

Tinjauan Naratif

Evaluasi 2-Metiltetrahidrofuran sebagai Pelarut Hijau untuk Ekstraksi Fenolik dan Asam Lemak dalam Praktik Farmasi Berkelanjutan

Ni Komang Tria Pradnyani Dewi^{1*}, Ni Made Widi Astuti²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
triapradnya36@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
ni_made_widi_astuti@unud.ac.id

* Penulis Korespondensi

Abstrak— Penggunaan pelarut hijau berbasis biomassa menjadi salah satu fokus utama dalam pengembangan praktik farmasi berkelanjutan. Salah satu kandidat potensial adalah 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) yang telah menunjukkan kinerja unggul dalam proses ekstraksi senyawa bioaktif. Kajian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas 2-MeTHF dengan pelarut konvensional dan pelarut hijau lainnya dalam ekstraksi senyawa fenolik dan asam lemak. Metode yang digunakan berupa tinjauan naratif terhadap 17 artikel primer yang diperoleh melalui proses seleksi literatur dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil kajian menunjukkan bahwa 2-MeTHF mampu memberikan *yield* ekstraksi yang tinggi dan mempertahankan senyawa bioaktif minor, seperti tokoferol, skualen, dan β -karoten. Selain itu, model prediktif COSMO-RS mendukung temuan empiris dengan menunjukkan kemampuan solubilitas 2-MeTHF yang lebih baik dibandingkan pelarut konvensional dan setara dengan pelarut hijau lain. Simpulan dari kajian ini menunjukkan bahwa 2-MeTHF merupakan pelarut hijau yang sangat potensial untuk mengekstraksi senyawa fenolik dan asam lemak. Secara praktis, 2-MeTHF bersumber dari biomassa terbarukan, bersifat *biodegradable*, memiliki toksisitas rendah, dan dapat didaur ulang, sehingga relevan untuk pengembangan formulasi farmasi yang efisien, aman, dan ramah lingkungan. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi penggunaan 2-MeTHF dalam transformasi senyawa aktif dan formulasi akhir sediaan obat.

Kata Kunci— 2-MeTHF, Asam lemak, Ekstraksi hijau, Pelarut, Senyawa fenolik

1. PENDAHULUAN

Industri farmasi merupakan salah satu sektor strategis dalam pembangunan kesehatan masyarakat. Namun, di balik perannya yang vital, praktik produksi sediaan farmasi sering kali menyumbang dampak negatif (Rapinel *et al.*, 2020). Lebih dari 80% limbah kimia dari proses sintesis dan ekstraksi dalam laboratorium farmasi berasal dari pelarut (Armenta *et al.*, 2022). Ekstraksi dengan pelarut merupakan metode pemisahan yang melibatkan interaksi antara dua fase yang tidak saling bercampur (*immiscible*), sehingga senyawa target akan berpindah dari satu fase ke fase lainnya. Dalam penerapannya, pelarut hidrofobik seperti n-heksana, etil asetat, toluena, dietil eter, serta campuran hidrokarbon lainnya banyak digunakan sebagai pelarut ekstraksi (Vovers *et al.*, 2017). Meskipun efektif, pelarut-pelarut ini termasuk dalam kategori senyawa organik volatil (*Volatile Organic Compounds/VOCs*) dan sebagian besar berasal dari sumber petrokimia. Penggunaan pelarut jenis ini memiliki sejumlah kelemahan, antara lain volatilitas yang tinggi, mudah terbakar, dan berpotensi toksik, sehingga menimbulkan risiko terhadap kesehatan manusia maupun kelestarian lingkungan. Hal tersebut menjadikan isu ini

sebagai titik kritis dalam upaya menuju produksi sediaan farmasi yang lebih berkelanjutan. Seiring meningkatnya perhatian terhadap prinsip-prinsip kimia hijau, muncul pendekatan *green pharmacy* (farmasi hijau) yang menekankan pentingnya efisiensi proses, keamanan lingkungan, dan keberlanjutan dalam seluruh siklus hidup produk farmasi (Srivastava *et al.*, 2022). Salah satu langkah kunci dalam pendekatan ini adalah transisi dari pelarut konvensional ke pelarut hijau (*green solvents*), yaitu pelarut yang ramah lingkungan, bersifat *biodegradable*, dan berasal dari sumber daya terbarukan (Kerkeel *et al.*, 2021). Bahan baku yang dapat menjadi sumber pelarut hijau salah satunya adalah biomassa.

Penggunaan biomassa sebagai bahan baku pelarut hijau menawarkan keunggulan dari segi keberlanjutan. Biomassa lignoselulosa, seperti tongkol jagung, jerami padi, ampas tebu, dan residu pertanian lainnya, tersedia melimpah secara global, tidak bersaing dengan produksi pangan, serta dapat dimanfaatkan sebagai sumber karbon terbarukan. Pemanfaatan biomassa juga sejalan dengan prinsip ekonomi sirkular karena mampu mengubah limbah menjadi produk bernilai tambah, sekaligus mengurangi ketergantungan pada sumber daya petrokimia. Dalam konteks kimia hijau, biomassa dianggap sebagai *feedstock* ideal karena sifatnya yang rendah toksisitas dan memiliki jejak karbon yang lebih kecil dibanding bahan baku berbasis fosil. Salah satu kandidat pelarut dari biomassa yang menarik perhatian adalah 2-metiltetrahidrofur (2-MeTHF) (Palos-Hernández *et al.*, 2025).

Meskipun tergolong baru dibanding pelarut konvensional, 2-MeTHF dalam skala industri menunjukkan tren peningkatan, terutama di bidang ekstraksi bahan alam. Sejak dikomersialkan sebagai pelarut ramah lingkungan oleh beberapa produsen bahan kimia hijau, 2-MeTHF telah digunakan secara global, baik di laboratorium maupun industri, termasuk untuk produksi senyawa aktif farmasi, kosmetik, dan pangan. Kapasitas produksinya diperkirakan telah mencapai ribuan ton per tahun, dengan ekspansi pasar yang pesat di Amerika Serikat, Eropa, dan Tiongkok (Rapinel *et al.*, 2020). Penerimaan luas terhadap 2-MeTHF tidak lepas dari dukungan regulasi seperti REACH di Eropa dan klasifikasinya sebagai pelarut kelas tiga oleh ICH, yang memperkuat posisinya sebagai alternatif pelarut berkelanjutan dalam industri farmasi (Gandarias *et al.*, 2018). 2-MeTHF sangat potensial digunakan dalam ekstraksi senyawa bioaktif, termasuk senyawa fenolik dan asam lemak (Rapinel *et al.*, 2020; Yara-Varon *et al.*, 2016).

Fokus pada senyawa fenolik dan asam lemak dalam kajian ini didasarkan pada peran strategis kedua golongan senyawa tersebut dalam pengembangan sediaan farmasi. Senyawa fenolik merupakan kelompok metabolit sekunder tanaman yang memiliki satu atau lebih gugus hidroksil pada cincin aromatik (Mahardani & Yuanita, 2021). Senyawa tersebut, seperti flavonoid dan asam fenolat, memiliki aktivitas farmakologis luas termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker. Fenolik umum ditemukan dalam formulasi topikal, suplemen fitofarmaka, dan sistem penghantaran nanopartikel. Sementara itu, asam lemak seperti asam oleat, linoleat, dan linolenat juga menunjukkan efek antiinflamasi dan imunomodulator yang relevan untuk terapi penyakit metabolik, kardiovaskular, hingga neurodegeneratif (Arab *et al.*, 2022; Saini *et al.*, 2016). Asam lemak banyak ditemukan dalam bahan alam, baik dari sumber nabati maupun hewani. Efektivitas ekstraksi dua golongan senyawa ini dari bahan alam menjadi tantangan penting dalam praktik farmasi modern, khususnya dalam pengembangan produk alami yang berkualitas, aman, dan ramah lingkungan (Bourgou *et al.*, 2021).

Beberapa studi melaporkan selektivitas tinggi 2-MeTHF terhadap senyawa fenolik dan asam lemak, serta stabilitas senyawa yang lebih baik dibandingkan pelarut konvensional (Bourgou *et al.*, 2021; Cañadas *et al.*, 2021; Yara-Varon *et al.*, 2016). 2-MeTHF menawarkan sejumlah keunggulan dibanding pelarut konvensional dari aspek teknis, toksikologis, dan lingkungan. Dari sisi teknis, 2-MeTHF memiliki titik didih moderat (~80 °C), viskositas rendah, dan mampu melarutkan senyawa polar maupun nonpolar karena struktur sikliknya yang unik. Dalam studi ekstraksi, pelarut ini menunjukkan efisiensi tinggi dalam pelarutan senyawa fenolik maupun asam lemak, dengan tingkat selektivitas dan stabilitas produk yang lebih baik dibanding n-heksana atau etil asetat. Dari sisi keamanan, 2-MeTHF memiliki risiko toksik rendah dan dapat digunakan tanpa persyaratan pengujian toksikologi tambahan dalam kadar residu tertentu. Selain itu, pelarut ini memiliki potensi didaur ulang dan berasal dari sumber terbarukan, sehingga menjadikannya solusi yang sejalan dengan prinsip farmasi hijau dan keberlanjutan industri farmasi (Uzunlu *et al.*, 2023).

Studi yang secara khusus mengevaluasi aplikasi 2-MeTHF dalam bidang farmasi masih terbatas dan tersebar di berbagai disiplin ilmu seperti kimia hijau, bioteknologi, dan pangan. Kajian pustaka mengenai potensinya sebagai pelarut hijau untuk ekstraksi senyawa fenolik dan asam lemak dalam praktik farmasi berkelanjutan pun belum banyak dikembangkan. Studi ini memberikan kontribusi baru dengan merangkum bukti komparatif dari berbagai studi primer yang mengevaluasi performa 2-MeTHF dalam mengekstrak senyawa fenolik dan asam lemak, baik secara eksperimen maupun prediktif, sebagai dasar penerapan dalam praktik farmasi berkelanjutan. Dengan menggali literatur terkini dan membandingkan efektivitas 2-MeTHF terhadap pelarut konvensional maupun pelarut hijau lainnya dalam ekstraksi senyawa fenolik dan asam lemak, tinjauan ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan formulasi farmasi yang efisien, aman, dan ramah lingkungan.

2. METODE

Penelitian ini merupakan studi tinjauan pustaka dengan pendekatan naratif. Pendekatan ini dipilih karena memungkinkan peneliti menyusun, menilai, dan membandingkan hasil-hasil penelitian yang heterogen baik dari segi metodologi, jenis senyawa target, maupun pendekatan analisis, dengan tetap mempertahankan konteks tematik yang spesifik, yaitu penggunaan 2-MeTHF sebagai pelarut hijau dalam ekstraksi dan transformasi senyawa bioaktif untuk aplikasi farmasi. Tinjauan naratif dinilai tepat untuk mengeksplorasi isu yang masih berkembang dan belum memiliki sistematika kajian kuantitatif yang mapan, seperti 2-MeTHF dalam konteks farmasi hijau. Pencarian literatur menggunakan empat basis data ilmiah, yaitu Scopus, ScienceDirect, PubMed, dan Google Scholar. “2-methyltetrahydrofuran” digunakan sebagai kata kunci dalam penelusuran. Tahun publikasi dibatasi pada rentang tahun 2020 hingga 2025 dan tersedia dalam akses penuh. Kriteria inklusi dan eksklusi dijabarkan pada Tabel 1.

Pengumpulan data dilakukan secara manual dengan mengunduh dokumen dan membaca isi artikel secara menyeluruh. Aplikasi Mendeley digunakan untuk mendukung manajemen referensi dan pencatatan bibliografi. Sementara itu, analisis data dilakukan secara deskriptif dan kuantitatif, dengan menyusun temuan-temuan dari artikel dalam bentuk tabel ringkasan. Analisis mencakup karakteristik pelarut, efisiensi ekstraksi (misalnya *yield* dan selektivitas), prediksi solubilitas (jika tersedia), serta aspek toksikologi dan keberlanjutan. Komparasi dilakukan terhadap pelarut konvensional seperti n-heksana dan pelarut hijau lainnya seperti

CPME dan d-limonene. Melalui pendekatan ini, diharapkan diperoleh pemahaman yang mendalam mengenai posisi 2-MeTHF dalam spektrum pelarut farmasi, serta potensi aplikasinya dalam mendukung praktik farmasi hijau yang berkelanjutan.

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Pemilihan Artikel Kajian

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Artikel ditulis dalam bahasa Inggris.	Artikel ditulis dalam bahasa non-Inggris.
Fokus pada aplikasi 2-MeTHF dalam ekstraksi senyawa bioaktif.	Tidak menyebut atau hanya menyebut sekilas 2-MeTHF tanpa konteks aplikasi.
Mengandung data eksperimen primer atau ulasan mendalam yang relevan dengan farmasi.	Artikel bersifat spekulatif tanpa data, atau merupakan editorial/opini.
Berhubungan dengan senyawa fenolik atau asam lemak dalam konteks bioprospeksi.	Studi tentang pelarut yang digunakan untuk keperluan non-kesehatan (misalnya industri polimer, pelarut bahan bakar, atau sintesis non-farmasi).
Dapat diakses secara penuh (<i>full-text</i>).	Artikel tidak tersedia dalam akses penuh.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 117 artikel diperoleh dari hasil penelusuran awal. Setelah diseleksi berdasarkan judul dan abstrak, 45 artikel dinyatakan relevan untuk ditelaah lebih lanjut. Penerapan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian menghasilkan 17 artikel primer yang dikaji dalam penelitian ini. Hasil seleksi memberikan landasan bagi analisis mendalam yang disajikan selanjutnya.

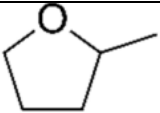
2-Metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) atau dikenal pula sebagai *2-methyloxolane* (2-MeOx), merupakan pelarut siklik berbasis biomassa yang semakin banyak digunakan sebagai alternatif pelarut hijau pengganti pelarut berbasis minyak bumi. Senyawa ini pertama kali diisolasi pada tahun 1906 dalam konteks penelitian sebagai turunan furfural yang ditemukan beberapa dekade sebelumnya. Pada masa itu, furfural tersedia dalam jumlah besar dan menjadi titik awal berbagai riset derivatif, termasuk 2-MeTHF. Meskipun telah digunakan sebagai medium reaksi di laboratorium sejak 1951, efisiensi produksi skala industri baru tercapai hampir satu abad kemudian. Minat terhadap 2-MeTHF dalam konteks ekstraksi bahan alam meningkat tajam sejak tahun 2012, terutama sebagai respons terhadap meningkatnya tuntutan akan pelarut yang lebih aman dan berkelanjutan dibanding pelarut petrokimia konvensional seperti n-heksana (Englezou *et al.*, 2020; Rapinel *et al.*, 2020).

Sementara itu, dari segi regulasi dan toksisitas, 2-MeTHF diklasifikasikan sebagai pelarut kelas 3 menurut pedoman ICH Q3C (ICH, 2020), yang menandakan tingkat toksisitas rendah. Bersama CPME yang termasuk pelarut kelas 2, senyawa ini dianggap sebagai “greener alternative” untuk pelarut organik volatil (VOC) (Lui *et al.*, 2024), dan direkomendasikan oleh ACS Green Chemistry Pharmaceutical Roundtable untuk digunakan dalam sintesis obat dan intermediatnya. 2-MeTHF memiliki keunggulan sebagai pelarut yang *biodegradable*, mudah didaur ulang, serta memiliki jejak lingkungan yang lebih ringan dibandingkan pelarut konvensional. Penilaian toksikologi awal juga menunjukkan bahwa 2-MeTHF memiliki profil yang mendukung penggunaannya dan tidak menunjukkan potensi mutagenik maupun genotoksik dalam paparan awal (Byrne *et al.*, 2017).

Secara industri, 2-MeTHF diproduksi dari limbah pertanian lignoselulosa seperti tongkol jagung, ampas tebu, dan jerami yang melimpah di wilayah seperti Tiongkok, Afrika Selatan, dan Republik Dominika. Jalur sintesis utamanya berasal dari furfural (FAL), yang mengalami dua tahap hidrogenasi berturut-turut menggunakan katalis Cu-Zn untuk menghasilkan 2-metilfuran. Senyawa ini kemudian diubah menjadi 2-MeTHF melalui hidrogenasi lanjutan dengan katalis nikel melalui distilasi. Jalur alternatif sintesis 2-MeTHF adalah melalui *levulinic acid* (LA) yang dilakukan melalui reaksi hidrogenasi dan dehidrasi bertahap, yang menghasilkan γ -valerolactone, dilanjutkan ke 1,4-pentanediol, lalu diubah menjadi 2-MeTHF melalui reaksi esterifikasi dalam kondisi asam (Rapinel *et al.*, 2020).

Salah satu pendekatan dalam mengevaluasi kelayakan 2-MeTHF sebagai pelarut hijau dalam praktik farmasi berkelanjutan adalah melalui perbandingan karakteristik fisikokimianya dengan pelarut konvensional yang lazim digunakan dalam ekstraksi senyawa aktif dari bahan alam. Pelarut berbasis minyak bumi, n-heksana, merupakan pelarut konvensional yang paling umum digunakan dan representatif, terutama sebagai pelarut dalam ekstraksi senyawa lipofilik seperti fenolik, asam lemak, minyak atsiri, dan beberapa metabolit sekunder lainnya (Sicaire *et al.*, 2015). Pada tabel 2, perbandingan profil fisikokimia 2-MeTHF dan n-heksana sebagaimana dilaporkan oleh Rapinel *et al.* (2020) dan Cañadas *et al.* (2021), menjadi langkah penting untuk menilai potensi transisi menuju pelarut hijau yang lebih aman dan berkelanjutan dalam praktik ekstraksi senyawa fenolik.

Tabel 2. Perbandingan Profil Fisikokimia 2-MeTHF dan n-Heksana

Parameter	2-MeTHF	n-Heksana	Relevansi
Struktur molekul			-
Rumus molekul	C ₅ H ₁₀ O	C ₆ H ₁₈	
Berat molekul (g mol ⁻¹)	86,13	86,18	
Densitas (25 °C, g cm ⁻³)	0,855	0,675	
Titik didih (°C)	80	69	Kemudahan pemisahan dengan distilasi
Titik nyala (°C)	-11,1	-23	Keselamatan penanganan
Kelarutan dalam air (25 °C g 100 mL ⁻¹)	4,1	0,001	Selektivitas senyawa
Indeks kelarutan Hansen (HSP)	$\delta d = 16,8$ $\delta p = 4,8$ $\delta h = 4,6$	$\delta d = 15,0$ $\delta p = 0,0$ $\delta h = 0,0$	
Solubilitas dalam air (20 °C; % _w)	1,10 ⁻³	14	
Viskositas (25 °C, cP)	0,60	0,31	Efisiensi waktu ekstraksi

Sumber: Cañadas *et al.* (2021); Rapinel *et al.* (2020)

Sebagai pelarut konvensional, n-heksana telah lama digunakan sebagai standar dalam proses ekstraksi senyawa lipofilik karena titik didihnya yang relatif rendah (69 °C), selektivitasnya yang tinggi terhadap lipid, serta biaya operasional yang rendah (Sicaire *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2018). Namun demikian, pelarut ini memiliki sejumlah keterbatasan, termasuk volatilitas tinggi, toksisitas terhadap sistem saraf pusat, serta asal bahan yang tidak terbarukan (Morón-Ortiz *et al.*, 2024). Sebagai alternatif, 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) menunjukkan keunggulan teknis yang kompetitif, seperti titik didih moderat (~80 °C) yang

mendukung efisiensi proses daur ulang, densitas ($0,855 \text{ g/cm}^3$) dan viskositas ($0,6 \text{ cP}$) yang mendekati n-heksana, serta titik nyala yang lebih tinggi ($-11,1 \text{ }^\circ\text{C}$ dibandingkan $-23 \text{ }^\circ\text{C}$ pada n-heksana), menjadikannya relatif lebih aman dalam aplikasi industri. Nilai log P sebesar 1,85 juga menunjukkan bahwa 2-MeTHF tetap memiliki kapasitas lipofilik yang cukup, meskipun lebih rendah dari n-heksana (log P 4,00), sehingga tetap relevan digunakan dalam ekstraksi senyawa lipofilik.

Selain keunggulan teknis, struktur kimia 2-MeTHF yang mengandung atom oksigen memberikan momen dipol sebesar 1,38 D, yang memungkinkan interaksi elektrostatik dengan senyawa polar (Rapinel *et al.*, 2020). Hal ini didukung oleh Parameter Kelarutan Hansen (HSP), di mana 2-MeTHF memiliki nilai $\delta H = 4,8$ dan $\delta P = 4,6$, memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen dan interaksi polar-nonpolar yang lebih luas. Sebaliknya, n-heksana yang memiliki $\delta H = \delta P = 0$ bersifat murni apolar dan terbatas dalam pelarutan senyawa polar (Cascant *et al.*, 2017). 2-MeTHF memperlihatkan afinitas lebih tinggi terhadap molekul dengan struktur kompleks, dibandingkan n-heksana yang lebih selektif terhadap senyawa nonpolar.

Tabel 3 menyajikan perbandingan efektivitas 2-MeTHF dengan pelarut konvensional dan pelarut hijau lain, seperti *cyclopentyl methyl ether* (CPME) dan d-limonene, dalam mengekstrak dua kelompok senyawa bioaktif yang memiliki peran penting dalam dunia farmasi, yakni senyawa fenolik dan asam lemak. Untuk kelompok senyawa fenolik, 2-MeTHF menunjukkan kinerja yang sangat kompetitif. Studi oleh Cañadas *et al.* (2021) melaporkan bahwa 2-MeTHF mampu mengekstraksi hingga 100% senyawa hidroksibenzoat dari matriks air, melampaui CPME (97,48%) dan jauh lebih tinggi dibandingkan d-limonene (15,29%). Pada senyawa hidroksisinamat, efisiensi ekstraksi 2-MeTHF juga tinggi (96,06%) dan sebanding dengan CPME (96,61%), tetapi tetap mengungguli d-limonene (72,96%). Efektivitas ini dapat dijelaskan oleh karakteristik fisikokimia 2-MeTHF, seperti polaritas sedang (log P = 1,85) dan momen dipol 1,38 D. Selain itu, struktur sikliknya juga memungkinkan penetrasi yang efisien ke dalam matriks tumbuhan.

Temuan serupa juga dilaporkan oleh Rapinel *et al.* (2020), yang menunjukkan bahwa dalam ekstraksi senyawa humulone dari hops, 2-MeTHF memberikan *yield* sebesar 16,6%, lebih tinggi dibandingkan n-heksana yang hanya mencapai 12,7%. Hasil ini menegaskan bahwa meskipun 2-MeTHF tidak seapolar n-heksana, 2-MeTHF tetap memiliki afinitas selektif terhadap senyawa fenolik tertentu, terutama yang memiliki komponen aromatik lipofilik. Claux *et al.* (2021) mengevaluasi performa 2-MeTHF dalam mengekstrak senyawa bioaktif dari residu *Punica granatum* (kulit delima), dan hasilnya menunjukkan bahwa 2-MeTHF memberikan *yield* total fenolik tertinggi (sekitar 44,8 mg GAE/g dw), lebih unggul dibandingkan etil asetat dan bahkan pelarut campuran seperti n-heksana:etanol. Senyawa fenolik dominan yang diekstrak antara lain punicalagin dan asam galat.

Sementara itu, untuk kelompok asam lemak, efektivitas 2-MeTHF juga terbukti kompetitif. Zheng *et al.* (2025) mengevaluasi efisiensi ekstraksi minyak dari biji *Actinostemma lobatum* menggunakan metode soxhlet. Hasil menunjukkan bahwa 2-MeTHF memberikan *yield* sebesar $29,77 \pm 0,48\%$, sedikit lebih tinggi daripada n-heksana ($28,12 \pm 0,10\%$). Selain kuantitas, kualitas ekstrak juga menunjukkan bahwa 2-MeTHF lebih mampu mempertahankan senyawa bioaktif minor seperti skualen, sterol, dan tokoferol. Hal ini semakin diperkuat oleh studi Bourgou *et al.* (2021), yang melaporkan *yield* ekstraksi minyak dari *Nigella sativa* sebesar 34% dengan 2-MeTHF, lebih tinggi dibandingkan n-heksana (29%) menggunakan metode

yang sama. Studi oleh Mkhonto & Chetty, (2021) pada ampas kopi menggunakan metode ekstraksi cair-cair juga menunjukkan bahwa 2-MeTHF memberikan hasil lebih baik (25,89%) dibandingkan n-heksana (17,31%). Hal tersebut sejalan dengan studi Smets *et al.*, (2021) yang menggunakan 2-MeTHF dalam ekstraksi *spent coffee grounds* untuk menilai kemampuannya terhadap lemak dan senyawa fenolik. Selain itu, 2-MeTHF juga mempertahankan kandungan antioksidan fenolik, sehingga mengindikasikan fleksibilitas 2-MeTHF dalam mengekstrak senyawa amfipatik dari bahan kompleks.

Hasil ekstraksi senyawa fenolik menggunakan 2-MeTHF relevan dalam formulasi sediaan topikal dan suplemen karena sifat antioksidan dan stabilitasnya yang tinggi. Senyawa fenolik diketahui berperan dalam perlindungan sel dari stres oksidatif dan inflamasi, menjadikannya kandidat potensial dalam pengembangan gel topikal atau krim dermatologis Rahman *et al.* (2022). Sementara itu, asam lemak hasil ekstraksi dengan 2-MeTHF, seperti asam oleat dan linoleat, memiliki kemampuan sebagai ko-surfaktan atau penstabil emulsi, dan dapat digunakan dalam sediaan emulsi oral maupun topikal (Sokol *et al.*, 2024). Beberapa senyawa bioaktif minor seperti skualen dan fitosterol yang berhasil dipertahankan selama ekstraksi juga menambah nilai fungsional dari hasil akhir, terutama dalam produk farmasi yang berbasis bahan alam.

Tabel 4 menyajikan prediksi kelarutan senyawa bioaktif menggunakan model *Conductor-like Screening Model for Real Solvents* (COSMO-RS), dengan fokus pada potensi 2-MeTHF sebagai pelarut hijau alternatif dalam ekstraksi farmasi. Berbeda dengan metode eksperimental yang memerlukan waktu dan sumber daya besar, COSMO-RS memungkinkan evaluasi kelarutan secara teoretis berdasarkan properti fisikokimia molekul, khususnya distribusi muatan permukaan (σ -surface) dan profil polaritasnya (σ -profile). Model ini mampu memprediksi sejauh mana suatu pelarut dapat melarutkan senyawa target seperti humulone, tokoferol, dan polifenol sekaligus memberikan gambaran molekuler interaksi pelarut-solut. Prediksi ini penting untuk mengurangi pendekatan *trial and error* dalam proses optimasi, sekaligus memperkuat landasan ilmiah pemilihan pelarut dalam aplikasi industri farmasi yang efisien dan berkelanjutan.

Dalam COSMO-RS, kelarutan absolut dinyatakan dalam bentuk logaritmik ($xsolub$), dengan nilai yang lebih mendekati nol atau positif mengindikasikan kemampuan pelarut yang lebih baik dalam melarutkan solut. Studi oleh Rapinel *et al.* (2020) menunjukkan bahwa nilai prediksi kelarutan humulone dalam 2-MeTHF pada 25 °C adalah -1,210, jauh lebih baik dibandingkan n-heksana (-6,509). Demikian pula, untuk lupulone, 2-MeTHF menunjukkan nilai $xsolub$ sebesar -0,580, lebih tinggi dibandingkan n-heksana (-0,839). Hasil ini menunjukkan bahwa 2-MeTHF memiliki selektivitas yang baik terhadap senyawa hops yang kompleks. Sicaire *et al.* (2015) melaporkan bahwa pada suhu 55 °C, 2-MeTHF memiliki nilai $xsolub = 0$, serupa dengan pelarut hijau lain seperti d-limonene. Sementara itu, n-heksana menunjukkan kelarutan yang lebih rendah, dengan nilai -0,159 untuk α -tokoferol dan -0,1363 untuk γ -tokoferol. Lebih lanjut, Trad *et al.* (2023) melaporkan hasil prediksi $xsolub$ untuk polifenol total dari *Sesamum indicum* L., yang menunjukkan bahwa 2-MeTHF dan CPME memiliki nilai kelarutan teoritis lebih baik ($xsolub = 0$) dibandingkan n-heksana (-0,8017). Dengan demikian, selain data empiris, prediksi kelarutan melalui model COSMO-RS juga menunjukkan performa 2-MeTHF yang unggul karena struktur molekulnya yang seimbang antara sifat lipofilik dan polar.

Tabel 3. Perbandingan Efektivitas 2-MeTHF dengan Pelarut Pembanding dalam Ekstraksi Senyawa Fenolik dan Asam Lemak

Senyawa Target	Sumber	Metode Ekstraksi	Hasil Ekstraksi dengan 2-MeTHF	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Hijau Lain	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Konvensional	Ref
<i>Hydroxybenzoic acids</i>	<i>Aqueous matrix</i> (tidak disebutkan secara rinci)	Ekstraksi cair-cair	100%	15.29 ± 1.32% (d-limonene) 97,48 ± 0,14 (CPME)	-	(Cañadas <i>et al.</i> , 2021)
<i>Hydroxycinnamic acids</i>			96,06 ± 0,08%	72.96 ± 0.36% (d-limonene) 96,61 ± 0,15% (CPME)	-	
Humulone dan Lupulone	Humulus lupulus	Maserasi (2 jam) dengan reflux dan Soxhlet (6 jam)	16,6% (Maserasi) 20,2% (Soxhlet)	-	12,7% (Maserasi) 17,9% (Soxhlet) (Heksana)	(Rapinel, Chemat, <i>et al.</i> , 2020)
α-tokoferol	Minyak lobak	Soxhlet (8 jam)	277 ± 28 mg/kg	-	292 ± 10 mg/kg (Heksana)	(Sicaire <i>et al.</i> , 2015)
γ-tokoferol			443 ± 13 mg/kg	-	488 ± 10 mg/kg (Heksana)	
Lutein	<i>Chlorella sorokiniana</i>	UAE	2841,39 µg/g	-	2967,73 µg/g (Metanol)	(Morón-Ortiz <i>et al.</i> , 2024)
Tokoferol total	<i>Nigella sativa</i> L.	Soxhlet	400,7 ± 6,4 mg/kg	-	307,7 ± 7,1 mg/kg (Heksana)	(Bourgou <i>et al.</i> , 2021)

Lanjutan Tabel 3. Perbandingan Efektivitas 2-MeTHF dengan Pelarut Pembanding dalam Ekstraksi Senyawa Fenolik dan Asam Lemak

Senyawa Target	Sumber	Metode Ekstraksi	Hasil Ekstraksi dengan 2-MeTHF	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Hijau Lain	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Konvensional	Ref
Polifenol total	<i>Olive mill wastewaters</i>	Ekstraksi cair-cair	250,5 mg GAE.L ⁻¹	219,4 mg GAE.L ⁻¹ (CPME)	421,3 mg GAE.L ⁻¹ (Etil asetat)	(Pareja-Sánchez <i>et al.</i> , 2025)
Asam lemak total	<i>A. lobatum</i> kernel	Soxhlet (4 jam)	29,77 ± 0,48%	-	28,12 ± 0,10% (Heksana)	(Zheng <i>et al.</i> , 2025)
Fenol total	<i>Sesamum indicum</i> L.	Ekstraksi cair-cair	54,91%	58,82% (CPME)	50,84% (Heksana)	(Trad <i>et al.</i> , 2023)
Tokoferol total						
Asam lemak total	<i>Spent coffee grounds</i> (SCG)	Ekstraksi cair-cair	25,89%	-	17,31% (Heksana)	(Mkhonto & Chetty, 2021)
Asam lemak total	Biji murbei	Soxhlet	76,7 ± 0,6%	-	77,8 ± 0,2% (Etil asetat) 77,3 ± 0,4% (Heksana)	(Fadda <i>et al.</i> , 2023)
Glikolipid	<i>Nannochloropsis gaditana</i>	PLE (120 °C)	33,11% (2-MeTHF:etanol)	-	42,99% (Etanol) 34,81% (Heksana:Etanol)	(Cristina & Señor, 2021)
Asam lemak dan turunannya	Microalgae <i>Chlorella vulgaris</i>	Soxhlet (8 jam)	9,2 ± 0,1%	-	14,5 ± 0,1% (Heksana)	(Smets <i>et al.</i> , 2021)
Asam lemak total	<i>Glycine max</i>	Soxhlet dan ekstraksi bertingkat	17,4%	-	16,5% (Heksana)	(Claux <i>et al.</i> , 2021)

Lanjutan Tabel 3. Perbandingan Efektivitas 2-MeTHF dengan Pelarut Pembanding dalam Ekstraksi Senyawa Fenolik dan Asam Lemak

Senyawa Target	Sumber	Metode Ekstraksi	Hasil Ekstraksi dengan 2-MeTHF	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Hijau Lain	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Konvensional	Ref
α - tokoferol	Ampas buah zaitun	Soxhlet	234 mg/kg	-	288 mg/kg	(Cravotto <i>et al.</i> , 2022)
β - tokoferol			3 mg/kg	-	4 mg/kg	
α - tokotrienol			< 2 mg/kg	-	< 2mg /kg	
β - tokotrienol			< 2 mg/kg	-	< 2 mg /kg	
Asam lemak			15,68 $\pm$ 1,69	-	13,87 $\pm$ 0,50 (Heksana)	
Asam lemak total	Minyak biji carvi	Soxhlet (6 jam)	16%	-	13% (Heksana)	(Bourgou <i>et al.</i> , 2020)
Total polifenol			9,31 mg GAE/g minyak	-	5,95 mg/g minyak (Heksana)	

Satuan hasil ekstraksi disesuaikan dengan format dalam referensi aslinya. Beberapa dinyatakan dalam % *yield*, mg/kg, atau mg/100 g bahan kering.

Tabel 4. Perbandingan Prediksi Solubilitas Senyawa Fenolik dan Asam Lemak dalam 2-MeTHF dengan Pelarut Pembanding

Senyawa Target	Sumber	Prediksi Solubilitas dengan COSMO-RS	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Hijau Lain	Hasil Ekstraksi dengan Pelarut Konvensional	Ref
Humulone	Humulus lupulus	-1,210 (25 °C)	-	-6.509 (Heksana, 25 °C)	(Rapinel <i>et al.</i> , 2020)
Lupulone		-0,580 (25 °C)		-0,839 (Heksana, 25 °C)	
α - tokoferol	Minyak lobak	0 (55 °C)	0 (d-limone, 55 °C)	-0,159 (Heksana, 55 °C)	(Sicaire <i>et al.</i> , 2015)
γ - tokoferol		0 (55 °C)	0 (d-limone, 55 °C)	-0,1363 (Heksana, 55 °C)	
Total fenol	<i>Sesamum indicum</i> L.	0 (25 °C)	0 (CPME, 25 °C)	-0,8017 (Heksana, 25 °C)	(Trad <i>et al.</i> , 2023)
Hydroxytyrosol	Ampas buah zaitun	0 (25 °C)	-	-5,64 (Heksana, 25 °C)	(Cravotto <i>et al.</i> , 2022)
Tyrosol			-	-4,93 (Heksana, 25 °C)	
Asam caffeic dan Asam p-Coumaric			-	-7,59 (Asam caffeic) -6,94 (Asam p-Coumaric) (Heksana, 25 °C)	

Secara keseluruhan, 2-MeTHF terbukti sebagai pelarut hijau yang efektif untuk ekstraksi senyawa fenolik dan asam lemak, serta kemampuan mempertahankan komponen minor bernilai farmakologis. Untuk memudahkan perbandingan antar analit dengan satuan hasil ekstraksi yang berbeda, efisiensi ekstraksi dinormalisasi dengan menetapkan nilai *yield* tertinggi dari setiap analit sebagai 100%, kemudian pelarut lainnya disesuaikan secara proporsional. Pendekatan ini memungkinkan penilaian relatif terhadap kinerja 2-MeTHF. Diagram visualisasi disertakan sebagai bahan pendukung dalam suplemen (gambar suplemen 1 dan 2). Meskipun hasil ekstraksi 2-MeTHF tidak selalu lebih tinggi dari pelarut konvensional, secara umum pelarut ini menunjukkan performa yang kompetitif, terutama ketika mempertimbangkan aspek keberlanjutan dan keamanan pelarut dalam konteks farmasi. Sayangnya, sebagian besar studi tidak melaporkan stabilitas senyawa pasca ekstraksi atau potensi degradasi selama pemanasan, yang dapat memengaruhi kualitas akhir bahan aktif.

Selain efektivitasnya dalam mengekstrak fenolik dan asam lemak, sejumlah studi juga menunjukkan bahwa 2-MeTHF memiliki potensi yang lebih luas dalam aplikasi ekstraksi senyawa lipofilik bernilai tinggi dan sistem yang berorientasi pada keberlanjutan. Penelitian oleh Buchweitz *et al.*, (2025) memperluas potensi aplikasi 2-MeTHF sebagai pelarut hijau dengan mengevaluasinya dalam sistem ekstraksi bifasik untuk memperoleh senyawa β -karoten. Studi ini menggunakan biomassa basah dari *Rhodospiridium toruloides* dan menguji kombinasi pelarut berbasis bio seperti 2-MeTHF + etanol + air dan 2-MeTHF + 1-butanol + air, serta CPME sebagai pembanding. Hasil menunjukkan bahwa β -karoten lebih larut dan lebih efisien diekstraksi menggunakan sistem berbasis 2-MeTHF, dengan *yield* tertinggi mencapai 0,06 mg/mg DCW. Meskipun total *yield* lipid berkisar serupa di semua sistem (0,20-0,25 g/g DCW), konsumsi pelarut dan efisiensi keseluruhan lebih baik dalam sistem 2-MeTHF. Hal ini juga diperkuat dalam penelitian Elena *et al.* (2023), yang menunjukkan bahwa dalam ekstraksi ampas sea buckthorn, 2-MeTHF memiliki efisiensi yang sebanding dengan campuran pelarut organik (etil asetat:metanol:eter petroleum 1:1:1) untuk ekstraksi β -karoten (13,69 $\pm$ 2 mg/kg vs 16,79 $\pm$ 1,3 mg/kg).

2-MeTHF juga menunjukkan keunggulan praktis dalam konteks industri. Cañadas *et al.* (2021) mengevaluasi potensi daur ulang 2-MeTHF dalam proses ekstraksi senyawa fenolik, khususnya asam p-hidroksibenzoat (HA) dan asam p-kumarat (pCA), sebagai indikator keberlanjutan pelarut. Prosedur dilakukan dalam tiga siklus ekstraksi di mana 2-MeTHF digunakan untuk mengekstrak senyawa dari larutan air, kemudian dimurnikan kembali melalui proses *back-extraction* menggunakan NaOH 0,1 M. Hasilnya menunjukkan bahwa efisiensi ekstraksi tetap tinggi sepanjang siklus, yakni 97,43-98,56% untuk HA dan 96,97-100,00% untuk pCA (RSD < 0,31%), menunjukkan bahwa 2-MeTHF dapat digunakan kembali tanpa kehilangan performa. Dukungan terhadap keberlanjutan pelarut ini juga diperkuat oleh Pareja-Sánchez *et al.* (2025), yang mengevaluasi ekstraksi senyawa fenolik dari limbah cair pabrik minyak zaitun menggunakan 2-MeTHF dan CPME. Hasilnya menunjukkan bahwa kedua pelarut berbasis biomassa ini dapat menggantikan etil asetat dengan tetap mempertahankan efisiensi ekstraksi yang tinggi, sekaligus mengurangi beban pencemaran dan potensi bahaya dari pelarut petrokimia.

Dari sisi teknis dan praktis, studi oleh Englezou *et al.* (2020) menunjukkan 2-MeTHF memiliki titik larut kritis yang rendah terhadap air. Hal tersebut dapat meminimalkan risiko inisiasi hidrolitik dalam reaksi, contohnya seperti polimerisasi siklik. Hal ini menjadi

keuntungan tersendiri dalam sintesis reaksi organik dan biopolimer. Selain itu, biaya 2-MeTHF pada skala laboratorium saat ini sebanding dengan pelarut konvensional, dan diperkirakan akan menurun seiring peningkatan produksi skala industri. Karakteristik fisik ini, dikombinasikan dengan kemampuannya untuk didaur ulang dan asal-usulnya dari biomassa terbarukan, menjadikan 2-MeTHF pelarut yang menarik tidak hanya untuk ekstraksi senyawa bioaktif, tetapi juga untuk berbagai aplikasi reaksi dalam industri farmasi yang membutuhkan efisiensi, keamanan, dan keberlanjutan.

4. KESIMPULAN

Kajian ini menunjukkan bahwa 2-MeTHF merupakan pelarut hijau yang sangat potensial untuk mengekstraksi senyawa fenolik dan asam lemak, dengan performa yang setara atau lebih baik dibandingkan pelarut konvensional seperti n-heksana serta pelarut hijau lain seperti CPME dan d-limonene. Keunggulan ini didukung oleh bukti berupa *yield* yang tinggi serta kemampuan mempertahankan komponen bioaktif minor, dan diperkuat oleh prediksi kelarutan menggunakan model COSMO-RS. Sumbernya yang berbasis biomassa terbarukan, biodegradabilitas tinggi, toksisitas rendah, dan potensi daur ulang menjadikan 2-MeTHF relevan untuk pengembangan formulasi farmasi yang efisien, aman, dan ramah lingkungan. Ke depannya, penggunaan 2-MeTHF perlu dikembangkan sehingga tidak hanya digunakan pada proses ekstraksi, tetapi juga dalam transformasi senyawa aktif dan formulasi akhir sediaan obat.

SARAN

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, terutama karena sebagian besar data yang dianalisis belum secara menyeluruh mengevaluasi stabilitas senyawa pasca ekstraksi maupun profil bioaktivitasnya setelah menggunakan 2-MeTHF. Meski demikian, pendekatan naratif yang digunakan mampu merangkum data komparatif dari sisi teknis, toksikologis, dan keberlanjutan, serta didukung oleh analisis prediktif berbasis COSMO-RS. Studi lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi stabilitas senyawa pasca ekstraksi dengan 2-MeTHF, optimalisasi proses dalam skala industri, serta pengaruhnya terhadap bioaktivitas formulasi sediaan farmasi akhir. Selain itu, penting pula dilakukan validasi aplikatif pada berbagai bentuk sediaan farmasi dan analisis kelayakan ekonomi untuk memperkuat posisi 2-MeTHF sebagai pelarut hijau yang layak diterapkan secara luas.

SUPLEMEN

Suplemen dapat diakses pada [file ini](#).

DAFTAR PUSTAKA

- Arab, R., Casal, S., Pinho, T., Cruz, R., Freidja, M. L., Lorenzo, J. M., Hano, C., Madani, K., & Boulekbache-Makhlouf, L. Effects of seed roasting temperature on sesame oil fatty acid composition, lignan, sterol and tocopherol contents, oxidative stability and antioxidant potential for food applications. *Molecules*, 27: 4508.
- Armenta, S., Esteve-Turrillas, F. A., Garrigues, S., & de la Guardia, M. (2022). Alternative green solvents in sample preparation. *Green Analytical Chemistry*, 1, 100007.
- Bourgou, S., Bettaieb Rebey, I., Dakhlaoui, S., Msaada, K., Saidani Tounsi, M., Ksouri, R., Fauconnier, M. L., & Hamrouni-Sellami, I. (2020). Green extraction of oil from Carum

- carvi seeds using bio-based solvent and supercritical fluid: Evaluation of its antioxidant and anti-inflammatory activities. *Phytochemical Analysis*, 31(1): 37-45. <https://doi.org/10.1002/pca.2864>
- Bourgou, S., Rebey, I. B., Kaab, S. Ben, Hammami, M., Dakhlaoui, S., Sawsen, S., Msaada, K., Isoda, H., Ksouri, R., & Fauconnier, M. L. (2021). Green solvent to substitute hexane for bioactive lipids extraction from black cumin and basil seeds. *Foods*, 10(7): 1-15. <https://doi.org/10.3390/foods10071493>
- Buchweitz, V., Dauti, K., Alhadid, A., & Minceva, M. (2025). Evaluation of Green and Biobased Solvent Systems for the Extraction of β -Carotene and Lipids from *Rhodospiridium toruloides*. *ACS Omega*, 10(4): 4132-4142. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c10851>
- Byrne, F., Jin, S., Sherwood, J., McElroy, C. R., Farmer, T. J., Clark, J. H., & Hunt, A. J. (2017). Solvents from Waste. *F. Jérôme et R. Luque (Édit.), Bio-Based Solvents*, 49-82.
- Cañadas, R., González-Miquel, M., González, E. J., Díaz, I., & Rodríguez, M. (2021). Evaluation of bio-based solvents for phenolic acids extraction from aqueous matrices. *Journal of Molecular Liquids*, 338. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116930>
- Cascant, M. M., Breil, C., Garrigues, S., de la Guardia, M., Fabiano-Tixier, A. S., & Chemat, F. (2017). A green analytical chemistry approach for lipid extraction: computation methods in the selection of green solvents as alternative to hexane. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(14): 3527-3539. <https://doi.org/10.1007/s00216-017-0323-9>
- Claux, O., Rapinel, V., Goupy, P., Patouillard, N., Vian, M. A., Jacques, L., & Chemat, F. (2021). Dry and Aqueous 2-Methyloxolane as Green Solvents for Simultaneous Production of Soybean Oil and Defatted Meal. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 9(21): 7211-7223. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c09252>
- Cravotto, C., Fabiano-Tixier, A. S., Claux, O., Rapinel, V., Tomao, V., Stathopoulos, P., Skaltsounis, A. L., Tabasso, S., Jacques, L., & Chemat, F. (2022). Higher Yield and Polyphenol Content in Olive Pomace Extracts Using 2-Methyloxolane as Bio-Based Solvent. *Foods*, 11(9): <https://doi.org/10.3390/foods11091357>
- Cristina-Elena, G., Bunea, A., Rugină, D., & Pinte, A. (2023). Green Extraction of Carotenoids from Sea Buckthorn Pomace-the Effect of Solvent and Extraction Method. *ProEnvironment*, 16: 41-50.
- Cristina, & Señor, F. J. (2021). Biobased Solvents for Pressurized Liquid Extraction of. *Marine Drugs*, 19(107): 2-14.
- Englezou, G., Kortsens, K., Pacheco, A. A. C., Cavanagh, R., Lentz, J. C., Krumins, E., Sanders-Velez, C., Howdle, S. M., Nedoma, A. J., & Taresco, V. (2020). 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF) as a versatile green solvent for the synthesis of amphiphilic copolymers via ROP, FRP, and RAFT tandem polymerizations. *Journal of Polymer Science*, 58(11): 1571-1581. <https://doi.org/10.1002/pol.20200183>
- Fadda, A., Montoro, P., D'Urso, G., Ravasio, N., Zaccheria, F., & Sanna, D. (2023). Sustainable Extraction Methods Affect Metabolomics and Oxidative Stability of Myrtle Seed Oils Obtained from Myrtle Liqueur By-Products: An Electron Paramagnetic Resonance and Mass Spectrometry Approach. *Antioxidants*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/antiox12010154>
- Gandarias, I., García-Fernández, S., Obregón, I., Agirrezabal-Telleria, I., & Arias, P. L. (2018). Production of 2-methylfuran from biomass through an integrated biorefinery approach. *Fuel Processing Technology*, 178(2018): 336-343. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2018.05.037>

- Kerkel, F., Markiewicz, M., Stolte, S., Müller, E., & Kunz, W. (2021). The green platform molecule gamma-valerolactone-ecotoxicity, biodegradability, solvent properties, and potential applications. *Green Chemistry*, 23(8): 2962-2976. [10.1039/d0gc04353b](https://doi.org/10.1039/d0gc04353b)
- Lui, Y. W., Tsang, S. H., Chan, T. H., Chan, K. H., Lee, Y. H., Man, H. F., & Lui, M. Y. (2024). Hydrothermal liquefaction of different waste biomass using green solvent 2-methyltetrahydrofuran as extractant and co-solvent. *RSC Sustainability*, 2(9): 2589-2597. <https://doi.org/10.1039/d4su00259h>
- Mahardani, O. T., & Yuanita, L. (2021). Efek metode pengolahan dan penyimpanan terhadap kadar senyawa fenolik dan aktivitas antioksidan. *Unesa Journal of Chemistry*, 10(1): 64-78.
- Mkhonto, B., & Chetty, M. (2021). 2-Methyltetrahydrofuran as a Potential Green Solvent for Lipids Extraction from Spent Coffee Grounds for Fuel Grade Hydrocarbons Production. *Chemical Engineering Transactions*, 89(November): 409-414. <https://doi.org/10.3303/CET2189069>
- Morón-Ortiz, Á., Mapelli-Brahm, P., León-Vaz, A., Benitez-González, A. M., León, R., & Meléndez-Martínez, A. J. (2024). Ultrasound-assisted extraction of carotenoids from phytoene-accumulating *Chlorella sorokiniana* microalgae: Effect of milling and performance of the green biosolvents 2-methyltetrahydrofuran and ethyl lactate. *Food Chemistry*, 434(May 2023): <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137437>
- Palos-Hernández, A., González-Paramás, A. M., & Santos-Buelga, C. (2025). Latest Advances in Green Extraction of Polyphenols from Plants, Foods and Food By-Products. *Molecules*, 30(1): 1-28. <https://doi.org/10.3390/molecules30010055>
- Pareja-Sánchez, E., García-Moreno, A. J., Martínez-García, M., Pérez-Colodrero, L., García-Zapata, L., & García-Ruiz, R. (2025). Bio-based solvents for polyphenol recovery: Transforming olive mill wastewater into high-value resources. *Journal of Water Process Engineering*, 71(January). <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2025.107238>
- Rahman, M., Rahaman, S., Islam, R., Rahman, F., Mithi, F. M., Alqahtani, T., Almikhlaifi, M. A., Alghamdi, S. Q., Alruwaili, A. S., Hossain, S., Ahmed, M., Das, R., Emran, T. Bin, & Uddin, S. (2022). Role of Phenolic Compounds in Human Disease : Current. *Molecules*, 27(233): 1-36.
- Rapinel, V., Chemat, A., Santerre, C., Belay, J., Hanaei, F., Vallet, N., Jacques, L., & Fabiano-Tixier, A. S. (2020). 2-Methyloxolane As a Bio-Based Solvent for Green Extraction of Aromas From Hops (*Humulus Lupulus* L.). *Molecules*, 25(7): <https://doi.org/10.3390/molecules25071727>
- Rapinel, V., Claux, O., Abert-Vian, M., McAlinden, C., Bartier, M., Patouillard, N., Jacques, L., & Chemat, F. (2020). 2-methyloxolane (2-MeOx) as sustainable lipophilic solvent to substitute hexane for green extraction of natural products. Properties, applications, and perspectives. *Molecules*, 25(15). <https://doi.org/10.3390/molecules25153417>
- Saini, R. K. & Keum, Y. S. 2016. Tocopherols and tocotrienols in plants and their products: A review on methods of extraction, chromatographic separation, and detection. *Food Res. Int*, 82: 59-70.
- Sicaire, A. G., Vian, M., Fine, F., Joffre, F., Carré, P., Tostain, S., & Chemat, F. (2015). Alternative bio-based solvents for extraction of fat and oils: Solubility prediction, global yield, extraction kinetics, chemical composition and cost of manufacturing. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4): 8430-8453. <https://doi.org/10.3390/ijms16048430>
- Smets, R., Goos, P., Claes, J., & Van Der Borght, M. (2021). Optimisation of the lipid extraction of fresh black soldier fly larvae (*Hermetia illucens*) with 2-methyltetrahydrofuran by response surface methodology. *Separation and Purification*

- Technology*, 258: 118040. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.118040>
- Sokol, M. B., Sokhraneva, V. A., Groza, N. V., Mollaeva, M. R., Yabbarov, N. G., Chirkina, M. V., Trufanova, A. A., Popenko, V. I., & Nikolskaya, E. D. (2024). Thymol-Modified Oleic and Linoleic Acids Encapsulated in Polymeric Nanoparticles: Enhanced Bioactivity, Stability, and Biomedical Potential. *Polymers*, 16(1): <https://doi.org/10.3390/polym16010072>
- Srivastava, P., Wal, A., Chaturvedi, V., Wal, P., Srivastava, A., & Sachan, A. Y. P. (2022). Sustainability in pharmaceuticals: an in-depth look at the green pharmacy principles. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 29(4): 1304-1325. Doi: 10.53555/jptcp.v29i04.4373
- Trad, S., Chaabani, E., Aidi Wannes, W., Dakhlaoui, S., Nait Mohamed, S., Khammehsi, S., Hammami, M., Bourgou, S., Saidani Tounsi, M., Fabiano-Tixier, A. S., & Bettaieb Rebey, I. (2023). Quality of Edible Sesame Oil as Obtained by Green Solvents: In Silico versus Experimental Screening Approaches. *Foods*, 12(17): 1-17. <https://doi.org/10.3390/foods12173263>
- Uzunlu, N., Pongrácz, P., Kollár, L., & Takács, A. (2023). Alkyl Levulinates and 2-Methyltetrahydrofuran: Possible Biomass-Based Solvents in Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation. *Molecules*, 28(1). <https://doi.org/10.3390/molecules28010442>
- Vovers, J., Smith, K. H., & Stevens, G. W. (2017). Bio-based molecular solvents In The application of green solvents in separation processes. 91-110. *Elsevier*.
- Yara-Varon, E., Fabiano-Tixier, A. S., Balcells, M., Canela-Garayoa, R., Bily, A., & Chemat, F. (2016). Is it possible to substitute hexane with green solvents for extraction of carotenoids? A theoretical versus experimental solubility study. *RSC advances*, 6(33): 27750-27759. 10.1039/c6ra03016e
- Zhang, X., Zhang, F., Kung, H. Te, Shi, P., Yushanjiang, A., & Zhu, S. (2018). Estimation of the fe and cu contents of the surface water in the ebinur lake basin based on libs and a machine learning algorithm. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11): <https://doi.org/10.3390/ijerph15112390>
- Zheng, L., Guo, H., Song, H., Yu, M., Xie, M., Korma, S. A., & Zhang, T. (2025). Sustainable Extraction of *Actinostemma lobatum* Kernel Oil by 2-Methyltetrahydrofuran: A Comparative Study on Physicochemical Properties and Bioactive Compounds Against Petro-Sourced Solvents. *Foods*, 14(10): 1682.