

# SINTESIS DAN ANALISIS SPEKTRUM SENYAWA 3-BENZOIL-1-FENILTIOUREA SERTA UJI INTERAKSINYA PADA RESEPTOR KANKER

Ruswanto, Susanti, Richa M.  
Program Studi Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya  
Email : [ruzhone@gmail.com](mailto:ruzhone@gmail.com)

## ABSTRAK

3-benzoil-1-feniltiourea telah disintesis melalui reaksi asilasi antara senyawa benzoil klorida dengan senyawa 1-feniltiourea menggunakan pelarut tetrahidrofuran dan katalis trietilamin dengan cara refluks dan pengadukan selama 6 jam. Persentase hasil sintesis yang diperoleh adalah 89 %. Kemurnian hasil sintesis ditunjukkan dengan adanya noda tunggal pada KLT dan jarak lebur yang sempit. Hasil identifikasi struktur dengan spektrofotometri UV, spektroskopi infra merah, spektroskopi <sup>1</sup>HNMR dan spektroskopi massa menunjukkan struktur senyawa hasil sintesis sesuai dengan yang diperkirakan. Studi interaksi secara *in silico* menggunakan program *Autodock Vina* dan *MMV* menunjukkan senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea memiliki interaksi yang baik terhadap reseptor kanker paru-paru (2ITO) melalui ikatan hidrogen dengan residu-residu asam amino yaitu *Ala 839*, *Asn 842* dan *Lys 852* dan dengan nilai energi afinitas -6,5 kkal/mol.

**Kata Kunci** : Sintesis, 3-benzoil-1-feniltiourea, *Molecular Docking*, kanker.

## ABSTRACT

*3-benzoyl-1-phenylthiourea has been synthesized through acylation between benzoyl chloride and 1-phenylthiourea in tetrahydrofuran with triethylamine as catalyst through reflux process with stirring for 6 hours. The percentage of yield was 89%. The purity of the product was shown by the single spot on the TLC and narrow range of melting point. The structure identification results with UV spectrophotometry, IR spectroscopy and <sup>1</sup>HNMR spectroscopy showed that the structure of the product was appropriate to the prediction. In silico study with Autodock Vina and MMV showed that 3-benzoyl-1-phenylthiourea has good interaction to lung cancer receptor (2ITO) through hydrogen bond with Asn 842, Ala 839 dan Lys 852 as amino acid residues with -6,5 kcal/mol affinity energy.*

**Keyword** : *Synthesis, 3-benzoyl-1-phenylthiourea, Molecular Docking, Cancer*

## PENDAHULUAN

Seiring dengan semakin meningkatnya jumlah penderita kanker dari tahun ke tahun, pengobatan kanker semakin berkembang. Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri kemudian masuk ke jaringan sekitarnya, menyebar melalui jaringan ikat, darah, serta menyerang

organ-organ penting dan saraf tulang belakang (Maharani, 2012).

Senyawa turunan tiourea merupakan senyawa yang berpotensi sebagai agen antikanker dikarenakan oleh aktivitasnya dalam menghambat sintesis protein tirosin kinase (PTKs) yaitu senyawa *N-(2-oxo-1,2-dihydroquinolyn-3-yl-methyl)-thiourea*, menghambat sintesis human *sirtuin type proteins* (SIRT1 dan SIRT2) yaitu senyawa *(3-[[3-(4-tert-*

*butylphenyl*)1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl]amino]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]thiourea) dan menghambat topoisomerase DNA yaitu senyawa *N*-3,3-diphenylpropyl-*N*-(*p*-*X*-benzyl)-*N'*-phenylthiourea (Jian Li et al, 2006; Huhtiniemi et al, 2008; Souza et al, 2006). Oleh karena itu, senyawa turunan tiourea menarik minat yang cukup besar bagi ahli farmasi lainnya sebagai farmakofor penting dalam sintesis obat antikanker.

Senyawa turunan dengan struktur kimia yang berbeda dapat memberikan respon biologis yang sama karena aktivitas senyawa turunan tersebut tidak tergantung pada struktur kimia yang spesifik. Dalam upaya peningkatan efek biologis dari senyawa turunan tersebut, salah satunya dapat dilakukan dengan cara mengubah jenis substituen pada rantai samping (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Guna memperoleh interaksi yang lebih baik dan toksisitas yang lebih kecil, maka dilakukan modifikasi struktur senyawa turunan tiourea.

Dalam penelitian ini dilakukan modifikasi struktur senyawa turunan tiourea, yaitu 1-feniltiourea dengan menambahkan gugus benzoil klorida pada gugus amin dari 1-feniltiourea, sehingga dihasilkan senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea yang merupakan suatu amida. Dengan demikian, diharapkan dihasilkan senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea yang memiliki interaksi lebih baik terhadap

reseptor kanker dibandingkan senyawa turunan tiourea yang lain.

Metode yang umum digunakan untuk sintesis senyawa amida dari benzoil klorida adalah metode *Schotten-Baumann*, yang dilakukan dengan mereaksikan benzoil klorida dan nukleofil amina melalui reaksi substitusi nukleofilik asil (reaksi asilasi) dalam natrium hidroksida berair. Natrium hidroksida dalam hal ini berfungsi untuk mengikat asam klorida yang terbentuk sebagai hasil samping. Dengan metode ini, diperkirakan sebagian natrium hidroksida akan bersaing dengan nukleofil amina untuk bereaksi dengan benzoil klorida membentuk natrium benzoat sebagai hasil samping, sehingga mengurangi rendemen senyawa hasil sintesis (Pudjono et al, 2002). Maka dalam penelitian ini tidak digunakan natrium hidroksida.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1-feniltiourea *p.a*, benzoil klorida *p.a*, tetrahidrofur *p.a*, trietilamin *p.a*, NaHCO<sub>3</sub> *p.a*, etanol *p.a*, metanol *p.a*, kloroform *p.a*, etil asetat *p.a*, n-heksan *p.a*, aquades, indikator pH universal, plat silika GF<sub>254</sub>, kertas saring, file PDB reseptor kanker otak (1QH4), kanker payudara (2IOK), kanker paru-paru (2ITO), kanker kulit (2VCJ) dan kanker lambung (3CF9).

## Alat

Adapun peralatan yang digunakan berupa alat refluks, labu alas datar 250 mL, corong tetes, *magnetic stirrer*, kapsul magnet, *rotary evaporator*, corong *Buchner*, gelas kimia 100 mL, oven pengering, neraca digital, *chamber*, pipa kapiler, lampu ultraviolet 254 nm, *Electrothermal* 9100, spektrofotometer *UV-Visible* (Shimadzu), spektrometer IR, spektrometer NMR, seperangkat komputer dengan *processor Intel Core i3 2,2 GHz*, *MarvinSketch 5.2.5.0*, *AutoDock Tool*, *Command Prompt*, *Autodock Vina 1.0*, Yasara, dan MMV.

## Sintesis Senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea

Sebanyak 0,01 mol 1-feniltiourea dicampurkan dengan 15 mL tetrahidrofuran di dalam labu alas datar 250 ml dan ke dalamnya ditambahkan 3 ml trietilamin. Sebanyak 0,0075 mol benzoil klorida dalam 15 ml tetrahidrofuran diteteskan dengan corong tetes ke dalam labu alas datar pada suhu kamar sambil diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit. Selanjutnya campuran direfluks selama 6 jam. Dilakukan optimasi waktu sintesis dengan KLT tiap jam menggunakan eluen metanol-kloroform (8:1). Kemudian hasil refluks diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sampai pelarut habis (Kesuma *et al*, 2009).

Hasil sintesis ditambahkan larutan  $\text{NaHCO}_3$  jenuh sambil diaduk sampai tidak berbusa kemudian dicuci dengan 100 mL aquades dan disaring dengan corong *Buchner* (Kesuma *et al*, 2009).

## Rekristalisasi Senyawa Hasil Sintesis

Hasil sintesis ditambahkan ke dalam etanol panas hingga tepat larut, kemudian disaring segera menggunakan corong *Buchner*. Filtrat yang diperoleh didinginkan hingga terbentuk kristal dalam jumlah yang optimal, kemudian disaring. Kristal yang diperoleh dikeringkan dalam oven, ditimbang, dan dihitung persentasi hasilnya (Pudjono *et al*, 2002).

## Kromatografi Lapis Tipis

Uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis menggunakan fase diam silika  $\text{GF}_{254}$  dan fase gerak 1 yaitu campuran metanol-kloroform (8:1), fase gerak 2 campuran metanol-etil asetat (3:1) dan fase gerak 3 campuran etanol-n-heksan (3:1). Setelah dilakukan elusi, plat dikeringkan dan dilihat nodanya pada lampu UV 254 nm kemudian ditentukan nilai  $R_f$ -nya. Noda tunggal yang terlihat pada berbagai fase gerak menunjukkan senyawa hasil sintesis murni (Silverstein, 1998).

## Penentuan Jarak Lebur

Sejumlah kecil senyawa hasil sintesis dimasukkan ke dalam pipa kapiler yang salah satu ujungnya tertutup. Pipa kapiler dimasukkan ke dalam alat *Electrothermal* 9100, kemudian diamati suhu pada saat senyawa mulai melebur sampai seluruh sampel melebur (Silverstein, 1998). Jarak lebur suatu senyawa yang sempit menunjukkan senyawa tersebut murni (Satyajit dan Saker, 2009).

## **Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis**

Identifikasi struktur dilakukan dengan spektrofotometri *UV-Visible* untuk mengukur adanya ikatan rangkap terkonjugasi dan pergeseran panjang gelombang. Spektroskopi Infra Merah dilakukan untuk mengidentifikasi jenis gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa hasil sintesis. Spektroskopi  $^1\text{H-NMR}$  dilakukan untuk mengetahui jenis hidrogen, jumlah hidrogen dan lingkungan hidrogen dari senyawa hasil sintesis (Supratman, 2010).

## **Pencarian Struktur 3D Reseptor Kanker**

Struktur 3 dimensi beberapa reseptor kanker didapat dengan cara mengunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) yang beralamat di situs <http://www.pdb.org> menggunakan perangkat komputer yang terhubung ke internet. Sistem operasi yang digunakan adalah *Microsoft Windows* dengan *browser* internet *Google Chrome* (Wardani, 2012). Struktur 3 dimensi reseptor kanker yang diunduh antara lain kanker Otak (1QH4), kanker payudara (2IOK), kanker paru-paru (2ITO), kanker kulit (2VCJ) dan kanker lambung (3CF9). Data PDB reseptor kanker kemudian disimpan dalam ekstensi *.pdbqt*.

## **Preparasi Ligan**

Ligan 3-benzoil-1-feniltiourea digambar dan dioptimasi geometri menggunakan aplikasi *MarvinSketch*. Ligan disimpan dalam bentuk file *.mol2*. Ligan kemudian diubah ke dalam bentuk

file *.pdbqt*, sehingga dapat diolah menggunakan *Autodock Tools*.

## **Penentuan Grid Box**

*Grid box* adalah lokasi ligan akan berinteraksi dengan reseptor target. *Grid box* merupakan suatu parameter yang diperlukan pada proses *docking* ligan dengan reseptor target menggunakan *AutoDock Tools*. *Grid box* terdiri dari *center* dan *size grid box* yang ditentukan dengan melihat koordinat dari sisi aktif pada protein target menggunakan bantuan aplikasi *AutoDock Tools* (Wardani, 2012).

## **Proses Docking Ligan dengan Reseptor Kanker**

Proses *docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi *AutoDock Vina 1.0* dengan menggunakan parameter nilai energi afinitas (kcal/mol).

## **Visualisasi Hasil Docking**

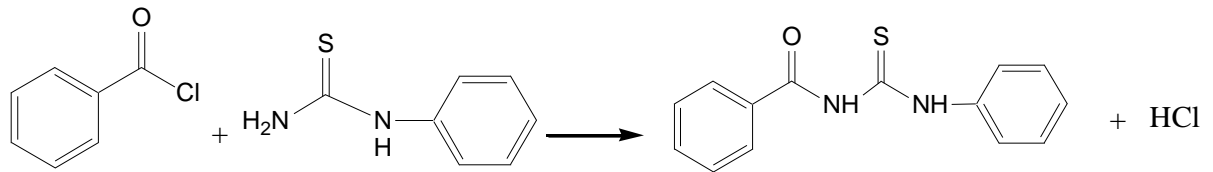
Visualisasi hasil *docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi *MMV* dengan melihat interaksinya terhadap residu-residu pada reseptor kanker (Wardani, 2012).

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Sintesis Senyawa 3-(3,5-Dinitrobenzoil)-1-feniltiourea**

Pada tahap sintesis senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea terjadi substitusi nukleofilik pada gugus karbonil dari senyawa benzoil klorida oleh senyawa 1-feniltiourea yang mempunyai atom Nitrogen pada gugusnya. Gugus asil dari senyawa benzoil klorida berikatan dengan

atom Nitrogen dari 1-feniltiourea menggantikan atom H dari gugus  $-NH_2$ .



benzoyl chloride

1-phenylthiourea

3-benzoyl-1-phenylthiourea

**Gambar 1.** Reaksi asilasi antara benzoil klorida dan 1-feniltiourea

Dari hasil reaksi 0,01 mol benzoil klorida dan 0,0075 mol 1-feniltiourea diperoleh hasil sebanyak 89 %.

### Hasil Kromatografi Lapis Tipis

Uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis dilakukan dengan menggunakan tiga jenis fase gerak yang berbeda tingkat kepolarannya yaitu metanol-kloroform (8:1), metanol-etil asetat (3:1) dan etanol-n-heksan (3:1). Uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing fase gerak. Parameter kemurnian senyawa hasil sintesis dengan cara kromatografi lapis tipis adalah adanya noda tunggal di bawah sinar ultraviolet 254 nm.

**Tabel 1.** Hasil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Hasil Sintesis

No.	Jenis Fase Gerak	Rf	Jumlah Noda	Warna Noda
1	Metanol : Kloroform (8:1)	0,750 0,750 0,750	1	Ungu
2	Metanol :	0,820	1	Ungu

	Etil Asetat (3:1)	0,825 0,825		
3	Etanol : n-Heksan (3:1)	0,900 0,875 0,875	1	Ungu

Parameter kemurnian yang lain dari hasil kromatografi lapis tipis ditunjukkan dengan adanya perbedaan nilai Rf antara senyawa hasil sintesis dengan senyawa induk, yaitu senyawa 1-feniltiourea.

**Tabel 2.** Hasil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa 1-Feniltiourea

No.	Jenis Fase Gerak	Rf	Jumlah Noda	Warna Noda
1	Metanol : Kloroform (8:1)	0,900	1	Ungu
2	Metanol : Etil Asetat (3:1)	0,750	1	Ungu
3	Etanol : n-Heksan (3:1)	0,850	1	Ungu

### Hasil Penentuan Jarak Lebur

Penentuan jarak lebur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan alat penentu jarak lebur *Electrothermal* 9100. Penentuan jarak lebur dilakukan triplo.

**Tabel 3.** Hasil Pengukuran Jarak Lebur Senyawa Hasil Reaksi

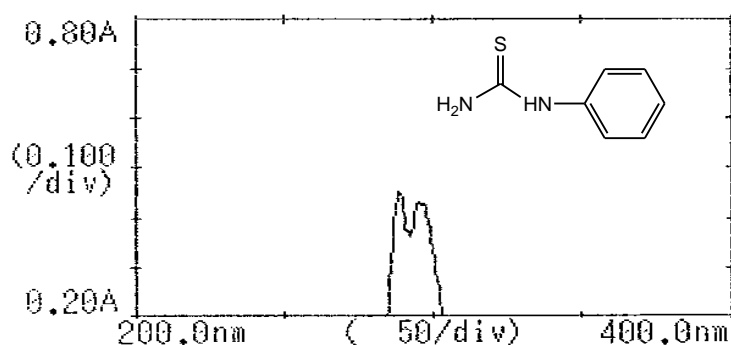
Replikasi	Jarak Lebur (°C)
1	140-142
2	140-142
3	140-142

Jarak lebur senyawa hasil sintesis memiliki rentang yang sempit karena jaraknya tidak lebih dari 2°C. Senyawa yang memiliki jarak lebur yang sempit adalah senyawa yang murni (Satyajit, 2009). Oleh karena itu,

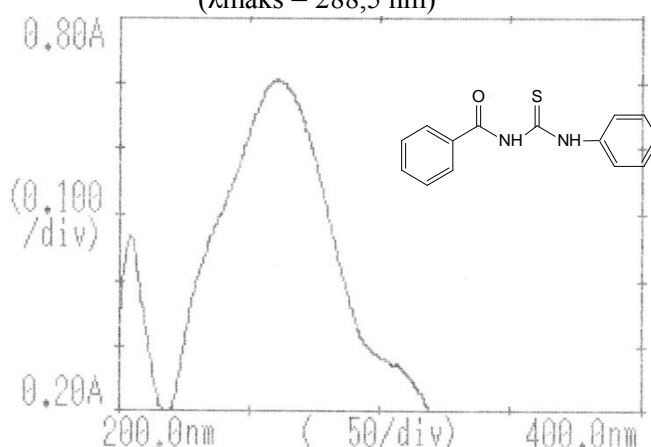
dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah senyawa murni.

### Hasil Spektrofotometri *Ultra Violet*

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis menggunakan spektrofotometri *Ultra Violet* dilakukan untuk mengetahui adanya gugus kromofor dan pergeseran panjang gelombang dari senyawa hasil sintesis yang dibandingkan terhadap senyawa induk, yaitu senyawa 1-feniltiourea.



**Gambar 2.** Spektrum Ultra Violet 1-feniltiourea dalam pelarut etanol ( $\lambda_{\text{maks}} = 288,5 \text{ nm}$ )



**Gambar 3.** Spektrum Ultra Violet 3-dinitrobenzoil)-1-feniltiourea dalam pelarut etanol ( $\lambda_{\text{maks}} = 261 \text{ nm}$ )

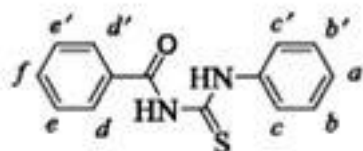
Panjang gelombang maksimum senyawa hasil sintesis adalah 261 nm, lebih kecil dibandingkan dengan panjang

gelombang senyawa 1-feniltiourea yaitu 307 nm. Hal ini karena terjadi pergeseran panjang gelombang jenis batokromik.

Pergeseran batokromik ini terjadi karena adanya gugus auksokrom, yaitu gugus yang memiliki elektron bebas yang terikat pada gugus kromofor. Pada senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea terdapat beberapa gugus auksokrom, yaitu  $-\text{NO}_2$  dan  $-\text{NH}$ . Terikatnya gugus auksokrom pada gugus kromofor mengakibatkan terjadinya pergeseran pita absorpsi ke panjang gelombang yang lebih besar (pergeseran batokromik) dari panjang gelombang 288,5 nm menjadi 261 nm. Dari analisis tersebut dapat disimpulkan bahwa reaksi sintesis telah membentuk senyawa baru.

### Hasil Elusidasi Struktur

Hasil identifikasi struktur dengan spektroskopi infra merah, H-NMR dan MS diperoleh data sebagai berikut :



Hasil 89%; serbuk putih; jarak lebur 140-142; FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3279 (N-H), 1605 C=O amida), 1148 (C=S);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 7,31 (t, H,  $J = 7,6$  Hz, Ar  $H_a$ ), 7,44 (dd, 2H,  $J_{ab}=7,6$  Hz,  $J_{bc}=7,6$  Hz, Ar  $H_{b-b'}$ ), 7,48-7,58 (m, 4H, Ar  $H_{c-c'}$ ,  $e-e'$ ), 7,66 (t, H,  $J = 7,6$  Hz, Ar  $H_f$ ), 7,98 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, Ar  $H_{d-d'}$ ), 9,24 (s, H, CONH), 12,61 (s, H, CSNH); MS (EI)  $m/z$  255,8 ( $M^+$ ).

Dari hasil interpretasi spektrum yang terdapat pada data di atas dapat diketahui bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa yang diharapkan yaitu 1-benzoil-3-fenil tiourea.

### Hasil Studi Interaksi Secara *In Silico*

Studi interaksi secara *in silico* dari senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea terhadap beberapa reseptor kanker dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Autodock Tools* untuk menentukan *gridbox* dan *Autodock Vina* untuk menghitung nilai energi afinitas.

**Tabel 4.** Nilai Energi Afinitas Hasil Docking Ligan Uji dan ligan alami terhadap Reseptor Kanker

No.	Reseptor	Nilai Energi Afinitas (kkal/mol)	
		Ligan Uji	Ligan Alami
1	1QH4	-4,4	-3,0
2	2IOK	-6,4	-6,6
3	2ITO	-6,5	-7,0
4	2VCJ	-5,0	-5,9
5	3CF9	-4,6	-5,2

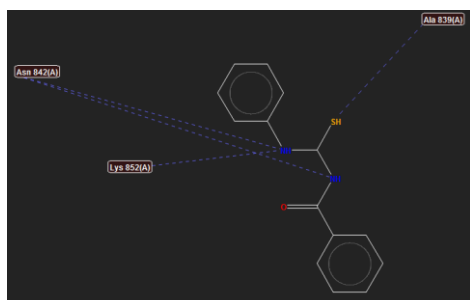
Dilihat dari data nilai energi afinitas pada tabel 7, hasil *docking* senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea terhadap reseptor 2ITO memiliki nilai energi afinitas yang paling kecil, yaitu -6,5 kkal/mol. Semakin kecil nilai energi afinitas maka interaksi antara ligan dan reseptor semakin baik. Oleh karena itu, hasil *docking* senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea terhadap reseptor 2ITO dipilih sebagai hasil *docking* yang terbaik.

Reseptor 2ITO merupakan reseptor kanker paru-paru, maka untuk membandingkan ligan 3-benzoil-1-feniltiourea dengan obat kanker paru-paru yang telah ada, dipilih senyawa siklofosamid. Senyawa siklofosamid merupakan golongan alkilator yang memiliki indikasi untuk mengobati kanker paru-paru. Nilai energi afinitas hasil

*docking* antara siklofosamid dengan reseptor 2ITO adalah sebesar -4,4 kkal/mol. Nilai tersebut lebih besar dibandingkan dengan nilai energi afinitas hasil *docking* antara dengan reseptor 2ITO dengan 3-benzoil-1-feniltiourea, yaitu -6,5 kkal/mol. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa dari sisi nilai energi afinitas, senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea lebih baik dibandingkan senyawa siklofosamid.

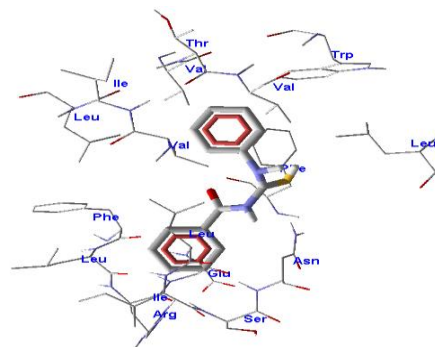
### Hasil Visualisasi *Molecular Docking*

Dari visualisasi dapat diketahui interaksi ligan dengan reseptor. Dengan aplikasi MMV dapat diketahui interaksi seperti ikatan hidrogen antara gugus-gugus yang terdapat pada ligan 3-benzoil-1-feniltiourea dengan residu-residu asam amino yang terdapat pada reseptor kanker.



**Gambar 6.** Visualisasi 2D ligan dengan reseptor paru (2ITO)

Hasil *Docking* Interaksi ligan 3-benzoil-1-feniltiourea dengan reseptor 2ITO menunjukkan adanya interaksi melalui ikatan hidrogen antara residu-residu asam amino antara *Ala 839*, *Asn 842* dan *Lys 852* dengan ligan 3-benzoil-1-feniltiourea.



**Gambar 7.** Visualisasi 3D Hasil *Docking*

### SIMPULAN

Berdasarkan data hasil dan pembahasan, dapat dibuat simpulan bahwa senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea dapat disintesis dari senyawa 1-feniltiourea dan senyawabenzoil klorida melalui reaksi asilasi dengan persentase hasil reaksi sebesar 89 %.

Hasil *docking* antara senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea dengan reseptor kanker paru-paru adalah hasil *docking* terbaik dengan nilai energi afinitas terkecil yaitu -6,5 kkal/mol yang lebih kecil dibandingkan nilai energi afinitas dari hasil *docking* reseptor 2ITO dengan pembanding Siklofosamid. Senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea juga memiliki interaksi yang baik melalui ikatan hidrogen dengan residu-residu asam amino yang terdapat pada reseptor 2ITO antara lain *Ala 839*, *Asn 842* dan *Lys 852* dengan ligan 3-benzoil-1-feniltiourea.

### SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka perlu dilaksanakan penelitian lanjutan seperti uji farmakologi dan uji toksisitas secara *in vitro* dan *in vivo* sehingga senyawa 3-benzoil-1-feniltiourea

dapat digunakan sebagai alternatif kandidat antikanker.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Huhtiniemi, *et al.* 2008. Oxadiazole-carbonylaminothioureas as SIRT1 dan SIRT2 inhibitors. *J Med Chem* Vol. 14;51(15):4377-80.
- Jian Li, *et al.* 2006. Design, synthesis and antitumor evaluation of a new series of N-substituted-thiourea derivatives. *Acta Pharmacologica Sinica*, Vol. 27 (9): 1259–1271.
- Kesuma, Dini., Harry Santosa. 2009. Sintesis Senyawa 2,4-diklorobenzoilthiourea dari 2,4-diklorobenzoil klorida dan Tiourea Sebagai Calon Obat Central Nervous System Depressant Melalui Proses Refluks. *Seminar Nasional Teknik Kimia Indonesia*, SNTKI 2009.
- Maharani, Sabrina. 2012. *Kanker: Mengenal 13 Jenis Kanker dan Pengobatannya*. Yogyakarta: Katahati. Hal. 11.
- Pudjono, *et al.* 2002. Sintesis Dibenzoil Resorsinol dari Benzoil Klorida dan Resorsinol melalui Modifikasi Metode Schotten-Baumann. *Sigma*, Vol.5 No. 1 : 61-68.
- Sarker, Satyajit. 2009. *Kimia untuk Mahasiswa Farmasi (Bahan Kimia Organik, alam dan Umum)*. Yogyakarta: Pelajar Pustaka.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., and Morrill, T.C. 1981. *Spectrometric Identification of Organic Compound 4<sup>th</sup> Ed.* John Wiley and Sons Inc., New York.
- Siswandono., Bambang Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal Jilid 1*. Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 5-6.
- Souza, Estevez., *et al.* 2006. Synthesis, cytotoxicity, and DNA-topoisomerase inhibitory activity of new asymmetric ureas and thioureas. *Bioorg Med Chem*, Vol. 14(2):492-9.
- Supratman, Undang. 2010. *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*. Bandung: Widya Padjadjaran. Hal. 1; 10; 66; 117; 260.
- Wardiani, Firmansyah. 2012. *Studi Derivat Ribavirin dan GTP sebagai Inhibitor Untuk NS5 Metiltransferase Virus Dengue*. [Skripsi]. Depok: Fakultas MIPA