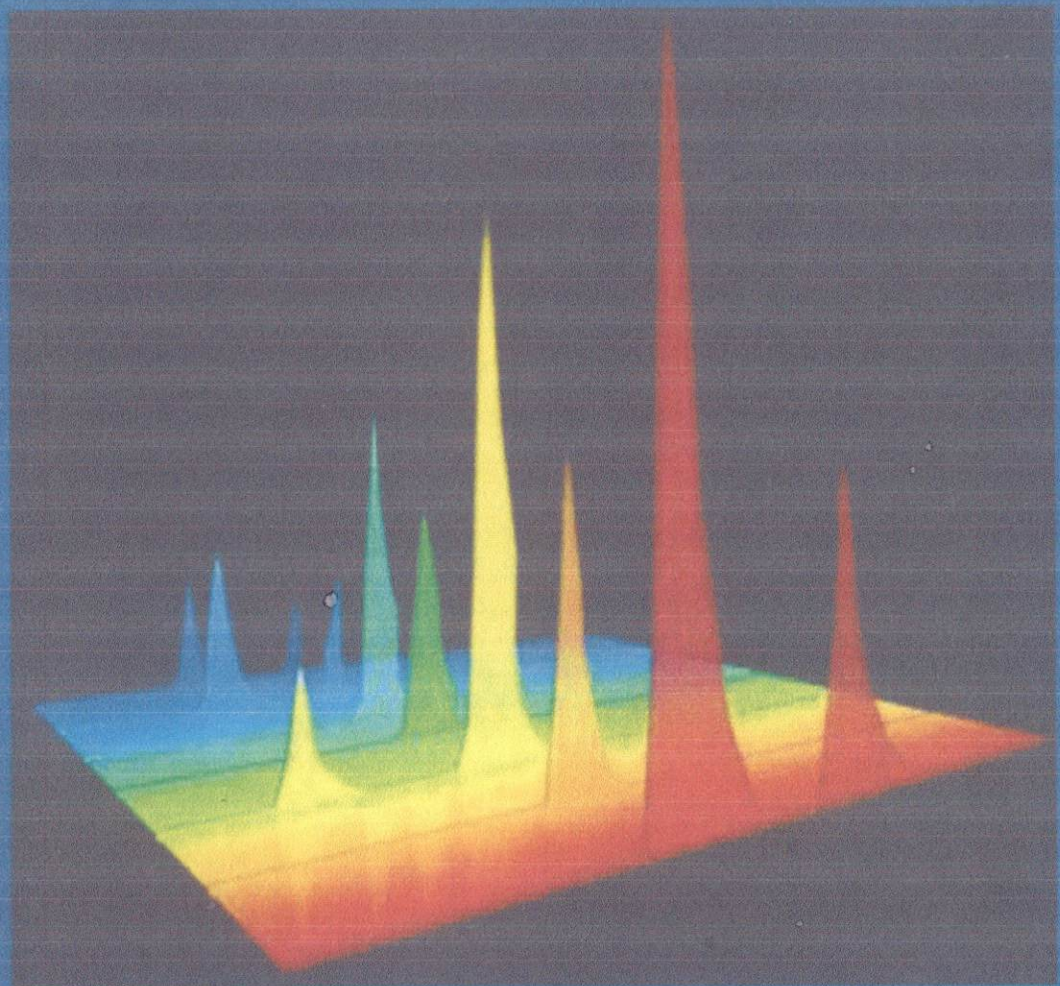


Berkala Ilmiah Kimia Farmasi

VOL. 2 NO. 1, JUNI 2013



PENERBIT
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

Ketua : Dr. Marcellino Rudyanto, Apt. M.S
Anggota: Prof. Dr. Sudjarwo, Apt., MS
Dr. Juni Ekowati, Apt., M.Si

Redaksi Pelaksana: Tri Widiandani, Apt., S.Si., Sp.FRS
Dr. Riesta Primaharinastiti, Apt., M.Si
M. Faris Adrianto, Apt., S.Farm., M.Farm
Kustiawan (*uploader*)

Alamat Redaksi: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286
Telp. 031-5033710, Fax. 031-5020514
e-mail: bikfar.ffua@yahoo.com

DAFTAR ISI

Validasi Spektrofotometri Visible untuk Penentuan Kadar Formalin dalam Daging Ayam Sudjarwo, Poedjiarti S., Pramitasari A.R	1
Validasi Metode Kromatografi Gas-Spektrometri Massa untuk Penetapan Kadar Residu Endosulfan Dalam Kubis Dini Tri Anggraini, Riesta Primaharinastiti, Isnaeni	9
Sintesis Dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea dan 1-(4-Klorobenzoiloksi)Urea Suko Hardjono	16
Pengaruh Gugus Metoksi Posisi <i>Orto</i> (<i>O</i>) dan <i>Para</i> (<i>P</i>) pada Benzaldehida terhadap Sintesis Turunan Khalkon dengan Metode Kondensasi Aldol Suzana, Melanny Ika. S, Kholis Amalia N., Juni Ekowati, Marcellino Rudyanto, Hadi Poerwono, Tutuk Budiati	22
Modifikasi Struktur N-Fenilurea Menjadi Senyawa Baru N-Benzoilfenilurea dan 4-Fluorobenzoilfenilurea serta Uji Aktivitasnya sebagai Penekan Susunan Saraf Pusat Bambang Tri Purwanto	28
Aktivitas Antinociceptiv dan Uji <i>In Silico</i> terhadap <i>Cyclooxygenase</i> dari Asam <i>P</i> -Metoksisinamat dan Asam <i>M</i> -Metoksisinamat Juni Ekowati, Nuzul W. Diyah	33
Docking dan Modifikasi Struktur Senyawa Baru Turunan Parasetamol Tri Widiandani, Siswando, Suko Hardjono, Robby Sondakh, Istifada, Risma Zahra	41

Gambar sampul:

Hasil kromatogram overlay 3 Dimensi High Pressure Liquid Chromatography

MODIFIKASI STRUKTUR N-FENILUREA MENJADI SENYAWA BARU N-BENZOILFENILUREA DAN 4-FLUOROBENZOILFENILUREA SERTA UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI PENEKAN SUSUNAN SARAF PUSAT

BAMBANG TRI PURWANTO

Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Email : bbg_tony@yahoo.com

ABSTRACT

Modification of the structure of to the N-benzoylphenylurea and 4-fluorobenzoylphenylurea as the new compound has been done. The Schotten-Baumann method was used for the reaction between N-phenylurea and benzoyl Chloride and 4-fluorobenzoyl chloride. The CNS depressant activity test was done for the N-benzoylphenylurea and 4-fluorobenzoylphenylurea compound by Barbituric Sleeping Time (BST) method.

The yield of the N-benzoylphenylurea was 86% and the 4-fluorobenzoylphenylurea was 71% , had a white crystal and gave one spot in Thin Layer Chromatography with two different eluent. The compounds melting point was different from the N-phenylurea and showed greater. The structure identification from the new compounds was analysed by IR, ¹HNMR and MS, the result showed that the new compounds was N-benzoylphenylurea and 4-fluorobenzoylphenylurea.

The CNS depressant activity test from N-benzoylphenylurea and 4-fluorobenzoylphenylurea had a greater activity if compare with the standard compound bromisoval.

Keywords : *N-benzoylphenylurea compound; 4-fluorobenzoylphenylurea compound; The CNS depressant activity.*

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 modifikasi struktur senyawa melalui reaksi sintesis secara kimia dengan harapan akan diperoleh senyawa baru yang relatif murni dan memiliki aktivitas farmakologis yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan senyawa induknya (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, 2002; Isaacson, 2004)

Adanya struktur ureida asiklik 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. Reksodiprojo, 1981, telah berhasil membuat senyawa turunan urea yaitu senyawa isovalerilurea yang 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 juga memiliki aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Suzanna, 2004, berhasil membuat senyawa baru turunan urea yaitu senyawa benzoiltiourea yang

juga memiliki aktivitas farmakologis sebagai senyawa penekan susunan saraf pusat. Pengembangan lebih lanjut dari senyawa turunan urea memacu untuk mencoba membuat turunan baru yaitu senyawa N-benzoilfenilurea dan 4-fluorobenzoilfenilurea yang memiliki gugus farmakofor ureida asiklik sehingga senyawa tersebut diperkirakan juga akan memiliki aktivitas farmakologis sebagai senyawa penekan susunan saraf pusat.

Metode modifikasi struktur yang digunakan untuk membuat senyawa turunan urea tersebut diatas adalah menggunakan metode Schotten – Baumann yang memiliki prinsip reaksi antara gugus amina dengan gugus karbonil yang akan membentuk senyawa karbamida. (Vogels, 1989; Murry, 2008)

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

METODE PENELITIAN

Sintesis senyawa N-benzoilfenilurea dan 4-fluorobenzoilfenilurea

Untuk membuat turunan urea yang merupakan senyawa karbamida diperlukan metode terpilih yaitu metode Schotten-Baumann yang merupakan reaksi pembentukan senyawa karbamida secara satu tahap (Murry, 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 modifikasi struktur senyawa N-fenilurea menjadi senyawa N-benzoilfenilurea dan senyawa 4-fluorobenzoilfenilurea dibuat melalui reaksi antara senyawa benzoil klorida dan 4-fluorobenzoil 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 methanol panas. Tahap selanjutnya dilakukan karakterisasi struktur senyawa hasil modifikasi dengan berbagai instrument, sehingga dapat dibuktikan senyawa hasil modifikasi 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 baik N-benzoilfenilurea maupun 4-fluorobenzoil-fenilurea tahap pertama dilakukan penentuan waktu 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, sedang sebagai senyawa penginduksi digunakan senyawa thiopental. Replikasi terhadap uji ini dilakukan sebanyak 10 kali.

HASIL PENELITIAN

Senyawa hasil modifikasi yaitu N-benzoilfenilurea berupa kristal jarum putih dengan perolehan rendemen sebesar 86% sedang 4-

fluorobenzoilfenilurea berupa kristal putih berbentuk jarum dengan perolehan rendemen sebesar 71%, yang pada uji kromatografi lapis tipis dengan menggunakan 2 macam pelarut yang berbeda (heksana : aseton = 4 : 2 dan heksana : etil asetat = 4 : 2) memberikan noda tunggal dengan harga Rf yang berbeda dengan senyawa asal N-fenilurea. Pada uji analisis titik lebur senyawa hasil modifikasi N-benzoilfenilurea memiliki titik lebur (195°C) sedang 4-fluorobenzoilfenilurea memiliki titik lebur (150°C) yang keduanya ternyata berbeda dengan titik lebur senyawa asal N-fenilurea (145°C).

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

Senyawa hasil sintesis (N-benzoilfenilurea), 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, m, (C6H5), 10,60, s, (NH), 11,20, s, (NH); MS (EI), 240 (M)⁺, 93 (C6H5NH)⁺, 137 (C6H5NHCONH2)⁺

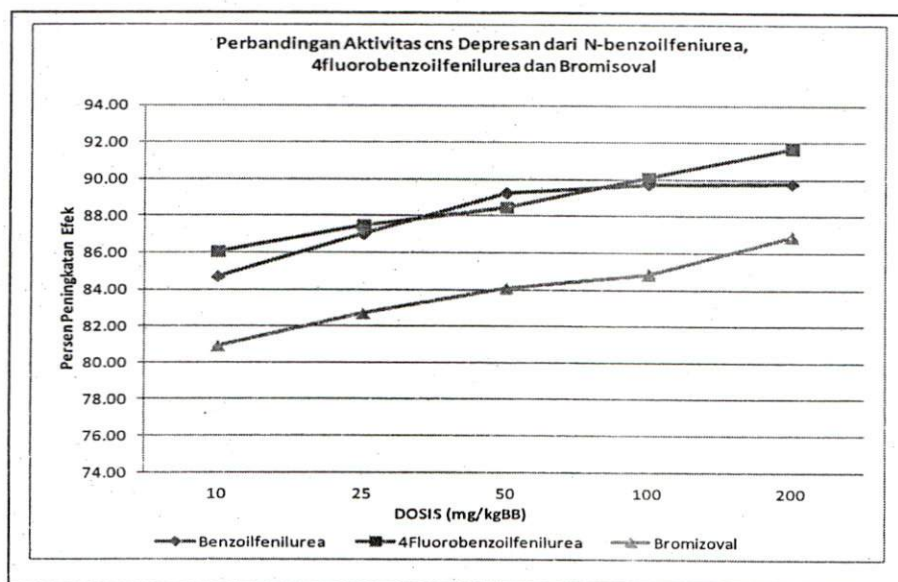
Senyawa hasil sintesis (4-fluorobenzoilfenilurea), λ_{maks} (UV) = 262, 300, 304; IR (pellet KBR), 3444 cm^{-1} (NH sekunder),

1787 cm^{-1} (-CO), 1592 cm^{-1} (C=C arom); ¹HNMR, 7,00 – 8,40, m, (C6H5), 10,80, s, (NH), 10,97, s, (NH); MS, 274 (M)⁺, 112 (C6H5)⁺, 120 (C6H5NHCO)⁺, 139 (C6H5COH)⁺

Senyawa asal N-fenilurea, λ_{maks} = 204, 238; IR, 3428 cm^{-1} (NH primer), 1655 cm^{-1} (CO), 1553 cm^{-1} (C=C aromatis); ¹HNMR, 6,80 – 8,00, m, (C6H5), 5,60, s, (NH), 6,20, s, (NH), 8,60, s, (NH2).

Dari hasil karakterisasi struktur yang telah dilakukan, senyawa hasil sintesis adalah senyawa N-benzoilfenilurea dan senyawa 4-fluorobenzoilfenilurea.

Uji Aktivitas penekan susunan saraf pusat tahap awal, yaitu penentuan waktu aktivitas puncak, senyawa N-benzoilfenilurea memiliki waktu aktivitas puncak pada waktu menit ke 30 dan senyawa 4-fluorobenzoilfenilurea memiliki waktu aktivitas puncak pada waktu menit ke 15 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 kurva 1 berikut ini.



Kurva 1 : Perbandingan aktivitas cns depresan dari senyawa N-benzoilfenilurea dan 4-fluorobenzoilfenilurea serta pembanding bromisoval

PEMBAHASAN

Pada reaksi antara senyawa N-fenilurea dengan senyawa benzoil klorida dan senyawa 4-fluorobenzoil klorida yang menggunakan metode Schotten – Baumann diperoleh senyawa hasil modifikasi struktur berupa kristal putih berbentuk jarum dengan rendemen sebesar 86% (N-benzoilfenilurea) dan 71% (4-fluorobenzoilfenilurea), hal ini menunjukkan bahwa metode Schotten – Baumann sebagai metode sintesis untuk melakukan modifikasi struktur telah memenuhi persyaratan dengan diperolehnya rendemen senyawa hasil modifikasi struktur diatas 50 %. Senyawa hasil modifikasi struktur tersebut memiliki noda tunggal dan memiliki harga Rf yang berbeda dengan harga Rf senyawa asal, sehingga hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi struktur telah terbentuk dan relatif murni. Begitu pula titik lebur senyawa hasil modifikasi struktur berbeda dengan titik lebur senyawa asal, hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi struktur murni dan tidak ada pengotor lain didalamnya. Pada karakterisasi struktur dengan berbagai instrument spektrofotometer terlihat bahwa struktur senyawa hasil modifikasi telah berbeda dengan senyawa asal, terutama pada jumlah atom hidrogen yang terdapat pada senyawa asal ($^1\text{H-NMR}$) dan adanya 2 puncak gugus karbonil senyawa hasil modifikasi (IR). Pada karakterisasi struktur dengan spektrometer massa menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi adalah senyawa utuh dengan bobot molekul 240 (N-benzoilfenilurea) dan 274 (4-fluorobenzoilfenilurea) dan hasil karakterisasi struktur ini telah sesuai dengan yang ditunjukkan oleh pustaka (Silverstein, 2009 ; Pavia *et.al*,2009), sehingga berdasarkan karakterisasi struktur dapat dipastikan senyawa hasil modifikasi telah terbentuk. Pada uji aktivitas penekan susunan saraf pusat terlihat bahwa senyawa hasil modifikasi yang memiliki gugus farmakofor ureida asiklik memiliki aktivitas penekan susunan saraf pusat yang lebih tinggi dibanding dengan senyawa pembanding bromisoval yang juga memiliki gugus farmakofor yang sama. Berdasarkan kurva 1 terlihat bahwa aktivitas senyawa N-benzoilfenilurea dan 4-fluorobenzoilfenilurea memiliki aktivitas penekan susunan saraf pusat yang lebih tinggi dari pembanding senyawa bromisoval pada dosis yang

sama. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi yang diperoleh dapat dikembangkan menjadi senyawa calon obat baru penekan susunan saraf pusat. Adanya penambahan gugus benzoil menyebabkan senyawa menjadi bersifat lebih non polar sehingga sangat mudah dalam penembusan ke dalam membran biologis.

KESIMPULAN

1. Senyawa hasil modifikasi struktur adalah senyawa N-benzoilfenilurea dan senyawa 4-fluorobenzoilfenilurea
2. Senyawa N-benzoilfenilurea dan senyawa 4-fluorobenzoilfenilurea memiliki aktivitas penekan susunan saraf pusat yang lebih besar dibandingkan senyawa bromisoval.

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, 1988. *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, 2005. *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.