

# PENERAPAN *IONIC LIQUID* (ILs) SEBAGAI PELARUT ALTERNATIF UNTUK MENGEKSTRAKSI KOMPONEN AKTIF DARI TUMBUHAN OBAT: REVIEW

Islamudin Ahmad<sup>1,2</sup>, Abdul Mun'im<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, Samarinda

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok

email : [islamudinahmad@farmasi.unmul.ac.id](mailto:islamudinahmad@farmasi.unmul.ac.id); [munimabdoel@gmail.com](mailto:munimabdoel@gmail.com)

## ABSTRAK

Selama dekade terakhir *ionic liquids* (ILs) merupakan pelarut alternatif baru dengan campuran (kation dan anion) memiliki sifat fisik dan sifat larutan yang spesifik dan telah terbukti sebagai substituen menjanjikan dari pelarut organik konvensional yang mudah terbakar, mudah menguap, dan beracun dalam berbagai proses. Dalam literatur dan penelitian, senyawa ini sering disebut pelarut ramah lingkungan. Namun, dalam beberapa tahun terakhir persepsi kehijauan berubah secara dramatis sebagai komunitas saintis yang mulai proaktif menilai resiko aplikasi bahan kimia berdasarkan pada seluruh siklus kehidupan. Aplikasi ILs dalam memisahkan komponen aktif dari tumbuhan obat dapat dilakukan dengan dibantu berbagai metode ekstraksi antara lain; *heat reflux extraction* (IL-HRE), *microwave-assisted extraction* (IL-MAE), *ultrasound-assisted extraction* (IL-UAE), *IL-assisted ultrahigh pressure extraction* (IL-UPE), *supercritical fluid extraction* (IL-SFE) dan *negative-pressure cavitation-assisted extraction* (IL-NPCE). Beberapa komponen aktif dari tumbuhan obat telah di ekstraksi menggunakan pelarut *ionic liquid* (ILs) antara lain; piperine, kafein, kuersetin, asam gallat, apigenin, stilbel, kumarin, flavanoid, ginsenosida (saponin), artemisin, dan lain-lain. Ulasan terkini memberikan gambaran komprehensif mengenai ILs sebagai pelarut alternatif dari pelarut organik konvensional untuk ekstraksi senyawa metabolit sekunder dari matriks tumbuhan obat. Faktor-faktor penting yang mempengaruhi efisiensi ekstraksi, toksisitas, dan mekanisme ekstraksi menggunakan ILs dengan penekanan khusus pada potensi dampak lingkungan dan secara inheren aman bagi peneliti.

**Kata Kunci :** *Ionic Liquids* (ILs), metode ekstraksi, toksisitas, dampak lingkungan

## ABSTRACT

Over past decade ionic liquids (ILs) is a new alternative solvent (contain cations and anions) have the physical and solution properties and had proven to be a promising substituent of conventional organic solvents are flammable, volatile and toxic in various processes. In the literature these compounds have often been referred to as environmentally friendly; however, in recent years the perception of their greenness dramatically changed as the scientific community began to proactively assess the risk of their application based on the entire life-cycle. Applications ILs in separating the active compound of the medicinal plants can be carried out using various extraction methods, such as heat reflux extraction (IL-HRE), microwave-assisted extraction (IL-MAE), ultrasound-assisted extraction (IL-UAE), IL-assisted ultrahigh pressure extraction (IL-UPE), and negative-

pressure cavitation-assisted extraction (IL-NPCE). Some of the active compounds of medicinal plants has been extracted, namely; piperine, caffeine, quercetin, gallic acid, apigenin, stilbene, coumarin, flavanoid, ginsenoside, artemicine, etc. Recent reviews provide a comprehensive overview of the ILS as an alternative solvent than classic organic solvents for extraction of secondary metabolites of medicinal plants. Important factors that affect the extraction efficiency, toxicity, and extraction mechanism using ILS with special emphasis on the potential environmental fate and are inherently safe for researchers.

**Keyword:** Ionic Liquids (ILs), extractione methods, toxicity, environmental fate

## **PENDAHULUAN**

Eksplorasi komponen aktif dari Tumbuhan Obat Indonesia telah dilakukan sejak lama, namun, produk hasilnya masih tergolong sedikit yang dapat dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia. Sementara itu, Indonesia masih memiliki ketergantungan bahan baku obat sekitar 95% masih impor termasuk obat bahan alam. Oleh karena itu, Indonesia harus bisa melakukan pengembangan bahan baku obat dalam negeri agar bisa mandiri, dengan jalan terus melakukan penelitian-penelitian ilmiah terhadap obat tradisional, dari mulai bahan baku, proses produksi sampai uji khasiat dan keamanan. Permasalahan dalam pengembangan bahan dari alam adalah pada kualitas yang berbeda-beda tergantung pada berbagai kondisi, karena pengaruh luar dan dalam tumbuhan itu sendiri. Dengan demikian perlu adanya bahan atau proses produksi terstandar yang nantinya dapat diaplikasikan di Industri.

Tanaman, hewan, dan mikroorganisme merupakan sumber yang berkelanjutan dari produk alami yang diketahui bermanfaat untuk manusia selama ribuan tahun. Keragaman spesies dari bahan alam masih merupakan sumber utama dari ide menuju pengembangan obat baru, makanan fungsional, dan aditif makanan (Cragg & Newman, 2013). Senyawa bioaktif dari bahan alam umumnya merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan melalui jalur biologis dalam proses metabolisme sekunder yaitu berbagai jalur biosintesis (Azmir et al., 2013), dan biasanya, senyawa bioaktif dihasilkan dari senyawa metabolit sekunder dari sumber daya alam menggunakan prosedur ekstraksi yang sesuai (Bucar, et.al., 2013). Senyawa bioaktif dari bahan tanaman dapat diekstraksi oleh berbagai teknik ekstraksi baik secara konvensional (Harborne, 1987)(Hanani, 2014) maupun non konvensional (Sarker, et.al., 2006) (Sarker & Nahar, 2012) (Khoddami, et.al., 2013). Sebagian besar teknik ini didasarkan pada kekuatan penggalan pelarut yang berbeda.

Pemilihan pelarut dengan pendekatan penerapan prinsip Kimia Hijau (*Green Chemistry*) dalam mengeksplorasi kandungan dan potensi senyawa aktif dari bahan alam terus meningkat, dalam hal ini penggunaan pelarut cairan ionik (ILs) (Espino, et.al., 2015). Pelarut cairan ionik dapat digunakan karena memiliki fleksibilitas dari kombinasi ion untuk menyesuaikan sifat fisikokimia senyawa target, dan bisa dianggap sebagai substituen potensial untuk menggantikan pelarut organik yang sifatnya mudah terbakar, mudah menguap, dan beracun sedangkan pelarut cairan ionik memiliki sifat sebaliknya (Jessop, et.al., 2012). Selain sifat fisikokimia cairan ionik yang mempengaruhi hasil ekstraksi, beberapa pertimbangan lain mengenai seluruh proses, dampak ekonomi dan lingkungan juga harus dipertimbangkan (Chemat dan Vian, 2014).

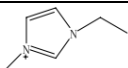
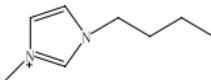
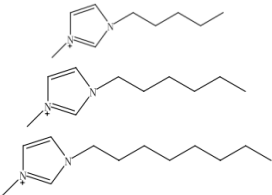

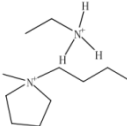
## **CAIRAN IONIK SEBAGAI PELARUT ALTERNATIF UNTUK EKTRAKSI**

Pengetahuan tentang sifat kelarutan untuk senyawa target pada bahan alam sangat penting untuk diketahui agar agar proses ekstraksi dan pemisahan berhasil secara maksimal. Karena kelarutan rendah senyawa bahan alam dalam air, biasanya digunakan

pelarut organik seperti alkohol, eter, etil asetat, alkana, kloroalkana dan pelarut organik lainnya. Namun, pemilihan pelarut tersebut dapat dipilih jika telah diketahui senyawa yang diketahui atau telah memiliki pustaka. Apabila informasi tersebut tidak tersedia maka harus mengikuti prinsip “like dissolves like”.

Konsep polaritas dapat diterima secara luas dan dipahami dan didasarkan pada defenisi polaritas yang merupakan jumlah semua interaksi antarmolekul (spesifik dan nonspesifik) antara pelarut dan potensi zat terlarut, interaksi ini menghasilkan reaksi kimia (Reichardt dan Welton, 2011). Hal ini dapat dianggap baik sebagai fenomena fisika dan kimia yang terdiri Interaksi Coulomb, interaksi dipol-dipol, interaksi ikatan hidrogen, dan interaksi donor-akseptor asam basa. Mengenai polaritas ILs tergantung pada sifat dari komponennya, biasanya dalam kisaran dari *dipolar non-hydrogen-bond-donation solvents* (DMF, DMSO, asetonitril) hingga *polar hyddrogen-bond-donating* (alkohol primer, air) (Reichardt, 2005) (Jessop, et.al., 2012). Selain kelarutan, faktor lain yang signifikan berpengaruh seperti titik didih dan titik leleh, kerapatan, viskositas, dan tegangan permukaan pelarut(Jacquemin, et.al, 2006). Cairan ionik murni dapat dianggap sebagai “self-assembly amphiphiles” yang membentuk jaringan H-bonded-polymeric yang menjadi pola struktur umum sebagai fase padat dan cair (Dupont, 2004)(Greaves dan Drummond, 2013).

Tabel 1. Struktur, Nama, dan singkatan yang secara umum digunakan sebagai cation dan anion sebagai pelarut cairan ionik (ILs)

Rumus Kimia		Singkatan	Titik Lebur, °C	Densitas (g/mL), 25 °C	Viskositas (cP), 25 °C	BM
Kation	Anion					
	[BF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	[EMIM][BF <sub>4</sub> ]	6	1.248	66	197.8
	[PF <sub>6</sub> ] <sup>-</sup>	[EMIM][PF <sub>6</sub> ]	58-62	1.373	450	256.13
	[BF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	[BMIM][BF <sub>4</sub> ]	-82	1.208	233	225.80
	[PF <sub>6</sub> ] <sup>-</sup>	[BMIM][PF <sub>6</sub> ]	10	1.373	400	284.18
	Br <sup>-</sup>	[BMIM]Br	60	1.134	Solid	218.9
	Cl <sup>-</sup>	[BMIM]Cl	89	1.120	Solid	146.50
	[CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	[BMIM] [CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ]	16	1.290	90	260.0
	[(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O <sub>2</sub> N) <sup>-</sup>	[BMIM] [(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O <sub>2</sub> N)	-4	1.420	52	487.9
	[NtfO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	[BMIM] [NtfO <sub>2</sub> ]	-8	1.404	48	433.0
	[BF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	[AMIM][BF <sub>4</sub> ]	-88	1.231	321	240.02
	[BF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	[HMIM][BF <sub>4</sub> ]	-82	1.075	211	254.08
	[PF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	[HMIM][PF <sub>4</sub> ]	-61	1.304	800	312.0
	[BF <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	[OMIM][BF <sub>4</sub> ]	-79	1.11	440	281.2
	Cl <sup>-</sup>	[OMIM]Cl	0	1.000	16,000	230.50
	[NtfO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	[MPPyr] [NtfO <sub>2</sub> ]	0	1.44	39	416
	[HCOO] <sup>-</sup>	BAF	-10	0.99	11.5	91
	[NtfO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	[BMPyrrol] [NtfO <sub>2</sub> ]	-50	1.4	71	422

Selain sifat fisikokimia cairan ionik yang mempengaruhi hasil ekstraksi, beberapa pertimbangan lain mengenai seluruh proses, dampak ekonomi dan lingkungan juga harus dipertimbangkan. Pelarut cairan ionik dapat digunakan karena memiliki fleksibilitas dari kombinasi ion untuk menyesuaikan sifat fisikokimia senyawa target, dan bisa dianggap sebagai substituen potensial dari pelarut organik yang sifatnya mudah terbakar, mudah menguap, dan beracun sedangkan pelarut cairan ionik tidak (Chemat dan Vian, 2014).

Cairan ionik bersuhu kamar (RTILs) adalah kandidat yang menjanjikan yang dapat memenuhi persyaratan diatas (Ventura et al., 2014) yang sepenuhnya terdiri dari ion kation organik stabil dan anion anorganik atau organik, dapat dilihat pada **Tabel 1**, yang berbentuk cairan pada suhu kamar dan memiliki sifat unik, seperti tekanan uap diabaikan, tidak mudah terbakar, stabil pada suhu tinggi, reaktivitas kimia rendah, dan lain-lain (Bogdanov, et.al., 2009). Karena keunikannya bersama dengan *fine-tunable density*, viskositas, polaritas, dan *miscibility* dengan pelarut organik umumnya (Bogdanov, et.al., 2009)(Bogdanov, et.al., 2010), yang sangat aplikatif dalam berbagai bidang seperti sintesis (Hallett dan Welton, 2011), Katalisis (Parvulescu dan Hardacre, 2007), elektrokimia (Opallo dan Lesniewski, 2011), kimia analitik (Poole dan Poole, 2011), selain itu, bahan organik mudah terbakar (VOCs) yang berbahaya telah berhasil digantikan oleh RTILs dalam proses pemisahan (ekstraksi) baik ekstraksi cair-cair maupun ekstraksi pada-cair (Ho, et.al., 2013).

## **APLIKASI IONIC LIQUID DALAM MENGEKSTRAKSI SENYAWA METABOLIT SEKUNDER DARI BAHAN ALAM**

Penggunaan pelarut ILs telah dilakukan selama dekade terakhir. Berbagai teknik, biaya dan segala kompleksitasnya telah dilakukan agar dapat digunakan dalam mengekstraksi komponen aktif dari tanaman. Secara ideal, metode ekstraksi yang dipilih harus lengkap untuk menghasilkan sebanyak mungkin atau secara maksimal komponen metabolit sekunder yang diinginkan, dengan tetap harus mengutamakan prinsip sederhana, cepat, aman, ekonomis, ramah lingkungan, dan dapat direproduksi. Metode ekstraksi yang paling tepat digunakan adalah metode klasik menggunakan *heat reflux extraction* (HRE) dibandingkan dengan metode klasik yang lainnya. Namun, penggunaan metode ekstraksi berteknologi telah terbukti lebih efektif dan ekonomis untuk mengekstraksi komponen aktif dari tumbuhan seperti menggunakan metode *microwave-assisted extraction* (IL-MAE), *ultrasound-assisted extraction* (IL-UAE), *IL-assisted ultrahigh pressure extraction* (IL-UPE), dan *negative-pressure cavitation-assisted extraction* (IL-NPCE). Meskipun semua metode ini memiliki peryaratakan khusus, dan dalam beberapa kasus telah dilakukan analisis perbandingan diantara metode-metode tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilaporkan (dapat dilihat pada **Tabel 2**).

**Tabel 2.** Aplikasi pelarut *ionic liquids* (ILs) untuk mengekstraksi senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan obat

Tumbuhan Obat	Komponen Target	ILs yang digunakan	Metode Ekstraksi dan kondisi optimum	Referensi
<i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb.et.Zucc.	<i>Trans-resveratrol</i>	[BMIM]Br, [BMIM]Cl	IL-MAE 2.5 M [BMIM]Br, 60°C, waktu iradiasi 10 menit, ukuran partikel 0.3-0.4 mm, rasio pada/cair 1:20	(F. Du, Xiao, & Li, 2007)

<i>Nelumbo nucifera</i> Graertn.	Alkaloid fenolik ( <i>Liensinine</i> , <i>Isoliensinine</i> , dan <i>Neferine</i> )	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][PF <sub>6</sub> ], [EMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [HMIM][BF <sub>4</sub> ], [OMIM][BF <sub>4</sub> ]	IL-MAE 1,5 M [BMIM][BF <sub>4</sub> ] dan 1 M [HMIM][BF <sub>4</sub> ], 280 W, waktu iradiasi 1.5 menit, rasio padat/cair berturut-turut 1:15 dan 1:10 (g/mL)	(Y. Lu, Ma, Hu, Dai, & Pan, 2008)
<i>Illicium verum</i>	Minyak esensial	[BMIM][PF <sub>4</sub> ]	IL-MAE [BMIM][PF <sub>4</sub> ], 440 W, 100°C, ukuran partikel <0,4 mm, rasio padat/cair 1,5:20 (g/mL)	(Zhai et al., 2009)
<i>Cuminum cyminum</i>	Minyak esensial	[BMIM][PF <sub>4</sub> ]	IL-MAE [BMIM][PF <sub>4</sub> ], 440 W, 100°C, waktu iradiasi 20 menit, ukuran partikel <0,4 mm, rasio padat/cair 1,5:20 (g/mL)	(Zhai et al., 2009)
<i>Stephania tetrandra</i>	Fangchinoline, Tetrandrine	[BMIM][BF <sub>4</sub> ]	IL-UAE 1,5 M [BMIM][BF <sub>4</sub> ], pH = 9,8, 150 W, waktu iradiasi 40 menit, rasio padat/cair 1:15 (g/mL)	(L. Zhang et al., 2009)
<i>Piper nigrum</i>	Piperin	[BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][PF <sub>6</sub> ], [BMIM][H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ], [HMIM][BF <sub>4</sub> ],	IL-UAE 2M [BMIM][BF <sub>4</sub> ], 500 W, waktu iradiasi 30 menit, rasio padat/cair 1:15 (g/mL)	(Cao, Ye, Lu, Yu, & Mo, 2009)
<i>Nelumbo nucifera</i>	N-Nornuciferine, O-Nornuciferine, Nuciferine	[BMIM]Cl, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][PF <sub>6</sub> ], [BMIM]Br, [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br	IL-MAE 1 M [HMIM]Br, 280 W, waktu iradiasi 2 menit, rasio padat cair 1:30 (g/mL)	(W. Ma et al., 2010)
<i>Magnolia officinalis</i> Bark	Magnolol, Honokiol	[BMIM][PF <sub>4</sub> ]	IL-UAE 2 M [BMIM][PF <sub>4</sub> ] dalam etanol, pH = 7,15, 200 W, waktu iradiasi 30 menit, rasio pada/cair 1:20 (g/mL)	(L. Zhang & Wang, 2010)

<i>Paullinia cupana</i>	Kafein	[BMIM]Cl, [BMIM][OTs], [EMIM]Cl, [(HO) <sup>2</sup> EMIM]Cl, [EMIM][C <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ], [BMPyr]Cl	HRE 2,34 M [BMIM]Cl, 70°C, stirring 30 menit, rasio padat/cair 1:10 [g/mL]	(Claudio, Ferreira, Freire, & Coutinho, 2010)
<i>Camptotheca acuminata</i>	Camptothecin, 10-Hydroxycamptothecin	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][PF <sub>6</sub> ], [BMIM][NO <sub>3</sub> ], [BMIM][ClO <sub>3</sub> ], [BMIM][OTs], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br	IL-MAE dan IL-UAE 0.8 M [OMIM]Br, <i>pre-soaking</i> 2 jam, 104°C, 385 W, waktu iradiasi 2x8 menit (2 siklus), rasio pada/cair 1:12 (g/mL)	(Wang et al., 2011) (Chun hui Ma et al., 2012)
<i>Apium graveolens</i>	Luteolin, Apigenin	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][C <sub>1</sub> OSO <sub>3</sub> ]	IL-UAE 1 M [BMIM][C <sub>1</sub> OSO <sub>3</sub> ], pH =1.0, 200 W, waktu iradiasi 90 menit, rasio padat/cair 1:10 (g/mL)	(Han & Row, 2011)
<i>Catharanthus roseus</i>	Alkaloid indol (vindolin dan vinblastin)	[BMIM]Cl, [BMIM]I, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][ClO <sub>4</sub> ], [BMIM][OTs], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [BMIM][NO <sub>3</sub> ], [AMIM]Br	IL-UAE 0.5 M [AMIM]Br, <i>pre-soaking</i> 2 jam, 250 W, waktu iradiasi 3 x 30 menit (3 siklus), rasio padat/cair 1:10 (g/mL)	(Lei Yang, Wang, et al., 2011)
<i>Ligusticum cuanxiang</i>	Lakton ( <i>Senkyunolide</i> I dan <i>Senkyunolide</i> H)	[(NC) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> (C <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> HN] [C <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> ], [(HO) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> (C <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> HN] <sub>9</sub> , [C <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> ]	IL-MAE [(HO) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> (C <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> HN] <sub>9</sub> [C <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> ] (murni), 100°C, waktu iradiasi 10 menit, rasio pada/cair 1:2.5 (g/mL)	(Yansheng et al., 2011)
<i>Dysosma versipellis</i>	Podophyllotoxin	[EMIM][BF <sub>4</sub> ], [PMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][OTs], [BMIM][OTM], [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [HMIM][BF <sub>4</sub> ], [OMIM][BF <sub>4</sub> ], [DEMIM][BF <sub>4</sub> ], [AMIM][BF <sub>4</sub> ], [Bpyr][BF <sub>4</sub> ]	IL-MAE 0.6 g/mL [BMIM][BF <sub>4</sub> ], suhu 50 °C, waktu iradiasi 10 menit, rasio pada cair 1:10 (mg/mL)	(Yuan, Wang, Xu, Huang, & Zeng, 2011)
<i>Sinopodophyllum hexandrum</i>	Podophyllotoxin	[EMIM][BF <sub>4</sub> ], [PMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM]Cl,	IL-MAE 0.8 g/mL [DEMIM][BF <sub>4</sub> ],	(Yuan et al., 2011)

		[BMIM]Br, [BMIM][OTs], [BMIM][OTM], [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [HMIM][BF <sub>4</sub> ], [OMIM][BF <sub>4</sub> ], [DEMIM][BF <sub>4</sub> ], [AMIM][BF <sub>4</sub> ], [Bpyr][BF <sub>4</sub> ]	suhu 60 °C, waktu iradiasi 10 menit, rasio pada/cair 1:10 (mg/mL)	
<i>Diphyleia sinensis</i>	Podophyllotoxin	[EMIM][BF <sub>4</sub> ], [PMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][OTs], [BMIM][OTM], [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [HMIM][BF <sub>4</sub> ], [OMIM][BF <sub>4</sub> ], [DEMIM][BF <sub>4</sub> ], [AMIM][BF <sub>4</sub> ], [Bpyr][BF <sub>4</sub> ]	IL-MAE 0.4 mg/mL [AMIM][BF <sub>4</sub> ], suhu 50 °C, waktu iradiasi 15 menit, rasio padat/cair 1:10 (mg/mL)	(Yuan et al., 2011)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Asam karnosid Asama Rismarinik	[BMIM]Cl, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][NO <sub>3</sub> ], [BMIM]Br, [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br, [DEMIM]Br	IL-MAE 1 M [OMIM]Br, 700 W, waktu iradiasi 15 menit, rasio padat/cair 1:12 (g/mL)	(T. Liu et al., 2011)
<i>Rheum spp.</i>	Antrakuinon ( <i>Emodin</i> , <i>Chrysophanol</i> , <i>Rhein</i> , <i>Aloe-emodin physcion</i> )	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ],	IL-UMAE 2.0 M [BMIM]Br, 500 W, waktu iradiasi 2 menit, rasio padat/cair 1:15 (g/mL)	(C. Lu et al., 2011)
<i>Schisandra chinensis</i>	Minyak Esensial Lignan	[BMIM]Cl, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][NO <sub>3</sub> ], [BMIM][ClO <sub>4</sub> ], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [BMIM][C <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ], [BMIM]Br, [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br, [DEMIM]Br, [DDMIM]Br	IL-MAE 0.25 M [C <sub>12</sub> MIM]Br, <i>pre- soaking</i> 4 jam, kekuatan 385 W, waktu iradiasi 40 menit, rasio pada/cair 1:12 (g/mL)	(Chun-hui Ma et al., 2011)
<i>Fraxinus rhynchophylla</i>	<i>Aesculin</i> <i>Aesculetin</i>	[BMIM]Cl, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][ClO <sub>3</sub> ], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [BMIM][OTs], [BMIM]Br, [EMIM]Br, [HMIM]Br,	IL-UAE 0.86 M [BMIM]Br, <i>pre- soaking</i> 4 jam, kekuatan 250 W, waktu iradiasi 44 menit, rasio padat/cair 1:11	(Lei Yang, Liu, et al., 2011)

		[OMIM]Br, [DEMIM]Br, [DDMIM]Br	(g/mL)	
<i>Myrica rubra</i>	<i>Myricetin</i> <i>Quercetin</i>	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][N(CN) <sub>2</sub> ], [BMIM][H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [EMIM]Br, [EMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM] <sub>2</sub> [SO <sub>4</sub> ], [HMIM]Br, [BPy]Cl	IL-MAE 2.0 M [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], 70 oC, waktu iradiasi 10 menit, rasio pada/cair 1:30 (g/mL)	(F. Y. Du, Xiao, & Li, 2011)
<i>Bauhinia championii</i> (Benth.)	Myrcetin Quercetin Kaempferol	[BMIM]Br, [BMIM]Cl, [BMIM][PF <sub>6</sub> ], [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ], [BMIM] <sub>2</sub> [SO <sub>4</sub> ], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [HMIM]Br, [EMIM]Br, [HOOCCH <sub>2</sub> -MIM]Cl	IL-MAE 2.0 M [BMIM]Br dengan 0.80 mol/L HCl, suhu 70°C, waktu iradiasi 10 menit, ukuran partikel <0,30 mm, rasio padat/cair 1:30 (mol/L)	(W. Xu et al., 2012)
<i>Pueraria lobata</i> (Wild.)	Puerarin	[BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [C <sub>2</sub> OHMIM]Cl, [C <sub>2</sub> OHMIM][BF <sub>4</sub> ], [COOHMIM][BF <sub>4</sub> ]	IL-UAE 1.06 mol/L [BMIM]Br, waktu ekstraksi 27.43 menit, kekuatan 480 W,	(Fan et al., 2012)
<i>Dryopteris fragrans</i>	Phloroglucinols	[BMIM]Cl, [BMIM]OH, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ], [BMIM]Br, [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br	IL-MAE 0.75 [OMIM]Br, 50°C. Kekuatan 600 W, waktu iradiasi 7 menit, rasio padat/cair 1:12 (g/mL)	(Li et al., 2012)
<i>Galla chinensis</i>	Tannin	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ]	IL-UMAE 2.5 mol/L [BMIM]Br, kekuatan MAE 400 W, waktu iradiasi 1 menit, rasio cair/padat 1:15 (g/mL)	(C. Lu et al., 2012)
<i>Glaucium flavum</i>	<i>Glaucine</i>	[BMIM]Br, [BMIM]Cl, [BMIM][Sac], [BMIM][Ace], [HMIM][Ace], [OMIM][Ace], [DEMIM][Ace]	IL-HRE 1 M [BMIM] [Ace], 25°C, <i>stirring</i> selama 1 jam pada suhu 80°C , rasio padat/cair 1:40 (g/mL)	(M.G. Bogdanov, Svinyarov, Keremedchi eva, & Sidjimov, 2012)
<i>Toona sinensis</i>	<i>Quercetin</i>	[BMIM]Cl, [BMIM]Br,	IL-MAE 0.1 M [BMIM]Br,	(Guolin, Jeffrey, Kai, & Xiaolan,



		[BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][OTs], [PMIM]Br, [PMIM][BF <sub>4</sub> ], [AMIM]Cl, [AMIM][BF <sub>4</sub> ]	60°C, waktu iradiasi 8 menit, rasio padat/cair 1:20 (g/mL)	2012)
<i>Cinnamomum spp.</i>	Minyak esensial proanthocyanidins	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][NO <sub>3</sub> ], [BMIM][ClO <sub>4</sub> ], [BMIM][C <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br, [DEMIM]Br	IL-MAE 0.5 M [BMIM]Br, 230 W, waktu iradiasi 15 menit, rasio padat/cair 1:10 (g/mL)	(Y. Liu et al., 2012)
<i>Cajanus cajan</i>	Flavanoid glikosida	[BMIM]Cl, [BMIM]OH, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [BMIM][H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ], [BMIM]Br, [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br	IL-MAE 1.0 M [BMIM]Br, 60°C waktu iradiasi 13 menit, rasio padat/cair 1:20 (g/mL)	(Wei et al., 2012)
<i>Rosa sinensis</i>	<i>Quercetin Kaempferol</i>	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][OTs], [HMIM]Br, [BMIM][HSO <sub>4</sub> ], [EMIM]Br, [OMIM]Br, [DEMIM]Br	IL-MAE 2.5 M [OMIM]Br, 70°C, waktu iradiasi 20 menit, rasio padat/cair 1:40 (g/mL)	(X. Liu, Huang, Wang, Huang, & Lin, 2013)
<i>P. calliantha</i> H. Andr.	Senyawa fenolat	[BMIM]Cl, [BMIM]Br, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BMIM][H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ], [BMIM][H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ], [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br	IL-MAE 0.5 M [BMIM][BF <sub>4</sub> ], 700W, 40°C, waktu iradiasi 15 menit, rasio padat/cair 1:20	(D.-Y. Zhang et al., 2013)
<i>Acanthopanax senticosus</i>	Eleutheroside B dan E	[BMIM]Cl, [EMIM]Br, [BMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br, [DEMIM]Br, [C12mim]Br, [BMIM]BF <sub>4</sub> , [BMIM]NO <sub>3</sub> , [BMIM]H SO <sub>4</sub> , [BMIM] ClO <sub>4</sub> , [ BMIM]OH and [BMIM]Ac	IL-UAE 0.64 M [BMIM]Br, 250 W, waktu ekstraksi 30 menit, waktu pencampuran 2 jam, rasio padat/cair 1:25 (g/mL)	(L. Yang et al., 2013)
<i>Chlorella vulgaris</i>	Lipid	[EMIM]Cl, [EMIM][C <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ], [EMIM][BF <sub>4</sub> ], [EMIM][HSO <sub>4</sub> ],	IL-HRE 1:1 b/b [EMIM][C <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ]- [EMIM][NTf <sub>2</sub> ],	(S. A. Choi et al., 2014)

		[EMIM][C <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ], [EMIM][(C <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> ], [EMIM][SCN], [EMIM][NTf <sub>2</sub> ], [AMIM]Cl	120°C, <i>stirring</i> 2 jam, rasio padat/cair 1:19 (g/g)	
<i>Chlorella vulgaris</i>	Lipid	[EMIM][C <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ], [EMIM][BF <sub>4</sub> ], [EMIM][HSO <sub>4</sub> ], [EMIM][C <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ], [EMIM][(C <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> ], [EMIM][SCN], [EMIM][NTf <sub>2</sub> ]	IL-HRE 1:5 b/b [EMIM][C <sub>1</sub> CO <sub>2</sub> ]-FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O, 90°C, <i>stirring</i> 1 jam, rasio padat/cair 1:19 (g/g)	(S. Choi et al., 2014)
<i>Radix peucedani</i>	Praeruptorin A	[TMG]COOH, [TMG]ClO <sub>4</sub> , [diBTMG]Br, [BMIM]Br, [diHTMG]Br, [diBMTG]BF <sub>4</sub> , [diHTMG]KPF <sub>6</sub> , [TMG]CH <sub>2</sub> CH(OH)COOH, [diOTMG]Br, [diOTMG]BF <sub>4</sub> , [BMIM]BF <sub>4</sub>	IL-MAE 0,4 g/mL CH <sub>2</sub> CH(OH)COOH dalam air, suhu 40°C, waktu iradiasi 5 menit, rasio padat/cair 1:10 (g/mL)	(Ding et al., 2014)
<i>Radix Puerariae</i>	Isoflavon	[BMIM]Br	IL-MAE 0.8 mol/L [BMIM]Br, 600 W, waktu ekstraksi 5 menit, suhu 80°C, rasio padat/cair 1:20 (g/mL)	(Y. Zhang, Liu, Li, & Chi, 2014)
<i>Curcuma longa</i>	Bisdemethoxycurcumin Demethoxycurcumin Curcumin	[BMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br, [OMIM][BF <sub>4</sub> ]	IL-UAE 4.2 mol/L [OMIM]Br, 250 W, waktu ekstraksi 90 menit, rasio padat/cair 1:30 (g/mL)	(J. Xu, Wang, Liang, Zhang, & Li, 2015)
<i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	Flavonoids from	[BMIM]Br, [BMIM]Cl, [BMIM][BF <sub>4</sub> ], [BIMI]Ac, [BMIM]CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> , [EMIM]Br, [HMIM]Br, [OMIM]Br, [DEMIM]Br, [DDMIM]Br,	IL-MAE 1.0 M [OMIM]Br, 400 W, waktu iradiasi 90 menit, rasio padat/cair 1:6 g/mL	(Q. Zhang, Zhao, Chen, & Zhang, 2015)

**Keterangan:**

Kation-kation seperti [BMIM] (1-butyl-3-methylimidazolium); [EMIM] (1-ethyl-3-methylimidazolium); [PMIM] (1-propyl-3-methylimidazolium); [HMIM] (1-hexyl-3-methylimidazolium); [OMIM] (1-oktil-3-methylimidazolium); [DEMIM] (1-decil-3-methylimidazolium); [DDMIM] (1-dodecil-3-methylimidazolium); [AMIM] (1-allyl-3-methylimidazolium); [(HO)<sup>2</sup>EMIM] (1-(2-hidroksil)-3-methylimidazolium); [BMPyrr] (N-butylpyrrolidinium); [(NC)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>)<sub>2</sub>HN] (2-cyano-N,N-dimethyletanaminium);

[(HO)<sub>2</sub>C<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>)<sub>2</sub>HN] (2-(2-hidroksietoksi)-N,N-dimetiletanaminium); [Bpyr] (N-butylpiridinium); [HOOCCH<sub>2</sub>-MIM] (1-acetic-3-methylimidazolium); [C<sub>2</sub>OHMIM] (1-hydroxyethyl-3-methylimidazolium); [COOHMIM] (1-carboxymethyl-3-methylimidazolium); [TMG] (Tetramethylguanidinium); [diBTMG] (dibutyl-tetrametilguanidinium); [diHTMG] (dihexil-tetrametilguanidinium); [diOTMG] ((dioktil-tetrametilguanidinium); Anion-anion seperti Br (bromida); Cl (klorida); BF<sub>4</sub> (tetraflouoroborat); PF<sub>6</sub> (hexafluorofosfat); [H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>] (dihidrogen fosfat); [OTs] (tosylate); [C<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>] (metil karboksilat); [NO<sub>3</sub>] (nitrat); [ClO<sub>3</sub>] (perklorat); [Ace] (acesulfamat); [HSO<sub>4</sub>] (hidrogen sulfat); Ac (asetat); [H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] (dihidrogen sulfat); ClO<sub>4</sub> (perklorat); [C<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>] (metil karbonat); [C<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] (etil sulfat); KPF<sub>6</sub> (Potassium hexafluorophosphate); [NTf<sub>2</sub>] (bis(trifluoromethylsulfonyl)amide).

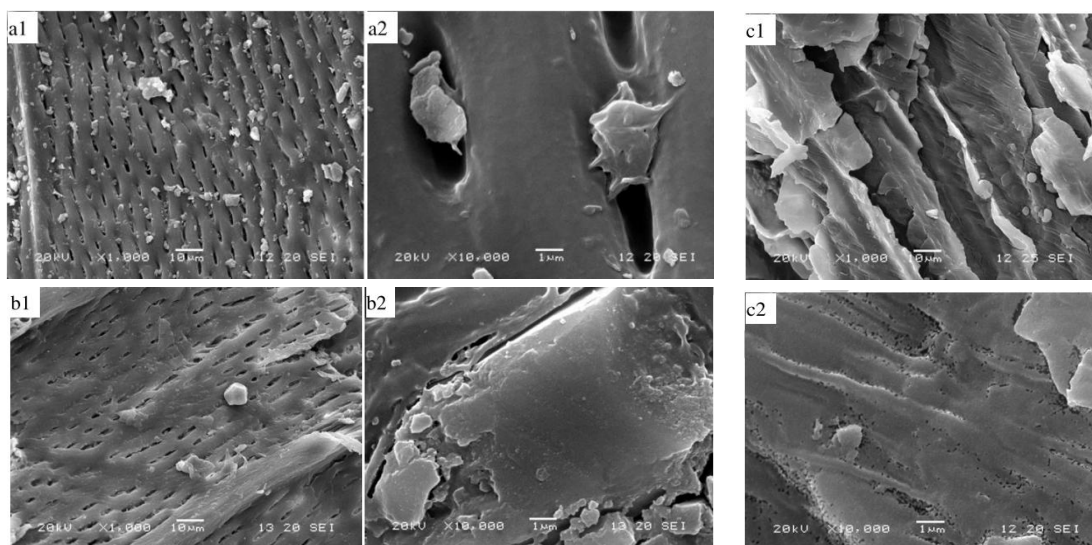
## DAMPAK LINGKUNGN DAN TOKSISITAS

Sejak awal digaungkannya tentang kimia hijau (*green chemistry*) terutama dalam hal ini penggunaan ILs sebagai pelarut alternatif, sejak itu pula telah ada kekhawatiran terkait toksisitas dan dampak lingkungan oelh para pencetus pelarut ILs tersebut. Dalam lima tahun terakhir, upaya penelitian terus difokuskan pada peningkatan biodegradabilitas, dan mengkaji reduksi toksisitas ILs (Pham, Cho, & Yun, 2010). Selanjutnya beberapa pengkajian tentang ILs, Francis, et. al. Telah menunjukkan bahwa anion memiliki efek yang terbatas pada tingkat biodegradasi ILs dan kompenen yang paling penting adalah kation (Zhang, et.al., 2010). Sedangkan kajian terkait dengan toksisitas juga masih terus dilakukan dan sampai saat ini telah dibuktikan bahwa toksisitas dari ILs sangat dipengaruhi oleh lipofilitasnya yang berhubungan dengan panjang alkil rantai lurus dan derajat percabangannya dan dipengaruhi oleh sifat anionnya (Landry et.al., 2005)(Petkovic et al., 2010)(Garcia et al., 2010). Peric et.al telah melakukan penelitian uji toksisitas dari kelompok ILs protik (berasal dari amina alifatik dan asam organik) dan ILs aprotik (imidazolium dan pyridinium) terhadap organisme air, serta uji terhadap enzim acetylcholinesterase dan sel leukemia tikus (IPC-18), dengan aktivitas ILs protik > 100 mg/L, dan ILs aprotik lebih lemah dari ILs protik (Peric et al., 2013).

Alasan utama untuk percaya bahwa sifat pelarut ILs dengan sifatnya yang non-toksik dan *non-volatile* yang membuat pelarut tersebut potensial *green solvent* dapat menjadi bahan alternatif/pengganti pelarut organik konvensional yang mudah menguap dan mudah terbakar. Sayangnya, citra hijau ini salah tempat dan baru-baru ini membangkitkan kesadaran para ahli kimia, terutama mereka yang bekerja di bidang kimia hijau. Sangat mudah untuk menemukan bahwa beberapa dari kation dan anion sebagai pelarut ILs yang berbahaya, namun, setelah dilakukan pengkajian-pengkajian di ketahui bahwa resiko bahaya yang ditimbulkan dapat direduksi dengan mengkombinasikan antara kation dan anion menjadi pelarut ILs. Di sisi lain, menggabungkan kelompok fungsional yang berbeda membuatnya rumit untuk menyelidiki toksisitas karena memiliki gugus fungsi yang berpotensi sebagai sitotoksik. Meskipun ILs dapat membantu dalam mengurangi resiko polusi udara, namun, pelepasannya ke lingkungan perairan dapat menyebabkan kontaminasi air yang parah karena potensi toksisitanya dan biodegradasinya tidak dapat dikendalikan/akses. Karena memiliki bentuk yang relatif stabil dari ILs, sehingga dapat menyebabkan akumulasi pada lingkungan perairan. Terkait dampak lingkungan dan toksisitas telah dijelaskan oleh (Olivier-Bourbigou et.al., 2010)(Pham et al., 2010)(Bubalo et.al., 2014) .

## MEKANISME EKSTRAKSI

Peran ILs dalam proses ekstraksi padat-cair dari tumbuhan obat tidak hanya terbatas pada peningkatan interaksi antara zat terlarut dan zat pelarut, tetapi bisa juga dikaitkan dengan matriks pelarut yang digunakan yang menyebabkan adanya modifikasi perubahan interaksi permeabilitas matriks tanaman (Ding et al., 2014). Alhasil, karena sifat khas dari ILs untuk berinteraksi dengan karbohidrat melalui ikatan hidrogen, ILs dapat dianggap sebagai substituen yang layak menjadi molekul pelarut ekstraksi yang memiliki nilai tambah jika dibandingkan dengan metode ekstraksi klasik. Sedangkan penggunaan MAE, UAE, UMAE, HRE, atau teknik lain yang diketahui menyebabkan gangguan jaringan sel akan memberikan kontribusi tambahan untuk fasilitasi proses secara keseluruhan. Mekanisme ekstraksi secara fisik dapat dilihat dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*) selengkapnya dapat dilihat pada **Gambar 1**.



**Gambar 1.** Hasil mikrograf elektron scanning sampel *Radix Pueraria*: (a) sampel yang tidak diberi perlakuan/diekstraksi; (b) setelah perlakuan menggunakan etanol MAE dan (c) setelah perlakuan menggunakan pelaruta ionik liquid (ILs) berdasarkan MAE

**Sumber:** (Y. Zhang et al., 2014), dimana a1,b1,c1: skala 10 µm dan a2,b2,c2: skala 1 µm

Berdasarkan pada **Gambar 1** dengan menggunakan analisis SEM menunjukkan perubahan fisik secara signifikan pada jaringan tanaman setelah perlakuan dengan pelarut yang berbeda. Seperti terlihat pada gambar, struktur sel dari sampel sedikit dipengaruhi oleh etanol (Gambar 1b1-b2) dan jauh lebih dipengaruhi dengan ILs (gambar 1c1-c2). Gambar menunjukkan bahwa sel-sel yang rusak. Juga dipengaruhi oleh metode ekstraksi dalam hal ini menggunakan MAE. Chu et.al. pernah menjelaskan alasan mengapa selulosa dapat dilarutkan dalam ILs tetapi tidak dalam air dengan gagasan bahwa anion ILs dapat sangat berinteraksi dengan proton hidroksil dari selulosa, dan kopling kation ke rantai samping dan pengikat oksigen lebih kuat pada kondisi terkelupas (Gross, et.al., 2012). Balasubramanian et.al juga telah melakukan perhitungan kimia kuantum pada sekelompok molekul pelarut untuk melarutkan unit selulosa. Dengan hipotesis bahwa semua ikatan hidrogen intra molekuler secara eksplisit telah di hapus pada media ILs karena ada interaksi ikatan hidrogen yang kuat antara selulosa dan ILs (Payal, et.al., 2012). Jadi dinding sel sangat mudah dirusak dengan ILs menggunakan ekstraksi panas. Itulah alasan mengapa metode ekstraksi dengan pemanasan maupun dengan metode non-konvensional lainnya

berdasarkan ILs membutuhkan waktu yang sangat singkat dibandingkan dengan metode ekstraksi berbasis pelarut organik konvensional. Selain itu, dengan membandingkan antara ILs dengan pelarut organik konvensional yang bersifat *volatile* dan mudah terbakar. Oleh karena itu, pelarut ILs dapat dijadikan sebagai pelarut alternatif yang terus dikembangkan terutama dalam mengekstraksi komponen aktif dari tumbuhan obat dengan bantuan metode ekstraksi non-konvensional.

## PENUTUP

Pengetahuan tentang sistem ekstraksi berbasis ILs sampai saat ini diperoleh data awal yang menjanjikan untuk pengembangan masa depan metodologi baru dan terus ditingkatkan untuk pengayaan/ekstraksi maksimal komponen aktif dari tumbuhan obat dengan cara ekstraksi padat-cair. Ekstraksi padat-cair berbasis ILs telah berhasil digunakan terutama pada skala laboratorium. Upaya untuk ke arah pengembangan peralatan yang memenuhi persyaratan tertentu untuk ekstraksi berbasis ILs dan pertimbangan biaya keseluruhan proses yang diperlukan terus dilakukan. Yang akhirnya ILs mudah tersedia dan murah dengan sifat yang lebih baik dari sudut pandang lingkungan (Bubalo et al., 2014) dan prosedur yang efisien untuk pemulihan dan daur ulang ILs yang juga merupakan faktor penting, yang diharapkan dapat menjadi sistem ekstraksi berbasis ILs yang inovatif.

## REFERENSI

- Azmir, J., Zaidul, I.S.M., Rahman, M.M., Sharif, K.M., Mohamed, A., Sahena, F., Jahurul, M.H.A., Ghagor, K., Norulaini, N.A.N., & Omar, A.K.M. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, 117(4), 426–436. <http://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>
- Bogdanov, M. G., Iliev, B., & Kantlehner, W. (2009). The Residual Volume Approach II : Simple Prediction of Ionic Conductivity of Ionic Liquids. *Z. Naturforsch B*, 64, 756–764.
- Bogdanov, M.G., Petkova, D., Hristeva, S., & Svinyarov, I. (2010). New Guanidinium-based Room-temperature Ionic Liquids . Substituent and Anion Effect on Density and Solubility in Water. *Z. Naturforsch B*, 65b, 37–48.
- Bogdanov, M.G., Svinyarov, I., Keremedchieva, R., & Sidjimov, A. (2012). Ionic liquid-supported solid – liquid extraction of bioactive alkaloids. I . New HPLC method for quantitative determination of glaucine in *Glaucium flavum*. *Separation and Purification Technology*, 97, 221–227. <http://doi.org/10.1016/j.seppur.2012.02.001>
- Bubalo, M.C., Radošević, K., Redovniković, I.R., Halambek, J., & Srček, V.G. (2014). A brief overview of the potential environmental hazards of ionic liquids. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 99, 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.10.019>
- Bucar, F., Wube, A., & Schmid, M. (2013). Natural product isolation – how to get from biological material to pure compounds. *Natural Product Reports*, 30(4), 525. <http://doi.org/10.1039/c3np20106f>
- Cao, X., Ye, X., Lu, Y., Yu, Y., & Mo, W. (2009). Ionic liquid-based ultrasonic-assisted extraction of piperine from white pepper. *Analytica Chimica Acta*, 640(1-2), 47–51. <http://doi.org/10.1016/j.aca.2009.03.029>
- Chemat, F., & Vian, M. A. (2014). *Green Chemistry and Sustainable Technology: Alternative Solvents for Natural Products Extraction*. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer US.
- Choi, S.A., Lee, J.S., Oh, Y.K., Jeong, M.J., Kim, S.W., & Park, J.Y. (2014). Lipid extraction from *Chlorella vulgaris* by molten-salt/ionic-liquid mixtures. *Algal Research*, 3(1), 44–48. <http://doi.org/10.1016/j.algal.2013.11.013>
- Choi, S., Lee, J., Oh, Y., Jeong, M., Wook, S., & Park, J. (2014). Lipid extraction from

- Chlorella vulgaris* by molten-salt/ionic-liquid mixtures. *ALGAL*, 3, 44–48. <http://doi.org/10.1016/j.algal.2013.11.013>
- Claudio, A.F.M., Ferreira, A.M., Freire, M.G., & Coutinho, J.A.P. (2010). Enhanced Extraction of Caffeine from Guarana Seeds using Aqueous Solutions of Ionic Liquids. *Green Chem.*, 12(9), 1481–1675. Retrieved from <http://xlink.rsc.org/?DOI=C2GC36682G>
- Cragg, G.M., & Newman, D.J. (2013). Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim. Biophys. Acta*, 1830, 3670–3695.
- Ding, X., Li, L., Wang, Y., Chen, J., Huang, Y., & Xu, K. (2014). Design of guanidinium ionic liquid based microwave-assisted extraction for the efficient extraction of Praeruptorin A from *Radix Peucedani*. *Journal of Separation Science*, 37(23), 3539–3547. <http://doi.org/10.1002/jssc.201400828>
- Du, F.Y., Xiao, X.H., & Li, G.K. (2007). Application of ionic liquids in the microwave-assisted extraction of trans-resveratrol from *Rhizma Polygoni cuspidati*. *Journal of Chromatography A*, 1140(1-2), 56–62. <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.11.049>
- Du, F.Y., Xiao, X.H., & Li, G.K. (2011). Ionic liquid aqueous solvent-based microwave-assisted hydrolysis for the extraction and HPLC determination of myricetin and quercetin from *Myrica rubra* leaves. *Biomedical Chromatography*, 25(4), 472–478. <http://doi.org/10.1002/bmc.1470>
- Dupont, J. (2004). On the Solid, Liquid and Solution Structural Organization of Imidazolium Ionic Liquids. *J.Braz.Chem.Soc*, 15(3), 341–350.
- Espino, M., Fernández, M.D.L.Á., Gomez, F.J.V., & Silva, M.F. (2015). Natural Designer Solvents for Greening Analytical Chemistry. *Trends in Analytical Chemistry*. <http://doi.org/10.1016/j.trac.2015.11.006>
- Fan, J., Cao, J., Zhang, X., Huang, J., Kong, T., & Tong, S. (2012). Optimization of ionic liquid based ultrasonic assisted extraction of puerarin from *Radix Puerariae lobatae* by response surface methodology. *Food Chemistry*, 135(4), 2299–2306. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.038>
- Garcia, H., Ferreira, R., Petkovic, M., Ferguson, J.L., Leitão, M.C., Gunaratne, H.Q.N., Seddon, K.R., Rebelo, L.P.N., & Pereira, C.S. (2010). Dissolution of cork biopolymers in biocompatible ionic liquids. *Green Chemistry*, 12(3), 367. <http://doi.org/10.1039/b922553f>
- Greaves, T.L., & Drummond, C.J. (2013). Solvent nanostructure, the solvophobic effect and amphiphile self-assembly in ionic liquids. *Chem. Soc. Rev.*, 42(3), 1096–1120. <http://doi.org/10.1039/C2CS35339C>
- Gross, A.S., Bell, A.T., & Chu, J.-W. (2012). Thermodynamics of Cellulose Solvation in Water and in the Ionic Liquid 1-butyl-3-methylimidazolium chloride. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(23), 8425. <http://doi.org/10.1039/c2cp40417f>
- Guolin, H., Jeffrey, S., Kai, Z., & Xiaolan, H. (2012). Application of ionic liquids in the microwave-assisted extraction of pectin from lemon peels. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 1(1), 1012–1018. <http://doi.org/10.1155/2012/302059>
- Hallett, J.P., & Welton, T. (2011). Room-temperature ionic liquids: Solvents for synthesis and catalysis. 2. *Chemical Reviews*, 111(5), 3508–3576. <http://doi.org/10.1021/cr1003248>
- Han, D., & Row, K.H. (2011). Determination of luteolin and apigenin in celery using ultrasonic-assisted extraction based on aqueous solution of ionic liquid coupled with HPLC quantification. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(15), 2888–2892. <http://doi.org/10.1002/jsfa.4553>
- Hanani, E. (2014). *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Penerbit Buku Keokteran, EGC.
- Harborne, J.B. (1987). *Metode Fitokimia*. Bandung: Penerbit ITB.

- Ho, T.D., Zhang, C., Hantao, L.W., & Anderson, J.L. (2013). Ionic Liquids in Analytical Chemistry: Fundamentals, Advances, and Perspectives. *Analytical Chemistry*.
- Jacquemin, J., Husson, P., Padua, A.A.H., & Majer, V. (2006). Density and viscosity of several pure and water-saturated ionic liquids. *Green Chem.*, 8(2), 172–180. <http://doi.org/10.1039/B513231B>
- Jessop, P.G., Jessop, D.A., Fu, D., & Phan, L. (2012). Solvatochromic parameters for solvents of interest in green chemistry. *Green Chemistry*, 14(5), 1245. <http://doi.org/10.1039/c2gc16670d>
- Khoddami, A., Wilkes, M., & Roberts, T. (2013). Techniques for Analysis of Plant Phenolic Compounds. *Molecules*, 18(3), 2328–2375. <http://doi.org/10.3390/molecules18022328>
- Landry, T.D., Brooks, K., Poche, D., & Woolhiser, M. (2005). Acute toxicity profile of 1-butyl-3-methylimidazolium chloride. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 74(3), 559–565. <http://doi.org/10.1007/s00128-005-0620-4>
- Li, Z., Li, C., Chi, Y., Wang, A., Zhang, Z., Li, H., & Liu, Q. (2012). Extraction Process of Dibenzothiophene with New Distillable Amine- Based Protic Ionic Liquids. *Energy & Fuels*, 26, 3723–3727.
- Liu, T., Sui, X., Zhang, R., Yang, L., Zu, Y., & Zhang, L. (2011). Application of ionic liquids based microwave-assisted simultaneous extraction of carnosic acid, rosmarinic acid and essential oil from *Rosmarinus officinalis*. *Journal of Chromatography A*, 1218(47), 8480–8489. <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.09.073>
- Liu, X., Huang, X., Wang, Y., Huang, S., & Lin, X. (2013). Design and performance evaluation of ionic liquid-based microwave-assisted simultaneous extraction of kaempferol and quercetin from Chinese medicinal plants. *Analytical Methods*, 5(10), 2591. <http://doi.org/10.1039/c3ay40202a>
- Liu, Y., Yang, L., Zu, Y., Zhao, C., Zhang, L., Zhang, Y., Zang, Z., & Wang, W. (2012). Development of an ionic liquid-based microwave-assisted method for simultaneous extraction and distillation for determination of proanthocyanidins and essential oil in Cortex cinnamomi. *Food Chemistry*, 135(4), 2514–2521. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.001>
- Lu, C., Wang, H., Lv, W., Ma, C., Lou, Z., Xie, J., & Liu, B. (2012). Ionic liquid-based ultrasonic / microwave-assisted extraction combined with UPLC – MS – MS for the determination of tannins in *Galla chinensis*. *Natural Product Research*, 26(19), 1841–1847.
- Lu, C., Wang, H., Lv, W., Ma, C., Xu, P., Zhu, J., Xie, J., Liu B., & Zhou, Q. (2011). Ionic Liquid-Based Ultrasonic/Microwave-Assisted Extraction Combined with UPLC for the Determination of Anthraquinones in Rhubarb. *Chromatographia*, 74(1-2), 139–144. <http://doi.org/10.1007/s10337-011-2023-5>
- Lu, Y., Ma, W., Hu, R., Dai, X., & Pan, Y. (2008). Ionic liquid-based microwave-assisted extraction of phenolic alkaloids from the medicinal plant *Nelumbo nucifera* Gaertn. *Journal of Chromatography A*, 1208(1-2), 42–46. <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.08.070>
- Ma, C., Wang, S., Yang, L., Zu, Y., Yang, F., Zhao, C., Zhang L., & Zhang, Z. (2012). Ionic liquid-aqueous solution ultrasonic-assisted extraction of camptothecin and 10-hydroxycamptothecin from *Camptotheca acuminata* samara. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 57-58, 59–64. <http://doi.org/10.1016/j.cep.2012.03.008>
- Ma, C., Liu, T., Yang, L., Zu, Y., Chen, X., & Zhang, L. (2011). Ionic liquid-based microwave-assisted extraction of essential oil and biphenyl cyclooctene lignans from

- Schisandra chinensis* Baill fruits. *Journal of Chromatography A*, 1218(48), 8573–8580. <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.09.075>
- Ma, W., Lu, Y., Hu, R., Chen, J., Zhang, Z., & Pan, Y. (2010). Application of ionic liquids based microwave-assisted extraction of three alkaloids N-nornuciferine, O-nornuciferine, and nuciferine from Lotus leaf. *Talanta*, 80(3), 1292–1297. <http://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.09.027>
- Olivier-Bourbigou, H., Magna, L., & Morvan, D. (2010). Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications. *Applied Catalysis A: General*, 373(1-2), 1–56. <http://doi.org/10.1016/j.apcata.2009.10.008>
- Opallo, M., & Lesniewski, A. (2011). A review on electrodes modified with ionic liquids. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 656(1-2), 2–16. <http://doi.org/10.1016/j.jelechem.2011.01.008>
- Parvulescu, V. I., & Hardacre, C. (2007). Catalysis in Ionic Liquids. *Chem. Rev*, 107, 2615–2665.
- Payal, R. S., Bharath, R., Periyasamy, G., & Balasubramanian, S. (2012). Density functional theory investigations on the structure and dissolution mechanisms for cellobiose and xylan in an ionic liquid: Gas phase and cluster calculations. *Journal of Physical Chemistry B*, 116(2), 833–840. <http://doi.org/10.1021/jp207989w>
- Peric, B., Sierra, J., Martí, E., Cruañas, R., Garau, M.A., Arning, J., Bottin-Weber, U., & Stolte, S. (2013). (Eco)toxicity and biodegradability of selected protic and aprotic ionic liquids. *Journal of Hazardous Materials*, 261, 99–105. <http://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.06.070>
- Petkovic, M., Ferguson, J.L., Gunaratne, H.Q.N., Ferreira, R., Leitão, M.C., Seddon, K.R., Rebelo, L.P.B., & Pereira, C.S. (2010). Novel biocompatible cholinium-based ionic liquids—toxicity and biodegradability. *Green Chemistry*, 12(4), 643. <http://doi.org/10.1039/b922247b>
- Pham, T.P.T., Cho, C.-W., & Yun, Y.-S. (2010). Environmental fate and toxicity of ionic liquids: A review. *Water Research*, 44(2), 352–372. <http://doi.org/10.1016/j.watres.2009.09.030>
- Poole, C.F., & Poole, S.K. (2011). Ionic liquid stationary phases for gas chromatography. *Journal of Separation Science*, 34(8), 888–900. <http://doi.org/10.1002/jssc.201000724>
- Sarker, S.D., Latif, Z., & Gray, A.I. (2006). *Natural Products Isolation* (Second). Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Sarker, S.D., & Nahar, L. (2012). *Natural Products Isolation*. (J. M. Walker, Ed.) Humana Press (Third Edit). New York Dordrecht Heidelberg London Library: Springer. [http://doi.org/10.1007/978-1-62703-239-1\\_1](http://doi.org/10.1007/978-1-62703-239-1_1)
- Ventura, S.P.M., Francisca, A., Gonçalves, A.M.M., Pereira, J.L., Gonçalves, F., & Coutinho, J.A.P. (2014). Ecotoxicology and Environmental Safety Ecotoxicity analysis of cholinium-based ionic liquids to *Vibrio fischeri* marine bacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 102, 48–54. <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.01.003>
- Wang, S., Yang, L., Zu, Y., Zhao, C., Sun, X., Zhang, L., & Zhang, Z. (2011). Design and Performance Evaluation of Ionic-Liquids-Based Microwave-Assisted Environmentally Friendly Extraction Technique for Camptothecin and 10-Hydroxycamptothecin from Samara of *Camptotheca acuminata*. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50, 13620–13627.
- Wei, W., Fu, Y., Zu, Y., Wang, W., Luo, M., Zhao, C., Li, C., Zhang, L., & Wei, Z. (2012). Ionic liquid-based microwave-assisted extraction for the determination of flavonoid glycosides in pigeon pea leaves by high-performance liquid chromatography-diode array detector with pentafluorophenyl column. *Journal of*



- Separation Science*, 35(21), 2875–2883. <http://doi.org/10.1002/jssc.201200473>
- Xu, J., Wang, W., Liang, H., Zhang, Q., & Li, Q. (2015). Optimization of ionic liquid based ultrasonic assisted extraction of antioxidant compounds from *Curcuma longa* L. using response surface methodology. *Industrial Crops & Products*, 76, 487–493. <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.025>
- Xu, W., Chu, K., Li, H., Zhang, Y., Zheng, H., Chen, R., & Chen, L. (2012). Ionic Liquid-Based Microwave-Assisted Extraction of Flavonoids from *Bauhinia championii* (Benth.) Benth. *Molecules*, 17(12), 14323–14335. <http://doi.org/10.3390/molecules171214323>
- Yang, L., Ge, H., Wang, W., Zu, Y., Yang, F., Zhao, C., ... Zhang, Y. (2013). Development of sample preparation method for eleutheroside B and e analysis in *Acanthopanax senticosus* by ionic liquids-ultrasound based extraction and high-performance liquid chromatography detection. *Food Chemistry*, 141(3), 2426–2433. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.05.094>
- Yang, L., Liu, Y., Zu, Y. gang, Zhao, C. jian, Zhang, L., Chen, X. qiang, & Zhang, Z. hua. (2011). Optimize the process of ionic liquid-based ultrasonic-assisted extraction of aesculin and aesculetin from Cortex fraxini by response surface methodology. *Chemical Engineering Journal*, 175(1), 539–547. <http://doi.org/10.1016/j.cej.2011.09.110>
- Yang, L., Wang, H., Zu, Y., Zhao, C., Zhang, L., Chen, X., & Zhang, Z. (2011). Ultrasound-assisted extraction of the three terpenoid indole alkaloids vindoline, catharanthine and vinblastine from *Catharanthus roseus* using ionic liquid aqueous solutions. *Chemical Engineering Journal*, 172(2-3), 705–712. <http://doi.org/10.1016/j.cej.2011.06.039>
- Yansheng, C., Zhida, Z., Changping, L., Qingshan, L., Peifang, Y., & Welz-Biermann, U. (2011). Microwave-assisted extraction of lactones from *Ligusticum chuanxiong* Hort. using protic ionic liquids. *Green Chemistry*, 13(3), 666. <http://doi.org/10.1039/c0gc00864h>
- Yuan, Y., Wang, Y., Xu, R., Huang, M., & Zeng, H. (2011). Application of ionic liquids in the microwave-assisted extraction of podophyllotoxin from Chinese herbal medicine. *The Analyst*, 136(11), 2294. <http://doi.org/10.1039/c0an00864h>
- Zhai, Y., Sun, S., Wang, Z., Cheng, J., Sun, Y., Wang, L., Zhang, Y., Zhang, H., & Yu, A. (2009). Microwave extraction of essential oils from dried fruits of *Illicium verum* Hook. F. and *Cuminum cyminum* L. using ionic liquid as the microwave absorption medium. *Journal of Separation Science*, 32(20), 3544–3549. <http://doi.org/10.1002/jssc.200910204>
- Zhang, C., Wang, H., Malhotra, S. V, Dodge, C. J., & Francis, A. J. (2010). Biodegradation of pyridinium-based ionic liquids by an axenic culture of soil Corynebacteria. *Green Chemistry*, 12(5), 851–858. <http://doi.org/10.1039/b924264c>
- Zhang, D.-Y., Yao, X.-H., Duan, M.-H., Luo, M., Wang, W., Fu, Y.-J., Zu, Y.-G., Yao, X.-H., Efferth, T. (2013). An effective negative pressure cavitation-microwave assisted extraction for determination of phenolic compounds in *P. calliantha* H. Andr. *The Analyst*, 138(16), 4631. <http://doi.org/10.1039/c3an36534d>
- Zhang, L., Geng, Y., Duan, W., Wang, D., Fu, M., & Wang, X. (2009). Ionic liquid-based ultrasound-assisted extraction of fangchinoline and tetrandrine from *Stephaniae tetrandrae*. *Journal of Separation Science*, 32(20), 3550–3554. <http://doi.org/10.1002/jssc.200900413>
- Zhang, L., & Wang, X. (2010). Hydrophobic ionic liquid-based ultrasound-assisted extraction of magnolol and honokiol from cortex *Magnoliae officinalis*. *Journal of Separation Science*, 33(13), 2035–2038. <http://doi.org/10.1002/jssc.201000076>

- Zhang, Q., Zhao, S., Chen, J., & Zhang, L. (2015). Application of ionic liquid-based microwave-assisted extraction of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Journal of Chromatography B*, 1002, 411–417. <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.08.021>
- Zhang, Y., Liu, Z., Li, Y., & Chi, R. (2014). Optimization of Ionic liquid-based Microwave-assisted Extraction of Isoflavones from Radix Puerariae by Response Surface Methodology. *Separation and Purification Technology*. <http://doi.org/10.1016/j.seppur.2014.03.022>