

# Pemodelan senyawa turunan *p*-aminofenol sebagai analgetik anti-inflamasi berdasarkan hubungan struktur dan aktivitas biologisnya

## Modeling of *p*-aminophenol compounds as analgesic anti-inflammatory based on biologic activity and structure relationship

Pudjono<sup>1</sup>, Sri Sutji Susilowati<sup>2\*)</sup>, dan Rehana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta; Sekip Utara Yogyakarta 55281

<sup>2</sup>. Jurusan Farmasi FKIK Universitas Jendral Sudirman; Jl. Dr. Soeparno, Karangwangkal, Purwokerto, 53122

### Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan persamaan QSAR turunan *p*-aminofenol yang berkhasiat sebagai analgetik-antiinflamasi berdasarkan analisis hubungan struktur dan aktivitas biologi menggunakan metode komputasi. Pada penelitian ini digunakan 17 senyawa turunan *p*-aminofenol, sedangkan untuk menentukan model persamaan QSAR digunakan 6 senyawa *p*-aminofenol yang telah diketahui aktivitas analgetik-antiinflamasinya. Hasil penelitian merupakan suatu persamaan QSAR yang dapat digunakan sebagai dasar untuk sintesis senyawa *p*-aminofenol baru yang lebih tinggi aktivitasnya.

**Kata kunci:** senyawa *p*-aminofenol, aktivitas analgetik-antiinflamasi, hubungan struktur dan aktivitas, persamaan QSAR, metode komputasi

### Abstract

This research aim was to find out the new compounds model of *p*-aminophenol derivates which have analgesic anti-inflammatory activity based on structure and biologic activity relationship analysis by computation methods. Seventeen compounds of *p*-aminophenol derivates were used in this research, and six compounds known its analgesic-antiinflammatory activity were used for determine QSAR equation model. This research's result was a QSAR equation that can be using for synthesis the higher activity new compound of *p*-aminophenol.

**Key words :** *p*-aminophenol compounds, analgesic anti-inflammatory activity, structure and activity relationship, QSAR equation, computation methods

### Pendahuluan

Penelitian dalam bidang kimia komputasi membahas kajian pengembangan teori dan terapan, seperti dalam memprediksi aktivitas senyawa anti malaria (Kokpol *et al.*, 1988) dan aktivitas senyawa tabir surya (Tahir *et al.*, 2001).

Senyawa *p*-aminofenol adalah produk metabolit anilin, toksisitasnya lebih kecil daripada *ortho* dan *meta* aminofenol, mempunyai aksi analgetika antipiretika kuat tetapi terlalu toksik untuk digunakan sebagai obat, oleh karena itu dilakukan beberapa modifikasi untuk mengurangi toksisitasnya. Modifikasi dilakukan pada gugus amina, fenol atau keduanya dengan

tujuan untuk mendapatkan senyawa yang lebih poten dan kurang toksisitasnya dibanding *p*-aminofenol. Senyawa-senyawa hasil modifikasi *p*-aminofenol diantaranya *N,N*-dipropionil-*p*-aminofenol mempunyai aktivitas analgetik lebih rendah dibandingkan parasetamol dan *N*-metil parasetamol mempunyai aktivitas analgetik setara dengan parasetamol (Pudjono, 1984).

Apabila gugus alkil dari parasetamol diganti dengan satu cincin dengan lipofilisitas rendah, yaitu log P kurang dari 1,8 ternyata masih mempunyai aktivitas analgetika. Akan tetapi bila lipofilisitas dinaikkan diantara 1,8

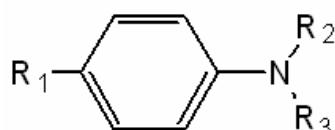
sampai 4,4 maka akan memberikan aktivitas sebagai antiinflamasi. Sebagai contoh adalah senyawa benorilat suatu ester aspirin dengan parasetamol ( $\log P = 1,97$ ), mempunyai aktivitas sebagai analgetika dan antiinflamasi (Dearden *et al.*, 1976). Parasetamol mempunyai aktivitas antiinflamasi yang sangat rendah diduga karena akan terhidrolisis menjadi *p*-aminofenol yang akan berikatan dengan asam arakidonat sehingga jalur menuju ke inflamasinya terhambat. Purnomo, *et al.*, (2009) telah mensintesis turunan aminofenol, yakni 1,3-*bis*-(4-hidroksi fenil) urea yang memberikan aktivitas analgetika 1,96 kali lebih poten dibandingkan parasetamol.

Pada penelitian ini dilakukan pencarian model senyawa turunan *p*-aminofenol yang mempunyai aktivitas analgetik antiinflamasi lebih tinggi berdasarkan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas biologisnya. Penelitian ini berguna untuk memberikan informasi ilmiah mengenai struktur kimia senyawa turunan *p*-aminofenol yang mempunyai aktivitas analgetik dan antiinflamasi lebih tinggi, sehingga diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan obat baru yang lebih terarah.

## Metodologi

### Materi penelitian

Bahan penelitian digunakan data log P senyawa turunan *p*-aminofenol yang diperoleh dari hasil komputasi (Tabel I).



Gambar 1. Senyawa target.

### Cara Percobaan

Penelitian ini menggunakan metode komputasi, yang dilakukan dalam lima tahapan, yaitu :

### Pemodelan struktur senyawa *p*-aminofenol.

Struktur *p*-aminofenol yang akan dikaji digambarkan dalam bentuk 2 atau 3 dimensi dengan program *Hyperchem pro* versi 7.00, lalu dilakukan model *build* untuk mendapatkan gambaran struktur *p*-aminofenol yang stabil secara stereokimia.

### Penentuan deskriptor

Sebagai dasar untuk menentukan persamaan QSAR terpilih maka ditentukan deskriptor yang dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas

analgetik antiinflamasi senyawa dari *p*-aminofenol (Tabel II).

### Optimasi struktur

Setiap senyawa *p*-aminofenol dioptimasi menggunakan program *Hyperchem pro* versi 7.00 dengan metode semiempirik AM1 (*Austin Model 1*), *Spin Pairing RHF*, batas konvergensi (*SCF Controls*) 0,001, *state lowest* dan algoritma Polak-Ribiere. Optimasi struktur senyawa akan menghasilkan data momen dwi kutub, dan data muatan bersih seluruh atom yang terdapat pada senyawa.

### Penentuan persamaan QSAR

Persamaan QSAR terpilih yang digunakan untuk menghitung aktivitas analgetika antiinflamasi *p*-aminofenol secara teoritik, ditentukan berdasarkan analisis statistik regresi multilinear. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan metode *Backward* seperti yang terdapat pada program SPSS versi 14.00. Analisis dilakukan terhadap deskriptor dari senyawa yang dikaji. Aktivitas analgetika antiinflamasi hasil eksperimen dalam bentuk harga  $ED_{50}$  dijadikan sebagai variabel tak bebas, dan seluruh data deskriptor dijadikan sebagai variabel bebas. Persamaan terpilih yang didapat kemudian digunakan untuk menghitung aktivitas analgetik antiinflamasi senyawa turunan *p*-aminofenol baru, yaitu hasil modifikasi teoritik terhadap struktur senyawa *p*-aminofenol.

### Modifikasi teoritik struktur *p*-aminofenol

Berdasarkan persamaan QSAR terpilih, dipilih variabel bebas yang paling berpengaruh pada aktivitas analgetik antiinflamasi senyawa *p*-aminofenol. Kemudian pemodelan modifikasi struktur secara teoritik dilakukan terhadap *p*-aminofenol yang bertujuan memperoleh aktivitas analgetik antiinflamasi yang lebih tinggi. Hasil rekayasa struktur ini dapat diusulkan untuk ditindaklanjuti pada langkah sintesis senyawa baru.

## Hasil dan Pembahasan

Data hasil optimasi struktur dan sifat QSAR dapat dilihat pada Tabel III. Beberapa fenomena yang dapat diamati pada tabel III, seperti besarnya nilai muatan bersih atom  $R_3$ , yang pada seluruh senyawanya bertanda positif. Meskipun demikian, ada senyawa yang memiliki muatan  $R_3$  paling negatif seperti senyawa No. 6 (-0.00251 C) dan muatan  $R_3$  yang paling positif dibanding ke-17 senyawa tersebut, yaitu senyawa No. 15 (1.24551C).

Senyawa No. 6 memiliki muatan  $R_3$  yang paling negatif karena substituen pada posisi tersebut adalah gugus  $-COCH(OH)CH_3$ . Sedangkan pada senyawa No. 15 gugus  $R_3$  nya adalah  $-COC_6H_4Cl$ .

Tabel I. Data log P senyawa turunan *p*-aminofenol hasil perhitungan (Gambar 1)

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	logP
1	-OH	-H	-H	0,66
2	-OH	-H	O    C-CH <sub>3</sub>	0,89
3	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	1,18
4	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	1,53
5	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	O    C-CH <sub>3</sub>	1,76
6	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	O    C-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   OH	0,95
7	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	O    C-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0,5
8	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	O    C-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0,81
9	H <sub>3</sub> C-CO    O	-H	O    C-CH <sub>3</sub>	0,53
10		-H	O    C-CH <sub>3</sub>	2,08
11	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-H	O    C-CH <sub>3</sub>	0,59
12	-OH	-CH <sub>3</sub>	O    C-CH <sub>3</sub>	0,61
13	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3,41
14	-OH	-H	*C=O    Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,18
15	-OH	-H	*C=O    Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,8
16	-OH	-H	*C=O    Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	2,80
17	-OH	-H	*C=O    Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4,15

Tabel II. Deskriptor dan cara memperolehnya

No	Simbol	Deskriptor	Satuan	Cara Perhitungan
1	qR <sub>3</sub>	Muatan substituen R No. 3	Coulomb	Semiempirik AM1, <i>HyperChem</i> , optimasi senyawa <i>p</i> -aminofenol
2	μ	Momen dwi kutub	Debye	Semiempirik AM1, <i>HyperChem</i> , optimasi senyawa <i>p</i> -aminofenol
3	Log P	Koefisien partisi n-oktan – air	-	<i>QSAR properties</i> , <i>HyperChem</i> , senyawa <i>p</i> -aminofenol
4	BM	Berat molekul	s.m.a	<i>QSAR properties</i> , <i>HyperChem</i> , senyawa <i>p</i> -aminofenol
5	A <sub>vdw</sub>	Luas permukaan van der Waals	Å <sup>2</sup>	<i>QSAR properties</i> , <i>HyperChem</i> , senyawa <i>p</i> -aminofenol

Tabel III. Hasil perhitungan optimasi struktur senyawa turunan *p*-aminofenol

Senyawa	$qR_3$ (coulomb)	$\mu$ (debye)	Log P	BM (a.m.u)	Avdw ( $\text{\AA}^2$ )
1	0,177293	2.098	0.66	109.128	132.640
2	0,042724	2.482	0.89	151.165	171.156
3	0,175950	1.884	1.18	123.155	153.591
4	0,175343	1.763	1.53	137.181	174.630
5	0,039588	3.341	1.76	179.219	213.712
6	-0,002510	1.170	0.95	209.245	244.028
7	0,016364	4.042	0.50	194.233	228.215
8	0,001216	4.191	0.81	209.245	246.701
9	0,045503	4.468	0.53	193.202	213.981
10	0,035078	4.243	2.08	255.273	274.765
11	0,034631	2.801	0.59	195.218	222.490
12	0,041385	2.366	0.61	165.192	187.396
13	0,164121	2.687	3.41	193.289	242.704
14	0,029402	3.117	2.18	213.236	231.606
15	1.245510	1.938	2.80	247.681	247.368
16	0,015657	3.157	2.80	247.681	247.505
17	0,019952	3.375	4.15	269.343	305.593

Tabel IV. Variabel-variabel yang digunakan untuk menentukan persamaan QSAR senyawa turunan *p*-aminofenol

Senyawa	$\log(1/\text{ED}_{50})$ observasi		$qR_3$ (coulomb)	$\mu$ (debye)	Log P	BM (a.m.u)	Avdw ( $\text{\AA}^2$ )
	Analgetik	Anti inflamasi					
2	-1.977724	-2.220003	0,042724	2.482	-1.319	151.165	171.156
5	-1.968483	-2.280009	0,039588	3.341	-0,945	179.219	213.712
14	-1.880814	-1.748110	0,029402	3.117	-0,170	213.236	231.606
15	-2.136721	-1.691170	0,015657	3.157	-0,392	247.681	247.505
16	-2.158362	-1.635886	0,019952	3.375	1.144	269.343	305.593
17	-1.982271	-1.656769	1.245510	1.938	-0,392	247.681	247.368

Nilai Log P merupakan parameter penting dalam perancangan senyawa obat baru, karena sistem *n*-oktanol-air merupakan pelarut yang mirip dengan darah manusia. Semakin besar nilai Log P, maka kelarutan senyawa tersebut di dalam darah manusia semakin baik. Nilai Log P paling tinggi terjadi pada senyawa No. 17 (4.15), pada struktur senyawa hanya terdapat gugus aromatik dan *t*-butil yang menyebabkan senyawa relatif nonpolar.

Seluruh data yang dihasilkan baik melalui optimasi struktur model *p*-aminofenol, maupun dengan cara perhitungan sifat QSAR, akan digunakan untuk penentuan model QSAR.

Selanjutnya analisis regresi multilinear dilakukan terhadap enam senyawa turunan *p*-aminofenol yang telah mempunyai data aktivitas analgetik antiinflamasi yaitu senyawa nomor 2, 5, 14, 15, 16 dan 17, aktivitasnya dapat dilihat pada Tabel IV dinyatakan

Tabel V. Hasil perhitungan log (1/ED<sub>50</sub>) senyawa turunan *p*-aminofenol berdasarkan model persamaan QSAR

Senyawa	qR <sub>3</sub> (coulomb)	$\mu$ (debye)	Log P	BM (a.m.u)	Avdw (Å <sup>2</sup> )	log(1/ED <sub>50</sub> )	
						Analgetik	Anti inflamasi
1	0,177293	2.098	-1.146	109.128	132.640	-1.481097	-1.994139
2	0,042724	2.482	-1.319	151.165	171.156	-1.975604	-2.220528
3	0,175950	1.884	-1.114	123.155	153.591	-1.897347	-2.253023
4	0,175343	1.763	-0,772	137.181	174.630	-2.103122	-2.311520
5	0,039588	3.341	-0,945	179.219	213.712	-1.965995	-2.280174
6	-0,002510	1.170	-0,963	209.245	244.028	-3.593645	-2.978032
7	0,016364	4.042	-1.848	194.233	228.215	-2.274354	-2.734287
8	0,001216	4.191	-1.223	209.245	246.701	-2.148403	-2.502064
9	0,045503	4.468	-1.536	193.202	213.981	-1.616761	-2.166419
10	0,035078	4.243	-0,386	255.273	274.765	-1.985956	-1.893792
11	0,034631	2.801	-1.731	195.218	222.490	-2.764654	-2.807548
12	0,041385	2.366	-1.073	165.192	187.396	-2.144720	-2.233827
13	0,164121	2.687	1.246	193.289	242.704	-1.552788	-1.513715
14	0,029402	3.117	-0,170	213.236	231.606	-1.878665	-1.747866
15	1.245510	1.938	-0,392	247.681	247.368	-1.979783	-1.657352
16	0,015657	3.157	-0,392	247.681	247.505	-2.134386	-1.690955
17	0,019952	3.375	1.144	269.343	305.593	-2.156332	-1.634869

Tabel VI. Hasil perhitungan ED<sub>50</sub> (mg/kg BB) senyawa turunan N-asil-*p*-aminofenol

Senyawa	log(1/ED <sub>50</sub> )		ED <sub>50</sub> (mg/kgbb)	
	Analgetik	Antiinflamasi	Analgetik	Antiinflamasi
1	-1.481097	-1.994139	30.2759	98.6595
2	-1.975604	-2.220528	94.5375	166.1604
3	-1.897347	-2.253023	78.9490	179.0700
4	-2.103122	-2.311520	126.8008	204.8895
5	-1.965995	-2.280174	92.4687	190.6226
6	-3.593645	-2.978032	3923.2375	950.6742
7	-2.274354	-2.734287	188.0849	542.3594
8	-2.148403	-2.502064	140.7354	317.7339
9	-1.616761	-2.166419	41.3772	146.6962
10	-1.985956	-1.893792	96.8180	78.3055
11	-2.764654	-2.807548	581.6395	642.0187
12	-2.144720	-2.233827	139.5469	171.3274
13	-1.552788	-1.513715	35.7099	32.6374
14	-1.878665	-1.747866	75.6250	55.9585
15	-1.979783	-1.657352	95.4516	45.4310
16	-2.134386	-1.690955	136.2655	49.0857
17	-2.156332	-1.634869	143.3283	43.1389

sebagai log 1/ED<sub>50</sub> (Susilowati, 2000). Variabel bebas yang digunakan untuk analisis regresi multilinier adalah muatan bersih atom qR<sub>3</sub>, momen dwi kutub,  $\mu$  koefisien partisi n-oktanol - air (Log P), berat molekul (BM) dan luas permukaan van der Waals (A<sub>vdW</sub>), sedangkan variabel tidak bebas adalah log 1/ED<sub>50</sub> analgetik dan log 1/ED<sub>50</sub> antiinflamasi. Analisis regresi multi-linear dilakukan dengan SPSS versi 14.00 menggunakan Metode Backward.

Model persamaan QSAR yang dihasilkan untuk aktivitas analgetik senyawa turunan p-aminofenol adalah :

$$\begin{aligned}\text{Log (1/ED}_{50}\text{)} &= -0.198 + 0.657qR_3 + 0.538\mu \\ &+ 0.521\log P + 0.003695\text{BM} - \\ &0.01760A_{\text{VDW}}\end{aligned}$$

$$n = 6R = 1.000R^2 = 1.000 \text{ SE} = 0.000$$

Model persamaan QSAR yang dihasilkan untuk aktivitas antiinflamasi senyawa turunan p-aminofenol adalah :

$$\begin{aligned}\text{Log (1/ED}_{50}\text{)} &= -0.697 + 0.249 qR_3 + 0.226\mu + \\ &0.584 \log P + 0.0149\text{BM} - \\ &0.02090 A_{\text{VDW}}\end{aligned}$$

$$n = 6R = 1.000 R^2 = 1.000 \text{ SE} = 0.000$$

n: jumlah seri senyawa turunan p-aminofenol yang dianalisis; SE: standar error.

Langkah selanjutnya untuk menentukan model senyawa turunan p-aminofenol adalah dengan cara menghitung log (1/ED<sub>50</sub>) analgetik dan log (1/ED<sub>50</sub>) antiinflamasi berdasarkan model persamaan QSAR yang diperoleh (Tabel V).

Tahap selanjutnya adalah menentukan senyawa turunan p-aminofenol yang dapat diusulkan untuk sintesis, yaitu senyawa yang mempunyai ED<sub>50</sub> analgetik dan antiinflamasi lebih rendah dibandingkan senyawa turunan

p-aminofenol yang saat ini sudah ada yaitu parasetamol (senyawa no 2) dan fenasetin (senyawa no 5). Hasil perhitungan ED<sub>50</sub> senyawa turunan p-aminofenol dapat dilihat pada tabel VI.

Dari hasil perhitungan senyawa turunan p-aminofenol yang mempunyai khasiat analgetik tinggi adalah senyawa nomor 1 (senyawa induk), 10, 13 dan 14. Sedangkan yang mempunyai khasiat antiinflamasi tinggi adalah senyawa nomor 13, 14, 15, 16 dan 17. Senyawa turunan p-aminofenol yang secara teoritis dapat diusulkan untuk disintesis sebagai analgetik-antiinflamasi adalah senyawa nomor 10, 13, 14, dan 15, sedangkan senyawa lainnya secara teoritis tidak diusulkan karena harga ED<sub>50</sub> yang dihasilkan lebih besar daripada ED<sub>50</sub> fenasetin dan parasetamol.

## Kesimpulan

Pemodelan molekul dapat digunakan untuk memprediksi senyawa baru turunan p-aminofenol yang mempunyai aktivitas analgetik dan antiinflamasi lebih tinggi melalui kajian hubungan struktur aktivitas biologinya. Hasil analisis yang telah dilakukan ternyata senyawa nomor 10, 13, 14 dan 15 yang mempunyai khasiat analgetik dan antiinflamasi cukup tinggi, maka disarankan untuk penelitian selanjutnya adalah sintesis senyawa nomor 10, 13, 14 dan 15, serta kajian farmakokinetik dan toksisitasnya.

## Ucapan Terima kasih

Kami ucapan terima kasih kepada ketua Jurusan Farmasi FKIK Universitas Jendral Sudirman yang telah berkenan memberi fasilitas dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- Dearden, J.C., O'hara, J.H. and Townend, M.S., 1976, A Double Peaked Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) in A Series of Paracetamol Derivative, *J. Pharm Pharmacol.*, 28:102p.
- Kokpol, S. K., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M., and Schwendinger M.G. 1998. *Analytical Science*. 4: 565-568.
- Pudjono, 1984, Modifikasi Molekul Parasetamol Dengan Menutupi Gugus Toksigenik (Untuk Menghambat Pembentukan Arilamin), *Tesis*, UGM.

- Purnomo,H.,Suryaning P.M. dan Supardjan A.M., 2009. Desain molekul 1,3-*bis*-(4-hidroksifenil) urea sebagai analgetika kompetitor Parasetamol, Kongres Nasional ISFI XVIII-Kongres Ilmiah ISFI XVII, Jakarta.
- Susilowati, 2000, Hubungan Struktur-Aktivitas Analgetika dan Antiinflamasi Senyawa p-Aminofenol, *Tesis*, UGM.
- Tahir, I., Setiaji, B., Wahyuningsih, T.D., Raharjo, T.J. dan Noegrohati, S. 2001. Kajian Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Tabir Surya In Vitro Senyawa Isoamilsinamat Tersubstitusi. *Majalah Gamma Sains*.

---

\*) Korespondensi : Sri Sutji Susiloawti  
Jurusan Farmasi dan Kedokteran FKIK  
Universitas Jendral Sudirman  
Jl. Dr. Soeparno, Karangwangkal,  
Purwokerto, 53122  
Email : srisutji.susilowati@yahoo.com