

INTISARI

Parasetamol merupakan analgetika-antipiretika turunan *p*-aminofenol. Parasetamol mempunyai efek samping hepatotoksik pada dosis tinggi atau pada pasien yang kekurangan *glutathione S transferase*. Untuk mengatasi masalah tersebut, perlu dilakukan pengembangan obat dengan mensintesis turunan *p*-aminofenol yang lain, yakni 1-(4'-hidroksifenil)-3-fenil urea yang diprediksi mempunyai daya analgetika yang lebih baik berdasarkan *molecular docking* menggunakan PLANTS dan diperkirakan mempunyai efek samping hepatotoksik yang lebih kecil berdasarkan strukturnya dibanding parasetamol.

Sintesis 1-(4'-hidroksifenil)-3-fenil urea dilakukan dengan mereaksikan *p*-aminofenol dengan urea dan anilin dalam suasana asam. Kemurnian hasil sintesis ditentukan melalui penetapan titik lebur dan KLT. Struktur senyawa hasil sintesis dielusidasi menggunakan spektroskopi IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, dan Massa. Senyawa hasil sintesis memiliki titik lebur 236,4-267,2°C. Uji KLT memberikan hasil 3 bercak dengan nilai *Rf* berbeda dengan *starting material*. Hal ini yang menunjukkan proses sintesis menghasilkan tiga senyawa. Elusidasi struktur menunjukkan hasil sintesis mengandung senyawa 1-(4'-hidroksifenil)-3-fenil urea dengan dua produk sampingan lainnya, yaitu 1,3-difenil urea dan 1,3-*bis*-(4'-hidroksifenil)-urea.

Daya analgetika senyawa hasil sintesis diuji menggunakan metode geliat (*Writhing test*), dimana 30 ekor mencit jantan galur BALB/c (20-30 g) umur 2-3 bulan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok (@ 6 ekor). Kelompok I diberi Na CMC 0,5%; kelompok II diberi parasetamol dosis 100 mg/kgBB; dan kelompok III-VI diberi senyawa hasil sintesis dengan dosis masing-masing 75,5 mg/kgBB; 151,0 mg/kgBB; dan 302,0 mg/kgBB. Parasetamol dosis 100 mg/kgBB memberikan daya analgetika sebesar $48,6 \pm 21,7$ % sedangkan hasil sintesis memberikan daya analgetika sebesar $33,0 \pm 25,9$ % (dosis 75,5 mg/kgBB); $25,4 \pm 45,4$ % (dosis 151,0 mg/kgBB); dan $28,0 \pm 21,8$ % (dosis 302,0 mg/kgBB). Analisis statistik data % daya analgetika diawali dengan uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov Test*, kemudian dilanjutkan dengan uji statistik parametrik, yaitu ANOVA taraf kepercayaan 95%. Hasil analisis statistika menunjukkan bahwa hasil sintesis tidak memiliki daya analgetika yang ditunjukkan dengan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara % daya analgetika kelompok hasil sintesis dengan kelompok Na CMC 0,5% ($p > 0,05$). Hal ini dikarenakan senyawa yang diberikan pada mencit bukanlah senyawa tunggal, sehingga dosis 1-(4'-hidroksifenil)-3-fenil urea yang diberikan mencit menjadi berkurang.

Kata kunci : 1-(4'-hidroksifenil)-3-fenil urea, analgetika, *writhing test*, mencit.

ABSTRACT

Paracetamol is an analgetic-antipiretic derivative of *p*-aminophenol. Paracetamol has side effect which cause hepatotoxicity on high dose or in patient with glutathione S transferase deficiency. To solve this problem, the development of new drug is needed by synthesizing another derivative of *p*-aminophenol, named 1-(4'-hydroxyphenyl)-3-phenyl urea which is predicted to have analgetic activity higher than paracetamol based on molecular docking using PLANTS and is predicted to have hepatotoxicity side effect less than paracetamol based on its structure.

The synthesis process was prepared by reacting *p*-aminophenol, aniline, and urea in acid condition. The purity was confirmed by melting point determination and TLC. The structure was determined by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, and Mass spectroscopy. Melting point of the results of synthesis was 236,4-267,2°C. TLC showed 3 spots with Rf value different from starting material. It is indicated synthesis process produces three kind of compounds. Elusidation structure showed the results of synthesis containing 1-(4'-hydroxyphenyl)-3-phenyl urea with two by-product, named 1,3-diphenyl urea and 1,3-*bis*-(4'-hydroxyphenyl)-urea.

The analgetic activity of the results of synthesis then observed with writhing test, which 30 male mice of BALB/c strain (20-30 g) age 2-3 months divided randomly into 5 group (@ 6 mice). Group I was given Na CMC 0,5%; Group II was given paracetamol doses 100 mg/kg; Group III-V was given the results of synthesis, each group doses 75,5 mg/kg (Group III); 151,0 mg/kg (Group IV); and 302,0 mg/kg (Group V). Paracetamol doses 100 mg/kg gave analgetic activity $48,6 \pm 21,7$ %, whereas the results of synthesis gave analgetic activity $33,0 \pm 25,9$ % (doses 75,5 mg/kg); $25,4 \pm 45,4$ % (doses 151,0 mg/kg); and $28,0 \pm 21,8$ % (doses 302,0 mg/kg). First, normality of analgetic activity data was analyzed statistically using Kolmogorov-Smirnov Test, than followed by parametric statistical analysis, ANOVA with level of confident 95%. The results of synthesis did not have analgetic activity which shown by absence of significant difference between analgetic activity the results of synthesis groups and Na CMC 0,5% group ($p > 0,05$). It was because the compound that was given to mice was not in its purified single compound form, so doses of 1-(4'-hydroxyphenyl)-3-phenyl urea that given to mice might be reduced.

Key word: 1-(4'-hydroxyphenyl)-3-phenyl urea, analgetic, writhing test, mice.