

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Semakin berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya dalam bidang farmasi dan obat-obatan, menyebabkan perlunya pengembangan obat baru untuk memenuhi kebutuhan pasar. Salah satu upaya yang dilakukan yaitu dengan melakukan perubahan struktur senyawa yang telah diketahui aktivitas biologisnya. Perubahan tersebut bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas yang lebih tinggi, masa kerja yang lebih panjang, tingkat kenyamanan yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping yang lebih rendah, lebih selektif dan efektif (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Modifikasi struktur dapat dilakukan melalui empat cara yaitu mengubah gugus karboksil melalui pembentukan garam atau ester atau amida, substitusi pada gugus molekul, modifikasi pada gugus karboksil atau hidroksil, dan memasukkan gugus hidroksil atau gugus lain pada cincin aromatik atau mengubah gugus-gugus fungsional. Modifikasi struktur senyawa dapat mempengaruhi aktivitas biologis yaitu berubahnya sifat fisika kimia. Parameter-parameter sifat fisika-kimia yang digunakan untuk menggambarkan hubungan antara struktur kimia bahan obat dengan aktivitas biologis adalah sifat hidrofobik, sifat elektronik dan sifat sterik. Sifat hidrofobik ditentukan dengan parameter logaritma koefisien partisi ( $\log P$ ), tetapan Hansch ( $\pi$ ), tetapan fragmentasi ( $f$ ) *Rekker-Mannhold*, tetapan kromatografi ( $R_m$ ) dan tetapan distribusi ( $\log D$ ). Sifat elektronik ditentukan dengan parameter tetapan disosiasi asam ( $pK_a$ ), tetapan *Hammitt* ( $\sigma$ ), tetapan *Charton* ( $\sigma_i$ ), dan tetapan Taft ( $\sigma^*$ ). Sedangkan sifat sterik ditentukan dengan parameter berat molekul (BM), refraksi molar

(Mr), parakor (P), tetapan sterik *Es* Taft, tetapan sterik U Charton dan tetapan sterimol Verloop (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Widiani (2005) mensintesis senyawa asam 4-(trifluorometoksi)benzoil salisilat dan melakukan uji aktivitas analgesic senyawa hasil sintesis pada mencit sehingga diperoleh nilai  $ED_{50}$  sebesar 13,46% mg/kgBB, sedangkan  $ED_{50}$  asam asetilsalisilat adalah 20,83% mg/kgBB, Dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis lebih potensial dibandingkan asam asetilsalisilat. Karenanya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui nilai pKa dari senyawa asam 4-(trifluorometoksi)benzoil salisilat.

Beberapa macam metode yang dapat digunakan untuk menentukan nilai pKa antara lain adalah metode titrasi asam-basa, metode potensiometri dan metode spektrofotometri (Watson, 1999). Avdeef *et al* (1999) menggunakan metode potensiometri untuk menentukan nilai pKa Ibuprofen dan Kuinin dengan pelarut campur yaitu asetonitril-air, dimetilformamida-air, dimetilsulfoksida-air, 1,4-dioksan-air, etanol-air, etilen glikol-air, methanol-air dan tetrahidrofuran-air. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya korelasi yang baik antara nilai pKa yang diperoleh dengan literatur serta tidak ada perbedaan bermakna pada nilai pKa yang ditentukan dengan berbagai macam pelarut campur tersebut (Avdeef *et al.*, 1999). Meskipun demikian metode ini memiliki kelemahan yaitu konsentrasi larutan sediaan harus lebih besar  $10^{-4}$  M dan dalam penentuan nilai pKa konsentrasi tersebut menyebabkan timbulnya kekuatan ion yang dapat mempengaruhi nilai pKa, sehingga dalam penentuan pKa dengan metode potensiometri, parameter kekuatan ion harus diperhitungkan (Mitchell *et al.*, 1999).

Kelemahan metode potensiometri dapat diatasi dengan metode spektrofotometri. Oleh karena itu metode terpilih pada penelitian ini adalah metode spektrofotometri karena dapat menganalisa zat dengan kadar kecil,

pelaksanaannya relatif mudah dan cepat, akurasi dan presisinya baik serta selektivitasnya tinggi (Skoog *et al.*, 1998). Kepekaan metode spektrofotometer yang tinggi memungkinkan untuk menggunakan larutan dengan konsentrasi  $10^{-6}$  M dimana larutan dengan konsentrasi tersebut termasuk larutan yang encer, sehingga gaya listrik dapat diabaikan karena jarak ion-ion dalam larutan makin besar. Dengan demikian parameter kekuatan ion tidak perlu diperhitungkan (Mitchell *et al.*, 1999).

Berdasarkan uraian diatas, maka permasalahan penelitian adalah berapa nilai pKa asam 4-(trifluorometoksi)benzoil salisilat yang ditentukan secara spektrofotometri. Tujuan penelitian ini adalah menentukan nilai pKa asam 4-(trifluorometoksi)benzoil salisilat secara spektrofotometri.

Manfaat yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah dengan diketahui nilai pKa asam 4-(trifluorometoksi)benzoil salisilat dapat diperkirakan bentuk molekul dan ion senyawa tersebut di dalam pH fisiologis dan sifat – sifat absorbsinya.