

## Perbandingan Metode Sintesis Senyawa 1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea dan 1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea sebagai Calon Obat Antikanker

### *Comparative Synthesis Methods of 1-benzyl-3-(4-ethyl-benzoyl)urea and 1-benzyl-3-(4-chloromethyl-benzoyl)urea compounds as an anticancer drug candidate*

Farida Suhud<sup>1\*</sup>, Daryono Hadi Tjahjono<sup>2</sup>, Tegar Achsendo Yuniarta<sup>1</sup>, Galih Satrio Putra<sup>3</sup>, Melanny Ika Sulistyowaty<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pharmaceutical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>School of Pharmacy, Institute Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia

<sup>3</sup>Pharmaceutical Chemistry Department, University of Anwar Medika, Sidoarjo, Indonesia

<sup>4</sup>Pharmaceutical Sciences Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya Indonesia

\*Corresponding author: faridasuhud@staff.ubaya.ac.id

Submitted: 4 July 2021

Accepted: 26 September 2021

Published: 30 November 2021

#### **Abstract**

**Background:** The research of anticancer drugs is still being developed, especially on the hydroxyurea group.

**Objective:** This study aimed to compare the synthesis methods of 1-benzyl-3-benzoylurea derivatives, namely 1-benzyl-3-(4-ethyl-benzoyl)urea and 1-benzyl-3-(4-chloromethyl-benzoyl)urea. **Methods:** Optimization of the synthesis method was carried out by comparing the synthesized products with and without reflux heating. The products obtained were subjected to structure elucidation analysis by using FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, and <sup>13</sup>C-NMR.

**Results:** The reflux synthesis method produced by-product compounds, which needed to be separated by column chromatography. The method without heating is preferred because it did not produce by-product compounds.

**Conclusion:** The method of synthesizing 1-benzyl-3-benzoylurea derivatives was recommended without using reflux heating, and in the future, researchers must find a better approach to get a better yield.

**Keywords:** 1-benzyl-3-benzoylurea derivatives, synthesis, method comparison, reflux

#### **Abstrak**

**Pendahuluan:** Pengembangan obat antikanker yang selektif dari turunan hidroksiurea masih diteliti sampai saat ini. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan metode sintesis senyawa turunan hidroksiurea yaitu 1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea dan 1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea. **Metode:** Optimasi metode sintesis yang dilakukan dengan membandingkan produk hasil sintesis dengan pemanasan refluks dan tanpa pemanasan refluks. Produk yang didapat dilakukan analisis elusidatif meliputi FTIR, <sup>1</sup>H-NMR dan <sup>13</sup>C-NMR. **Hasil:** berdasarkan hasil perbandingan metode sintesis menggunakan refluks menyebabkan terbentuknya dua produk samping sehingga perlu dilakukan pemisahan dengan kromatografi kolom antara produk utama dengan dua produk sampingnya. Metode tanpa pemanasan lebih dipilih karena tidak menghasilkan dua produk hasil samping walaupun rendemen masih dalam rentang 20-30%. **Kesimpulan:** Metode sintesis senyawa turunan 1-benzil-3-benzoilurea lebih direkomendasikan tanpa pemanasan daripada menggunakan pemanasan refluks, tetapi penelitian kedepannya harus didapatkan metode yang lebih baik untuk mendapatkan rendemen yang lebih besar.

**Kata kunci:** turunan benzilbenzoil urea, sintesis, perbandingan metode, refluks

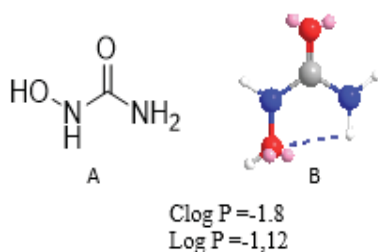
#### **PENDAHULUAN**

Kanker adalah ancaman terbesar bagi kesehatan manusia, baik di negara maju dan negara berkembang.

Berdasarkan data WHO tahun 2015, penyakit kanker, sebagai contoh kanker paru masih menempati urutan ke 5 dari daftar sepuluh penyakit paling mematikan,

dimana sekitar 4 juta orang meninggal pada tiap tahunnya (Pietrangelo dan Holland, 2017) Fakta ini membuat banyak peneliti di dunia mencoba untuk mengembangkan obat antikanker yang selektif dengan efek samping minimal.

Hidroksiurea (cytodrox atau hydra) adalah salah satu obat yang masih digunakan oleh medis secara luas untuk menangani kasus kanker leukimia dan massa tumor (Sweetman, 2009; Segal dkk., 2008). Hidroksiurea memiliki struktur kimia yang sangat sederhana (Gambar 1), bersifat hidrofilik, dengan nilai  $ClogP = -1,8$  dan  $\log P = -1,12$  larut dalam air dan tersebar merata melalui cairan tubuh (Saban & Bujak, 2009). Sifat kepolaran hidroksiurea menyebabkan kemampuan hidroksi urea menembus membran biologis semakin menurun. Beberapa penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa gugus urea atau benzilurea adalah gugus farmakofor yang memiliki aktifitas antikanker yang terdapat pada senyawa hidroksiurea (Lokwani dkk., 2011; Lu dkk., 2013).



**Gambar 1.** A) struktur 2 dimensi hidroksiurea; B) struktur 3 dimensi hidroksiurea

Penambahan gugus benzil dan benzoil pada senyawa hidroksiurea bertujuan untuk mengurangi kepolaran dari hidroksi urea agar lebih mudah menembus membran biologis (El-Sawy dkk., 2012). Penelitian sebelumnya telah berhasil membuktikan penambahan gugus benzil dan benzoil pada hidroksiurea meningkatnya aktivitas antiproliferatif terhadap kultur sel kanker MCF-7 dengan nilai  $IC_{50}$  (Inhibitory Concentration 50%)  $384,57 \mu M$  sedangkan hidroksiurea  $1228,96 \mu M$  (Suhud dkk., 2015).

Metode Schotten-Baumann telah banyak digunakan untuk mensintesis senyawa turunan hidroksiurea ataupun senyawa amida lainnya (Kesuma dkk., 2017; Shalas dkk., 2016; Shalas dkk., 2018; White dkk., 2012; Suhud, 2018). Penelitian sebelumnya telah berhasil mensintesis 12 senyawa turunan dari 1-benzil-3-benzoilurea dengan metode Schotten Baumann (Suhud, 2018). Hasil sintesis dari 12 senyawa turunan 1-benzil-3-benzoilurea memiliki berbagai variasi sifat lipofilik

dan elektronik yang berpengaruh pada hubungan kuantitatif struktur aktivitas. Hasil dari 12 senyawa turunan dari 1-benzil-3-benzoilurea didapatkan persamaan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) terbaik yaitu  $\log 1/IC_{50} = 0,236 ClogP + 0,013 RS + 2,482$  (Suhud, 2018).

Berdasarkan persamaan HKSA yang telah diperoleh, terdapat 2 parameter yang paling menentukan meningkatnya aktivitas antikanker dari senyawa 1-benzil-3-benzoilurea yaitu sifat fisikokimia  $ClogP$  (lipofilik) dan  $RS$  (elektronik). Senyawa 1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea dan 1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea bersifat lebih lipofilik dan elektronik dari senyawa induknya, sehingga penelitian ini melanjutkan untuk mensintesis kedua senyawa tersebut dengan membandingkan antara metode pemanasan refluks dan metode tanpa pemanasan yang dilakukan pada suhu  $0^{\circ}C$  di dalam penangas es.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Semua reagen seperti benzilurea, 4-klorometilbenzoil klorida, 4-etilbenzoil klorida, tetrahidrofuran (THF), Trietilamina (TEA) dibeli dari supplier yang terstandar. Proses kesempurnaan reaksi diamati menggunakan KLT, plat *silica gel* GF254 ketebalan 0,2 mm. Fase gerak menggunakan n-heksana; etil asetat (2 : 1) yang diamati di bawah sinar lampu UV 254 nm. Proses pemisahan senyawa dilakukan dengan kromatografi kolom menggunakan serbuk *silica gel* 60 sebagai fase diam dan n-heksana : etil asetat (2 : 1) sebagai fase gerak

### Alat

Uji jarak lebur dari senyawa yang telah disintesis menggunakan alat Sybron Thermolyne MP 12615 *melting point apparatus*. Spektra IR kedua senyawa diperoleh menggunakan alat Perkin Elmer Spectrum spektrofotometer pada media pellet KBr. Spektra  $^1H$ -NMR and  $^{13}C$ -NMR kedua senyawa diperoleh menggunakan alat JEOL JNM-ECS400 ( $^1H$ -NMR: 400 MHz,  $^{13}C$ -NMR: 100 MHz) dengan media DMSO terdeuterasi dan TMS sebagai internal standar.

### Metode

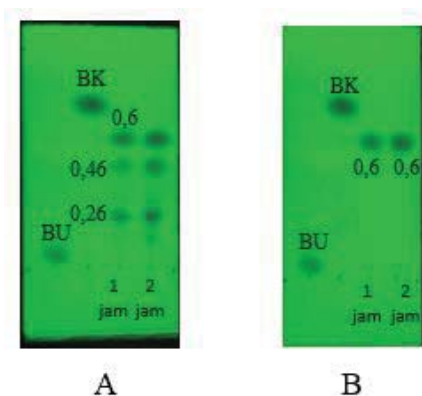
#### Metode sintesis

Benzilurea (5 mmol) dilarutkan pada 8 mL THF pada labu alat bulat. Larutan ditambahkan 1 mL TEA sebagai katalis yang menjadikan suasana reaksi menjadi basa. Larutan direaksikan dengan 4-etilbenzoil klorida (6 mmol) yang diberikan tetes demi tetes pada suhu  $0^{\circ}C$  pada penangas es dan dihomogenkan dengan menggunakan *magnetic bar* selama 30 menit. Campuran

diberikan pemanasan dengan metode konvensional dengan menggunakan refluks pada suhu 60°C selama 2 jam. Proses kesempurnaan reaksi diamati dengan proses pengambilan sampel yang kemudian ditotolkan pada plat KLT dan dimasukkan pada bejana yang berisikan larutan pengembang n-heksana : etil asetat (2 : 1). Apabila reaksi telah berjalan sempurna ditandai dengan hilangnya noda benzilurea. Setelah reaksi berjalan sempurna, proses refluks dihentikan, campuran diuapkan untuk menghilangkan THF. Padatan yang terbentuk ditambahkan larutan jenuh 10% NaHCO<sub>3</sub> kemudian disaring. Padatan yang diperoleh dilakukan proses rekristalisasi menggunakan etanol 96%. Kristal yang diperoleh dilakukan uji elusidasi. Pada proses tanpa pemanasan refluks, hanya dihomogenkan dengan menggunakan magnetic bar pada suhu 0°C di dalam penangas es (Suhud dkk., 2015).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Reaksi antara benzilurea dengan 4-etilbenzoil klorida yang dilakukan dengan pemanasan refluks selama 2 jam, diperoleh tiga noda baru saat dieluasi dengan fase gerak n-heksana : etil asetat (2 : 1). Proses refluks pada suhu 60°C selama 1 jam, benzilurea dan 4-etilbenzoil klorida telah bereaksi sempurna ditandai tidaknya noda kedua senyawa tersebut saat diamati dibawah sinar UV 254 nm yang ditunjukkan pada Gambar 2. Senyawa 4-etilbenzoil klorida pada penelitian ini adalah reagen yang dilebihkan karena proses pemanasan refluks menjadikan 4-etilbenzoil klorida lebih reaktif sehingga tidak hanya dihasilkan produk utama yang diharapkan yaitu 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea namun dihasilkan dua macam produk samping lainnya.

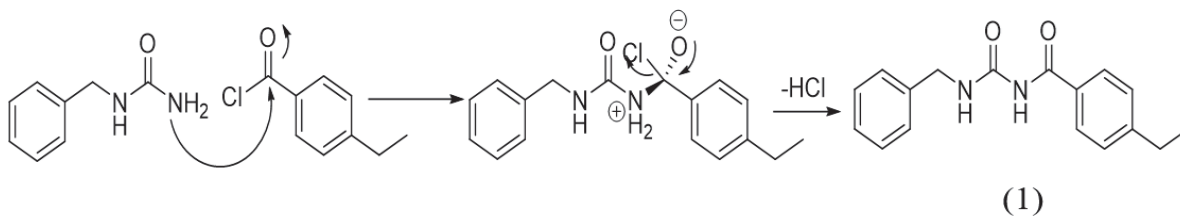


**Gambar 2.** A) Proses refluks; B) Proses tanpa refluks. Reagen (BU = benzilurea; BK = 4-etilbenzoil klorida) dan produk hasil refluks selama 2 jam yang dieluasi dengan n-heksana : etil asetat (2 : 1) yang diamati pada dibawah sinar UV 254 nm

Untuk melakukan uji elusidatif dari 3 produk yang terbentuk, maka dilakukan kromatografi kolom dengan fase gerak n-heksana : etil asetat (20:1). Pada metode pemisahan ini, berhasil diisolasi dua noda pada R<sub>f</sub> = 0,60 dan R<sub>f</sub> = 0,46. Hasil elusidasi berdasarkan <sup>1</sup>H-NMR dan <sup>13</sup>CNMR pada noda R<sub>f</sub> = 0,60 adalah senyawa (1) : 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea yang merupakan produk utama yang diharapkan. Noda pada R<sub>f</sub> = 0,46 adalah senyawa yang merupakan produk samping (2)

yaitu N-benzil-4-etilbenzamida. Data spektra senyawa dapat dilihat pada Gambar 5 dan 6.

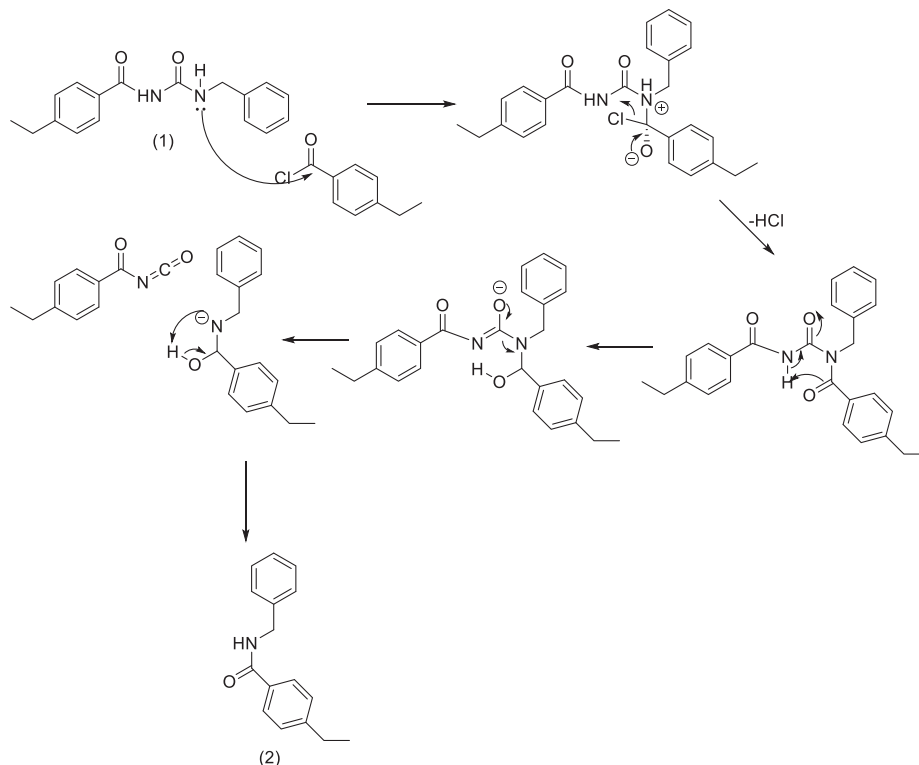
Mekanisme terbentuknya senyawa 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea melalui SN-asil (Suhud dkk., 2015). Serangan nukleofilik (Nu-) -NH<sub>2</sub> senyawa benzilurea pada C=O (karbonil) senyawa 4-etilbenzoil klorida menyebabkan proses substitusi yang diikuti dengan eliminasi yaitu terlepasnya Cl<sup>-</sup> karena gugus Cl adalah gugus pergi yang baik dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Mekanisme reaksi terbentuknya senyawa 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea

Mekanisme reaksi terbentuknya produk samping N-benzil-4-etilbenzamida juga melalui mekanisme SN-asil (Clayden dkk., 2001). Serangan nukleofilik (Nu-) bukan berasal dari senyawa benzilurea tetapi berasal dari produk utama yang terbentuk yaitu 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea karena senyawa benzilurea telah habis bereaksi. Serangan nukleofilik (Nu-) -NH senyawa 1-

benzil-3-(4-etilbenzoil)urea pada C=O (karbonil) senyawa 4-etilbenzoil klorida yang berlebih menyebabkan proses substitusi yang diikuti dengan eliminasi yaitu terlepasnya Cl<sup>-</sup> karena gugus Cl adalah gugus pergi yang baik yang dilanjutkan dengan proses penataulangan yang dapat dilihat pada Gambar 4 (Sary dkk., 2015).

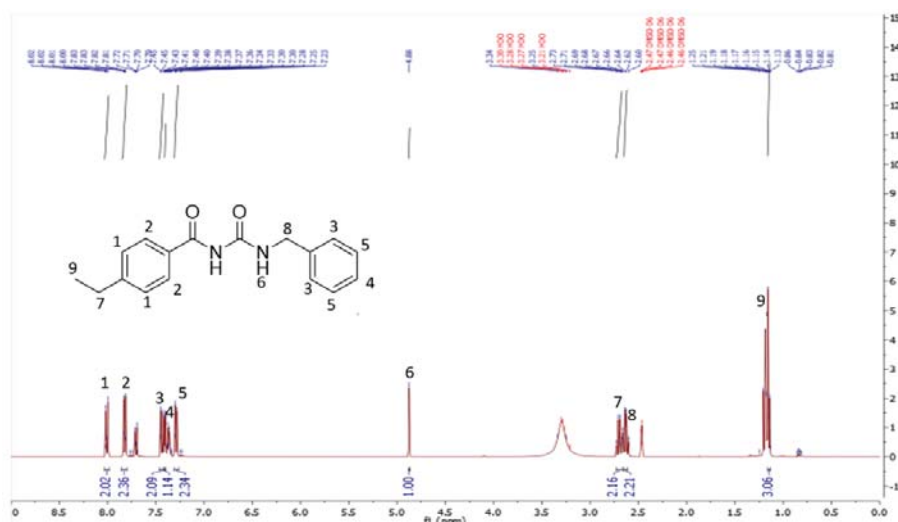


**Gambar 4.** Mekanisme reaksi terbentuknya N-benzil-4-etilbenzamida melalui SN-asil, yang diikuti dengan proses penataulangan

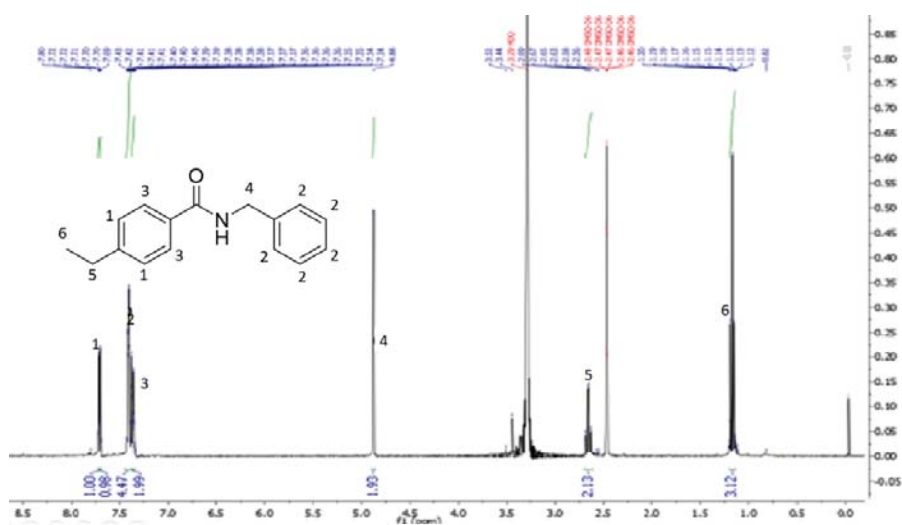
Proses pemanasan menggunakan refluks pada suhu 60°C selama 1 jam didapatkan produk utama yang diharapkan beserta 2 produk samping sehingga metode pemanasan refluks kurang efektif karena perlu memisahkan produk menggunakan kromatografi kolom yang berdampak pada rendemen yang kecil dan waktu sintesis semakin lama. Beberapa penelitian menjelaskan metode Schotten Baumann bereaksi dengan baik pada suhu -10°C sampai 30°C dibandingkan dengan adanya pemanasan secara refluks (Dean dkk., 1989; Aliyu & Abubakar, 2011; Kesuma dkk., 2019).

Metode sintesis senyawa 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea tanpa pemanasan yang dilakukan pada suhu 0°C di dalam penangas es yang dihomogenkan

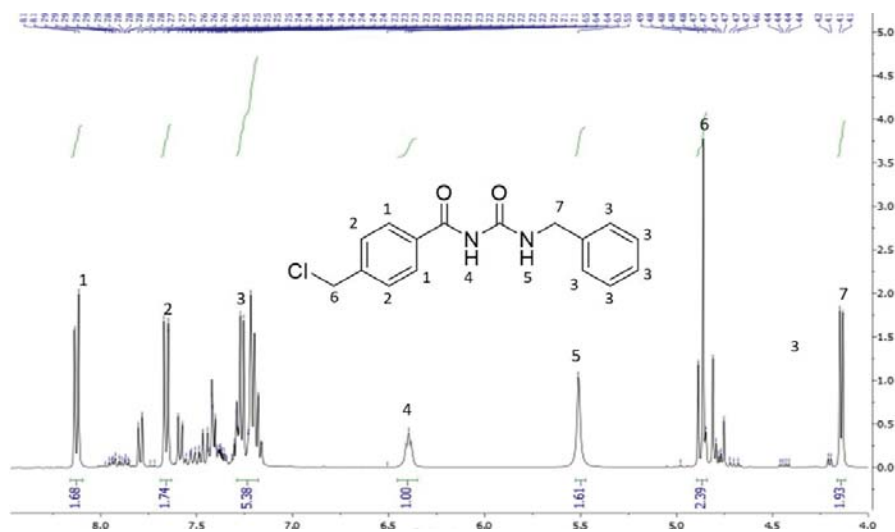
dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit didapatkan satu noda tunggal yaitu senyawa 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea namun juga ada sedikit kontaminasi produk samping sehingga hasil <sup>1</sup>H-NMR terdapat puncak pada daerah aromatis yang ditunjukkan pada Gambar 7. Kereaktifan dari 4-etilbenzoil klorida akan berkurang karena tidak adanya energi panas yang diperlukan pada proses tumbukan. Metode sintesis tanpa pemanasan juga dilakukan pada sintesis senyawa 1-benzil-3-(4-klorometilbenzoil)urea juga hanya didapatkan satu produk tunggal yaitu 1-benzil-3-(4-klorometilbenzoil)urea dengan menghasilkan sedikit produk samping reaksi. Data fisikokimia dan spektra senyawa hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 5, 6, 7.



Gambar 5. Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  senyawa 4-etil-1-benzil-3-benzoilurea pada  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz



Gambar 6. Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  senyawa N-benzil-4-etilbenzamida pada  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz



Gambar 7. Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  senyawa N-benzil-4-etilbenzamida pada  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz

**1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea (1)**

Kristal putih (21%), *m.p.*: 85-86 °C, FTIR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3332 (NH); 1697 dan 1654 (C=O); 1616 dan 1457 (C=C aromatis); 2966 (C-H sp<sup>2</sup>); 1307 (C-N); 1455 (-CH<sub>2</sub>- bend); 2966 (-CH<sub>3</sub> stretch); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm) : δ 8,01 (2H, dd, *J* = 8,0; 1,8 Hz, atom H dari C-H aromatis, H-1); δ 7,82 (2H, dd, *J* = 8,0; 1,8 Hz, atom H dari C-H aromatis, H-2); δ 7,44 (2H, d, *J* = 8,2 Hz atom H dari C-H aromatis, H-3); δ 7,41-7,39 (1 H, m, atom H dari C-H aromatis, H-4); δ 7,29 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, atom H dari C-H aromatis, H-5); δ 4,88 (1H, s, atom H dari -CONHC-); δ 2,70 (2 H, q, *J* = 7,5 Hz, atom H pada C-CH<sub>2</sub>-); δ 2,56 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, atom H dari N-CH<sub>2</sub>-); δ 1,15 (3H, t, 7,5 Hz, atom H dari -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm) : δ 160,0 (1C, atom C dari C=O); δ 152,4 (1C, atom C dari C=O); δ 131,1 (2C, atom C dari C aromatis); δ 130,0 (2C, atom C dari C aromatis); δ 129,4 (1C); δ 129,3 (2C); δ 129,1 (1C); δ 128,5 (2C); δ 128,4 ppm, (2C); δ 50,9 (1C, atom C dari NH-C); δ 28,7 (1C, atom C dari CH<sub>2</sub> gugus etil); δ 15,6 (1C, atom C dari CH<sub>3</sub> gugus etil).

**N-benzil-4-etilbenzamida (2)**

Serbuk putih, FTIR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3332 (NH); 1697 (C=O); 1620 dan 1475 (C=C aromatis); 2965 (C-H sp<sup>2</sup>); 1302 (C-N); 1455 (-CH<sub>2</sub>- bend); 3005 (-CH<sub>3</sub> stretch); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm) : δ 7,72-7,69 (2H, m, atom H dari C-H aromatis, H-1); δ 7,42-7,39 (5H, m, atom H dari C-H aromatis, H-2); δ 7,38-7,35 (2H, m, atom H dari C-H aromatis, H-3); δ 4,88 (2H, s, atom H dari -CH<sub>2</sub>-, H-4); δ 2,66 (2H, q, *J* = 7,6; 7,6 Hz, atom H dari -CH<sub>2</sub>-, H-5); δ 1,17 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz, atom H dari -CH<sub>3</sub>).

**1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea (3)**

Serbuk putih (32%), *m.p.*: 88-91°C FTIR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3332 (NH); 1659 dan 1651 (C=O); 1601 dan 1454 (C=C aromatis); 2949 (C-H sp<sup>2</sup>); 1268 (C-N); 1467 (-CH<sub>2</sub>- bend). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm) : δ 8,13 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, atom H dari C-H aromatis, H-1); δ 7,66 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, atom H dari C-H aromatis, H-2); δ 7,29-7,19 (5H, m, atom H dari C-H aromatis, H-3); δ 6,40 (1 H, s, atom H dari N, H-6); δ 5,51 (1H, s, atom H dari N, H-4); δ 4,86 (2H, s, atom H dari CH<sub>2</sub>-Cl); δ 4,14 (2H, d, *J* = 6 Hz, atom H dari N-CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, ppm) : δ 167,5 (1 C, atom C dari C=O); δ 142,9 (1C, atom C dari C=O); δ 131,4 (1C); 131,1 (1C); δ 130,2 (2C); δ 130,1 (2C); δ 129,4 (2C); δ 128,7 (2C); δ 127,5 (2C); δ 127,0 (1C); δ 45,8 (1C); δ 45,5 (1C).

**KESIMPULAN**

Metode tanpa pemasanan lebih dipilih karena tidak menghasilkan dua produk samping walaupun rendemen masih dalam rentang 20 - 30% sehingga penelitian selanjutnya harus didapatkan metode yang lebih baik untuk mendapatkan rendemen yang lebih besar.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih kepada DIKTI dan LPPM Universitas Surabaya yang telah membiayai penelitian ini.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Aliyu, A. O. C. & Abubakar, I. (2011). Synthesis of Some Capsaicin Analogues Using Fatty and Benzoic Acid- Chlorides. *International Journal of Advanced Research in Chemical Science*; 5; 1-3.
- Clayden, J., Greeves, N. & Warren, S. (2001). Organic Chemistry 1st edition. New York: Oxford University Press Inc.
- Dean, B. D., Matzner, M. & Tibbitt, J. M. (1989). 18 – Polyarylates. *Comprehensive Polymer Science and Supplements*; 5; 317-329.
- El-Sawy, E. R., Mandour, A. H., Mahmoud, K., Islam, I. E. & Abo-Salem, H. M. (2012). Synthesis Antimicrobial and Anticancer Activities of Some New N-Ethyl, N-Benzyl and N-Benzoyl-3-Indolyl Heterocycles. *Acta Pharmaceutica*; 62; 157–179.
- Kesuma, D., Purwanto, B. T. & Rudyanto, M. (2019). Synthesis and Anticancer Evaluation of N-benzoyl-N' Phenyltiourea Derivatives Againsts Human Breast Cancer Cells (T47D). *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*; 29; 123-129
- Kesuma, D., Purwanto, B. T. & Rudyanto, M. (2017). Synthesis of N-(phenylcarbamothioyl)-benzamide Derivatives and Their Cytotoxic Activity Against MCF-7 Cells. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*; 27; 696-702.
- Lokwani, D., Bhandari, S., Pujari, R., Shastri, P., Shelke, G. & Pawar, V. (2011). Use of Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) and ADMET Prediction Studies as Screening Methods for Design of Benzyl Urea Derivates for Anti-Cancer Activity. *Journal of Enzyme Inhibitor and Medicinal Chemistry*; 26; 319-331.
- Lu, C. S., Tang, K., Li, Y., Jin, B., Yin, D. L., Ma, C., Chen, X. G., Huang, H. H. (2013). Synthesis and *In Vitro* Antitumor Activities of Novel Benzyl Urea Analogues of Sorafenib. *Yao Xue Xue Bao*; 48; 709-717.

- Pietrangelo, A. & Holland, K. (2018). The Top 10 Deadliest Diseases. <https://www.healthline.com/health/top-10-deadliest-diseases#cad>. Accessed: 1 October 2018.
- Saban, N. & Bujak, M. (2009). Hydroxyurea and Hydroxamic Acid Derivatives as Antitumor Drugs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*; 64; 213–221
- Sary, I. P., Siswandono, Budiati, T. (2015). N-Phenylbenzamide Synthesis by Nucleophilic Substitution With 1,3-Diphenylthiourea. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 7; 481-482
- Segal, J. B., Strouse, J. J., Beach, M. C., Haywood, C., Witkop, C., Park H. S., Wilson R. F., Bass E. B. & Lanzkron S. (2008). Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease. *Evidence Report/Technology Assessment*; 165; 1-95.
- Shalas, A. S., Siswandono & Rudyanto, M. (2016). Synthesis and Structure-Activity Relationship of 1-Allyl-3-(2-Chlorobenzoyl) Thiourea as Analgesic. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 8; 97-298.
- Shalas, A. S., Siswandono & Rudyanto, M. (2018). Synthesis and Pain Inhibition Activity of the Analogs of 1-Allyl-3-Benzoylthiourea for New Analgesic Lead Compound Discovery. *Journal of Young Pharmacists*; 10; 12-15
- Suhud, F., Siswandono & Budiati T. (2015). Synthesis and Activity Evaluation of a Novel Lead Compound 1-Benzyl-3-Benzoylurea as Antiproliferative Agent. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*; 3; 192-195.
- Suhud, F. (2018). Penemuan Obat Baru Turunan Urea Sebagai Antikanker: Langkah-langkah dan Aplikasi di Bidang Penelitian. Graha Ilmu: Yogyakarta.
- Sweetman, S. (2009). Martindale the Complete Drug Reference (36th ed.). London: Pharmaceutical Press.
- White, T. D., Berglund, K. D., Groh, J. M., Johnson, M. D., Miller, R. D. & Yates, M. H. (2012). Development of a Continuous Schotten–Baumann Route to an Acyl Sulfonamide. *Organic Process Research & Development*; 16; 939–957.

Vol. 8 No. 3 Desember 2021



# Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia

E-ISSN: 2580-8303

P-ISSN: 2406-9388



DITERBITKAN OLEH:  
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA berkolaborasi dengan  
IKATAN APOTEKER INDONESIA (IAI) PENGURUS DAERAH JAWA TIMUR



Terakreditasi SINTA 2  
No: B/1796/E5.2/KI.02.00/2020





## Editorial Team



Elida Zairina, S.Si., MPH., PhD., Apt  
Editor in Chief

Universitas Airlangga, Indonesia



-

-

56127288100



5986180



Suciati, S.Si., M.Phil, PhD., Apt  
Editorial Board

Universitas Airlangga, Indonesia



-

-

36453244400



5987657



Dr. rer. nat Maria Lucia Ardhani D. L., S.Si., M.Pharm, Apt  
Editorial Board

Universitas Airlangga, Indonesia



-

-

35573993500



5986185



Didik Setiawan, Ph.D., Apt  
Editorial Board

Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Indonesia



-

-

56543713300



5972747



Dr. Susi Ari Kristina, M.Kes., Apt  
Editorial Board

Universitas Gadjah Mada, Indonesia



-

-

56626120200



6001684



Dr. Ariyanti Suhita Dewi, S.Si., M.Sc  
Editorial Board

Kementerian Kelautan dan Perikanan, Indonesia





















-

-

36159404300



6670048

	<b>Dr. Adliah Mhd. Ali</b> Editorial Board Universiti Kebangsaan Malaysia, Malaysia	 - -	55141172000	 -
	<b>Asst. Prof. Dr. Nungruthai Suphrom</b> Editorial Board Naresuan University, Thailand	 - -	54388285100	 -
	<b>Assist. Prof. Dr.rer.nat. Nuttakorn Baisaeng</b> Editorial Board University of Phayao, Thailand	 - -	55630412100	 -
	<b>Debra Dorotea, Ph.D</b> Editorial Board Karolinska Institutet, Sweden	 - -	57196217112	 -
	<b>Deby Fapyane, Ph.D</b> Editorial Board Cellugy ApS, Denmark	 - -	55711006200	 -
	<b>Susmiandri, S.Kom</b> Administrative Editor Universitas Airlangga, Indonesia	 - -	-	 -

## Login

Username \*

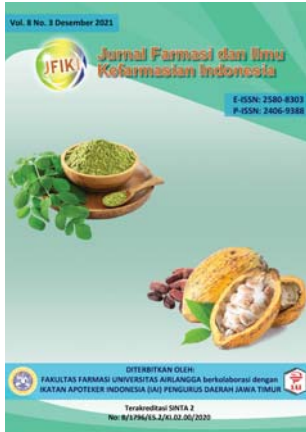
Password \*





## Vol. 8 No. 3 (2021): JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

### Current Issue



Vol. 8 No. 3 (2021): JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

Published: 2021-11-30

### Full Issue



### Articles

The Effect of Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Milnacipran on Anxiety-like Behaviors in Diabetic Mice

Tuhfatul Ulya , Chrimawan Ardianto , Mahardian Rahmadi

200-206

Abstract : 604

PDF : 307



DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.200-206

Analisis Faktor-Faktor Klinik yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Pasien Katarak di Rumah Sakit Dr. YAP, Yogyakarta

Rizky Hidayaturahmah , Tri Murti Andayani , Susi Ari Kristina

207-216

Abstract : 768


PDF : 578




DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.207-

Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis Neonatus di Rumah Sakit X Purwakarta

 Rani Hendiyani , Wawaimuli Arozal , Hesty Utami Ramadaniati

 217-226

 Abstract : 496

 PDF : 1163

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.217-226

Karakterisasi Karbamazepin Hasil Rekristalisasi Berbagai Pelarut Organik dengan Metode Slow Evaporation

 Indra Indra , Rendi Rahman , Rika Yulianti

 227-234

 Abstract : 1712

 PDF : 1680

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.227-234

Uji Aktivitas Senyawa Bahan Alam terhadap Enzim Mpro pada SARS-CoV-2 Secara In Silico

 Syahrul Hidayat , Afifah Cahyohartoto , Ayu Utami Dewi

 235-241

 Abstract : 833

 PDF : 594

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.235-241

Molecular Docking of Compounds in Moringa oleifera Lam with Dipeptidyl Peptidase-4 Receptors as Antidiabetic Candidates

 Indah Permata Rendi , Gabriella Josephine Maranata , Hasna Chaerunisa

 242-249


 Abstract : 496

 PDF : 439

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.242-249

Pengetahuan dan Ketepatan Apoteker dalam Pemusnahan Obat Sisa, Obat Rusak dan Obat Kadaluarsa di Apotek Malang Raya

 Hananditia Rachma Pramestutie , Ratna Kurnia Illahi , Ayuk Lawuningtyas Hariadini

 250-258

 Abstract : 1732


 PDF : 1694

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.250-258

In Vitro Antimalarial Activity and Toxicity of Helianthus annuus L. Leaf Extract against Plasmodium falciparum

 Nuriha Marangoh , Suciati Suciati , Wiwied Ekasari

 259-263

 Abstract : 359


 PDF :

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.259-

### Pengembangan Sediaan Emulgel Antioksidan dan Tabir Surya Mengandung Ekstrak Kulit Buah Cokelat (*Theobroma cacao* L)

 Sani Ega Priani , Rizki Anggara Permana , Mira Nurseha

 264-270


 Abstract : 809


 PDF : 956

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.264-270

### Molecular Docking of Mangostin and Sinensetin Derivatives on SUR1-Pancreatic KATP Channel Target as Antidiabetic

 Intan Kris Prasetyanti , Sukardiman Sukardiman , Suharjono Suharjono

 271-276

 Abstract : 372

 PDF : 178

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.271-276

### Perbandingan Metode Sintesis Senyawa 1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea dan 1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea sebagai Calon Obat Antikanker

 Farida Suhud , Daryono Hadi Tjahjono , Tegar Achsendo Yuniarta

 277-283

 Abstract : 409

 PDF : 307

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.277-283

### Comparative Analysis of Actual Cost and INA CBG Rate in Diabetic Gangrene Inpatients

 Diajeng Putri Kinanti , Umi Athiyah , Yunita Nita

 284-292

 Abstract : 270


 PDF : 174

 PDF

 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.284-292

### Linguistic Validation of Indonesian Version of the Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life Questionnaire

 Putri Amelia Rooswita , Yunita Nita , Elida Zairina

 293-300

 Abstract : 313

 PDF : 225

 PDF

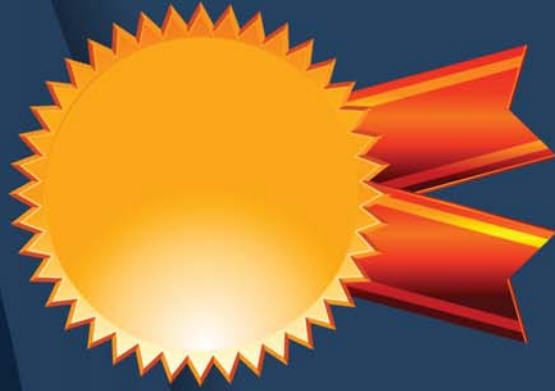
 DOI : 10.20473/jfiki.v8i32021.293-300

Login

Username \*

# SERTIFIKAT

Kementerian Riset dan Teknologi/  
Badan Riset dan Inovasi Nasional



Petikan dari Keputusan Menteri Riset dan Teknologi/  
Kepala Badan Riset dan Inovasi Nasional  
Nomor 200/M/KPT/2020

Peringkat Akreditasi Jurnal Ilmiah Periode III Tahun 2020  
Nama Jurnal Ilmiah

**Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia**

E-ISSN: 25808303

Penerbit: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Ditetapkan sebagai Jurnal Ilmiah

**TERAKREDITASI PERINGKAT 2**

Akreditasi Berlaku selama 5 (lima) Tahun, yaitu  
Volume 7 Nomor 1 Tahun 2020 sampai Volume 11 Nomor 2 Tahun 2024

Jakarta, 23 Desember 2020

Menteri Riset dan Teknologi/  
Kepala Badan Riset dan Inovasi Nasional  
Republik Indonesia,



Barabang P. S. Brodjonegoro