

SINTESIS PARASETAMOL DENGAN CARA ASETILASI *p*-AMINOFENOL MENGGUNAKAN ANHIDRIDA ASETAT DAN ASAM ASETAT

SYNTHESIS OF PARACETAMOL WITH *p*-AMINOPHENOL ACETYLATION USING ANHYDRIDE ACETIC AND ACETIC ACID

Syaiful Prayogi¹, Pudjono², Eka Trisnawati^{3*}

^{1,2,3}Program Studi Farmasi Universitas Peradaban, Jalan Raya Pagojengan Km 3 Paguyangan Brebes, Jawa Tengah 52276, Indonesia

Email: syaifulprayogi@peradaban.ac.id

HP: 08562859732

Abstract

Almost 90% of the raw materials for drugs in Indonesia are still imported. The total import value in 2018 was the US \$ 5 billion. Paracetamol is one of the raw materials for drugs that are still imported. Paracetamol can be prepared by acetylation of *p*-aminophenol. This study aims to find acetylation that produces optimal products in the synthesis of paracetamol using acetic anhydride, acetic acid, and their mixtures. Synthesis is carried out by reacting *p*-aminophenol with acetylating compounds at each variation of moles. The synthesized crude is recrystallized using hot distilled water. To determine the purity of the synthesized compound, the TLC test was carried out with distilled water eluent: acetone (6: 4), determination of the melting point, and analysis of the IR spectrophotometer. TLC test results for the synthesis of paracetamol from *p*-aminophenol and acetic anhydride (experiment I); *p*-aminophenol and acetic anhydride with acetic acid (experiment III) showed Rf values of 0.88 and 0.88, respectively. Melting point test results 169-173 °C (experiment I) and 168-170 °C (experiment III). The results of the IR spectra of synthesis experiments I and III obtained peak data that were identical to those of pure paracetamol. The most optimal acetylation with the highest yield of 59.5% was obtained from the reaction of *p*-aminophenol with acetic anhydride using a mole ratio (1: 0.5)

Keywords: *p*-aminofenol, acetaminophen, asetilasi, anhidrida asetat, asam asetat.

Article Info

Article history

Submission: May 20 2022

Accepted: July 1 2022

Publish: July 31 2022

Ucapan terimakasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Kasubag. Laboratorium Kimia Organik, Prodi Farmasi Universitas Peradaban atas fasilitas yang sudah diberikan.

Correspondence:

Eka Trisnawati,

Program Studi Farmasi
Universitas Peradaban, Jalan
Raya Pagojengan Km 3
Paguyangan Brebes, Jawa
Tengah 52276, Indonesia

PENDAHULUAN

Indonesia masih impor bahan baku obat untuk memenuhi produksi obat dalam negeri. Kementerian Perindustrian dalam Antaraneews^[1], menyampaikan bahwa Indonesia masih mengimpor 90% bahan baku obat^[1]. Menurut data Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, pada tahun 2018 terdapat 227 industri farmasi di Indonesia^[2]. Nilai impor tahun 2013-2014 mengalami peningkatan sebesar 6,68% dan nilai impor di tahun 2018 mencapai US\$ 5 milyar. Hampir seluruh industri farmasi ini memproduksi obat berbahan baku parasetamol^[3,4].

Perlu solusi untuk mengatasi masalah impor bahan baku obat. Salah satu solusi melakukan modifikasi atau pengembangan sintesis obat, sehingga impor dapat dikurangi bahkan Indonesia tidak perlu impor lagi dan di sisi lain biaya produksi obat dapat ditekan dan harga jual obat menjadi terjangkau. Upaya untuk dapat membuat bahan baku sendiri dan pengembangan obat ini senada dengan^[5]^[5]. Untuk mendukung percepatan pengembangan industri farmasi dan alat kesehatan perlu dilakukan percepatan kemandirian obat. Upaya kemandirian tersebut selain untuk pemenuhan kebutuhan dalam negeri juga ditujukan untuk meningkatkan ekspor sehingga dapat bersaing dengan negara lainnya.

Parasetamol merupakan salah satu komoditas obat yang penggunaannya terbesar di Indonesia. Apabila Indonesia dapat memproduksi bahan baku obat parasetamol sendiri dan mampu memodifikasi sintesis parasetamol maka impor bahan baku akan menurun signifikan dan biaya produksi obat menjadi lebih murah. Parasetamol dapat disintesis dari *p*-aminofenol. Asetilasi *p*-aminofenol dengan menggunakan *silica sulfuric acid* (SSA) menghasilkan parasetamol^[6]. Asetilasi *p*-aminofenol dengan anhidrida asetat menghasilkan rendemen

parasetamol sebesar 80%^[7]. Sintesis parasetamol dari *p*-aminofenol juga dilakukan menggunakan induksi gelombang mikro menghasilkan rendemen parasetamol sebesar 92,4%. Hidroquinon dengan ammonium asetat dalam asam asetat dapat mensintesis parasetamol^[8,9]. Reaktivitas senyawa pengasetilasi dari terbesar sampai terkecil adalah asetil klorida, anhidrida asetat dan asam asetat^[10-12]. Proses sintesis secara asetilasi mudah dilakukan serta rendemen yang dihasilkan besar. Secara konvensional parasetamol dapat dibuat dengan mengasetilasi *p*-aminofenol menggunakan anhidrida asetat kemudian direfluks, penelitian lain menunjukkan bahwa parasetamol dibuat dengan mengasetilasi *p*-aminofenol menggunakan anhidrida asetat dan diinduksi dengan menggunakan gelombang mikro.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan perolehan rendemen dan kemurnian parasetamol hasil sintesis dari asetilasi *p*-aminofenol. Reaksi antara *p*-aminofenol dan anhidrida asetat dengan asam asetat dimungkinkan dapat menghasilkan parasetamol dengan rendemen dan kemurnian tinggi dikarenakan adanya asetat akan menggeser reaksi ke kanan yakni ke arah produk. Sehingga perlu dilakukan sistesis parasetamol dengan cara asetilasi *p*-aminofenol menggunakan anhidrida asetat dan asam asetat pada variasi mol reaksi yang berbeda.

METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *p*-aminophenol for synthesis (Merck), acetic anhydride for analysis (Merck), acetic acid for analysis (Merck), acetone for analysis (Merck), aquadest, iron (III) Chloride hexahydrate (Merck), diaminobenzidine tetrahydrochloride hydrate (Sigma-Aldrick), silica gel F254 plate (Merck), paracetamol 0,5% (b/v).

ALAT. Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi melting point apparatus (Stuartz), Spektrofotometer IR (Perkin Elmer FTIR 100), KLT chamber, timbangan analitik (Baeco), *stir plate & stirrer*, alat-alat volumetrik, dan pipa kapiler

Sintesis. Untuk mendapatkan crude parasetamol, 3 cara sintesis dilakukan untuk memperoleh hasil yang berbeda. Pertama: sebanyak 1,09 gram (0,01 mol) dimasukkan kedalam labu alas datar yang dilengkapi dengan pengaduk *stirrer*, kemudian tambahkan 10 mL aquadest untuk mensuspensi dan dilanjutkan dengan menambahkan anhidrida asetat yang bervariasi (0,945 mL (0,01 mol); 1,18 mL (0,0125 mol); dan 1,42 mL (0,015 mol)) sedikit demi sedikit, kemudian dipanaskan pada 100 °C selama 10 menit menggunakan *water bath* dibarengi dengan pengadukan. Kedua: sama dengan cara pertama, hanya berbeda pada penggunaan pengasetilasi asam asetat dengan variasi (0,57 mL (0,01 mol); 0,71 mL (0,0125 mol); dan 0,83 mL (0,015 mol)). Cara lainnya menggunakan kombinasi anhidrida asetat:asam asetat sebagai pengasetilasi dengan variasi (0,47 mL: 0,28 mL (0,005 mol); 0,59 mL: 0,35 mL (0,006 mol); dan 0,71 mL: 0,42 mL (0,008 mol)). Masing-masing direplikasi sebanyak 3 kali.

Rekristalisasi. Crude parasetamol dilarutkan menggunakan aquadest panas sampai tepat larut. Penyaringan dilakukan ketika larutan masih panas. Filtratnya kemudian didinginkan hingga terbentuk padatan.

Uji Kemurnian. Kemurnian parasetamol hasil rekristalisasi ditentukan menggunakan KLT dengan eluent aquadest: aseton (6:4) kemudian bercak yang muncul dilihat di bawah UV 354 nm; titik leleh ditentukan menggunakan *melting pont apparatus* dan dibandingkan dengan standar pada Farmakope Indonesia Edisi V.

IR Parasetamol Sintesis. Parasetamol hasil sintesis dianalisis menggunakan

spektrofotometer IR untuk mengetahui serapan gugus fungsi dalam senyawa.

Rendemen dan Analisis Data. Bobot senyawa hasil sintesis yang telah direkristalisasi dikeringkan dan dicatat sebagai rendemen hasil sintesis, persentase rendemen hasil sintesis dihitung menggunakan persamaan. Persamaan Rendemen:

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{Bobot kering hasil sintesis}}{\text{Bobot teoritis}} \times 100\%$$

Perbedaan perolehan rendemen pada masing-masing percobaan diuji secara statistik. Pengujian yang dilakukan adalah uji parametrik *Two Way ANOVA* dengan uji pra-syarat Normalitas dan Homogenitas^[13]. Uji statistik dilakukan menggunakan SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Ver.22.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan metode sintesis yang optimal. Parasetamol disintesis melalui tiga percobaan. Percobaan I (merekasikan *p*-aminophenol dengan anhidrida asetat), percobaan II (merekasikan *p*-aminophenol dengan asam asetat), dan eksperimen III (merekasikan *p*-aminophenol dengan campuran anhidrida asetat dan asam asetat). Masing-masing eksperimen dilakukan pada variasi mol yang berbeda. Crude sintesis dapat dilihat pada Tabel 1. Kepada semua crude sintesis dilakukan uji menggunakan pereaksi FeCl₃ dan DAB.HCl. Berdasarkan hasil perubahan warna larutan hasil sintesis, perubahan warna menjadi kecoklatan dimungkinkan masih mengandung *starting material* namun, belum dapat diketahui hasil sintesis yang masih mengandung *starting material* apakah sudah terbentuk parasetamol atau tidak terbentuk parasetamol untuk itu dilakukan pengujian reaksi warna. Uji kualitatif menggunakan larutan FeCl₃, parasetamol, *p*-aminofenol, dan hasil

sintesis menunjukkan perubahan warna menjadi ungu. Perubahan warna disebabkan adanya gugus OH pada parasetamol, *p*-aminofenol, dan senyawa hasil sintesis (Tabel 2). Uji reaksi warna menggunakan larutan DAB.HCl untuk menunjukkan adanya gugus amin aromatik, pada hasil sintesis percobaan I dan III terdapat gugus amin aromatik artinya

sudah terbentuk parasetamol yang dibuktikan dengan tidak terjadi perubahan warna. Hasil sintesis percobaan II dan *p*-aminofenol terjadi perubahan warna menjadi jingga setelah penambahan larutan DAB.HCl yang artinya hasil sintesis percobaan II belum terbentuk gugus amin aromatik.

Tabel 1. Perolehan *Crude* Hasil Sintesis

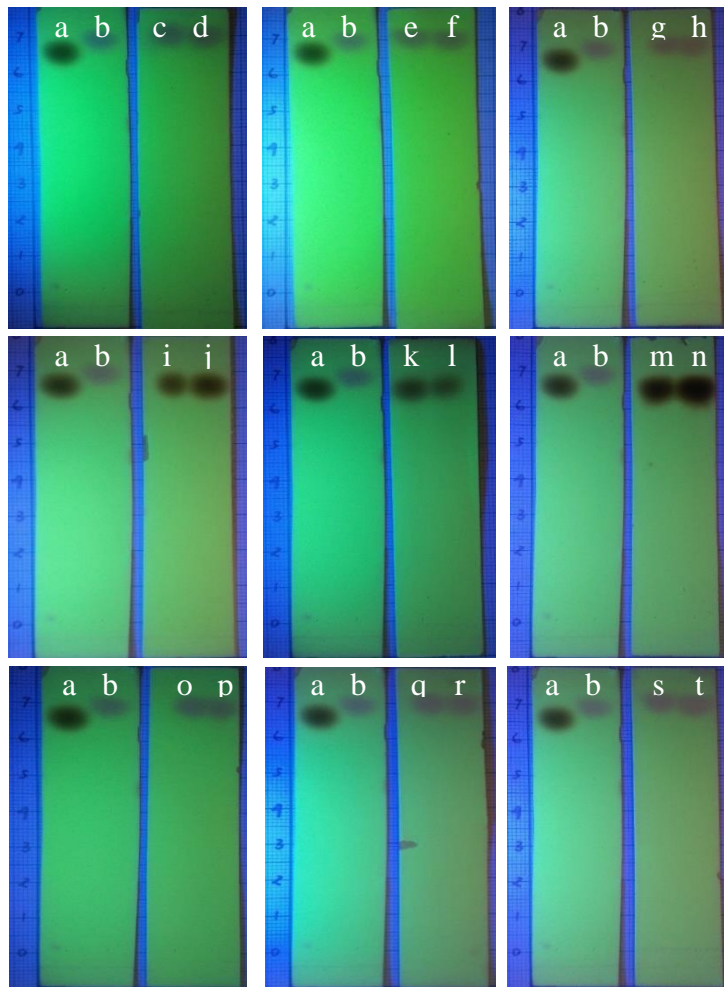
Replikasi	Campuran/ Reaksi								
	<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid asetat (g)			<i>p</i> -aminofenol dan asam asetat (g)			<i>p</i> -aminofenol dan anhidrida asetat dengan asam asetat (g)		
	Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi		
	1:1	1:1 ¹ / ₄	1:1 ¹ / ₂	1:1	1:1 ¹ / ₄	1:1 ¹ / ₂	1: 1/2: 1/2	1:5/8:5/8	1: 3/4: 3/4
1	0,582	0,732	0,987	0,270	0,154	0,069	0,258	0,334	0,577
2	0,535	0,699	0,879	0,160	0,148	0,091	0,249	0,341	0,586
3	0,579	0,675	0,971	0,227	0,161	0,096	0,274	0,355	0,617

Sumber: data primer diolah (2019)

Tabel 2. Uji Kulitatif *Crude* Hasil Sintesis

Senyawa Uji	Campuran/ Reaksi								
	<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid aset			<i>p</i> -aminofenol dan asam asetat			<i>p</i> -aminofenol dan anhidrida asetat dengan asam asetat		
	Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi		
	1:1	1:1 ¹ / ₄	1:1 ¹ / ₂	1:1	1:1 ¹ / ₄	1:1 ¹ / ₂	1: 1/2: 1/2	1:5/8:5/8	1: 3/4: 3/4
FeCl ₃	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DAB.HCl	-	-	-	+	+	+	-	-	-

Sumber: data primer diolah (2019)



Gambar 1. Kromatogram Senyawa Hasil Sintesis

a.bercak *p*-aminofenol, b. bercak parasetamol standar, c&d. bercak percobaan I (mol 1:1), e&f. bercak percobaan I (mol 1:1^{1/4}), g&h. bercak percobaan I (mol 1:1^{1/2}), i&j. bercak percobaan II (mol 1:1), k&l. bercak percobaan II (mol 1:1^{1/4}), m&n. bercak percobaan II (mol 1:1^{1/2}), o&p. bercak percobaan III (mol 1: 1/2: 1/2), q&r. bercak percobaan III (mol 1: 5/8: 5/8), s&t. bercak percobaan III (mol 1: 3/4: 3/4)

Tabel 3. Perolehan Hasil Sintesis Setelah Rekristalisasi

Replikasi	Campuran/ Reaksi								
	<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid asetat (g)			<i>p</i> -aminofenol dan asam asetat (g)			<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid asetat dengan asam asetat (g)		
	Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi		
	1:1	1:1 ^{1/4}	1:1 ^{1/2}	1:1	1:1 ^{1/4}	1:1 ^{1/2}	1: 1/2: 1/2	1: 5/8: 5/8	1: 3/4: 3/4
1	0,472	0,622	0,897	0,102	0,071	0,034	0,198	0,274	0,465
2	0,435	0,598	0,801	0,097	0,062	0,045	0,189	0,280	0,485
3	0,468	0,595	0,900	0,084	0,073	0,040	0,201	0,291	0,501

Sumber: data primer diolah (2019)

Rekristalisasi. Hasil sintesis berupa padatan yang setelah disaring sehingga diperoleh *crude* serbuk berwarna putih hingga coklat pucat dan sedikit berbau larutan asam. *Crude* selanjutnya

direkristalisasi. Rekristalisasi dilakukan menggunakan air panas sampai tepat larut, selanjutnya penyaringan dilakukan secara panas. Kemudian didinginkan hingga terbentuk endapan. Endapan yang

terbentuk disaring dan dikeringkan dalam oven pada 50 °C selama 24 jam, hasil perolehan dilihat pada Tabel 3. Hasil sintesis berupa serbuk/kristal berwarna putih yang larut dalam methanol. Selanjutnya dilakukan Uji KLT dan uji kualitatif (reaksi warna). Semua larutan hasil sintesis mula-mula berwarna jernih setelah didiamkan 1-3 hari, larutan hasil sintesis percobaan II berubah warna menjadi kekuningan hingga warna coklat, sementara larutan hasil sintesis percobaan I dan III tetap berwarna jernih. Hal serupa juga terjadi pada larutan parasetamol dan *p*-aminofenol yang digunakan untuk perbandingan.

Uji Kemurnian. Uji KLT dilakukan untuk memastikan lebih lanjut mengenai hasil sintesis. Sistem KLT yang digunakan adalah fase normal dimana fase diam yang digunakan bersifat lebih polar daripada fase geraknya^[14]. Fase diam yang digunakan yakni silika gel F₂₅₄ dengan fase gerak air dan aseton. Pemilihan fase gerak umumnya dilakukan dengan metode *trial and error* hingga diperoleh campuran yang tepat^[15]. Pada penelitian ini digunakan perbandingan aquadest:aseton (6:4). Hasil pengamatan KLT didapatkan hasil sintesis untuk percobaan I dan III menunjukkan satu bercak bulat dengan nilai *R_f* sama dengan nilai *R_f* parasetamol (0,88) (Gambar 1). Hal tersebut menunjukkan bahwa hasil sintesis

dikatakan murni mengandung parasetamol. Hasil sintesis untuk percobaan II menunjukkan satu bercak bulat dengan nilai *R_f* sama dengan *R_f* PAP (0,83) yang artinya percobaan II belum menghasilkan parasetamol melainkan masih mengandung *p*-aminofenol. Kemungkinan besar tidak terbentuknya parasetamol akibat dari sifat struktur asam asetat yang menurut^[11] elektrofilisitas C karbonil pada anhidrida asetat lebih besar daripada elektrofilisitas C karbonil asam asetat, sehingga molekul anhidrida asam asetat menjadi lebih reaktif^[11]. Untuk menguji kemurnian kristal hasil sintesis dilakukan pula uji pemeriksaan titik lebur. Titik lebur dapat digunakan sebagai salah satu parameter kemurnian senyawa. Jarak lebur yang pendek (0,5-3°C) menunjukkan senyawa tersebut murni. Adanya senyawa lain dapat mempengaruhi titik lebur^[16]. Menurut Farmakope Indonesia Edisi V jarak lebur parasetamol standar adalah 168-172 °C^[17], sedangkan jarak titik lebur parasetamol hasil sintesis baik percobaan I maupun III pada semua variasi mol didapatkan 168-173 °C dengan rentang jarak tidak lebih dari 3 °C (Tabel 3). Jarak lebur yang didapatkan masuk dalam skala titik lebur parasetamol standar. Berdasarkan hal tersebut menunjukkan bahwa parasetamol hasil sintesis mempunyai kemurnian yang tinggi.

Tabel 4. Perolehan Nilai Titik Lebur Parasetamol Hasil Sintesis

Replikasi	Campuran/ Reaksi								
	<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid asetat			<i>p</i> -aminofenol dan asam asetat			<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid asetat dengan asam asetat		
	Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi		
	1:1	1:1 ¹ / ₄	1:1 ¹ / ₂	1:1	1:1 ¹ / ₄	1:1 ¹ / ₂	1: 1/2: 1/2	1:5/8:5/8	1: 3/4: 3/4
1	170-172	169-170	169-171	186-189	188-190	186-188	169-170	169-171	169-171
2	169-171	170-171	170-171	187-189	187-189	187-188	168-170	169-170	169-170
3	170-172	171-173	170-172	185-189	189-190	188-190	169-171	168-170	169-170

Sumber: data primer diolah (2019); Keterangan: satuan dalam °C

Tabel 5. Spektra IR Parasetamol Sintesis, *p*-Aminofenol dan Parasetamol Murni

Experiment III			Experiment II			Experiment I			p-Aminofenol			Paracetamol		
Bone Group	Intensi	Wave Number	Bone Group	Intensi	Wave Number	Bone Group	Intensi	Wave Number	Bone Group	Intensi	Wave Number	Bone Group	Intensi	Wave Number
N-H stretching	w	3788,19	N-H ₂ stretching	w	3318,76	N-H stretching	w	3788,19	N-H ₂ stretching	w	3318,76	N-H stretching	w	3788,19
O-H stretching	s	3664,75 – 3317,56	O-H stretching	s	3664,74 – 3332,99	O-H stretching	s	3664,75 – 4240,41	O-H stretching	s	3664,74 – 3332,99	O-H stretching	s	3502,73 – 3155,54
C-H stretching	w	2985,81	C=C Aromatik stretching	w	2036	C-H stretching	w	2985,81	C=C Aromatik stretching	w	2036	C-H stretching	w	2978,09
C=O stretching	m	1658,78	C-N stretching	m	1211,3	C=O stretching	m	1651,07	C-N stretching	m	1211,3	C=O stretching	m	1651,07
C=C Aromatik stretching	m	1496,76	C-O stretching	m	1087,85	C=C Aromatik stretching	m	1435,04	C-O stretching	m	1087,85	C=C Aromatik stretching	m	1435,04
=C-H bending	m	794,67	=C-H bending	m	817,82	=C-H bending	m	802,39	=C-H bending	m	817,82	=C-H bending	m	802,39

Sumber: data primer diolah (2019)

Keterangan:

1. Ikatan bilangan gelombang (cm⁻¹)
2. w: weak; s: strange; m: medium

IR Parasetamol Sintesis. Parasetamol sintesis dianalisis secara kualitatif menggunakan spektrofotometer IR untuk mengetahui serapan struktur senyawa hasil sintesis. Data yang diperoleh berupa

spektra IR dengan frekuensi tertentu yang menyatakan serapan gugus fungsi dalam senyawa. Analisis spektro IR diperoleh spektra IR hasil sintesis percobaan I dan percobaan III identik dengan spektra parasetamol murni sedangkan spektra IR hasil sintesis percobaan II identik spektra *p*-aminofenol.

Tabel 5 menunjukkan serapan gugus-gugus fungsional pada spektra IR senyawa hasil sintesis, parasetamol murni dan *p*-aminofenol. Analisis spektrum IR senyawa hasil sintesis percobaan I dan III memperlihatkan adanya pita N-H *stretching* pada 3788,19 cm⁻¹, O-H *stretching* pada 3317,56 – 3664,75 cm⁻¹, C-H *stretching* pada 2985,81 cm⁻¹ C=C aromatik *stretching* pada 1496,76 cm⁻¹; C=O *stretching* 1658,78 cm⁻¹; =C-H *bending* pada 794,67 cm⁻¹. Hasil sintesis percobaan III memperlihatkan adanya pita N-H *stretching* pada 3788,19 cm⁻¹, O-H *stretching* pada 3240,41 – 3664,75 cm⁻¹, C-H *stretching* pada 2985,81 cm⁻¹ C=C aromatik *stretching* pada 1435,04 cm⁻¹; C=O *stretching* 1651,07 cm⁻¹; =C-H *bending* pada 794,67 cm⁻¹. Pita-pita yang identik dengan pita pada spectrum IR parasetamol murni, yang artinya membuktikan secara struktur hasil sintesis percobaan I dan III sudah dapat menghasilkan parasetamol murni.

Analisis spektrum IR senyawa hasil sintesis percobaan II memperlihatkan adanya pita NH₂ *stretching* pada 3318,76 cm⁻¹, O-H *stretching* pada 3664,74 – 3332,99 cm⁻¹, C=C aromatik *stretching* pada 2036 cm⁻¹; C-N *stretching* 1211,3 cm⁻¹; C-O *stretching* pada 1087,85 cm⁻¹; =C-H *bending* pada 817,82 cm⁻¹. Pita-pita tersebut identik dengan pita yang muncul pada spektrum IR senyawa *p*-aminofenol. Hal ini membuktikan secara struktur sintesis percobaan II tidak dapat menghasilkan parasetamol melainkan masih berupa strating material. Identifikasi struktur senyawa menggunakan Spektro IR dapat dilakukan melalui gugus fungsional utama dari sampel yang dianalisis^[18]. Sesuai

dengan spektra parasetamol hasil sintesis menampilkan gugus-gugus fungsional utama meliputi N-H, O-H dan C=O begitu pula dengan percobaan II yang belum

menghasilkan parasetamol melainkan masih berupa *p*-aminofenol menampilkan gugus NH₂ dan O-H.

Tabel 5. Perolehan Rendemen Parasetamol

Replikasi	Campuran/ Reaksi					
	<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid asetat			<i>p</i> -aminofenol dan anhidrid asetat dengan asam asetat		
	Perbandingan mol reaksi			Perbandingan mol reaksi		
	1:1	1:1 ¹ / ₄	1:1 ¹ / ₂	1: ¹ / ₂ : ¹ / ₂	1: ⁵ / ₈ : ⁵ / ₈	1: ³ / ₄ : ³ / ₄
1	31,2%	41,1%	59,3%	13,1%	18,1%	30,8%
2	28,8%	39,6%	53,0%	12,5%	18,5%	32,1%
3	31,0%	39,4%	59,5%	13,3%	19,3%	33,1%

Tabel 6. Hasil Uji Normalitas Jumlah Rendemen Parasetamol masing-masing Rasio Mol

Kelompok Pengasetilasi	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil Anhidrida 1	0,365	3	.	0,798	3	0,110*
Anhidrida-Asam Asetat 1	0,217	3	.	0,988	3	0,792*
Anhidrida 1,25	0,191	3	.	0,997	3	0,900*
Anhidrida-Asam Asetat 1,25	0,232	3	.	0,980	3	0,726*
Anhidrida 1,5	0,241	3	.	0,974	3	0,688*
Anhidrida-Asam Asetat 1,5	0,301	3	.	0,912	3	0,424*

Sumber: data primer diolah (2019)

Keterangan: *= data berdistribusi normal (Sig.>0,05)

Rendemen dan Analisis Data. Setelah dilakukan pengujian kemurnian dan spektra IR menunjukkan bahwa percobaan II belum menghasilkan parasetamol, maka tidak diikutkan dalam perhitungan rendemen. Perolehan rendemen dilihat pada Tabel 5.

Selanjutnya dilakukan analisis statistik pada perolehan rendemen disetiap percobaan pada masing-masing variasi mol reaksi untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan perolehan rendemen. Analisis data yang digunakan adalah Uji Parametrik *Two Way ANOVA*. Berdasarkan Tabel 6 dan 7 menunjukkan data hasil penelitian berdistribusi normal dan homogen yang

merupakan syarat uji statistik parametrik. Hasil analisis *Two Way ANOVA* (Tabel 8) menunjukan terdapat perbedaan bermakna penggunaan senyawa pengasetilasi dan variasi mol terhadap hasil rendemen parasetamol karena terdapat perbedaan maka dilakukan uji lanjut Duncan untuk mengetahui variasi mol reaksi mana yang paling berpengaruh terhadap perolehan rendemen parasetamol. Berdasarkan Tabel 9 seluruh variasi mol baik pada senyawa pengasetilasi anhidrida asetat maupun campuran anhidrida asetat dan asam asetat sangat berpengaruh terhadap perolehan rendemen parasetamol.

Tabel 7. Hasil Uji Homogenitas Jumlah Rendemen Parasetamol masing-masing Rasio Mol

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,711	5	12	0,207*

Sumber: data primer diolah (2019)

Keterangan: *= data homogen (Sig.>0,05)

Tabel 8. Hasil Uji two way ANOVA antara Pengaruh Senyawa Pengasetilasi dengan Rasio Mol

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	4364,704 ^a	7	623,529	378.994	0,000
Intercept	25954,014	1	25954,014	1.578E4	0,000
Pengasetilasi	2405,867	1	2405,867	1.462E3	0,000*
Variasi Mol	1933,631	2	966,816	587.650	0,000*
Replikasi	3,121	2	1,561	.949	0,420
Pengasetilasi * Variasi Mol	22,084	2	11,042	6.712	0,014*
Error	16,452	10	1,645		
Total	30335,170	18			
Corrected Total	4381,156	17			

Sumber: data primer diolah (2019)
 Keterangan: *= berbeda bermakna (Sig.<0,05)

Tabel 9. Uji Lanjut Senyawa Pengasetilasi dengan Variasi Mol

a. Anhidrida Asetat dan Asam Asetat

Duncan

Variasi Mol	N	Subset		
		1	2	3
1/2: 1/2	3	1,723333E1*		
5/8: 5/8	3	2,273333E1*		
3/4: 3/4	3	3,926667E1*		
Sig.		1,000	1,000	1,000

b. Anhidrida Asetat

Duncan

Variasi Mol	N	Subset		
		1	2	3
1	3	3,740000E1*		
1 1/4	3	4,643333E1*		
1 1/2	3	6,476667E1*		
Sig.		1,000	1,000	1,000

Sumber: data primer diolah (2019)
 Keterangan: *= berbeda bermakna (nilai subset berada pada kolom yang berbeda)

Reaksi asetilasi *p*-aminofenol dan anhidrida asetat pada perbandingan mol 1:1¹/₂ diperoleh rendemen terbesar yakni 59,5%. Hal ini sejalan dengan penelitian Eydene^[9], rendemen hasil sintesis parasetamol salah satunya dipengaruhi oleh penambahan anhidrida asetat yang ditambahkan, pada perbandingan mol 1:1¹/₂ merupakan penambahan anhidrida asetat yang terbanyak pada percobaan I sehingga diperoleh rendemen tertinggi. Selain dari jumlahnya hal lain yang mempengaruhi rendemen adalah anhidrida asetat merupakan pengasilasi gugus amina aromatik yang baik, sehingga dengan mencampur *p*-aminofenol dan anhidrida pada suhu kamar sudah terbentuk parasetamol. Hal ini juga sejalan dengan penelitian Siadi 2012^[19], yang menyatakan dalam molekul anhidrida asetat gugus asetil yang terikat pada atom karbon karbonil terikat lemah dan merupakan gugus pergi yang baik. Sebaliknya asetilasi percobaan II (*p*-aminofenol dengan asam asetat) tidak menghasilkan parasetamol, hal ini dikarenakan gugus hidroksil yang terikat pada atom C karbonil terikat sangat kuat sehingga merupakan gugus pergi yang buruk, hal tersebut sesuai dengan pernyataan ^[12] asam asetat sebagai pereaksi pada asetilasi tidak lebih baik dari anhidrida asetat^[12]. Tampilan KLT hasil sintesis percobaan II tidak ditemukan bercak yang sejajar dengan standar parasetamol melainkan ditemukan bercak yang sejajar dengan *p*-aminofenol (*Rf*: 8,3). Asetilasi *p*-aminofenol dengan campuran anhidrida asetat dan asam asetat, walaupun terdapat 2 ion asetat yang akan menggeser reaksi ke kanan (ke arah produk) akan tetapi produk parasetamol yang dihasilkan jumlahnya lebih kecil, dibandingkan dengan asetilasi *p*-aminofenol dengan anhidrida asetat. Pada reaksi *p*-aminofenol dengan asam asetat

merupakan reaksi bolak balik sehingga, hanya sebagian gugus asetil dari campuran anhidrida dan asam asetat yang bereaksi menghasilkan parasetamol. Rendemen asetilasi *p*-aminofenol dan anhidrida asetat dengan asam asetat pada perbandingan mol reaksi 1:3³/₄:3³/₄ diperoleh rendemen sebesar 33,1%.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan asetilasi paling optimal adalah reaksi *p*-aminofenol dan anhidrida asetat (perbandingan mol 1:1¹/₂) dengan rendemen tertinggi sebesar 59,5% dan kemurnian tinggi dibuktikan *Rf* (0,88) yang sama dengan parasetamol murni, perolehan titik lebur 169-170 °C, serta spektra IR yang identik dengan parasetamol murni.

DAFTAR PUSTAKA

1. Antaranews. 90% Bahan baku Obat Indonesia Masih Impor [Internet]. 2015 [dikutip 2019 Mar 10]; Available from: <https://www.antaranews.com/berita/498410/90-persen-bahan-baku-obat-indonesia-masih-impor>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Grafik Rekapitulasi Industri Farmasi di Indonesia Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2018 [dikutip 2019 Mar 13]; Available from: <http://binfar.kemkes.go.id/2018/02/grafik-rekapitulasi-industri-farmasi/>
3. Beritasatu.com. Nilai Impor Bahan Baku Obat Tembus Rp 11 Triliun [Internet]. beritasatu.com2012 [dikutip 2019 Mar 10]; Available from: <https://www.beritasatu.com/kesehatan/35867/nilai-impor-bahan-baku-obat-tembus-rp-11-triliun>
4. Pernando A. Begini Cara Pemerintah Tekan Impor Bahan Baku Industri Farmasi [Internet]. 2018 [dikutip 2019

- Mar 13]; Available from: <https://ekonomi.bisnis.com/read/20180823/257/830988/begini-cara-pemerintah-tekan-impor-bahan-baku-industri-farmasi>
5. Indonesia PR. Instruksi Presiden Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 tentang Percepatan Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan. 2016;
 6. Habibi D, Rahmani P, Akbaripannah Z. Acetylation of Phenols, Anilines, and Thiols Using Silica Sulfuric Acid Under Solvent-free Conditions. *Journal of Chemistry* 2013;2013:1--6.
 7. Olariu T, Suta L, Popoiu C, Ledeti IV, Simu GM, Savoii-Balint G, dkk. Alternative Synthesis of Paracetamol and Aspirin under Non-conventional Conditions. *REV CHIM (Bucharest)* 2014;65(6):633--635.
 8. Joncour R, Duguet N, Métay E, Ferreira A, Lemaire M. Amidation Of Phenol Derivatives: A Direct Synthesis of Paracetamol (Acetaminophen) from Hydroquinone. *Green Chemistry* 2014;16(6):2997--3002.
 9. Eynde JJ Vanden. How Efficient is My (Medicinal) Chemistry? *Pharmaceuticals* 2016;9(2):1--16.
 10. Fessenden RJ, Fessenden JS. *Dasar-Dasar Kimia Organik*. Edisi Ketu. Jakarta: Erlangga; 1982.
 11. Sarwono AEY. Sintesis Asetil Eugenol dari Eugenol dan Anhidrida Asam Asetat dengan Katalis Kalium Hidroksida. 2011;
 12. Antasari FA, Iftitah ED, Utomo EP. Studi Sintesis Patchouli Asetat melalui Pembentukan Alkoksida dari Patchouli Alkohol. *Indonesian Journal of Essential Oil* 2017;2(2):49--58.
 13. Sugiyono. *Metode Penelitian kuantitatif, kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta; 2017.
 14. Saifudin A. *Senyawa Malam Metabolit Sekunder*. 2014.
 15. Lestari P. Isolasi dan Identifikasi Komponen kimia Ekstrak Etanol Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). 2011;
 16. Furniss BS, Hannaford AJ, Smith PWG, Tatchell AR. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. Fifth Edit. California: Cole Publishing; 1989.
 17. Indonesia KKR. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
 18. Yuliana. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Azo dari p-Aminofenol dengan Sulfanilamida. 2015;
 19. Siadi K. Ekstrak Bungkil Biji Jarak (*Jatropha curcas*) sebagai Biopestisida yang Efektif dengan Penambahan Larutan NaCl. *Jurnal MIPA* 2012;35(1).