Arsip Perpustakaan Unair - Repository Unair

KIMIA ORGANIK SEBAGAI DASAR PEMAHAMAN SENYAWA OBAT

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam bidang Ilmu Kimia Organik
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu, tanggal 29 April 2006

RSITAS
NGGA
-2
51/10
id

Oleh

TUTUK BUDIATI

151/10

CHEMISTRY, ORGANIC

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

KIMIA ORGANIK SEBAGAI DASAR PEMAHAMAN SENYAWA OBAT

FK
KKB
PG.151/10
Bud
K-3

094906111

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam bidang Ilmu Kimia Organik
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu, tanggal 29 April 2006

Oleh

0949 06 111

TUTUK BUDIATI

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

09990 6111

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Yang terhormat,
Saudara Ketua dan Anggota Dewan Penyantun Universitas Airlangga,
Saudara Ketua dan Anggota Senat Akademik Universitas Airlangga,
Saudara Rektor dan Pembantu Rektor Universitas Airlangga,
Saudara Pimpinan Fakultas, dan Pimpinan Lembaga di lingkungan Universitas Airlangga,
Para teman sejawat dan segenap Sivitas Akademika Universitas Airlangga, para mahasiswa dan
Para Undangan serta Hadirin sekalian yang saya muliakan.

Salam sejahtera,

Pada kesempatan yang berbahagia ini perkenankan saya mengawali pidato pengukuhan dengan lebih dahulu memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Pengasih yang telah melimpahkan rahmat-Nya sehingga kita semua dapat hadir, berkumpul bersama dalam keadaan sehat wal'afiat pada acara pengukuhan saya sebagai Guru Besar dalam Ilmu Kimia Organik, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Perkenankan saya pada hari yang berbahagia ini menyampaikan pandangan saya mengenai,

KIMIA ORGANIK SEBAGAI DASAR PEMAHAMAN SENYAWA OBAT

Hadirin yang saya muliakan,

Mengawali orasi ini perkenankan saya untuk menjelaskan pengertian tentang senyawa organik. Kimia Oganik pada awalnya didefinisikan sebagai ilmu Kimia yang mengkaji senyawa yang berasal dari proses biologis. Kemudian pendapat ini digugurkan oleh Friedrich Wohler pada tahun 1828 dengan berhasil disintesis

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

ureum di laboratorium dan disusul dengan sintesis asam cuka oleh Kolbe pada tahun 1845. Hasil sintesis senyawa kimia tersebut ternyata sama dengan ureum dan asam cuka yang diperoleh dari alam. Oleh karena itu, untuk selanjutnya perkembangan Kimia Organik ditujukan pada studi tentang senyawa kimia yang mengandung unsur karbon (C). Molekul senyawa organik terdiri dari rangkaian atom-atom karbon melalui ikatan tunggal (C-sp^3), ikatan rangkap dua (C-sp^2), atau ikatan rangkap tiga (C-sp). Selain itu masih terdapat gugus fungsi pada molekul organik. Karena bentuk hibridisasi atom karbon berbeda, demikian juga struktur gugus fungsinya, maka dapat digambarkan struktur ruang dari suatu molekul organik. Pertukaran posisi antar dua gugus saja sudah akan membentuk senyawa yang berbeda. Semuanya ini akan menentukan sifat fisika molekul organik, misalnya kepolaran atau kelarutannya, selain itu juga akan mempengaruhi sifat kimianya. Gugus fungsi pada molekul organik akan bereaksi dengan gugus fungsi lain melalui aturan-aturan tertentu.

Ilmu-ilmu Kefarmasian mengkaji senyawa obat dari berbagai aspek, baik aspek farmakologis maupun aspek kimiawinya. Lebih dari 90% senyawa obat yang dikenal saat ini merupakan senyawa organik. Molekul senyawa obat juga merupakan rangkaian atom karbon beserta gugus fungsi yang terdapat padanya yang akan membentuk struktur ruang tertentu. Karenanya berdasarkan struktur senyawa obat, dapat diperkirakan sifat fisika dan kimia dari senyawa obat tersebut. Reaksi-reaksi kimia yang terjadi pada senyawa obat dengan struktur rumit, pada dasarnya berlangsung menurut aturan keberadaan gugus fungsi pada molekul organik yang sederhana. Kimia Organik sangat berperan pada aspek kimiawi dari senyawa obat, meliputi cara analisis, aktivitas biologis, metabolisme, cara sintesis, maupun pengembangan senyawa obat baru.

 Perpustakaan Universitas Airlangga

Dalam perjalanan senyawa obat, proses analisis ditujukan baik terhadap senyawanya sendiri maupun terhadap hasil urainya (metabolit) dalam cairan tubuh. Analisis senyawa obat meliputi analisis secara kuantitatif maupun kualitatif.

Analisis secara kuantitatif atau lebih dikenal dengan penetapan kadar, pada awalnya dapat dilakukan secara titrimetri. Perkembangan yang pesat dari senyawa obat baru menggeser cara titrimetri ke arah metode spektrofotometri atau menggunakan metode kromatografi (yaitu secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi atau secara kromatografi gas). Pada kedua metode yang disebut terakhir, pemilihan metode dilakukan dengan mempertimbangkan struktur molekul senyawa obat. Sifat fisika yang diperlukan pada pemisahan dengan metode kromatografi berdasarkan perbedaan kepolaran komponen penyusun suatu campuran.

Analisis secara spektrofotometri UV-Vis dapat dilakukan pada molekul yang mengandung sistem terkonyugasi. Oleh pengaruh sinar UV atau sinar tampak akan mengalami transisi elektron pada sistem terkonyugasi yang teramati pada panjang gelombang tertentu. Besarnya energi yang diserap sebanding dengan konsentrasi senyawa yang diukur.

Pada awal pendidikan farmasi di Indonesia, senyawa obat yang beredar masih terbatas jumlahnya sehingga masih dapat dilakukan analisis kualitatif berdasarkan terjadinya warna atau pembentukan kristal spesifik bila terhadap senyawa obat ditambahkan pereaksi tertentu. Adanya penemuan senyawa obat baru yang begitu pesat mengakibat-kan cara uji kualitatif sederhana tadi mulai ditinggalkan. Analisis kualitatif senyawa obat dilakukan berdasarkan strukturnya, yaitu secara spektrofotometri UV-Vis, spektrofotometri IR, spektroskopi NMR (^{1}H dan ^{13}C), serta spektroskopi massa.

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Dari data spektrum UV-Vis dapat diketahui keberadaan sistem terkonyugasi. Makin panjang bentuk terkonyugasinya, energi sinar UV-Vis yang diperlukan untuk terjadinya transisi elektron makin kecil sehingga akan teramati pada panjang gelombang yang makin besar.

Pada analisis secara spektrofotometri-IR, energi sinar IR tidak sebesar energi sinar UV-Vis sehingga tidak dapat terjadi transisi elektron tetapi energi itu masih cukup untuk mempengaruhi kekuatan ikatan antar atom. Spektrum IR memberikan data adanya gugus fungsi tertentu pada molekul senyawa obat.

Analisis secara spektrometri NMR menekankan pengaruh energi yang diberikan dalam bentuk radiasi elektromagnetik (gelombang radio) terhadap orientasi momen medan magnetik inti (^{1}H dan ^{13}C) yang berada dalam medan magnet luar yang kuat. Pengaruh lingkungan kimia (disebabkan adanya gugus-gugus tertentu) yang berbeda akan menghasilkan respons yang berbeda pula.

Dari data spektrum massa akan diketahui massa molekul senyawa obat serta fragmen-fragmen yang terbentuk karena molekul dibombardir dengan elektron berenergi tinggi; dapat juga dengan cara lain. Fragmentasi molekul terjadi mengikuti pola umum pada reaksi-reaksi organik.

Dengan menggabungkan data keempat macam spektra tersebut, dapat ditentukan rumus struktur suatu senyawa obat.

Hadirin yang saya muliakan,

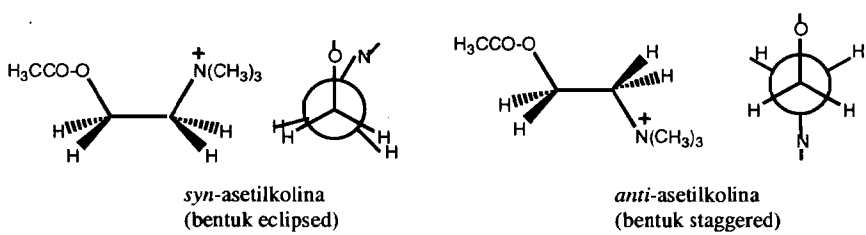
Aktivitas biologis senyawa obat

Apabila senyawa obat berinteraksi dengan reseptor, maka timbul aktivitas biologis yang akan teramati sebagai efek klinis. Reseptor adalah area spesifik dari protein atau glikoprotein

ABLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

tertentu yang terbenam pada membran selular atau pada inti dari sel yang hidup. Interaksi antara senyawa obat dan reseptor dapat digambarkan seperti interaksi antara gembok dan anak kunci. Apabila semua tonjolan dan lekukan pada anak kunci tepat sama dengan lekukan dan tonjolan pada gembok, maka anak kunci dapat diputar dan gembok terkunci. Sebaliknya, adanya satu saja tonjolan atau lekukan pada anak kunci yang tidak sesuai dengan gembok, maka anak kunci tidak dapat digerakkan. Supaya mempunyai aktivitas biologis, molekul senyawa obat harus mempunyai struktur ruang yang *rigid* (kaku dan tidak berubah). Ada dua hal yang berperan pada struktur ruang dari molekul senyawa obat, yaitu **konformasi** dan **konfigurasi.**

Konformasi adalah perbedaan susunan atom dalam ruang yang disebabkan oleh adanya *rotasi bebas* (berputar pada sumbu ikatan) pada ikatan tunggal C-C. Terdapat dua macam konformasi, disebut bentuk *staggered* bila semua gugus yang terikat oleh dua atom karbon berurutan tidak ada yang berimpit. Sebaliknya bila semua gugus berimpit disebut bentuk *eclipsed*. Adanya konformasi yang berbeda menyebabkan senyawa obat dapat mempunyai aktivitas yang berbeda pula. Contohnya, asetilkolina menunjukkan dua aktivitas yang berbeda; yaitu aktivitas muskarinik dan nikotinik. Menurut Archer dan Schueler (1960), aktivitas muskarinik disebabkan oleh konformasi *anti* atau staggered, sedangkan konformasi *syn* atau eclipsed akan berinteraksi dengan reseptor nikotinik.



syn-asetilkolina (bentuk eclipsed)

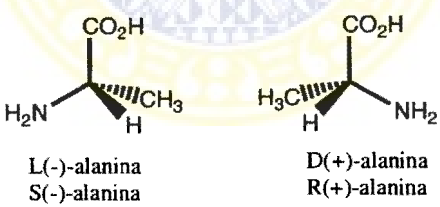
anti-asetilkolina (bentuk staggered)

Gambar 1. Konformasi dari asetilkolina.

ABEN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Konfigurasi adalah perbedaan susunan atom dalam ruang yang disebabkan oleh hambatan rotasi bebas C-C atau adanya suatu pusat kiral. Pusat kiral adalah atom karbon yang mengikat empat gugus berbeda. Konfigurasi mengakibatkan terdapatnya macam-macam stereoisomer (= isomer ruang); yaitu isomer geometri dan isomer optis. Stereoisomer adalah molekul dengan rumus molekul sama, tetapi berbeda pada susunan atom dalam ruang. Perbedaan susunan atom yang disebabkan oleh adanya ikatan rangkap dua antar atom karbon, atau bila rantai karbon membentuk cincin disebut isomer geometris. Bila perbedaan susunan atom disebabkan oleh adanya pusat kiral, akan membentuk isomer optis.

Pada molekul yang mempunyai pusat kiral, akan terdapat lebih dari satu stereoisomer. Sebagai contoh, D-alanina dan L-alanina merupakan dua senyawa yang berbeda yang disebabkan perbedaan letak atom H dan gugus $-NH_2$. Sepasang enansiomer (stereoisomer yang saling merupakan bayangan cermin) dinyatakan dengan D/L; R/S; atau (+)/(-). Contoh sederhana benda kiral adalah tangan; tangan kiri dan tangan kanan bentuknya sama tetapi tidak identik. Keduanya saling merupakan bayangan cermin.

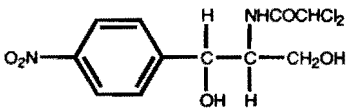


Gambar 2. Sepasang enansiomer dari alanina.

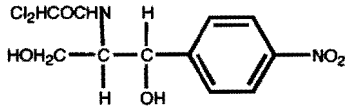
Karena setiap stereoisomer mempunyai struktur ruang yang berbeda, sering kali masing-masing stereoisomer mempunyai aktivitas biologis dan potensi yang berbeda pula. Sebagai contoh adalah kloramfenikol, suatu antibiotika berspektrum luas. Kloramfenikol pertama kali diisolasi dari mikroorganisme

Streptomyces venezuelae oleh Erlich dkk. pada tahun 1947. Pada struktur kloramfenikol terdapat dua buah pusat kiral sehingga mempunyai empat bentuk stereoisomer. Meskipun demikian, hanya satu bentuk yang aktif yaitu D(-)-*treo*-kloramfenikol. Bentuk isomer lainnya tidak mempunyai aktivitas antibiotika.

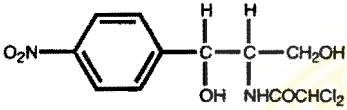
ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga



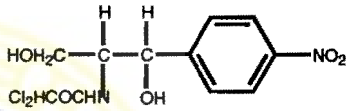
D(-)-treo-kloamfenikol
(aktif)



L(+)-treo-kloamfenikol
(tidak aktif)



D-eritro-kloamfenikol
(tidak aktif)



L-eritro-kloamfenikol
(tidak aktif)

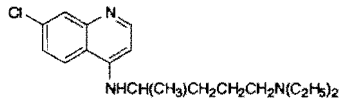
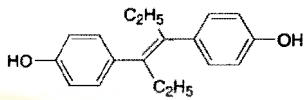
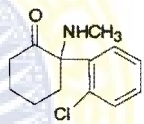
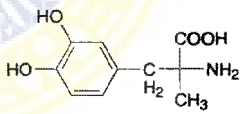
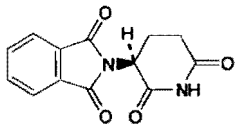
Gambar 3. Empat struktur stereoisomer kloramfenikol.

Beberapa contoh pengaruh stereoisomer terhadap aktivitas biologis senyawa obat terlihat pada tabel 1.

Thalidomide yang pada tahun 60-an sering diberikan pada ibu hamil untuk menghilangkan *morning sickness* ternyata mempunyai efek teratogenik pada bayi yang dikandung. Karenanya penggunaan thalidomide dilarang. Dari penelitian yang dilakukan terhadap thalidomide, ternyata senyawa obat tersebut mempunyai dua bentuk stereoisomer, isomer S- dan isomer R-. Isomer R- memang hanya menunjukkan efek sedatif saja, tetapi isomer S- selain efek sedatif juga mempunyai efek samping teratogenik. Pada proses sintesis thalidomide, yang pada strukturnya terdapat pusat kiral, akan terbentuk campuran kedua isomer yang merupakan sepasang enansiomer. Pada masa itu belum ditemukan cara untuk memisahkan sepasang enansiomer yang mempunyai sifat fisika dan

Tabel 1. Hubungan stereoisomer senyawa obat dan aktivitas

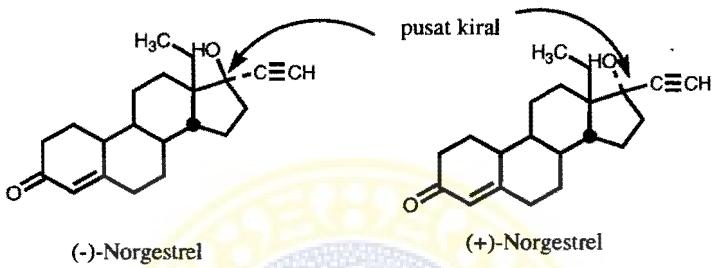
ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Stereoisomer pertama	Stereoisomer lain	Contoh
Aktif	Aktivitas dan potensi sama	Isomer R- dan S- dari antimalaria klorokuin mempunyai potensi sama 
Aktif	Aktivitas sama tetapi lebih lemah	Isomer-E dari dietilstilbestrol, suatu estrogen, hanya 7% dibandingkan isomer-Z 
Aktif	Aktivitas berbeda	S-Ketamine, suatu anaestetik R-Ketamine, efek anaestetik rendah tetapi mempunyai aktivitas psikotik 
Aktif	Tak ada aktivitas	S-α-Metildopa adalah obat antihipertensi, tetapi isomer-R tidak aktif 
Aktif	Aktif tetapi efek samping berbeda	Thalidomide, isomer-S suatu sedatif dan mempunyai efek samping teratogenik. Bentuk isomer-R juga suatu sedatif tetapi tidak mempunyai efek teratogenik 

kimia sama. Dengan berkembangnya pengetahuan kimia organik, saat ini sepasang enansiomer dapat dipisahkan setelah lebih dahulu diubah menjadi sepasang diastereomer.

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Selain berpengaruh pada aktivitas biologis, stereoisomer yang berbeda dapat mempengaruhi sifat fisikokimia lainnya, sehingga akan berdampak pada proses absorpsi, metabolisme, atau eliminasi dari senyawa obat.



Gambar 4. Sepasang enansiomer dari Norgestrel.

Sebagai contoh proses absorpsi: (-)-norgestrel akan diabsorbsi dua kali lebih cepat pada membran vagina dibandingkan dengan (+)-norgestrel.

Demikian pula terhadap waktu paruh senyawa obat dalam plasma dari S-indacrinone adalah 2-5 jam sedangkan isomer R mempunyai waktu paruh 10-12 jam.

Hal lain yang harus dipertimbangkan pada aktivitas biologis senyawa obat adalah kelarutannya dalam air. Senyawa obat yang larut air lebih disukai karena cepat dibawa ke tempat kerja obat. Tetapi obat yang sangat mudah larut air juga dihindari pemakaiannya karena dapat mengurangi kelarutan dalam lemak, yang mengakibatkan obat lebih sulit menembus membran biologis sehingga aktivitasnya berkurang atau akan memperpanjang awal kerja obat (*onset of action*).

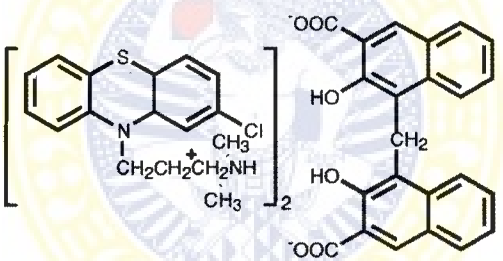
Salah satu cara meningkatkan kelarutan dalam air ialah dengan pembentukan garam. Garam tak larut air seringkali kurang

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

aktif daripada garam larut air. Kadang-kadang kelarutan dalam air yang rendah memang dikehendaki, misalnya eritromisin stearat yang memang diinginkan terdisosiasi dalam usus halus menjadi eritromisin dengan aktivitas antibiotika.

Kelarutan yang terbatas dapat dimanfaatkan sebagai depot obat. Penicillin G procain mempunyai kelarutan 0,5 g dalam 100 ml air. Bila diberikan dalam bentuk suspensi secara injeksi i.m. maka pelepasan penicillin akan berlangsung lambat.

Pembentukan garam juga dipakai untuk mengubah rasa obat. Misalnya klorpromazin-HCl adalah garam larut air tetapi rasanya sangat pahit sehingga tidak dapat diberikan per-oral. Dengan mengubahnya menjadi garam klorpromazin-embonat yang tak larut air dan tak berasa merupakan suatu cara alternatif karena dapat diberikan secara per-oral dalam bentuk suspensi.



Chlorpromazine embonate

Gambar 5. Struktur garam klorpromazine embonat.

Hadirin yang saya muliakan,

Metabolisme senyawa obat

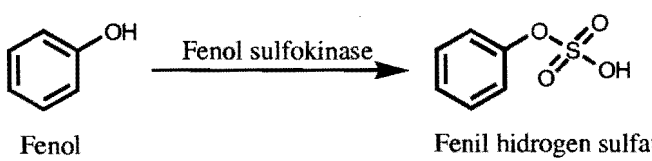
Metabolisme obat, atau disebut juga proses biotransformasi, adalah reaksi-reaksi kimia untuk mengubah senyawa obat menjadi produk lain dalam tubuh sebelum dan sesudah obat mencapai tempat kerjanya. Produk yang terbentuk pada metabolisme obat

disebut metabolit. Reaksi kimia dalam tubuh berlangsung sama seperti reaksi organik dalam laboratorium, bedanya reaksi dalam tubuh dikatalisis oleh enzim. Pada metabolisme senyawa obat, reaksi yang terjadi pada prinsipnya berfungsi untuk mengubah senyawa obat menjadi metabolitnya yang lebih larut air dibandingkan senyawa obat asal. Dibedakan menjadi dua macam reaksi, yaitu reaksi fase I dan reaksi fase II. Pada reaksi fase I peningkatan kelarutan dalam air dilakukan dengan cara memunculkan gugus –OH, -COOH, dan $-SO_3H$. Reaksi yang terlibat pada tahap ini adalah hidrolisis, oksidasi, dan reduksi. Pada reaksi fase II, yang juga dikenal dengan reaksi konyugasi, peningkatan kelarutan dalam air dilakukan dengan cara mereaksikan pereaksi larut-air dengan senyawa obat sehingga menjadi bentuk konyugat yang sangat polar.

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Sering kali metabolisme senyawa obat berlangsung melalui lebih dari satu macam jalur reaksi. Setiap jalur reaksi menghasilkan metabolit yang berbeda-beda, yang kadangkala juga aktif secara farmakologis. Metabolit aktif mungkin mempunyai aktivitas yang mirip dengan senyawa obat asal, mungkin pula mempunyai aktivitas yang berbeda, bahkan dapat bersifat toksik.

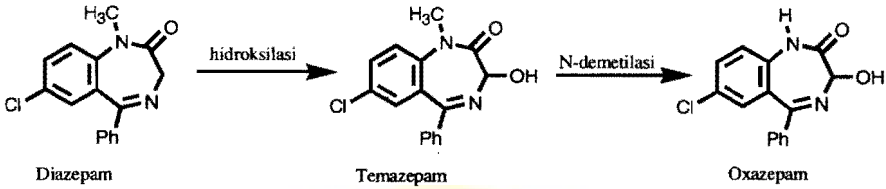
Jalur reaksi yang menghasilkan metabolit tak-aktif disebut proses *detoksifikasi*. Misalnya detoksifikasi senyawa fenol menjadi fenil hidrogen sulfat yang tidak mempunyai aktivitas farmakologis. Senyawa ini sangat larut air sehingga segera diekskresi lewat ginjal.



Gambar 6. Jalur reaksi metabolisme pada fenol.

Metabolisme senyawa obat lain dapat menghasilkan metabolit dengan aktivitas sama tetapi berbeda dalam hal potensi atau lama kerjanya (*duration of action*) dibandingkan dengan senyawa obat asal. Contohnya adalah diazepam yang mempunyai aktivitas anxiolitik secara bertahap. Hasil metabolismenya adalah temazepam yang juga bersifat anxiolitik tetapi lama kerjanya lebih singkat. Pada gilirannya temazepam dimetabolisme lebih lanjut menjadi oxazepam yang juga memiliki lama kerja yang pendek.

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga



Gambar 7. Jalur reaksi metabolisme pada diazepam.

Metabolit yang terjadi pada proses metabolisme senyawa obat dapat pula mempunyai aktivitas yang sama sekali tidak ada hubungannya dengan aktivitas senyawa obat awalnya. Iproniazid, obat antidepresan, akan mengalami dealkilasi menjadi isoniazid suatu obat antituberkulosa.

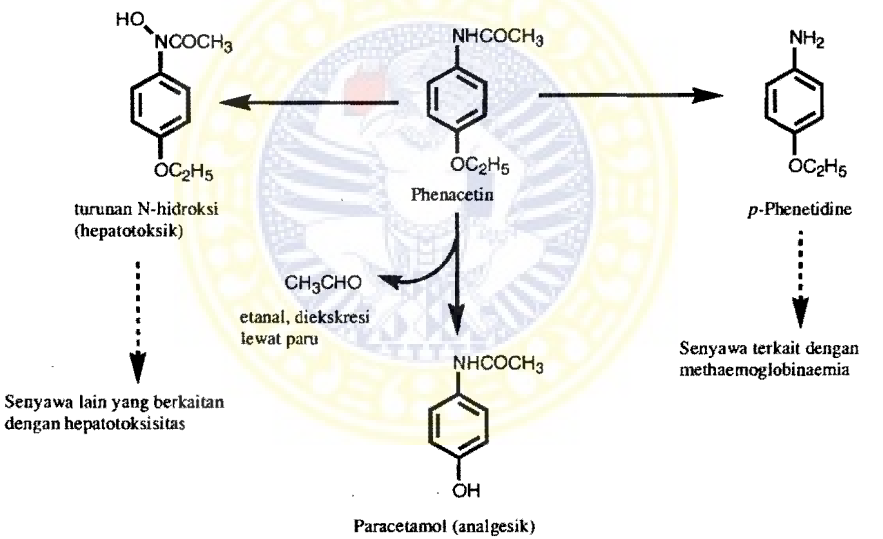
Gambar 8. Jalur reaksi metabolisme pada iproniazid.

Efek racun dari metabolit acap kali timbul karena metabolit akan mengaktifkan reseptor alternatif atau metabolit berperan sebagai prekursor senyawa toksik lain. Misalnya fenasetin

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Adobe Digital Editions

(analgesik), akan dimetabolisme menjadi parasetamol yang juga berfungsi sebagai analgesik. Tetapi lewat jalur metabolisme lain, yaitu melalui reaksi dealkilasi fenasetin diubah menjadi *p*-fenetidin, yang diyakini berperan sebagai prekursor senyawa yang menyebabkan keadaan methaemoglobinaemia. Hal ini teramati oleh adanya keluhan sakit kepala, napas pendek, sianosis. Fenasetin juga akan dimetabolisme lewat jalur lain menjadi turunan N-hidroksi, yang dapat menyebabkan kerusakan hepar. Oleh adanya keadaan semacam itu maka fenasetin tidak lagi dipakai untuk analgesik, dan sebagai penggantinya digunakan langsung hasil metabolitnya yaitu parasetamol. Parasetamol dapat disintesis dari *p*-aminofenol dan anhidrida asetat.



Gambar 9. Berbagai jalur reaksi metabolisme pada fenasetin.

Hadirin yang saya muliakan,

Milik Perpustakaan Universitas Airlangga

Merancang senyawa obat

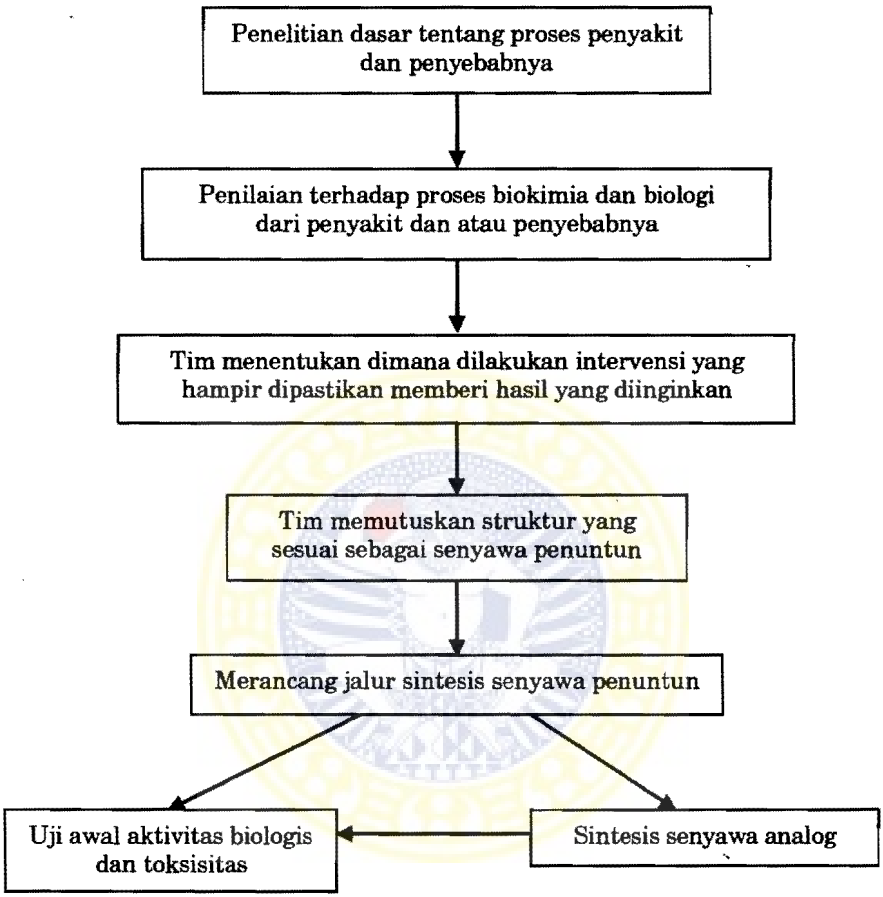
Penemuan senyawa obat sebagian disebabkan faktor keberuntungan dan sebagian lagi adalah hasil penelitian dari strukturnya. Pada awal abad ke-19 sebagian besar obat yang ditemukan merupakan hasil karya secara perorangan, tetapi saat ini penemuan obat memerlukan kerja sama suatu tim kerja yang anggotanya terdiri dari ahli berbagai bidang ilmu, misalnya kedokteran, biokimia, kimia, pemodelan struktur dengan komputer, farmasetika, farmakologi, mikrobiologi, toksikologi, faal, dan patologi.

Pada awalnya dilakukan penelitian dasar tentang penyakit dan penyebabnya, kemudian terhadap penyakit tersebut dilakukan penilaian dari proses biologis maupun proses biokimia. Pendekatan terhadap rancangan obat tergantung dari tujuan tim perancang; mulai dari mengubah farmakokinetik dari obat yang sudah ada sampai merancang obat yang betul-betul baru. Untuk modifikasi farmakokinetik, tim menentukan modifikasi struktur apa yang harus dilakukan untuk mencapai maksud tersebut.

Di sisi lain, bila merancang obat baru harus berawal pada pendekatan biokimia dan atau pendekatan mikrobiologi. Tim menentukan struktur senyawa penuntun, yaitu senyawa yang benar-benar mempunyai aktivitas farmakologis, daripadanya akan dibuat senyawa analognya. Senyawa penuntun umumnya tidak dapat dipakai sebagai obat karena sifatnya terlalu toksik. Apabila telah ditentukan struktur senyawa penuntun, dilakukan serangkaian sintesis senyawa analog melalui reaksi-reaksi organik yang umum dipakai. Masing-masing senyawa analog diuji aktivitas dan toksisitasnya sehingga akhirnya dapat dipilih dan ditentukan senyawa obat baru dari serangkaian senyawa analog yang mempunyai aktivitas sesuai dengan harapan.

Milik Perpustakaan Universitas Airlangga

Secara ringkas tahapan penemuan senyawa obat dapat dilihat pada bagan berikut:



Gambar 10. Langkah umum dalam merancang obat baru.

Sintesis senyawa obat

Pada tahapan mensintesis senyawa obat, harus dirancang jalur sintesisnya. Secara garis besar jalur sintesis dibedakan menjadi dua yaitu *sintesis parsial* dan *sintesis total*. Pada jalur sintesis parsial, dipakai kombinasi antara sintesis organik tradisional dan metode-

metode lain. Jalur sintesis ini lebih berhubungan dengan produksi skala besar dari senyawa yang telah dibuktikan berkasiat sebagai obat daripada untuk mensintesis senyawa penuntun. Jalur sintesis parsial memanfaatkan proses fermentasi atau ekstraksi senyawa awal dari tumbuhan atau hewan. Misalnya, produksi benzil-penicillin secara fermentasi, yang selanjutnya dipakai sebagai senyawa awal untuk menghasilkan turunan penicillin yang lain. Insulin babi dipakai sebagai senyawa awal untuk memproduksi insulin manusia. Dari kedua contoh tadi tampak bahwa pada jalur sintesis parsial dipakai senyawa awal yang mempunyai struktur kompleks.

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Jalur sintesis total berawal pada senyawa yang sudah tersedia, baik sintetik maupun dari bahan alam, tetapi hanya menggunakan metode standard dari sintesis organik untuk memperoleh hasil yang diinginkan.

Apa pun jalur yang dipakai pada sintesis senyawa obat, pemilihan senyawa awal merupakan hal yang sangat penting. Idealnya senyawa awal dapat mengalami perubahan untuk segera sampai pada produk yang diinginkan. Diatas segalanya, senyawa awal seyogianya murah dan mudah didapat.

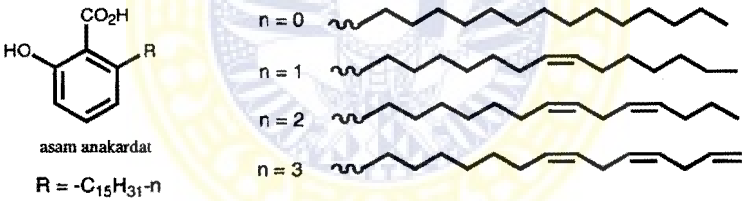
Reaksi kimia yang dipilih pada jalur sintesis sangat tergantung dari struktur senyawa target. Namun ada sejumlah persyaratan umum yang harus dipenuhi yaitu:

a. Hasil reaksi yang tinggi. Hal ini merupakan pertimbangan penting untuk jalur sintesis yang terdiri dari beberapa tahap.
b. Produk mudah diisolasi, dimurnikan, dan diidentifikasi.
c. Reaksinya stereospesifik karena sering kali sulit dan mahal untuk memisahkan bentuk enansiomer.
d. Reaksi terpilih pada tahapan penelitian dapat diterapkan pada skala produksi. Biasanya reaksi yang dipilih oleh peneliti dalam skala laboratorium adalah reaksi memakai pereaksi yang canggih; dan merupakan tugas dari ahli farmasi menemukan reaksi alternatif yang lebih sederhana dengan biayanya lebih efisien.

Penelitian yang sedang dilakukan

Beberapa penelitian yang sedang dilakukan oleh kelompok peneliti pada Laboratorium kami meliputi senyawa yang berasal dari bahan alam maupun senyawa baru yang merupakan hasil sintesis.

Asam anakardat merupakan komponen utama minyak dari kulit biji jambu mete. Sampai saat ini kulit biji jambu mete merupakan limbah pengolahan biji jambu mete yang belum banyak dimanfaatkan. Dengan menggunakan molekul asam anakardat sebagai model, dapat dijelaskan mekanisme kerjanya sebagai penghambat enzim sulfhidril ditinjau dari gugus-gugus fungsi yang terdapat pada asam anakardat. Dari hasil penelitian ini dapat diramalkan mekanisme kerja asam bongkrek, suatu senyawa beracun (Budiati, 2003).

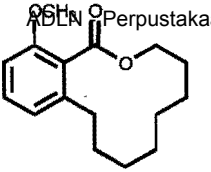


Gambar 11. Struktur asam anakardat.

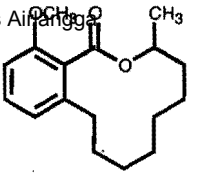
Juga telah terbukti bahwa asam anakardat dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme *Staphylococcus aureus*. Mekanisme kerjanya diduga berperan sebagai surfaktan pada dinding sel mikrobakteri tersebut (Budiati, 2005).

Dari asam anakardat hasil isolasi, oleh Rudyanto dkk. (2005) berhasil disintesis dua senyawa baru yaitu 4-dehidroksi-8'-demetillasiodiplodin dan (±)-4-dehidroksilasiodiplodin. Uji pendahuluan terhadap kedua senyawa baru tersebut menunjukkan aktivitas anti kanker.

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga



4-dehidroksi-8'-demetillasiodiplodin



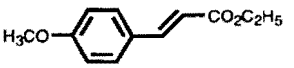
4-dehidroksilasiodiplodin

Gambar 12. Struktur turunan lasiodiplodin.

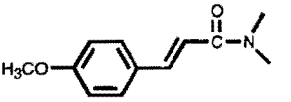
Senyawa bahan alam lain yang diteliti adalah etil *p*-metoksisinamat, suatu senyawa golongan ester yang banyak dikandung rimpang kencur. Terhadap senyawa hasil isolasi ditransformasi menjadi bentuk amidanya, yang diharapkan mempunyai aktivitas analgesik (Rudyanto dkk., 2004).

Dilakukan serangkaian senyawa analog dari asam sinamat secara sintesis total, menggunakan bahan dasar asam malonat dan benzaldehid tersubstitusi. Terbukti bahwa asam sinamat tersubstitusi yang berhasil disintesis dapat menghambat aktivitas enzim tirosinase, suatu enzim yang berperan pada pembentukan pigmen (Budiati, 2003).

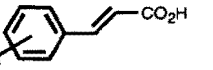
Senyawa yang sama, yaitu asam sinamat tersubstitusi, juga efektif dikembangkan sebagai obat analgesik, terutama oleh adanya substituen pada posisi *orto* dari inti benzena (Ekowati, 2004).



etil *p*.metoksisinamat



p.metoksisinamamida



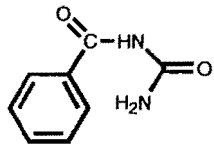
asam sinamat tersubstitusi

Gambar 13. Beberapa struktur turunan asam sinamat.

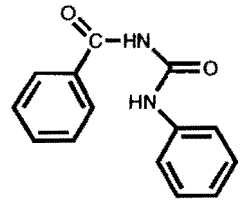
Juga sedang dilakukan sintesis total dari senyawa analog benzoiltiourea; yang terbukti mempunyai aktivitas penekan susunan syaraf pusat (Suzana, 2004). Penambahan gugus fenil pada

ABDN - Perpustakaan Universitas Airlangga

struktur tiourea membentuk senyawa N-benzoil-N'-feniltiourea maupun senyawa analognya justru menurunkan aktivitasnya sebagai penekan susunan syaraf pusat, sebaliknya aktivitas antibakteri meningkat.



benzoiltiourea



N-benzoil-N'-feniltiourea

Gambar 14. Struktur turunan benzoiltiourea.

Karena kemampuan N-benzoil-N'-feniltiourea membentuk kompleks dengan logam tertentu, diharapkan dapat dikembangkan menjadi senyawa obat yang mempunyai aktivitas sebagai antituberkulosa.

Harapan

Jumlah pendidikan tinggi farmasi di Indonesia akhir-akhir ini bertambah dengan pesat, berarti makin banyak pula jumlah ahli farmasi di Indonesia. Sebagian besar lulusan farmasi bekerja di bidang pelayanan kesehatan, baik di apotik maupun di rumah sakit. Hal ini merupakan perwujudan bahwa seorang ahli farmasi juga merupakan bagian dari tenaga kesehatan di Indonesia. Peranan untuk memberikan informasi dan edukasi kesehatan pada masyarakat merupakan tugas mulia. Untuk bidang pelayanan kesehatan pengetahuan tentang obat dari aspek farmakologinya lebih berperan meskipun pemahaman ilmu kimia tidak dapat sepenuhnya ditinggalkan.

ADVERTENSI Perpustakaan Universitas Airlangga

Sangatlah disayangkan bahwa di Indonesia pengetahuan seorang ahli farmasi tentang obat dari sisi kimiawinya sampai saat ini belum dimanfaatkan secara optimal. Kendala utama adalah ketiadaan dana serta program iptek yang kurang jelas.

Sebagian besar senyawa aktif pada sediaan obat sampai kini masih diimport, belum dapat disintesis di dalam negeri. Indonesia dengan jumlah penduduk lebih dari 200 juta jiwa selama ini lebih merupakan pangsa pasar negara-negara maju dalam bidang obat-obatan. Sudah saatnya mulai dipikirkan bagaimana dapat memproduksi dan memenuhi kebutuhan akan senyawa obat secara mandiri.

Ucapan terima kasih

Hadirin yang saya muliakan,

Sebelum mengakhiri pidato peresmian penerimaan jabatan Guru Besar dalam Ilmu Kimia Organik, perkenankan saya sekali lagi memanjatkan Puji Syukur kepada Tuhan Yang Maha Pengasih atas segala curahan karunia dan rahmat yang sedemikian besar yang saya terima selama masa kehidupan saya ini.

Kepada Pemerintah Republik Indonesia, melalui Menteri Pendidikan Nasional saya sampaikan terima kasih atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar dalam Ilmu Kimia Organik pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Kepada Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Med. Puruhito, dr., SpBTKV.; Senat Universitas Airlangga, Dekan Fakultas Farmasi Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt.; Senat Fakultas Farmasi dan Kepala serta Sekretaris Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Prof. Dr. Siswandono, MS. Apt. dan Drs. Marcellino Rudyanto MSi., PhD., saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya atas persetujuan, pengusulan, dan

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

penerimaan saya menjadi Guru Besar di lingkungan Universitas Airlangga.

Pada kesempatan yang berbahagia ini perkenankanlah pula saya mengucapkan terima kasih kepada guru-guru saya, di Sekolah Rakyat Katolik "Santa Maria II" Malang, SMP Katolik "Santa Maria II" Malang, SMA Negeri III Malang, dan guru-guru saya di Fakultas Farmasi dan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Khususnya kepada Ibu Dra. Hamidah Shahab, Apt. yang pada tahun 1973 telah menerima saya untuk bergabung di bagian Kimia Organik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Kepada mantan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga: Prof. Drs. Soemadi, yang telah mengijinkan saya menempuh program S-2 di Jurusan Kimia –ITB; dan mantan Dekan Prof. Dr. Poerwanto, yang memberikan kesempatan untuk mengikuti program S-3 pada Pascasarjana Universitas Airlangga, saya menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.

Demikian pula saya menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada promotor saya Prof. Dr. Soekeni Soedigdo, yang sekaligus merupakan pembimbing tesis saya pada saat mengikuti pendidikan S-2 di jurusan Kimia – ITB, dan ko-promotor saya Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt. yang telah memberikan bimbingan dengan sabar, cermat, dan disiplin yang mana hal tersebut menjadi panutan bagi saya dalam membimbing mahasiswa. Khusus kepada Ibu Soekeni, yang saya anggap sebagai ibu sendiri, saya sangat bangga menjadi murid beliau. Beliaulah yang telah menanamkan dasar-dasar Kimia Organik pada saya; yang selanjutnya saya tularkan kepada para mahasiswa.

Khusus kepada para teman sejawat di ex. Laboratorium Sintesis Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yaitu Prof. Dr. G.N. Astika, Prof. Dr. Achmad Syahrani MS, Dr. Hadi Siswono, Drs. Heru Wibowo MS (almarhum), Drs. Hadi Poerwono MSc., PhD.; Drs. Marcellino Rudyanto MSi., PhD.; Dra. Suzana MSi, dan Dra. Juni Ekowati MSi; terima kasih yang sebesar-besarnya dan

penghargaan yang mendalam atas kerja samanya. Semoga jalinan kekeluargaan ini tetap akrab di antara kita.

Kepada para mahasiswa saya, terima kasih atas perhatian yang selalu diberikan. Tanpa anda semua, saya tidaklah bisa menjadi seorang guru.

Kepada seluruh anggota panitia yang diketuai oleh Drs. Marcellino Rudyanto MSi., PhD. serta anggota tim Paduan Suara, saya menyampaikan penghargaan dan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.

Hadirin yang saya muliakan,

Perkenankanlah pula saya mengenang almarhum ayah saya Bapak Kaboel Soetoro (almarhum) yang telah meninggalkan saya saat berusia 8 tahun, ayah sambung saya Bapak RM Soetardi Winoto (almarhum) dan ibunda RA Hartilah (almarhumah) saya menghaturkan terima kasih yang sangat tulus. Terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan kepada nenek saya RA Singgih Koesoemohadiprodjo yang mengasuh saya dari kecil, jasanya selalu terkenang sepanjang hayat.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada ibu mertua saya Ibu Ami Soelastri yang selalu siap memberikan bantuan dan dukungan dalam perjalanan hidup kami sekeluarga.

Kepada saudara-saudara saya beserta keluarganya, saya ucapkan terima kasih atas saling pengertian dan kerukunan yang selalu terbina sampai saat ini. Marilah kita syukuri karunia Allah ini karena keberhasilan ini tidak terlepas dari bantuan dan doa restu segenap keluarga.

Tidak terlewatkan ungkapan terima kasih saya sampaikan pada suami saya: Prof. Dr. Ami Soewandi JS yang selalu setia mendampingi saya dalam susah dan senang dan sekaligus menjadi lawan diskusi yang penuh perhatian. Kepada anak-anakku: Teguh,

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Renny & Yosie, dan Tito terimalah rasa terima kasih saya atas pengertian dan perhatian berlebih yang selalu kalian berikan di tengah kesibukan saya. Semoga karunia kasih Tuhan selalu melimpah pada kalian semua.

Demikian orasi ini saya akhiri dan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesabaran Saudara dan mohon maaf apabila dalam kata-kata saya ada yang tidak berkenan di hati Saudara-saudara.

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

DAFTAR PUSTAKA

Budiati, T. *Isolasi, identifikasi, dan konversi asam anakardat dari minyak kulit biji jambu mete (Anacardium occidentale Linn),* Tesis, Institut Teknologi Bandung, **1990**.

Budiati, T. *Peran gugus-gugus fungsi asam anakardat pada proses hambatan aktivitas enzim sulfhidril,* Disertasi, Pascasarjana Universitas Airlangga, **2003**.

Budiati, T. *Kontribusi konfigurasi ruang molekul asam anakardat sebagai inhihitor aktivitas papain,* Proceeding Seminar Nasional Kimia, Malang, **2003**.

Budiati, T. *Sintesis turunan sinamat sebagai tirosinase inhibitor,* Project Grand, QUE-project Fakultas Farmasi Unair, **2003**.

Ekowati, J. *Transformasi gugus fungsi turunan asam hidroksisinamat dalam usaha sintesis senyawa analgetika baru,* Project Grand, QUE-project Fakultas Farmasi Unair, **2004**.

Jenie, U.A. *Kimia sintesis organik: beberapa kasus sintesis molekul kompleks,* Proceeding Seminar Nasional Kimia, Malang, **2003**.

McMurry, J. *Organic Chemistry,* 5th Ed., Brooks/Cole, Pacific Grove, USA, **2000**.

Rahayu, S.I. *Mencermati tantangan ilmu-ilmu Kimia di abad ke duapuluh satu,* Proceeding Seminar Nasional Kimia, Malang, **2003**.

Rudyanto, M.; Ekowati, J.; Poerwono, H. *Synthesis of amides from natural anacardic acids,* ITSF Seminar on Science and Technology, Jakarta, **2004**.

Rudyanto, M.; Ekowati, J.; Suzana. *Synthesis and anti cancer prescreening of lasiodiplodin derivates derived from natural anacardic acids,* ITSF Seminar on Science and Technology, Jakarta, **2006**.

Suzana, Budiati, T. *Sintesis senyawa benzoil thiourea dan uji aktivitasnya sebagai penekan syaraf pusat pada mencit (Mus musculus)*, Penelitian Dosen Muda P4T/DPM Dikti, **2004**.

Thomas, G. *Medicinal Chemistry,* John Willey & Sons, Ltd., Chichester, England, **2000**.

Wilson, O.W.; Gisvold, O.; Doerge, R.F. *Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, 6th Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, **1971**.

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS AIRLANGGA

ADLN – Perpustakaan Universitas Airlangga

RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama lengkap	:	Prof. Dr. Y. Tutuk Budiati, MS., Apt.
N.I.P.	:	130 531 780
Tempat/tanggal lahir	:	Malang, 26 Januari 1948
Agama	:	Katolik
Status Perkawinan	:	Menikah
Nama Suami	:	Prof. Dr. Ami Soewandi J.S.
Jumlah anak	:	3 (tiga) orang
Nama anak	:	1. G. Teguh Oktiarso. ST., MT. 2. E. Renny Yuniardini, ST., MMT. 3. A. Resito Trilaksono
Pangkat/Golongan	:	Pembina / Golongan IVb
Jabatan	:	Guru Besar dalam Ilmu Kimia Organik

RIWAYAT PENDIDIKAN

1. **Pendidikan Dasar dan Menengah**

Tahun 1954 – 1960	:	Sekolah Rakyat Katolik "Santa Maria II" di Malang
Tahun 1960 – 1963	:	SMP Katolik "Santa Maria II" di Malang
Tahun 1963 – 1966	:	SMA Negeri III di Malang

2. **Pendidikan Tinggi**

Tahun 1967 – 1972	:	Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Tahun 1972 – 1974	:	Apoteker dari Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

ASUN - Pendidikan Universitas Airlangga

Tahun 1988 – 1990 : Magister Sains (S-2) dari Jurusan Kimia Institut Teknologi Bandung

Tahun 1996 – 2003 : Doktor (S-3) dalam Bidang Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Pascasarjana Universitas Airlangga

3. **Pendidikan Tambahan**

Tahun 1976/1977 : Program Pencangkokan Ilmu Hayati, ITB Bandung

Tahun 1983 : Akta V di Universitas Airlangga Surabaya

Tahun 1984 : Structure Elucidation of Natural Products, Unesco, Singapore

Tabun 1986 : Credit Earning Activity: in Stereochemistry and Organic Synthesis, PAU-Hayati, ITB, Bandung

Tahun 1987 : Synthesis of Natural Products, Unesco, Surabaya

Tahun 1987/1988 : Pencangkokan Kimia Organik PAU-Hayati, ITB, Bandung

Tahun 1992 : Penataran Penerjemah buku ajar, Denpasar

Tahun 2005 : Pelatihan Bimbingan, Konseling, dan Mentoring secara praktis, Fakultas Farmasi Unair, Surabaya

RIWAYAT PEKERJAAN

a. **Pangkat / Golongan**

1. Calon Pegawai Negeri : 1976
2. Penata Muda / III/a : 1 Maret 1977
3. Penata Muda Tk.I / III/b : 1 April 1978
4. Penata / III/c : 1 April 1982
5. Penata Tk.I / III/d : 1 April 1984

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

6. Pembina / IV/a : 1 April 1987
7. Pembina Tk.I / IV/b : 1 Oktober 1994

b. **Jabatan Fungsional**

1. Asisten Ahli Madya : 1 Maret 1977
2. Asisten Ahli : 1 April 1978
3. Lektor Muda : 1 April 1982
4. Lektor Madya : 1 April 1984
5. Lektor : 1 April 1987
6. Lektor Kepala Madya : 1 Desember 1995
7. Lektor Kepala : 1 Februari 2001
8. Guru Besar : 1 November 2005

c. **Jabatan Struktural**

Pembantu Dekan I Fakultas Farmasi Unair : 1991 – 1994

KEANGGOTAAN ORGANISASI / PROFESI

1. Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (ISFI)
2. Himpunan Kimia Indonesia (HKI)

PENGHARGAAN

Dosen Teladan I Fakultas Farmasi Unair (1985)