Laporan

PENELITIAN HIBAH BERSAING

SINTESIS TURUNAN N-BENZOILFENILUREA UNTUK MENDAPATKAN SENYAWA BARU DENGAN EFEK PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT YANG OPTIMAL

Ketua Peneliti :

Dr. Bambang Tri Purwanto, MS.

Anggota Peneliti :

Prof.Dr.Siswandono MS Apt
Drs.Suko Hardjono MS Apt
Ir.Rully Susilowati MS

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2010 sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga Tentang Kegiatan Penelitian Strategis Nasional Nomor : 553/H3/KR/ 2010, Tanggal 11 Maret 2010

UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2010

BIDANG ILMU FARMASI

Laporan

PENELITIAN HIBAH BERSAING

SINTESIS TURUNAN N-BENZOILFENILUREA UNTUK MENDAPATKAN SENYAWA BARU DENGAN EFEK PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT YANG OPTIMAL

Ketua Peneliti :

Dr. Bambang Tri Purwanto, MS.

Anggota Peneliti :

Prof.Dr.Siswandono MS Apt
Drs.Suko Hardjono MS Apt
Ir.Rully Susilowati MS

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2010 sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga Tentang Kegiatan Penelitian Strategis Nasional Nomor : 553/H3/KR/ 2010, Tanggal 11 Maret 2010

UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2010

HALAMAN PENGESAHAN

1. **JUDUL** : SINTESIS TURUNAN N-BENZOILFENILUREA UNTUK MENDAPATKAN SENYAWA BARU DENGAN EFEK PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT OPTIMAL

2. **Ketua Peneliti**

N a m a	:	Dr. Bambang Tri Purwanto, MS.
Jenis Kelamin	:	Laki-laki
Pangkat/Golongan	:	Pembina/ IV A
N I P	:	131470996
Jabatan Sekarang	:	Lektor Kepala
Bidang Keahlian	:	Kimia Medisinal
Fakultas/Jurusan	:	Fakultas Farmasi/Jurusan Kimia Farmasi, Laboratorium Kimia Medisinal
Perguruan Tinggi	:	Universitas Airlangga

Tim Peneliti

No.	Nama Peneliti	Bidang Keahlian	Fakultas	Perguruan Tinggi
1.	Prof. Dr. Siswandono, MS Apt	Kimia Medisinal	Fakultas Farmasi	Unair
2.	Drs.Suko Hardjono MS	idem	idem	Unair
3.	Ir.Rully Susilowati MS	idem	idem	Unair

3. Pendaanaan dan jangka waktu penelitian

a. Jangka Waktu Penelitian : 1 (satu) tahun

b. Biaya yang diusulkan : Rp. 40.000.000,-

c. Biaya yang disetujui tahun 2010 : Rp. 35.000.000,-

Mengetahui :

Dekan
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Dr. Umi Athijah MS.Apt
NIP 19560407 198103 2 001

Surabaya, 15 November 2010

Ketua Peneliti

Dr. Bambang Tri Purwanto, MS.
NIP. 131470996

Mengetahui :
Ketua Lembaga Penelitian
Universitas Airlangga

Dr. Djoko Agus Purwanto, MS. Apt
NIP. 195908051987011001

HASIL/MAN PENGESAHAN

JUDUL : SINTESIS TURUNAN N BENZOILFENILUREA UNTUK MENDAPATKAN SENYAWA BARU DENGAN EFEK PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT OPTIMAL

Ketua Penelitian

Nama	:	Dr. Bambang Tri Purwanto, MS.
Jenis Kelamin	:	Laki-laki
Pangkat/Golongan	:	Pembina/ IV A
NIP	:	131472099
Jabatan Sekarang	:	Lektor Kepala
Bidang Keahlian	:	Kimia Medisinal
Fakultas/Jurusan	:	Fakultas Farmasi/Jurusan Kimia Farmasi, Laboratorium Kimia Medisinal
Perguruan Tinggi	:	Universitas Airlangga

Anggota Penelitian

No.	Nama Penelitian	Bidang Keahlian	Fakultas	Perguruan Tinggi
1.	Prof. Dr. Siswandono, MS, Apt	Kimia Medisinal	Fakultas Farmasi	Unair
2.	Drs. Suko Hardjono, MS	idem	idem	Unair
3.	Ir. Rully Susilowati, MS	idem	idem	Unair

Pendanaan dan jangka waktu penelitian

Jangka Waktu Penelitian	1 (satu) tahun
Biaya yang diusulkan	Rp. 40.000.000,-
Biaya yang disetujui tahun 2010	Rp. 35.000.000,-

Mengetahui :
Dekan
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Prof. Dr. Umi Athiyah, MS, Apt
NIP. 195604071983122001

Surabaya, 15 November 2010
Ketua Penelitian

Dr. Bambang Tri Purwanto, MS
NIP. 131472099

Mengetahui :
Ketua Lembaga Penelitian
Universitas Airlangga

Dr. Djoko Agus Purwanto, MS, Apt
NIP. 195908051987011001

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmatnya, hanya dengan kehendakNya maka penelitian kami dapat terselesaikan dengan baik. Didalam penelitian ini kami melaporkan bahwa dari apa yang telah kami teliti ternyata berhasil dengan baik, dan penelitian kami ini termasuk dalam lingkup bidang kimia medicinal khususnya pengembangan obat. Hal ini dilakukan dalam usaha untuk menjajagi kemungkinan bahwa hasil penelitian ini memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai calon obat baru.

Dalam mengerjakan penelitian ini segala hambatan dan rintangan tentunya selalu ada, namum peneliti berhasil melalui hambatan dan rintangan tersebut dan tak lain itu adalah atas ridho Allah SWT semata. Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan bagi kami untuk mengikuti kegiatan penelitian Hibah bersaing ini.
2. Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan bagi kami untuk dapat melaksanakan penelitian ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi universitas Airlangga yang telah memberikan ijin bagi kami untuk menggunakan fasilitas untuk mengerjakan penelitian ini
4. Sejawat rekan-rekan peneliti yang lain, yang telah ikut membantu jalannya penelitian ini sampai berhasil.
5. Sejawat rekan-rekan di ex Laboratorium Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang memberikan dorongan dan semangat bagi peneliti untuk dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Laboran di ex Laboratorium Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah membantu menyediakan sarana untuk pelaksanaan penelitian ini
7. Kepada rekan-rekan lain yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah membantu peneliti secara ikhlas sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik

Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang berarti dalam bidang ilmu Kimia Medisinal, meskipun dalam penelitian ini tentunya masih belum sempurna

Surabaya, 15 November 2010

Penulis

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

Halaman

DAFTAR TABEL

ABSTRAK

Dalam rangka untuk mendapatkan senyawa bioaktif baru dengan aktivitas penekan sistem saraf pusat yang tinggi, dilakukan modifikasi struktur N-benzoilfenilurea, dengan melakukan reaksi asilasi dari gugus amino fenilurea dengan turunan benzoil klorida.

Dari reaksi sintesis yang telah dilakukan dengan metode Schotten – Baumann diperoleh senyawa-senyawa baru hasil sintesis Setelah dilakukan uji kromatografi lapis tipis, penentuan jarak lebur dan identifikasi strukturnya diperoleh senyawa-senyawa baru turunan N-fenilurea, yaitu N-benzoilfenilurea, 4-klorobenzoilfenilurea dan 4-bromobenzoilfenilurea.

Untuk mengetahui aktivitas penekan susunan saraf nya dilakukan uji penekan susunan saraf dengan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST), tahap pertama dilakukan untuk mencari waktu aktivitas puncak kemudian dilakukan uji potensiasi dengan tiuopental. Ternyata ketiga senyawa baru turunan N-fenilurea memiliki aktivitas penekan susunan saraf yang lebih tinggi dibandingkan senyawa pembanding bromisovalum.

Dari hasil penelitian diharapkan senyawa-senyawa baru turunan N-benzoilfenilurea yang mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat yang tinggi, nantinya dapat digunakan dalam industri farmasi sebagai bahan obat penekan sistem saraf pusat yang baru.

Kata kunci : sintesis, benzoilfenilurea, 4-klrorbenzoilfenilurea, 4-bromobenzoilfenilurea, uji aktivitas cns depresan.

`BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Semakin meningkatnya tuntutan bidang kesehatan akan kebutuhan obat-obat baru karena makin bervariasinya jenis penyakit, adanya penyakit yang belum mendapatkan farmakoterapi yang baik, dan ditemukannya efek samping akibat pemakaian obat-obat yang sudah dikenal, mendorong penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan struktur obat yang telah ada atau mencari dan menemukan obat baru. Penemuan obat baru tersebut bertujuan untuk pengobatan suatu jenis penyakit tertentu, meningkatkan efektivitas dan keterandalan obat, menurunkan efek samping atau toksisitas dan meningkatkan selektivitas obat. (Daniels dan Jogersen, 1991)

Merancang suatu obat baru dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan hubungan struktur kimia, sifat-sifat kimia fisika dan aktivitas biologis (*structure-activity relationships*). (Korolkovas, 1988)

Di negara yang sedang mengalami perkembangan pesat, seperti Indonesia, penyakit stres dan gangguan jiwa semakin meningkat karena makin kompleksnya permasalahan yang ada. Pada umumnya penderita stres dan gangguan jiwa diobati dengan obat-obat penekan sistem saraf pusat. Oleh karena itu perlu diusahakan dan dikembangkan obat penekan sistem saraf pusat baru untuk mengatasi masalah tersebut di atas. Pengembangan obat baru dalam usaha mendapatkan efek yang dikehendaki relatif masih sedikit dilakukan di Indonesia. Sintesis obat baru merupakan penelitian yang relatif masih sedikit dikerjakan di Indonesia, karena banyaknya kendala yang ada, seperti kurangnya sumber daya manusia, sarana dan prasarana yang ada dan besarnya dana yang dibutuhkan.

Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat-sifat kimia fisika, yang dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis, sifat elektronik terutama mempengaruhi proses interaksi obat-reseptor dan juga mempengaruhi penembusan membran biologis, sedang sifat sterik

menentukan keserasian interaksi molekul senyawa dengan reseptor dalam sel (Purcell *et al*, 1972; Block, 1991).

Fukunaga dan Berger (1983) telah mengkorelasikan aktivitas obat-obat penekan sistem saraf pusat, dan menyatakan bahwa aktivitas senyawa penekan sistem saraf pusat terutama dipengaruhi oleh sifat lipofilik dan elektronik.

Berdasarkan hal di atas, dalam usaha optimasi aktivitas penekan sistem saraf pusat senyawa N-benzoilfenilurea dilakukan modifikasi struktur dengan meningkatkan sifat lipofilik dan sifat elektronik. Hal tersebut dapat dilakukan dengan mereaksikan gugus amin dari rantai ureida asiklik dengan gugus benzoil dari turunan benzoil klorida, menggunakan pelarut tetrahidrofuran (McMurry, 1984).

Oleh karena itu pada penelitian ini ingin dilakukan modifikasi struktur lebih lanjut dari N-benzoilfenilurea yaitu dengan melakukan modifikasi pada rantai samping, dengan mensintesis turunan N-benzoilfenilurea yang mempunyai sifat lipofilik dan sifat elektronik makin meningkat (Taylor dan Kennewell, 1993; Siswandono dan Soekardjo, 1998), sehingga akan meningkatkan penembusan senyawa ke dalam membran biologis dan mempengaruhi proses interaksi obat reseptor, dan diharapkan meningkatkan aktivitas biologisnya.

Untuk uji aktivitas penekan sistem saraf pusat turunan N-benzoilfenilurea digunakan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST) dengan tahapan yang pertama adalah penentuan waktu aktivitas puncak dan kedua adalah uji potensiasi dengan tiopental. Percobaan dilakukan dengan memberikan senyawa hasil sintesis secara injeksi intraperitonial pada hewan coba dan diamati hilangnya refleks gerak (*righting reflex*).

Aktivitas dinyatakan dengan ED_{50} yang dihitung dengan analisis probit (Thompson, 1985; Lien, 1987) menggunakan bantuan komputer program SPSS. Sebagai hewan coba digunakan mencit *(Mus musculus)* galur Balb C (Turner, 1965, Thompson, 1990), dan sebagai senyawa pembanding digunakan bromisoval.

Dari hasil penelitian diharapkan diperoleh senyawa-senyawa turunan N-benzoilfenilurea dengan aktivitas pada sistem saraf pusat yang tinggi dan dapat memberikan sumbangan kepada dunia kefarmasian, sebagai salah satu jalur untuk

pengembangan lebih lanjut struktur molekul obat dalam usaha mendapatkan obat baru yang poten.

1.2. Rumusan masalah

Dari uraian di atas, timbul permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah asilasi fenilurea dengan 3 turunan benzoil klorida dapat menghasilkan senyawa-senyawa baru turunan N-benzoilfenilurea yang murni.
2. Apakah senyawa-senyawa baru turunan N-benzoilfenilurea mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat yang tinggi.

1.3. Hipotesis penelitian

1. Asilasi N-aminobenzoilurea dengan turunan benzoil klorida dapat menghasilkan senyawa-senyawa baru turunan N-benzoilfenilurea yang murni.
2. Senyawa baru turunan N-benzoilfenilurea mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat yang tinggi.

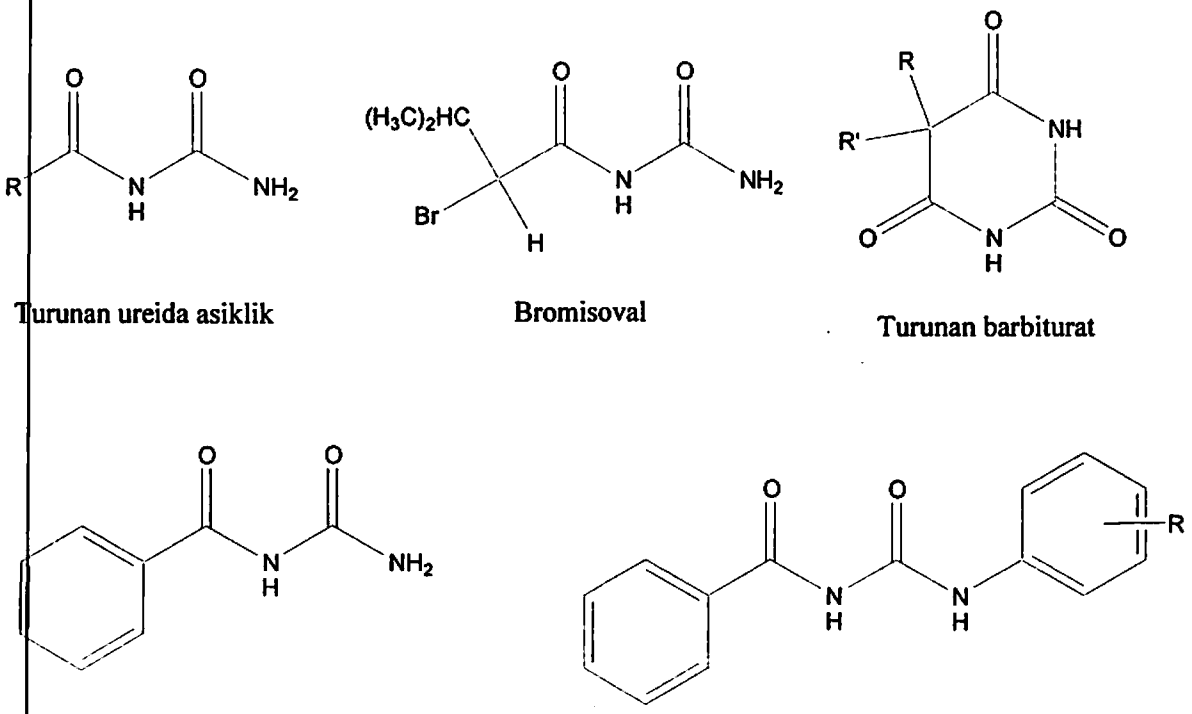
1.4. Tujuan Penelitian

1. Memperoleh senyawa-senyawa baru dari hasil modifikasi N-lfenilurea.
2. Memperoleh senyawa-senyawa baru turunan N-fenilurea yang mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat tinggi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Penelitian pengembangan senyawa fenilurea sebagai penekan sistem saraf pusat didasarkan pada struktur senyawa yang mengandung gugus ureida asiklik yang merupakan isosterik dari struktur obat penekan sistem saraf pusat pada umumnya, seperti turunan ureida asiklik (bromisoval), dan turunan barbiturat (fenobarbital), seperti yang terlihat pada gambar 1.



Gambar 2.1. Struktur turunan ureida asiklik, bromisoval, turunan barbiturat, benzoilurea, dan turunan N-benzoilfenilurea.

Siswandono dkk. (1998) telah mensintesis dan melakukan uji aktivitas farmakologis benzoilurea (gambar 1) terhadap mencit (*Mus musculus*) dan didapatkan bahwa senyawa tersebut menimbulkan efek hipnotik lemah (ED_{50} = 811

mg/kg bb), pada penelitian lanjut dilakukan potensiasi dengan tiopental dan efek gangguan koordinasi gerak (ED_{50} = 196 mg/kg bb), sehingga dapat dijadikan senyawa induk untuk dikembangkan lebih lanjut aktivitasnya pada sistem saraf pusat, melalui modifikasi struktur.

Siswandono (1999) juga telah melakukan modifikasi struktur dengan memasukkan gugus-gugus alkil dan halogen pada cincin benzena benzoilurea pada berbagai posisi, dan menguji aktivitas penekan sistem saraf pusatnya (gangguan koordinasi gerak). Dari hasil uji aktivitas didapatkan bahwa ada dua senyawa yang mempunyai aktivitas setara dengan bromisoval (turunan 4-Br dan 3,4-Cl_2) dan dan dua senyawa yang mempunyai aktivitas lebih besar dibanding bromisoval (turunan 4-CF_3 dan 4-*t*-butil).

Hasil uji hubungan kuantitatif struktur-aktivitas menunjukkan bahwa aktivitas penekan sistem saraf pusat turunan benzoilurea dipengaruhi oleh sifat lipofilik (log P), elektronik (σ_p) dan sterik (Es)(Siswandono dan Purwanto, 2001), yang ditunjukkan melalui persamaan sebagai berikut:

$$\text{Log } 1/ED_{50} = 0{,}650 (\log P)^2 - 2{,}643 \log P + 2{,}683\, \sigma_p - 0{,}655\, Es + 0{,}344$$
$$(n = 9;\ r = 0{,}980;\ r^2 = 0{,}960;\ s = 0{,}137;\ F = 24{,}275)$$

Oleh karena itu pada penelitian ini ingin dilakukan modifikasi struktur lebih lanjut dari turunan benzoilurea yaitu mensintesis turunan N-benzoilfenilurea (gambar1) yang mempunyai sifat lipofilik dan sifat elektronik makin meningkat (Taylor dan Kennewell, 1993; Siswandono dan Soekardjo, 1998). Peningkatan sifat kimia-fisika akan meningkatkan penembusan senyawa ke dalam membran biologis dan mempengaruhi proses interaksi obat reseptor, dan diharapkan dapat meningkatkan aktivitas biologisnya.

Aktivitas biologis suatu senyawa banyak dipengaruhi oleh sifat-sifat kimia fisika, yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik. (Martin, 1978)

Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas melalui sifat kimia fisika oleh Hansch dinyatakan melalui persamaan regresi linier, sebagai berikut :

$$\log 1/C = a\pi + b\sigma + c\,Es + d$$

atau persamaan parabolik (non linier), sebagai berikut :

$$\log 1/C = -a\pi^2 + b\pi + c\sigma + d\,Es + e$$

log 1/C = aktivitas biologis

a, b ,c dan d = tetapan persamaan regresi

π, σ dan Es = parameter lipofilik, elektronik dan sterik.

Sifat lipofilik dan elektronik mempengaruhi kemampuan senyawa untuk menembus membran sel, sedang sifat sterik pada umumnya berpengaruh pada proses interaksi obat-reseptor.

Dalam usaha meningkatkan aktivitas penekan sistem saraf pusat dari N-benzoilfenilurea dapat dilakukan dengan meningkatkan sifat lipofiliknya dengan memasukkan gugus-gugus non polar, seperti gugus aril/alkil pada gugus amin rantai samping. Untuk meningkatkan sifat elektronik dapat dilakukan dengan memasukkan gugus-gugus yang bersifat elektronegatif, seperti gugus nitro atau halogen, ke dalam cincin aromatik atau pada gugus amin rantai samping. Pemasukan gugus-gugus dalam usaha meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik di atas dapat pula mempengaruhi sifat sterik senyawa. Perubahan sifat-sifat kimia fisika akibat pemasukan gugus-gugus tersebut akan mempengaruhi aktivitas biologis senyawa. (Lyn, 1965; Taylor dan Kennewel, 1993)

Pada modifikasi struktur N-benzoilfenilurea digunakan metode pendekatan Topliss. Hasil modifikasi senyawa induk dengan pendekatan Topliss ini (turunan N-benzoilfenilurea) berbeda sifat lipofilik dan elektroniknya dengan ramalan menghasilkan senyawa yang memberikan aktivitas lebih tinggi, sama atau lebih rendah dibanding aktivitas senyawa induk. Dalam penelitian ini dipilih jalur modifikasi yang memberikan aktivitas lebih tinggi. (Topliss, 1972; Taylor dan Kennewel, 1993)

Pada modifikasi struktur N-benzoilfenilurea dengan menggunakan pendekatan Topliss di atas, sifat kimia fisika senyawa baru hasil modifikasi tergantung dari gugus-gugus yang disubstitusikan. (Martin, 1978) Untuk memasukkan gugus-gugus sesuai dengan modifikasi struktur menurut pendekatan dari Topliss, dilakukan dengan mereaksikan turunan benzoil klorida yang sangat

reaktif dengan gugus N-amino dari fenilurea (reaksi asilasi) dengan menggunakan pelarut tetrahidrofuran. Yang perlu diperhatikan pada reaksi asilasi ini adalah selama reaksi, pH larutan harus dijaga supaya tetap netral karena hasil samping reaksi (HCl) bersifat asam kemungkinan dapat merusak gugus amida senyawa (Murry, 1984; Soekardjo, 1989). Perubahan sifat lipofilik, elektronik dan sterik dari turunan N-benzoilfenilurea yang terbentuk diharapkan dapat mempengaruhi proses penembusan dinding sel dan interaksinya dengan reseptor sehingga mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat yang lebih besar dibanding senyawa induk.

Untuk penentuan aktivitas penekan sistem saraf pusat turunan N-benzoilfenilurea digunakan penentuan aktivitas puncak dan potensiasi dengan tiopental dengan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST).

Percobaan dilakukan dengan memberikan senyawa hasil sintesis secara injeksi intraperitonial pada hewan coba dan diamati hilangnya *righting reflex*. Aktivitas dinyatakan dengan ED_{50} yang dihitung dengan analisis probit (Thompson, 1985; Lien, 1987) menggunakan bantuan komputer program SPSS. Sebagai senyawa pembanding digunakan bromisoval (gambar 1), senyawa penekan sistem saraf pusat yang juga mengandung gugus ureida asiklik.

Sebagai binatang percobaan untuk uji aktivitas dan toksisitas digunakan mencit (*Mus musculus*) galur Balb C. Dipilih mencit karena mudah didapat, lebih murah dibanding binatang percobaan lain dan umum digunakan untuk uji aktivitas penekan sistem saraf pusat.

2.1 Tinjauan sintesis Benzoilfenilurea dan turunan.

Dalam penelitian ini akan dilakukan sintesis reaksi asilasi senyawa fenil urea dan turunan benzoilklorida. Reaksi asilasi adalah reaksi substitusi pada gugus karbonil dari suatu senyawa asil dengan senyawa yang bersifat nukleofilik.

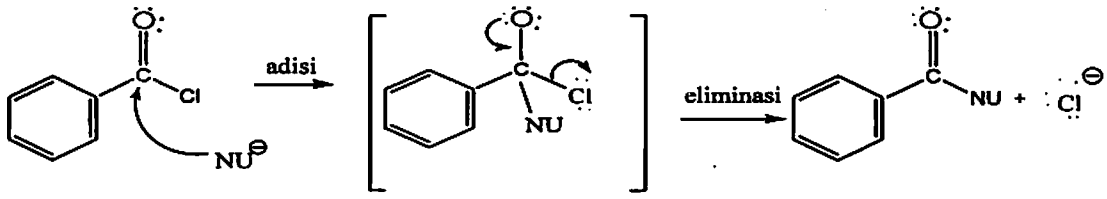
Ada 3 jenis reaksi asilasi, asilasi O, asilasi N dan asilasi C. pada reaksi asilasi N, reaksi ini merupakan reaksi substusi nukleofilik pada gusus karbonil dari suatu senyawa asil oleh senyawa yang mempunyai atom N pada gugusnya, sehingga gugus asil akan berikatan langsung dengan atom N menggantikan atom

dari gugus – NH_3. Hal ini terlihat pada reaksi pembentukan senyawa amida (Fessenden, 1990).

Benzoil klorida adalah senyawa asil, merupakan turunan asam benzoat yang lebih reaktif dibanding turunan-turunan yang lain. Gugus klor pada benzoilklorida merupakan gugus pergi yang baik oleh karena itu senyawa benzoilklorida mudah diserang / dimasuki oleh gugus yang bersifat nukleofilik yaitu fenil urea, tanpa perlu katalisator.(Fessenden, 1990).

Berdasarkan mekanisme reaksi, substitusi nukleofilik asil terdiri dari 2 tahap. Tahap pertama merupakan reaksi adisi nukleofilik pada gugus karbonil, yang pada tahap awal berbentuk trigonal, kemudian diserang oleh gugus nukleofil dan membentuk senyawa antara tetrahedral. Tahap kedua merupakan reaksi eliminasi ion klorida, terlepasnya ion klorida akan mengembalikan gugus karbonil, secara keseluruhan kedua tahap reaksi tersebut dinamakan reaksi adisi – eliminasi (Fessenden, 1994).

Mekanisme reaksi pada gambar dibawah ini :

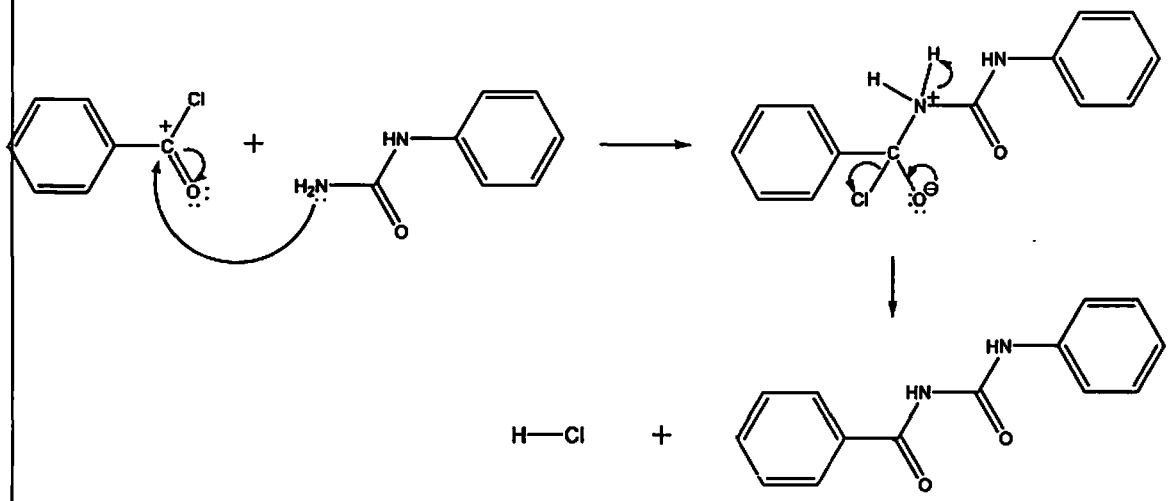


Gambar 2.2 : mekanisme reaksi substitusi nukleofilik asil .

Mekanisme reaksi asilasi pada sintesis benzoilfenilurea dan turunannya pada gambar dibawah ini :

Reaksi tahap pertama

Reaksi tahap kedua



N-benzoilfenilurea

Gambar 2.3 : Tahapan reaksi asilasi pada sintesis benzoilfenilurea dan turunannya.

2.2 Tinjauan metode Uji Aktivitas penekan SSP :

Pada penelitian ini uji aktivitas penekan SSP menggunakan hewan coba yang secara fisologis mirip dengan manusia, sehingga aktivitas yang ditimbulkan akan menyerupai aktivitas pada manusia (Thompson, 1983).

Ada beberapa metode untuk menguji aktivitas penekan SSP, antara lain :

a) **Mengukur efek potensiasi dengan penekan SSP yang lain.**

Senyawa obat yang dihasilkan akan memperkuat efek obat penekan SSP (heksobarbital atau tiopental) pada dosis subhipnotik, sehingga akan terjadi efek tidur.

Metode ini selain untuk mendeteksi efek hipnotik yang ringan tetapi memberikan hasil yang positif juga terhadap senyawa penekan SSP yang lain seperti anti kejang, analgesik dan ataksia.

Metode uji aktivitas ini merupakan metode uji tahap awal untuk mengetahui apakah senyawa yang dihasilkan bekerja pada SSP.

(Burger 1960; Vida, 1995).

b) Pengukuran waktu mulai tidur dan lama tidur.

Untuk efek hipnotik skrining farmakologi berdasarkan atas adanya efek menidurkan atau hilangnya reflek tegak dari hewan coba, awal hilangnya reflek tegak tersebut dihitung waktu mulai tidur.

Periode waktu dimulai dari hilangnya reflek tegak sampai posisi hewan spontan bangkit / bangun kembali pada posisi tegak seperti semula disebut lama waktu tidur, dalam hal ini pengamatan dilakukan terhadap waktu mulai tidur dan waktu lama tidur (Vida, 1995).

c) Metode dengan sangkar aktivitas.

Pengukuran efek sedasi yang timbul dari hewan coba dapat dilakukan dengan menggunakan sangkar aktivitas (*activity cage*), dalam hal ini gerak dari hewan coba dicatat secara elektronik. Adanya perbedaan / selisih gerak dari hewan coba perlakuan dan gerak dari hewan coba kontrol adalah merupakan ukuran efek sedasinya.(Thompson 1990; Vida, 1995).

d) Metode penentuan aktivitas gerak dengan penghitung fotosel.

Pengukuran aktivitas motorik (gerak) secara spontan, dihitung dari jumlah rata-rata penghitung fotoelektronik. Penghitung fotosel tersebut akan teraktivasi oleh gerakan hewan coba yang memotong seri pancaran sinar / cahaya dalam kandang. Adanya perbedaan / selisih jumlah gerak hewan yang mengalami perlakuan dengan gerak hewan adalah ukuran sedasinya (Thompson 1990)

e) Metode batang putar (*Rotarod*)

Pada kecepatan tertentu, rangsangan diberikan pada hewan coba yang berada pada tempat putaran batang.

Respon yang ditunjukkan oleh hewan coba adalah kemampuan tetap bertahan pada batang putar selama periode waktu tertentu dan itu merupakan ukuran respon serta efek relatif penekan SSP dari senyawa obat

/ uji. Bila respon menunjukkan hasil yang positif berarti terjadi gangguan pada koordinasi gerak (Thompson, 1990).

Pada penelitian ini terhadap senyawa hasil sintesis dan turunannya dilakukan uji aktivitas penekan susunan saraf dengan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST) dengan tahapan yang pertama adalah penentuan aktivitas puncak , kemudian tahap kedua penentuan uji potensi dengan obat penekan SSP yang lain, pengamatan pada aktivitas dilakukan terhadap efek perpanjangan lama tidur yang ditimbulkan senyawa hasil sintesis terhadap suatu obat penekan SSP.

Uji aktivitas dengan metode BST ini dilakukan sebagai langkah awal untuk dapat mengetahui apakah suatu senyawa memiliki aktivitas penekan SSP.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Bahan Penelitian

3.1.1 Bahan kimia

a. Untuk sintesis 3 senyawa turunan benzoilfenilurea digunakan bahan yang berkualitas pro sintesis, yaitu : fenilurea (Aldrich) dan 3 turunan benzoil klorida (Aldrich), yaitu benzoil klorida, 4-klorobenzoil klorida, 4-bromobenzoil klorida.
Untuk senyawa pembanding digunakan bromisoval kualitas farmasi (Wako).
Untuk penetralan digunakan natrium bikarbonat p.a (Aldrich), dan untuk pengeringan digunakan Na_2SO_4 anhidrat (E. Merck).
Sebagai pelarut sintesis digunakan tetrahidrofuran (E. Merck), dan untuk rekristalisasi digunakan metanol (E. Merck).

b. Untuk kromatografi lapis tipis digunakan lempeng silika gel 60 GF254, kloroform p.a. dan aseton p.a. (E. Merck) sebagai eluen 1, kloroform p.a. dan metanol p.a. (E. Merck) sebagai eluen 2, dan kloroform p.a. dan etanol p.a. (E. Merck) sebagai eluen 3.

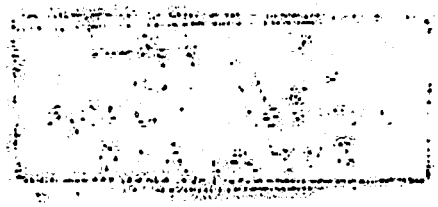
c. Untuk spektrometer resonansi magnit inti digunakan pelarut dimetilsulfoksid *deuterited* (DMSO-D_6) yang sudah mengandung tetrametilsilan (TMS).

3.1.2 Hewan coba

Pada uji sedasi digunakan hewan coba mencit putih *Mus musculus* galur Blab C, umur antara 2 – 3 bulan, jantan, dewasa, sehat, tak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuhnya, dengan berat badan antara 20-35 g.

3.1.3 Alat atau Instrumen Penelitian

Pada penelitian ini digunakan berbagai alat gelas yang umum digunakan di laboratorium kimia, peralatan untuk sintesis, peralatan untuk kromatografi lapis tipis,



serta alat penunjang lain seperti *Top Con Pan* UV-lamp 254 nm untuk melihat noda senyawa pada KLT. Selain itu juga digunakan *Melting Point Apparatus* (Fisher-Johns) untuk penentuan titik lebur senyawa hasil sintesis.

Peralatan fisikokimia yang digunakan untuk identifikasi struktur antara lain adalah

a. Spektrofotometer Dual-Wavelenghth UV-Vis. Hitachi 557.
b. Spektrofotometer Fourier Transform Inframerah (FT-IR), Jasco FT/IR-5300 Spectrophotometer.
c. Spektrometer Resonansi Magnit Inti (RMI), Hitachi FT-NMR R-1900.

Untuk uji aktivitas penekan susunan saraf peralatan yang digunakan antara lain adalah :

a. Kandang mencit
b. *Stop Watch.*
c. Spuit disposibel 1ml (Terumo).

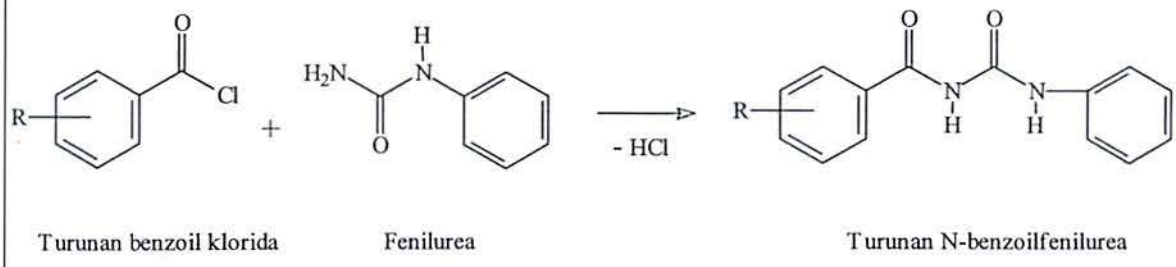
3.2 Metode Penelitian

3.2.1 Modifikasi struktur turunan benzoilfenilurea

3.2.1.1 Sintesis senyawa-senyawa turunan benzoilfenilurea

Turunan benzoil klorida direaksikan dengan senyawa fenil urea melalui reaksi asilasi. (Vogel, 1968; Murry, 1984) Turunan benzoilklorida di atas substituennya disesuaikan dengan model modifikasi struktur menurut pendekatan dari Topliss.

Mekanisme reaksi :



Gambar 3.1. : Reaksi sintesis turunan N-benzoilfenilurea

R adalah gugus-gugus lipofilik dan elektronik, sesuai dengan model modifikasi struktur menurut pendekatan Topliss.

Pada modifikasi struktur fenilurea, dilakukan reaksi asilasi antara gugus amino dari fenilurea dengan turunan benzoil klorida yaitu benzoil klorida, 4-klorobenzoil klorida, 4-bromobenzoilklorida,

Prosedur :

Pada labu alas bulat 200 ml, 6 g (0,1 mol) senyawa fenilurea dicampur dengan 25 ml tetrahidrofuran. Pada suhu 0 – 5° C ditambahkan larutan turunan benzoil klorida 0,05 mol. dalam 25 ml tetrahidrofuran sedikit demi sedikit, sambil diaduk. Setelah selesai biarkan selama 2 jam pada suhu kamar sambil terus diaduk Agar reaksi berjalan lebih sempurna, campuran dibiarkan di atas penangas air selama 8 jam sambil diaduk secara mekanis. Hasil reaksi berupa zat padat amorf yang berwarna putih, kemudian ditambah larutan natrium bikarbonat jenuh sambil di aduk-aduk sehingga tidak keluar buih lagi. Residu disaring dengan corong Buchner, dicuci dengan 50 ml air 2 kali, kemudian dicuci dengan metanol 2 kali @ 10 ml.

Rekristalisasi

Padatan (Residu) dipindahkan ke gelas piala, ditambahkan metanol secukupnya. Gelas piala diletakkan di atas pengaduk magnit dengan pemanas (suhu diatur 70-80° C) sambil diaduk perlahan-lahan, ditambahkan pelarut lagi sedikit demi sedikit sampai tepat larut. Disaring dalam keadaan panas, filtrat dibiarkan dalam suhu kamar sampai dingin dan didiamkan semalam.

Kristal yang terbentuk disaring dengan corong Buchner, dicuci dengan metanol 2 kali @ 10 ml. Kristal dipindahkan ke cawan petri yang sudah diketahui beratnya, dikeringkan di oven pada suhu tetap 50°C, kemudian ditimbang untuk menghitung prosentase hasil.

3.2.2 Analisis senyawa-senyawa hasil modifikasi turunan N-benzoilfenilurea

3.2.2.1 Analisis dengan kromatografi lapis tipis

Untuk melihat ada tidaknya pengotoran dari hasil samping reaksi sintesis, dilakukan kromatografi lapis tipis. Sebagai fasa diam digunakan lempeng kromatografi kiesel gel 60 GF-254. Sebagai fasa gerak 1 digunakan campuran kloroform dan metanol (7 : 3), fasa gerak 2 campuran kloroform dan etanol (6 : 4), dan fasa gerak 3 campuran kloroform dan aseton (6 : 4). Sebagai penampak noda digunakan lampu UV-254 nm.

Adanya noda tunggal pada berbagai fasa gerak menunjukkan bahwa kemungkinan hasil sintesis merupakan seyawa tunggal.

3.2.2.2 Penentuan jarak lebur

Untuk melihat kemurnian senyawa-senyawa hasil sintesis turunan benzoilfenilurea dilakukan penentuan titik lebur dengan menggunakan *Electrothermal Melting Point Apparatus.*

3.2.2.3 Identifikasi struktur senyawa-senyawa hasil modifikasi turunan benzoilfenilurea

a. Analisis dengan spektrofotometer ultra-violet

Alat : Spektrofotometer UV-Vis., Hitachi 557.

Cara : Sampel dengan kadar yang tertentu, dilarutkan dalam metanol, kemudian dibuat spektrum kurva absorpsi terhadap panjang gelombangpada 200)λ(-400 nm. Diidentifikasi puncak-puncak absorpsi pada spektrum ultra-violet yang terjadi. (Silverstein dan kawan-kawan, 1981; Creswell dan kawan-kawan, 1982; Pavia, 1996)

b. Analisis dengan spektrofotometer inframerah

Alat : Spektrofotometer Inframerah Jasco FT/IR-5300.

Cara : Sedikit sampel (0,1-2%) dilarutkan dalam pelarut yang sesuai atau dibuat pelet dengan KBr, kemudian dibuat spektrum kurva % transmisi terhadap bilangan gelombang (ν) pada 400-4600 cm^{-1}. Diidentifikasi pita absorpsi yang khas dari gugus-gugus fungsi pada spektrum inframerah yang terjadi. (Silverstein dan kawan-kawan, 1981; Creswell dan kawan-kawan, 1982; Pavia, 1996)

c. Analisis dengan spektrometer resonansi magnit inti (^{1H}NMR)

Alat : Spektrometer Resonansi Magnit Inti, Hitachi FT-NMR R-1900.

Cara : Sedikit sampel dilarutkan dalam dimetilsulfoksid *deuterited* (DMSO-D_6) yang sudah mengandung tetrametilsilan (TMS). Dibuat spektrum resonansi proton senyawa pada daerah geseran kimia 0-10 ν. Diidentifikasi intensitas, jumlah dan posisi pada daerah geseran kimia dari puncak-puncak proton (^{1H}NMR) pada spektrum resonansi magnit inti yang terjadi. (Silverstein dan kawan-kawan, 1981; Creswell dan kawan-kawan, 1982; Pavia, 1996)

3.3.3. Uji aktivitas Penekan Sistem Saraf pusat

3.3.3.1. Pembuatan suspensi senyawa turunan N-benzoilfenilurea

Uji potensi dilakukan dengan memberikan senyawa turunan N-benzoilfenilurea dosis 10, 25 dan 50 mg/kg BB dalam suspensi CMC Na. 10,0 ml. Jika berat badan mencit rata-rata 30 gram, maka dosis yang diberikan adalah 0,30 mg/30 g BB, 0,75 mg/30 g BB dan 1,5 mg/30 g BB.

Untuk pembuatan suspensi larutan uji dengan dosis 0,30 mg/30 g BB, ditimbang senyawa uji 50,0 mg dan suspensikan dalam larutan CMC-Na 0,5 % sampai 50,0 ml, kemudian dari sediaan ini diambil 0,3 ml dan diberikan secara injeksi intraperitonial pada mencit.

Untuk pembuatan suspensi larutan uji dengan dosis 0,75 mg/30 g BB, ditimbang senyawa uji 125,0 mg dan suspensikan dalam larutan CMC-Na 0,5 % sampai 50,0 ml, kemudian dari sediaan ini diambil 0,3 ml dan diberikan secara injeksi intraperitonial pada mencit.

Untuk pembuatan suspensi larutan uji dengan dosis 1,5 mg/30 g BB, ditimbang senyawa uji 250,0 mg dan suspensikan dalam larutan CMC-Na 0,5 % sampai 50,0 ml, kemudian dari sediaan ini diambil 0,3 ml dan diberikan secara injeksi intraperitonial pada mencit.

3.3.3.2. Pembuatan sediaan 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 memperoleh dosis 1,8 mg/30 g BB, dilakukan dengan cara ditimbang 60,0 mg tiopental kemudian dilarutkan ke dalam larutan aquadest sampai 10,0 ml kemudian dari larutan ini diambil 0,3 ml dan diinjeksikan secara intraperitonial pada mencit, sehingga konsentrasi tiopental yang diinjeksikan adalah 1,8 mg/0,3 ml.

3.3.3.3 Penentuan waktu akvitas puncak (Thompson 1990; Turner, 1965)

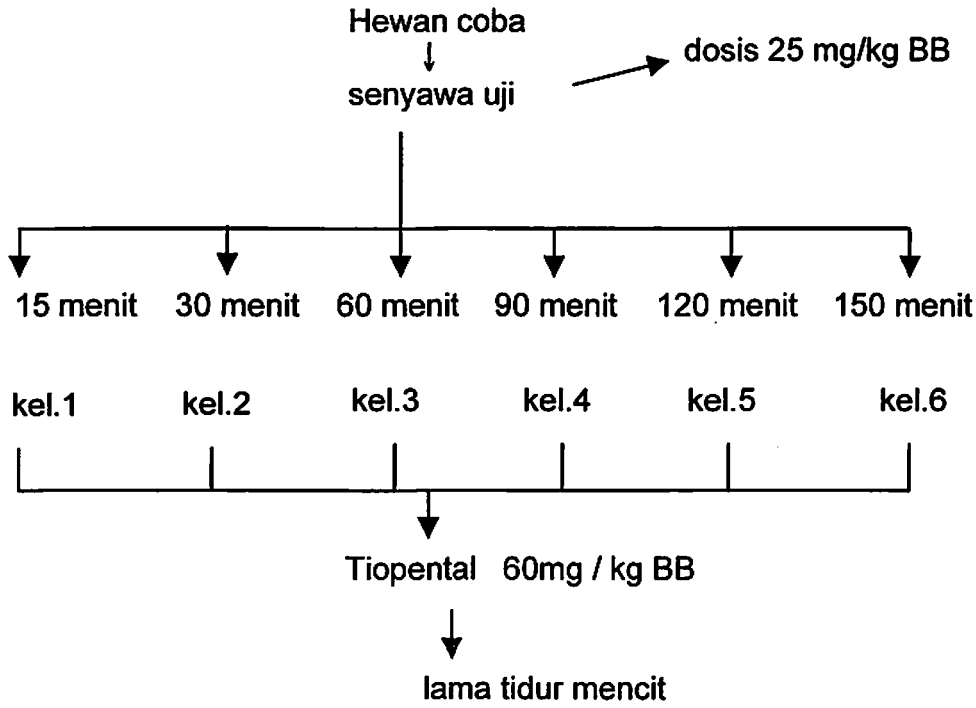
Sebelum dilakukan uji potensiasi, terlebih dahulu dilakukan penentuan waktu akvitas puncak atau waktu kadar puncak yaitu,
waktu yang dibutuhkan senyawa N-benzoilfenilurea untuk mencapai konsentrasi maksimum senyawa dalam darah (t_{maks}) sehingga senyawa N-benzoilfenilurea dapat memberikan aktivitas maksimum.

Waktu aktivitas puncak dapat diketahuii dengan mengamati lama tidur mencit setelah penyuntikan tiopental pada menit ke 15, 30, 60, 90, 120 dan 150 menit setelah penyuntikan senyawa N-benzoilfenilurea. Waktu tidur terlama dari mencit adalah waktu dimana senyawa mencapai konsentrasi maksimum dalam darah.

Mencit dibagi menjadi 6 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit, tiap kelompok mendapat perlakuan sebagai berikut :

Kelompok	Interval waktu penyuntikan tiopental
1	15 menit stelah penyuntikan senyawa uji
2	30 menit stelah penyuntikan senyawa uji
3	60 menit stelah penyuntikan senyawa uji
4	90 menit stelah penyuntikan senyawa uji
5	120 menit stelah penyuntikan senyawa uji
6	150 menit stelah penyuntikan senyawa uji

Bila digambarkan secara skematis dapat dilihat pada gambar 3.2. berikut :



Gambar 3.2. : Skema uji aktivitas penekan sistem saraf pusat

3.3.3.4 Pelaksanaan uji aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat

Terlebih dulu hewan coba dipuasakan selama 12 jam sebelum diberi perlakuan. Setiap kelompok terdiri 10 ekor mencit dan terhadapnya diberikan perlakuan yang berbeda.

Kelompok I : diberikan senyawa uji dengan dosis 10 mg/kg BB secara intraperitonial

II : diberikan senyawa uji dengan dosis 25 mg / kg BB secara intraperitorial

III :diberikan senyawa uji dengan dosis 50 mg / kg BB secara intraperitorial

IV : diberikan senyawa uji dengan dosis 100 mg/kg BB secara intraperitonial

V : diberikan senyawa uji dengan dosis 200 mg / kg BB secara intraperitonial

VI :diberikan senyawa tiopental dengan dosis 60 mg / kg BB secara intraperitorial

VII :diberikan senyawa CMC-Na 0,5 % b/v secara intraperitorial

VIII :tidak diberikan apa-apa

Pada waktu aktivitas puncak senyawa uji, mencit diinjeksi kembali dengan larutan tiopental dengan dosis 60 mg / kg BB secara intraperitonial setelah penyuntikan senyawa uji, kemudian diamati dan dicatat lama tidur mencit. Pada kelompok VI, diamati pula lama waktu tidurnya, kemudian dibanding-kan lama tidur mencit antar perlakuan

BAB IV
HASIL PENELITIAN

4.1. Sintesis N-benzoilfenilurea

Setelah melakukan sintesis diperoleh senyawa hasil sintesis adalah sebesar 4,6 gram. Senyawa hasil sintesis berbentuk kristal jarum berwarna putih seperti kapas. Kemudian terhadap senyawa hasil sintesis dilakukan berbagai identifikasi antara lain : penentuan nilai Rf, penentuan jarak lebur, penentuan panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer ultra violet, penentuan gugus fungsi dengan spektrofotometer inframerah dan penentuan jumlah atom hydrogen dengan spektrometer NMR. Langkah selanjutnya adalah melakukan uji aktivitas CNS depresan dengan metode BST (*Barbituric Sleeping Time*).

4.1.1. Penentuan nilai Rf senyawa hasil sintesis

Nilai Rf dari senyawa hasil sintesis ditentukan dengan menggunakan tiga macam pelarut eluasi dan dibandingkan dengan senyawa asal fenil urea. Hasil penentuan Rf ini dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel4.1. Nilai Rf senyawa hasil sintesis.

No	Macam pelarut eluasi	Rf senyawa hasil sintesis	Rf fenil urea
1	Hexan : Etil asetat : metanol = 2 : 3 :1	0,81	0,53
2	Hexan : Aceton = 4 : 2	0,64	0,49
3	Hexan : etil asetat = 4 : 2	0,67	0,45

4.1.2. Penentuan jarak lebur senyawa hasil sintesis

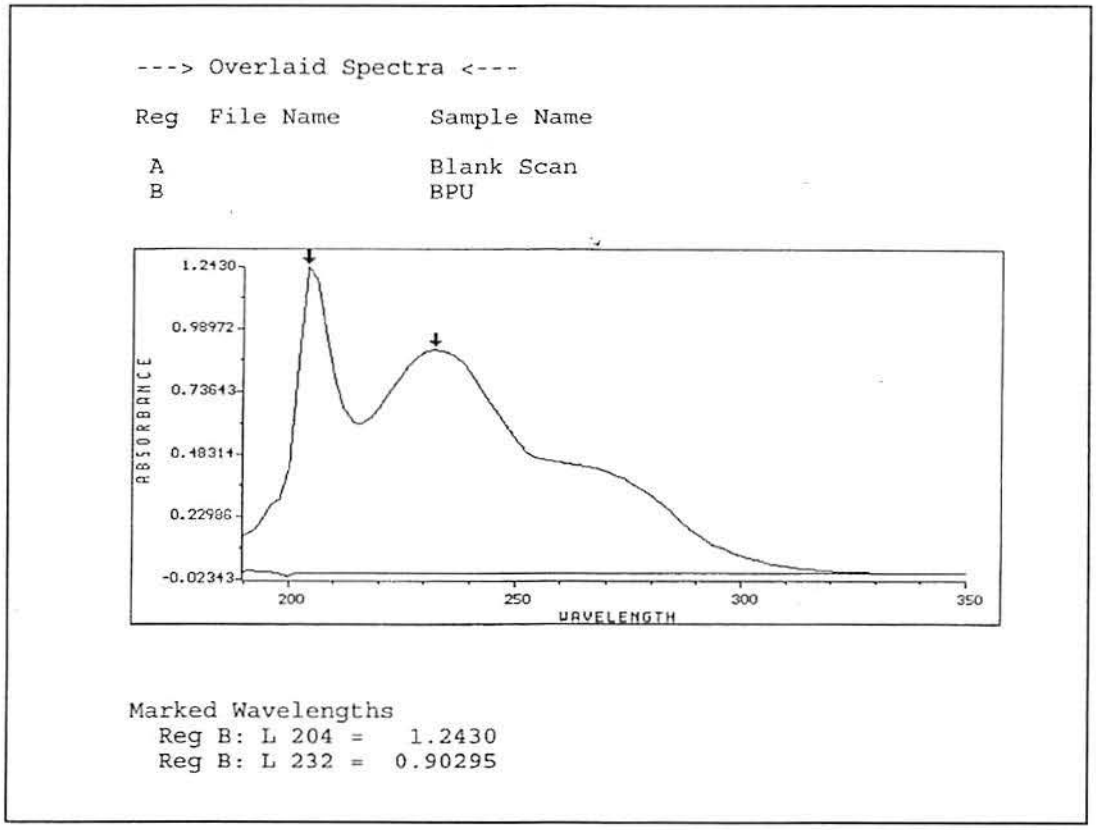
Penentuan jarak lebur dari senyawa hasil sintesis dilakukan sebanyak tiga kali dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2. Nilai jarak lebur senyawa hasil sintesis

No	Nilai jarak lebur (° C)		Rerata (°C)	
	Senyawa hasil sintesis	Fenilurea	Senyawa hasil sintesis	Fenilurea
1	194 – 196	145 - 147	194 -196	145 - 147
2	194 – 196	145 – 147		
3	194 -196	145 -147		

4.1.3. Penentuan panjang gelombang maksimum

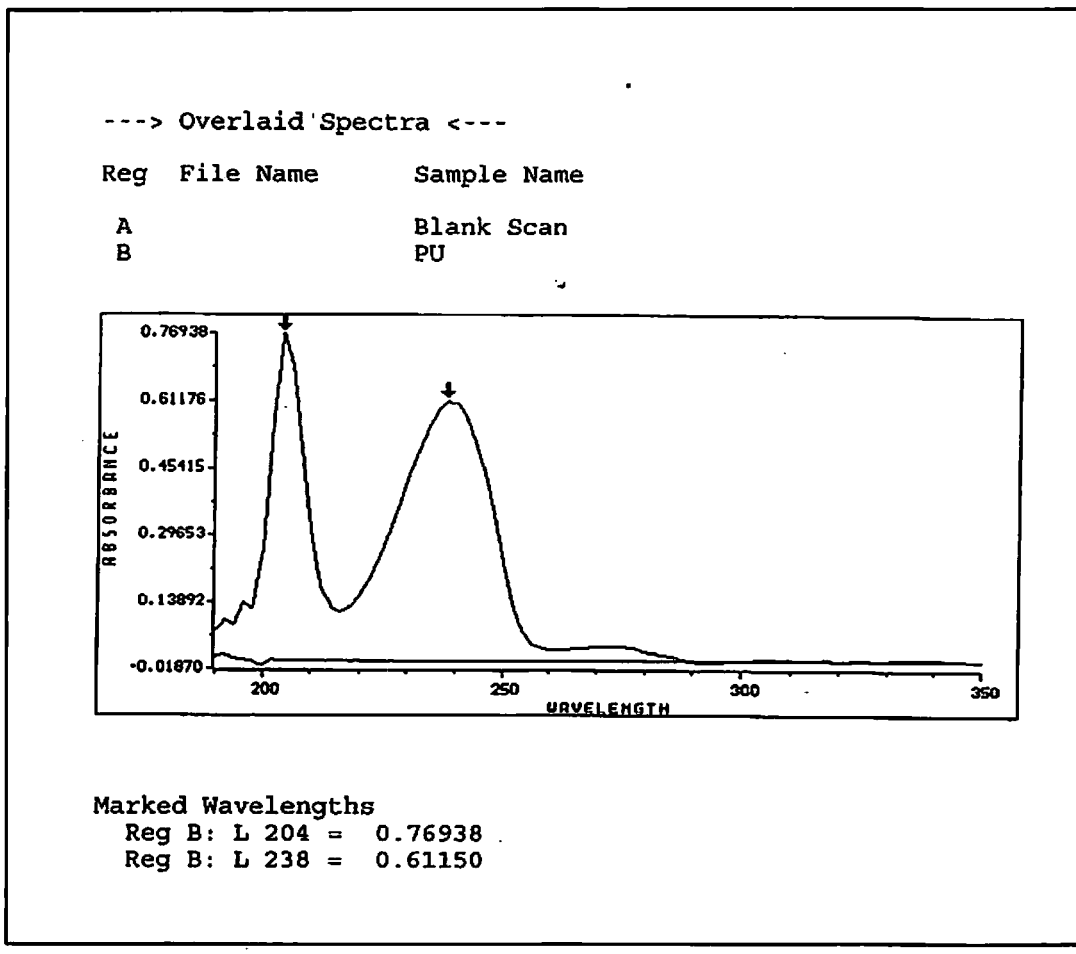
Penentuan panjang gelombang maksimum senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrfotometer ultra violet dan hasil spektra nya dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1.: Panjang gelombang maksimum senyawa hasil sintesis

Dari gambar 4.1. terlihat bahwa pada senyawa hasil sintesis memberikan 2 panjang gelombang yaitu λ1 = 204 nm dan λ2 = 232 nm

Panjang gelombang maksimum fenilurea dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4.2. : Panjang gelombang maksimum fenilurea

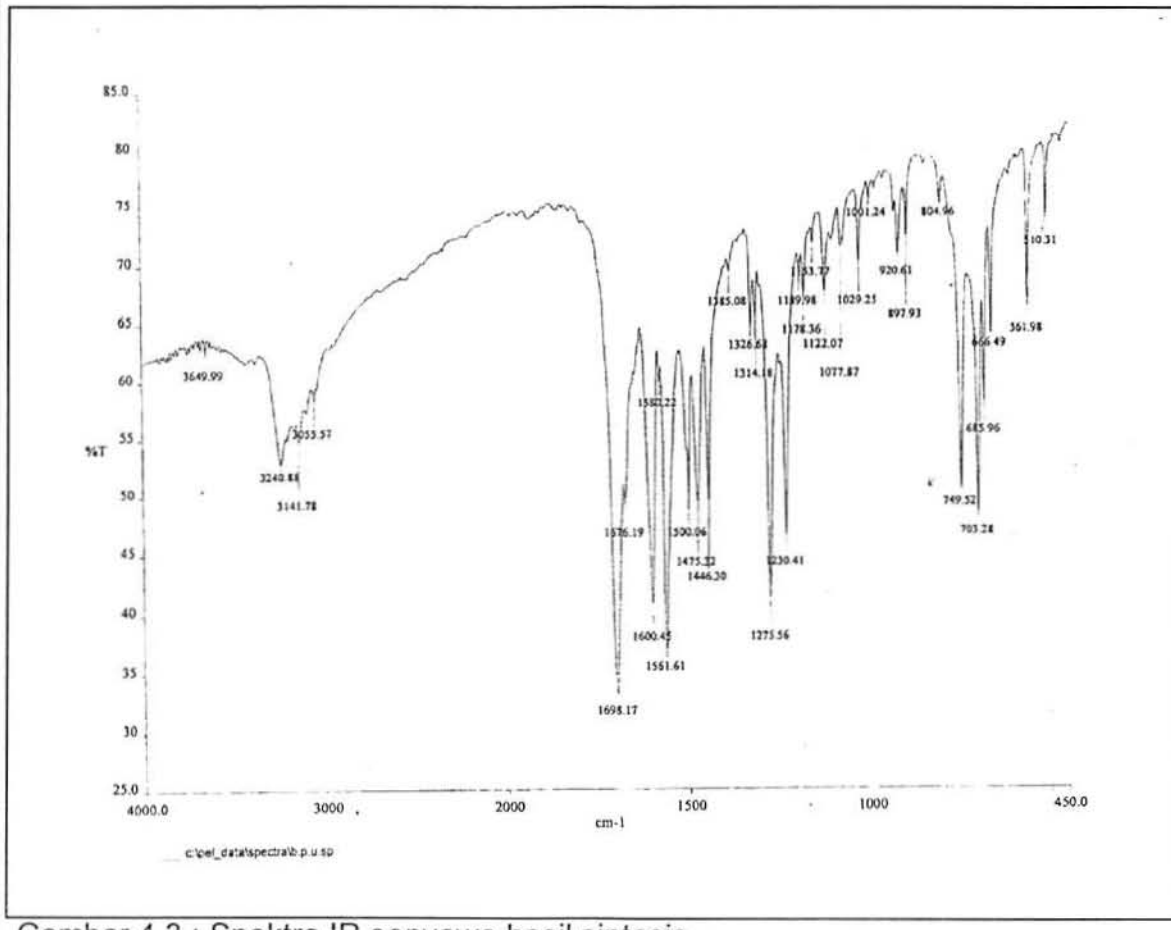
Dari gambar 4.2. terlihat bahwa senyawa fenil urea memberikan 2 panjang gelombang yaitu λ1 = 204 nm dan λ2 = 238 nm

4.1.4. Penentuan gugus fungsi

Penentuan gugus fungsi senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada tabel 4.3 dan spektra senyawa hasil sintesis serta senyawa fenilurea dapat dilihat pada gambar 4.3.dan gambar 4.4 dibawah ini.

Tabel 4.3. Gugus fungsi senyawa hasil sintesis

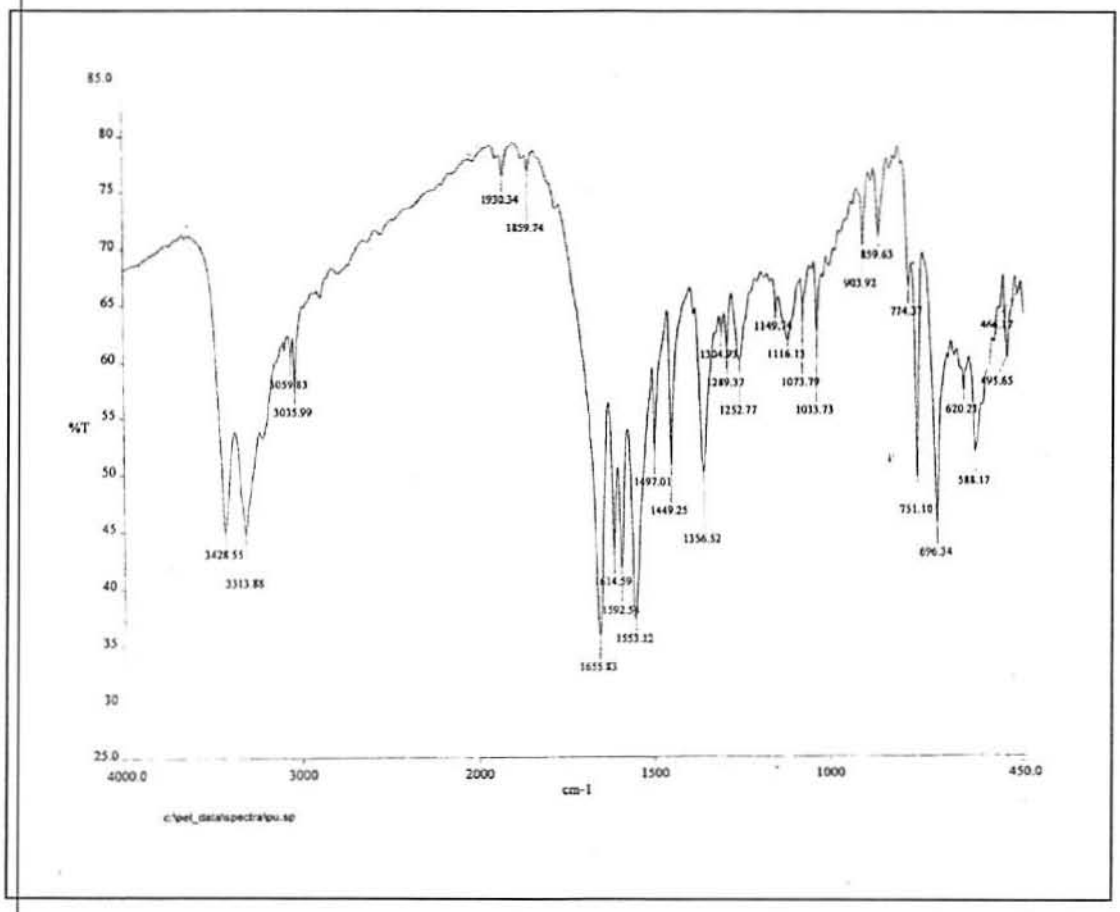
No	Bilangan Gelombang (cm^{-1})	Gugus Fungsi
1	3240	NH (amina sekunder)
2	1698; 1676	- C = O – (amida)
3	1600	- C = C – (aromatis)



Gambar 4.3.: Spektra IR senyawa hasil sintesis

Tabel 4.4. Gugus fungsi senyawa fenil urea

No	Bilangan Gelombang (cm^{-1})	Gugus Fungsi
1	3428 ; 3313	NH (amina primer)
2	1655	- C = O – (amida)
3	1553	- C = C- (aromatis)



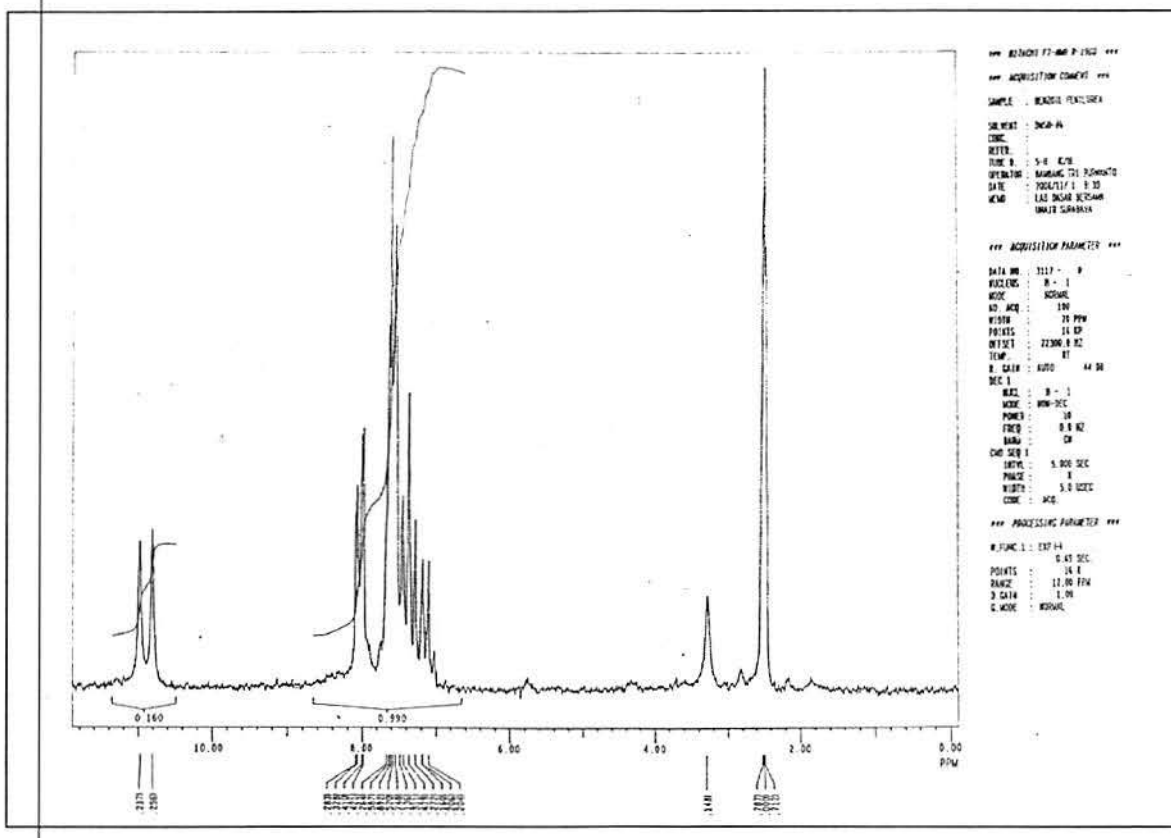
Gambar 4.4.: Spektra IR fenilurea

4.1.5. Penentuan jumlah atom hidrogen

Jumlah atom hidrogen senyawa hasil sintesis dan fenilurea dapat dilihat pada tabel 4.5..dan tabel 4.6.sedangkan spektra HNMR senyawa hasil sintesis dan fenilurea dapat dilihat pada gambar 4.5.dan gambar 4.6.

Tabel 4.5.: Jumlah atom hidrogen senyawa hasil sintesis

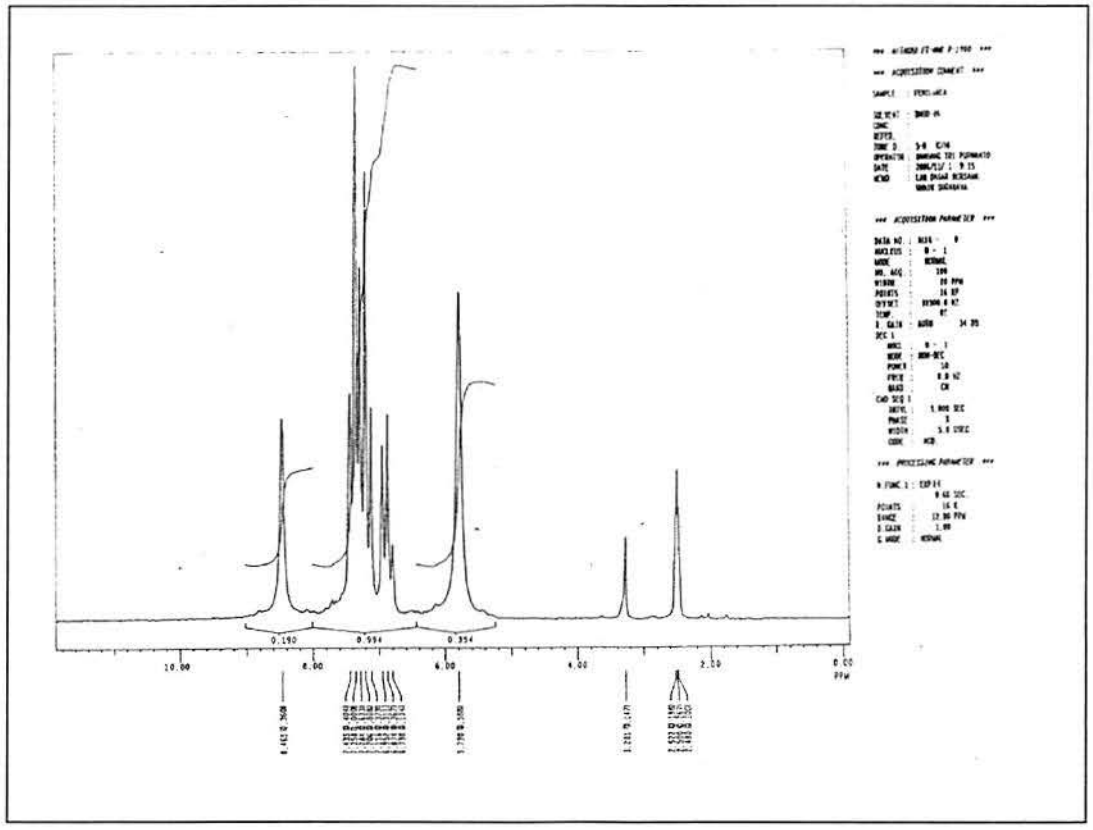
No	Pergeseran kimia δ (ppm)	Multiplisitas	atom H dari gugus
1	7,00 – 8,10	Multiplet	10 H dari 2 inti aromatis
2	10,60	Singlet	1 H dari gugus amina sekunder
3	11,20	Singlet	1 H dari gugus amina sekunder



Gambar 4.5 : Spektra HNMR senyawa hasil sintesis

Tabel 4.6.: Jumlah atom hidrogen senyawa fenil urea

No	Pergeseran kimia δ (ppm)	Multiplisitas	atom H dari gugus
1	5,6 – 5,20	Singlet	1 H darigugus amina sekunder
2	6,80 – 8,00	Multiplet	5 H dari gugus inti aromatis
3	8,40 – 8,80	Singlet	1 H dari gugus amina primer



Gambar 4.6.: Spektra HNMR fenilurea

4.1.6. Uji aktivitas CNS depresan senyawa hasil sintesis

Uji aktivitas CNS depresan senyawa hasil sintesis dilakukan dengan metode BST pada hewan coba mencit (*Mus musculus*), sebelum dilakukan uji potensiasi, terlebih dahulu dilakukan uji penentuan waktu aktivitas puncak dengan menggunakan 2 (dua) ekor mencit tiap waktu pengujian, sedangkan untuk uji penentuan potensiasi dilakukan dengan 10 (sepuluh) ekor mencit tiap dosis. Hasil uji penentuan waktu aktivitas puncak dapat dilihat pada tabel 4.7.dan hasil uji penentuan potensiasi dapat dilihat pada tabel 4.8.

Tabel 4.7. : Hasil pengamatan uji penentuan waktu aktivitas puncak

Waktu (menit)	Lama waktu tidur mencit pada dosis 25 mg/kg BB (menit)		Rerata (menit)
	Replikasi I	Replikasi 2	
15	136	81,7	108,5
30*	**228,3**	**252,3**	**240,3**
60	52,7	91,7	72,2
90	68,3	63,3	65,8
120	88	130,3	109,15
150	73,3	123,7	98,5

Tabel 4.8 : Hasil uji potensiasi senyawa hasil sintesis

Mencit	Lama waktu tidur mencit pada dosis.. (menit)				
	10 mg/kgBB	25mg/kgBB	50mg/kgBB	100mg/kgBB	200mg/kgBB
1	123	180	212	199	240
2	125	159	212	207	237
3	151	164	188	224	221
4	140	177	192	235	211
5	135	169	175	213	205
6	167	142	205	189	198
7	122	160	192	179	187
8	142	156	210	192	193
9	157	192	197	211	195
10	129	142	202	227	197
X	139,1	164,1	198,5	207,6	208,4
SD	15,34	16,01	12,02	18,00	18,58

4.2. Sintesis 4-klorobenzoilfenilurea

Setelah melakukan sintesis diperoleh senyawa hasil sintesis adalah sebesar 0,8471 gram. Senyawa hasil sintesis berbentuk kristal jarum sepertri kapas berwarna putih. Kemudian terhadap senyawa hasil sintesis dilakukan berbagai identifikasi antara lain : penentuan nilai Rf, penentuan jarak lebur, penentuan panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer ultra violet, penentuan gugus fungsi dengan spektrofotometer inframerah dan penentuan jumlah atom hydrogen dengan spektrometer NMR. Langkah selanjutnya adalah melakukan uji aktivitas CNS depresan dengan metode BST (*Barbituric Sleeping Time*).

4.2.1. Penentuan nilai Rf senyawa hasil sintesis

Nilai Rf dari senyawa hasil sintesis ditentukan dengan menggunakan tiga macam pelarut eluasi dan dibandingkan dengan senyawa asal fenil urea.Hasil penentuan Rf ini dapat dilihat pada tabel 4.9.

Tabel 4.9. Nilai Rf senyawa hasil sintesis.

No	Macam pelarut eluasi	Rf senyawa hasil sintesis	Rf fenil urea
1	Hexan : Etil asetat : metanol = 2 : 3 :1	0,82	0,53
2	Hexan : aseton = 4 : 2	0,69	0,49
3	Hexan : etil asetat = 4 : 2	0,58	0,45

4.2.2. Penentuan jarak lebur senyawa hasil sintesis

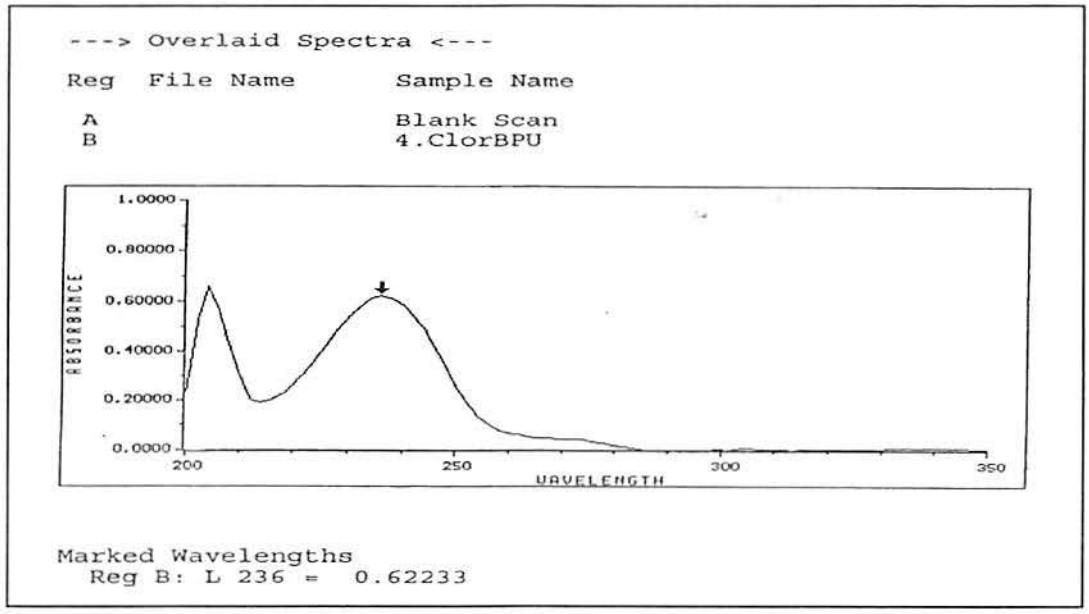
Penentuan jarak lebur dari senyawa hasil sintesis dilakukan sebanyak tiga kali dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 4.10, ini.

Tabel 4.10. Nilai jarak lebur senyawa hasil sintesis

No	Nilai jarak lebur (°C)		Rerata (°C)	
	Senyawa hasil sintesis	Fenilurea	Senyawa hasil sintesis	Fenilurea
1	214 – 216	145 -147	214 – 216	145 -147
2	214 -216	145 -147		
3	214 – 216	145 - 147		

4.2.3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrfotometer ultra violet dan hasil spektra nya dapat dilihat pada gambar 4.7.



Gambar 4.7.: Panjang gelombang maksimum senyawa hasil sintesis

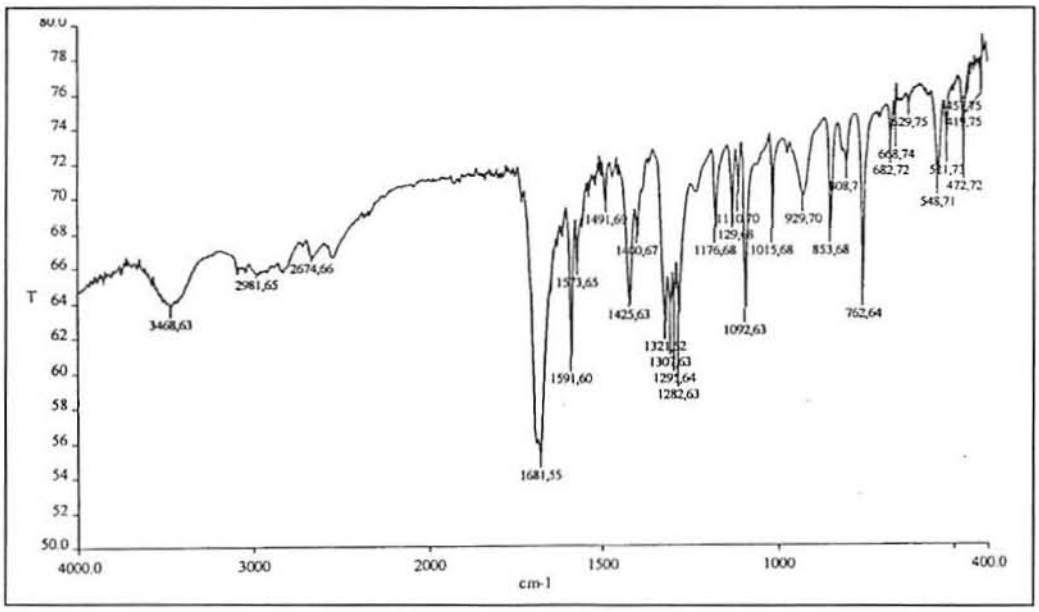
Dari gambar 4.7. terlihat bahwa senyawa hasil sintesis menunjukkan 1 panjang gelombang yaitu λ = 236

4.2.4. Penentuan gugus fungsi

Penentuan gugus fungsi senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada tabel 5.0, dan spektra senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada gambar 4.8. dibawah ini.

Tabel 5.0. Gugus fungsi senyawa hasil sintesis

No	Gugus fungsi	Senyawa hasil sintesis
1	3468	NH amina sekunder
2	1681	- C = O karbonil
3	1593 dan 1577	- C = C aromatis



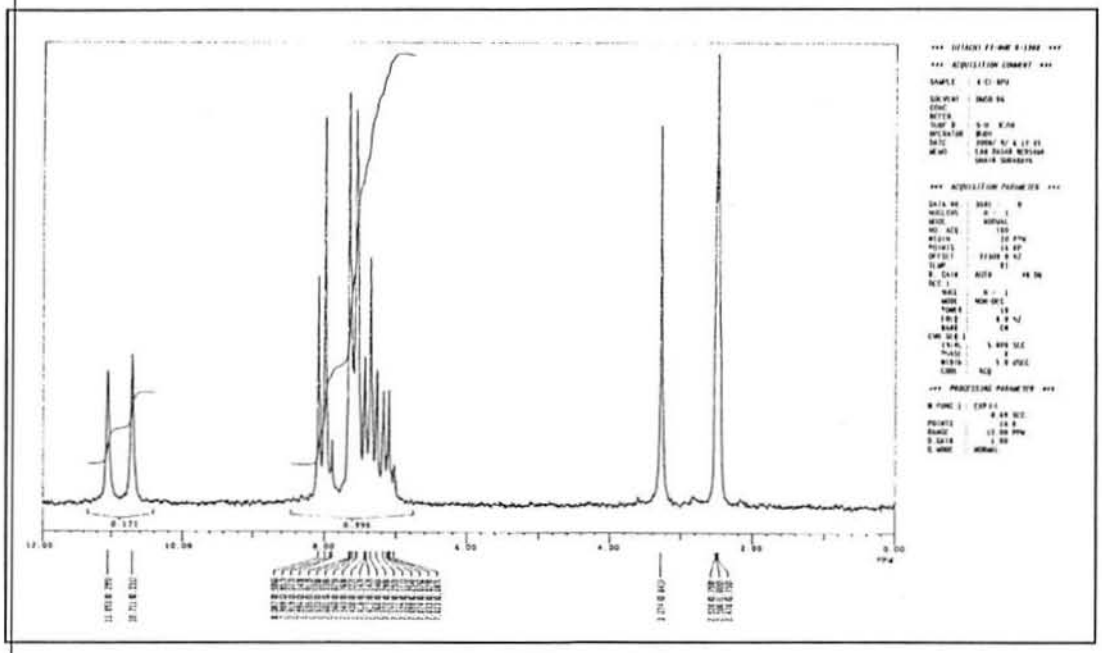
Gambar 4.8.: Spektra IR senyawa hasil sintesis

4.2.5. Penentuan jumlah atom hidrogen

Jumlah atom hidrogen senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada tabel 5.1. dan sedangkan spektra HNMR senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada gambar 4.9.

Tabel 5.1.: Jumlah atom hidrogen senyawa hasil sintesis

No	Pergeseran kimia δ (ppm)	Multiplisitas	atom H dari gugus
1	7,00 – 8,10	Multiplet	8 H dari 2 inti aromatis
2	10,40	Singlet	2 H dari gugus amina sekunder
3	11,10	Singlet	1 H dari gugus amina sekunder



Gambar 4.9.: Spektra HNMR senyawa hasil sintesis

4.2.6. Uji aktivitas CNS depresan senyawa hasil sintesis

Uji aktivitas CNS depresan senyawa hasil sintesis dilakukan dengan metode BST pada hewan coba mencit (*Mus musculus*), sebelum dilakukan uji potensiasi, terlebih dahulu dilakukan uji penentuan waktu aktivitas puncak dengan menggunakan 2 (dua) ekor mencit tiap waktu pengujian, sedangkan untuk uji penentuan potensiasi dilakukan dengan 10 (sepuluh) ekor mencit tiap dosis. Hasil uji penentuan waktu aktivitas puncak dapat dilihat pada tabel 5.3. dan hasil uji penentuan potensiasi dapat dilihat pada tabel 5.4

Tabel 5.3. : Hasil pengamatan uji penentuan waktu aktivitas puncak

Waktu (menit)	Lama waktu tidur mencit pada dosis 25 mg/kg BB (menit)		Rerata (menit)
	Replikasi I	Replikasi 2	
15	**328,7**	**293,3**	**311**
30*	363	449,7	406,35
60	287	229	258
90	174,3	222,7	258
120	125	240,3	182,7
150	164	172	168

Tabel 5.4.: Hasil uji potensiasi

Mencit	Lama waktu tidur mencit pada dosis.. (menit)				
	10 mg/kgBB	25mg/kgBB	50mg/kgBB	100mg/kgBB	200mg/kgBB
1	105	145	167	191	202
2	128	143	181	201	207
3	126	138	179	201	221
4	130	126	161	211	219
5	135	126	168	189	224
6	137	135	176	215	238
7	123	148	178	195	228
8	141	151	166	198	236
9	118	140	171	208	227
10	118	133	177	205	215
X	126,10	138,50	172,40	201,40	221,70
SD	10,67	8,61	6,70	8,49	11,55

4.3. Sintesis 4-bromobenzoilfenilurea

Setelah melakukan sintesis diperoleh senyawa hasil sintesis adalah sebesar 1,7152 gram. Senyawa hasil sintesis berupa kristal jarum berwarna putih.

Kemudian terhadap senyawa hasil sintesis dilakukan berbagai identifikasi antara lain : penentuan nilai Rf, penentuan jarak lebur, penentuan panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer ultra violet, penentuan gugus fungsi dengan spektrofotometer inframerah dan penentuan jumlah atom hydrogen dengan spektrometer NMR. Langkah selanjutnya adalah melakukan uji aktivitas dengan metode BST (*Barbituric Sleeping Time*).

4.3.1. Penentuan nilai Rf senyawa hasil sintesis

Nilai Rf dari senyawa hasil sintesis ditentukan dengan menggunakan tiga macam pelarut eluasi dan dibandingkan dengan senyawa asal fenil urea.Hasil penentuan Rf ini dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5.5. Nilai Rf senyawa hasil sintesis.

No	Macam pelarut eluasi	Rf senyawa hasil sintesis	Rf fenil urea
1	Hexan : Etil asetat : metanol = 4 : 1 :1	0,74	0,53
2	Hexan : Aseton = 4 : 2	0,68	0,49
3	Hexan : etil asetat = 4 : 2	0,64	0,45

4.3.2. Penentuan jarak lebur senyawa hasil sintesis

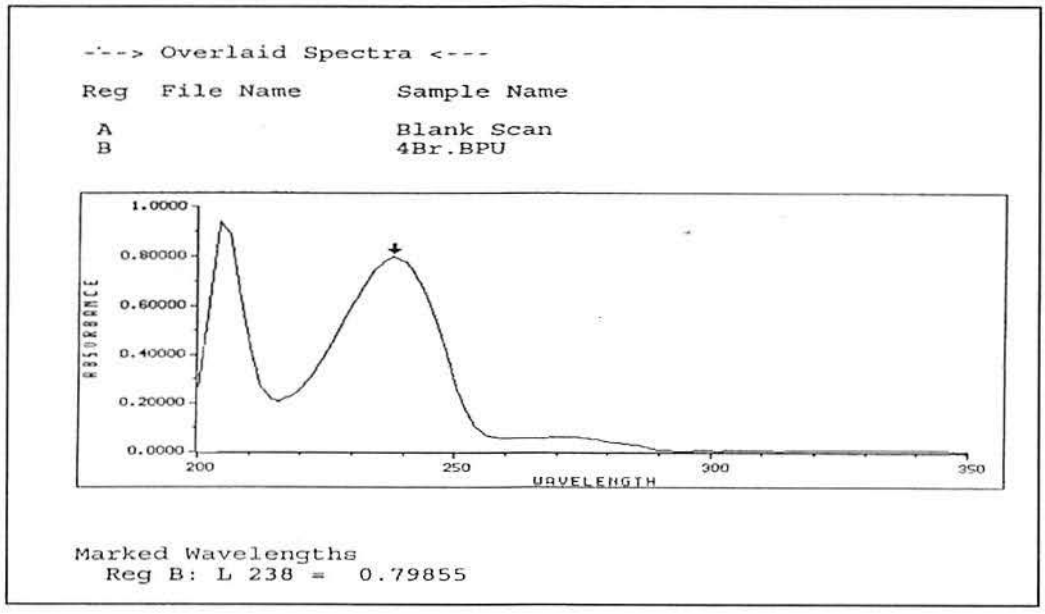
Penentuan jarak lebur dari senyawa hasil sintesis dilakukan sebanyak tiga kali dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 5.6. ini.

Tabel 5.6.Nilai jarak lebur senyawa hasil sintesis

No	Nilai jarak lebur (°C)		Rerata (°C)	
	Senyawa hasil sintesis	Fenilurea	Senyawa hasil sintesis	Fenilurea
1	158 – 160	145 -147	158 -160	145 -147
2	158 -160	145 -147		
3	158 – 160	145 -147		

4.3.3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrfotometer ultra violet dan hasil spektra nya dapat dilihat pada gambar 5.0.



Gambar 5.0.: Panjang gelombang maksimum senyawa hasil sintesis

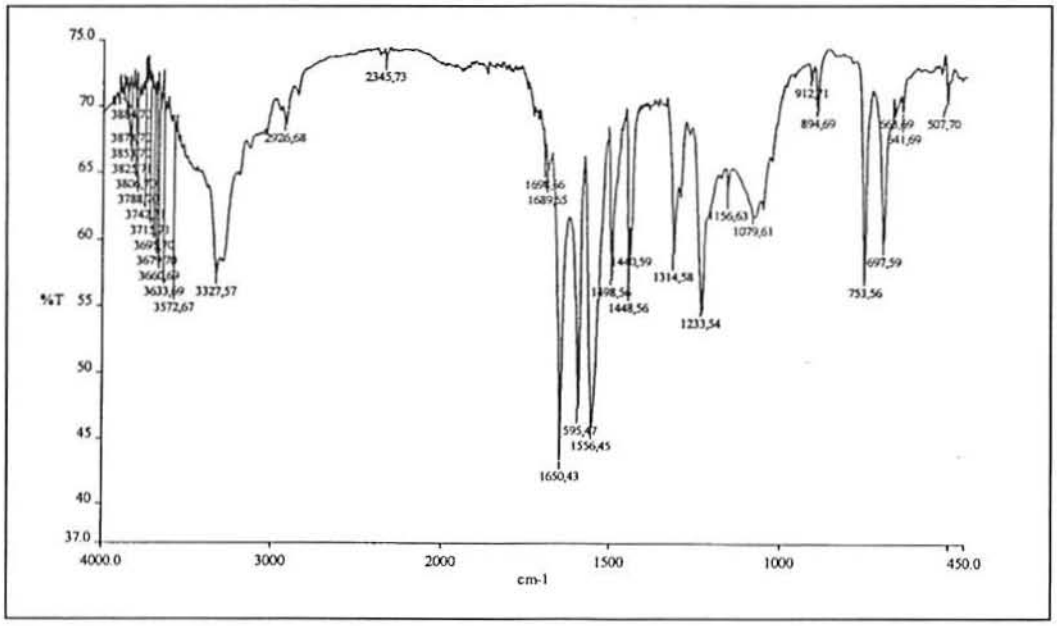
Dari gambar 5.0. terlihat bahwa senyawa hasil sintesis menunjukkan 1 panjang gelombang maksimum yaitu pada λ = 238 nm

4.3.4. Penentuan gugus fungsi

Penentuan gugus fungsi senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada tabel 5.7., dan spektra senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada gambar 5.1. dibawah ini

Tabel 5.7. Gugus fungsi senyawa hasil sintesis

No	Bilangan gelombang (cm^{-1})	Senyawa hasil sintesis
1	3327	NH amina sekunder
2	1650	- C = O karbonil
3	1595 dan 1556	- C = C aromatis



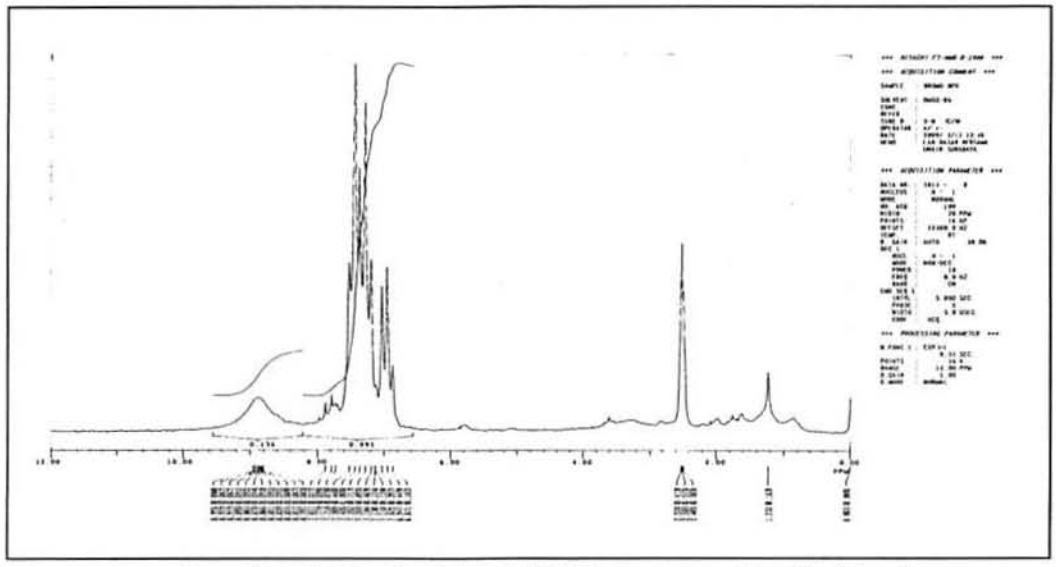
Gambar 5.1. : Spektra IR senyawa hasil sintesis

4.3.5. Penentuan jumlah atom hidrogen

Jumlah atom hidrogen senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada tabel 5.8. dan sedangkan spektra HNMR senyawa hasil sintesis dan fenilurea dapat dilihat pada gambar 5.2.

Tabel 5.8.: Jumlah atom hidrogen senyawa hasil sintesis

No	Pergeseran kimia δ (ppm)	Multiplisitas	atom H dari gugus
1	6,8 – 8,00	Multiplet	9 H dari 2 inti aromatis
2	8,6 – 9,2	Singlet	2 H dari gugus amina



Gambar 5.2. : Spektra HNMR senyawa hasil sintesis

4.3.6. Uji aktivitas CNS depresan senyawa hasil sintesis

Uji aktivitas CNS depresan senyawa hasil sintesis dilakukan dengan metode BST pada hewan coba mencit (*Mus musculus*), sebelum dilakukan uji potensiasi, terlebih dahulu dilakukan uji penentuan waktu aktivitas puncak dengan menggunakan 2 (dua) ekor mencit tiap waktu pengujian, sedangkan untuk uji penentuan potensiasi dilakukan dengan 10 (sepuluh) ekor mencit tiap dosis. Hasil uji penentuan waktu aktivitas puncak dapat dilihat pada tabel 5.8 dan hasil uji penentuan potensiasi dapat dilihat pada tabel 5.9.

Tabel 5.8. : Hasil pengamatan uji penentuan waktu aktivitas puncak

Waktu (menit)	Lama waktu tidur mencit pada dosis 25 mg/kg BB (menit)		Rerata (menit)
	Replikasi I	Replikasi 2	
15	188	198	163
30	163	228,7	195,85
60*	265,3	171,7	218,5
90	188	138	163
120	167,3	402,7	285
150	198	342,7	270,35

Tabel 5.9. : Hasil uji potensiasi senyawa hasil sintesis

Mencit	Lama waktu tidur mencit pada dosis.. (menit)				
	10 mg/kgBB	25mg/kgBB	50mg/kgBB	100mg/kgBB	200mg/kgBB
1	128	129	156	180	237
2	134	140	155	175	240
3	135	139	151	167	247
4	131	129	160	183	224
5	130	142	163	171	232
6	134	145	167	169	232
7	129	136	152	184	241
8	137	132	169	174	249
9	134	147	170	166	252
10	129	149	174	177	245
X	131	138,8	161,7	174,6	239,9
SD	4,52	7,21	8,11	6,42	877

4.3.7. Uji aktivitas CNS depresan senyawa pembanding bromisovalum

Uji aktivitas CNS depresan senyawa pembanding bromisovalum dilakukan dengan metode BST pada hewan coba mencit (*Mus musculus*), sebelum dilakukan uji potensiasi, terlebih dahulu dilakukan uji penentuan waktu aktivitas puncak dengan menggunakan 2 (dua) ekor mencit tiap waktu pengujian, sedangkan untuk uji penentuan potensiasi dilakukan dengan 10 (sepuluh) ekor mencit tiap dosis. Hasil uji penentuan waktu aktivitas puncak dapat dilihat pada tabel 5.10 dan hasil uji penentuan potensiasi dapat dilihat pada tabel 5.11.

Tabel 5.10. : Hasil pengamatan uji penentuan waktu aktivitas puncak

Waktu (menit)	Lama waktu tidur mencit pada dosis 25 mg/kg BB (menit)		Rerata (menit)
	Replikasi I	Replikasi 2	
15	20,3	18,7	19,5
30	52	123,3	87,65
60	163	134	148,5
90	33,7	94	63,90
120	102,3	84	93,15
150	65,33	58,7	62,01

Tabel 5.11. : Hasil uji potensiasi senyawa pembanding bromisovalum

Mencit	Lama waktu tidur mencit pada dosis.. (menit)				
	10 mg/kgBB	25mg/kgBB	50mg/kgBB	100mg/kgBB	200mg/kgBB
1	103	128	128	142	160
2	110	120	130	136	157
3	108	127	135	147	162
4	117	119	134	137	169
5	120	121	129	140	157
6	119	117	135	143	170
7	105	130	130	137	159
8	109	126	137	139	159
9	116	114	139	142	171
10	109	129	140	143	165
X	111,6	123,1	133,7	140,6	162,9
SD	5,97	5,59	4,27	3,44	5,45

4.3.8. Uji aktivitas CNS depresan tiopental dan larutan CMC Na 0,5 %

Uji aktivitas CNS depresan tiopental dengan dosis 60 mg/kg BB dan larutan CMC Na 0,5 % dilakukan dengan metode BST pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) dengan 10 (sepuluh) ekor mencit . Hasil uji penentuan tersebut dapat dilihat pada tabel 5.12.

Tabel 5.12. : Hasil pengamatan uji cns depresan tiopental dan larutan CMC Na 0,5%

Mencit	Lama waktu tidur mencit (menit)	
	Tiopental	Larutan CMC Na 0,5 %
1	30	0
2	12	0
3	18	0
4	22	0
5	27	0
6	16	0
7	19	0
8	29	0
9	26	0
10	14	0
X	21,3	0

5. Analisis data

Untuk mengetahui adanya hubungan yang bermakna dari masing-masing senyawa hasil sintesis dilakukan analisis regresi begitu pula untuk senyawa pembanding. Hasil analisis regresi dapat dilihat pada lampiran 1, 2 dan 3. Hasil rekapitulasi uji aktivitas cns depresan dari ketiga senyawa hasil sintesis dan pembanding bromisovalum dapat dilihat pada tabel 5.13 dibawah ini.

Tabel 5.13. Rekapitulasi hasil uji aktivitas cns depresan benzoilfenilurea, 4-klorobenzoilfenilurea, 4-bromobenzoilfenilurea dan bromisovalum.

Dosis (mg/kg BB)	Rata-rata waktu lama tidur mencit (menit)			
	benzoilfenilurea	4-klorobenzoilfenilurea	4-bromobenzoilfenilurea	bromisovalum
10	139,10	126,10	131,00	111,60
25	164,10	138,50	138,80	123,10
50	198,50	172,40	161,70	133,70
100	207,60	201,40	174,60	140,60
200	208,40	221,70	239,90	162,60

BAB V

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan serangkaian sintesis dari senyawa N-fenilurea dengan beberapa turunan senyawa benzoil klorida, pelaksanaan sintesis mengacu pada metode yang pernah dilakukan oleh Siswandono (1999).

Reaksi sintesis ini adalah reaksi benzoilasi yaitu pemasukkan gugus benzoil ke dalam amina primer dari N-fenilurea dan pelarut yang digunakan adalah tetra hidro furan yang merupakan pelarut yang aprotik. Senyawa benzoilkorida adalah senyawa yang sangat reaktif sehingga pada reaksi sintesis ini tidak perlu ditambahkan katalisator untuk mempercepat reaksinya. Digunakan nya tetra hidro furan sebagai pelarut dengan tujuan senyawa – senyawa yang akan direaksikan dapat terlarut semua di dalam nya dan pelarut tersebut dapat meningkatkan kereaktifan anion nukleofil, sehingga pada akhir reaksi dapat bercampur dengan air, disamping itu pelarut ini mempunyai titik didih 67 ^{o} C, berarti relatif rendah sehingga mudah untuk dihilangkan pada akhir proses (Mc.Murry, 1984; Fesenden dan Fesenden, 1995)

Pada reaksi sintesis ini saat awal penetesan senyawa turunan benzoil klorida dilakukan pada suhu 0 – 5 ^{o} C dengan tujuan agar reaksi berjalan sempurna, hal itu disebabkan senyawa turunan benzoilklorida adalah senyawa yang sangat reaktif dan mudah menguap pada suhu kamar. Proses penetesan senyawa turunan benzoilklorida dilakukan minimal setengan jam sambil terus diaduk dengan harapan reaksi akan berjalan secara perlahan dan sempurna. Pada akhir reaksi pertama ini dilakukan pemeriksaan secara kualitatif dengan kromatografi lapis tipis untuk melihat apakah senyawa hasil sintesis sudah terbentuk. Reaksi dilanjutkan dengan melakukan pemanasan pada suhu 100 ^{o} C selama kurang lebih 8 jam secara refluks dan diharapkan reaksi akan berjalan lebih sempurna, setiap jam selalu dilakukan uji kromatografi lapis tipis untuk melihat kesempurnaan reaksi tersebut. Tahap berikutnya adalah melakukan pemekatan hasil reaksi dan setelah itu ditambahkan larutan natrium bikarbonat tetes demi tetes sampai hasil reaksi tidak menimbulkan buih, biarkan hasil reaksi semalam. Endapan yang terjadi disaring kemudian dicuci

dengan akuades dengan tujuan menghilangkan sisa HCl dan garam yang terbentuk. Tahap selanjutnya adalah melakukan rekristalisasi dengan pelarut metanol panas, diharapkan dengan pelarut metanol panas turunan senyawa hasil sintesis ataupun sisa senyawa turunan asam benzoat yang mungkin terbentuk dapat terlarut. Setelah didinginkan akan diperoleh kristal senyawa hasil sintesis.

Pada reaksi sintesis yang telah dilakukan diperoleh senyawa N-benzoilfenilurea sebesar 4,600 gram, senyawa 4-klorobenzoilfenilurea sebesar 0,8471 gram dan senyawa 4-bromobenzoilfenilurea sebsar 1,7152gram .

Untuk uji kemurnian senyawa hasil sintesis dilakukan uji kromatografi lapis tipis dengan menggunakan beberapa pelarut eluasi, yaitu pelarut I campuran heksan : etil asetat : metanol = 2 ; 3;1, pelarut eluasi kedua adalah campuran heksan : aseton = 4 ; 2 dan pelarut eluasi ketiga adalah campuran heksan : etil asetat = 4 ; 2. Dari hasil kromatografi lapis tipis tersebut diperoleh satu noda tunggal yang menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis memiliki noda tunggal, sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa hasil sintesis murni secara kromatografi lapis tipis.

Identifikasi berikutnya adalah melakukan penentuan jarak lebur dari senyawa hasil sintesis dengan menggunakan alat melting temperatur, hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa jarak lebur dari senyawa hasil sintesis relatif kecil, hanya berkisar dua derajat Celcius dan sudah berbeda dengan senyawa asal N-fenilurea, sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa hasil sintesis relatif murni.

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrofotometer UV, spektrofotometer IR, Spektrofotometer Resonansi Magnetik Inti .

Pada spektrum UV dari senyawa hasil sintesis (gambar 4.1.) menunjukkan dua panjang gelombang maksimum yaitu pada 204 nm dan 238 nm, dalam hal ini senyawa hasil sintesis mengandung gugus kromofor ikatan rangkap terkonyugasi atau sistem aromatik dan gugus kromofor. Dari spektra IR senyawa hasil sintesis (gambar 4.3.) menunjukkan adanya beberapa puncak yang spesifik yaitu pada bilangan gelombang 3240 cm-1 terlihat spektra yang melebar menunjukkan adanya gugus NH, kemudian pada bilangan gelombang 1698,17 cm-1 terlihat spektra yang tajam menunjukkan adanya gugus – C= C – dari ikatan rangkap terkonyugasi. Pada bilangan gelombang 1600,46 cm-1 menunjukkan adanya gugus karbonil dari benzoil

sedangkan pada bilangan gelombang 1561,61 cm-1 terlihat adanya spektra tajam dari gugus karbonil dari urea. Pada spektrum H-NMR senyawa hasil sintesis menunjukkan adanya pergeseran kimia 8,067 – 8,082 ppm menunjukkan spektra multiplet dengan jumlah atom 2 H dari benzoil dengan posisi a, pada pergeseran kimia 7,980 – 8,002 ppm juga terlihat spektra multiplet dengan jumlah atom 2H dari benzen dengan posisi b, pada pergeseran kimia 7,582 – 7,667 ppm dengan spektra multiplet menunjukkan jumlah atom 2H dari benzoil pada posisi c, jumlah atom 1H dari benzen terlihat pada pergeseran kimia 7,487 – 7,548 ppm pada posisi d, kemudian jumlah atom 2H dari benzen pada posisi e terlihat pada pergeseran kimia 7,274 – 7,440 ppm, begitu pula jumlah atom 1H dari benzoil pada posisi f terlihat pada pergeseran kimia 7,101 – 7,191 ppm, untuk jumlah atom 2H dari gugus amina terlihat pada pergeseran kimia 10,808 – 10,997. Berdasarkan data-data diatas dapat dinyatakan senyawa hasil sintesis tersebut adalah N-benzoilfenilurea.

Pada senyawa hasil sintesis berikutnya terlihat adanya tiga panjang gelombang maksimum di spektra UV (gambar 4.7.) yaitu 252 nm, 300 nm dan 304 nm, hal ini sudah menunjukkan perbedaan panjang gelombang dengan senyawa fenil urea, kemudian data IR (gambar 4.8.) menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang 3444,5 cm-1 yang menunjukkan adanya gugus NH , sedang pada bilangan gelombang 1787,75 terlihat puncak tajam dari gugus –C=C- dari senyawa aromatik dan pada bilangan gelombang 1721,30 cm-1 dan 1697,91cm-1 menunjukkan gugus karbonil. Data spektra H-NMR (gambar 4.9.) menunjukkan pada pergeseran kimia 8,067 – 8,082 ppm terdapat jumlah atom 2H dari benzoil pada posisi a, pada pergeseran kimia 7,980 – 8,002 ppm terlihat puncak multiplet dengan integrasi 2 menyatakan adanya jumlah atom 2H dari benzen pada posisi b, kemudian jumlah atom 2 H dari benzoil pada posisi c, terlihat pada pergeseran kimia 7,582 – 7,667 ppm, pada pergeseran kimia 7,487 – 7,548 ppm dengan puncak multiplet menunjukkan jumlah atom 1H dari benzen pada posisi d, selanjutnya jumlah atom 2H dari benzen pada posisi e terlihat pada pergeseran kimia 7,274 – 7,440 ppm, sedang jumlah atom 1 H dari benzoil pada posisi f terlihat pada pergeseran kimia 7,101 – 7,191 ppm dan pada pergeseran kimia 10,808 – 10,977 ppm terlihat jumlah

atom 2 H dari amina pada posisi g. Berdasarkan data-data diatas senyawa hasil sintesis ini dapat dinyatakan sebagai senyawa 4-klorobenzoilfenilurea.

Pada senyawa hasil sintesis yang lain, terlihat memiliki 1 panjang gelombang maksimum yaitu 234 nm pada spektra UV (gambar 5.0.), sedang untuk spektra IR terlihat ada gugus NH yang ditunjukkan pada puncak spektra dengan bilangan gelombang 3468,89 cm-1 , gugus –C=C- ditunjukkan pada puncak spektra dengan bilangan gelombang 1697,03 cm-1, dan gugus –C=O pada bilangan gelombang 1552,59 serta 1581,73. Pada spektra H-NMR terlihat jumlah atom 2H dari benzoil pada posisi a dengan pergeseran kimia 8,067 – 8,082 ppm, jumlah atom 2H dari benzen terlihat pada pergeseran kimia 7,980 – 8,002 ppm pada posisi b, sedang pada pergeseran kimia 7,582 – 7,667 ppm terlihat jumlah atom 2H dari benzoil pada posisi c , selanjutnya jumlah atom 1H dari benzen pada posisi d terlihat pada pergeseran kimia 7,487 – 7,548 ppm, kemudian pada pergeseran kimia 7,274 – 7,440 ppm terlihat jumlah atom 2H dari benzen pada posisi e. Berdasarkan data-data tersebut diatas dapat dinyatakan senyawa hasil sintesis adalah 2,4-diklorobenzoil-fenilurea.

Ketiga senyawa hasil sintesis tersebut menunjukkan perbedaan dengan senyawa fenil urea baik dari data kromatografi lapis tipis, penentuan jarak lebur, maupun identifikasi struktur dengan menggunakan instrumen spektrofotometer UV, IR dan spektrometer H-NMR, sehingga dapat dipastikan ketiga senyawa tersebut telah berhasil disintesis dan dinyatakan sebagai senyawa benzoilfenilurea, 4-klorobenzoilfenilurea serta 4-bromobenzoilfenilurea.

Pada uji aktivitas CNS depresan untuk ketiga senyawa tersebut dan juga pembanding senyawa broimisovalum menggunakan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST), karena metode ini merupakan metode standar untuk mengetahui apakah senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai CNS depresan, dan metode ini telah banyak diterapkan. Dari perhitungan regresi linier ketiga senyawa dan pembanding menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara dosis yang dipergunakan dengan aktivitas lama tidur dari mencit. Hal tersebut dapat terlihat pada senyawa benzoilfenilurea menunjukkan kurva yang linier antara dosis dan aktivitas yang ditunjukkan dengan waktu lama tidur mencit dengan persamaan garis y = 0,557 x +

139,742 dan R = 0,982 (lampiran 1). Sedang untuk senyawa 4-klorobenzoilfenilurea juga memberikan kurva yang linier dengan persamaan garis regresi y = 0,266 x + 109,334 dan R = 0,983 (lampiran 2), pada senyawa 4-bromobenzoilfenilurea terlihat pula kurva linier dengan persamaan y= 0,324 x + 120,993 dan R = 0,977 (lampiran 3). Untuk senyawa pembanding bromisovalum juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara dosis dan aktivitas yang dinyatakan dengan waktu lama tidur mencit, terlihat dari kurva linier yang dihasilkan dengan persamaan garis regresi y = 0,420 x + 135,072. Untuk melihat perbedaan bermakna antara ketiga senyawa tersebut dengan pembanding dilakukan uji statistik lanjut menggunakan posthoc Tamhane's.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan :

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Senyawa benzoilfenilurea, 4-klorobenzoilfenilurea dan 4-bromobenzoilfeniluea dapat di sintesis dengan cara melakukan modifikasi senyawa fenilurea dengan turunan benzoilklorida.
2. Senyawa benzoilfenilurea, 4-klorobenzoilfenilurea dan 4-bromobenzoilfeniluea memiliki aktivitas sebagai senyawa cns depresan
3. Senyawa benzoilfenilurea, 4-klorbenzoilfenilurea dan 4-bromobenzoilfeniluea pada dosis tertentu memiliki aktivitas cns depresan yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa pembanding bromisovalum.

Saran :

Dari penelitian ini dapat disarankan sebagai berikut :

1. Penelitian ini masih merupakan penelitian awal, perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan turunan benzoilklorida lain, guna memperoleh turunan baru yang lain nya.
2. Perlu melakukan studi HKSA dari turunan senyawa baru benzoilfenilurea.

DAFTAR PUSTAKA

Block JH, 1991. Physicochemical properties in relation to biological action, in Delgado JN and Remers AW, Eds. *Wilson and Gisvolds Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 9th ed. Philadelphia : JB. Lippincott, pp: 5-38.

Daniels TC, and Jogersen EC, 1991. Physico chemical properties in relation to biological action. In (Delgado J.N., Remers A.W. eds) *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 9th edition, Philadelphia, Toronto : J.B. Lippincott Company, pp: 5-38.

Deutsches patentampt, DE 2260118, June, 1982.

Fukunaga JY, and Berger JG, 1983. Agents Affecting the Central Nervous System, in Toppliss JG, Ed. *Quantitative Structure-Activity Relationships of Drugs*, New York : Academic Press, pp: 347-8.

Hansch C, 1971. Quantitative structure-activity relationships in Drug Design. In (Ariens EJ ed). *Drug Design*, Vol I, New York : Academic Press, pp: 275-284.

Korolkovas A, 1988. *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd ed., New York : John Wiley & Sons, pp: 590-597, 692-697.

Lien EJ, 1987. *SAR, Side Effects and Drug Design*, New York : Marcel Dekker Inc., pp: 102-11.

Martin YC, 1978. *Quantitative of Drug Design, Critical Introduction*. New York and Basel : Marcel Dekker Inc., pp 11-13, 62-63.

Murry JM, 1984. *Organic Chemistry*. Monterey, California : Broke/Cole Publishing Company, pp 168-171, 607-609.

Pavia DL, Lampman GM and Kriz GS, 1996. *Introduction to Spectroscopy*, 2nd ed., Philadelphia : Saunders Golden Sunburst Series, pp: 38-46, 124-45.

Purcell WP, Bass GE, and Clayton JM, 1973. *Strategy of Drugs Design, A Guide to Biological Activity*. New York: John Wiley & Sons, pp : 21-58, 126-142.

Silverstein RM, Bassler GC, and Morrill TC, 1981. *Spectroscopy of Organic Compounds*, 4th ed., New York : John Wiley & Sons Inc., pp: 3-43, 95-174, 181-248, 305-329.

Soekardjo B, 1989. Sintesis dan hubungan struktur dengan aktivitas in vitro dari suatu seri turunan benzoil-N-ampisilin baru. Disertasi Doktor, tidak dipublikasikan, Universitas Airlangga, hal. 68.

Siswandono, Soemadi, M. Soedjak, 1998. Sintesis senyawa baru turunan asil dan benzoil-N-urea untuk optimasi aktivitas penekan sistem saraf pusat (Laporan Riset Unggulan Terpadu VI-1).

Siswandono, 1999. Modifikasi struktur dan hubungan struktur-aktivitas senyawa-senyawa baru turunan benzoilurea. Disertasi Doktor, tidak dipublikasikan, Universitas Airlangga, Surabaya, hal. 4.

Siswandono, dan Purwanto BT, 2001. Studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas turunan benzoilurea, Seminar Nasional Kimia Medisinal II, Surabaya 10 Nopember 2001.

Siswandono, dan Soekardjo B, 1995. *Kimia Medisinal.* Surabaya : Airlangga University Press, hal. 115-141, 257-9.

Siswandono dan Soekardjo B, 1998. *Prinsip-Prinsip Rancangan Obat.* Surabaya : Airlangga University Press, hal. 167-73.

Taylor JB, and Kennewell PD, 1993. *Modern Medicinal Chemistry.* Chichester : Ellis Horwood Limited, pp 272-275.

Thompson EB, 1990. *Drug Bioscreening, Drug Evaluation Techniques in Pharmacology.* New York : VCH Publishers Inc., pp: 3-11, 49-50.

Topliss JG, 1972. Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design. *J. Med. Chem.,* 15: 1006-11.

Turner RA, 1965. *Screening Methods in Pharmacology.* New York : Academic Press, pp: 75, 89.