

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^{1*}, Daryono Hadi Tjahjono², Tegar Achsendo Yuniarta¹, Galih Satrio Putra³, Melanny Ika Sulistyowaty⁴

¹Pharmaceutical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Surabaya, Indonesia

²School of Pharmacy, Institute Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia

³Pharmaceutical Chemistry Department, University of Anwar Medika, Sidoarjo, Indonesia

⁴Pharmaceutical 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, ¹H-NMR, and ¹³C-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, ¹H-NMR dan ¹³C-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

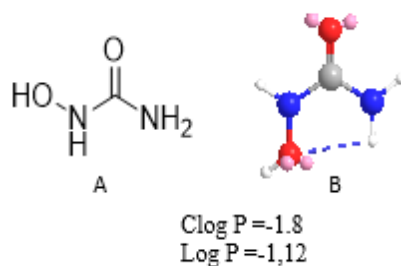
PENDAHULUAN

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 hydrea) adalah salah satu obat yang masih 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 mengungkap 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 hidorksiurea 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, tetrahidrofur (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

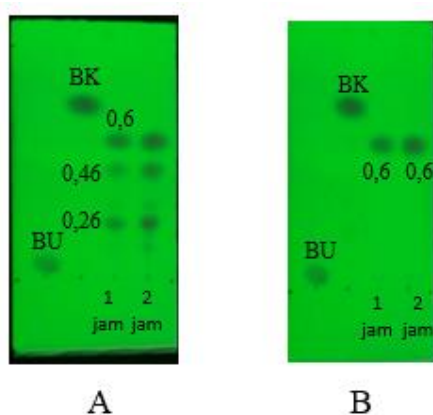
Metode sintesis

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% NaHCO₃ 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 diekspansi 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 tidak adanya 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 berlebihan 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.

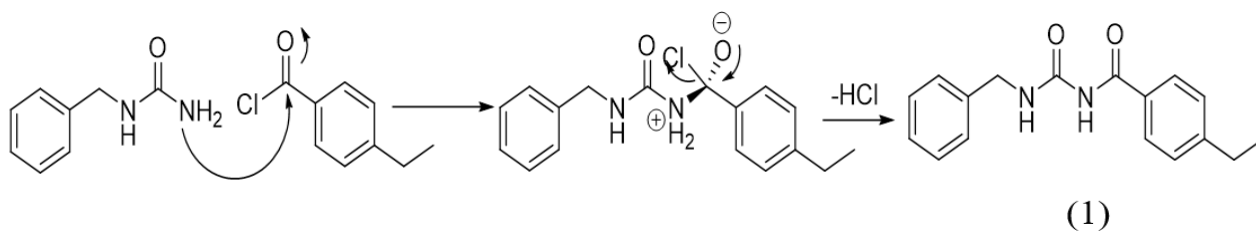


Gambar 2. A) Proses refluks; B) Proses tanpa refluks. Reagen (BU = benzilurea; BK = 4-etilbenzoil klorida) dan produk hasil refluks selama 2 jam yang diekspansi dengan n-heksana : etil asetat (2 : 1) yang diamati pada dibawah sinar UV 254 nm

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_f = 0,60 dan R_f = 0,46. Hasil elusidasi berdasarkan ¹H-NMR dan ¹³CNMR pada noda R_f = 0,60 adalah senyawa (1) : 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea yang merupakan produk utama yang diharapkan. Noda pada R_f = 0,46 adalah senyawa yang merupakan produk samping (2)

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

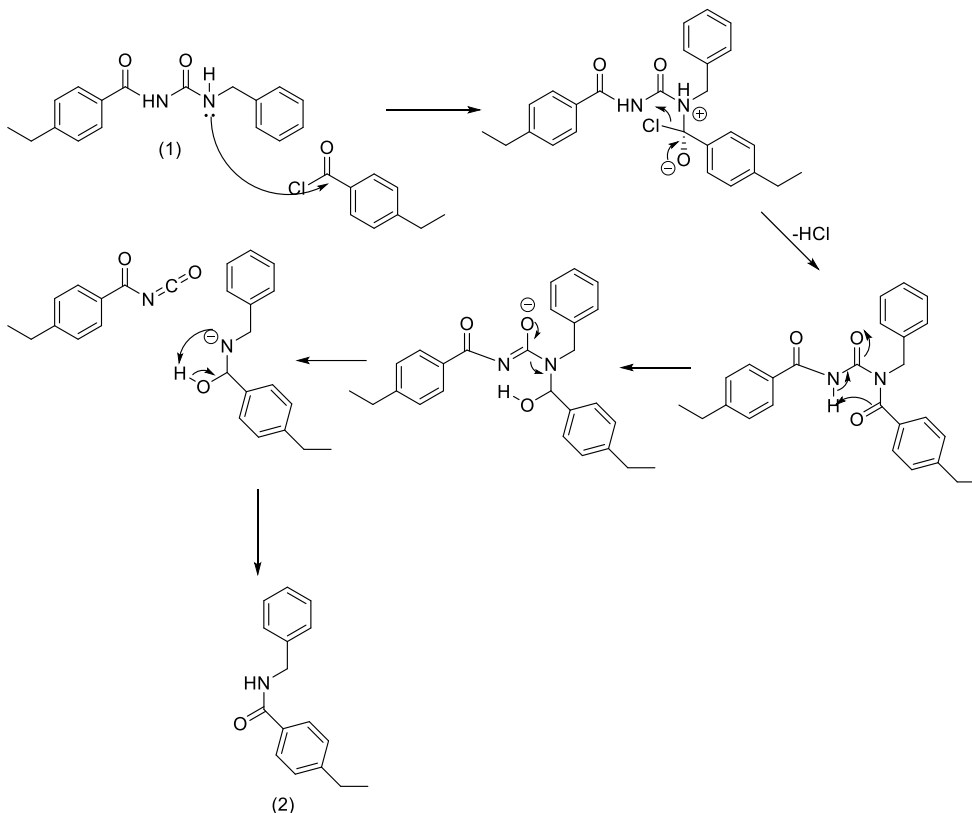
Mekanisme terbentuknya senyawa 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea melalui SN-asil (Suhud dkk., 2015). Serangan nukleofilik (Nu-) -NH₂ senyawa benzilurea pada C=O (karbonil) senyawa 4-etilbenzoil klorida menyebabkan proses substitusi yang diikuti dengan eliminasi yaitu terlepasnya Cl⁻ karena gugus Cl adalah 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⁻ karena gugus Cl adalah gugus pergi yang baik yang dilanjutkan dengan proses penataulangan yang dapat dilihat pada Gambar 4 (Sary dkk., 2015).

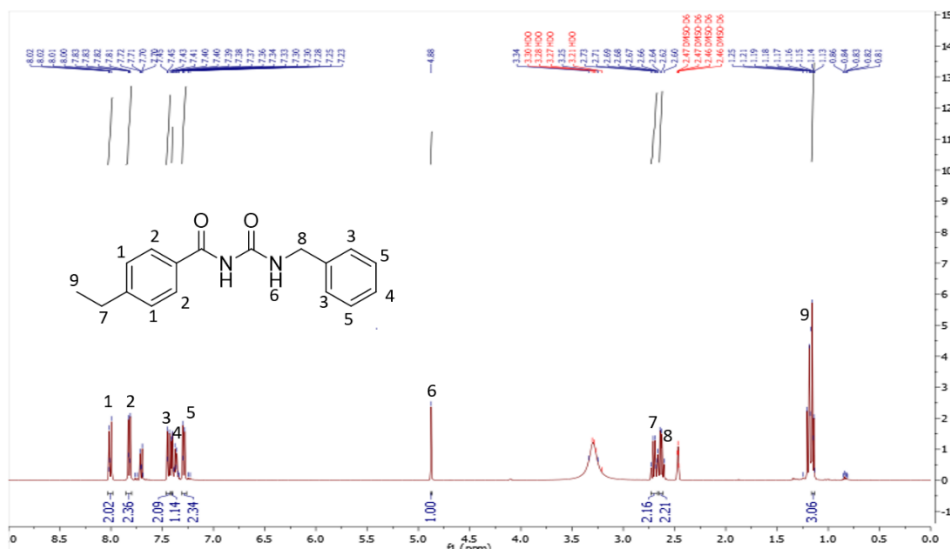


Gambar 4. Mekanisme reaksi terbentuknya N-benzil-4-etilbenzamida melalui SN-asil, yang diikuti dengan proses penataulangan

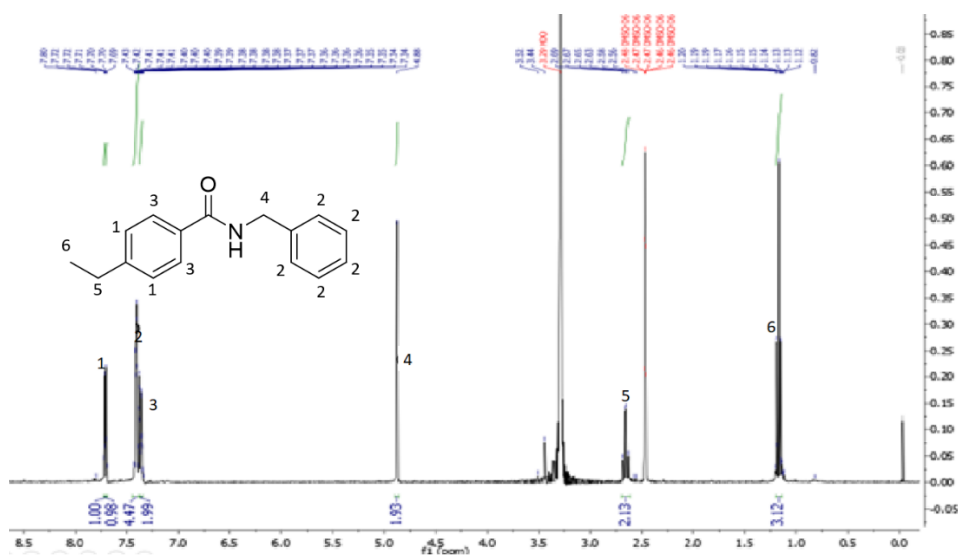
Proses pemanasan menggunakan refluks pada suhu 60°C selama 1 jam didapatkan produk utama yang diharapkan beserta 2 produk samping sehingga metode pemanasan refluks kurang efektif karena perlu memisahkan produk menggunakan kromatografi kolom yang berdampak pada rendemen yang kecil dan waktu sintesis semakin 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

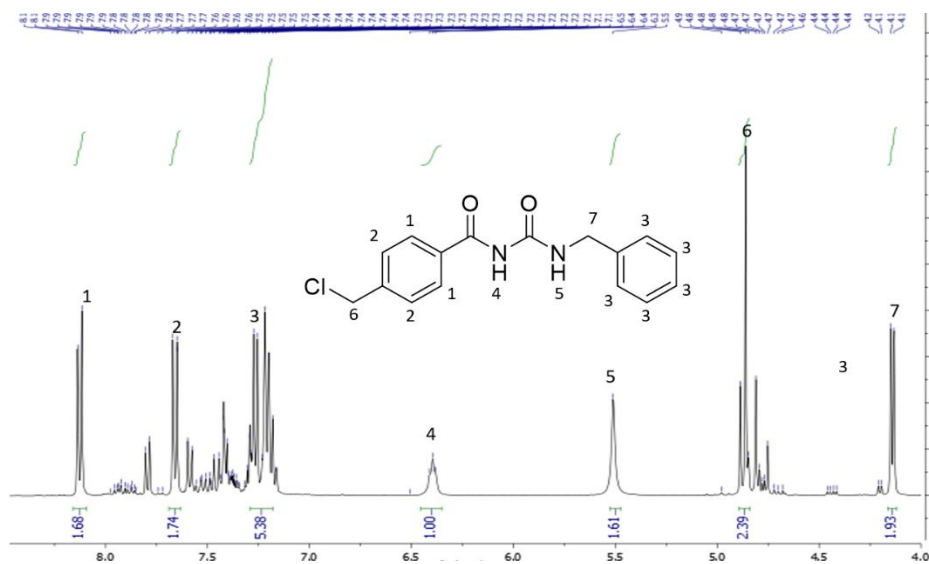
dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit didapatkan satu noda tunggal yaitu senyawa 1-benzil-3-(4-etilbenzoil)urea namun juga ada sedikit kontaminasi produk samping sehingga hasil ¹H-NMR terdapat puncak pada daerah aromatis yang ditunjukkan pada Gambar 7. Kereaktifan dari 4-etilbenzoilklorida akan berkurang 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 ¹H-NMR senyawa 4-etil-1-benzil-3-benzoilurea pada DMSO-*d*₆, 400 MHz



Gambar 6. Spektrum ¹H-NMR senyawa N-benzil-4-etilbenzamida pada DMSO-*d*₆, 400 MHz



Gambar 7. Spektrum ¹H-NMR senyawa N-benzil-4-etilbenzamida pada DMSO-*d*₆, 400 MHz

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

Kristal putih (21%), *m.p.*: 85-86 °C, FTIR (KBr) cm^{-1} : 3332 (NH); 1697 dan 1654 (C=O); 1616 dan 1457 (C=C aromatis); 2966 (C-H sp^2); 1307 (C-N); 1455 (-CH₂- bend); 2966 (-CH₃ stretch); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 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-CH₂-); δ 2,56 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, atom H dari N-CH₂-); δ 1,15 (3H, t, 7,5 Hz, atom H dari -CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm) : δ 160,0 (1C, atom C dari C=O); δ 152,4 (1C, atom C dari C=O); δ 131,1 (2 C, 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 CH₂ gugus etil); δ 15,6 (1C, atom C dari CH₃ gugus etil).

N-benzil-4-etilbenzamida (2)

Serbuk putih, FTIR (KBr) cm^{-1} : 3332 (NH); 1697 (C=O); 1620 dan 1475 (C=C aromatis); 2965 (C-H sp^2); 1302 (C-N); 1455 (-CH₂- bend); 3005 (-CH₃ stretch); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 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 -CH₂-, H-4); δ 2,66 (2H, q, *J* = 7,6; 7,6 Hz, atom H dari -CH₂-, H-5); δ 1,17 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz, atom H dari -CH₃).

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

Serbuk putih (32%), *m.p.*: 88-91°C FTIR (KBr) cm^{-1} : 3332 (NH); 1659 dan 1651 (C=O); 1601 dan 1454 (C=C aromatis); 2949 (C-H sp^2); 1268 (C-N); 1467 (-CH₂- bend). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 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 CH₂-Cl); δ 4,14 (2H, d, *J* = 6 Hz, atom H dari N-CH₂-); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 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 pemasangan 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 Against 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: Phamaceutical 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.