

## RINGKASAN

### PENENTUAN SIFAT ELEKTRONIK (pKa) DAN STERIK ( $R_M$ ) SERTA UJI AKTIVITAS ANALGESIK ASAM *O*-(4-KLOROBENZOIL)SALISILAT DAN ASAM *O*-(2,4-DIKLOROBENZOIL)SALISILAT

**Rani Nur Badriyah**

Senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil)salisilat dan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil)salisilat mempunyai perbedaan struktur dalam jumlah gugus Cl pada cincin benzoil. Adanya 2 gugus kloro pada senyawa asam *O*-(2,4-diklorobenzoil)salisilat menyebabkan lipofilisitasnya lebih besar, sehingga ditinjau dari peran lipofilik dalam penembusan membran diperkirakan aktivitasnya lebih besar pula. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas analgesik kedua senyawa hampir sama yang dinyatakan dalam persentase hambatan nyeri pada dosis 100 mg/kg BB. Dengan demikian perbedaan sifat lipofilik tidak mempengaruhi aktivitas kedua senyawa tersebut. Oleh karena itu perlu diteliti bagaimana pengaruh sifat elektronik dan sterik senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil)salisilat dan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil)salisilat terhadap aktivitas analgesiknya.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan menentukan nilai pKa sebagai sifat elektronik dan nilai refraksi molar ( $R_M$ ) sebagai sifat sterik serta menguji aktivitas analgesik senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil)salisilat dan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil)salisilat sehingga dapat diketahui bagaimana pengaruh kedua sifat kimia fisika tersebut terhadap aktivitas analgesiknya. Selain menyebabkan lipofilitas yang berbeda, adanya gugus Cl pada jumlah dan posisi berbeda akan menyebabkan perbedaan pKa (sifat elektronik) dan  $R_M$  (sifat sterik). Dengan adanya perbedaan kedua sifat tersebut maka aktivitas analgesiknya berbeda.

Penentuan nilai pKa sebagai sifat elektronik dilakukan dengan metode spektrofotometri. Metode ini tergantung pada penentuan secara langsung rasio bentuk molekuler terhadap ionik dalam 1 seri larutan dapar yang pH-nya terukur. Untuk memperoleh rasio bentuk molekul dan bentuk ionik, dilakukan pengukuran serapan larutan senyawa dalam dapar pH 1 (senyawa dalam bentuk molekuler) dan dalam dapar pH 12 (senyawa dalam bentuk ionik) serta dalam dapar berbagai pH antara 1-12 (senyawa dalam bentuk campuran molekuler dan ionik). Pengukuran serapan larutan pada berbagai pH dilakukan pada  $\lambda$  analitik menggunakan blanko larutan dapar pH yang sesuai. Nilai pKa dihitung berdasarkan persamaan Handerson-Hasselbach.

Nilai refraksi molar ( $R_M$ ) sebagai sifat sterik senyawa uji ditentukan dengan cara mengukur indeks bias dan densitas larutan senyawa dalam aseton. Kemudian nilai  $R_M$  senyawa dihitung dengan persamaan Lorenz-Lorentz menggunakan hasil perhitungan  $R_M$  solven (aseton) dan  $R_M$  larutan senyawa.

Uji aktivitas analgesik dilakukan dengan metode *writhing test* menggunakan mencit. Senyawa uji diberikan pada dosis 75, 150 dan 300 mg/kg BB secara intraperitoneal pada mencit 20 menit sebelum induksi nyeri oleh larutan asam asetat 0,6% sejumlah 0,01 ml/g BB secara intraperitoneal. Respon nyeri berupa

frekuensi geliat diamati selama 30 menit terhitung 5 menit setelah induksi nyeri. Dari data frekuensi geliat dihitung persentase hambatan nyeri berdasarkan perbandingan frekuensi geliat pada kelompok dosis dengan kelompok kontrol. Aktivitas analgesik dinyatakan sebagai  $ED_{50}$  yang ditentukan berdasarkan hubungan antara log dosis dengan persentase hambatan nyeri menggunakan 3 dosis senyawa uji.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat memiliki  $pK_a$  sebesar  $5,31 \pm 0,07$  sedangkan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat memiliki  $pK_a$  sebesar  $5,03 \pm 0,06$ . Nilai  $pK_a$  kedua senyawa hampir sama sehingga dapat dinyatakan bahwa senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat dan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat memiliki keasaman yang hampir sama. Harga  $R_M$  yang diperoleh untuk senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat sebesar  $96,30 \pm 0,00$  cc/mol dan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat sebesar  $107,97 \pm 2,89$  cc/mol. Hasil uji aktivitas analgesik menunjukkan bahwa senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat mempunyai aktivitas analgesik lebih tinggi daripada asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat.  $ED_{50}$  senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat sebesar 148,25 mg/kg, sedangkan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat mempunyai  $ED_{50}$  sebesar 174,18 mg/kg. Karena senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat dan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat memiliki keasaman hampir sama, maka yang menyebabkan perbedaan aktivitas kedua senyawa tersebut adalah  $R_M$ . Aktivitas analgesik asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat yang lebih kecil daripada asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat dapat terjadi karena volume molarnya yang lebih besar. Kemungkinan volume senyawa asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat yang besar memberikan halangan sterik pada interaksi dengan reseptor.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgesik senyawa asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat dan asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat dipengaruhi oleh  $R_M$  (sifat sterik). Nilai  $R_M$  senyawa yang lebih besar akan menurunkan aktivitas analgesiknya.

Untuk mendapatkan aktivitas analgesik yang tinggi, sebaiknya dilakukan modifikasi senyawa dengan gugus/substituen yang dapat menghasilkan nilai  $pK_a$  senyawa sekitar 5-6,  $R_M$  yang menggambarkan volume molar senyawa yang tidak lebih besar daripada asam *O*-(4-klorobenzoil) salisilat dan sifat lipofilik kurang dari asam *O*-(2,4-diklorobenzoil) salisilat.

**ABSTRACT****The Study of Electronic (pKa) and Steric Properties ( $R_M$ ) and Analgesic Activities of *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid and *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid**

This research was aim to determine the electronic (pKa) and steric properties ( $R_M$ ) and analgesic activities of *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid and *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid and study the influence of these electronic and steric properties on the analgesic activity of the compounds. pKa, represents as electronic property, was determined by spectrophotometry.  $R_M$  (molar refractivity) was determined by measured the refractive index and density of the solution of the compound. The  $R_M$  of solid compound calculated by Lorenz-Lorentz equation. The analgesic activity of the compound were tested on mice using writhing test methods and was represented by  $ED_{50}$ . The results showed that *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid has similar in acidity with *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid. The pKa of *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid was  $5.31 \pm 0.07$  and pKa *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid was  $5.03 \pm 0.06$ . The  $R_M$  of *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid was smaller than *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid. The  $R_M$  of *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid was  $96.30 \pm 0.00$  cc/mol, while  $R_M$  of *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid was  $107.97 \pm 2.89$  cc/mol. The  $ED_{50}$  of *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid was 148.25 mg/kg and  $ED_{50}$  of *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid was 174.18 mg/kg. The analgesic activity of *O*-(4-chlorobenzoyl)salicylic acid was higher than *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid. It can be concluded that the acidity of the compounds did not influence their analgesic activities, while the higher the steric property, the lower analgesic activity.

**Keyword** : *O*-(2,4-chlorobenzoyl)salicylic acid, *O*-(2,4-dichlorobenzoyl)salicylic acid, pKa, molar refractivity, analgesic activity