

# Sintesis, uji aktivitas analgesik dan anti-inflamasi senyawa benzoiltiourea tersubstitusi

## Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of substituted benzoylthioureas

Tutuk Budiati<sup>1\*</sup>, Suzana<sup>1</sup> dan Siti Surdijati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga; Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286

<sup>2</sup> Bagian Farmasi Kedokteran, Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya; Jl. Dinoyo 42-44, Surabaya 60265

### Abstrak

Penelitian ini bertujuan menentukan pengaruh penambahan substituen pada benzoiltiourea terhadap aktivitas farmakologis. Tiga senyawa yaitu benzoiltiourea, 4-nitrobenzoiltiourea, dan 4-klorobenzoiltiourea telah berhasil disintesis dari bahan awal amonium tiosianat, benzoil klorida tersubstitusi, dan amonia. Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dengan UV, IR, MS dan <sup>1</sup>H-NMR. Terhadap ketiga senyawa hasil sintesis diuji aktivitas analgesik terhadap mencit, dan aktivitas anti-inflamasi terhadap tikus putih galur Wistar. Terbukti bahwa penambahan substituen *p*-Cl dan *p*-NO<sub>2</sub> meningkatkan aktivitas analgesik dan anti-inflamasi, dimana pengaruh substituen *p*-Cl lebih besar daripada substituen *p*-NO<sub>2</sub>. Kedua senyawa, yaitu 4-nitrobenzoiltiourea dan 4-klorobenzoiltiourea, menunjukkan aktivitas analgesik yang lebih poten tetapi efek anti-inflamasinya lebih lemah dibandingkan Na-diklofenak

**Kata kunci** : benzoiltiourea, substituen *p*-Cl dan *p*-NO<sub>2</sub>, aktivitas analgesik, anti-inflamasi

### Abstract

Three compounds (i.e. benzoylthiourea, 4-nitrobenzoylthiourea, and 4-chlorobenzoylthiourea) have been synthesized from ammonium thiocyanate, substituted benzoyl chlorides, and ammonia as starting materials. The structures of synthesized compounds were confirmed by means of ultra-violet, infrared, magnetic resonance, and mass spectroscopy. All compounds were evaluated for their analgesic and anti-inflammatory activities by tail-flick technique and carragenan-induced paw oedema test respectively. Substitution of *p*-NO<sub>2</sub> and *p*-Cl group to benzoylthiourea increased the analgesic and anti-inflammatory activities. The two compounds, 4-nitrobenzoylthiourea and 4-chlorobenzoylthiourea, were significantly more potent as analgesic but their anti-inflammatory activity was weaker than Na-diclofenac.

**Keywords** : benzoylthioureas, *p*-Cl dan *p*-NO<sub>2</sub> substituents, analgesic and anti-inflamator activities

### Pendahuluan

Senyawa turunan tiourea dan urea mempunyai aktivitas biologis yang luas; sebagai antivirus, anti-HIV, antibakteri, maupun aktivitasnya sebagai analgesik dan anti-inflamasi (Kachhadia *et al*, 2004; Alagarsamy *et al*, 2004; Kossakowski dan Struga, 2006; Limban *et al* 2008). Modifikasi struktur terhadap benzoilurea menghasilkan senyawa-senyawa yang menunjukkan aktivitas pada sistem saraf pusat (SSP) mencit putih berupa gangguan

koordinasi gerak. Aktivitas terhadap SSP kemungkinan disebabkan oleh kemiripan struktur benzoilurea dengan struktur senyawa golongan asam barbiturat (Siswandono, 1999). Penggantian atom O pada benzoilurea oleh atom S akan terbentuk senyawa benzoiltiourea (Gambar 1a-1b) yang telah dibuktikan mempunyai aktivitas penekan saraf pusat yang lebih kuat dibandingkan benzoilurea (Suzana *et al*, 2004).

Senyawa yang juga mengandung gugus tiourea, yaitu kelompok senyawa 1-metil-3-(2-metil-4-okso-3H-kuinazolin-3-il) tiourea (Gambar 1c) dilaporkan mempunyai aktivitas analgesik dan anti-inflamasi. Perubahan substituen pada gugus  $-NH_2$  dari tiourea mempengaruhi aktivitas analgesik dan anti-inflamasi. Penelitian lain membuktikan bahwa cincin kuinazolin juga berperan pada aktivitas analgesik dan anti-inflamasi (Alagarsamy *et al*, 2003). Oleh karena itu untuk membuktikan apakah gugus tiourea juga berperan sebagai farmakofor, maka akan diteliti aktivitas analgesik dan anti-inflamasi dari benzoiltiourea. Belum pernah dilaporkan aktivitas analgesik dan anti-inflamasi dari senyawa benzoiltiourea.

Akan dilakukan sintesis tiga senyawa turunan benzoiltiourea yaitu benzoiltiourea, 4-nitrobenzoiltiourea dan 4-klorobenzoiltiourea. Penambahan substituen *p*-Cl dan *p*-NO<sub>2</sub> dimaksudkan untuk melihat pengaruhnya terhadap aktivitas farmakologisnya (Thomas, 2000; Katzung 2002). Ketiga senyawa hasil sintesis diuji aktivitas analgesik dan anti-inflamasinya dengan pembandingan Na-diklofenak. Sekaligus akan dievaluasi pengaruh penambahan substituen *p*-Cl dan *p*-NO<sub>2</sub> terhadap aktivitas farmakologis dari benzoiltiourea.

## Metodologi

### Kimia

Bahan kimia dari E.Merck (Jerman). Penentuan titik leleh dengan sistem kapiler memakai alat Mel Temp tanpa dikoreksi. Penentuan spektra <sup>1</sup>H-NMR dengan alat FT-NMR Hitachi R-1900 90 MHz dalam pelarut CDCl<sub>3</sub> ; sebagai standard internal dipakai tetrametilsilan (TMS). Pembuatan spektra IR dengan alat spektrofotometer IR Shimadzu FTIR Jasco 5300. Untuk spektra massa digunakan alat GC-MS Hewlett Packard 5890 Series II. Kemurnian senyawa diuji secara KLT menggunakan beberapa jenis eluen yang berbeda kepolarnya.

### Sintesis benzoiltiourea tersubstitusi

Ke dalam labu alas bulat dimasukkan 15 mmol amonium tiosianat yang dilarutkan dalam 10

mL THF. Kemudian ditambahkan sedikit-sedikit sambil diaduk larutan 10 mmol benzoil klorida tersubstitusi dalam 10 mL THF. Diaduk pada suhu kamar selama 30 menit, akan terbentuk suspensi merah muda yang lama kelamaan berubah menjadi warna kuning. Ditambahkan 30 mol (3 mL) amoniak dalam keadaan dingin karena reaksi eksoterm, dipanaskan selama 1 jam kemudian didinginkan. Pelarut THF diuapkan dengan penguap-vakum, endapan yang diperoleh dicuci dengan larutan Natrium bikarbonat 10%. Setelah endapan dicuci lagi dengan 10 mL air, dilakukan rekristalisasi dengan pelarut yang sesuai. Data titik leleh, persen hasil, dan pelarut rekristalisasi tertera pada Tabel I.

### Penyiapan hewan uji

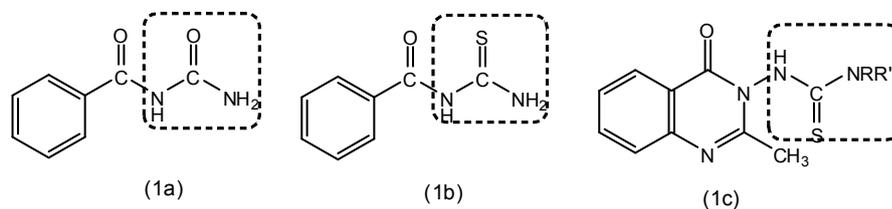
Sebagai hewan coba dipakai mencit (berat 20-25 g) galur Wistar untuk uji aktivitas analgesik; dan tikus putih jantan (berat 200-300 g) untuk uji aktivitas anti-inflamasi. Hewan coba dibiarkan dalam kandang dengan selang 12 jam dalam terang/gelap. Selama itu hewan diberi makanan standard dan minum air. Sebelum dilakukan percobaan, hewan coba dibiarkan menyesuaikan diri dengan keadaan laboratorium selama 2 jam.

### Penyiapan senyawa uji

Senyawa uji dibuat bentuk suspensi dalam CMC-Na 0,5%, diberikan per-oral dengan volume 0,5 mL/20g BB (untuk mencit) atau 1 mL/100g BB (untuk tikus). Pemberian dosis berturut-turut 6,25; 12,5; dan 25 mg/kg BB untuk uji analgesik; sedangkan pada uji anti-inflamasi dipakai dosis 12,5; 25 ; dan 50 mg/kgBB. Kelompok kontrol hanya memperoleh suspensi CMC-Na; sebagai pembandingan dipilih suspensi Na-diklofenak dalam CMC-Na dosis 12,5 mg/kg BB.

### Aktivitas analgesik

Aktivitas analgesik ditentukan *in vivo* dengan metode "tail-flick technique" (Thompson, 1990). Satu kelompok terdiri 5 ekor mencit tanpa memperhatikan jenis kelamin. Setelah diberi sediaan uji secara per oral, hewan coba didiamkan 30 menit. Kemudian ekor disinari dengan sinar infra merah dan diukur waktu mencit memberikan respons; dilakukan pencatatan waktu reaksi mencit pada waktu 30, 60, 90, 120 menit setelah perlakuan. Aktivitas analgesik dinyatakan dengan persen hambatan nyeri (PHN) yang dihitung dengan rumus,



Gambar 1. Senyawa mengandung gugus urea dan tiourea

$$PHN = (T_2 - T_1) / T_1 \times 100$$

Dimana  $T_1$  = waktu respons kumulatif (menit) pada pemberian CMC-Na (kelompok kontrol);  $T_2$  = waktu respons kumulatif (menit) pada pemberian senyawa uji. Besarnya persen hambatan nyeri dari senyawa uji pada berbagai konsentrasi terangkum dalam Tabel II.

#### Aktivitas anti-inflamasi

Aktivitas anti-inflamasi ditentukan dengan cara "carragenan-induced paw oedema" pada tikus jantan (Thompson, 1990). Setiap kelompok percobaan terdiri dari 5 ekor tikus. Setelah pemberian senyawa uji secara per oral, tikus dibiarkan selama 30 menit, kemudian kaki kanan tikus bagian belakang diukur dengan alat plethysmometer. Sesudah itu disuntikkan 0,1 mL larutan carragenin 1% pada telapak kaki kanan bagian belakang, segera pembengkakan kaki tikus diamati. Selanjutnya pengamatan dilakukan tiap 60 menit selama 4 jam setelah pemberian karagenan. Sebagai kontrol hanya disuntik dengan larutan CMC-Na; sebagai pembanding adalah Na-diklofenak dosis 12,5 mg/kg bb. Aktivitas anti-inflamasi dinyatakan dengan persen inhibisi (PI) terjadinya pembengkakan yang dihitung dengan rumus,

$$\text{Persen inhibisi (PI)} = 100[1 - (a - x) / (b - y)]$$

Dimana  $x$  adalah rerata volume telapak kaki tikus sebelum pemberian karagenan atau senyawa uji;  $a$  adalah rerata volume telapak kaki tikus sesudah pemberian karagenan atau senyawa uji;  $y$  adalah rerata volume telapak kaki tikus sebelum pemberian karagenan pada kelompok kontrol;  $b$  adalah rerata volume telapak kaki tikus setelah pemberian karagenan pada kelompok

kontrol. Hasil perhitungan persen inhibisi senyawa uji tertera pada Tabel III.

#### Penentuan harga $ED_{50}$

Harga  $ED_{50}$  dari ketiga senyawa uji, masing-masing ditentukan dengan metode SPSS 17 probit. Untuk aktivitas analgesik harga  $ED_{50}$  pada menit ke 60; sedangkan  $ED_{50}$  aktivitas anti-inflamasi dihitung dari % inhibisi 2 jam sesudah pemberian senyawa uji.

### Hasil dan Pembahasan

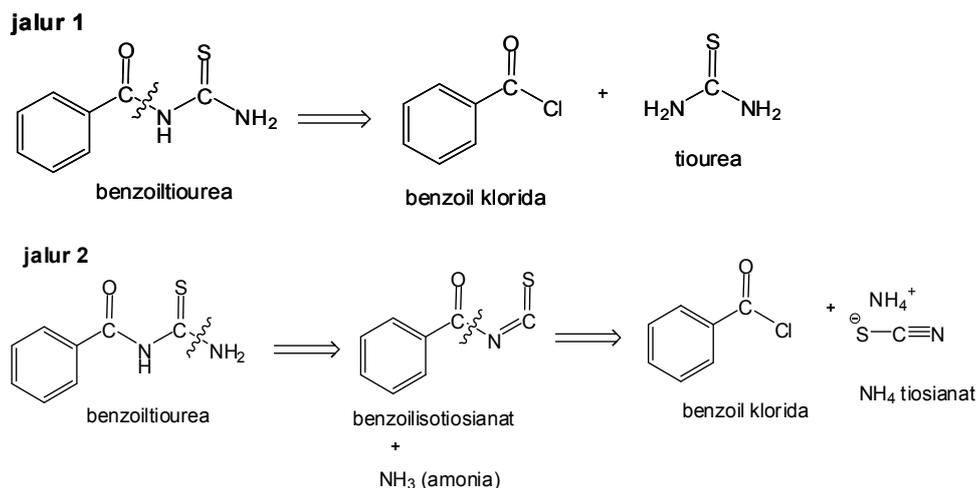
#### Sintesis benzoil tiourea tersubstitusi

Melalui analisis retrosintesis (Gambar 2) diketahui bahwa sintesis benzoiltiourea dapat dirancang melalui dua jalur.

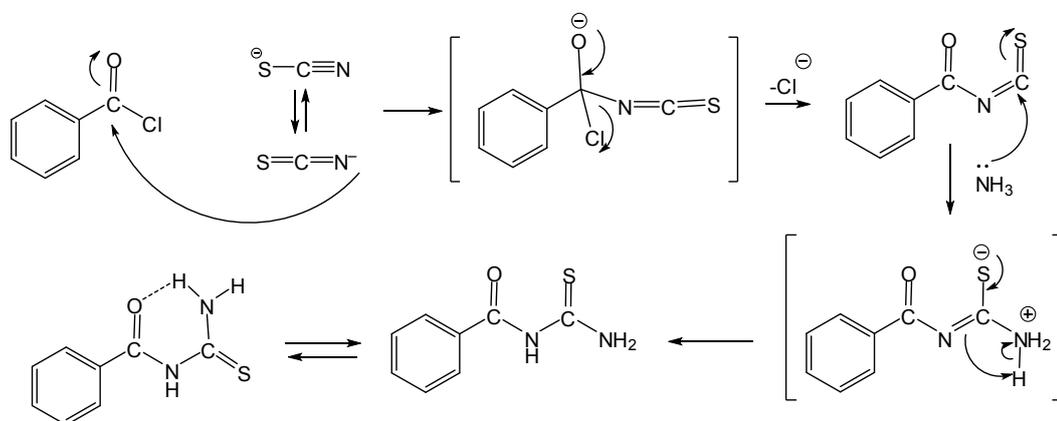
Pada jalur 1, benzoiltiourea disintesis dalam reaksi satu tahap antara benzoil klorida dan tiourea. Reaksi berlangsung melalui mekanisme reaksi substitusi nukleofilik pada asil; sebagai nukleofil penyerang adalah gugus  $-NH_2$  dari tiourea. Adanya resonansi antara gugus  $-NH_2$  dengan gugus  $C=S$  pada tiourea akan menurunkan sifat nukleofilik dari  $-NH_2$ .

Hal ini akan mempersulit terjadinya substitusi  $-NH_2$  dari tiourea terhadap benzoil klorida.

Pada jalur 2, benzoiltiourea dapat disintesis melalui dua tahapan reaksi. Tahapan pertama adalah reaksi antara benzoil klorida dan amonium tiosianat, kemudian pada tahapan kedua hasil reaksi tahap pertama, yaitu benzoilisotiosianat, langsung direaksikan dengan amoniak.



Gambar 2. Analisis retrosintesis benzoiltiourea.



Gambar 3. Mekanisme reaksi pembentukan benzoiltiourea.

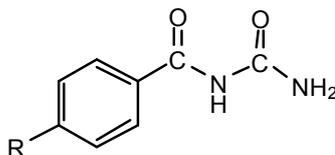
Oleh karena itu dari kedua jalur retrosintesis, dipilih jalur 2 yaitu sintesis benzoiltiourea menggunakan bahan awal benzoil klorida, amonium tiosianat dan amonia meskipun reaksinya berlangsung dua tahap. Cara pembuatan tersebut mirip dengan cara pembuatan N-aril-N'-benzoiltiourea yang juga menggunakan bahan awal amonium tiosianat dan benzoil klorida tersubstitusi (Xu *et al*, 2003). Benzoilisotiosianat merupakan senyawa yang sangat reaktif sehingga dapat langsung bereaksi dengan amina. Keuntungan jalur 2 bahwa reaksinya dapat dilakukan dalam satu wadah sekaligus (*one-pot reaction*).

Mekanisme reaksi tahap pertama, yaitu pembentukan turunan benzoilisotio-

sianat (tidak diisolasi) sebagai hasil reaksi antara benzoil klorida dan amonium tiosianat, berlangsung melalui mekanisme reaksi substitusi nukleofilik pada asil. Reaksi tahap kedua yaitu pembentukan benzoiltiourea akibat penyerangan NH<sub>4</sub>OH terhadap benzoil isotiosianat, berlangsung melalui mekanisme reaksi adisi nukleofilik (Gambar 3)

Berdasarkan persen hasil reaksi, ternyata penambahan gugus -Cl (p) dan -NO<sub>2</sub> (p) menurunkan persen hasil reaksi (Tabel I). Hal ini membuktikan adanya

Tabel I. Data fisika senyawa hasil sintesis



Nama Senyawa	R	t.l (°C)	Rendemen	Pelarut rekristalisasi	Rumus molekul
Benzoiltiourea	= H	170 - 171°C	80%	Etanol 70%	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
4-Nitrobenzoiltiourea	=4-NO <sub>2</sub>	217-218 °C	39%	Etanol 95%	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
4-Klorobenzoiltiourea	= 4-Cl		67%	Etanol 95%	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S

Tabel II. Aktivitas analgesik turunan benzoiltiourea (“tail-flick technique”)

Senyawa uji	Dosis (mg/kg BB)	Hambatan nyeri (PHN) (%)			
		30 menit	60 menit	90 menit	120 menit
Na-diklofenak	12,5	34.71±9.85	38.60±6.87	16.84±7.46	3.96±0.63
Benzoiltiourea (senyawa 1)	6,25	19.75±4.99	25.25±4.93	11.46±7.25	2.41±7.02
	12,5	42.59±12.33	40.92±6.36	28.39±6.90	7.04±9.63
	25,0	62.22±17.61	126.49±16.68	72.55±14.71	37.58±16.67
	25,0	62.22±17.61	126.49±16.68	72.55±14.71	37.58±16.67
4-Nitrobenzoiltiourea (senyawa 2)	6,25	27.51±10.60	42.98±7.15	22.57±5.91	10.42±8.87
	12,5	52.16±9.32	72.54±9.64	44.09±5.70	15.51±6.72
	25,0	84.78±11.70	138.83±17.39	65.75±13.39	29.95±15.21
4-Klorobenzoiltiourea (senyawa 3)	6,25	33.64±6.80	58.01±4.30	37.81±7.95	18.70±8.56
	12,5	82.10±8.96	93.72±10.04	47.15±8.23	13.94±6.32
	25,0	82.70±8.33	134.15±19.87	95.73±11.81	47.36±9.78

Tabel III. Aktivitas anti-inflamasi turunan benzoiltiourea (“carragenan-induced paw oedema”)

Senyawa uji	Dosis (mg/kg BB)	Inhibisi (PI) (%)			
		1 jam	2 jam	3 jam	4 jam
Na-diklofenak	12,5	-6,67	59.33±5.96	66.29±4.07	59.33±5.96
Benzoiltiourea (senyawa 1)	12,5	-26.1	18.34±2.35	19.71±5.16	7.33±10.11
	25,0	23.33±2.89	31.67±8.98	46.57±4.80	44.67±10.43
	50,0	34.67±8.16	48.00±8.37	60.10±7.02	56.00±5.48
4-Nitrobenzoiltiourea (senyawa 2)	12,5	23.33±2.89	35.67±6.62	49.24±6.94	43.00±13.04
	25,0	34.67±8.16	52.00±8.37	63.43±4.55	59.33±5.96
	50,0	59.33±5.53	72.33±8.79	81.43±5.68	76.33±5.82
4-Klorobenzoiltiourea (senyawa 3)	12,5	33.32±2.79	52.00±8.37	63.43±4.55	59.33±5.96
	25,0	56.67±8.16	74.00±14.49	76.95±7.53	81.33±11.93
	50,0	69.17±7.26	84.67±10.43	88.52±6.68	96.67±7.45

Tabel IV. Harga ED<sub>50</sub> senyawa uji

Senyawa uji	Aktivitas Analgesik (menit ke 60)	Aktivitas Anti-inflamasi (sesudah 2 jam)
Benzoiltiourea (senyawa 1)	12.14 mg/kg bb	47.86 mg/kg bb
4-Nitrobenzoiltiourea (senyawa 2)	7.82 mg/kg bb	25.73 mg/kg bb
4-Klorobenzoiltiourea (senyawa 3)	3.37 mg/kg bb	7.90 mg/kg bb

gugus -Cl (p) dan -NO<sub>2</sub> (p) berperan sebagai gugus deaktivator pada cincin benzena sehingga pembentukan pusat positif pada C=O karbonil dari benzoil klorida menjadi lebih sulit. Akibatnya mempersulit terjadinya reaksi substitusi nukleofilik pada asil (mekanisme reaksi tahap 1). Turunan benzoilisotiosianat berkurang, sehingga pada adisi nukleofilik (mekanisme reaksi tahap 2) juga menurunkan persen turunan benzoiltiourea. Sebagai hasil samping adalah asam benzoat tersubstitusi yang dihilangkan dengan penambahan NaHCO<sub>3</sub>.

Terbentuknya senyawa benzoiltiourea ditandai oleh pita serapan IR dari gugus NH dan NH<sub>2</sub>, ( $\nu \pm 3200 \text{ cm}^{-1}$ ) serta terbentuknya gugus C=O amida ( $\nu = 1682 \text{ cm}^{-1}$ ) dan C=S dari tioamida ( $\nu = 1237 \text{ cm}^{-1}$ ). Dari data <sup>1</sup>H-NMR terlihat delapan buah proton dari Ar-H (5 H, multiplet,  $\delta$  7,26-7,98 ppm); N-H (1H, singlet,  $\delta$  7,29 ppm); dan NH<sub>2</sub>. Kedua proton dari -NH<sub>2</sub> seharusnya memberikan puncak singlet, tetapi pada data <sup>1</sup>H-NMR ternyata kedua proton dari NH<sub>2</sub> memberikan sinyal (perbandingan 1:1) dengan pergeseran kimia yang berbeda ( $\delta = 10,12 \text{ ppm}$  dan  $9,12 \text{ ppm}$ ). Hal ini membuktikan bahwa kedua atom H dari NH<sub>2</sub> mempunyai lingkungan kimia yang berbeda. Salah satu atom H dari gugus NH<sub>2</sub> membentuk ikatan hidrogen intramolekular seperti tampak pada Gambar 3.

#### Benzoiltiourea (= N-karbamotioilbenzamida)

Padatan putih berbentuk jarum, hasil 80 %, t.l. 170-171°C. UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) ; 235 dan 281. IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$  : 3299, 3221, dan 3148 (NH dan NH<sub>2</sub>), 1682 (C=O), 1237 (C=S).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 10,12 (bs, 1H dari NH<sub>2</sub> ikatan-H intramol), 9,12 (bs, 1H dari NH<sub>2</sub>), 7,29 (s, 1H, NH), 7,26-7,98 (m, 5H, aromatik). MS (m/z) : 180 (M<sup>+</sup>), 121 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CONH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 105 (100%) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO<sup>+</sup>), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>)

#### 4-Nitrobenzoiltiourea (= N-karbamotioil-4-nitrobenzamida)

Serbuk amorf berwarna kuning pucat, diperoleh hasil 39%, t.l. 217-218°C. UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) : 238 nm . IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$  : 3391, 3267, dan 3161 (NH dan NH<sub>2</sub>), 1691 (C=O), 1236 (C=S), 1354 dan 1520 (N-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 13,06 (bs, 1H dari NH<sub>2</sub> ikatan-H intramol), 9,14 (bs, 1H dari NH<sub>2</sub>), 7,61 (s, 1H, NH), 8,38 (d 2H ArH), 8,03 (d, 2H. ArH), MS (m/z) : 225 (M<sup>+</sup>), 166 (O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CONH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 150 (100%) (O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO<sup>+</sup>).

#### 4-Klorobenzoiltiourea (= N-karbamotioil-4-klorobenzamida)

Padatan putih berbentuk jarum, hasil 67%, t.l. 130-131°C. UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) ; 235 dan 281. IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$  : 3312, 3258, dan 3166 (NH dan NH<sub>2</sub>), 1659 (C=O), 1229 (C=S). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 10,12 (bs, 1H dari NH<sub>2</sub> ikatan-H intramol), 9,12 (bs, 1H dari NH<sub>2</sub>), 7,29 (s, 1H, NH), 8,38

(d 2H ArH), 8,03 (d, 2H, ArH), MS (m/z) : 214 (M<sup>+</sup>) dan 216 (M<sup>+2</sup>), 155 dan 157 (Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CONH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 139 dan 141 (Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO<sup>+</sup>).

#### Aktivitas farmakologik

Aktivitas analgesik dan anti-inflamasi ke tiga senyawa uji dilakukan dengan tiga macam dosis yang meningkat. Peningkatan dosis pada ke tiga senyawa uji menunjukkan peningkatan aktivitas farmakologiknya.

Senyawa (1), (2), dan (3) menunjukkan aktivitas puncak analgesik pada menit ke 60, efek hambatan nyeri paling besar yang terjadi jam ke 3 setelah pemberian senyawa uji; seperti halnya aktivitas puncak yang ditimbulkan oleh Na-diklofenak.

Senyawa (1), (2), dan (3) pada dosis 12,5 mg/kg bb, menunjukkan efek analgesik yang lebih besar dibandingkan Na-diklofenak (menit ke 60); bahkan efek analgesik pada menit ke 30 dari ketiga senyawa uji sudah lebih besar dibandingkan Na-diklofenak menit ke 60 (Tabel III).

Pada dosis 25 mg/kg bb, senyawa (2) dan (3) menunjukkan efek anti-inflamasi yang lebih besar dibandingkan Na-diklofenak; senyawa (3) sudah mulai tampak efek anti-inflamasinya pada jam pertama setelah pemberian senyawa uji.

Bila dibandingkan aktivitasnya pada dosis 12,5 mg/kg, benzoiltiourea tersubstitusi menunjukkan aktivitas analgesik lebih tinggi; sebaliknya efek anti-inflamasinya lebih lemah bila dibandingkan Na-diklofenak.

Ketiga senyawa benzoiltiourea tersubstitusi telah terbukti menunjukkan aktivitas analgesik dan anti-inflamasi. Senyawa golongan analgesik dan anti-inflamasi bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin. Obat dengan efek analgesik terutama menghambat sintesis prostaglandin pada susunan syaraf pusat (SSP) sehingga juga berperan sebagai antipiretik. Obat golongan NSAID bekerjanya menghambat sintesis enzim siklo-oksigenase (COX) yang mengakibatkan terhambatnya pembentukan prostaglandin pada jaringan perifer (Katzung, 2002). Obat analgesik dapat bekerja pada jaringan perifer maupun pada sistem syaraf pusat (SSP). Telah dibuktikan bahwa benzoiltiourea tersubstitusi mempunyai

aktivitas sebagai penekan SSP (Suzana et al., 2004) Aktivitas analgesik dari ketiga senyawa benzoiltiourea tersubstitusi lebih poten dibandingkan efek anti-inflamasinya. Hal ini mengindikasikan bahwa hambatan sintesis prostaglandin dari benzoiltiourea terutama berlangsung pada SSP; oleh karena benzoiltiourea berpotensi sebagai penurun panas. Saat ini sedang diteliti efek antipiretik dari ketiga senyawa tersebut.

Aktivitas anti-inflamasi benzoiltiourea disebabkan hambatan terhadap sintesis enzim COX, Dikenal dua isoform dari enzim COX, yaitu COX-1 dan COX-2. Terjadinya tukak lambung berhubungan dengan kemampuan penghambatan COX-1, sedangkan aktivitas anti-inflamasi terjadi karena penghambatan COX-2. Dari data aktivitas anti-inflamasi, belum dapat ditentukan apakah penghambatan sintesis COX-2 oleh benzoiltiourea terjadi secara selektif. Karena itu juga sedang diteliti aktivitas benzoiltiourea sebagai perlindungan terjadinya tukak lambung.

Untuk menentukan pengaruh penambahan substituen ditinjau dari harga ED<sub>50</sub> (Tabel IV). Senyawa (2) dan (3) mempunyai ED<sub>50</sub> lebih kecil dibandingkan senyawa (1). Hal ini menunjukkan bahwa penambahan substituen -NO<sub>2</sub>(p) dan Cl(p) meningkatkan efek analgesik maupun anti-inflamasi.

Penambahan substituen terhadap aktivitas senyawa induk dapat ditinjau berdasarkan parameter lipofilik, elektronik, atau sterik (Thomas, 2000). Penambahan gugus -NO<sub>2</sub> ( $\pi = -0,28$ ;  $\sigma_p = 0,78$ ) akan menurunkan kelipofilikan tetapi efek elektronik sangat besar. Sebaliknya penambahan gugus -Cl ( $\pi = +0,71$ ;  $\sigma_p = 0,23$ ) sangat meningkatkan efek lipofilik tetapi tidak begitu berperan dari sisi elektronik. Karena itu sangat mungkin bahwa penambahan substituen -NO<sub>2</sub>(p) dan -Cl (p) disebabkan karena pengaruh sterik sehingga meningkatkan interaksinya dengan reseptor.

#### Kesimpulan

Tiga senyawa benzoiltiourea tersubstitusi dapat disintesis secara *one-pot reaction* dari bahan awal amonium tiosianat, amonia, dan benzoil klorida tersubstitusi; yaitu benzoiltiourea(80%);

nitrobenzoiltiourea(39%), dan *p*-klorobenzoiltiourea (67%).

Terbukti bahwa penambahan substituen *p*-Cl dan *p*-NO<sub>2</sub> meningkatkan aktivitas analgesik dan anti-inflamasi, dimana pengaruh substituen *p*-Cl lebih besar daripada substituen

*p*-NO<sub>2</sub>. Kedua senyawa, yaitu 4-nitrobenzoiltiourea dan 4-klorobenzoiltiourea, menunjukkan aktivitas analgesik yang lebih poten tetapi efek anti-inflamasinya lebih lemah dibandingkan Na-diklofenak

## Daftar Pustaka

- Alagarsamy V, Muruganathan G., and Venkateshperrumal R., 2003., Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antibacterial activities of some novel 2-methyl-3-substituted quinazolin-4-(3H)-ones. *Bio Pharm Bull.* 26, 12, 1711-1714.
- Alagarsamy V, Rajesh R, Ramaseshu M, Vijaykumar S, Ramaseshu K. V., and Duraianandakumar T., 2004, Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antibacterial activities of some novel 2-methylthio-3-substituted quinazolin-4(3H)-ones. *Bio Pharm Bull.* 27, 652-656.
- Kachhadia V. V., Patel M. R., and Joshi H. S., 2004., Heterocyclic system containing S/N regioselective nukleophilic competition: facile synthesis, antitubercular and antimicrobial activity of thiohydantoin and iminothiazolidinones containing the benzo[b]thiophene moiety. *J Serb Chem Soc.* 70, 2, 153-161.
- Katzung B. G., 2002., Farmakologi Dasar dan Klinik. Buku 2, edisi 8 (penerjemah : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga). Salemba .Medika Jakarta, : 291-323.
- Kossakowski J., and Struga M. Synthesis of thiourea derivatives of 1H-Isoindol-1,3(2H)-dione as potential antiviral agents. *Ann Univ Mariae Curie-Sklodowska Lublin-Polonia.* ,2006; 111, 186-191.
- Limban, C., Chifriuc, M. C. B, Missir, A. V, Chirita I. C, and Bleotu C., 2008. Antimicrobial activity of some new thiourea derivatives derived from 2-(4-chlorophenoxymethyl)benzoic acids, part 13, [Online] [http://www.mdpi.org /molecules.com](http://www.mdpi.org/molecules.com). [2008, March 4]
- Siswandono., 1999., Modifikasi struktur dan hubungan struktur-aktivitas senyawa-senyawa baru turunan benzoiltiourea. *Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga*, Surabaya.
- Suzana, Budiati T, dan Ekowati J., 2004., Sintesis senyawa benzoiltiourea dan uji aktivitas sebagai penekan saraf pusat pada mencit (*Mus musculus*). *Laporan Penelitian. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga*, Surabaya.
- Thomas G., 2000., *Medicinal Chemistry : an Introduction*. John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, England. : 42-67.
- Thompson, E. B., 1990., *Drug bioscreening: Drug evaluation techniques in pharmacology*. VCH Publisher Inc. New York.: 53-78
- Xu, X., Qian, X., Li, Z., Huang, Q., and Chen G., 2003., Synthesis and insecticidal activity of new substituted N-aryl-N'-benzoylthiourea compounds, *J. of Fluorine Chem.* 121, 51-54.

---

\* Koresponden : Tutuk Budiati

Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga;  
Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286  
E-mail : tutukbudiati@yahoo.com