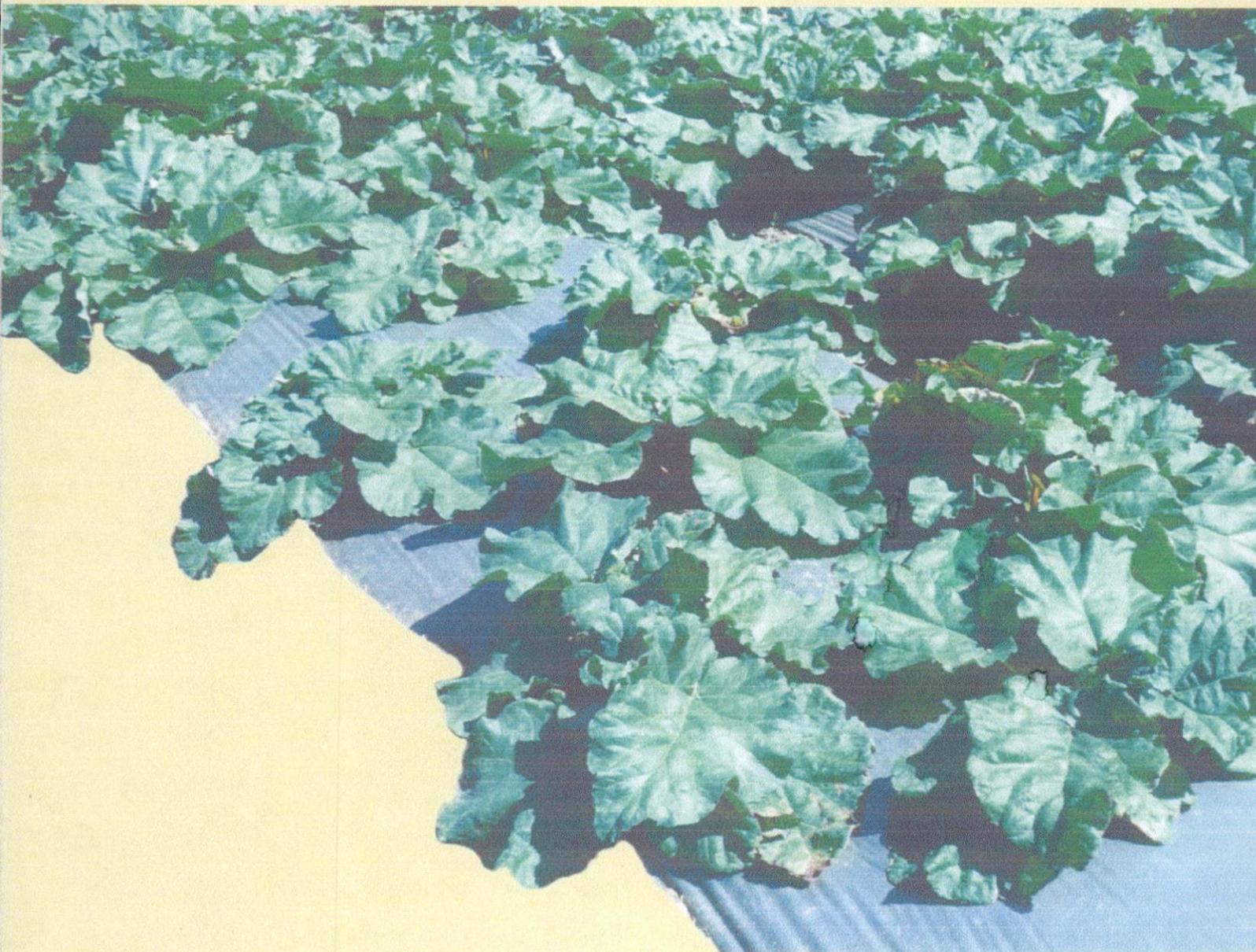


MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

(Airlangga Journal of Pharmacy)

ISSN 0852-1050

VOL.9 No.1, APRIL 2011



PENERBIT
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

Penanggung jawab : Dr. H. Umi Athiyah, MS. Apt.
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

**Redaksi
Ketua** : Prof. Dr. rer.nat. H. Moh. Yuwono. Apt., MS.
Prof. Dr. H. Achmad Syahrani. Apt., MS.

Anggota : Prof. Dr. Amirudin Prawita. Apt.
Prof. Dr. Purwanto, Apt.
Prof. Dr. Hj. Widji Soerarti. Apt., DEA
Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS.
Prof. Dr. Wahono Sumaryono. Apt., APU
Prof. Dr. Sukardiman, Apt., MS.
Dr. rer.nat Mulja Hadi Santosa. Apt.
Dr. Hj. Isnaeni, Apt., MS
Dr. Suharjo, Apt., MS
Dr. Djoko Agus Purwanto. Apt., MSi
Dr. Bambang Prajogo. Apt., MS
Dra. Esti Hendradi, MS., Ph.D.
Dra. Lisa Pristianty, MSi., MM
Dr. Budi Suprapti, Apt., MS

**Redaksi Pelaksana
Ketua** : Drs. Abdul Rahman. Apt., MSi
Sekretaris : Drs. Achmad Toto Poernomo. Apt., MSi
Anggota : Bambang Subakti Zulkarnain. S.Si. Apt., M.Clin.Pharm.
Azza Faturrohmah, S.Si. Apt., MSi
Muh. Agus Syamsur Rijal, S.Si., Apt. MSi
Rr. Retno Widyowati. S.Si., Apt., MSc.

Alamat Redaksi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Telp. (031) 5033710 Fax. (031) 5020514
Surabaya 60286
e-mail : achmad.toto.p@gmail.com. farmasi@unair.ac.id

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA
Volume 9 Nomor 1 2011

DAFTAR ISI

	Hal
Editorial.....	i
Daftar Isi Majalah Farmasi Airlangga Vol.9 No.1 April 2011	ii
Sintesis Senyawa Baru N-Benzoilfenilurea Dan Uji Aktivitasnya Sebagai Penekan Susunan Saraf Pusat Bambang Tri Purwanto	1
Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol 80% Kulit Batang Dan Daun <i>Artocarpus Heterophyllus</i> Lmk. (Nangka) Terhadap <i>Plasmodium Berghei</i> <i>In Vivo</i> Niniet Febrianty, Achmad Fuad Hafid, Aty Widyawaruyanti	5
Identifikasi Obat Kategori <i>Off-Label</i> Pada Berbagai Kasus Obstetri Ginekologi Yulistiani, Khoirotin Nisak, Dewi Wara Shinta	10
Mekanisme Molekular Antidiabetika Vanadil Sulfat Junaidi Khotib, Debra Dorotea, Elisabet Kasih, Nur Palestin, Pharmasinta Putri H, Imam Susilo	16
Profil Peresepan Obat Antidiabetika Oral Di Beberapa Apotek Di Surabaya Ika Riskayanti, Yunita Nita, I Nyoman Wijaya	22
Profil Antibiotika Pada Peresepan Serbuk Terbagi di Apotek Wilayah Surabaya I Nyoman Wijaya, Arie Sulistyarini, Catur D.S.	30
Upaya Peningkatan Kemampuan UMKM (Usaha Makanan Kecil Menengah) di Surabaya Dalam Pembuatan Makanan Yang Baik (CPMB), Higienis Dan Halal Suzana*, Noor Erma NS.*, Sugijanto*	35
Validasi Metode KCKT untuk Penetapan Kadar Campuran Parasetamol dan Ibuprofen dalam Tablet Simulasi Djoko Agus Purwanto, Vivi Erina Puspayanti, Amirudin Prawita	40

Gambar Sampul : Budidaya Tanaman Obat *Rheum officinale* di B2P2TOOT Tawangmangu

Sintesis Senyawa Baru N-Benzoilfenilurea Dan Uji Aktivitasnya Sebagai Penekan Susunan Saraf Pusat

(Synthesis N-Benzoylphenylurea The New Compound And CNS Depressant Activity Test)

Bambang Tri Purwanto

Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Email : bbg_tony@yahoo.com

Synthesis the new compound N-benzoylphenylurea has been done. The Schotten Baumann method was used for the reaction between N-phenylurea and benzoyl chloride. The CNS depressant activity test was done for the N-benzoylphenylurea compound by Barbituric Sleeping Time (BST) method.

The compound yield was 86% , had a white crystal and gave one spot in Thin Layer Chromatography with two different eluent. The compound melting point was different from the N-phenylurea and showed greater. The structure identification from the new compound was analysed by IR, HNMR and MS, the result showed that the new compound was N-benzoylphenylurea.

The CNS depressant activity test from N-benzoylphenylurea had a greater activity if compare with the standard compound bromisoval.

Keywords : N-benzoylphenylurea; CNS depressant .

PENDAHULUAN

Adanya perkembangan di bidang kesehatan, utamanya dalam penyediaan obat baru mendorong untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan struktur molekul obat yang telah ada atau mencari dan menemukan senyawa calon obat baru yang memiliki aktivitas farmakologis poten (Siswandono dan Soekardjo, 2000)

Untuk memperoleh senyawa baru yang akan berpotensi sebagai calon obat baru diperlukan suatu proses sintesis secara kimia dengan harapan akan diperoleh senyawa baru yang relatif murni dan memiliki aktivitas farmakologis yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan senyawa induknya (Burger, 2003;Korolkovas, 2008)

Urea adalah senyawa kimia yang sangat dikenal di dunia dan di Indonesia senyawa ini telah dapat diproduksi oleh industri kimia. Penggunaan senyawa urea di dunia dan juga di Indonesia hanya sebatas untuk pupuk tanaman saja, ternyata pada pengembangan selanjutnya salah satu turunan senyawa urea yang memiliki aktivitas farmakologis sebagai obat penekan susunan saraf pusat adalah senyawa bromisoval. Penggunaan senyawa ini sebagai penekan susunan saraf pusat manakala turunan barbiturat tidak lagi efektif sebagai penekan susunan saraf pusat. (Foye *et.al.*, 2002; Isaacson,2004)

Adanya struktur ureida asiklik ($\text{OCNH}_2\text{CONH}_2$) pada senyawa bromisoval dan juga pada senyawa barbiturat yang menunjukkan adanya aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Beberapa peneliti telah berhasil membuat turunan urea yang memiliki

aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Reksomadipuro, 1981, telah berhasil membuat senyawa turunan urea yaitu senyawa isovalerilurea yang juga memiliki gugus farmakofor ureida asiklik sehingga memiliki aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Peneliti lain, Tjiptasurasa, 1991, telah berhasil membuat turunan lain dari urea yaitu senyawa bromasilurea yang juga memiliki aktivitas sebagai penekan susunan saraf pusat karena adanya gugus farmakoforik ureida asiklik. Siswandono, 1999, telah berhasil membuat senyawa turunan benzoilurea yang didalamnya terkandung gugus farmakoforik ureida asiklik juga memiliki aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Suzanna, 2004, berhasil membuat senyawa baru turunan urea yaitu senyawa benzoiltioureida yang juga memiliki aktivitas farmakologis sebagai senyawa penekan susunan saraf pusat, hal itu juga karena adanya gugus farmakoforik ureida asiklik. Pengembangan lebih lanjut dari senyawa turunan urea memacu untuk mencoba membuat turunan baru yaitu senyawa N-benzoilfenilurea yang juga memiliki gugus farmakofor ureida asiklik sehingga senyawa tersebut diperkirakan juga akan memiliki aktivitas farmakologis sebagai senyawa penekan susunan saraf pusat.

Metode sintesis yang digunakan untuk membuat senyawa turunan urea tersebut di atas adalah menggunakan metode Schotten Baumann yang memiliki prinsip reaksi antara gugus amina dengan gugus karbonil yang akan membentuk senyawa karbamida. (Vogels, 1989; McMurry,2008)

Untuk melakukan uji aktivitas penekan susunan saraf pusat dilaksanakan dengan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST) yang terdiri dari dua tahapan, yaitu penentuan waktu aktivitas puncak dan uji potensiasi senyawa uji. (Vogel, 2008)

BAHAN DAN METODE

1. Bahan Penelitian

N-fenilurea; Tetrahidrofuran; Benzoil klorida; Aseton; Heksana; Metanol; DMSO-d₆; Natriumbikarbonat

2. Alat

Hot plate with stirrer (Fischer); Spektrofotometer UV (Hitachi-557); IR (Jasco FT/IR-5300) dan ¹H NMR (Hitachi FT-NMR-R-1900); Bejana kromatografi

3. Hewan coba

Mencit putih galur Balb C, berat 20-30 gram; umur 3 bulan; tidak cacat

Metode Penelitian

1.1. Sintesis senyawa N-benzoilfenilurea

Untuk membuat turunan urea yang merupakan senyawa karbamida diperlukan metode terpilih yaitu metode Schotten Baumann yang merupakan reaksi pembentukan senyawa karbamida secara satu tahap (McMurry, 2008).

Bambang Tri Purwanto, 1991, telah berhasil membuat senyawa turunan ampisilin yaitu *p*-bromobenzoilampisilin dengan menggunakan metode Schotten Baumann, yaitu dengan mereaksikan antara senyawa ampisilin dengan senyawa *p*-bromobenzoilklorida.

Siswandono, 1999, juga menggunakan metode Schotten Baumann dalam mereaksikan senyawa urea dengan senyawa turunan benzoilklorida sehingga diperoleh senyawa baru N-benzoilurea.

Pada sintesis senyawa N-benzoilfenilurea dibuat melalui reaksi antara senyawa benzoil klorida (0,15 mol) dengan senyawa N-fenilurea (0,10 mol) secara perlahan pada suhu 0° – 5° C. Kemudian dilakukan pengadukan selama 60 menit pada suhu kamar. Langkah selanjutnya dilakukan pemanasan terhadap campuran tersebut pada suhu 70° C selama 8 jam. Kemudian ditambahkan larutan natrium bikarbonat jenuh, dicuci dengan air lalu dilakukan rekristalisasi dengan metanol panas. Tahap selanjutnya dilakukan karakterisasi struktur senyawa hasil sintesis dengan berbagai instrumen, sehingga dapat dibuktikan senyawa hasil sintesis telah berhasil dibuat.

Uji aktivitas penekan susunan saraf pusat

Metode uji aktivitas penekan susunan saraf pusat adalah *Barbituric Sleeping Time* (BST), karena metode ini merupakan metode standar dalam uji aktivitas penekan susunan saraf pusat. Metode BST terdiri dari dua tahapan, yaitu penentuan waktu aktivitas puncak dari senyawa uji, yang merupakan waktu tidur terlama dari hewan coba mencit, kemudian dilakukan uji potensiasi senyawa uji pada waktu aktivitas puncak dengan memberikan senyawa induksi thiopental. (Vida, 2003; Vogel, 2008; Achliya, 2005)

Hewan coba yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*) berumur 2-3 bulan dengan berat antara 20 – 30 gr, tanpa cacat fisik, yang diperoleh dari laboratorium hewan Universitas Airlangga.

Pada uji aktivitas penekan susunan saraf pusat senyawa uji N-benzoilfenilurea tahap pertama dilakukan penentuan waktu aktivitas puncak yang dimulai dari menit ke 15, 30, 45, 60, 75, 90 dan 120 dengan menggunakan satu dosis. Tahapan selanjutnya adalah penentuan uji potensiasi dengan menggunakan 5 macam dosis (10, 25, 50, 100 dan 200 mg/kgBB) yang diberikan secara intra peritoneal. Sebagai senyawa pembanding digunakan senyawa bromisoval dengan pemberian dosis yang sama, sedangkan sebagai senyawa penginduksi digunakan senyawa thiopental. Replikasi terhadap uji ini dilakukan sebanyak 10 kali.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa hasil sintesis berupa kristal putih berbentuk jarum dengan perolehan rendemen sebesar 86%, hal ini menunjukkan bahwa metode Schotten Baumann sebagai metode sintesis telah memenuhi persyaratan dengan diperolehnya rendemen lebih besar dari 50 %.

Pada tahapan selanjutnya dilakukan uji kromatografi lapis tipis pada senyawa hasil sintesis dengan menggunakan 2 macam pelarut yang berbeda (heksana : aseton = 4 : 2 dan heksana : etil asetat = 4 : 2) memberikan noda tunggal dengan harga R_f yang berbeda dengan senyawa asal N-fenilurea. Hal di atas menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis yang diinginkan telah terbentuk dan relatif murni juga telah berbeda dengan senyawa asal.

Pada uji analisis titik lebur senyawa hasil sintesis memiliki titik lebur (195°C) yang berbeda dengan titik lebur senyawa asal (145°C). Pada uji ini telah terbukti bahwa senyawa hasil sintesis sudah terbentuk dan memiliki

kemurnian karena tidak ditemukan adanya zat pengotor lain di dalamnya.

Karakterisasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrofotometer ultra violet, Infra merah, HNMR dan spektrometer massa.

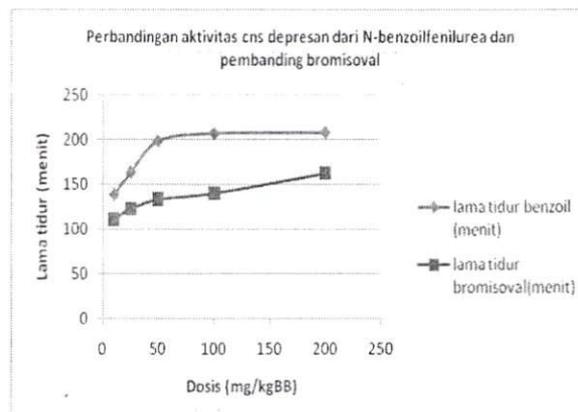
Senyawa hasil sintesis, λ_{maks} (nm) = 204, 232, 272 (sh); IR, 3240 cm^{-1} (NH sekunder), 1698 cm^{-1} (-CO), 1600 cm^{-1} (C=C arom); HNMR (pelarut DMSO-d₆), 7,00 – 8,10 μ m, (C₆H₅), 10,60, s, (NH), 11,20, s, (NH); MS (EI), 240 (M)⁺, 93 (C₆H₅NH)⁺, 137 (C₆H₅NHCONH₂)⁺

Senyawa asal N-fenilurea, λ_{maks} (nm) = 204, 238; IR, 3428 cm^{-1} (NH primer), 1655 cm^{-1} (CO), 1553 cm^{-1} (C=C aromatis); HNMR (pelarut DMSO-d₆), 6,80 – 8,00, m, (C₆H₅), 5,60, s, (NH), 6,20, s, (NH), 8,60, s, (NH₂). Pada karakterisasi struktur dengan berbagai instrumen spektrofotometer terlihat bahwa struktur senyawa hasil sintesis telah berbeda dengan senyawa asal, terutama pada jumlah atom hidrogen yang terdapat pada senyawa asal (HNMR) dan adanya 2 puncak gugus karbonil senyawa hasil sintesis (IR). Pada karakterisasi struktur dengan spektrometer massa menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah senyawa utuh dengan bobot molekul 240 dan hasil karakterisasi struktur ini telah sesuai dengan yang ditunjukkan oleh pustaka (Pavia, 2009; Silverstein, 2009), sehingga berdasarkan karakterisasi struktur dapat dipastikan senyawa hasil sintesis telah terbentuk.

Uji Aktivitas penekan susunan saraf pusat tahap awal, senyawa hasil sintesis memiliki waktu aktivitas puncak pada waktu menit ke 30 dengan waktu lama tidur mencit terpanjang, sedang waktu aktivitas puncak untuk senyawa pembanding bromisoval pada menit ke 60 menunjukkan waktu tidur mencit yang terpanjang. Untuk uji potensiasi dengan senyawa penginduksi thiopental, yang diberikan secara intra peritoneal dengan 5 macam dosis dapat dilihat pada gambar 1 berikut ini.

Berdasarkan gambar 1 terlihat bahwa aktivitas senyawa N-benzoilfenilurea memiliki aktivitas penekan susunan saraf pusat yang lebih tinggi dari pembanding senyawa bromisoval pada dosis yang sama, hal tersebut disebabkan adanya penambahan gugus benzoil menyebabkan senyawa menjadi bersifat lebih non polar sehingga sangat mudah dalam penembusan ke dalam membran biologis. Berdasarkan hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis yang diperoleh dapat

dikembangkan menjadi senyawa calon obat baru penekan susunan saraf pusat.



Gambar 1 : Perbandingan aktivitas penekan susunan saraf pusat dari N-benzoilfenilurea dan pembanding bromisoval

Kesimpulan

Senyawa hasil sintesis adalah senyawa N-benzoilfenilurea yang memiliki aktivitas penekan susunan saraf pusat lebih tinggi disbanding dengan senyawa pembanding bromisovalum

Ucapan terima kasih :

1. Kepada Prof. Dr. Siswandono, MS, Apt, Guru Besar dalam bidang Kimia Medisinal dari Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan penulis dalam melakukan penelitian ini
2. Kepada Prof. Dr. Purwanto, Apt, Guru Besar dalam bidang Biokimia dari Universitas Airlangga yang telah memberikan semangat bagi penulis dalam mengerjakan penelitian ini
3. Kepada Prof. Dr. Honda, Guru Besar dalam bidang Sintesis Organik dari Universitas Hoshi, Tokyo, Jepang, yang telah menganalisis senyawa ini dengan spektrometer massa dan memberikan kemudahan tanpa biaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Achliya GS, Wadodkar SG, Dorle AK, 2005, Evaluation of CNS activity of *Bramhi Ghrita*, *Indian Journal of Pharmacology*, Vol.37, hal.33-36.
- Bambang Tri Purwanto, 1991, Sintesis dan Uji Aktivitas Antibakteri N-para-bromobenzoilampiosilin terhadap *S.aureus* ATCC 7500 dan *E.coli* ATCC 7500, Tesis Magister, Program Pascasarjana UGM.
- Bambang Soekardjo, 1989, Sintesis dan hubungan struktur dengan aktivitas in-

- vitro dari suatu seri turunan benzoil-N-ampisilin baru, Disertasi Doktor, Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
- Burger A, 2003. *A Guide to the Chemical Basis of Drug Design*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore : John Wiley & Sons, pp. 163-164.
- Foye W, Lemke TL, William DA, 2002, *Principles of Medicinal Chemistry*, 5th Ed, Lippincott.
- Isaacson EI, 2004, Central Nervous System Depressants. In (Delgado JN, Remers AW, eds). *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 9th ed., Philadelphia, Toronto : J.B. Lippincott Company, pp. 363-373.
- Korolkovas A, 2008. *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd ed., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore : John Wiley & Sons, pp. 590-597, 692-697.
- McMurry JM, 2008. *Organic Chemistry*. Cornell University, 7th Ed., Monterey, California : Thomson Brokes/Cole Publishing Company, pp. 359-407, 916-972.
- Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS, 2009. *Introduction to Spectroscopy*, 4th Ed., Departement of Chemistry Western Washington University, Bellingham Washington, Thomson Brookes/Cole, Belmont, USA.
- Reksohadiprodjo MS, 1981. *Transformation of Fusel Oil from Indonesian Alcohol Factories into Products of Higher Value*. Unpublished Doctor Dissertation, Gadjah Mada University, pp. 134, 145-152.
- Silverstein RM, Bassler GC, Morrill TC, 2009. *Spectroscopy of Organic Compounds*, 7th ed., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore : John Wiley & Sons Inc., pp. 3-43, 95-174, 181-248, 305-329.
- Siswandono, dan Bambang Soekardjo, 2000. *Kimia Medisinal*, Surabaya : Airlangga University Press.
- Siswandono, 1999, Modifikasi struktur dan hubungan kuantitatif struktur – aktivitas senyawa baru turunan benzoilurea, disertasi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya
- Suzana, Budiati T, Ekowati J, (2004), Sintesis senyawa turunan benzoiltiourea dan uji aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat pada mencit (*Mus musculus*), Laporan Penelitian Dosen muda, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Tjiptasurasa, 1991. *Komponen minyak fusel Indonesia, isolasi dan oksidasinya, sintesis dan evaluasi farmakokimia beberapa senyawa turunannya*, Desertasi Doktor, tidak dipublikasikan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Vida JA, 2003. Central Nervous System Drugs : Sedatives-Hypnotics. In (Wolff ME, ed). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6th ed., Philadelphia, London : Lea & Febiger, pp. 147-156, 163-164.
- Vogels, AI, 1989, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, fifth ed, Longman Scientific and technical, New York.pp.
- Vogel, GH, 2008, *Drug Discovery and Evaluation : Pharmacological Assays*, 3rd Ed, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, p.710.