

19 DEC 1984



PROCEEDINGS ITB Vol. 17, No. 2, 1984

TURUNAN BARU BENZOPIRANON-4 DENGAN AKTIVITAS ANALGESIK DAN ANTI INFLAMASI

Oleh: *Haryanto Dh.**, *Darmanaden R.****, *Castel J.***, *Loubatiere J.****

SARI

Tiga puluh lima turunan benziliden-3 benzopirannon-4 telah disintesis dan diuji aktivitas anti inflamasi dan analgesiknya dengan menggunakan Acetosal, Fenilbutazon, Ketoprofen, serta Glafenin sebagai pembanding. Hasil percobaan menunjukkan empat senyawa (HD₃₄, HD₄₁, HD₄₄, dan HD₄₉) mempunyai aktivitas anti inflamasi dan analgesik lebih tinggi dari pada pembanding. Senyawa tersebut mempunyai harapan sebagai obat anti inflamasi dan analgesik yang baik meski pun mempunyai struktur yang agak berbeda dengan anti inflamasi non-steroid, dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

ABSTRACT

Thirty five derivatives of benzylidene-3 benzopyranone-4 have been synthesized and its anti inflammation and analgesic activities examined using Acetosal, Phenylbutazon, Ketoprofen, and Glafenin as reference substances.

The results show that four derivatives possess higher anti inflammation and analgesic activities compared to the reference. These four substances are promising anti inflammatory and analgesic drugs having different structure than the existing non steroidal anti inflammatory drugs, which should be further investigated.

* Dosen pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha 10 Bandung, Indonesia.

** Laboratoire Chimie Therapeutique, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier I, Montpellier, France.

*** INSERM, Montpellier, France.

1 Pendahuluan

Turunan heterosiklik oksigen seperti turunan benzofuran dan benzopiran telah banyak dipelajari, dan banyak didapatkan pada dunia tumbuh-tumbuhan. Penelitian tentang sintesis maupun aktivitas biologinya telah banyak dilakukan. Aktivitas biologi yang telah diteliti adalah aktivitas anti bakteri (1), hipotensif (2), anti alergi (3), serta anti inflamasi dan analgesik (4, 5). Khusus untuk turunan benziliden-2 benzofurannon-3 telah dilakukan penelitian aktivitas anti inflamasi dan anti pengendapan plaklet (6).

Oleh karena itu telah disintesis senyawa analog benzopirannon-4, khususnya turunan karboksilatnya, untuk diteliti aktivitas biologinya sesuai arahan pustaka.

2 Sintesis

Cara sintesis

Benzopirannon-4 didapatkan dengan cara siklodehidratasi asam fenoksi propionat setelah hidrolisis fenoksi propionitril yang bersangkutan (alur reaksi I). Senyawa karboksilat homolog disiklisasikan dengan cara yang sama dimana turunan metil fenoksi propionatnya dioksidasi terlebih dahulu dengan KMnO_4 dalam suasana basa (alur reaksi II).

Dalam siklisasi asam m-karboksi fenoksi propionat telah diisolasi isomer 5 dan 7 karboksi benzopirannon-4 (7), berlainan dengan konotasi Lichtenberger dan Geyer (8).

Kondensasi turunan benzopirannon-4 dengan berbagai benzaldehida menghasilkan turunan benziliden-3 benzopirannon-4 (alur reaksi III).

Donnelly (9) menemukan bahwa kecenderungan hasil reaksi adalah isomer trans yang telah dibuktikan dengan spektrum RMI-nya.

Percobaan

– Umum

Semua senyawa yang dihasilkan ditentukan tetapan fisiko-kimianya, yaitu:

- * titik lebur, ditentukan dengan alat *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) Perkin Elmer.
- * spektrum inframerah, ditentukan dengan spektrofotometer IR Perkin Elmer 457 dalam keping KBr.
- * spektrum resonansi magnetik inti, ditentukan dengan spektrometer Varian HA 100 (100 MHz) dan EM-390 (90 MHz).
- * Analisis unsur untuk menentukan kebenaran rumus molekul senyawa yang ditemukan; perbedaan secara teori dan yang ditemukan tidak lebih dari 0,3%.

– **Sintesis turunan benzopirannon-4**

Turunan fenol 0,1 mol yang dipilih direaksikan dengan akrilonitril 60 ml melalui suatu refluks selama 24 jam, dengan triton B 1,5 ml sebagai katalisator.

Nitril yang didapatkan direfluks selama 5 jam dengan 100 ml campuran HCl pekat dan asam asetat glasial (1:1).

Turunan asam fenoksipropionat hasil hidrolisis disiklisasikan menjadi turunan benzopirannon-4 dengan menggunakan P_2O_5 pada temperatur $75^\circ C$ selama 75 menit.

– **Sintesis turunan asam karboksi benzopirannon-4**

Dilakukan sintesis turunan asam metil fenoksipropionat dengan cara di atas, kemudian 0,1 mol turunan metil tersebut dilarutkan dalam 100 ml larutan NaOH 0,1 N, dioksidasi dengan $KMnO_4$ sejumlah 1,5 sampai 1,7 kali jumlah yang diperlukan secara teoretis pada temperatur $50-55^\circ C$.

Asam dikarboksilat yang ditemukan setelah diasamkan, disiklisasikan dalam keadaan kering dengan menggunakan P_2O_5 pada temperatur $90^\circ C$ selama 3 jam.

– **Sintesis turunan benziliden-3 benzopirannon-4**

* Untuk benzopirannon-4, reaksi dengan turunan benzaldehida dilakukan dalam etanol/metanol secukupnya dengan dibarbotasi menggunakan gas HCl selama 2–4 jam pada temperatur $0^\circ C$.

* Untuk turunan karboksi benzopirannon-4, reaksi dengan benzaldehida dilakukan dalam asam asetat glasial dan HCl pekat dengan refluks 3–5 jam.

Hasil percobaan (lihat tabel 1)

3 Aktivitas biologi

Penentuan aktivitas biologi

Terhadap ketiga puluh lima turunan benziliden-3 benzopirannon-4 hasil sintesis di atas dilakukan percobaan aktivitas biologi anti inflamasi dan analgesik.

Anti inflamasi dilaksanakan dengan cara oedem karagenin pada mencit (Winfel, 1962) dan dengan mempergunakan tes inflamasi algik (Randall dan Selitto, 1957), sedangkan aktivitas analgesik dilaksanakan dengan tes geliat (*contorsion*) dengan asam asetat pada tikus (Koster, 1939).

Semua senyawa dimasukkan ke dalam saluran pencernaan tikus/mencit dalam bentuk suspensi dengan gom arab 30% dengan dosis umum 50 mg/kg dan dosis khusus untuk senyawa yang sangat aktif 12,5 mg/kg. Untuk setiap dosis telah digunakan tujuh tikus. Dua puluh empat jam setelah pemberian ternyata tidak ada tikus yang mati,

sebagai pembanding (tabel 3).

- Untuk tes oedem oleh karagenin :
 - * Fenilbutazon 50 mg/kg
 - * Ketoprofene 50 mg/kg
 - * Asetosal 100 mg/kg
- Untuk tes Randall dan Selitto :
- * Glafenin 50 mg/kg
- Untuk tes geliat dengan asam asetat :
 - * Asetosal 50 mg/kg
 - * Glafenin 50 mg/kg

Hasil percobaan (lihat tabel 2, tabel 3, dan tabel 4).

4 Pembahasan

Tes Koster menunjukkan bahwa duapuluh tiga di antara ketiga puluh lima senyawa yang dicoba mempunyai aktivitas yang kurang lebih sama dengan glafenin (tabel 2). Senyawa HD-33, HD-39, HD-41, HD-44, dan HD-49 menunjukkan aktivitas yang tertinggi.

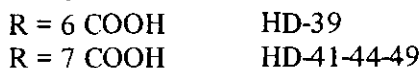
Untuk percobaan dengan cara oedem karagenin, dipakai enam belas senyawa yang menunjukkan aktivitas 60% pada percobaan sebelumnya, dan juga senyawa non-substitusi dan HD-21 yang menunjukkan aktivitas 0 pada tes Koster.

Hasil percobaan menunjukkan tujuh senyawa mempunyai aktivitas kurang lebih sama dengan ketoprofene yang dipakai sebagai pembanding (tabel 3).

Dari kedua hasil di atas dapat dilihat bahwa sejumlah molekul yang memiliki efek analgesik kuat ternyata mempunyai aktivitas anti inflamasi rendah, atau sama sekali tidak memberi efek.

Senyawa dalam seri 7-karboksi mempunyai aktivitas ganda dan oleh karenanya senyawa tersebut dicoba dengan tes Randall dan Selitto yang dapat menunjukkan aktivitas analgesik dan aktivitas anti inflamasi.

Sebagai hasil percobaan tersebut (tabel 4) ternyata ada empat senyawa yang aktivitasnya lebih tinggi dari pada glafenin, yaitu:



Ditinjau dari hubungan struktur dan aktivitas biologi, secara kualitatif dapat ditunjukkan bahwa penambahan gugus karboksilat dalam cincin benzo pada kerangka benzopiran meningkatkan aktivitas, khususnya penambahan pada posisi 6 dan 7.

Dengan penambahan gugus metil pada posisi 3 dalam kerangka benzaldehida diperoleh peningkatan aktivitas yang cukup tinggi; hal ini dapat dijelaskan dengan adanya kenaikan lipofilitas senyawa tersebut.

Turunan asam ariliden-3 benzopirannon-4 karboksilat mempunyai aktivitas anti

inflamasi lebih tinggi daripada seri homolog benzofuranon.

5 Kesimpulan

Dari data yang didapat tampak bahwa duapuluh tiga di antara ketiga puluh lima senyawa yang dicoba mempunyai aktivitas yang sebanding dengan glafenin pada tes kejang perut pada tikus yang distimulasi dengan asam asetat.

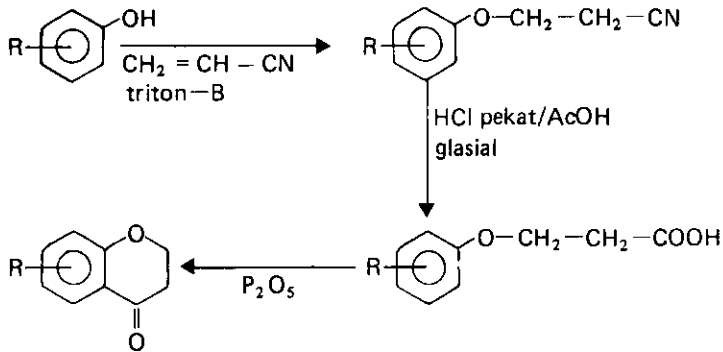
Penelitian lebih lanjut dengan menggunakan tes oedem karagenin dan tes Randall dan Selitto menunjukkan bahwa empat senyawa mempunyai aktivitas lebih tinggi dari pada glafenin, yaitu: HD-39, HD-41, HD-44, dan IID-49.

Senyawa tersebut terbukti mempunyai aktivitas biologi eksperimental yang baik sekali meski pun strukturnya agak berbeda dengan struktur obat anti inflamasi non-steroid klasik umumnya. Penelitian biokimia dan farmakologi masih perlu diteruskan untuk mengetahui secara pasti mekanisme kerja dan nilai masa depannya.

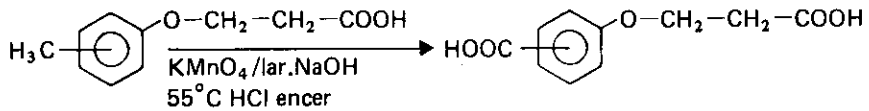
6 Pustaka

- 1 Keane, D.O., *J. Org. Chem.*, 35, no. 7, 2286, 1970.
- 2 Joullie, M., *Gen. Offen.*, 2606. 165, 1976
- 3 Doria, G., *Em. J. Med. Chem.*, 13, no. 1,3, 1978.
- 4 Anand, K.K., *Indian J. Exp. Biol.*, 16, no. 11, 1216, 1978.
- 5 Jongebreur, G., *Intern. Pharmacodyn.*, 90, 384, 1952.
- 6 Darmanaden, P., Thèse Doctorat Etat Pharmacie, Montpellier, 1977.
- 7 Danutirto. H., Thèse 3^{ème} Cycle Spécialité Chimie Therapeutique, Montpellier, 1981.
- 8 Lichtenberger, T., Geyer R., *Bull Soc. Chim. France*, 175, 1963.
- 9 Donnelly, J.A., *Chem, Ind.*, 1402, 1967.

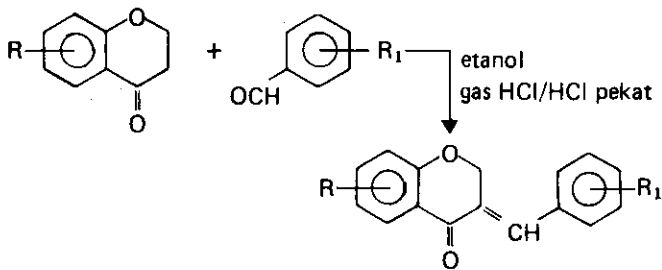
7 Lampiran



Alur reaksi I

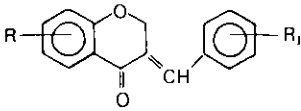


Alur reaksi II



Alur reaksi III

Tabel 1



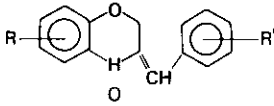
No.	Kode	R	R ₁	Rumus molekul	F °C	Mikro analisis				
						C	H	O		
1	HD-010	H	4'Cl	C ₁₆ H ₁₁ ClO ₂	174	Cal.	70,98	4,09	11,82	13,09 (Cl)
						Tr.	70,83	3,91	12,10	13,16 (Cl)
2	HD-022	H	4'Br	C ₁₆ H ₁₁ BrO ₂	175	Cal.	60,98	3,52	10,15	25,35 (Br)
						Tr.	61,02	3,49	10,37	25,12 (Br)
3	HD-013	H	4'NO ₂	C ₁₆ H ₁₁ NO ₄	234	Cal.	68,33	3,94	22,76	4,97 (N)
						Tr.	68,26	4,05	22,95	4,74 (N)
4	HD-021	H	4'-OC-COOH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₂ O ₃	88	Cal.	72,12	6,05	21,83	-
						Tr.	72,10	6,20	21,70	-
5	HD-023	H	4'-CH	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	105	Cal.	81,17	6,81	12,02	-
						Tr.	81,46	6,50	12,04	-
6	HD-016	H	3'NH ₂	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂	134	Cal.	76,48	5,22	12,73	5,57 (N)
						Tr.	76,21	5,43	12,91	5,45 (N)
7	HD-015	H	2'CH ₃	C ₁₇ H ₁₄ O ₂	80	Cal.	81,58	5,64	12,78	-
						Tr.	81,54	5,46	13,00	-
8	HD-031	6-COOH	H	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	245	Cal.	72,85	4,31	22,83	-
						Tr.	72,85	4,31	22,64	-
9	HD-032	6-COOH	4'Cl	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₄	317	Cal.	64,88	3,52	20,34	11,26 (Cl)
						Tr.	64,70	3,87	20,28	11,15 (Cl)
10	HD-033	6-COOH	4'OH	C ₁₇ H ₂₂ O ₅	251	Cal.	68,92	4,08	27,00	-
						Tr.	68,63	4,11	27,26	-
11	HD-034	6-COOH	4'OCH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	290	Cal.	69,67	4,55	25,78	-
						Tr.	69,55	4,58	25,87	-
12	HD-035	6-COOH	4'CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	292	Cal.	73,46	4,80	21,74	-
						Tr.	73,42	4,65	21,93	-
13	HD-036	6-COOH	3'Cl	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₄	281	Cal.	64,88	3,52	20,34	11,26 (Cl)
						Tr.	64,91	3,74	20,17	11,18 (Cl)
14	HD-037	6-COOH	3'OH	C ₁₇ H ₁₂ O ₃	271	Cal.	68,92	4,08	27,00	-
						Tr.	68,92	4,11	26,97	-
15	HD-038	6-COOH	3'OCH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	240	Cal.	69,67	4,55	25,78	-
						Tr.	69,45	4,50	26,05	-
16	HD-039	6-COOH	3'CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	243	Cal.	73,46	4,80	21,74	-
						Tr.	73,20	4,86	21,94	-
17	HD-041	7-COOH	H	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	224	Cal.	72,05	4,31	22,83	-
						Tr.	72,85	4,42	23,06	-
18	HD-042	7-COOH	4'Cl	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₄	316	Cal.	64,88	3,52	20,34	-
						Tr.	64,78	3,63	20,46	-

Tabel 1 (Lanjutan)

No.	Kode	R	R ₁	Rumus molekul	F ^o C	Mikro analisis				
						C	H	O		
19	HD-043	7-COOH	4'OH	C ₁₇ H ₁₁ O ₅	269	Cal.	68,92	4,08	27,00	-
						Tr.	68,39	4,41	27,10	-
20	HD-044	7-COOH	4'OCH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	310	Cal.	69,67	4,55	25,78	-
						Tr.	69,55	4,43	26,02	-
21	HD-045	7-COOH	4'CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	304	Cal.	73,46	4,80	21,74	-
						Tr.	73,36	4,77	21,87	-
22	HD-046	7-COOH	3'Cl	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₄	256	Cal.	64,88	3,52	20,34	11,26 (Cl)
						Tr.	65,10	3,82	20,09	10,99 (Cl)
23	HD-047	7-COOH	3'OH	C ₁₇ H ₁₂ O ₅	245	Cal.	68,92	4,08	27,00	-
						Tr.	68,98	4,50	26,52	-
24	HD-048	7-COOH	3'OCH ₃ C	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	223	Cal.	69,67	4,54	25,78	-
						Tr.	69,76	4,76	25,48	-
25	HD-049	7-COOH	3'CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	207	Cal.	73,46	4,80	21,74	-
						Tr.	73,51	5,06	21,43	-
26	HD-031	8-COOH	H	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	202	Cal.	72,85	4,31	22,83	-
						Tr.	72,67	4,42	22,91	-
27	HD-052	8-COOH	4'Cl	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₄	260	Cal.	64,88	3,52	20,34	11,26 (Cl)
						Tr.	64,67	3,72	20,05	11,46 (Cl)
28	HD-053	8-COOH	4'OH	C ₁₇ H ₁₂ O ₅	247	Cal.	68,92	4,08	27,00	-
						Tr.	68,54	4,14	27,32	-
29	HD-054a	8-COOH	4'OCH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	206	Cal.	69,67	4,55	25,78	-
						Tr.	69,44	4,51	26,05	-
30	HD-055	8-COOH	4'CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	403	Cal.	73,46	4,80	21,74	-
						Tr.	73,17	5,07	21,76	-
31	HD-056	8-COOH	3'Cl	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₄	222	Cal.	64,88	3,52	20,34	11,26 (Cl)
						Tr.	64,80	3,59	20,40	11,21 (Cl)
32	HD-057	8-COOH	3'OH	C ₁₇ H ₁₂ O ₅	235	Cal.	68,92	4,08	27,00	-
						Tr.	68,65	4,04	27,31	-
33	HD-058	8-COOH	3'OCH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₅	178	Cal.	69,67	4,55	25,78	-
						Tr.	69,43	4,46	26,11	-
34	HD-059	8-COOH	3'CH ₃	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	208	Cal.	73,46	4,80	21,74	-
						Tr.	77,38	4,80	21,82	-

Tabel 2 Tes (dosis 50 mg/kg)

Presentase pengurangan jumlah kejang pada mencit



Kode	KERANGKA		Dosis (mg/kg)	Geliat (contorsion) asam asetat
	A R	U R'		
HD001	H	H	30	0
HD 10	H	4'Cl	30	0
HD 13	H	4'HO ₂	50	86,42
HD 13	H	2'CH ₃	50	36,86
HD 16	H	3'CH ₂	50	60,54
HD 21	H	CH-OCH-C(OH ₃) ₂ -CO ₂ C ₂ H ₃	50	0
HD 22	H	4'Br	50	2,15
HD 23	H	4'-CH(OH ₃) ₂	50	0
HD 31	6 CO ₂ H	H	50	26,13
HD 32	6 CO ₂ H	4'Cl	50	65,91
HD 33	6 CO ₂ H	4'CH	50	100
HD 34	6 CO ₂ H	4'OCH ₃	50	45,39
HD 35	6 CO ₂ H	4'CH ₃	50	63,06
HD 36	6 CO ₂ H	3'Cl	50	0
HD 37	6 CO ₂ H	3'OCH ₃	50	32,76
HD 38	6 CO ₂ H	3'CH ₃	50	0
HD 39	6 CO ₂ H	3'CH ₃	50	92,42
HD 41	7 CO ₂ H	H	50	81,06
HD 42	7 CO ₂ H	4'Cl	50	69,38
HD 43	7 CO ₂ H	4'OH	50	97,79
HD 44	7 CO ₂ H	4'OCH ₃	50	81,69
HD 45	7 CO ₂	4'CH ₃	50	22,98
HD 46	7 CO ₂ H	3'Cl	50	77,9
HD 47	7 CO ₂ H	3'OH	50	52,65
HD 48	7 CO ₂ H	3'OCH ₃	50	77,9
HD 49	7 CO ₂ H	3'CH ₃	50	71,59
HD 51	8 CO ₂ H	H	50	30,55
HD 52	8 CO ₂ H	4'Cl	50	0
HD 53	8 CO ₂ H	4'OH	50	0
HD 54	8 CO ₂ H	4'OCH ₃	50	52,65
HD 55	8 CO ₂ H	4'CH ₃	50	41,28
HD 56	8 CO ₂ H	3'Cl	50	70,64
HD 57	8 CO ₂ H	3'OH	50	31,81
HD 58	8 CO ₂ H	3'OCH ₃	50	65,27
HD 59	8 CO ₂ H	3'CH ₃	50	54,44
HD 33	6 COOH	4'OH	12,5	44
HD 39	6 COOH	3'OH ₃	12,5	28
HD 41	7 COOH	3H	12,5	52
HD 44	7 COOH	4'OCH ₃	12,5	19
HD 49	7 COOH	3'CH ₃	12,5	33
Glafenin			50	44
Asam asetil-salisilat			50	11,25

Tabel 3 Test oedem karagenin (dosis 50 mg/kg)

Kode	KERANGKA		Dosis (mg/kg)	% Penurunan
	A R	B R'		
HD 001	H	H	50	19
HD 13	H	4'NO ₂	50	0
HD 16	H	3'NH ₂	50	5
HD 21	H	4'-O-C(CH ₃) ₂ -CO ₂ C ₂ H ₃	50	20
HD 32	6 COOH	4'Cl	50	0
HD 33	6 COOH	4'OH	50	0
HD 35	6 COOH	4'CH ₃	50	5
HD 39	6 COOH	3'CH ₃	50	33
HD 41	7 COOH	H	50	35
HD 42	7 COOH	4'Cl	50	48
HD 43	7 COOH	4'OH	50	50
HD 44	7 COOH	4'OCH ₃	50	51
HD 46	7 COOH	3'Cl	50	20
HD 48	7 COOH	3'OCH ₃	50	13
HD 49	7 COOH	3'CH ₃	50	30
HD 52	8 COOH	4'Cl	50	0
HD 56	8 COOH	3'Cl	50	53
HD 58	8 COOH	3'OCH ₃	50	23
Fenilbutazon			50	51
Ketoprofen			50	30
Asam asetilsalisilat			100	12

Tabel 4 Tes Randall dan Selitto (dosis 50 mg/kg)

Kode	KERANGKA		Peningkatan puncak dalam mg/kg			% Peningkatan puncak		
	A R	B R'	½ h	1 h	2 h	½ h	1 h	2 h
HD 39	6 COOH	3'CH ₃	41	58	57	11,7	24	24,6
HD 41	7 COOH	H	20	41	42	19,5	27,6	27
HD 42	7 COOH	4'Cl	12	36	3	6	18	1,3
HD 43	7 COOH	4'OH	8	1	1	3,8	0,5	0,5
HD 44	7 COOH	4'OCH ₃	19	35	35	14,5	21	21
HD 49	7 COOH	3'CH ₃	37	56	26	20,1	32	14,6
HD 56	8 COOH	3'Cl	4	22	6	2,3	12,5	3,4
Glafenin			9	34	14	5	19,3	8