

SYNTHESIS OF 3,4-DIMETHOXY ISOAMYL CINNAMIC AS THE SUNSCREEN COMPOUND FROM CLOVE OIL AND FUSEL OIL

Sintesis Senyawa Tabir Surya 3,4-dimetoksi Isoamil Sinamat dari Bahan Dasar Minyak Cengkeh dan Minyak Fusel

Tutik Dwi Wahyuningsih, Tri Joko Raharjo, Iqmal Tahir
Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Gadjah Mada University, Yogyakarta

Sri Noegrohati
Faculty of Pharmacys, Gadjah Mada University, Yogyakarta

ABSTRACT

Synthesis of sunscreen compound 3,4-dimethoxy isoamyl cinnamic from clove oil and fusel oil has been done. The majoring component of clove oil that is eugenol has been isolated, followed with several chemical processes i.e. isomerization into isoeugenol, oxidation of the product to change into vanillin, then modification vanillin into veratraldehyde. From the fusel oil, we isolate isoamyl alcohol and modified by acetylation into isoamyl acetic. The final product could be produce by Claisen's condensation of isoamyl acetic and veratraldehyde to give 3,4-dimethoxy isoamyl cinnamic. All of the processes are followed with structure characterization using GC, IR, GC-MS and ¹H-NMR spectroscopy. The result shown that compound has 46.98% purity and potent as the UV-B sunscreen's type ($\lambda_{max} = 313 \text{ nm}$). In-vitro sunscreen's activity of the compound was tested by UV-Vis spectrophotometry and resulting a maximum Sun Protection Factor value ($SPF_{in-vitro}$) at low concentration, 10.25 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords: UV absorber, sunscreen, clove oil, cinnamic ester.

PENDAHULUAN

Dewasa ini kebutuhan bahan dasar kosmetika dan kesehatan bagi manusia semakin beragam. Salah satunya adalah bahan kimia tertentu yang diketahui memiliki karakteristik mampu untuk menyerap sinar ultraviolet (UV) dari sinar matahari dan digunakan pada campuran pelindung kulit manusia. Bahan tersebut dikenal dengan istilah senyawa tabir surya (*sunscreen*).

Sinar UV diketahui memiliki potensi bahaya terhadap kulit manusia dan berdasarkan efek kesehatannya maka sinar UV dibedakan menjadi 3 golongan yakni UV-A (315 - 400 nm), UV-B (290 - 315 nm) and UV-C (100 - 290 nm) [1]. Sinar UV-A akan berakibat perubahan warna kulit menjadi coklat kemerahan, sinar UV-B akan menyebabkan terbakar sel-sel kulit (eritema), sedangkan sinar UV-C menyerang daerah germicidal yang

dapat menyebabkan terjadinya kanker kulit [2]. Berdasarkan serapan daerah sinar UV yang dimiliki suatu senyawa tabir surya maka penggolongan senyawa tabir surya juga dikelompokkan menjadi senyawa tabir surya UV-A, UV-B dan UV-C.

Contoh senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai senyawa tabir surya adalah p-amino benzoic acid (PABA), oktil salisilat, oktil sinamat, antranilat dan benzofenon [3]. Senyawa oktil sinamat saat ini cukup populer dalam industri kosmetika karena memiliki aktivitas perlindungan yang tinggi dan tidak memiliki efek samping [4]. Senyawa turunan alkil sinamat lain diharapkan juga dapat menyerupai sifat dari oktil sinamat tersebut.

Reaksi pembentukan ester sinamat diketahui dapat dilakukan melalui proses kondensasi antara suatu benzaldehid dan alkil asetat. Salah satu proses yang relatif mudah dan

menghasilkan rendemen tinggi adalah proses kondensasi Claisen yang pertama kali dilakukan oleh Claisen dan Reformatsky untuk pembuatan etil sinamat dari benzaldehid dan etil asetat dengan bantuan logam natrium [5]. Untuk itu proses ini dapat dipilih untuk pembuatan alkil sinamat lainnya dari bahan dasar suatu turunan benzaldehid dan dengan alkil asetat.

Pada sisi lain, riset di Indonesia perlu dilakukan dengan mengoptimalkan pemakaian berbagai bahan alam yang tersedia. Indonesia dikenal sebagai penghasil minyak cengkeh [6] dan juga penghasil gula tebu dimana hasil samping proses pengolahan tetes tebu akan menghasilkan minyak fusel [7]. Pemanfaatan kedua bahan tersebut perlu dikaji terus menerus dan pada penelitian ini akan digunakan sebagai bahan dasar pembuatan senyawa tabir surya.

Minyak cengkeh banyak mengandung eugenol dan berbagai penelitian telah banyak dilakukan tentang modifikasi eugenol ini menjadi berbagai jenis aldehid. Contoh senyawa aldehid yang dapat diperoleh dari bahan eugenol ini antara lain adalah vanillin dan veratraldehid. Sementara itu, komponen isoamil alkohol pada minyak fusel cukup potensial untuk dimanfaatkan sebagai bahan dasar berbagai produk turunan yang membutuhkan rantai isoamil. Biasanya isoamil alkohol ini disiapkan dalam bentuk isoamil asetat melalui proses esterifikasi terlebih dahulu sebelum digunakan pada proses-proses sintesis berikutnya. Berdasarkan bahan isoamil asetat dan veratraldehid maka diharapkan dapat dilakukan proses sintesis senyawa 3,4-dimetoksi isoamil sinamat. Skema reaksi pembentukan senyawa tersebut digambarkan pada gambar 1.

Gambar 1. Skema reaksi pembentukan 3,4-dimetoksi isoamil sinamat

METODOLOGI

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak daun cengkeh, minyak fusel yang merupakan hasil samping dari P.G. Madukismo, asam asetat glasial, asam sulfat pekat, natrium hidroksida, natrium bikarbonat, natrium bisulfit, logam Na, tersier-butoksida (tert-BuOK), benzaldehida, dimetilsulfat, nitrobenzena, dietilen glikol, petroleum eter, dietileter, dimetilsulfoksida, ksilena dan natrium sulfat anhidrous (semua pereaksi dan pelarut adalah *reagent grade* dari Merck)

Alat

Alat-alat yang diperlukan pada penelitian ini antara lain adalah : Satu set alat distilasi sederhana dan distilasi fraksinasi pengurangan tekanan, satu set alat refluks, corong penetes, pengaduk magnet, pengaduk mekanik, satu set alat evaporator Buchii, alat penentu titik lebur (Buchii-530), alat-alat gelas laboratorium, Kromatografi Gas (GC, Hewlett Packard 5890 Series II), Spektrofotometer Inframerah (IR, Shimadzu FTIR-8201 PC), Kromatografi Gas - Spektrometer Massa (GC-MS, Shimadzu QP-5000), Spektrometer ^1H Resonansi Magnetik Inti (^1H NMR, Jeol JNM-MY60), Spektrofotometer UV-Vis (UV, Milton Roy - Spectronic 3000).

Prosedur Kerja

Pengolahan Minyak Fusel

Isolasi Isoamil Alkohol dari minyak fusel

Ke dalam labu alas bulat 1L yang telah dilengkapi dengan kolom Vigreux 1,5 m, penampung distilat dan pendingin bola dimasukkan 500 mL minyak fusel dari pabrik gula Madukismo. Dilakukan distilasi pada suhu 80°C dimana etanol diperkirakan telah habis. Residu didinginkan kemudian dimasukkan dalam corong pisah kapasitas 500 mL. Air dipisahkan dan lapisan atas didistilasi fraksinasi. Isoamil alkohol diambil pada fraksi titik

didih $130-132^\circ\text{C}$. Hasil fraksinasi berupa fraksi 2 dan 3 digabung kemudian dilakukan distilasi fraksinasi kembali. Selanjutnya kemurnian distilat dicek dengan GC dan GC-MS

Sintesis Isoamil Asetat

Ke dalam labu kapasitas 100 mL yang telah dilengkapi dengan pendingin bola dimasukkan 8,8 g (0,1 mol) isoamil alkohol kemudian ditambahkan 26,4 g (0,44 mol) asam asetat glasial dan 0,3 mL H_2SO_4 . Dilakukan refluks selama 6 jam diatas penangas minyak pada suhu 130°C . Hasil refluks, setelah dingin dimasukkan ke dalam corong pisah 250 mL, ditambah 120 mL akuades dan dikocok. Lapisan atas dipisahkan, dijenuhkan dengan 25 mL NaHCO_3 , dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan disaring. Pemurnian dilakukan dengan distilasi pengurangan tekanan. Kemurnian hasil dicek dengan GC dan analisis struktur dilakukan dengan IR, ^1H NMR.

Pengolahan Minyak Cengkeh

Isolasi eugenol dari minyak cengkeh

Dimasukkan 100 g minyak daun cengkeh yang telah diredistilasi ulang ke dalam gelas piala 500 mL dan diaduk keras dengan 40 g (1,0 mol) NaOH dalam 300 mL air. Campuran dimasukkan dalam corong pemisah dan lapisan bawah dipisahkan. Lapisan atas diekstrak dengan larutan NaOH baru (8 g/80 mL air). Ekstrak digabung dengan lapisan eugenol dan dilakukan ekstraksi 2 kali dengan @ 25 mL pentana dan hasil ekstrak digabungkan dengan lapisan kariofilen. Larutan yang berisi eugenol diasamkan dengan HCl 25% sampai pH=2-3 dan lapisan dipisahkan. Lapisan air diekstrak 2 kali dengan @ 25 mL petroleum eter dan ekstrak digabung dengan lapisan eugenol. Selanjutnya dilakukan pencucian sampai netral, dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan disaring. Pelarut diuapkan dengan evaporator Buchi dan residu didistilasi dengan pengurangan tekanan. Kemurnian hasil dicek dengan GC dan struktur hasil dianalisis dengan IR dan ^1H NMR.

Isomerisasi eugenol

Ke dalam labu alas bulat 100 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, corong tetes, pendingin refluks dan termometer, dicampurkan 10 g (0,178 mol) KOH dan 40 mL (0,714 mol) dietilenglikol dengan pemanasan sehingga semua basa larut. Kemudian ditambahkan 9,4 g (0,058 mol) eugenol dan campuran dipanaskan selama 6 jam dengan penangas minyak dan suhu reaksi dijaga pada 150°C. Selanjutnya campuran didinginkan, diencerkan dengan 100 mL air dan diasamkan sampai pH = 2-3. Campuran diekstrak 3 kali dengan @ 15 mL dietileter. Lapisan organik digabung, dicuci dengan air dan dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous. Dietileter dievaporasi dan residu dianalisis dengan IR, GC-MS dan ¹H NMR.

Sintesis vanilin

Ke dalam labu leher tiga 250 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, pendingin refluks dan termometer, dimasukkan campuran 19 g (0,32 mol) KOH, 80 mL DMSO, 25 mL H₂O, 40 mL nitrobenzena dan 8 g (0,05 mol) isoeugenol. Kemudian dilakukan pemanasan menggunakan penangas minyak dan suhu campuran dijaga pada 130°C. Pada saat pendinginan akan terbentuk padatan, kemudian campuran disaring. Larutan diencerkan dengan 200 mL air dan diasamkan dengan HCl 25% sampai pH=2-3. Campuran diekstrak 3 kali dengan @ 15 mL dietileter. Dari ekstrak eter, vanilin diekstrak 3 kali dengan 30 mL larutan Na₂S₂O₅ (larutan Na₂S₂O₅ disiapkan dengan melarutkan 10 g Na₂S₂O₅ dalam 100 mL air). Ekstrak air dicuci dengan 15 mL dietileter. Vanilin dihasilkan dengan penambahan 12 mL H₂SO₄ pekat dan dipanaskan selama 30 menit untuk melepaskan SO₂. Selanjutnya dihasilkan lapisan minyak semi padat dan diekstrak dengan 50 mL dietileter, dietileter dievaporasi dan diperoleh residu berwarna coklat kehitaman yang akan mengkristal pada suhu kamar. Selanjutnya dilakukan penentuan titik lebur dan senyawa dianalisis dengan GC-MS, IR dan ¹H NMR.

Metilasi vanilin

Vanilin 10 g (0,065 mol) dan 25 mL air panas ditambahkan ke dalam labu leher tiga kapasitas 250 mL. Larutan NaOH dibuat dengan melarutkan 9,8 g (0,25 mol) pelet NaOH ke dalam 50 mL air. Sebanyak 24 mL larutan NaOH tersebut dipanaskan hingga 100°C dan ditambahkan ke dalam labu yang telah berisi campuran vanilin dan air panas. Sedangkan sisa larutan NaOH akan digunakan lebih lanjut pada percobaan ini. Kemudian labu dilengkapi dengan pendingin balik, pengaduk magnet dan dua corong penetes.

Campuran dipanaskan menggunakan penangas air dan 9,2 mL (0,09 mol) dimetilsulfat ditambahkan ke dalam campuran tetes demi tetes dengan agak cepat dari corong penetes I. Penambahan terakhir dari dimetilsulfat tersebut menunjukkan campuran reaksi bersifat asam. Setelah dipanaskan kira-kira 45 menit, ditambahkan lagi 2,6 mL dimetilsulfat tetes demi tetes dengan kecepatan yang sama seperti pada penambahan yang pertama. Selanjutnya campuran reaksi dipanaskan selama 10 menit dan ditambahkan 6 mL larutan NaOH tetes demi tetes melalui corong penetes II. Secara bergantian penambahan larutan NaOH dan dimetilsulfat dilakukan lebih dari dua kali, sehingga total dimetilsulfat yang ditambahkan adalah 16,8 mL (22,4 g, 0,18 mol). Penambahan reagen terakhir ke dalam campuran reaksi dilakukan dengan menambahkan 8 mL larutan NaOH sehingga campuran reaksi bersifat basa dan pemanasan dihentikan setelah 15 menit dari penambahan terakhir dimetilsulfat. Campuran didinginkan dengan cepat hingga 25°C dengan tetap dilakukan pengadukan. Lapisan organik diekstrak dengan diklorometana (3 x 30 mL), dicuci dengan air (2 x 50 mL), dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous dan disaring dengan kertas saring. Diklorometana diuapkan dengan evaporator, diperoleh cairan kental berwarna kuning. Cairan kental dituangkan ke dalam cawan porselin dan diperoleh kristal berwarna kuning. Analisis struktur dilakukan menggunakan GC-MS, IR dan ¹H NMR.

Reaksi kondensasi veratraldehida dengan isoamilasetat

Ke dalam labu leher dua 250 mL yang dilengkapi dengan pendingin refluks pendek dan pengaduk mekanik dimasukkan 4 mL ksilena dan 2,9 g (1,26 atom) Na bersih yang dipotong kecil-kecil. Labu dimasukkan dalam penangas minyak dan dipanaskan sampai natrium meleleh. Pada keadaan ini pengadukan dimulai dan natrium pecah menjadi partikel-partikel yang sangat kecil. Kemudian penangas minyak diambil, tetapi pengadukan tetap diteruskan sampai natrium memadat dalam bentuk partikel yang sangat halus. Selanjutnya ksilena didekantir dan ke dalam natrium ditambahkan 61,1 g (0,47 mol) isoamil asetat absolut yang mengandung 0,3-0,4 mL isoamilalkohol absolut. Labu dengan cepat didinginkan sampai 0°C dan 16,6 g (0,1 mol) veratraldehida ditambahkan secara perlahan dari corong tetes sambil campuran tetap diaduk. Suhu dijaga antara 0-5°C. Reaksi dimulai segera setelah benzaldehida ditambahkan dan hal ini ditunjukkan oleh produk yang berwarna kemerahan pada partikel natrium. Penambahan benzaldehida berlangsung selama 1,5 – 2 jam. Pengadukan diteruskan sampai semua natrium bereaksi (1 jam setelah semua aldehida ditambahkan).

Bila sebagian besar Na telah hilang, ditambahkan 10 mL asam asetat glasial dan campuran diencerkan dengan air secara hati-hati. Lapisan ester dipisahkan, lapisan air diekstrak dengan 2,5-5 mL isoamilasetat, gabungan ester dicuci dengan 30 mL HCl 6 N dan dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous. Isoamilasetat didistilasi dan residu didistilasi dengan

penangas minyak menggunakan pengurangan tekanan. Senyawa hasil dianalisis dengan GC-MS, IR dan ¹H NMR dan UV.

Penentuan nilai SPF

Senyawa 3,4-dimetoksi isoamil sinamat dilarutkan dalam etanol dengan konsentrasi 1 µg/mL hingga 40 µg/mL dan kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 200 nm sampai 400 yaitu panjang gelombang sinar UV dengan interval 5 nm. Selanjutnya dihitung nilai log SPF yang merupakan nilai rata-rata dari serapan dan kemudian ditentukan nilai SPF serta jenis proteksi tabir surya dari 3,4-dimetoksi isoamil sinamat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Isoamil Asetat dari Minyak Fusel

Data produk isoalsi isoamil alkohol dan modifikasi isoamil alkohol menjadi isoamil asetat secara ringkas disajikan pada tabel 1. Produk isoamil sinamat berupa cairan berwarna kuning dengan kemurnian 27,19 % inilah yang digunakan untuk kondensasi dengan veratraldehida.

Pembuatan Veratraldehida dari Minyak Cengkeh

Rekapitulasi data hasil pembuatan veratraldehida ditampilkan pada tabel 2. Kemurnian veratraldehida yang diperoleh adalah sebesar 89,39 %. Produk diperoleh berupa padatan berwarna kekuningan. Bahan inilah yang nanti akan dikondensasikan dengan isoamil asetat.

Tabel 1. Rekapitulasi data hasil pengolahan minyak fusel

No	Percobaan	Pereaksi	Hasil	Teknik Identifikasi
1	Isolasi isoamil alkohol dari minyak fusel		Cairan bening, 136,14 mL, kemurnian 83,17 %	GC, GC-MS
2	Sintesis isoamil asetat	Asam asetat glasial	Cairan tidak berwarna	GC, IR, ¹ H-NMR

Tabel 2. Rekapitulasi data hasil pengolahan minyak cengkeh

No	Percobaan	Pereaksi	Hasil	Teknik Identifikasi
1	Isolasi eugenol dari minyak cengkeh	NaOH, HCl	Cairan kuning, 288,38 g, kemurnian 100 %	GC, IR, ¹ H-NMR
2	Isomerisasi eugenol	KOH	Isoeugenol, cairan kuning muda, kemurnian 62,32 %	GC, IR, ¹ H-NMR
3	Oksidasi isoeugenol	KOH, nitrobenzena	Vanilin, padatan abu-abu, kemurnian 50,27 %	GC, IR, ¹ H-NMR
4	Metilasi vanilin	DMS, NaOH	Veratraldehida, padatan kuning, kemurnian 83,17 %	GC, IR, ¹ H-NMR

Gambar 2 Kromatogram hasil kondensasi veratraldehida dengan isoamil sinamat

Gambar 3 Fragmentasi MS hasil kondensasi veratraldehida dengan isoamilsinamat

Kondensasi veratraldehida dengan isoamil asetat

Pada tahapan ini dijumpai permasalahan yakni akibat fase

veratraldehida berbentuk padatan yang menyebabkan proses menjadi lebih rumit. Hal ini ternyata dapat diatasi dengan dilarutkannya veratraldehida

dalam isoamil asetat, yang berakibat reaksi menjadi dapat lebih bersifat homogen.

Dari hasil pengamatan dengan GC-MS terhadap reaksi yang dihasilkan selama 2 jam diketahui bahwa hasil kondensasi telah terbentuk tetapi dalam jumlah yang sangat kecil. Selanjutnya dilakukan reaksi selama 4 jam sehingga diperoleh rendemen reaksi 25,85 %.

Dari analisis dengan GC (gambar 2) dan GC-MS (gambar 3) diketahui bahwa senyawa hasil terdiri 2 puncak utama. Puncak pertama dengan waktu retensi 6,82 menit diperkirakan berasal dari bahan dasar yaitu veratraldehida, dan puncak kedua dengan waktu retensi 15,27 menit diperkirakan adalah senyawa hasil reaksi. Hal ini diperkuat dengan adanya ion molekuler pada spektrum massa $m/z = 278$ yang sesuai

dengan berat molekul 3,4-dimetoksi isoamil sinamat. Ion molekuler selanjutnya mengalami fragmentasi menghasilkan $m/z = 208$ yang dihasilkan dari lepasnya molekul $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ sehingga menghasilkan puncak dasar untuk senyawa asam 3,4 dimetoksi sinamat.

Hasil analisis tersebut didukung oleh data spektra $^1\text{H-NMR}$ (Gambar 4).

Pengujian Tipe Aktivitas Tabir Surya

Proses dilakukan dengan menggunakan uji spektrofotometri pada daerah UV dan hasilnya disajikan pada gambar 5. Serapan spektra UV menunjukkan adanya serapan pada daerah UV B (313 nm). Hal ini juga menunjukkan bahwa senyawa 3,4-dimetoksi isoamil sinamat merupakan senyawa tabir surya tipe UV-B.

Gambar 4 Spektra $^1\text{H-NMR}$ hasil kondensasi veratraldehida dengan isoamil sinamat

Gambar 5 Spektra UV hasil kondensasi veratraldehida dengan isoamil sinamat

Tabel 3. Nilai SPF *in vitro* senyawa 3,4-dimetoksi isoamil sinamat

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Nilai SPF	Jenis Proteksi
1	1,30	-
2	1,55	-
3	1,70	-
4	2,01	Minimal
5	2,67	Minimal
6	2,93	Minimal
8	4,70	Sedang
10	7,34	Ekstra
12	10,25	Maksimum
14	13,30	Maksimum
16	24,54	Ultra
18	31,98	Ultra
20	43,35	Ultra
40	1618,08	Ultra

Penentuan nilai SPF

Pengukuran nilai SPF dari senyawa 3,4-dimetoksi isoamil sinamat pada prakteknya adalah berupa hasil kondensasi veratraldehida dengan isoamilsinamat yang bukan merupakan senyawa murni. Penentuan dilakukan pada kisaran konsentrasi 1 $\mu\text{g/mL}$ sampai dengan 40 $\mu\text{g/mL}$ dengan pelarut etanol. Senyawa yang ditentukan adalah senyawa campuran hasil sintesis sehingga terdapat beberapa puncak serapan seperti digambarkan pada spektra UV.

Hasil lengkap penentuan SPF seperti yang disajikan pada tabel 3 menunjukkan bahwa senyawa 3,4-dimetoksi isoamil sinamat mempunyai proteksi terhadap sinar UV-B yang sangat bagus. Senyawa tersebut dapat memberikan proteksi maksimal hanya dengan konsentrasi 12 $\mu\text{g/mL}$ tepatnya pada konsentrasi 10,25 $\mu\text{g/mL}$. Konsentrasi tersebut relatif cukup kecil dan dapat memenuhi kriteria untuk digunakan sebagai senyawa tabir surya.

Untuk kepentingan komersial, penelitian ini masih harus ditindaklanjuti dengan berbagai pengujian SPF secara

in vivo dan juga pengujian dari segi toksikologi/farmakologi.,

KESIMPULAN

1. Senyawa tabir surya 3,4-dimetoksi isoamil sinamat dapat dibuat dari bahan dasar minyak daun cengkeh dan minyak adas dengan aktivitas tabir surya tipe UV-B.
2. Senyawa 3,4-dimetoksi isoamil sinamat merupakan senyawa tabir surya yang mampu memberikan perlindungan SPF *in vitro* maksimum pada konsentrasi 10,25 µg/mL.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi – Depdiknas RI yang telah memberikan dana penelitian Hibah Bersaing VIII tahun 1999-2000.

DAFTAR PUSTAKA

1. Groves, G.A., Forber, P.D., 1982, *J. Intern. Cosmet. Sci.*, 415, 32
2. Davis, M. R., Quigley, M.N., 1995, *J.Chem. Educ*, 72, 279
3. Finnen, M.J., 1987, *J. Pharmacol. Skin.*, 1, 130-131
4. Massicote, A., 2000, Sun Exposure and Sunscreen, website : <http://www.pharmacyconnects.com/>
5. Edy, W., 1998, Sintesis Turunan Etil Ferulat dari Vanilin Berdasar reaksi Claisen, Skripsi sarjana FMIPA UGM, Yogyakarta
6. Sastrohamidjojo, H. 1981, A Study of Some Indonesia Essential Oils, Disertasi FMIPA UGM, Yogyakarta
7. Sastrohamidjojo, H., 1977, Qualitative and Quantitative Analysis of Fusel oil from maduksimo by Using GC with Porapaq Q, Organish Chemisch laboratorium der Rijksuniversiteit Utrecht, Nederland