

1. Melakukan sintesis senyawa turunan benzoiltiourea yaitu 4-metoksibenzoiltiourea.
2. Membandingkan aktivitas penekan susunan saraf pusat senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dengan aktivitas senyawa induk benzoiltiourea.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan data mengenai aktivitas senyawa 4-metoksibenzoiltiourea. Diharapkan data ini dapat melengkapi data yang sudah ada dan dapat dipergunakan untuk pengembangan senyawa benzoiltiourea, dalam usaha mendapatkan turunan dengan efek yang lebih poten dan lebih selektif. Dengan demikian dapat memberikan sumbangan bagi pengembangan Ilmu Kimia Medisinal, dan Ilmu Kefarmasian pada umumnya.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Tentang Sistem Saraf Pusat**

##### **2.1.1 Dasar Anatomi dan Fisiologi**

Unit dasar sistem saraf adalah neuron, atau sel saraf. Sifatnya yang terpenting adalah kemampuannya untuk dapat dieksitasi. Unit saraf terlingkup dalam susunan jaringan sel yang dikelilingi cairan bergizi yang berasal dari darah. Menurut anatomi tiap neuron merupakan kesatuan sel tersendiri. Tiap neuron terdiri dari inti dan tubuh sel dan dari sini keluar jaringan cabang yang luas, yaitu akson (pertumbuhan panjang) dan dendrit (pertumbuhan pendek). Neuron, termasuk akson dan dendrit, terlingkup dalam membran permukaan. Membran tersebut terdiri atas lapisan lipoprotein yang semipermeabel. Masing-masing neuron yang mempunyai potensial diam dapat memberikan respon terhadap rangsangan luar dengan cara perubahan aktivitas listrik. Sebagai hasilnya, terjadi potensial kerja. Kelebihan potensial dapat dilepaskan dalam bentuk impuls saraf (Guyton, 1987).

##### **2.1.2 Reaksi Kewaspadaan-Penggiatan Sensoris pada Sistem Pengaktivasi Retikularis**

Sistem pengaktivasi retikularis adalah suatu sistem yang berfungsi mengatur seluruh tingkat kegiatan susunan saraf pusat, termasuk pengatur keadaan waspada dan keadaan tidur.

Bila seekor binatang tidur, tingkat kegiatan sistem pengaktivasi retikularis sangat menurun, meskipun demikian, hampir tiap jenis isyarat sensoris dapat segera menggiatkan sistem ini. Misalnya, impuls nyeri dari kulit, isyarat visual dari mata atau bahkan sensasi viseral dari usus semua dapat menyebabkan penggiatan tiba-tiba sistem pengaktivasi sistem retikularis dan oleh karena itu membangkitkan kewaspadaan binatang tersebut. Ini disebut reaksi kewaspadaan (Guyton, 1987).

## 2.2 Tinjauan Tentang Mekanisme Tidur

### 2.2.1 Fisiologi Tidur

Tidur dahulu pernah dianggap proses pasif penemuan revolusioner tentang sistem pengaktifan menarik oleh Morruzi dan Magoun mengubah teori ini. Sekarang keadaan tidur dianggap proses aktif, yang diatur oleh sistem pengaktifan retikular. Peningkatan aktivitas menyebabkan keadaan bangun, dan pengurangan aktivitas menghasilkan dua keadaan tidur. Teori ini diperkuat oleh penemuan bahwa hewan coba yang tidur dapat dibangunkan melalui rangsangan elektroda yang ditanamkan dalam bentuk retikular otak tengah (*mecen cepalon*) (Neumeyer, 1981).

Pada keadaan normal, orang dewasa normal pada malam hari menunjukkan pola tidur yang teratur 20%-25% adalah tidur REM dan 75%-80% tidur NREM. NREM selalu mendahului tidur REM. Setelah seseorang menjalani kira-kira 90 menit tidur NREM terjadilah tidur REM yang pertama, yang lama rata-ratanya kira-kira 20 menit kemudian, masa REM terjadi secara mendaur dengan jarak waktu kira-kira 90 menit semalam, terjadi 4 atau 5 masa bermimpi (tidur REM), yang merupakan kira-kira 20% dari waktu tidur total (Neumeyer, 1981).

### 2.2.2 Pusat-pusat Saraf, Transmitter dan Mekanisme yang Dapat Menyebabkan Tidur

Perangsangan beberapa area khusus di dalam otak dapat menimbulkan tidur dengan sifat-sifat sangat menyerupai tidur alamiah. Beberapa diantaranya adalah sebagai berikut :

1. Area stimulasi yang sangat menyolok untuk menyebabkan tidur yang hampir alamiah adalah nukleus rafe di dalam pons dari medula oblongata. Ini merupakan lapisan tipis dari nukleus yang terletak di garis tengah. Serat saraf dari nukleus ini tersebar luas dalam *formatio retikularis* dan juga talamus, hipotalamus, dan bagian terbesar kortek limbik. Lagipula ia meluas ke dalam medula spinalis, berakhir ke dalam *cornu posterior*, tempat ia dapat menghambat isyarat nyeri nembus. Ujung serat rafe ini juga mensekresikan

serotonin. Sehingga dianggap bahwa serotonin merupakan zat transmitter utama yang menyebabkan pembentukan tidur.

2. Perangsangan beberapa daerah di dalam batang otak lebih rendah dan di ensefalon dapat juga menyebabkan tidur, meliputi, bagian rostral hipotalamus (terutama di daerah suprakiasma). Kadang-kadang area di dalam nukleus difus talamus.

### **2.2.3 Siklus Antara Kendala Tidur dan Keadaan Waspada**

Bila sistem pengaktivasi retikularis diistirahatkan secara lengkap dan pusat tidak diaktivasi, maka kemudian pusat keadaan waspada mungkin memulai aktivitas secara spontan. Sebaliknya ini mengeksitasi kortek serebri dan susunan saraf perifer. Kemudian, isyarat umpan balik positif yang datang dari kedua area ini, kembali ke sistem retikularis untuk mengaktifkannya lebih lanjut. Tetapi setelah otak teraktivasi selama beberapa jam, juga neuron-neuron didalam sistem pengaktivasi mungkin menjadi lelah atau faktor lain mengaktivasi pusat tidur. Akibatnya, siklus umpan balik positif antara sistem pengaktivasi retikularis dengan perifer, akan mulai menghilang, secepat beberapa neuron di dalam sistem pengaktivasi retikularis menjadi tidak aktif, ini juga mengeliminasi bagian stimulus umpan balik ke neuron lainnya, sehingga ini juga menjadi tidak aktif. Proses ini cepat menyebar melalui neuron-neuron dan menyebabkan pergantian yang cepat antara keadaan waspada ke keadaan tidur (Guyton, 1987).

### **2.3 Tinjauan Tentang Obat Penekan Sistem Saraf Pusat**

Obat penekan sistem saraf pusat adalah senyawa yang dapat menghambat aktivitas sistem saraf pusat. Berdasarkan efek farmakologinya penekan sistem saraf pusat dibagi menjadi lima golongan, yaitu anestesi sistemik, sedatif, dan hipnotik, relaksan pusat, obat antipsikotik, dan obat antikejang.

Sebagian obat penekan sistem saraf pusat dapat menyebabkan efek tidur, diantaranya adalah obat golongan sedatif hipnotika. Sedatif hipnotik adalah senyawa yang dapat menekan sistem saraf pusat sehingga dapat menimbulkan efek sedasi lemah sampai menidurkan. Sedatif adalah senyawa yang dapat menyebabkan sedasi, yaitu suatu keadaan terjadinya penurunan kepekaan terhadap

rangsangan dari luar karena ada penekanan sistem saraf pusat yang ringan. Dalam dosis besar sedatif berfungsi sebagai hipnotika, yaitu dapat menyebabkan tidur pulas. Sedatif digunakan untuk menekan kecemasan yang diakibatkan oleh ketegangan emosi dan tekanan kronik yang disebabkan penyakit atau faktor sosiologi, untuk menunjang pengobatan hipertensi, untuk mengontrol kejang dan untuk menunjang efek anestesi sistemik. Sedatif mengadakan potensiasi dengan obat analgesik dan obat penekan sistem saraf pusat yang lain.

### **2.3.1 Mekanisme Kerja Obat Penekan Sistem Saraf Pusat**

Obat-obat penekan sistem saraf pusat menimbulkan efeknya dengan mendepresi secara tak selektif struktur sinaptik, termasuk jaringan prasinaptik pascasinaptik. Obat-obat ini menstabilkan membran membran neuron dengan mendepresi struktur pascasinaptik, disertai dengan pengurangan jumlah transmitter kimia yang dilepaskan oleh neuron prasinaptik.

Obat dapat menimbulkan efeknya pada sel saraf pascasinaptik dengan dengan mengganggu pembentukan potensial pascasambungan. Ini biasanya dilaksanakan dengan mendepolarisasi sel pascasinaptik, yang sebaliknya disebabkan oleh peningkatan permeabilitas membran sel saraf pascasinaptik. Segera setelah terdepolarisasi, neuron pascasinaptik berada dalam keadaan kaku, yakni tidak dapat dieksitasi oleh impuls prasinaptik, yang biasanya dapat mengeksitasi. Sebagai kemungkinan lain, obat-obat ini dapat mengganggu hantaran sinaptik dengan menaikkan ambang sel saraf pascasinaptik. Akibatnya pelepasan zat transmitter tidak akan menimbulkan depolarisasi. Ambang pascasinaptik yang lebih tinggi dapat disebabkan oleh penurunan permeabilitas membran sel pascasinaptik ( Neumeyer, 1995).

### **2.3.2 Tinjauan Tentang Reaksi Asilasi**

Reaksi asilasi merupakan proses yang menunjukkan pemindahan gugus asil (RCO-) dari satu gugus molekul ke gugus molekul yang lain. Gugus asil yang umum adalah gugus asetil dan gugus benzoil (Solomon, 1996).

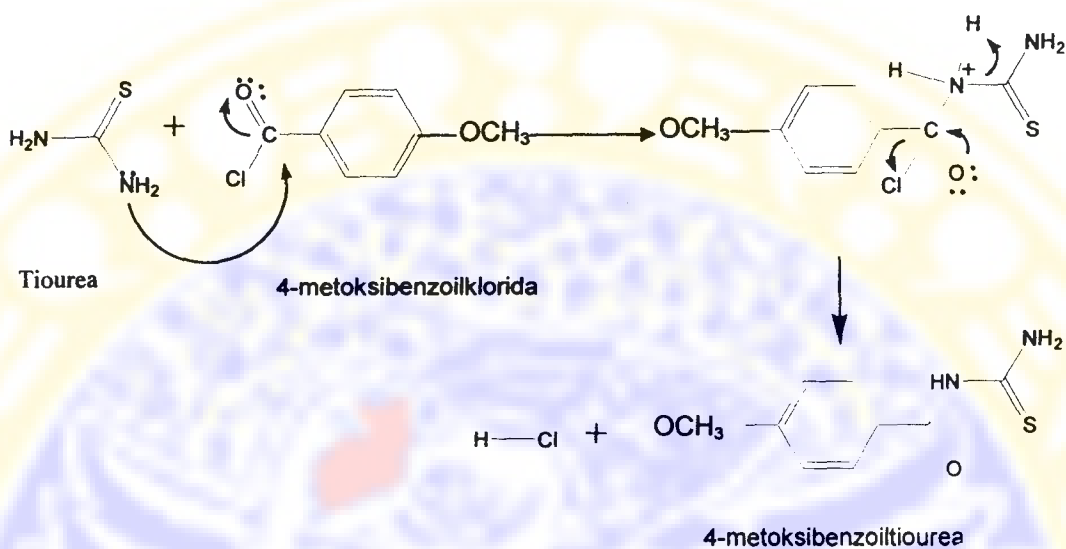
Zat pengasilasi bertindak sebagai elektrofil, sedangkan gugus yang diserang adalah atom karbon pada gugus karbonil.



Mekanisme reaksi asilasi terjadi dua tahap :

Reaksi tahap 1

Reaksi tahap 2



Pada tahap pertama terjadi penyerangan pada gugus karbonil dan pembentukan hasil antara tetrahedral yang didukung oleh halangan sterik relatif dari karbonil dan kemampuan atom oksigen untuk menampung sepasang elektron tambahan sehingga mempermudah penyerangan pada karbon.

Tahap kedua adalah penataan kembali elektron-elektron dan diikuti pengusiran gugus pergi yang tergantung pada kebasaaan gugus pergi tersebut. Basa yang lemah merupakan gugus pergi yang baik. Adapun urutan kebasaaan gugus pergi adalah  $\text{Cl}^- < \text{RCOO}^- < \text{OH}^- < \text{RO}^- < \text{NH}_2$ .

#### 2.4 Tinjauan Tentang Sintesis Turunan Benzoiltiourea

Sintesis turunan benzoiltiourea dilakukan melalui reaksi asilasi antara tiourea dan turunan benzoilklorida yang mengandung substituen-substituen yang mempunyai sifat lipofilik, elektronik, dan sterik yang berbeda-beda, sesuai dengan modifikasi stuktur model pendekatan Topliss (Siswandono, 1999). Pada sintesis suatu senyawa, besar gugus dan sifat-sifat gugus, seperti efek halangan ruang dan efek elektronegativitas, dapat mempengaruhi spontanitas reaksi. Hal-hal lain yang

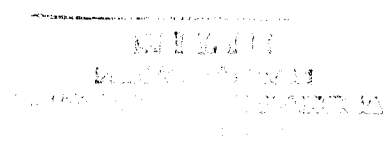
dapat mempengaruhi dalam suatu reaksi sintesis adalah kadar dan sifat reaktan, suhu, tekanan, pengadukan dan adanya katalisator (Fessenden dan Fessenden, 1995; Mc Murry, 1984). Turunan benzoklorida dapat diperoleh dengan mereaksikan turunan asam benzoat dengan tionil klorida ( $\text{SOCl}_2$ ) atau fosfor triklorida ( $\text{PCl}_3$ ) (Sykes, 1981; Mc Murry, 1984).

Pada umumnya sebagai pelarut digunakan piridina yang bersifat basa, untuk membantu menetralkan HCl yang dibebaskan selama reaksi. Pada reaksi ini jumlah senyawa amin dua kali ekuivalen dari senyawa turunan benzoilklorida. Satu ekuivalen untuk reaksi dengan turunan benzoilklorida sedang satu ekuivalen lagi untuk menetralkan asam klorida (HCl) yang dibebaskan selama reaksi. Cara lain untuk mengatasi masalah diatas untuk menetralkan HCl yang dibebaskan dengan penambahan basa kuat, seperti KOH atau NaOH, dan cara disebut reaksi Schotten-Baumann. Hal tersebut dapat dilakukan bila semua bahan pereaksi terlarut dalam pelarut yang digunakan (Mc Mury, 1984).

Ada beberapa metode reaksi asilasi gugus amin primer dengan turunan benzoilklorida, antara lain metode pencampuran kering (Reksohadiprodjo, 1981; Tjiptasurasa, 1991), dan metode Schotten-Baumann dengan menggunakan pelarut tertentu, seperti piridina atau tetrahidrofur (Mc Murry, 1984; Soekardjo, 1989). Persentase hasil dengan metode pencampuran kering relatif kecil (9-31%) sedang dengan metode Schoten-Baumann semua bahan pereaksi harus terlarut dalam pelarut yang digunakan (tjiptasurasa, 1991; Mc Murry, 1984). Mengingat bahwa urea tidak larut dalam pelarut yang digunakan (tetrahidrofur), maka dalam modifikasi struktur benzoilurea ini digunakan gabungan kedua metode diatas (Siswandono, 1999).

## 2.5 Tinjauan Tentang Metode Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat

Uji aktivitas penekan sistem saraf pusat biasanya dilakukan pada hewan coba walaupun respon berbagai hewan coba terhadap uji aktivitas sangat berbeda. Hewan coba yang digunakan harus memberikan aksi obat yang serupa pada manusia, oleh karena itu dipilih hewan coba yang fisiologis tubuhnya mendekati manusia. Pada pengujian aktivitas penekan sistem saraf pusat, metode yang biasanya digunakan pada hewan pengerat kecil (mencit atau tikus) meliputi





penentuan waktu tidur, hilangnya reflek tegak, penampilan pada mesin rotarod, perilaku pada kandang aktivitas dan potensiasi dari obat penekan sistem saraf pusat yang lain (Wolff, 1996).

#### **2.5.1 Pengukuran Waktu Tidur dan Lama Tidur.**

Skrining farmakologi untuk efek hipnotik berdasarkan atas adanya efek menidurkan atau hilangnya reflek tegak (*righting reflex*) hewan coba, awal waktu hilangnya reflek tegak disebut waktu mulai tidur. Periode waktu sejak hilangnya reflek tegak sampai saat hewan spontan bangkit / bangun kembali pada posisi tegak seperti semula disebut lama waktu tidur. Dicatat waktu mulai tidur dan waktu lama tidur (Vida, 1989).

#### **2.5.2 Dengan Kandang Aktivitas**

Uji efek sedasi dapat dilakukan dengan menggunakan kandang aktivitas (*activity cage*) dimana gerak hewan dicatat secara elektronik. Selisih gerak hewan coba yang mengalami perlakuan dengan hewan coba kontrol adalah ukuran efek sedasinya ( Foye, 1995 ).

#### **2.5.3 Efek Potensiasi dengan Obat Penekan Sistem Saraf Pusat Yang Lain**

Senyawa dapat memperkuat efek obat penekan sistem saraf pusat, seperti heksobarbital pada dosis subhipnotik, sehingga menyebabkan efek tidur. Metode ini untuk mendeteksi efek hipnotik yang ringan tetapi juga memberikan hasil yang positif terhadap senyawa penekan sistem saraf pusat yang lain, seperti antikejang, analgesik, dan ataratik (Vida, 1989).

#### **2.5.4 Metode Batang Putar**

Rangsangan diberikan dalam bentuk putaran batang tempat mencit berpijak, dengan kecepatan putaran tertentu. Respon yang ditunjukkan oleh hewan berupa kemampuan untuk tetap bertahan di batang putar selama periode tertentu, yang merupakan ukuran respons serta efek relative penekan sistem saraf pusat dari senyawa. Respons yang positif berarti ada gangguan pada koordinasi gerak (Turner, 1965).

## 2.6 Tinjauan Tentang Analisis Struktur

### 2.6.1 Analisis Struktur Dengan Spektrofotometer Ultraviolet

Identifikasi struktur dengan spektrofotometer UV pada umumnya adalah dengan melihat intensitas dan panjang gelombang maksimum senyawa dari spektrum yang terbentuk. Intensitas dan panjang gelombang maksimum itu tergantung pada struktur elektronik dari gugus yang terdapat dalam struktur molekul senyawa. Spektrum elektronik molekul dihasilkan dari transisi antara dua tingkat energi elektron yang berbeda. Gugus yang dapat menyebabkan terjadinya serapan cahaya pada daerah UV dan sinar tampak disebut gugus kromofor. Contoh gugus kromofor : C-O, -C-N, -C-S-, C-Cl, C=O, C=C, dan C=C-

Gugus aoksokrom adalah gugus jenuh atau heteroatom yang bila terikat pada gugus kromofor dapat mengubah intensitas serapan dan panjang gelombang maksimum. Contoh : -CH<sub>3</sub>, -Cl, -OH dan -NH<sub>2</sub>

### 2.6.2 Analisis Struktur dengan Spektrofotometer IR

Spektrofotometer IR merupakan metode yang penting dalam identifikasi struktur karena dapat memberikan informasi tentang gugus-gugus yang terdapat dalam suatu molekul. Identifikasi struktur dengan spektrofotometer IR pada umumnya adalah dengan melihat intensitas dan bilangan gelombang ( $\nu$ ) pita serapan dari spektrum yang terbentuk. Identifikasi daerah/keudukan pita serapan yang khas dari berbagai gugus fungsi dari molekul merupakan dasar penafsiran dari spektrum IR.

Daerah/keudukan pita serapan dari berbagai gugus fungsi spesifik dapat dilihat pada tabel-tabel di buku analisis spektrum senyawa organik (Silverstein dkk, 1981).

### 2.6.3 Analisis Struktur dengan Spektrometer Resonansi Magnet Inti

Resonansi magnet inti adalah metode spektroskopi yang sering kali lebih penting daripada spektroskopi IR untuk identifikasi struktur senyawa organik. Dari banyak unsur yang dipelajari dalam resonansi magnet inti, yang lebih banyak digunakan adalah inti hidrogen (<sup>1</sup>H) dan karbon (<sup>13</sup>C).

### 2.6.3.1 Spektroskopi $^1\text{H}$ -Resonansi Magnet Inti ( $^1\text{H-NMR}$ )

Spektroskopi ( $^1\text{H-NMR}$ ) merupakan metode yang penting dalam elucidasi struktur karena dapat memberikan informasi tentang lingkungan kimia dari atom hidrogen dalam setiap lingkungan dan struktur gugus yang berdekatan dengan setiap atom hidrogen dalam molekul. Resonansi magnet inti diakibatkan oleh penyerapan radiasi elektromagnetik oleh proton-proton dalam suatu medan magnet ( $H_0$ ), yang membalik dari keadaan spin paralel ke antiparalel. Suatu medan magnet molekul imbasan dapat memperisai proton atau meniadakan perisai dan mengakibatkan suatu geseran kimia ( $\delta$ ) dari pita absorpsi. Medan imbasan adalah hasil efek anisotropik dan efek induktif suatu proton yang terperisai akan menyerap diatas medan mendekati TMS rujukan, sedangkan proton yang kurang terperisai akan menyerap dibawah medan (Fessenden and Fessenden, 1986).



**BAB III**  
**KERANGKA KONSEPTUAL**

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Siswandono (1998) telah melakukan sintesis turunan benzoilurea, melalui reaksi antara salah satu gugus amina primer urea dengan gugus benzoil dari turunan benzoil klorida. Dari studi hubungan kuantitatif struktur aktifitas penekan sistem saraf pusat, didapatkan bahwa aktifitas turunan benzoilurea dipengaruhi oleh sifat lipofilik dan elektronik (Siswandono, 1999).

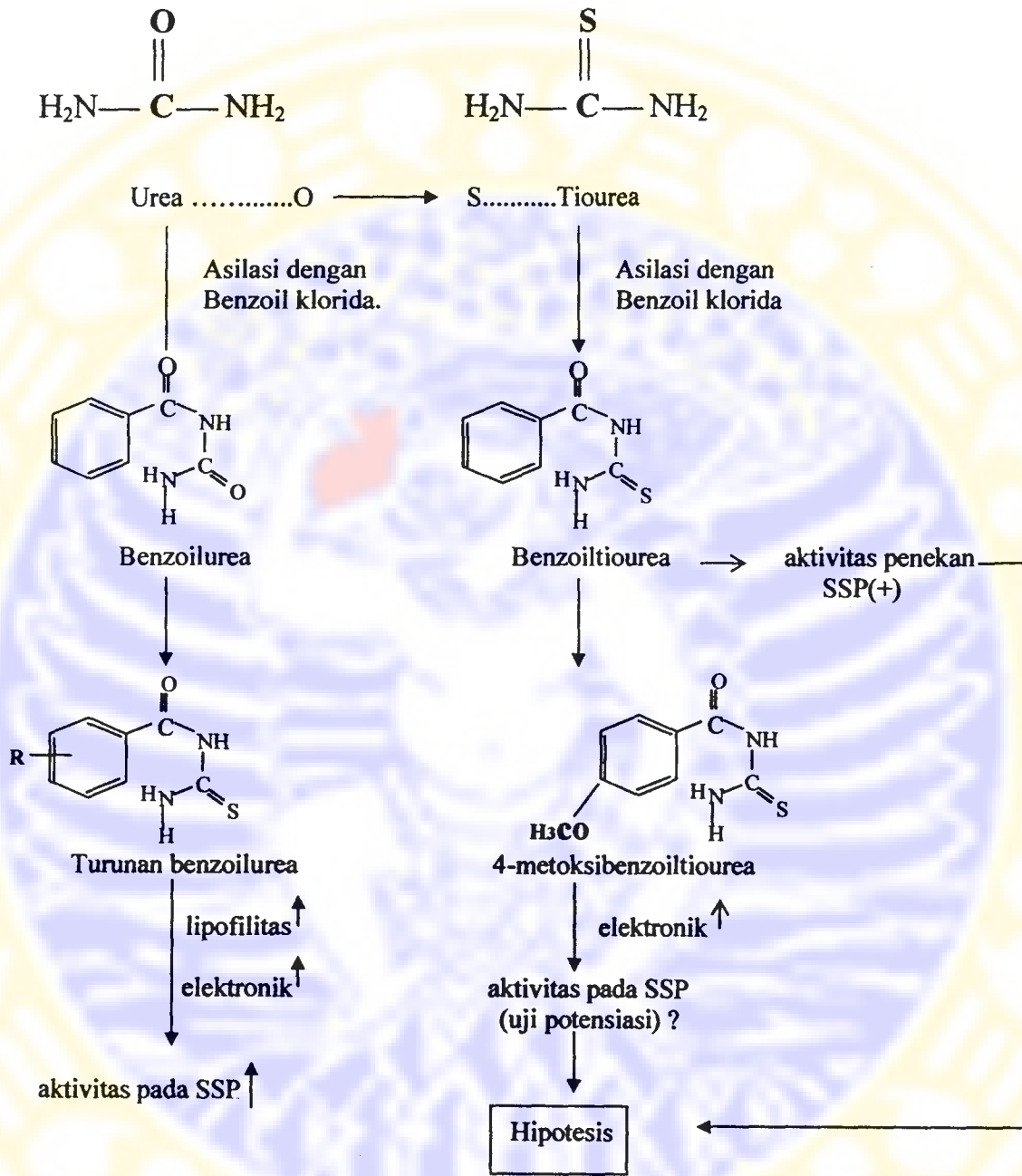
Pada hubungan struktur aktivitas senyawa penekan sistem saraf pusat turunan barbiturat dengan penggantian atom O dengan atom S menyebabkan peningkatan aktivitas, awal kerja lebih cepat dan masa kerja yang lebih singkat (Siswandono, 2000).

Suzana (2004) telah mensintesis benzoiltiourea dan menguji aktifitas pada mencit (*Mus Musculus*). Hasil uji aktifitas menunjukkan bahwa benzoiltiourea mempunyai aktifitas yang lebih besar dibanding dengan benzoilurea.

Dalam penelitian ini dilakukan modifikasi senyawa turunan benzoiltiourea yaitu senyawa 4-metoksibenzoiltiourea melalui reaksi asilasi antara gugus amina primer rantai samping senyawa benzoiltiourea dengan senyawa 4-metoksibenzoil klorida dengan metode gabungan antara Schotten-Baumann dengan metode pencampuran kering.

Gugus 4-metoksi merupakan gugus pendorong elektron yang mempunyai sifat lipofilik dan sifat elektronik yang besar (Topliss, 1972), sehingga adanya gugus tersebut diharapkan akan berpengaruh pada proses interaksi obat-reseptor dan dapat meningkatkan aktivitas dibanding aktivitas senyawa induk benzoiltiourea.

Berdasarkan kerangka konseptual di atas dapat digambarkan bagan alur berfikir sebagai berikut :



Gambar 3.1 Bagan Alur pemikiran



## BAB IV

### BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN

#### 4.1 Bahan Penelitian

##### 4.1.1 Bahan

1. Tiourea p.s (Sigma)
2. 4-Metoksibenzoil klorida p.s (Sigma)
3. Benzoiltiourea (Produk Sintesis Laboratorium Kimia Medisinal )
4. Tetrahidrofuran p.a (E. Merck)
5. Natrium hidrogen karbonat (E. Merck)
6. Natrium sulfat anhidrat (E. Merck)
7. Metanol p.a (E. Merck)
8. Etanol p.a (E. Merck)
9. Kloroform p.a (E. Merck)
10. Etil asetat p.a (E. Merck)
11. Natrium karboksimetil selulose (E. Merck)
12. Tiopental (PT Abbott Australia)

##### 4.1.2 Hewan Coba

Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus musculus*) galur BLAB/C jantan, dewasa umur 2-3 bulan, sehat tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh, dengan berat 20-35 gram, sejumlah 60 ekor diambil secara random. Sebelum diberi perlakuan mencit diadaptasi dengan lingkungan selama dua minggu (Thompson,1990). Mencit yang digunakan dalam percobaan ini diperoleh dari Pusat Veterinaria Farma Surabaya.

#### 4.2 Alat Penelitian

1. Seperangkat alat sintesis
2. Neraca analitik sartorius 2472
3. Spektrofotometer Hitachi-557
4. Spektrofotometer Fourier Transform Inframerah (FT-IR), Jasco FT/IR-5300

5. Spektrometer Resonansi Magnit Inti ( $^1\text{H-NMR}$ ), Spektrometer Hitachi FT- NMR R-1990
6. *Melting Point Apparatus* (Fisher-Johns)
7. Timbangan mencit Ohaus
8. *Stopwatch Diamond*
9. Seperangkat alat gelas

#### 4.3 Metode Penelitian

##### 4.3.1 Analisis Kualitatif

###### 4.3.1.1 Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan meliputi bentuk, warna, rasa dan bau

###### 4.3.1.2 Pemeriksaan Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis

Kemurnian bahan diuji dengan menggunakan titik lebur dengan alat *Melting Point Apparatus* (Fisher-Johns)

Cara: Sedikit bahan digerus halus, kemudian letakkan bahan pada tempat zat (cekungan) dan tutup dengan cover glass. Selanjutnya hubungkan alat dengan sumber listrik dan saklar pada posisi on. Amati suhu ketika bahan tersebut mulai meleleh sampai habis semuanya. Percobaan diulangi tiga kali dan dicatat titik leburnya (Singh,dkk,1980).

##### 4.3.2 Prosedur Sintesis Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea

Senyawa 4-metoksibenzoil klorida direaksikan dengan tiourea melalui reaksi asilasi. Reaksi asilasi dilakukan pada gugus amina primer dari tiourea

###### Prosedur :

Pada gelas piala 400 ml, dicampur 0,1 mol tiourea dengan 50 ml tetrahidrofur, kemudian ditambah larutan 4-metoksibenzoil klorida 0.05 mol dalam 30 ml tetrahidrofur sedikit demi sedikit yang diteteskan melalui corong pisah sambil diaduk dengan menggunakan *stirrer*. Setelah selesai campuran dipanaskan pada suhu  $\pm 80^{\circ}\text{C}$ , sampai tetrahidrofur menguap semua. Pemanasan ditingkatkan sampai  $100^{\circ}\text{C}$  sehingga campuran menjadi massa salep, pemanasan dilanjutkan selama 2,5 jam sambil terus diaduk agar reaksi berjalan sempurna.

Hasil reaksi berupa massa salep berwarna putih kekuningan kemudian ditambah larutan  $\text{NaHCO}_3$  jenuh sambil diaduk sehingga tidak keluar buih lagi. Residu dicuci dengan air 2 kali, kemudian dicuci dengan etanol 2 kali 10 ml.

#### **Rekristalisasi :**

Residu berupa zat amorf dipindahkan dalam gelas piala kemudian ditambahkan etanol panas secukupnya, diletakkan di atas *hot plate* (suhu diatur  $70-80^\circ$ ) sambil diaduk perlahan-lahan dan ditambahkan pelarut lagi sedikit demi sedikit sampai tepat larut. Setelah itu gelas piala diangkat dan dibiarkan pada suhu kamar sampai dingin hingga terbentuk kristal dan dibiarkan semalam hingga pembentukan kristal sempurna.

### **4.3.3 Analisis Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea**

#### **4.3.3.1 Analisis dengan Kromatografi Lapis Tipis**

Analisis secara kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan fase diam lempeng kiesel gel GF<sub>254</sub>. Sampel yang akan dianalisis dilarutkan dalam pelarut etanol kemudian ditotolkan pada lempeng kromatografi. Sebelum dilakukan analisis, terlebih dahulu dilakukan penjenjuran bejana kromatografi dengan fase gerak. Selanjutnya plate kromatografi dimasukkan ke dalam bejana kromatografi dan dilakukan elusi dengan berbagai fase gerak. Fase gerak yang digunakan adalah campuran etanol- kloroform (3 : 1), campuran metanol- etil asetat (3:1), campuran etanol-etil asetat (9 : 1). Setelah dielusi dikeringkan, dilihat nodanya pada lampu UV pada panjang gelombang 254 nm kemudian ditentukan Rf sampel dan dibandingkan Rf pembanding. Noda tunggal yang timbul pada berbagai sistem fase gerak menunjukkan senyawa murni secara KLT (Silverstein dkk,1981).

#### **4.3.3.2 Identifikasi Struktur Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea**

##### **1. Analisis dengan Spektrofotometer Ultraviolet**

Sampel dilarutkan dalam aseton, kemudian ditambahkan etanol sampai diperoleh kadar tertentu, kemudian dibuat spektrum kurva absorpsi terhadap panjang gelombang ( $\lambda$ ) 200-340 nm. Diidentifikasi puncak- puncak

absorpsi pada spektrum UV yang terjadi (Silverstein dkk, 1981; Creswel, 1982; Palvia, 1996).

## **2. Analisis dengan Spektrofotometer Inframerah**

Sedikit sampel (0,1%-2%) dibuat pellet dengan KBr, kemudian dibuat spektrum kurva terhadap bilangan gelombang ( $\nu$ ) pada 400-4600  $\text{cm}^{-1}$ . Diidentifikasi pita absorpsi yang khas dari gugus-gugus fungsi pada spektrum inframerah yang terjadi (Silverstein dkk, 1981; Creswel, 1982; Palvia, 1996).

## **3. Analisis dengan Spektrometer Resonansi Magnet Inti ( $^1\text{H-NMR}$ )**

Sedikit sampel dilarutkan dalam aseton yang sudah mengandung tetrametilsilin (TMS). Dibuat spektrum resonansi proton senyawa pada daerah geseran kimia 0-14. Diidentifikasi posisi, intensitas, jumlah pada daerah geseran kimia dari puncak-puncak proton ( $^1\text{H-NMR}$ ) pada spektrum resonansi magnet inti yang terjadi (Silversteins dkk, 1981; Creswel, 1982; Palvia, 1996).

### **4.3.4 Penentuan Waktu Aktivitas Puncak**

Sebelum dilakukan uji potensiasi, terlebih dahulu dilakukan penentuan waktu aktivitas puncak yaitu waktu yang dibutuhkan senyawa untuk mencapai konsentrasi maksimum senyawa dalam darah ( $t_{\text{maks}}$ ) sehingga senyawa dapat memberikan aktivitas maksimum.

Waktu aktivitas puncak dapat diketahui dengan mengamati lama tidur mencit setelah penyuntikkan tiopental yang diberikan pada mencit pada 15, 30, 45, 60, 75, 90 dan 120 menit setelah penyutikan senyawa uji. Waktu tidur mencit yang paling lama menunjukkan waktu dimana senyawa mencapai konsentrasi maksimum dalam darah.

### **4.3.5 Prosedur Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat**

#### **4.3.5.1 Pembuatan Sediaan Suspensi 4-Metoksibenzoiltiourea**

Uji potensiasi dilakukan dengan memberikan senyawa 4-metoksi benzoiltiourea dengan dosis 100 mg dan 200 mg/kg BB dalam suspensi CMC Na 0,5%. Jika berat badan mencit rata-rata 30 gram, maka dosis yang diberikan adalah 3 mg dan 6 mg.

Untuk pembuatan suspensi uji dengan dosis 3 mg, ditimbang senyawa uji 100,0 mg dan digerus dengan larutan CMC Na sampai homogen, kemudian ditambah larutan CMC Na 0.5% sampai diperoleh volume 10.0 ml sehingga setiap 0,3 ml mengandung 3 mg 4-metoksibenzoiltiourea.

Untuk pembuatan suspensi uji dengan dosis 6 mg, ditimbang senyawa uji 200,0 mg dan digerus dengan larutan CMC Na sampai homogen, kemudian ditambah larutan CMC Na 0.5% sampai diperoleh volume 10.0 ml sehingga setiap 0,3 ml mengandung 6 mg 4-metoksibenzoiltiourea. Kedua suspensi larutan uji diinjeksikan secara intraperitoneal.

#### 4.3.5.2 Pembuatan Sediaan Suspensi benzoiltiourea

Kelompok yang digunakan untuk senyawa benzoiltiourea adalah 100 dan 200 mg/kg BB. Dalam suspensi CMC Na 0.5 %, jika berat badan mencit rata-rata 30 gram, maka dosis yang diperlukan adalah 3mg dan 6 mg

Pada pembuatan dosis 3 mg, ditimbang 100.0 mg benzoiltiourea dan digerus dengan larutan CMC Na sampai homogen, kemudian ditambah larutan CMC Na sampai diperoleh volume 10.0 ml sehingga setiap 0,3 ml mengandung 3 mg. benzoiltiourea

Pada pembuatan dosis 6 mg, ditimbang 200.0 mg benzoiltiourea dan digerus dengan larutan CMC Na sampai homogen, kemudian ditambah larutan CMC Na sampai diperoleh volume 10.0 ml sehingga setiap 0,3 ml mengandung 6 mg benzoiltiourea. Kedua suspensi larutan uji diinjeksikan secara intraperitoneal.

#### 4.3.5.3 Pembuatan Sediaan Larutan Tiopental

Sebagai kontrol untuk uji potensiasi digunakan tiopental Na dengan dosis 60 mg/kg BB. Jika dikonversikan ke dalam berat badan mencit, maka dosis yang digunakan adalah 1.8 mg/30 g BB

Untuk mendapatkan dosis 1.8 mg/30 g BB, ditimbang 60.0 mg tiopental kemudian dilarutkan dalam air, setelah larut ditambah air sampai 10.0 ml. Dari larutan ini diambil 0.3 ml dan diinjeksikan secara intraperitoneal pada mencit sehingga konsentrasi tiopental yang diinjeksikan adalah 1.8 mg/0.3 ml.

UNIVERSITAS AIRLANGGA  
FACULTY OF SCIENCE  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY  
W. H. H. H. H.



#### 4.3.5.4 Uji Aktivitas Sistem Saraf Pusat

Pelaksanaan uji aktivitas penekan sistem saraf pusat dilakukan dengan menggunakan 60 mencit yang terbagi menjadi 2 kelompok senyawa uji, 2 kelompok senyawa pembanding, 1 kelompok tiopental dan 1 kelompok kontrol. Masing-masing kelompok terdiri 10 ekor mencit untuk tiap dosis. Dosis 4-metoksibenzoiltiourea yang disuntikkan pada mencit kelompok pertama sebesar 100 mg/kg BB dan mencit kelompok kedua sebesar 200 mg/kg BB sedangkan dosis benzoiltiourea yang disuntikkan pada mencit kelompok pertama sebesar 100 mg/kg BB dan mencit kelompok kedua sebesar 200 mg/kg BB.

- 1 Kelompok A yaitu kelompok mencit yang diberi suspensi 4-metoksibenzoiltiourea dalam larutan CMC Na 0,5 % dan larutan tiopental.
  - Kelompok A<sub>1</sub> : Kelompok mencit yang diberi suspensi 4-metoksibenzoiltiourea dengan dosis 3 mg/30 g BB dan larutan tiopental dengan dosis 1,8 mg/30 g BB.
  - Kelompok A<sub>2</sub> : Kelompok mencit yang diberi suspensi 4-metoksibenzoiltiourea dengan dosis 6 mg/30 g BB dan larutan tiopental dengan dosis 1,8 mg/30 g BB.
- 2 Kelompok B yaitu kelompok mencit yang diberi suspensi benzoiltiourea dalam larutan CMC Na 0,5% dan larutan tiopental.
  - Kelompok B<sub>1</sub> : Kelompok mencit yang diberi suspensi benzoiltiourea dengan dosis 3 mg/30 g BB dan larutan tiopental dengan dosis 1,8 mg/30 g BB.
  - Kelompok B<sub>2</sub> : Kelompok mencit yang diberi suspensi benzoiltiourea dengan dosis 6 mg/30 g BB dan larutan tiopental dengan dosis 1,8 mg/30 g BB.
- 3 Kelompok C yaitu kelompok mencit yang diberi larutan tiopental dalam aqua bidestilata dengan dosis 1,8 mg/30 g BB.
- 4 Kelompok D adalah kelompok kontrol yaitu kelompok mencit yang diberi larutan CMC Na 0,5% dalam air.

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Mencit dipuaskan selama 12 jam sebelum diberi perlakuan.
2. a. Pada kelompok A mencit diinjeksi suspensi 4-metoksibenzoiltiourea dan pada kelompok B diinjeksi dengan suspensi benzoiltiourea dengan dosis yang sesuai secara intraperitoneal.  
b. Pada waktu kadar puncak, mencit diinjeksi lagi dengan larutan tiopental dengan dosis yang sesuai secara intraperitoneal.  
c. Diamati dan dicatat lamanya waktu tidur mencit.
3. a. Pada kelompok C, mencit diinjeksi dengan larutan tiopental dengan dosis yang sesuai secara intraperitoneal.  
b. Diamati dan dicatat waktu tidur mencit.
4. Pada kelompok D, mencit diinjeksi dengan larutan CMC Na 0,5 % dengan volume 0,3 ml.
5. Waktu tidur mencit kelompok A dan B dibandingkan dengan waktu tidur mencit kelompok C.

#### 4.4 Analisis Data

##### 4.4.1 Penentuan Aktivitas Potensiasi

Untuk melihat adanya perbedaan yang bermakna pada pengukuran waktu tidur antara kelompok yang diberi senyawa uji (dengan dua dosis yang berbeda) dengan kelompok tiopental pada uji potensiasi, maka dilakukan uji F yaitu analisa varians satu arah (*one way anova*) pada  $\alpha = 0,05$ . Uji F digunakan untuk membandingkan lebih dari dua perlakuan.

Dari data uji aktivitas potensiasi dapat dinyatakan hipotesis sebagai berikut:

$H_0$  = Tidak ada perbedaan bermakna antara aktivitas penekan saraf pusat berupa efek potensiasi antara kelompok perlakuan ( $A_1$  dan  $A_2$ ), kelompok pembanding ( $B_1$  dan  $B_2$ ), dengan kelompok tiopental.

$H_a$  = Ada perbedaan bermakna antara aktivitas penekan saraf pusat berupa efek potensiasi antara kelompok perlakuan ( $A_1$  dan  $A_2$ ), kelompok pembanding ( $B_1$  dan  $B_2$ ), dengan kelompok tiopental.

Selanjutnya harga F ditentukan dengan menggunakan program komputer SPSS 10,0 kemudian harga F hitung dapat dibandingkan dengan harga F tabel yang diperoleh dari distribusi F (F tabel) untuk mengambil kesimpulan. Apabila harga  $F_{hitung} > F_{tabel}$  maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima kemudian dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat perbedaan antar perlakuan dengan rumus :

$$LSD = (t_{\frac{\alpha}{2}, N-K}) \sqrt{\frac{2MSE}{n}}$$

Keterangan :

N = jumlah sampel ( mencit)

k = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah mencit tiap perlakuan

MSE = Mean Square

$t_{\frac{\alpha}{2}}$  = data yang diperoleh dari tabel t

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Hasil Sintesis 4-Metoksibenzoiltiourea

4-metoksibenzoiltiourea diperoleh melalui reaksi asilasi antara tiourea dengan 4-metoksibenzoil klorida. Persentase hasil sintesis adalah 43,47%.

- BM 4-metoksibenzoiltiourea = 210,25 g
  - Hasil sintesis yang diperoleh secara teoritis = 10,5125 g
  - Hasil sintesis yang diperoleh sebenarnya = 4,570 g
- $$\begin{array}{ccc}
 \text{4-metoksibenzoil klorida} & + & \text{tiourea} & \longrightarrow & \text{4-metoksibenzoiltiourea} \\
 0,05 \text{ mol} & & 0,1 \text{ mol} & & 0,05 \text{ mol}
 \end{array}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Berat 4-metoksibenzoiltiourea} &= 0,05 \times \text{BM senyawa} \\
 &= 0,05 \times 210,25 \\
 &= 10,5125 \text{ g}
 \end{aligned}$$

- Persentase hasil =  $\frac{4,570}{10,5124} \times 100\% = 43,47\%$

#### 5.2 Analisis Kualitatif Senyawa 4-Metoksibenzoiltiourea

##### 5.2.1 Pemeriksaan Organoleptis

Hasil pemeriksaan kualitatif senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dengan cara mengamati secara organoleptis. Hasil pemeriksaan secara organoleptis senyawa tersebut seperti yang tertera pada tabel V.1.

**Tabel V.1**  
**Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa 4-Metoksibenzoiltiourea**

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan
Bentuk	Kristal jarum
Warna	Kuning
Bau	Tidak berbau
Rasa	pahit

## 5.2.2 Pemeriksaan Kemurnian

### 5.2.2.1 Pemeriksaan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Hasil perhitungan Rf dari senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dan senyawa pembanding benzoiltiourea dengan tiga macam fase gerak dapat dilihat pada tabel V.2.

**Tabel V.2**  
**Nilai Rf senyawa 4-Metoksibenzoiltiourea dan senyawa pembanding benzoiltiourea dalam berbagai macam fase gerak**

Fase Gerak	Nilai Rf 4-metoksibenzoiltiourea	Nilai Rf Benzoiltiourea
1	0,85	0,86
2	0,86	0,86
3	0,86	0,89

Keterangan :

- Pelarut = etanol  
 Fase gerak 1 = etanol : etilasetat (9 : 1)  
 Fase gerak 2 = etanol : kloroform (3 : 1)  
 Fase gerak 3 = metanol : etil asetat (3 : 1)

Hasil pemeriksaan KLT senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dengan menggunakan tiga macam fase gerak yang berbeda terlihat bahwa hanya ada satu noda pada lempeng KLT. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut murni secara KLT (tidak mengandung pengotor).

### 5.2.2.2 Penentuan Titik Lebur

Hasil pemeriksaan penentuan titik lebur senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dapat dilihat pada tabel V.3 sebagai berikut :

**Tabel V.3**  
**Hasil Penentuan Titik Lebur Senyawa 4-Metoksibenzoiltiourea**

Replikasi	4-Metoksibenzoiltiourea	
	Hasil pengamatan (°C)	Rentang titik Lebur (°C)
1	196	196 - 198
2	197	
3	198	

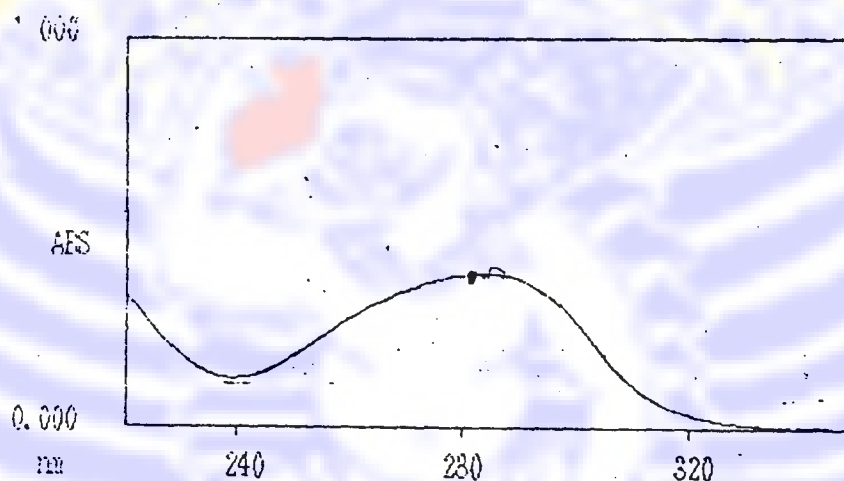


Hasil penentuan titik lebur senyawa 4-metoksibenzoiltiourea menunjukkan bahwa senyawa mempunyai rentang titik lebur 196-198°C.

### 5.2.3 Identifikasi Struktur Senyawa 4-Metoksibenzoiltiourea

#### 5.2.3.1 Pemeriksaan Dengan Spektrofotometer UV-Vis

Pemeriksaan ini berguna untuk mencari panjang gelombang maksimum ( $\lambda$  max) dan absorbannya. Spektrum ultraviolet dari senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dapat dilihat gambar 5.1

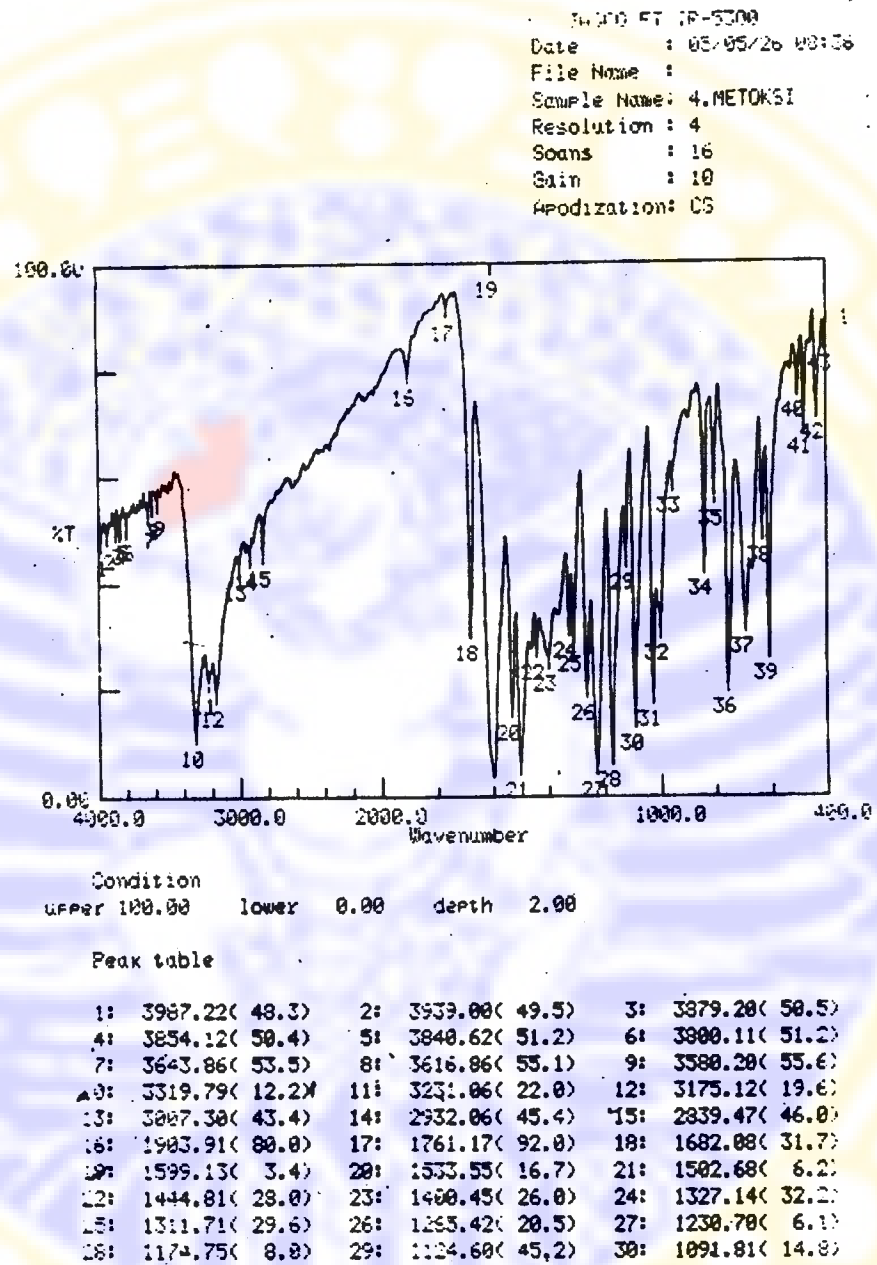


Gambar 5. 1 Spektrum ultraviolet senyawa 4-metoksibenzoiltiourea

Spektrum 4-metoksibenzoiltiourea pada gambar memberikan satu puncak serapan pada satu panjang gelombang maksimum 283 nm yang diduga menunjukkan adanya gugus kromofor yang mengikat gugus auksokrom.

### 5.2.3.2 Pemeriksaan Dengan Metode Spektrofotometri FT-IR

Spektrum inframerah dari 4-metoksibenzoiltiourea dapat dilihat pada gambar 5.2



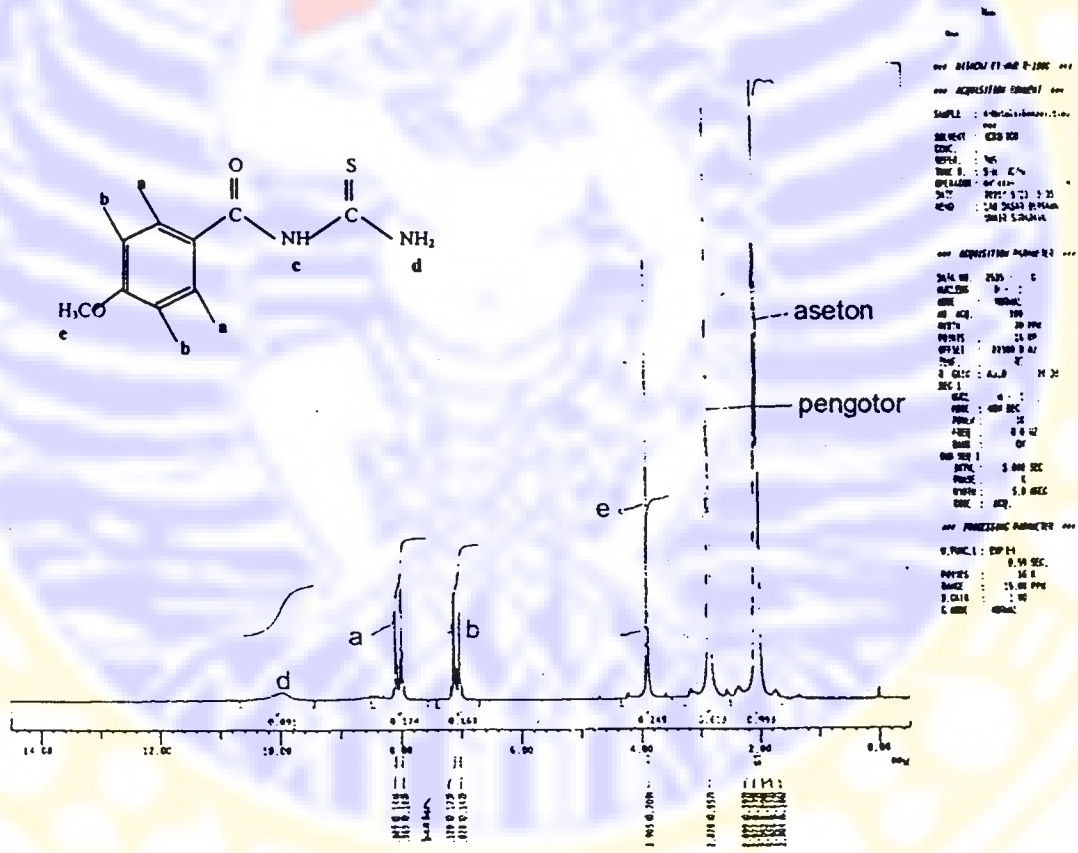
Gambar 5.2 Spektrum inframerah senyawa 4-metoksibenzoiltiourea

**Tabel V.4**  
**Karakteristik spektrum inframerah senyawa**  
**4-Metoksibenzoiltiourea**

Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )
C = O	1682
NH	3319
NH <sub>2</sub>	3231,3175
-C=C-aromatis	1533,1444
C = S	1599

### 5.2.3.3 Identifikasi Spektrometer <sup>1</sup>H-NMR

Spektrum senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dapat dilihat pada gambar 5.3, karakteristik spektrum <sup>1</sup>H-NMR dapat dilihat pada tabel V.5.



**Gambar 5.3** Spektrum <sup>1</sup>H-NMR senyawa 4-metoksibenzoiltiourea

**Tabel V.5**  
**Karakteristik spektrum  $^1\text{H-NMR}$  dari senyawa**  
**4-Metoksibenzoiltiourea**

$\delta$ (ppm)	Tetapan Kopling	Multisiplitas	Atom H
10		Singlet	-NH <sub>2</sub>
8,089	J = 9 Hz	Dublet	2 atom H dari cincin benzen yang dekat dengan C=O
7,120	J = 9 Hz	Dublet	2 atom H dari cincin benzen yang dekat dengan metoksi
3,905		Singlet	- OCH <sub>3</sub>

### 5.3 Uji Aktivitas (Potensiasi dengan Tiopental).

#### 5.3.1 Penentuan Waktu Aktivitas Puncak

##### 5.3.1.1 Penentuan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa Benzoiltiourea

Waktu aktivitas puncak senyawa benzoiltiourea ditentukan berdasarkan data lama tidur mencit setelah pemberian tiopental 60mg/kg BB pada interval waktu 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 menit setelah pemberian senyawa benzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB secara intraperitoneal. Hasil pengamatan waktu aktivitas puncak senyawa benzoiltiourea dapat dilihat pada tabel V.6.

**Tabel V.6**  
**Hasil pengamatan waktu aktivitas puncak senyawa benzoiltiourea**

Selang waktu pemberian (menit)	Lama Tidur (menit)	
	1	2
15	128	121
30	68	14
45	265	221
60	295	245
75	211	217
90	28	168
120	17	92

Berdasarkan data pada tabel di atas ditetapkan bahwa aktivitas puncak adalah 60 menit setelah penyuntikan benzoiltiourea yaitu selang waktu pemberian yang menyebabkan waktu tidur menciit terlama.

#### 5.3.1.2 Penentuan Waktu Aktivitas Puncak Senyawa 4-Metoksibenzoiltiourea

Waktu aktivitas puncak senyawa 4-metoksibenzoiltiourea ditentukan berdasarkan data lama tidur menciit setelah pemberian tiopental 60 mg/kg BB pada interval waktu 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 menit setelah pemberian larutan senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dosis 100mg/kg BB secara intraperitonal. Hasil pengamatan waktu aktivitas puncak senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dapat dilihat pada tabel V.7.

**Tabel V.7**  
**Hasil pengamatan waktu aktivitas puncak senyawa**  
**4-Metoksi benzoiltiourea**

Selang waktu pemberian (menit)	Lama Tidur (menit)	
	1	2
15	16	47
30	125	71
45	210	127
60	318	138
75	217	120
90	193	130
120	177	80



Berdasarkan data pada tabel diatas ditetapkan bahwa aktivitas puncak adalah 60 menit setelah penyuntikan 4–metoksibenzoiltiourea yaitu selang waktu pemberian yang menyebabkan waktu tidur terlama.

### 5.3.2 Hasil Uji Aktivitas Potensiasi

#### 5.3.2.1 Aktivitas Potensiasi Senyawa Benzoiltiourea

Penentuan aktivitas potensiasi terhadap tiopental dilakukan dengan menyuntikkan larutan tiopental 60 mg/kg BB secara intraperitoneal. Senyawa benzoiltiourea mencapai kadar puncak, yaitu 60 menit setelah penyuntikan senyawa secara intraperitoneal. Hasil pengamatan aktivitas potensiasi senyawa benzoiltiourea pada dosis 100 dan 200 mg/kg BB dapat dilihat pada tabel V.8.

**Tabel V.8**  
**Hasil pengamatan aktivitas potensiasi senyawa benzoiltiourea dosis 100 dan 200 mg/kg BB terhadap Tiopental 60 mg/kg BB**

Mencit	Lama Tidur (menit)	
	Dosis 100 mg/kg BB	Dosis 200 mg/kg BB
1	74	153
2	138	99
3	130	150
4	62	123
5	48	87
6	114	151
7	54	168
8	137	95
9	49	94
10	103	147
X	90,9	126,7
SD	37,46	30,05

#### 5.3.2.2 Aktivitas Potensiasi Senyawa 4–Metoksibenzoiltiourea

Penentuan aktivitas potensiasi terhadap tiopental dilakukan dengan menyuntikkan larutan tiopental 60 mg/kg BB secara intraperitoneal. Senyawa 4–metoksibenzoiltiourea mencapai kadar puncak, yaitu 60 menit setelah penyuntikan senyawa. Hasil pengamatan aktivitas potensiasi senyawa 4–metoksibenzoiltiourea pada dosis 100 dan 200 mg/kgBB dapat dilihat pada tabel V.9

**Tabel V.9**  
**Hasil pengamatan aktivitas potensiasi senyawa**  
**4-Metoksibenzoiltiourea dosis 100 dan 200 mg/kg BB terhadap**  
**tiopental 60 mg/kg BB**

Mencit	Lama Tidur	
	Dosis 100 mg/kg BB	Dosis 200mg/kg BB
1	180	120
2	161	248
3	43	78
4	210	175
5	81	256
6	216	280
7	170	108
8	64	100
9	88	300
10	73	81
X	128,6	174,6
SD	65,13	88,14

### 5.3.3 Penentuan Aktivitas Tiopental

Penentuan aktivitas tiopental dilakukan dengan menyuntikkan larutan tiopental 60 mg/kg BB dalam CMC Na 0,5% secara intraperitoneal pada mencit, sebagai kontrol adalah suspensi CMC Na 0,5 % b/v. Hasil pengamatan aktivitas tiopental dan kontrol suspensi CMC Na 0,5% b/v dapat dilihat pada tabel V.10

**Tabel V.10**  
**Hasil pengamatan aktivitas tiopental dosis 60 mg/kg BB dan kontrol**  
**suspensi CMC Na 0,5% b/v**

Mencit	Lama Tidur	
	Tiopental 60 mg/kg BB	Kontrol CMC. Na 0,5 % b/v
1	21	0
2	8	0
3	8	0
4	21	0
5	16	0
6	8	0
7	20	0
8	3	0
9	6	0
10	10	0
X	12,1	0
SD	6,76	0

## 5.4 Analisis Data

### 5.4.1 Aktivitas Potensiasi Terhadap Tiopental

Dari analisis yang dilakukan dengan menggunakan uji F satu arah dengan bantuan komputer program SPSS 10.10 diperoleh harga Fhitung = 12,759 (harga Ftabel = 2,61), sehingga harga Fhitung > Ftabel. Berarti ada perbedaan yang bermakna antar perlakuan atau antar kelompok, minimal satu pasang yang berbeda yang kemudian dilanjutkan dengan uji LSD sbb :

**Tabel V.11**  
**Harga selisih waktu tidur rata-rata antar perilaku**

Kelompok	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	C
A <sub>1</sub>	-	-	-	-	-
A <sub>2</sub>	-	-	-	-	-
B <sub>1</sub>	-	-	-	-	-
B <sub>2</sub>	83,70*	-	-	-	-
C	-78,80*	-114,60*	-116,50*	-162,50*	-

#### Keterangan

- A<sub>1</sub> = kelompok benzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB  
 A<sub>2</sub> = kelompok benzoiltiourea dosis 200 mg/kg BB  
 B<sub>1</sub> = kelompok 4-metoksibenzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB  
 B<sub>2</sub> = kelompok 4-metoksibenzoiltiourea dosis 200 mg/kg BB  
 C = kelompok tiopental dosis 60 mg/kg BB

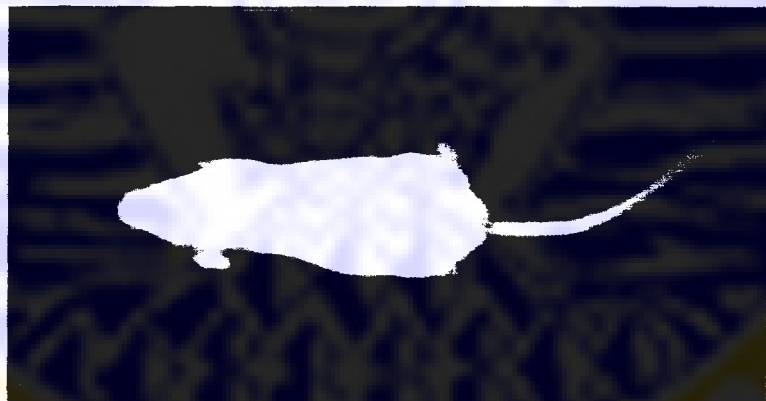
Dari data statistik di atas dapat diketahui bahwa kelompok yang mempunyai perbedaan bermakna adalah sebagai berikut :

- Kelompok tiopental dosis 60 mg/kg BB dengan benzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB
- Kelompok tiopental dosis 60 mg/kg BB dengan benzoiltiourea dosis 200 mg/kg BB
- Kelompok tiopental dosis 60 mg/kg BB dengan 4-metoksibenzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB
- Kelompok tiopental dosis 60 mg/kg BB dengan 4-metoksibenzoiltiourea dosis 200 mg/kg BB

- Kelompok benzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB dengan 4-metoksibenzoiltiourea dosis 200 mg/kg BB
- Kelompok 4-metoksibenzoiltiourea dosis 200 mg/kg BB dengan benzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB



**Gambar. 5.4 Mencit Sebelum Perlakuan**



**Gambar 5.5 Mencit Setelah Perlakuan**

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa 4-metoksibenzoiltiourea melalui reaksi asilasi antara tiourea dengan 4-metoksibenzoil klorida.

Metode yang digunakan dalam sintesis ini adalah kombinasi antara metode Schotten-Baumann dengan metode pencampuran kering. Rekristalisasi kristal 4-metoksibenzoiltiourea dilakukan berulang kali dengan etanol panas yang bertujuan untuk memperoleh hasil reaksi yang murni. Prosentase hasil senyawa 4-metoksibenzoiltiourea yang diperoleh dari sintesis tersebut adalah 43,47%.

Senyawa yang didapat kemudian diperiksa secara kualitatif dengan pemeriksaan organoleptis. Secara organoleptis senyawa berupa kristal kuning berbentuk jarum dan lempeng, tidak berbau dan berasa pahit. Pada pemeriksaan titik lebur dengan menggunakan alat *Melting Point Apparatus* diperoleh rentang titik lebur dari senyawa 4-metoksibenzoiltiourea adalah 196-198<sup>o</sup>C.

Untuk mengetahui ada tidaknya senyawa pengotor pada senyawa hasil sintesis telah dilakukan pemeriksaan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan fase diam silika gel 60 GF<sub>254</sub>. Sebagai fase gerak digunakan tiga macam fase gerak yaitu : fase gerak 1 campuran etanol dan etil asetat (9:1), fase gerak 2 campuran etanol : kloroform (3 : 1), dan fase gerak 3 campuran metanol : etil asetat (3 : 1), dengan penampak noda lampu UV 254 nm. Hasil uji dengan kromatografi lapis tipis menunjukkan bahwa noda yang dihasilkan adalah satu, hal ini berarti bahwa senyawa tersebut telah murni secara kromatografi. Selanjutnya senyawa hasil sintesis diidentifikasi strukturnya berdasarkan data spektra UV-Vis, FT – IR, <sup>1</sup>H-NMR.

Pada identifikasi dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan pelarut etanol dihasilkan spektrum 4-metoksibenzoiltiourea yang memberikan satu puncak pada panjang gelombang maksimal 283 nm, yang diduga menunjukkan adanya gugus kromofor yang mengikat gugus auksokrom.

Pemeriksaan dengan spektrofotometer inframerah, berguna untuk mengetahui adanya gugus-gugus fungsi dari suatu senyawa. Pada spektrum



inframerah tersebut dapat diketahui adanya gugus-gugus yang terdapat pada senyawa 4-metoksibenzoiltiourea antara lain gugus C = O, C = S, -NH, -NH<sub>2</sub>, -C = C-aromatis

Adanya gugus -NH<sub>2</sub> ditunjukkan oleh puncak pita yang tajam pada daerah 3231 cm<sup>-1</sup> dan 3175 cm<sup>-1</sup>. Hal ini juga diperkuat dengan spektrum (<sup>1</sup>H-NMR) yang memperlihatkan adanya pita tajam pada daerah 10 ppm. Puncak pita yang menunjukkan inti benzen ditunjukkan pada daerah 1533 cm<sup>-1</sup> dan 1444 cm<sup>-1</sup> pada spektrum IR. Hal ini juga didukung oleh spektrum <sup>1</sup>H-NMR yang memperlihatkan adanya puncak pada daerah 8,089 ppm yang menunjukkan adanya 2 atom H dari cincin benzena yang dekat dengan -C=O dan puncak pada daerah 7,120 yang berasal dari 2 atom H benzena yang dekat dengan -OCH<sub>3</sub>. Selain itu spektrum (<sup>1</sup>H-NMR) juga memperlihatkan puncak pada daerah 3,905 ppm yang menunjukkan adanya 3 atom H singlet yang berasal dari gugus -OCH<sub>3</sub>. Dari keseluruhan analisis data spektrum diatas, maka dapat disimpulkan senyawa hasil sintesis yang terbentuk adalah senyawa 4-metoksibenzoiltiourea.

Dalam penelitian ini dilakukan uji aktivitas 4-metoksibenzoiltiourea sebagai penekan sistem saraf pusat. Uji aktivitas yang dipilih adalah uji potensiasi yaitu uji awal yang digunakan untuk mengetahui apakah senyawa bekerja pada sistem saraf pusat. Uji potensiasi dilakukan dengan menggunakan obat penekan sistem saraf pusat tiopental, suatu turunan barbiturat dengan masa kerja sangat pendek yang umum digunakan dalam uji potensiasi, kemudian dilihat apakah 4-metoksibenzoiltiourea dapat memperpanjang waktu tidur tiopental.

Sebelum dilakukan uji potensiasi, perlu ditentukan waktu aktivitas puncak senyawa uji. Waktu aktivitas puncak adalah waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimal dalam darah setelah pemberian senyawa, dinyatakan dengan waktu tidur terpanjang yang ditimbulkan setelah pemberian senyawa uji diikuti dengan penyuntikkan tiopental pada rentang waktu tertentu. Dari data uji aktivitas puncak, waktu aktivitas puncak 4-metoksibenzoiltiourea dan benzoiltiourea dicapai pada menit ke 60

Untuk mengetahui apakah efek perpanjangan waktu tidur 4-metoksibenzoiltiourea terhadap tiopental, berbeda secara bermakna jika dibandingkan dengan benzoiltiourea terhadap tiopental, dilakukan uji F satu arah

(one way anova) yang dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui kelompok perlakuan mana saja yang berbeda.

Dari hasil uji F, didapat nilai F hitung  $>$  F tabel pada derajat kepercayaan  $\alpha = 0,05$  dan derajat bebas  $df = 4,45$  (lampiran 4), maka dapat dinyatakan ada perbedaan bermakna pada waktu tidur antar kelompok minimal satu pasang, dan uji LSD menunjukkan ada lebih dari satu pasang kelompok perlakuan yang berbeda secara bermakna.

Hasil uji LSD menunjukkan bahwa 4-metoksibenzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB, memiliki perbedaan waktu tidur yang bermakna terhadap tiopental. Hal ini menunjukkan bahwa 4-metoksibenzoiltiourea dapat memperpanjang waktu tidur tiopental, yang berarti senyawa mempunyai efek potensiasi terhadap tiopental sehingga memiliki efek sebagai penekan sistem saraf pusat.

4-Metoksibenzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB, menunjukkan peningkatan aktivitas lama waktu tidur, tetapi dari perhitungan LSD tidak memiliki perbedaan efek potensiasi yang bermakna dengan benzoiltiourea dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB. Hal ini menunjukkan bahwa adanya gugus metoksi pada senyawa tersebut tidak menghasilkan perbedaan efek potensiasi dibandingkan senyawa induknya.

Dosis 200 mg/kg BB menghasilkan efek yang lebih besar dibandingkan dengan dosis 100 mg/kg BB, hal ini menunjukkan adanya hubungan dosis dengan efek yaitu semakin tinggi dosis maka efek yang dihasilkan semakin besar.

Penambahan gugus metoksi tidak meningkatkan aktivitas potensiasi secara bermakna karena interaksi obat dengan reseptor tidak dipengaruhi oleh sifat lipofilik dan sifat elektronik saja tetapi yang paling berpengaruh dalam proses interaksi obat dengan reseptor adalah sifat sterik. Adanya gugus  $\text{OCH}_3$  pada posisi para dari gugus benzoil tidak meningkatkan interaksi obat dengan reseptor, sehingga walaupun sifat lipofilitas dan elektronik senyawa meningkat, yang menyebabkan peningkatan jumlah senyawa yang menembus membran, tetapi aktivitasnya relatif tetap. Penelitian ini merupakan skrining awal aktivitas penekan sistem saraf pusat sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap prospek turunan benzoiltiourea sebagai calon obat penekan sistem saraf pusat.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1. Kesimpulan**

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah

1. Senyawa 4-metoksibenzoiltiourea dapat disintesis dari tiourea dengan 4-metoksibenzoil klorida melalui reaksi asilasi dengan kombinasi metode pencampuran kering dan Schotten-Baumann. Dengan hasil yang relatif murni dan persentase hasil yang diperoleh adalah 43,47 %
2. Aktivitas potensiasi senyawa 4-metoksibenzoiltiourea terhadap tiopental tidak lebih besar dibandingkan dengan aktivitas senyawa induk benzoiltiourea.

#### **7.2. Saran**

Untuk mengetahui sifat fisika kimia yang berpengaruh dalam peningkatan aktivitas penekan sistem saraf pusat diperlukan penelitian tentang Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dari senyawa turunan benzoiltiourea sehingga akan dapat dilakukan modifikasi struktur lebih lanjut yang menghasilkan senyawa yang mempunyai aktivitas lebih tinggi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Guyton (Edisi Revisi), 1987, *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit* (terjemahan), Edisi III, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal 471-487.
- Mc Murry, John, 1984, *Organic Chemistry*, Broke, Cole Publishing Company, Monterey, California, pp. 168-171, 607-609, 678-679, 770-774.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., and Kriz, G.S., 1996, *Introduction to Spectroscopy*, 2<sup>nd</sup> Ed., Saunders Golden Sunburts Series; Fort Worth, Philadelphia, and San Diego
- Fessenden, R.J., and Fessenden, J.S., 1995, *Kimia Organik*, Jilid II, Edisi Ketiga, Penerbit Erlangga, Jakarta
- Retnoningtyas, Y., 2002, Sintesis 1-Benzoil, 3-(4-Metoksibenzoil) Urea dan Uji Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi**, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., 1981, *Spectrometric Identification of Organic Compound*, 4<sup>th</sup> Ed., John Willey and Sons Inc., New York, pp. 95, 181-189, 305.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, jilid I, edisi 1, Airlangga University Press, Surabaya, hal 9-11.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, jilid I, edisi 2, Airlangga University Press, Surabaya, hal 20-29.
- Siswandono, Soemadi, dan Notowidjojo M.S., 1999, Sintesis Empat sSenyawa Turunan Benzoilurea dan Uji Aktivitasnya pada Penekan Susunan Saraf Pusat., **Jurnal Penelitian Universitas Airlangga**, Vol7 No.3, hal. 68-78
- Siswandono, Soemadi, Reksohadiprodjo, M.S dan Notowidjojo M.S., 2001, Sintesis Senyawa Turunan Ureida Asiklik dan Uji Aktivitashya pada Penekan Sistem Saraf Pusat, **Majalah Farmasi Airlangga**, vol.1 No.3, hal 68-78.
- Siswandono, 1998, Sintesis Senyawa Baru Turunan Asil dan Benzoil-N-Urea untuk Optimasi Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat, **Laporan Riset Unggulan Terpadu VI (1) Universitas Airlangga**, hal.3-22.

- Siswandono, Purwanto,B.T., 2000, ***Hubungan Struktur Aktivitas Senyawa Penekan Sistem Saraf Pusat***, dalam Siswandono, Soekardjo,B.(Ed), ***Kimia Medisinal***,edisi III, Airlangga University Press, Surabaya, hal.224-248.
- Siswandono, 1999, ***Modifikasi Struktur dan Hubungan Struktur-Aktivitas Senyawa-Senyawa Baru Turunan Benzoilurea***, ***Disertasi***, Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Surabaya
- Suzana, Budiati,T., Ekowati,J.,2004, ***Sintesis Senyawa Benzoiltiourea dan Uji Aktivasnya sebagai Penekan Sistem Saraf Pusat pada Mencit (Mus musculus)***, Laporan Penelitian Dosen Muda, Universitas Airlangga,Surabaya.
- Thompson,E.B.,1985, ***Drug Bioscreening,Fundamental of Drug Evaluation Technique*** ***aaaain Pharmacology***, Graceway Publishing Company Inc, pp.21-23.
- Turner, R.A.,1965, ***Screening Methods in Pharmacology***, Academic Press, New York, pp 69-99.
- Vida,J.A.,1995, Depresan Sistem Saraf Pusat: Sedatifa-Hipnotika, dalam Foye,W.O, ***Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal***, terjemahan Rasyid,R, Jilid 1, Edisi ke 2.,Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, hal.282, 292-293, 300.





# LAMPIRAN

## LAMPIRAN 2

## Descriptives

TIDUR

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1.00	10	90.9000	37.46243	11.84666	64.1010	117.6990	48.00	138.00
2.00	10	126.7000	30.50337	9.64601	104.8792	148.5208	87.00	168.00
3.00	10	128.6000	65.12927	20.59568	82.0093	175.1907	43.00	216.00
4.00	10	174.6000	88.14281	27.87320	111.5464	237.6536	78.00	300.00
5.00	10	12.1000	6.75689	2.13672	7.2664	16.9336	3.00	21.00
Total	50	106.5800	75.10566	10.62154	85.2352	127.9248	3.00	300.00

## ANOVA

TIDUR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	146887.480	4	36721.870	12.759	.000
Within Groups	129514.700	45	2878.104		
Total	276402.180	49			

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: TIDUR  
LSD

(I) DOSIS	(J) DOSIS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.00	2.00	-35.8000	23.99210	.143	-84.1226	12.5226
	3.00	-37.7000	23.99210	.123	-86.0226	10.6226
	4.00	-83.7000(*)	23.99210	.001	-132.0226	-35.3774
2.00	5.00	78.8000(*)	23.99210	.002	30.4774	127.1226
	1.00	35.8000	23.99210	.143	-12.5226	84.1226
	3.00	-1.9000	23.99210	.937	-50.2226	46.4226
3.00	4.00	-47.9000	23.99210	.052	-96.2226	4226
	5.00	114.6000(*)	23.99210	.000	66.2774	162.9226
	1.00	37.7000	23.99210	.123	-10.6226	86.0226
4.00	2.00	1.9000	23.99210	.937	-46.4226	50.2226
	4.00	-46.0000	23.99210	.062	-94.3226	2.3226
	5.00	116.5000(*)	23.99210	.000	68.1774	164.8226
5.00	1.00	83.7000(*)	23.99210	.001	35.3774	132.0226
	2.00	47.9000	23.99210	.052	-4226	96.2226
	3.00	46.0000	23.99210	.062	-2.3226	94.3226
5.00	5.00	162.5000(*)	23.99210	.000	114.1774	210.8226
	1.00	-78.8000(*)	23.99210	.002	-127.1226	-30.4774
	2.00	-114.6000(*)	23.99210	.000	-162.9226	-66.2774
4.00	3.00	-116.5000(*)	23.99210	.000	-164.8226	-68.1774
	4.00	-162.5000(*)	23.99210	.000	-210.8226	-114.1774

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

**LAMPIRAN 3****Perhitungan Harga LSD**

$$\begin{aligned}\text{Harga MSE} &= 332,260 \\ n &= 10 \\ \text{LSD} &= \left(t_{\frac{\alpha}{2}, N-k}\right) \sqrt{\frac{2.MSE}{n}} \\ &= (t_{0,25,45}) \sqrt{\frac{2.332,473}{10}} \\ &= 2,02 \sqrt{66,49} \\ &= 2,02 \times 8,15 \\ &= 16,4719\end{aligned}$$

## LAMPIRAN 4

Tabel harga F ( $\alpha=0,05$ )

$V_2$	$V_1$	1	2	3	4	5
1		161.4	199.5	215.7	224.6	230.2
2		18.51	19.00	19.16	19.25	19.30
3		10.13	9.55	9.28	9.12	9.01
4		7.71	6.94	6.59	6.39	6.26
5		6.61	5.79	5.41	5.19	5.05
6		5.99	5.14	4.76	4.53	4.39
7		5.59	4.74	4.35	4.12	3.97
8		5.32	4.46	4.07	3.84	3.69
9		5.12	4.26	3.86	3.63	3.48
10		4.96	4.10	3.71	3.48	3.33
11		4.84	3.98	3.59	3.36	3.20
12		4.75	3.89	3.49	3.26	3.11
13		4.67	3.81	3.41	3.18	3.03
14		4.60	3.74	3.34	3.11	2.96
15		4.54	3.68	3.29	3.06	2.90
16		4.49	3.63	3.24	3.01	2.85
17		4.45	3.59	3.20	2.96	2.81
18		4.41	3.55	3.16	2.93	2.77
19		4.38	3.52	3.13	2.90	2.74
20		4.35	3.49	3.10	2.87	2.71
21		4.32	3.47	3.07	2.84	2.68
22		4.30	3.44	3.05	2.82	2.66
23		4.28	3.42	3.03	2.80	2.64
24		4.26	3.40	3.01	2.78	2.62
25		4.24	3.39	2.99	2.76	2.60
26		4.23	3.37	2.98	2.74	2.59
27		4.21	3.35	2.96	2.73	2.57
28		4.20	3.34	2.95	2.71	2.56
29		4.18	3.33	2.93	2.70	2.55
30		4.17	3.32	2.92	2.69	2.53
40		4.08	3.23	2.84	2.61	2.45
60		4.00	3.15	2.76	2.53	2.37
120		3.92	3.07	2.68	2.45	2.29
~		3.84	3.00	2.60	2.37	2.21

Dikutip dari: Montgomery D.C,1991. *Design and Analysis of Experiments*,  
Ed.3<sup>rd</sup>,New York: John Wiley andSons, pp 600



**LAMPIRAN 5**

**PUSAT VETERINARIA FARMA**

JL. A. YANI NO. 63 / 70 SURABAYA

Telepon (031) 8291125  
Fax (031) 8291183

**SURAT KETERANGAN**

YANG BERTANDA TANGAN DIBAWAH INI MENERANGKAN BAHWA

No	JENIS HEWAN	JML (EKOR)	STRAIN	KONDISI	ASAL HEWAN	DIPERUNTUKAN KEPADA		CATATAN
						NAMA/ALAMAT	PENGGUNAAN	
	Kacit	500	BALB/C	Sehat	Pusat Jl. A. Yani 63/70		Pemeriksaan	Kondisi Baik.

SURAT KETERANGAN INI KAMI BUAT UNTUK BISA DIPERGUNAKAN SERAGAIMANA MESTINYA

