



LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA  
TAHUN ANGGARAN 2004

**SINTESIS SENYAWA BENZOIL THIOUREA DAN  
UJI AKTIVITAS SEBAGAI PENEKAN SARAF PUSAT  
PADA MENCIT (MUS MUSCULUS)**

Peneliti:

Dra. Suzana, M.Si.  
Dr. Tutuk Budiati, MS.  
Dra. Juni Ekowati, MSi.

**LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi  
DIP Nomor : 004/XXIII/1/-/2004 Tanggal 3 Januari 2004  
Kontrak Nomor : 108/P2IPT/DPPM/DM, SKW/III/2004  
Ditjen Dikti, Depdiknas  
Nomor Urut : 19.

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Nopember, 2004





LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA  
TAHUN ANGGARAN 2004

**SINTESIS SENYAWA BENZOIL THIOUREA DAN  
UJI AKTIVITAS SEBAGAI PENEKAN SARAF PUSAT  
PADA MENCIT (MUS MUSCULUS)**

Peneliti:

Dra. Suzana, M.Si.  
Dr. Tutuk Budiati, MS.  
Dra. Juni Ekowati, MSi.

000706141

**LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi

DIP Nomor : 004/XXIII/1/--/2004 Tanggal 3 Januari 2004

Kontrak Nomor : 108/P2IPT/DPPM/DM, SKW/III/2004

Ditjen Dikti, Depdiknas

Nomor Urut : 19.

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Nopember, 2004



## LEMBAGA PENELITIAN

1. Puslit Pembangunan Regional
2. Puslit Obat Tradisional
3. Puslit Pengembangan Hukum (5923584)
4. Puslit Lingkungan Hidup (5995718)
5. Puslit Pengembangan Gizi (5995720)
6. Puslit/Studi Wanita (5995722)
7. Puslit Olah Raga
8. Puslit Bioenergi
9. Puslit Kependudukan dan Pembangunan (5995719)
10. Puslit/ Kesehatan Reproduksi

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5995246, 5995248, 5995247 Fax. (031) 5962066  
E-mail : lpunair@rad.net.id - http://www.geocities.com/Athens/Olympus/6223

### LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN DOSEN MUDA

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| 1. a. Judul Penelitian             | : Sintesis Senyawa Benzoil tiourea dan Uji Aktivitas sebagai penekan saraf pusat pada mencit ( <i>Mus musculus</i> ) |
| b. Kategori Penelitian             | : I/II/III   |
| 2. Ketua Peneliti                  |  |
| a. Nama Lengkap dan Gelar          | : Dra. S u z a n a, MSi.,Apt.  |
| b. Jenis Kelamin                   | : Perempuan  |
| c. Pangkat/Golongan/NIP            | : Penata tk I / IIIId / 132006224  |
| d. Jabatan Fungsional              | : Lektor   |
| e. Fakultas/Puslit./Jurusan        | : Farmasi  |
| f. Univ./Inst./Akademi             | : Universitas Airlangga  |
| g. Bidang Ilmu yang Diteliti       | : Kimia Sintesis   |
| 3. Jumlah Tim peneliti             | : 3 Orang  |
| 4. Lokasi Penelitian               | : Bagian Kimia Fakultas Farmasi Unair  |
| 5. Kerjasama dengan Institusi Lain |  |
| a. Nama Instansi                   | : -  |
| b. Alamat                          | : -  |
| 6. Masa Penelitian                 | : 6 (Enam) Bulan   |
| 7. Biaya yang Diperlukan           | : Rp. 6.000.000,-<br>(Enam juta rupiah)  |

Surabaya, 27 Desember 2004

Mengetahui :

Dekan Fakultas Farmasi Unair

Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt.  
NIP. 130 355 372

Ketua Peneliti,

Dra. Suzana, MSi.,Apt.  
NIP. 132 006 224

Menyetujui :

Ketua Lembaga Penelitian Unair,

Prof. Dr. H. Sarmanu, MS.  
NIP. 130 701 125

## RINGKASAN

### SINTESIS SENYAWA BENZOIL TIOUREA DAN UJI AKTIVITAS SEBAGAI PENEKAN SARAF PUSAT PADA MENCIT (*Mus Musculus*)

Sintesis benzoil tiourea telah dilakukan melalui reaksi asilasi antara salah satu gugus  $-NH_2$  dari tiourea dengan gugus benzoil dari benzoil klorida. Penambahan piridina ditujukan untuk mengikat HCl yang dilepas oleh benzoil klorida sehingga meningkatkan kereaktifan klorida asam tersebut, juga sebagai katalis. Setelah reaksi asilasi dilakukan proses pemisahan dan pemurnian. Pada rekristalisasi digunakan pelarut campuran aseton-air.

Hasil reaksi asilasi dengan metode *Schotten Baumann* memberikan persentase hasil berkisar antara 13,8 - 15,3 % (tabel III.1). Senyawa hasil sintesis diuji dengan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga macam eluen yaitu campuran kloroform: metanol (3:2), kloroform : aseton : metanol ( 5 : 2 : 3) dan kloroform : aseton : etanol (6 : 3 : 1). Hasil KLT menunjukkan bahwa pada berbagai fase gerak tersebut hanya terdapat satu noda (tabel III.2). Hasil uji penentuan titik lebur (tabel III.3) antar replikasi dari senyawa benzoil thiourea menunjukkan perbedaan yang kecil (1-2 °C), merupakan indikator kemurnian senyawa hasil sintesis.

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, infra merah dan spektroskopi  $^1H$ NMR. Dari spektrum UV-Vis senyawa benzoil thiourea dalam pelarut etanol (gambar 3.1.) memberikan serapan pada 2 panjang gelombang maksimum yaitu 272,8 nm dan 240,8 nm. Sedangkan pada senyawa awal (tiourea) hanya memberikan serapan pada 1 panjang gelombang yaitu 235,6 nm. Hal ini menunjukkan senyawa hasil sintesis berbeda dengan senyawa awal. Pada spektrum infra merah senyawa hasil sintesis terdapat puncak pada bilangan gelombang 1684 nm menunjukkan adanya gugus amida ( $R-NH-C=O$ ), dan munculnya puncak pada 1445 nm menunjukkan adanya gugus  $C=C$  aromatis. Berdasarkan spektrum  $^1H$ NMR senyawa hasil reaksi muncul puncak multiplet pada geseran kimia 7-8 ppm yang menunjukkan adanya proton  $-ArH$ , juga pada geseran kimia 8,9 ppm yang menunjukkan adanya proton  $-NH-$  dan  $-NH_2$ . Dari hasil identifikasi dapat dikatakan senyawa hasil sintesis identik dengan benzoil tiourea.



Uji aktivitas pada sistem saraf pusat senyawa benzoil tiourea dilakukan dengan uji efek tidur. Dimana mencit yang tertidur minimal selama 5' dianggap memberikan efek positif tidur. Pada uji efek tidur digunakan dosis 50,100, 150, 200 dan 300 mg/kg bb. Sebagai senyawa kontrol positif digunakan diazepam. Hasil perhitungan dengan program SPSS 10.0 analisis probit menunjukkan  $ED_{50} = 141$  mg/kg bb untuk efek tidur secara intra peritoneal.

**SUMMARY****SYNTHESIS OF BENZOIL TIOUREA AND TEST CNS DEPRESSANT ACTIVITY IN MICE**

Synthesis of benzoil tiourea had been done by reacted tiourea with benzoil chloride in acetone with the presence of pyridina. The procedure used method of *Schotten Baumann*. This procedure gave yield 14,8 - 15,3%. The purity was analyzed by melting point test and thin layer chromatography. The structure identification of the compound was based on the spectrometric data of UV-Vis, infrared and nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$ NMR).

This compound was tested for CNS depressant activity in mice with sleeping effect method. Its showed activity represented by sleeping effect with doses 50, 100, 150, 200 and 300 mg/kg bb. As control positive compound was used diazepam. Benzoil tiourea compound showed  $\text{ED}_{50} = 141$  mg/kg bb for sleeping effect method according to intra peritoneal with analysis probit counter SPSS 10,0 program.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian berikut laporannya.

Penelitian ini tidak mungkin terlaksana tanpa bantuan dan kerja sama dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Ketua Lembaga Penelitian Universitas Airlangga Prof. Dr. drh. Sarmanu yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengerjakan penelitian ini.
2. Prof. Dr. Noor Cholies Zaini selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan segala fasilitas untuk pengerjaan penelitian ini.
3. Kepala Bagian Kimia , Dr. Siswandono,MS. dan Kepala Makmal Multiguna II, Dr. Hadi Poerwono,MSc. yang telah mengizinkan penggunaan Makmal Multiguna II, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga untuk pelaksanaan penelitian ini.
4. Sejawat Dr.Tutuk Budiati,MS. , Dra. Nuzul Wahyuning Diyah,MSi. dan Dra.Juni Ekowati,MSi. yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.
5. Seluruh pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

Semoga penelitian ini berguna baik bagi kami maupun pihak lain yang memanfaatkannya.

Surabaya, Oktober 2004

Peneliti



## DAFTAR ISI

	Halaman
RINGKASAN .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR LAMPIRAN .....	ix
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Rumusan masalah .....	3
1.3. Hipotesis penelitian .....	3
1.4. Tujuan penelitian .....	4
1.5. Manfaat penelitian .....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1. Tinjauan tentang obat penekan sistem saraf pusat .....	5
2.2. Tinjauan tentang reaksi asilasi .....	6
2.3. Tinjauan tentang sintesis senyawa benzoil tiourea .....	7
2.4. Tinjauan tentang metode uji aktivitas penekan sistem saraf pusat .....	8
BAB 3. METODE PENELITIAN .....	10
1. Bahan Penelitian .....	10
1.1. Bahan kimia .....	10
1.2. Alat .....	10
1.3. Hewan Coba .....	10
2. Prosedur kerja .....	11
2.1. Sintesis senyawa benzoil tiourea.....	11
2.2. Analisis senyawa benzoil tiourea .....	11
2.2.1. Penentuan titik lebur .....	11
2.2.2. Analisis dengan kromatografi lapis tipis .....	11
2.2.3. Analisis senyawa hasil sintesis dengan spektroskopi.....	11
2.2.3.1. Spektroskopi UV-Vis .....	11

2.2.3.2. Spektroskopi Infra Merah .....	12
2.2.3.3. Spektroskopi resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$ NMR) .....	12
2.3. Uji aktivitas penekan sistem saraf pusat .....	12
<b>BAB 3. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>13</b>
1. Sintesis benzoil tiourea .....	13
1.1. Persen hasil sintesis.....	13
2. Uji kemurnian hasil sintesis .....	13
3. Identifikasi hasil sintesis benzoil thiourea .....	14
3.1. Identifikasi denganspektroskopi UV-Vis .....	14
3.2. Identifikas hasil sintesis dengan spektroskopi FT-IR .....	15
3.3. Identifikasi hasil sintesis dengan spektroskopi resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$ NMR).....	17
4. Hasil uji aktivitas penekan sistem saraf pusat .....	17
5. Analisis data .....	18
6. Pembahasan .....	18
<b>BAB 4. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>22</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>23</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1. : Data persen hasil sintesis benzoil tiourea.....	13
Tabel 3.2 : Data kromatografi lapis tipis senyawa hasil sintesis benzoil tiourea .....	13
Tabel 3.3. : Titik leleh hasil sintesis benzoil tiourea.....	14
Tabel 3.4 : Hasil pengamatan uji aktivitas efek tidur.....	18

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 3.1. Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis benzoil tiourea	14
Gambar 3.2. Spektrum UV-Vis senyawa tiourea .....	15
Gambar 3.3. Spektrum FT-IR benzoil tiourea (dalam pelet KBr).....	16
Gambar 3.4. Spektrum FT-IR senyawa awal tiourea (dalam pelet KBr)	16
Gambar 3.5. Spektrum resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$ NMR) .....	17

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1 : Perhitungan $ED_{50}$ aktivitas efek tidur Senyawa Benzoil tiourea	26
Lampiran 2 : Probit Analysis .....	27
Lampiran 3: Spektra UV-Vis Asam Benzoat dalam pelarut etanol .....	28

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. Latar Belakang

Perkembangan dunia yang semakin maju menuntut manusia untuk menyesuaikan diri. Adakalanya tuntutan penyesuaian diri mengalami halangan dan kesukaran sehingga menimbulkan stress dan gangguan jiwa (Maramis, 1994). Penderita stress dan gangguan jiwa biasanya diobati dengan obat-obat penekan sistem saraf pusat yang bersifat menghambat aktivitas sistem syaraf pusat misalnya golongan sedatif-hipnotik. Penggunaan obat-obat tersebut kadang menimbulkan efek samping yang tidak ringan dengan aktivitas yang belum tentu optimal. Oleh karena itu perlu adanya usaha mengembangkan obat baru dengan aktivitas yang lebih besar, selektivitas yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping yang seminimal mungkin dan kenyamanan yang lebih baik.

Variasi struktur mengakibatkan perubahan sifat fisika dan reaktivitas kimia yang dapat menimbulkan perubahan distribusi, metabolisme dan ekskresi senyawa tersebut (Reksohadiprojo, 1988). Perubahan itu dapat menghantarkan kita pada penemuan efek fisiologis yang semula tersembunyi oleh efek lain. Aktivitas biologis berhubungan dengan struktur kimia yang dijelaskan melalui parameter yang menggambarkan perubahan sifat kimia fisika yaitu parameter hidrofob, elektronik dan sterik (Ismail, 1997).

Ada dua golongan obat sedatif-hipnotik yaitu golongan barbiturat dan non barbiturat. Pada golongan non barbiturat terdapat golongan ureida asiklik misalnya bromisovalum dan asetilcarbromal, dimana pada pengobatan jangka panjang dapat menyebabkan akumulasi bromida (bromisme) (Wilson, 1971). Umumnya golongan ureida asiklik dapat disintesis melalui reaksi asilasi dengan mereaksikan senyawa urea dan asil halida memberikan prosentase hasil 78% (Siswandono, 1999). Pada obat sedatif-hipnotik golongan barbiturat terdapat senyawa tiopental yang mengandung atom sulfur menggantikan oksigen pada atom C<sub>2</sub> dari strukturnya, menyebabkan awal kerja obat menjadi lebih cepat (Siswandono, Bambang S., 1995).

Metode pengembangan obat dewasa ini yang banyak dikembangkan adalah modifikasi struktur atau sintesis analog senyawa penuntun yaitu senyawa yang telah

terbukti memiliki aktivitas farmakologi terapi rendah, toksisitas tinggi atau kurang spesifik (Hayun,1996).

Hasil penelitian menunjukkan untuk mendapatkan senyawa obat baru dengan aktivitas penekan sistem syaraf pusat yang optimal, dilakukan modifikasi struktur terhadap urea (Siswandono,1998). Reksohadiprodo juga telah melakukan modifikasi struktur urea yaitu melalui reaksi asilasi gugus  $-NH_2$  urea dengan isovaleril klorida menunjukkan aktivitas sebagai penekan sistem syaraf pusat. Aktivitas tersebut diduga karena hasil sintesis tersebut mengandung struktur ureida asiklik yang mirip dengan struktur bromisovalum dan barbiturat sehingga menunjukkan efek yang serupa. Bromisovalum tidak dianjurkan untuk pengobatan jangka panjang karena menyebabkan akumulasi bromida sehingga menimbulkan bromisme.

Pada tahun yang sama, Siswandono melakukan sintesis beberapa turunan senyawa benzoilurea dengan memasukkan gugus-gugus pada cincin benzena berdasarkan modifikasi struktur model Topliss. Hasil sintesis kemudian diuji aktivitasnya sebagai penekan saraf pusat. Hasil penelitian menunjukkan semua turunan benzoilurea mempunyai aktivitas penekan sistem syaraf pusat lebih rendah dibanding senyawa induk benzoilurea. Hal ini diduga karena adanya efek halangan ruang akibat penambahan gugus-gugus pada cincin benzena senyawa induk benzoilurea yang berarti bahwa cincin benzena merupakan gugus fungsi untuk aktivitas penekan sistem syaraf pusat dari senyawa turunan benzoilurea. Oleh karena itu pada modifikasi struktur selanjutnya perlu menghindari penambahan gugus pada cincin benzena agar tidak terjadi penurunan aktivitas sistem syaraf pusat.

Reaksi asilasi menggunakan klorida asam aromatik ( $ArCOCl$ ) dapat dilakukan dengan metode *Schotten-Baumann*. Klorida asam aromatik ( $ArCOCl$ ) kurang reaktif daripada klorida asam alifatik ( $RCOCl$ ). Sintesis dilakukan dalam suasana basa, klorida asam diaduk dengan pereaksi dalam suasana basa dengan penambahan sodium hidroksida ( $NaOH$ ) atau piridina (suatu basa organik). Penambahan senyawa basa tidak hanya untuk menetralkan asam klorida ( $HCl$ ) yang terbentuk tetapi juga sebagai katalis, sehingga dapat meningkatkan kemampuan pengasilasi klorida asam (Morrison & Boyn,1989).

Reaksi asilasi pada sintesis turunan tiourea asiklik merupakan reaksi substitusi nukleofilik pada gugus karbonil yang dipengaruhi oleh kebasaaan dari nukleofil. Pada



thiourea ( $\text{H}_2\text{NCSNH}_2$ ) terdapat atom sulfur yang menggantikan atom oksigen pada  $\text{C}_2$  pada senyawa urea.

Sintesis senyawa turunan tiourea asiklik melalui reaksi asilasi antara salah satu gugus  $-\text{NH}_2$  dari tiourea dengan asilhalida diharapkan mendapatkan senyawa baru. Senyawa baru benzoiltiourea memiliki struktur mirip dengan bromisovalum dan thiopental sehingga diharapkan mempunyai efek penekan sistem syaraf pusat yang lebih baik. Untuk mengetahui aktivitas penekan sistem saraf dari hasil sintesis dilakukan uji dengan hewan percobaan mencit (*Mus Musculus*).

Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa benzoil tiourea dan uji aktivitasnya sebagai penekan sistem saraf pusat. Rancangan sintesis dalam penelitian ini adalah melakukan reaksi asilasi antara gugus  $-\text{NH}_2$  dari tiourea dengan benzoilklorida. Ada beberapa metode reaksi asilasi antara lain metode pencampuran fisik (Reksohadiprojo, 1988), dan metode *Schotten Baumann* dengan menggunakan pelarut tertentu yang dapat melarutkan reaktan.

Senyawa hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan penentuan titik lebur dan kromatografi lapis tipis (KLT). Untuk mengidentifikasi struktur dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS dan inframerah (IR), serta spektrometer massa dan resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$ NMR) kemudian diuji aktivitasnya sebagai penekan saraf pusat.

## 2. Rumusan Masalah

Dari uraian diatas permasalahan yang timbul sebagai berikut :

1. Apakah senyawa Benzoiltiourea dapat disintesis secara reaksi asilasi dan berapakah persentase hasil sintesis yang didapat?
2. Apakah senyawa Benzoiltiourea hasil sintesis mempunyai aktivitas pada sistem saraf mencit putih (*Mus musculus*) ?

## 3. Hipotesis Penelitian

1. Dapat disintesis senyawa Benzoiltiourea dengan reaksi asilasi.
2. Senyawa Benzoiltiourea mempunyai aktivitas pada sistem saraf pusat mencit (*Mus musculus*).

#### **4. Tujuan Penelitian**

1. Mendapatkan senyawa turunan tiourea yang mempunyai aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat pada mencit yaitu benzoiltiourea.
2. Mengetahui efek penekan sistem saraf pusat senyawa benzoiltiourea.

#### **5. Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian diharapkan dihasilkan senyawa baru benzoiltiourea yang mempunyai aktivitas sebagai penekan sistem syaraf pusat yang lebih baik, sehingga dapat digunakan sebagai alternatif calon obat penekan sistem syaraf pusat setelah melalui uji-uji lebih lanjut.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. Tinjauan tentang Obat Penekan Sistem Saraf Pusat

Aktivitas sistem saraf pusat dapat dihambat oleh obat yang disebut sebagai obat penekan sistem saraf pusat. Berdasarkan efek farmakologisnya, penekan sistem saraf pusat dibagi menjadi lima golongan yaitu: anestetik sistemik, sedatif-hipnotik, relaksan pusat, antipsikotik dan antikejang (Siswandono, 1995).

Sedatif adalah senyawa yang menimbulkan sedasi, yaitu suatu keadaan terjadinya penurunan kepekaan terhadap rangsangan dari luar karena adanya penekan sistem saraf pusat yang ringan. Hipnotik atau obat-obat tidur adalah zat-zat yang diberikan pada malam hari dalam dosis terapi dapat mempertinggi keinginan untuk tidur, mempermudah atau menyebabkan tidur. Sedatif digunakan untuk menekan kecemasan yang diakibatkan oleh ketegangan emosi dan tekanan kronik yang disebabkan oleh penyakit atau faktor sosiologis, untuk mengontrol kejang dan untuk menunjang efek anestesi sistemik. Hipnotik digunakan untuk pengobatan gangguan tidur atau insomnia.

Golongan sedatif-hipnotik secara umum bekerja dengan mempengaruhi fungsi pengaktifan retikula, rangsangan pusat tidur dan menghambat fungsi pusat arousal. Pada pemakaian klinis perbedaannya terutama terletak pada waktu yang diperlukan untuk permulaan depresi dan lamanya obat tersebut bekerja.

Beberapa obat sedatif-hipnotik seperti turunan alkohol, aldehida dan karbamat adalah senyawa yang berstruktur tidak khas dan kerjanya dipengaruhi oleh sifat fisika kimia.

Turunan barbiturat dan benzodiazepin merupakan senyawa yang berstruktur khas. Turunan barbiturat bekerja dengan menekan transmisi sinaptik pada sistem pengaktifan di otak dengan cara mengubah permeabilitas membran sel sehingga mengurangi rangsangan sel postsinaptik dan menyebabkan deaktivasi korteks serebral.

Kerja turunan benzodiazepin terutama mengikat reseptor khas di otak dan meningkatkan transmisi sinaptik GABA-nergik (gama-aminobutyric acid) dengan cara meningkatkan pengaliran klorida pada membran postsinaptik dan menurunkan

pergantian norepinefrin, katekolamin, serotonin dan lain-lain aminabiogenik dalam otak.

Obat sedatif-hipnotik yang lain adalah turunan ureida asiklik yang merupakan turunan urea dan asam monokarboksilat. Turunan senyawa ini misalnya bromisolvarum digunakan untuk pengobatan kecemasan dan ketegangan saraf bila turunan barbiturat tidak efektif lagi. Namun penggunaan jangka panjang tidak dianjurkan karena pada in vivo senyawa melepas bromida dan menyebabkan hiperbromida.

Senyawa lainnya sebagai sedatif-hipnotik adalah turunan alkohol, turunan piperidindion dan kuinazolin yang mempunyai struktur berhubungan dengan turunan barbiturat dengan aktivitas yang lebih rendah dibanding turunan benzodiazepin dan barbiturat.

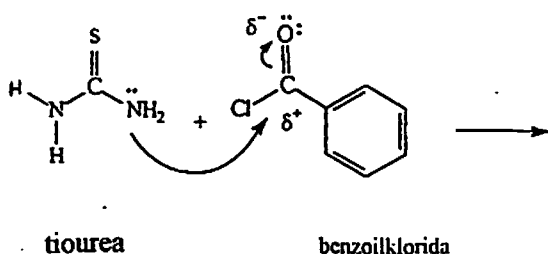
## 2. Tinjauan tentang Reaksi Asilasi

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

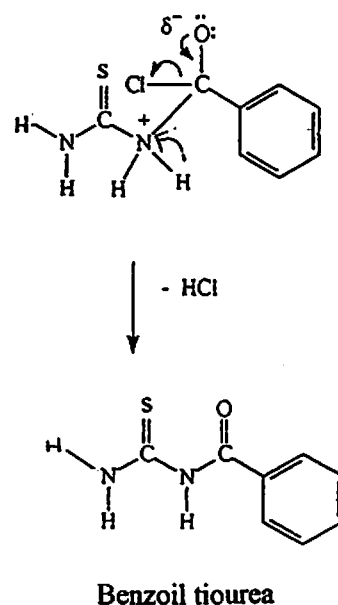
Zat pengasilasi bertindak sebagai elektrofil, sedangkan gugus yang diserang oleh nukleofil adalah atom C dari gugus karbonil.

Mekanisme reaksi asilasi dapat digambarkan sebagai berikut:

Reaksi tahap 1:



Reaksi tahap 2:



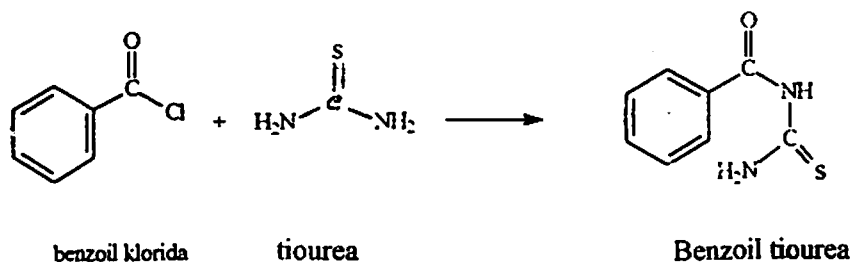
Benzoilasi adalah reaksi antara klorida asam aromatik dengan alkohol, fenol atau senyawa amina. Pada reaksi benzoilasi, atom hidrogen dari gugus hidroksi atau gugus amina primer atau sekunder diganti dengan gugus benzoil ( $C_6H_5C=O$ ). Reaksi benzoilasi mempunyai kelebihan dibanding reaksi asetilasi. Turunan benzoil berbentuk kristal dengan titik lebur yang tinggi dan mempunyai kelarutan yang rendah dalam sebagian besar pelarut. Selain itu turunan benzoil dapat dibuat dalam pelarut yang encer.

Adapun metode untuk melakukan reaksi benzoilasi antara lain metode reaksi *Schotten-Bauman*. Pada reaksi asilasi dengan metode ini, sintesis dilakukan dalam suasana basa, senyawa yang akan disintesis harus larut dalam pelarut yang digunakan. Senyawa amino atau garamnya dilarutkan ke dalam 8-15% larutan NaOH, kemudian ditambahkan 10-15% benzoilklorida setetes demi setetes, campuran diaduk dengan menggunakan magnetic stirer selama beberapa jam. Reaksi benzoilasi berlangsung dengan cepat dan senyawa hasil reaksi dipisahkan serta dimurnikan. NaOH berfungsi untuk menghidrolisis kelebihan benzoilklorida, menghasilkan natrium benzoat dan NaCl yang larut dalam air. Selain NaOH dapat juga digunakan piridina (suatu basa organik). Fungsi basa organik ini tidak hanya untuk menetralkan asam klorida yang dihasilkan tetapi juga untuk mengikat klorida yang dilepas oleh benzoil klorida, terutama piridina yang dapat meningkatkan kemampuan pengasilasi klorida asam.

### 3. Tinjauan tentang sintesis senyawa benzoil tiourea

Pada sintesis suatu senyawa, besar gugus dan sifat-sifat gugus, seperti efek halangan ruang dan efek keelektronegatifan dapat mempengaruhi spontanitas reaksi. Hal lain yang dapat mempengaruhi suatu reaksi sintesis adalah konsentrasi dan sifat reaktan, suhu, tekanan, pengadukan dan adanya katalisator (Fessenden, 1994)

Rancangan sintesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah melakukan reaksi asilasi antara senyawa tiourea dengan senyawa benzoil klorida yang digambarkan sebagai berikut:



Benzoyl klorida dapat diperoleh dengan mereaksikan asam benzoat dengan tionil klorida (SO<sub>2</sub>Cl) (Mc Murry,1984). Benzoyl klorida bersifat sangat reaktif, dengan adanya air dapat berubah kembali menjadi asam karboksilat (asam benzoat) dan dengan adanya alkohol (ROH) dapat membentuk ester (RCOOR').

Benzoyl klorida dapat bereaksi secara cepat dengan senyawa amina primer, sekunder atau tersier membentuk senyawa amida dengan persentase hasil yang cukup baik. Pada umumnya digunakan piridina yang bersifat basa lemah untuk mengikat ion Cl yang dilepas oleh senyawa benzoyl klorida.

#### 4. Tinjauan tentang metode uji aktivitas penekan sistem saraf pusat

Penapisan farmakologi untuk efek sedatif - hipnotik mencakup penghapusan reflek tegak (*righting reflek*) pada hewan coba. Efek farmakologi kebanyakan obat yang diamati berhubungan dengan dosis. Dosis kecil menyebabkan sedasi sedangkan dosis besar menyebabkan hipnotik, dan dosis yang lebih besar lagi menimbulkan anestesi bedah. Dosis hipnotik adalah jumlah yang dapat menghilangkan refleks tegak pada hewan.

Ciri khas sedasi adalah kesadaran tanpa kehilangan sedikitpun reflek tegak. Kesadaran akan terpulihkan secara cepat, rangsang panca indra segera menghasilkan kesadaran sepenuhnya dan kesanggupan berdiri tegak. Hipnotik mempunyai ciri khas hilangnya kemampuan untuk bangun dari reflek tegak untuk sementara waktu (Vida,1995).

Waktu tidur dinyatakan sebagai periode waktu hewan kehilangan refleks tegaknya, yaitu bila ia tidak mempunyai kemampuan untuk menyentuh permukaan diam

dengan seluruh cakarinya dan dapat diletakkan pada sisinya atau punggungnya tanpa segera tegak kembali. Akhir periode tidur adalah saat hewan itu tak lagi rebah pada sisinya atau punggungnya tetapi kembali dengan sendirinya ke posisi tegak yang normal. Lamanya waktu tidur diketahui dengan menghitung interval antar keduanya (Vida, 1995).

Metode lain dengan menggunakan suatu kadar aktivitas, yang mencatat setiap gerakan hewan itu secara fisik. Perbedaan gerakan sekelompok mencit yang disedasi dibandingkan dengan mencit pembanding merupakan ukuran tingkat sedasi.

Metode yang lain menggunakan kandang tempat hewan itu diasingkan dari rangsangan luar. Jika obat itu menurunkan waktu yang diperlukan untuk menimbulkan tidur, zat itu mempunyai efek sedatif. Tingkat sedasi diukur dengan waktu yang diperlukan untuk menyebabkan tidur

Pada uji dengan menggunakan *rotating rod* (batang putar), rangsangan diberikan dalam bentuk putaran pada batang tempat mencit berpijak dengan kecepatan tertentu. Respon yang ditunjukkan oleh hewan berupa kemampuan untuk bertahan pada batang putar selama periode tertentu yang merupakan ukuran respon serta efek sedasi (Vida, 1995).



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **1. Bahan Penelitian**

##### **1.1. Bahan Kimia**

Bahan kimia yang dipergunakan dalam penelitian ini kecuali dinyatakan lain adalah derajat pro analisis :

- Tiourea
- Benzoilklorida
- Lempeng KLT
- Etanol (teknis)
- NaHCO<sub>3</sub>
- Kloroform
- Aseton
- Metanol (teknis)
- Heksana

##### **1.2. Alat :**

Alat-alat yang digunakan adalah alat gelas yang umum di laboratorium kimia dan beberapa alat bantu :

- Spektroskopi UV-Vis Perkin Elmer Lambda E2 201
- Spektroskopi inframerah Jasco FT/IR-5300
- Spektroskopi <sup>1</sup>H NMR Hitachi FT-NMR R-1900
- Fisher Jones Melting Point Apparatus

##### **1.3. Hewan Coba**

Digunakan mencit *Mus musculus* galur Balb/C, jantan, dewasa (umur 2-3 bulan), sehat tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh, dengan berat badan antara 20-30 gram. Sebelum diberi perlakuan, terhadap mencit dilakukan adaptasi dengan lingkungan selama 2 minggu (Thompson, 1990).

## 2. Prosedur Kerja

### 2.1. Sintesis senyawa benzoiltiourea :

Pada gelas piala 200 ml, dilarutkan 0,02 mol tiourea dalam aseton 50 ml. Tambahkan 3 tetes piridina sambil diaduk. Pada suhu kamar, diteteskan larutan benzoil klorida 0,01 mol dalam 20 ml aseton sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan menggunakan stirer. Setelah larutan benzoil klorida habis, biarkan campuran tetap diaduk selama 2,5 jam agar reaksi berjalan sempurna. Hasil reaksi berupa zat kental berwarna putih kekuningan dituang dalam 100 ml aquades sambil diaduk-aduk kemudian saring dengan corong *Buchner*. Padatan dituang dalam 50 ml aquades kemudian ditambah larutan  $\text{NaHCO}_3$  jenuh, diaduk sampai tidak keluar buih, saring dengan corong *Buchner*. Endapan dicuci dengan aquades 50 ml dua kali, kemudian direkristalisasi dengan pelarut aseton - air.

### 2.2. Analisis senyawa benzoil tiourea

#### 2.2.1. Penentuan Titik Lebur

Sedikit zat hasil sintesis dimasukkan ke celah tempat zat pada alat *Fisher John* melting point apparatus, tutup dengan gelas penutup. Tekan tombol pada posisi on. Diamati suhu melelehnya.

#### 2.2.2. Analisis dengan Kromatografi lapis Tipis

Identifikasi senyawa hasil sintesis dengan kromatografi lapis tipis menggunakan:

Fase diam	: Silika gel GF 254
Fase gerak	: Kloroform : metanol ( 6 : 2 )
	Kloroform : aseton : metanol ( 5 : 2 : 3 )
	Kloroform : aseton : etanol ( 5 : 3 : 1 )
Penampak noda	: Lampu UV (254 nm)

#### 2.2.3. Analisis Senyawa hasil Sintesis dengan Spektroskopi

##### 2.2.3.1. Spektroskopi UV-Vis

Sesedikit mungkin sampel dilarutkan dalam etanol, kemudian diperiksa serapannya pada daerah panjang gelombang 200 - 350 nm.

### 2.2.3.2. Spektroskopi infra merah

Sampel kurang lebih 1-2 % digerus bersama KBr dalam mortir sampai halus dan homogen. Campuran ditekan dengan penekan pompa hidrolitik dalam ruang hampa selama 5', sehingga diperoleh pelet transparan. Pelet dimasukkan ke dalam alat spektroskopi infra merah. Diamati serapannya.

### 2.2.3.3. Spektroskopi resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$ NMR)

Sedikit sampel dilarutkan dalam kloroform yang sudah mengandung tetrametilsilin (TMS). Dibuat spektrum resonansi proton pada daerah geseran kimia 0-10 ppm.

## 2.3. Uji aktivitas penekan sistem saraf pusat

Uji aktivitas pada sistem saraf pusat dari benzoiltiourea dilakukan dengan uji tidur dan menentukan  $\text{ED}_{50}$ . Sebagai senyawa pembanding kontrol positif digunakan diazepam.

### Prosedur:

1. Mencit dibagi 7 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 10 ekor mencit. 1 kelompok kontrol, 1 kelompok kontrol positif dan 5 kelompok untuk tiap dosis yang diberikan (50 mg/kgbb, 100 mg/kgbb, 150 mg/kgbb, 200 mg/kgbb dan 300 mg/kgbb).
2. Setiap hewan coba dalam kelompok ditimbang beratnya secara teliti, dan ditandai untuk identifikasi.
3. Dosis senyawa yang akan diinjeksikan disiapkan.
4. Dihitung dosis obat (volume suspensi yang disuntikkan).
5. Senyawa disuntikkan secara intra peritoneal pada sisi sebelah kanan, di bawah kuadran lubang abdominal mencit.
6. Mencit setelah pemberian senyawa, diletakkan pada tempat terbuka. Efek tidur ditetapkan berdasarkan definisi tidur yaitu diam pada posisi merebah selama lebih dari lima menit dan ditandai dengan tonus perut berdetak lemah serta sungut mencit tidak bergerak-gerak.  $\text{ED}_{50}$  ditentukan dengan analisis probit, yang dihitung dengan bantuan komputer program SPSS 10.0 (Turner, 1965; Lien, 1987).

### BAB III

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 1. Sintesis Benzoil tiourea

##### 1.2. Persen hasil sintesis

Hasil sintesis benzoil tiourea memberikan kristal putih kekuningan dan berbau sulfur. Hasil sintesis berkisar antara 13,9 - 15,3 % (Tabel 3.1).

**Tabel 3.1. Data persen hasil sintesis benzoil tiourea**

Replikasi	Bahan awal		Hasil sintesis (Benzoil tiourea)	% Hasil
	Tiourea	Benzoil klorida		
1	1,52 g (0,02 mol)	1,2 ml (0,01 mol)	0,2664 g	14,8
2	1,52 g (0,02 mol)	1,2 ml (0,01 mol)	0,2754 g	15,3
3	1,52 g (0,02 ml)	1,2 ml (0,01 mol)	0,2502 g	13,9

Keterangan :

$$- \% \text{ Hasil} = \frac{\text{Berat hasil sintesis} \times 100\%}{\text{Berat hasil teoritis}}$$

$$- \text{Berat hasil teoritis} = 1,8 \text{ g}$$

#### 2. Uji kemurnian hasil sintesis

Pemeriksaan dengan kromatografi lapis tipis (KLT) terhadap senyawa hasil sintesis benzoil tiourea dengan berbagai eluen (tabel 3.2) menunjukkan hanya terdapat satu noda, dengan penampak noda lampu UV.

**Tabel 3.2. Data kromatografi lapis tipis senyawa hasil sintesis benzoil tiourea**

Eluen	R <sub>f</sub> tiourea	R <sub>f</sub> benzoil tiourea	Warna noda
Kloroform : metanol (3:2)	0,65	0,73	ungu
Kloroform : aseton : metanol (5:2:3)	0,51	0,85	ungu
Kloroform : aseton : etanol (6:3:1)	0,20	0,68	ungu

Pemeriksaan titik leleh menunjukkan bahwa senyawa hasil benzoil tiourea meleleh pada suhu 154 - 156 °C (tabel 3.3), jauh berbeda dengan titik leleh tiourea. Perbedaan titik leleh antar replikasi yang kecil merupakan indikator kemurnian senyawa hasil sintesis.

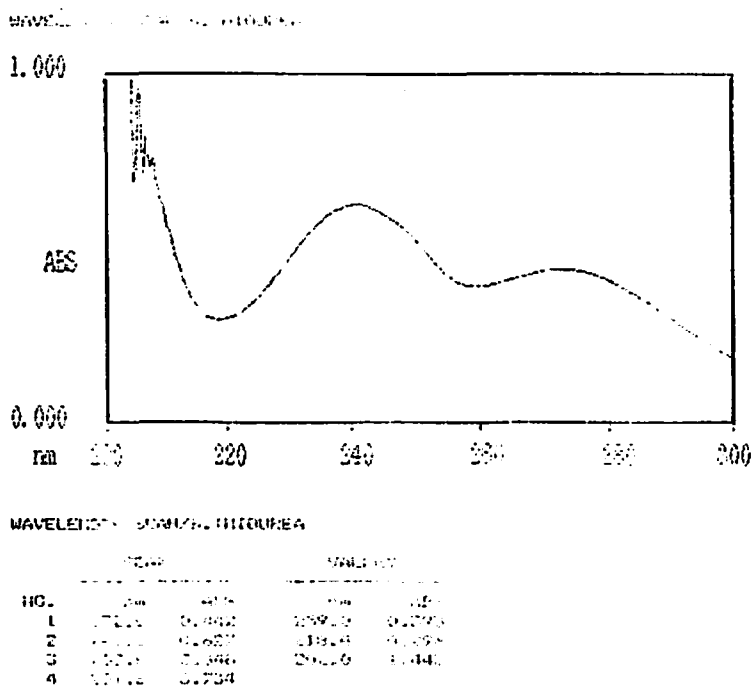
**Tabel 3.3. Titik leleh hasil sintesis benzoil tiourea**

Replikasi	Titik leleh (°C)
1	156
2	154
3	155

**3. Identifikasi hasil sintesis benzoil tiourea**

**3.1. Identifikasi dengan spektrofotometer UV-Vis**

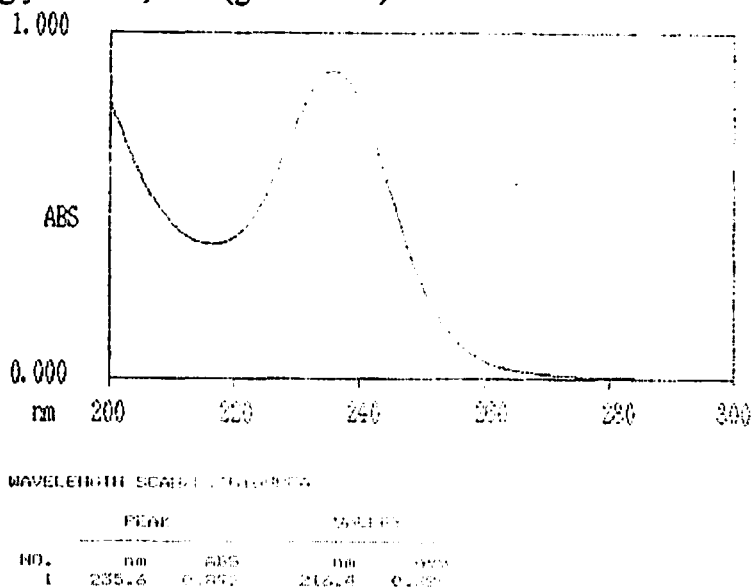
Identifikasi senyawa hasil sintesis dengan spektrofotometer UV-Vis memberikan spektrum pada gambar 3.1. Identifikasi ini bertujuan untuk mengetahui pola spektrum karena adanya pergeseran panjang gelombang dari senyawa hasil sintesis dibandingkan dengan senyawa awal yakni tiourea (gambar 3.2.).



**Gambar 3.1. Spektrum UV-Vis senyawa hasil sintesis benzoil tiourea**

**Pelarut : etanol**

Spektrum benzoil tiourea dalam pelarut etanol (gambar 3.1.) memberikan serapan pada 2 panjang gelombang maksimum yaitu 272,8 nm dan 240,8 nm. Sedangkan pada senyawa awal (tiourea) hanya memberikan serapan pada panjang gelombang yaitu 235,6 nm (gambar 3.2).

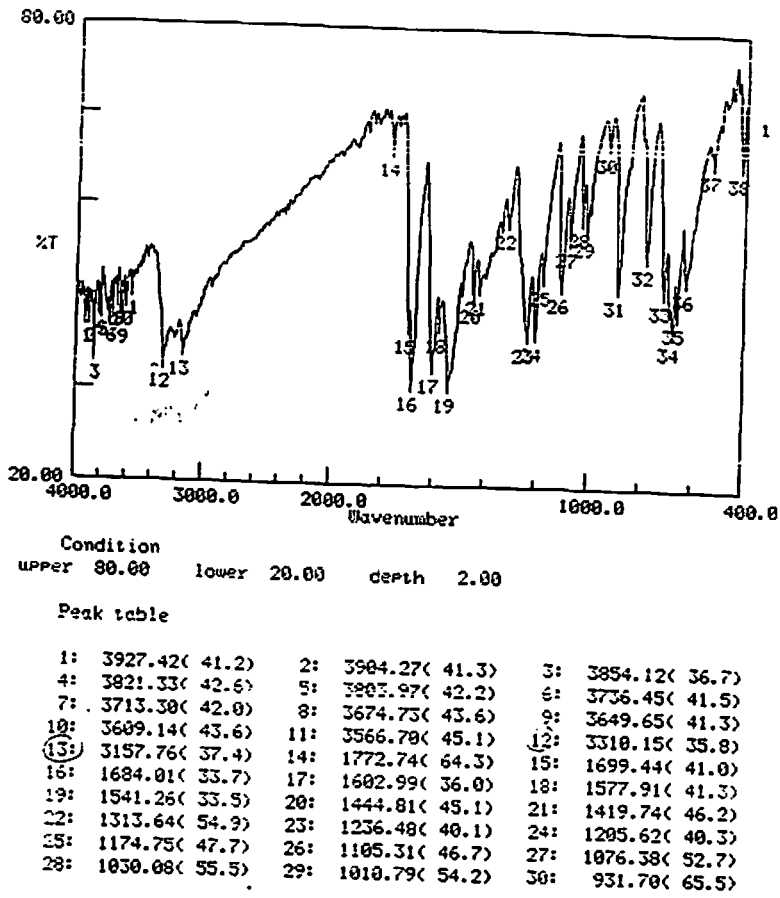


**Gambar 3.2. Spektrum UV-Vis senyawa tiourea**

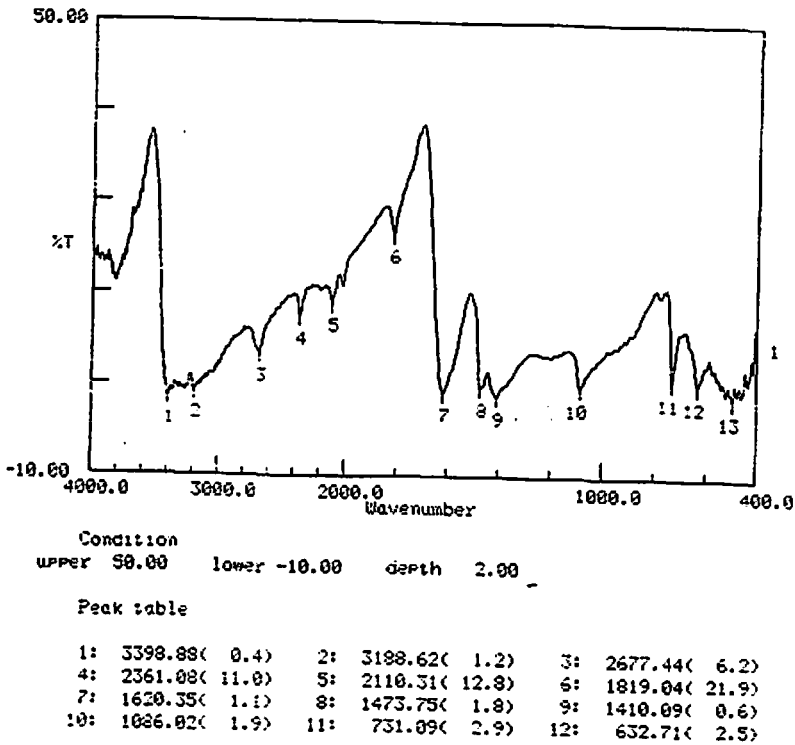
Pelarut : etanol

### 3.2. Identifikasi hasil sintesis dengan spektroskopi FT-IR

Identifikasi dengan spektroskopi inframerah bertujuan untuk mengetahui gugus-gugus fungsi pada senyawa hasil sintesis. Hasil analisis memberikan spektrum seperti tercantum pada Gambar 3.3. Spektrum ini menunjukkan pola yang berbeda dengan spektrum bahan awal yakni tiourea (Gambar 3.4.).



Gambar 3.3. Spektrum FT-IR benzoil tiourea (dalam pelet KBr)

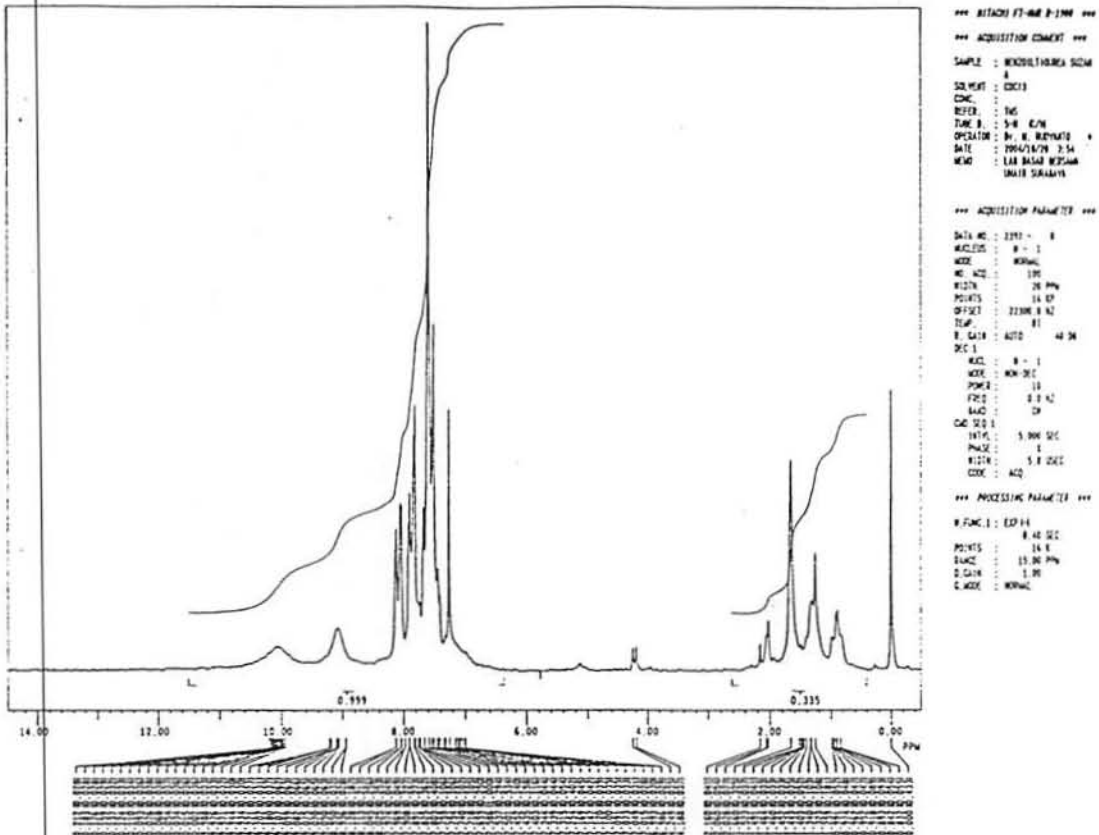


Gambar 3.4. Spektrum FT-IR senyawa awal tiourea (dalam pelet KBr)



### 3.3. Identifikasi hasil sintesis dengan spektroskopi resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$ NMR)

Identifikasi senyawa hasil sintesis dengan spektroskopi resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$  NMR) memberikan spektrum seperti pada gambar 3.5. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui intensitas, jumlah dan posisi puncak proton (atom H) yang terdapat pada senyawa hasil sintesis.



Gambar 3.5. Spektrum resonansi magnet inti ( $^1\text{H}$  NMR) benzoil tiourea

Alat : Spektroskopi Hitachi FT-NMR R-1900

### 4. Hasil uji aktivitas penekan sistem saraf pusat

Pengamatan uji aktivitas efek tidur dari senyawa benzoil tiourea secara intra peritoneal dengan dosis 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb, 150 mg/kg bb, 200 mg/kg bb dan 300 mg/kg bb. Hasil pengamatan uji efek tidur dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4. Hasil pengamatan uji aktivitas efek tidur

Mencit	Efek tidur						
	Benzoil thiourea (mg/kg bb)					kontrol positif (diazepam) 15 mg/kg bb	CMC Na 0,5 %
	50	100	150	200	300		
1	-	-	+	+	+	+	-
2	-	+	-	-	+	+	-
3	-	-	+	+	+	+	-
4	+	-	+	+	+	+	-
5	-	+	-	+	+	+	-
6	-	-	-	+	+	+	-
7	-	-	-	+	+	+	-
8	-	+	÷	-	+	+	-
9	-	-	÷	+	+	+	-
10	+	-	-	-	+	+	-

Keterangan :

Tidur + : bila mencit diam tidak bergerak selama  $\geq 5'$ .

## 5. Analisis data

Dari hasil analisis probit menggunakan program SPSS 10,0 maka didapatkan hasil dimana didapatkan  $ED_{50}$  benzoil tiourea pada mencit secara intra peritoneal untuk uji efek tidur yaitu dosis 141 mg/kg bb (lampiran 1 dan 2).

## 6. Pembahasan

Pada sintesis benzoil tiourea dilakukan reaksi asilasi antara salah satu gugus  $-NH_2$  dari tiourea dengan gugus benzoil dari benzoil klorida. Tiourea mengandung dua gugus  $-NH_2$ , secara teoritis ke dua gugus tersebut dapat bereaksi dengan benzoil klorida. Pada reaksi asilasi antara benzoil klorida dengan tiourea, hasil sintesis menunjukkan bahwa hanya satu gugus  $-NH_2$  saja yang bereaksi. Hal tersebut disebabkan adanya pengaruh halangan ruang gugus fenil, sehingga menghalangi reaksi lebih lanjut terhadap gugus  $-NH_2$  yang lain dan juga diatasi dengan jumlah mol tiourea dibuat berlebih yaitu dua kali jumlah mol benzoil klorida.

Pada reaksi diatas dibebaskan HCl yang dapat mengganggu jalannya reaksi, karena dapat memecah gugus amida dari senyawa hasil reaksi. Hal tersebut dapat diatasi

dengan penambahan dua ekivalen senyawa tiourea, satu ekivalen tiourea akan bereaksi dengan benzoil klorida, sedang satu ekivalen lainnya bereaksi dengan HCl yang dibebaskan (Mc Murry,1984; Fessenden,1995). Penambahan piridina ditujukan untuk mengikat HCl yang dilepas oleh benzoil klorida dan sebagai katalis, sehingga meningkatkan kereaktifan klorida asam tersebut. Setelah reaksi asilasi ditambahkan 100 ml aquades untuk menghilangkan tiourea yang tidak bereaksi, kemudian dipisahkan dengan corong *Buchner*. Fase padat yang didapat ditambahkan 50 ml aquades kemudian ditetesi larutan  $\text{NaHCO}_3$  jenuh sampai tidak keluar buih. Hal ini ditujukan untuk menghilangkan hasil samping yang terbentuk yaitu asam benzoat. Dengan penambahan larutan natrium bikarbonat jenuh akan terbentuk natrium benzoat yang larut air, kemudian dipisahkan dengan corong *Buchner* dan dicuci dengan aquades 50 ml dua kali. Rekristalisasi dilakukan dengan pelarut campuran aseton-air.

Hasil reaksi asilasi dengan metode *Schotten Baumann* memberikan persentase hasil berkisar antara 13,8 - 15,3 % (tabel 3.1). Persentase hasil yang relatif kecil perlu dilakukan optimasi metode untuk mendapatkan hasil reaksi yang lebih besar. Didapatkannya persen hasil yang kecil diduga aseton yang digunakan sebagai pelarut masih mengandung sedikit air, meskipun sebelum digunakan aseton tersebut direndam dahulu dalam  $\text{CuSO}_4$  anhidrat semalam. Senyawa hasil sintesis diuji dengan kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan tiga macam eluen yaitu campuran kloroform: metanol ( 3 : 2 ), kloroform : aseton : metanol ( 5 : 2 : 3 ) dan kloroform : aseton : etanol ( 6 : 3 : 1 ). Hasil KLT dengan penampak noda lampu UV (254 nm) menunjukkan bahwa pada berbagai fase gerak tersebut hanya terdapat satu noda (tabel 3.2). Hasil uji penentuan titik lebur (tabel 3.3) antar replikasi dari senyawa benzoil tiourea menunjukkan perbedaan yang kecil (1-2 °C), merupakan indikator kemurnian senyawa hasil sintesis.

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, infra merah dan spektroskopi  $^1\text{H}$ NMR. Dari spektrum UV-Vis senyawa benzoil tiourea dalam pelarut etanol (gambar 3.1.) memberikan serapan pada 2 panjang gelombang maksimum yaitu 272,8 nm dan 240,8 nm. Sedangkan pada senyawa awal (tiourea) hanya memberikan serapan pada 1 panjang gelombang yaitu 235,6 nm. Karena senyawa pereaksi benzoil klorida tidak stabil/sangat reaktif, maka sebagai pembanding senyawa awal digunakan asam benzoat yang merupakan hasil samping

reaksi. Ternyata spektra hasil reaksi juga berbeda serapannya dengan asam benzoat yang memberikan serapan maksimum pada satu panjang gelombang yaitu 227 nm (lampiran 3). Hal ini menunjukkan senyawa hasil sintesis berbeda dengan senyawa awal. Munculnya perbedaan serapan pada panjang gelombang ini disebabkan adanya pengaruh perubahan gugus fungsi yang berupa gugus kromofor atau auksokrom, sehingga terjadi perbedaan perpindahan elektron yaitu dari  $\pi \rightarrow \pi^*$  dan  $n \rightarrow \pi^*$  pada senyawa hasil reaksi (Silverstein, 1981).

Perubahan gugus pada senyawa tiourea menjadi benzoil tiourea dapat dibuktikan dengan hasil spektrum infra merah senyawa awal (tiourea) berbeda dengan spektrum senyawa hasil sintesis. Pada spektrum senyawa hasil sintesis terdapat puncak pada bilangan gelombang 1684 nm menunjukkan adanya gugus amida ( $R-NH-C=O$ ), dan munculnya puncak pada 1445 nm menunjukkan adanya gugus  $C=C$  aromatis (Silverstein, 1981).

Berdasarkan spektrum  $^1H$ NMR senyawa hasil reaksi muncul puncak multiplet pada geseran kimia 7-8 ppm yang menunjukkan adanya proton  $ArH$ , juga pada geseran kimia 8,9 ppm yang menunjukkan adanya proton  $-NH-$  dan  $-NH_2$  (Silverstein, 1981). Dari hasil identifikasi dapat dikatakan senyawa hasil sintesis identik dengan benzoil tiourea.

Dalam penelitian ini uji aktivitas pada sistem saraf pusat senyawa benzoil tiourea dilakukan dengan uji efek tidur/sedasi. Dimana mencit yang tertidur minimal selama 5' dianggap memberikan efek positif tidur. Sebagai hewan coba dipilih mencit putih (*Mus musculus*) galur Blab/C, oleh karena kemudahan untuk mendapatkan dan murah harganya.

Pada uji efek tidur digunakan dosis 50, 100, 150, 200 dan 300 mg/kg bb. Sebagai senyawa kontrol positif digunakan diazepam. Hasil uji aktivitas benzoil tiourea dengan uji efek tidur pada dosis yang diberikan semuanya memberikan efek tidur positif dan hasil perhitungan dengan program SPSS 10.0 analisis probit menunjukkan  $ED_{50} = 141$  mg/kg bb untuk efek tidur secara intra peritoneal.

Dari hasil uji aktivitas di atas dapat dikatakan bahwa senyawa benzoil tiourea mempunyai prospek untuk dijadikan calon obat karena menunjukkan efek pada sistem saraf pusat, sehingga perlu penelitian lebih lanjut untuk diuji toksisitas akut dan kronis,

serta uji farmakologis lanjut untuk menentukan apakah efek tersebut berupa efek relaksan pusat, anti kejang atau efek transquilizer.

## BAB IV

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 1. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Senyawa benzoil tiourea dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara senyawa tiourea dan benzoil klorida serta didapatkan persentase hasil berkisar antara 13,9 - 15,3 %.
2. Senyawa benzoil tiourea mempunyai aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat berupa efek tidur pada mencit (*Mus musculus*) dengan  $ED_{50} = 141$  mg/kg bb.

#### 2. SARAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disarankan :

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dari senyawa benzoil tiourea untuk aktivitas penekan sistem saraf pusat yang lain seperti aktivitas relaksan otot rangka karena pada dosis terkecil yang telah dilakukan (50 mg/kgbb) masih menimbulkan efek tidur.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, A. N., 2002, Uji Aktivitas Sedatif Hipnotik dan Uji Aktivitas Potensiasi Senyawa 1,3-dibenzoilurea pada Mencit (*Mus musculus*), Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Creswell, JC., OA Runquist, MM Campbell, 1982, Analisis Spektrum Senyawa Organic, Edisi kedua, Terj. Padmawinata K dan I Soediro, Penerbit ITB Bandung, hal 45-58, 78-93, 181-284, 246-335.
- Furniss BS, et al, 1978, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry : Including Qualitatif Analysis, 4<sup>th</sup> Edition, London : The English Language Book Society and Longman Group Ltd, pp1 103.
- Guyton, Arthur C, MD., 1994, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Terj. dr Ken Ariata Tengadi, DKK, Edisis ketujuh, Bagian dua, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal 249, 408-41
- Hayun, Sugianto, Reksohadiprojo, MS., 1996, Studi Hubungan Lipofilitas-Aktivitas Koleretika Siklovalum dan Tiga Analognya yang Lebih Lipofil, Laporan Penelitian Berkala Pasca Sarjana UGM, Seri C, Kelompok Ilmu Kesehatan, Ilmu Teknik dan Sains, Jilid 9 (1C), hal 41-47.
- Hardman, HP., Limbird, LE., Gilman, AG., 1996, Goodman and Gilman's Pharmacological Basic of Therapeutic, 9<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill, pp 361.
- Ismail, Reksohadiprojo, sugiyanto, 1997, Penetapan Log P dan Uji Aktivitas Analog Himekromon (Hime I-IV), Laporan Berkala Penelitian Pasca Sarjana UGM, Seri C, Kelompok Ilmu Kesehatan, Jilid 10 (2C), hal 166.
- Katzung, Bertram. G., A Lange Medical Book, Basic and Clinical Pharmacology, 6<sup>th</sup> Edition, Prentice-hall International Inc, pp 339-340.
- Lien, EJ, 1987, SAR : Side Effects and Drug Design, Medicinal Research, Vol. 11, Marcel Dekker Inc, New York, pp 43-50, 102-111.
- Maramis, W.F, 1994, Catatan Ilmu Kedokteran Jiwa, Airlangga University Press, Surabaya, hal. 89, 451-452.
- Mc Murry, John, 1984, Organic Chemistry, Brooks/Cole Publishing Company, Monterey, California, pp 780.
- Pavia DL, GM Lampman, GS Kriz, 1996, Introduction to Spectroscopy, 2<sup>th</sup> Edition, Saunders Golden Sunburst Series, Forth Worth, Philadelphia, San Diego.



- Reksohadiprojo, S, 1988, **Synthesis of Isovaleryl Urea : A Sedative Hipnotic Compound from Isovaleric Acid**, Research Report UGM, pp 134, 145-152.
- Shargel, L., Andrew, BC. Yu., 1988, **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan**, Terj Fasich, Syamsiah, S., Edisi kedua, Airlangga University Press, Surabaya, hal 86-87.
- Silverstein, RM., Bassler, GC., Morrill, TC., 1981, **Spectrometric Identification of Organic Compound**, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons Inc, New York, pp 95, 181-189, 305.
- Singh, P.R., Gupta, D.S., Bajpay K.S, 1980, **Experimental Organic Chemistry**, 1<sup>st</sup> ed, Tata Mc Graw-Hill Publishing Company Limited, New Delhi, pp 10-13
- Siswandono, 1998, **Sintesis Senyawa Baru Turunan Asil dan Benzoil-N-Urea untuk Optimasi Aktivitas penekan Sistem saraf Pusat**, Laporan Riset Unggulan Terpadu VI(1), hal 8-36.
- Siswandono, Soekardjo, B., 1995, **Kimia Medisinal**, Airlangga University Press, Surabaya, hal 472-488.
- Siswandono, Soekardjo, B., 1998, **Prinsip-prinsip Rancangan Obat**, Airlangga University Press, Surabaya, hal 102-103.
- Solomon, TW Graham, 1996, **Organic Chemistry**, 6<sup>th</sup> Edition, John Wiley and Sons Inc, Canada, pp 835.
- Tan , Kirana Rahardja , 1986, **Obat-obat Penting, Khasiat dan Penggunaannya**, Edisi ketiga, Cetakan keempat, Jakarta, hal 247-248.
- Thompson, EB., **Drug Bioscreening, Fundamental of Drug Evaluation Techniques In Pharmacology**, Graceway Publishing Company Inc, New York, pp 23, 41-42, 67-83.
- Thompson, EB., 1990, **Drug Bioscreening, Drug Evaluation Technique In Pharmacology**, Department of Pharmacodynamics, College Pharmacy, The University of Illionis, New York, pp 3-11, 49-50.
- Turner, RA., 1965, **Screening Methods In Pharmacology**, Academic Press, New York, London, pp 69-99.
- Vida, Julius A, 1995, **Depresan Sistem Saraf Pusat : Sedativa-Hipnotika**, dalam Foye, WO., **Prinsip-prinsip Kimia Medisinal**, Terj. Rasyid, R, Jilid I,

Edisi kedua, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, hal 280, 293-294, 299-230.

Wolff, Manfred, E., 1996, **Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery**, Vol.3, Therapeutic Agents, 5<sup>th</sup> Edition A Wiley Interscience Publication, pp 108-109.

Lampiran1

Perhitungan ED<sub>50</sub> aktivitas efek tidur Senyawa Benzoi liourea

DATA Information

5 unweighted cases accepted.  
 0 cases rejected because of missing data.  
 0 cases are in the control group.

MODEL Information

ONLY Normal Sigmoid is requested.

\* \* \* \* \* P R O B I T   A N A L Y S I S \* \* \* \* \*

Parameter estimates converged after 12 iterations.  
 Optimal solution found.

Parameter Estimates (PROBIT model: (PROBIT(p)) = Intercept + BX):

	Regression Coeff.	Standard Error	Coeff./S.E.
DOSIS	.01142	.00309	3.69886
Intercept		Standard Error	Intercept/S.E.
	-1.61403	.47878	-3.37116

Pearson Goodness-of-Fit Chi Square = .775    DF = 3    P = .855

Since Goodness-of-Fit Chi square is NOT significant, no heterogeneity factor is used in the calculation of confidence limits.

Observed and Expected Frequencies

DOSIS	Number of Subjects	Observed Responses	Expected Responses	Residual	Prob
50.00	10.0	2.0	1.484	.516	.14843
100.00	10.0	3.0	3.183	-.183	.31833
150.00	10.0	5.0	5.392	-.392	.53922
200.00	10.0	7.0	7.483	-.483	.74835
300.00	10.0	10.0	9.649	.351	.96493

Lampiran 2

## PROFIT ANALYSIS

Confidence Limits for Effective DOSIS

Prob	DOSIS	95% Confidence Limits	
		Lower	Upper
.01	-62.39301	-296.35195	13.43366
.02	-38.51567	-246.28671	29.76685
.03	-23.36627	-214.62375	40.23158
.04	-11.96998	-190.87245	48.17129
.05	-2.69095	-171.60475	54.68179
.06	5.19029	-155.24849	60.26682
.07	12.10849	-140.94549	65.20205
.08	19.30291	-128.17354	69.65583
.09	23.93649	-116.59017	73.73819
.10	29.12220	-105.95814	77.52667
.15	50.59246	-62.33393	93.60726
.20	67.65633	-28.30418	107.02899
.25	82.29562	.19154	119.24241
.30	95.44215	24.97089	131.02113
.35	107.62437	46.96335	142.90517
.40	119.18411	66.66949	155.34451
.45	130.36829	84.37467	168.74047
.50	<b>141.37515</b>	<b>100.28608</b>	<b>183.43708</b>
.55	152.38200	114.63120	199.69999
.60	163.56618	127.70672	217.72560
.65	175.12592	139.87555	237.70226
.70	187.30814	151.54294	259.91137
.75	200.45467	163.15300	284.85937
.80	215.09396	175.23620	313.48531
.85	232.15784	188.55654	347.61645
.90	253.62809	204.55605	391.32173
.91	258.81381	208.33006	401.96824
.92	264.44738	212.39857	413.56567
.93	270.64180	216.83842	426.35135
.94	277.56000	221.76016	440.66784
.95	285.45024	227.33180	457.03748
.96	294.72026	233.82881	476.31867
.97	306.11656	241.75464	500.08385
.98	321.26597	252.20447	531.76171
.99	345.14330	268.52010	581.84452

