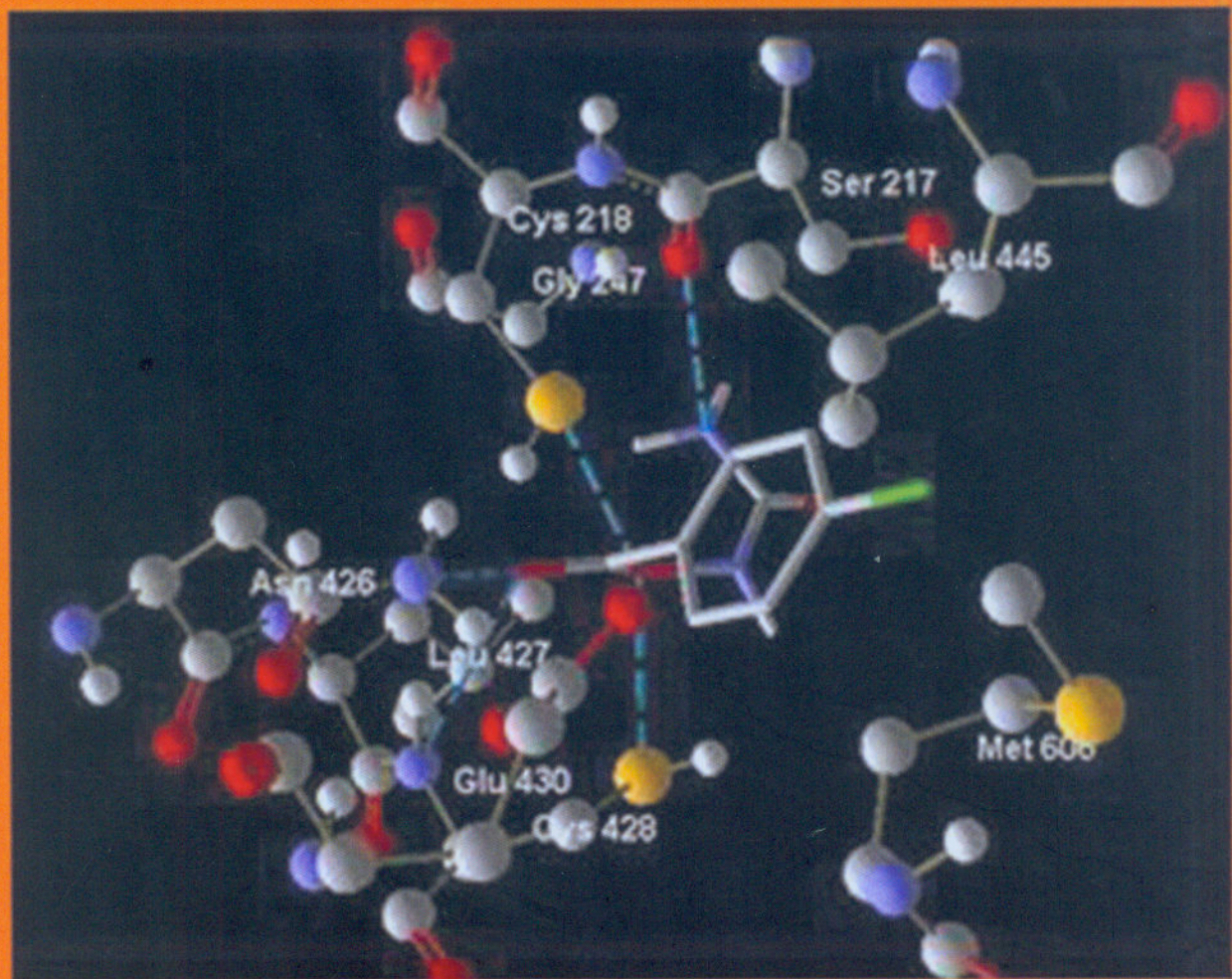


PharmaScientia

VOL. 2 NO. 2. DESEMBER 2013



FENERBIT

DEPARTEMEN FARMASETIKA FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dewan Redaksi

Ketua : Dra. Hj. Esti Hendradi, MSi., PhD., Apt.

Anggota : Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA., Apt.

Dr. H. Achmad Radjaram, Apt.

Redaksi Pelaksana: Dewi Melani Hariyadi, SSi., MPhil., PhD., Apt.

Ari Ardhi Asih Setjowijono, S.Pd.

Alamat Redaksi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286

Telp. 031-5033710, Fax. 031-5020514

e-mail: farmasetikaua@gmail.com

PETUNJUK PENULISAN NASKAH

1. Naskah ditulis dengan program **Microsoft word**. Jenis huruf: Times New Romans, 12 point, 'Reguler' (khusus untuk judul: 14 point, 'Bold'), dua spasi. Rumus struktur kimia data dibuat dengan **Chemdraw**. Foto dan gambar dalam format **jpeg/jpg** dan untuk grafik dapat digunakan **excel** dan **hitam putih**.
2. Naskah dikirim dalam bentuk file (disket, USB atau e-mail) dan satu eksemplar hasil cetakan satu muka (tidak bolak balik) pada kertas ukuran A4 (210x297 mm), dengan jarak tepi 3 cm dari semua sisi, maksimal 25 halaman. **File gambar dan tabel ditempatkan terpisah dari file naskah.**
3. Naskah ditulis dalam bahasa **Indonesia atau Inggris**. Naskah disusun dengan urutan sebagai berikut:
 - a. **JUDUL** ditulis dengan huruf kapital (maksimal 20 kata). Jika ada judul pelari/running title, maka maksimal 10 kata.
 - b. Nama penulis/para penulis (tanpa gelar; nama ditulis dengan huruf kecil kecuali huruf pertama) beserta nama lengkap instansi penulis. Jika para penulis berasal dari instansi yang berbeda maka gunakan tanda a), b), c) dan seterusnya dibelakang nama masing-masing penulis. Penulis yang menjadi alamat korespondensi diberi tanda *) dan alamat instansi harus tercantum dengan lengkap beserta alamat e-mail.
 - c. **ABSTRAK**; dalam bahasa **Indonesia dan Inggris**, maksimal 200 kata dalam satu spasi.
 - d. **KATA KUNCI**: 1-5 kata ditulis dalam bahasa **Indonesia dan Inggris**.
 - e. **PENDAHULUAN**
 - f. **METODE PENELITIAN**. Berisi penjelasan tentang: **Bahan** (sebutkan asal dan kualifikasinya). **Alat** (hanya yang sangat menentukan hasil penelitian; sebutkan nama, merk dan kualifikasinya). **Metode penelitian**.
 - g. **HASIL DAN PEMBAHASAN**
 - h. **KESIMPULAN**
 - i. **UCAPAN TERIMA KASIH**
 - j. **DAFTAR PUSTAKA** (lihat petunjuk cara penulisan). Jumlah daftar pustaka maksimal 30 pustaka.
4. Tabel dan keterangan; tabel harus utuh dalam satu halaman. Judul tabel ditulis dibagian atas tabel dengan nomer urut angka arab.
5. Gambar termasuk grafik dibuat hitam putih, terpisah dari naskah, maksimum 1 halaman dan minimum ¼ halaman. Judul gambar ditulis dibagian bawah gambar dengan nomer urut angka arab.
6. Pustaka dalam naskah ditunjukkan dengan nama akhir penulis diikuti tahun. Bila pustaka mempunyai lebih dari satu penulis, ditulis nama akhir penulis utama diikuti dengan *et al.* Lalu tahun. Contoh:
 - a. Menurut Indrayanto (1994), tidak ditentukan adanya solasodina pada kalus *Solanum mammosum*.
 - b. Kultur suspensi sel *Solanum mammosum* mempunyai kemampuan melakukan biotransformasi salisilamida menjadi glikosidanya (Syahrani *et al.*, 1997)
7. **Daftar pustaka** ditulis dengan spasi 1 dan disusun berdasarkan abjad nama akhir penulis utama.
 - a. **Buku**; semua nama penulis disebutkan (nama akhir ditulis lengkap, diikuti singkatan nama depan), tahun terbit, judul artikel, nama editor, judul buku dan volume (ditulis miring/italic), edisi, penerbit, kota dan nomor halaman.

Contoh:

Indrayanto, G., Syahrani, A., Utami, W., Santoso, M.H. (1994) Diosgenin, in: Brittain, H.G. (Ed.) *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, Vol. 23, Academic Press, New York-London, pp. 99124.

Tyler, V.E., Brady, L.R., Robbers, J.E., (1988) *Pharmacognosy*, 9th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 57-81.

- b. **Majalah/jurnal**; semua nama penulis disebutkan (nama akhir ditulis lengkap, diikuti singkatan nama lainnya yang diambil dari huruf depan nama tersebut) setelah itu ditulis tahun terbit, judul artikel, nama majalah jurnal dan volume (ditulis miring/*italic*) terakhir nomer halaman.

Contoh:

Agrawal, P.K. (1992) NMR Spectroscopy in the structural elucidation of oligosaccharides and glycosides, *Phytochemistry*, 31, pp. 3307-3330.

Syahrani, A., Indrayanto, G., Sutarjadi, Wilkins, A., (1997) Bioconversion of salicylamide by cell suspension cultures of *Solanum mammosum*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 45, pp. 555-557.

- c. **Skripsi, thesis, disertasi** atau **poster** serta lainnya.

Contoh:

Sondakh, R., (1989) Biotransformasi progesterone oleh kultur kalus *Solanum mammosum*, Tesis Magister sains, Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga.

8. Naskah yang diterima akan dikoreksi, diberi catatan dan dikirimkan kembali kepada penulis untuk diperbaiki. Penulis mengirimkan kembali naskah yang telah diperbaiki dalam bentuk cetakan dan bentuk file.

DAFTAR ISI

Pengaruh kecepatan pengadukan terhadap karakteristik fisik mikrosfer ovalbumin-alginat dengan metode aerosolisasi Della Amanda Utama, Esti Hendradi, Dewi Melani Hariyadi	1-8
Karakterisasi proniosom ibuprofen-span 60-kolesterol yang dibuat dengan pelarut propanol dan fase air gliserol 0,1% Tutiek Purwanti, Dewi Melani Hariyadi, Rio Pranata Hardjakusuma	9-22
Aktivitas antibakteri sel amobil <i>Streptomyces griseus</i> ATCC 10137 dalam matriks poliakrilamid terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 Achmad Toto Poernomo, Isnaeni, Djoko Agus Purwanto, Yuli Ainun Najih	23-31
Karakterisasi sediaan, pelepasan, dan uji penetrasi Natrium Diklofenak dengan sistem mikroemulsi dengan gel HPMC 4000 Esti Hendradi, Tristiana Erawati, Noorma Rosita, Auditya Angga Ariftama Achmad Makka, Alrysta Yusrial	32-43
Perbandingan aktivitas sitotoksik senyawa 1-(4-klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4metilbenzoiloksi)urea Suko Hardjono	44-49

**PERBANDINGAN AKTIVITAS SITOTOKSIK SENYAWA
1-(4-KLOBENZOILOKSI)UREA
DAN 1-(4-METILBENZOILOKSI)UREA**

Suko Hardjono

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya

Koresponden: Dr. Suko Hardjono, MS, Apt, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Kampus B Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60282, Indonesia

Telp. 62 31 5033710, Fax. 62 31 5022514

(Email: suko.hardjono@yahoo.com)

Abstrak

Untuk pengembangan obat baru, salah satu upaya yang dilakukan adalah modifikasi struktur. Modifikasi struktur bertujuan untuk mengubah parameter lipofilik, elektronik dan sterik dari senyawa yang dimodifikasi. Hidroksiurea (HU) merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antineoplastik dengan mekanisme menghambat enzim reduktase ribonucleotide yang berfungsi pada biosintesis DNA. Dalam upaya mencari obat antikanker baru, dilakukan modifikasi struktur dengan mensintesis 1-(4-klorobenzoiloksi)urea atau 4-CIBOU dan 1-(4-metilbenzoiloksi)urea atau 4-CH₃BOU. Sebelum melakukan sintesis aktivitas kedua senyawa dapat diprediksi melalui uji *in silico* dengan melihat nilai *Rerank Score* (RS) antara molekul ligan dan sel target 2EUD. Setelah diprediksi bahwa kedua senyawa mempunyai aktivitas sitotoksik, dilakukan sintesis kedua senyawa tersebut. Uji kemurnian dilakukan dengan penentuan jarak lebur dan uji KLT. Langkah selanjutnya adalah konfirmasi struktur menggunakan spektra UV-VIS, FT-IR, H/C-RMI dan MS. Uji aktivitas dilakukan dengan metode MTT. Hasil penelitian uji *in silico* mendapatkan nilai RS 4-CIBOU: - 82,7887, 4-CH₃BOU: -85.2089, dan HU : - 43.3565. Dari uji *in vitro* menggunakan sel HeLa dengan metode MTT didapat nilai IC₅₀ dari 4-CH₃BOU: 84,11 µg/ml, IC₅₀ 4-CIBOU: 100,78 µg/ml sedangkan HU mempunyai IC₅₀ : 430 µg/ml. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa aktivitas sitotoksik 4-CH₃BOU lebih besar dibanding 4-CIBOU.

Kata kunci: 1-(4-klorobenzoiloksi)urea, 1-(4-metilbenzoiloksi)urea, *in silico*, sintesis, IC₅₀.

Abstract

Structural modification is one alternative to develop new drugs. The aim of structural modification was to change the lipophilic, electronic, and steric parameters of the compounds being modified. Hydroxyurea is a compound that has antineoplastic activities that uses the mechanism of inhibiting reductase ribonucleotide enzyme which is useful in the DNA biosynthesis. To invent a new anti-cancer drug, there had been an effort of modifying the structures by synthesizing 1-(4-chlorobenzoiloxo)urea or 4-CIBOU and 1-(4-metilbenzoiloxo)urea or 4-CH₃BOU. Prior to the synthesis process, the activities of both compounds was predicted by *in silico* test. After 4-CIBOU dan 4-CH₃BOU were predicted to have cytotoxic activities, the synthesis of both compound was then conducted. The purity test was done by defining the melting point and by TLC test. The next step was conducted to confirm the structures using the spectrums of UV-VIS, FT-IR, H/C-NMR, and MS. The activity test was performed using the MTT method. The results from *in silico* test showed that the *Rerank Score* of the compounds were respectively 4-CIBOU: - 82,7887, 4-CH₃BOU: -85.2089, and HU : -

43.3565. The *in vitro* activities test, using HeLa cells and MTT method, showed that the value of IC_{50} from 4-CH₃BOU was equal to 84,11 µg/ml, IC_{50} 4-CIBOU was equal to 100,78 µg/ml, and HU value was equal to IC_{50} : 430 µg/ml. This research inferred that the cytotoxic activities of 4-CH₃BOU was higher than that of 4-CIBOU.

Keywords: 1-(4-chlorobenzoiloxi)urea, 1-(4-metilbenzoiloxi)urea, *in silico*, synthesis, IC_{50} .

PENDAHULUAN

Salah satu upaya untuk pengembangan obat baru adalah dengan modifikasi struktur. Modifikasi struktur bisa dilakukan dengan menambahkan suatu gugus pada senyawa induk. Dengan modifikasi struktur akan mengurangi faktor coba-coba yang membutuhkan biaya mahal (Hardjono, 2012)

Salah satu pedoman untuk melakukan modifikasi stuktur adalah menggunakan skema Topliss, yang menunjukkan perubahan aktivitas senyawa karena adanya substitusi gugus tertentu (Topliss, 1972) Dengan melakukan substitusi pada senyawa induk akan mengubah, efek lipofilik, elektronik dan sterik (Korolkovas, 1988). Beberapa penelitian dilakukan untuk meningkatkan potensi senyawa yang disintesis dengan berpedoman pada skema Topliss, antara lain penelitian oleh Kakwani yang mensintesis serangkaian Turunan dari N-(3-aryl-1,2,4-triazol-5-il)sinamamida sebagai antimikroba (Kakwani, 2011) dan Jorge yang meneliti serangkaian turunan benzofuroxan sebagai antimikroba dengan mengeksplorasi sifat fisikokimia dari substituen terkait (Jorge, 2011).

Hidroksiurea (HU) merupakan obat antineoplastik yang masih digunakan. HU merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antineoplastik dengan mekanisme menghambat enzim reduktase ribonucleotide. Fungsi enzim ini adalah pada biosintesis DNA dengan mengkonversi ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida. (Khayat *et al.*, 2004).

Dalam upaya mencari obat antikanker baru, dilakukan modifikasi

struktur terhadap 1-(benzoiloksi)urea atau BOU yang merupakan turunan HU. Modifikasi struktur yang dilakukan adalah sintesis 1-(4-klorobenzoiloksi)urea atau 4-CIBOU dan 1-(4-metilbenzoiloksi)urea atau 4-CH₃BOU (Hardjono, 2012). Pemasukan gugus -Cl pada posisi *para* akan menambah sifat lipofilik sehingga diharapkan penembusan membran sel semakin meningkat. Penambahan gugus -CH₃ pada posisi *para* diharapkan juga akan meningkatkan penembusan membrane. Gugus -Cl dan gugus -CH₃ keduanya mempunyai sifat lipofilik (Topliss, 1972).

Uji *in silico* dilakukan terlebih dahulu untuk memprediksi apakah kedua senyawa mempunyai aktivitas sitotoksik, sebelum kedua senyawa disintesis. Uji *in silico* adalah suatu uji yang dilakukan dengan melalui simulasi computer. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk memprediksi penemuan senyawa obat. Aktivitas senyawa dapat diprediksi dengan melihat nilai *Rerank Score* dari interaksi antara molekul ligan dan reseptor dengan melakukan docking (Hardjono, 2012). Docking dalam penelitian ini menggunakan enzim ribonukleotida reduktase sebagai target utama dari kedua senyawa dan menggunakan HU sebagai pembanding. Ketiga senyawa tersebut masing-masing membentuk kompleks dengan struktur kristal enzim ribonukleotida reduktase I yaitu 2EUD. 2EUD dipilih karena merupakan reseptor dari gemcitabin. Gemcitabin adalah obat antikanker yang mekanisme kerjanya mirip dengan hidroksiurea (Xu *et al.*, 2006).

Setelah diprediksi bahwa 4-CIBOU dan 4-CH₃BOU mempunyai aktivitas

sitotoksik, maka langkah selanjutnya adalah melakukan sintesis kedua senyawa tersebut. Untuk membuktikan bahwa kedua senyawa yang disintesis murni, dilakukan uji titik leleh dan uji Kromatografi lapis tipis (KLT). Langkah selanjutnya adalah konfirmasi struktur dengan menggunakan spektra Ultra Violet (UV-VIS), Infra Merah (FT-IR), H/C Resonansi Magnetik Inti (H/C-RMI) dan Mass Spektrometer (MS). Uji aktivitas dilakukan dengan metode MTT (Hardjono, 2012).

METODA PENELITIAN

Bahan

Hidroksiurea (Fluka p.a.), 4-klorobenzoil klorida (Sigma-Aldrich, p.s.), 4-metilbenzoil klorida (Sigma-Aldrich, p.s.), tetrahidrofuran (Merck, p.a.), trietilamina (Merck, p.s), Media Kultur DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), dan Reagen MTT (Methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide (Sigma-Aldrich), Reagen SDS Sodium dodecyl sulfate (Sigma-Aldrich)

Alat

HEWLETT PACKARD 8452A Diode Array Spektrofotometer, PERKIN ELMER Spectrum One FT-IR Spectrometer, BRUKER BioSpin Avance III NMR Spektrometer, Spectrometer JEOL JMS 600, Spektrometer GC Agilent 6890, Mel Temp Electrothermal, Inkubator CO2 Hera Cell 51013721, Biorad Microplate Reader, Mikroskop inferted Axiovert 451205 Carlzeis.

Metoda Penelitian

Untuk uji *in silico* pada penelitian ini digunakan program Molegro Virtual Docker

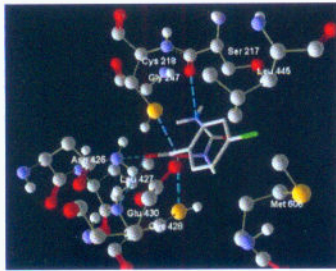
untuk melakukan docking molekul 4-CIBOU, 4-CH₃BOU dan HU (Hardjono, 2012).

Sintesis dilakukan dengan mereaksikan hidroksiurea dengan 4-klorobenzoil klorida atau 4-metilbenzoil klorida (Clayden, 2001; Hardjono, 2012; Zinner, 1969). Uji kemurnian dilakukan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) tiga eluen yaitu eluen 1 adalah (heksana : aseton = 2 : 3), eluen 2 (kloroform : etil asetat = 3 : 7), dan eluen 3 (heksana : etil asetat : metanol = 2 : 3 : 1). Untuk melihat kemurnian hasil sintesis juga dilakukan uji jarak lebur menggunakan Mel Temp Electrothermal. Konfirmasi struktur dilakukan berdasarkan spektra Ultra Violet (UV-VIS), Infra Merah (FT-IR), H/C Resonansi Magnetik Inti (H/C-RMI) dan Mass Spektrometer (MS) (Silverstein *et al.*, 2005; Hardjono, 2012)..

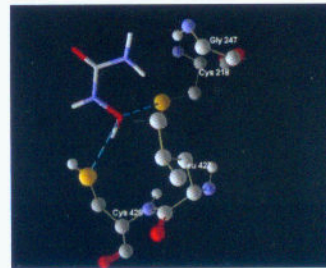
Uji aktivitas sitotoksik dilakukan dengan metode MTT menggunakan sel HeLa. Uji ini untuk menghitung persentase sel HeLa yang mati karena senyawa uji. Dari persentase sel HeLa yang mati akan didapatkan harga IC₅₀ yang merupakan parameter aktivitas sitotoksik. (CCRC UGM, 2012; Hardjono, 2012).

HASIL DAN PEMBAHASAN

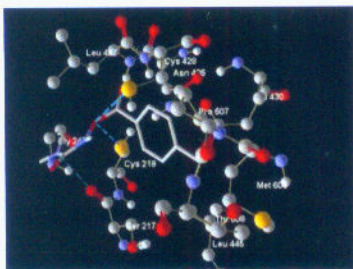
Dari uji *in silico* antara 4-CIBOU dengan 2EUD dan antara 4-CH₃BOU dengan 2EUD terdapat 5(lima) ikatan hidrogen, yaitu antara atom O-ester dengan *Cysteine 428* dan *Cysteine 218*, antara atom N dari gugus amin dengan *Serine 217*, antara atom O pada gugus benzoil dengan *Leucyne 427* dan *Asparagine 426*. Antara HU dengan 2EUD didapatkan 2(dua) ikatan hidrogen, yaitu antara atom O pada gugus hidroksi dengan *Cystein 428* dan *Cysteine 218*. Agar lebih jelas bisa dilihat pada Gambar 1, Gambar 2, Gambar 3 dan Tabel 1.



Gambar 1. Ikatan hidrogen antara 4-CIBOU dengan 2EUD



Gambar 3. Ikatan hidrogen antara HU dengan 2EUD



Gambar 2. Ikatan hidrogen antara 4-CH₃BOU dengan 2EUD

Tabel 1.

Asam amino yang terlibat dalam ikatan hidrogen pada interaksi senyawa 4-CIBOU, 4-CH₃BOU dan HU dengan 2EUD

No	SENYAWA	CYS428	CYS218	SER217	ASN426	LEU427
1	4-CIBOU	++	+	+	+	+
2	4-CH ₃ BOU	++	+	+	+	+
3	HU	+	+	-	-	-

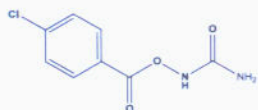
Hasil uji in silico menunjukkan bahwa jumlah ikatan hidrogen antara molekul 4-CIBOU dan 4-CH₃BOU dengan 2EUD lebih banyak dibanding ikatan hidrogen antara HU dengan 2EUD. Dari jumlah ikatan hidrogen dapat diprediksi bahwa ikatan antara molekul 4-CIBOU atau 4-CH₃BOU dengan 2EUD lebih kuat dibanding antara HU dengan 2EUD.

Perhitungan energi ikatan menghasilkan nilai *Rerank Score* antara 4-CIBOU dengan 2EUD : - 82,7887, antara 4-CH₃BOU dengan 2EUD : -85.2089, antara HU dengan 2EUD : - 43.3565. Dari hasil perhitungan nilai energi ikatan tersebut menunjukkan bahwa energi ikatan antara 4-

CH₃BOU dengan 2EUD lebih kecil dibanding 4-CIBOU dengan 2EUD dan jauh lebih kecil dibanding antara HU dengan 2EUD. Hal tersebut menunjukkan bahwa secara teoritis ikatan antara 4-CH₃BOU dengan 2EUD lebih stabil dibanding 4-CIBOU dengan 2EUD dan jauh lebih stabil dibanding antara HU dengan 2EUD. Semakin stabil ikatan antara molekul senyawa dengan 2EUD, dapat diprediksi bahwa senyawa tersebut semakin aktif. Dengan demikian dapat diprediksi bahwa aktivitas sitotoksik 4-CH₃BOU lebih besar dibanding 4-CIBOU. Aktivitas sitotoksik keduanya diprediksi lebih besar dibanding HU.

Hasil sintesis 4-CH₃BOU dan 4-CIBOU ditentukan kemurniannya dengan penentuan titik lebur dan uji KLT menggunakan tiga eluen. Titik lebur 4-CIBOU adalah 189°C - 190°C dan titik lebur 4-CH₃BOU adalah 161°C - 162°C. Kedua senyawa menunjukkan bahwa jarak antara dua temperatur pada jarak lebur kurang dari dua derajat Celsius. Noda yang dihasilkan pada KLT adalah satu noda. Harga Rf 4-CIBOU dan 4-CH₃BOU untuk eluen 1 adalah 0,73 dan 0,84, eluen 2 adalah 0,70 dan 0,80 serta dengan eluen 3 adalah 0,89 dan 0,88.

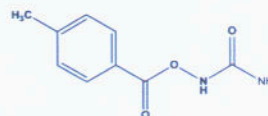
Dari hasil penentuan kemurnian dengan titik lebur menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis murni karena selisihnya tidak lebih dari dua derajat Celsius. Uji kemurnian dengan KLT menunjukkan bahwa kedua senyawa hasil sintesis murni karena hanya didapat satu noda pada ketiga macam eluen. Hasil konfirmasi melalui spektra UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan MS dari senyawa hasil sintesis menunjukkan bahwa hasil sintesis adalah 4-CIBOU dan 4-CH₃BOU [14] adalah sebagai berikut:



1-(4-chlorobenzoyloxy)urea (4-Cl BOU)

Kristal halus putih; Spektrum UV, λ max (nm) dalam etanol: 204 dan 244; Spektrum IR, ν (cm⁻¹) dalam pellet KBr: 3407 dan 755 (-C-H aromatik); 3092 (-NH); 3221 dan 3184 (-NH₂), 1750 (-C=O ester), 1723 (-C=O amida); 1596 (-C=C- aromatik) dan 1011 (-C-O-); Spektrum ¹H-RMI, δ (ppm) dalam DMSO-D₆ : 9.81, s, 1H (-NH); 8.00, d, J= 9 Hz, 2H (Ar-H); 7.66, d, J=8.6 Hz, 2H (Ar-H); dan 6.60, s, 2H (-NH₂); Spektrum ¹³C-RMI (δ ppm) dalam DMSO-D₆ : C atom pada 164.1, 159.1, 138.6, 131.2, 128.8, dan 126.4; Spektrum Spektrometer Massa (m/e): HRMS (m/z):

terhitung untuk C₈H₈N₂O₃Cl (M⁺H) 215.0223 dan teramati 215.0193.



1-(4-methylbenzoyloxy)urea (4-CH₃BOU)

Kristal putih; Spektrum UV, λ max (nm) dalam ethanol : 206 dan 242; IR Spectrum, ν (cm⁻¹) in pellet KBr : 3449 (-NH₂), 3333 (-NH), 1749 (-C=O ester), 1683 (-C=O amide), 1589(-C=C-aromatik) and 1013(-C-O-), 747 (-C-H aromatik); Spektrum ¹H-RMI, δ (ppm) dalam DMSO-D₆ : 9.70, s, 1H (NH), 7.96, d, J=7.9 Hz, 2H (Ar-H); 7.41, d, J=7.8 HZ, 2H (Ar-H), 6.52, s, 2H (NH₂); 2.40, s, 3H (CH₃); Spektrum ¹³C-RMI (δ ppm) dalam DMSO-D₆: C atom pada 164.9, 159.2, 144.1, 129.4, 129.2, 125.0, dan 21.2; Spektrum Spektrometer Massa (m/e) : HRMS (m/z) : terhitung untuk C₉H₁₁N₂O₃ (M⁺H): 195.0769 dan teramati 195.0798.

Dari uji aktivitas in vitro menggunakan sel HeLa dengan metode MTT didapat nilai IC₅₀ dari 4-CH₃BOU sebesar 84,11 μ g/ml, IC₅₀ 4-CIBOU sebesar 100,78 μ g/ml sedangkan HU mempunyai IC₅₀ 430 μ g/ml. Hal tersebut menunjukkan bahwa aktivitas sitotoksik senyawa 4-CH₃BOU lebih besar dibanding 4-CIBOU. Kedua hasil sintesis mempunyai aktivitas jauh lebih besar dibanding HU.

KESIMPULAN

Dari uji in silico diprediksi bahwa aktivitas 4-CH₃BOU lebih besar dibanding 4-CIBOU; Kedua senyawa yang berhasil disintesis adalah 4-CH₃BOU dan 4-CIBOU; Secara in vitro aktivitas sitotoksik 4-CH₃BOU lebih besar dibanding 4-CIBOU.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada Direktorat Pendidikan Tinggi (DIKTI) yang telah mendanai penelitian. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Universitas Airlangga atas fasilitas yang telah disediakan. Terima kasih kepada Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS. Sebagai promotor dan yang mempunyai lisensi program Molegro, Prof. Dr. Puwanto, Apt. sebagai ko-promotor, Prof. Drs. Win Darmanto, MSi., Ph.D. sebagai ko-promotor, Prof. Honda dari Hoshi University, Japan, yang telah membantu menginterpretasi data MS, Prof Supargiyono, DTM & H, SU., Sp.Par (K), dari Universitas Gadjah Mada, yang telah mengijinkan untuk menentukan aktivitas sitotoksik.

DAFTAR PUSTAKA

- CCRCUGM,
(<http://ccrcfarmasiugm.wordpress.com/protokol.20/3/2012>). **2012**
- Clayden, Greeves, Warren & Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York: **2001**, 279-303
- Hardjono S., Modifikasi Struktur 1-(benzoioksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya, Universitas Airlangga, Dissertation, Surabaya, **2012**.
- Jorge S.D., Berl F.P. Masunari A., Cechinel C.A., Ishii M., Pasqualoto K.F.M., Tavares L.C., 2011, Novel benzofuroxan derivatives against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* strains: Design using Topliss' decision tree, synthesis and biological assay, **Bioorg & Med Chem** **19** (2011): 5031–5038
- Kakwani M.D., Desai N.H.P., Lele A.C., Ray M., Rajan M.G.R., Degani M.S., 2011, Synthesis and preliminary biological evaluation of novel N-(3-aryl-1,2,4-triazol-5-yl) cinnamide derivatives as potential antimycobacterial agents: An operational Topliss Tree approach, **Bioorg & Med Chem** **19 Letters** **21** (2011): 6523–6526
- Khayat A.S., Guimarães A.C., Cardoso P.C., Lima P.D.L, Bahia M.O., Antunes L.M.G., Burbano R.R., Mutagenicity of Hydroxyurea in Lymphocytes from Patients with Sickle Cell Disease, *Genet. Mol. Biol.* **2004**, 27(1)
- Korolkovas A., *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd ed, New York, Singapore, John Wiley and Sons, **1988**, 590-697
- Siverstein R.M., Webster F.X. and Kiemle D.J. *Spectrofotometric Identification of Organic Compound*, 7th Ed, John Wiley and Sons, Inc., New York., **2005**
- Topliss J.G., 1972, Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design, **J. Med. Chem.**, 1972, Vol 15, No.10: 1006-1009
- Xu H., Faber C., Uchiki T., Racca J., dan Dealwis C., Structures of Eukaryotic Ribonucleotide Reductase I Define Gemcitabine Diphosphate Binding and Subunit Assembly, *PNAS*, March 14, **2006**, 103 (11), 4028–4033.
- Zinner G., Staffel R., Carbamoylation of Hydroxylamine. 36. Hydroxylamine Derivatives, *Arc Pharm Ber Ges*, **1969**, 438-447