

## Pemilihan Metode Perhitungan Kimia Komputasi Semi-empiris untuk Pengembangan 1,3,4-Thiadiazole

### *Selection of Semi-empirical Calculation Method in Computational Chemistry for The Development of 1,3,4-Thiadiazole*

Sari Paramita, Maylani Permata S., Eva Vaulina Y.D., Nasrokhah, Ponco Iswanto\*

Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences Jenderal Soedirman University, Jl. Soeparno, Purwokerto, 53122

\*Corresponding Author: poncoiswanto@gmail.com

Received: 2019-12-19

Received in revised: 2020-2-10

Accepted: 2020-5-18

Available online:2020-5-31

#### Abstract

Computational chemistry methods are those used to help researchers design chemical compounds optimally, so that experiments and mistakes do not need to be done in the laboratory. This is a very important step because it can save costs, chemicals, and also the time spent. The method used in this study is semi-empirical, while the parameters used in this study are the infrared (IR) spectrum and the core magnetic resonance (NMR) spectrum which matched with the results of the study. The compound to be investigated is 1,3,4-thiadiazole is a heterocyclic compound which is very useful in the field of medicines which contain anti-inflammatory, anticancer, and glaucoma drugs. The results showed the most appropriate calculation method is PM3 based on infrared variation values of 1697.44 and the PRESS value of nuclear magnetic resonance variation of 21.170.

*Keywords: Semi-empiric, 1,3,4-thiadiazole. Infrared, NMR, PRESS, PM3.*

#### Abstrak (Indonesian)

Metode kimia komputasi adalah metode yang digunakan untuk membantu peneliti merancang senyawa kimia secara optimal, sehingga percobaan dan kesalahan tidak perlu dilakukan di laboratorium. Ini adalah langkah yang sangat penting karena dapat menghemat biaya, bahan kimia, dan juga waktu yang dihabiskan. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah semi-empiris, sedangkan parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrum inframerah (IR) dan spektrum resonansi magnetik inti (NMR) yang disesuaikan dengan hasil penelitian. Senyawa yang akan diteliti adalah 1,3,4-thiadiazole adalah senyawa heterosiklik yang sangat berguna dalam bidang obat-obatan yang mengandung obat antiinflamasi, antikanker, dan glaukoma. Hasil penelitian menunjukkan metode perhitungan yang paling tepat adalah PM3 berdasarkan pada nilai variasi inframerah 1697,44 dan nilai PRESS variasi resonansi magnetik nuklir 21,170.

*Kata Kunci: Semiempiris, 1,3,4-thiadiazole. Infra merah, NMR, PRESS, PM.*

#### PENDAHULUAN

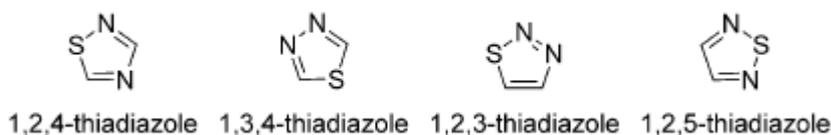
Kimia komputasi merupakan bidang yang berkembang sejak tahun 1950-an dan diawali dengan perkembangan kimia komputasi oleh John Pople. Dengan memanfaatkan hubungan antara struktur kimia dengan aktivitas biologi, kimiawan dapat terbantu untuk menentukan struktur dan sifat suatu sistem kimia (Pranowo, 2003; Kilo dkk., 2019; Gasperz dan Sohailait, 2019). Kimia komputasi berbasis pada persamaan himpunan dalam bahasa pemrograman berupa algoritma yang berasal dari konversi teori fisika dan matematika ke kimia. Kimia

komputasi dapat menyelesaikan masalah kimia dan biologi yang kompleks dengan algoritma numerik yang efisien dengan daya komputasi yang tinggi (Ramachandran dkk., 2008; Saudale dan Suatu, 2020).

Teknik yang ditemukan oleh para ilmuwan komputasi yang berkembang dengan kecerdasan buatan/*Artificial Intelegent* (AI) telah diterapkan untuk sebagian besar untuk desain obat dalam beberapa tahun terakhir. Metode-metode ini juga dikenal sebagai *De Novo* atau desain obat yang rasional. Metode umum yang digunakan adalah

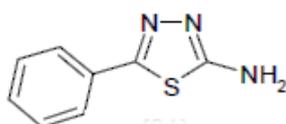
dengan cara mengidentifikasi gugus fungsi aktif, dan memasukkan gugus fungsi yang diinginkan agar berinteraksi dengan gugus fungsional lainnya. Alih-alih membuat percobaan dengan ratusan atau ribuan kemungkinan, mekanika molekuler dibangun menjadi program kecerdasan buatan, yang mencoba sejumlah besar kemungkinan "masuk akal" dengan cara otomatis (Ramachandran dkk., 2008).

Produk utama Hypercube, Inc. adalah *Hyperchem Professional* untuk Windows, merupakan produk perangkat lunak kimia pertama di dunia pada Windows. *Hyperchem* merupakan sebuah perangkat



Gambar 1. Macam-macam senyawa Thiadiazole

lunak pemodelan molekul yang fleksibel dan mudah digunakan. *Hyperchem* menyatukan visualisasi 3D dengan perhitungan kimia kuantum yang mencakup semua komponen struktur, termodinamika, spektrum, dan kinetika. *Hyperchem 8.0* merupakan versi terbaru dari perangkat lunak *Hyperchem* yang memperkenalkan fitur-fitur yang lebih luas, terutama berkaitan dengan kemampuan *Hyperchem* untuk berinteraksi dengan program lain seperti *Microsoft Word* dan *Microsoft Excel* (HyperCube, 2007).



Gambar 2. Senyawa 1,3,4-Thiadiazole

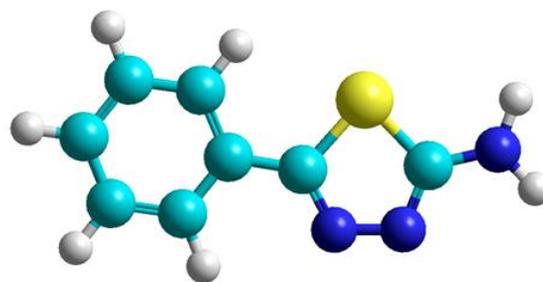
Semi-empiris disebut juga semi-eksperimental karena pada metode ini menggabungkan teori fisika dengan eksperimen. Kedua metode dimulai dengan persamaan teori Schrödinger yang diturunkan (Lewar, 2011). Prinsip yang digunakan dalam metode semi-empiris sama dengan metode ab initio, hanya saja pada semi-empiris menyederhanakan integral dua elektron dari Hamiltonian. Metode semi-empiris merupakan metode yang memodifikasi persamaan Hartree-Fock (HF) yang disesuaikan dengan parameter empiris. Perhitungan semi-empiris memerlukan parameter dari semua elemen yang terlibat dalam sistem molekul (Mikael, 2013). Data yang diperoleh juga harus disesuaikan dengan kesimpulan dari eksperimen sehingga kualitas keakuratan data dapat ditingkatkan. Perhitungan semi-empiris memiliki kelebihan yaitu lebih cepat dibandingkan metode ab

initio dan hanya memerlukan ukuran penyimpanan yang kecil.

Senyawa heterosiklik merupakan senyawa yang menarik untuk dikaji karena jangkauan spektrum aktivitas biologisnya yang luas. Telah diketahui bahwa cincin Thiadiazole merupakan kerangka kerja yang penting karena cincinnya digunakan untuk menghubungkan agen senyawa anti-bakteri dan antimikroba (Misra, 2012). Thiadiazole banyak diaplikasikan diberbagai bidang, seperti bidang pertanian, kimia bahan, dan farmasi. Aplikasi thiadiazole dibidang farmasi diantaranya yaitu sebagai

anti-inflamasi, antikonvulsan, anti-bakteri, antikanker, antidepresan, antihipertensi, dan antijamur (Hu, 2013). Cincin thiadiazole telah digunakan untuk menghubungkan senyawa seperti agen antiparasit dan antimikroba dan beberapa obat yang dihasilkan masih digunakan hingga saat ini (Li dkk., 2013).

Terdapat empat macam senyawa Thiadiazole yaitu 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, dan 1,3,4- Thiadiazole (Gambar. 1). Banyak penelitian yang berfokus dan menyelidiki senyawa 1,2,4-Thiadiazole dan 1,3,4-Thiadiazole karena banyak penelitian yang melaporkan bahwa senyawa tersebut diketahui menunjukkan aktivitas antibakteri, anti-inflamasi, dan antikanker (Mikael, 2013). Senyawa Thiadiazole yang telah beredar dipasaran diantaranya yaitu: methazolamide dan asetazolamide (Massereel dkk., 2002).



Gambar 3. Senyawa 1,3,4-Thiadiazole tersubstitusi

Penelitian semi-empiris tidak bisa meninggalkan eksperimen, oleh karena itu diperlukan jurnal pembandingan dalam penelitian ini untuk meningkatkan kualitas data prediksi. Berdasarkan latar belakang tersebut pada studi ini dilakukan analisis terhadap

senyawa thiazole dan turunannya yang mengacu pada riset eksperimen (Babu dkk., 2012).

## METODOLOGI

### Alat dan Bahan

Seperangkat komputer dengan spesifikasi Prosesor Intel(R) Core (TM) i5- 6500 CPU @ 3,20GHz, RAM 8,00 GB yang dilengkapi dengan sistem operasi Windows 10 64-bit, x64 processor, dan perangkat lunak *HyperChem 8.0*. Bahan yang digunakan pada penelitian ini merupakan studi teoretis yang menggunakan model senyawa 1,3,4-thiadiazole yang diperoleh dari studi terdahulu (Babu dkk., 2012).

### Prosedur kerja

#### Pemodelan Molekul 1,3,4-Thiadiazole

Langkah pertama dalam penelitian ini yaitu memodelkan senyawa 1,3,4-Thiadiazole pada perangkat lunak *HyperChem*. Molekul 1,3,4-Thiadiazole dimodelkan ke dalam bentuk tiga dimensi (3D) kemudian memilih metode perhitungan berdasarkan parameter untuk model senyawa 1,3,4-Thiadiazole.

Tabel 1. Kondisi optimasi struktur 1,3,4- Thiadiazole

Metode	Algoritma	Termination Condition	Screen Refresh Period
AM1, CNDO, INDO, MINDO3, MNDO/d, MNDO, PM3, RM1, TNDO, ZINDO/1	Polak-Ribiere (Conjugate gradient)	0,001 kcal/(Å mol) 10.000 maximum cycles	1
ZINDO/S	Polak-Ribiere (Conjugate gradient)	0,001 kcal/(Å mol) 32.762 maximum cycles	1

### Optimasi Geometri

Setelah senyawa 1,3,4-Thiadiazole dimodelkan kedalam bentuk tiga dimensi (3D), kemudian dilakukan perhitungan optimasi geometri untuk senyawa 1,3,4-Thiadiazole menggunakan metode semi-empiris dengan metode Extended Huckel, AM1, CNDO, INDO, MINDO3, MNDO/d, MNDO, PM3, RM1, TNDO, ZINDO/1, DAN ZINDO/S secara bergantian. Optimasi geometri ditetapkan sesuai pada Tabel 1 untuk semua metode, kecuali metode ZINDO/S.

### Analisis Spektrum Inframerah (IR)

Setelah senyawa 1,3,4-Thiadiazole sudah mencapai bentuk konformasi yang stabil, lalu dilanjutkan dengan perhitungan spektrum inframerah

dengan menggunakan perangkat lunak *HyperChem*. Perhitungan dilakukan dengan cara memilih menu *Compute*, lalu pilih *vibrational spectrum* pada pilihan yang tersedia. Tunggu hingga menu *Cancel* dibagikan atas berwarna abu-abu yang menandakan bahwa perhitungan spektrum inframerah telah selesai.

### Analisis Spektrum Resonansi Magnet Inti (NMR)

Setelah dilakukan optimasi dan analisis spektrum inframerah, lalu perhitungan spektrum NMR dilakukan dengan memilih semua atom Hidrogen yang terdapat pada senyawa yaitu sebanyak tujuh atom hidrogen.

Pemilihan atom hidrogen dilakukan dengan menu *select* pada lembar kerja *HyperChem*. Pilih menu *compute*, dan pilih *Invoke NMR* dengan pengaturan spektrum 400 MHz dan *Reference Shielding 25,3*. Setelah itu pilih menu *compute* pada lembar kerja, dan pada bagian menu *compute*, klik pilihan *Both : I then II* pada bagian menu *compute*.

### Uji PRESS

Data yang diperoleh dari metode perhitungan spektrum IR dan NMR pada setiap metode yang telah digunakan, lalu dimasukkan kedalam *Microsoft Excel*, lalu diuji dengan metode *PRESS (Predicted Residual of Sum Squares)* untuk mengetahui metode perhitungan yang terbaik untuk senyawa 1,3,4-Thiadiazole.

Tabel 2. Hasil optimasi untuk setiap metode perhitungan pada 1,3,4-Thiadiazole

No	Metode Perhitungan	Total Energi	Momen Dipol
1	AM1	-44604,48	4,018
2	CNDO	-67631,53	2,351
3	INDO	-65581,82	1,324

4	MNDO3	-44441,13	1,435
5	MNDO/d	-44512,70	2,924
6	MNDO	-45449,17	3,713
7	PM3	-39810,68	3,044
8	RM1	-44259,44	4,225
9	TNDO	-64834,56	2,422
10	ZINDO/1	-62177,36	2,324
11	ZINDO/S	-	-
12	Extended Huckel	-	-

Nilai *PRESS* dapat diperoleh dari perhitungan jumlah kuadrat dari selisih antara hasil prediksi dengan nilai yang diprediksi melalui eksperimen dengan rumus sebagai berikut:

$$PRESS = \sum_{i=1}^n \delta_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_{i-i})^2$$

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (IR \text{ eksperimen} - IR \text{ prediksi})^2$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pemodelan dan Optimasi Geometri 1,3,4-Thiadiazole

Pemodelan molekul adalah teknik yang bergantung pada struktur tiga dimensi (3D) dari suatu molekul untuk mengetahui sifat-sifat, dan reaksi yang terjadi dalam suatu molekul untuk mengetahui perilaku molekul dalam sistem kimia (Foresman dkk., 1996).

D) untuk 1,3,4-thiadiazole menunjukkan bahwa molekul tersebut berbentuk simetris polar dengan karakter pseudo-aromatik. Atom-atom karbon pada posisi 2 dan 5 kekurangan elektron karena efek induktif nitrogen dan belerang dan menyebabkan 1,3,4-Thiadiazole bersifat inert terhadap substitusi elektrofilik tetapi reaktif terhadap serangan nukleofilik (Ram, 2019).

Pemodelan senyawa 1,3,4-Thiadiazole pada Gambar 3.1 dengan atom karbon (C) berwarna hijau *tosca*, atom hidrogen (H) berwarna putih, atom sulfur (S) berwarna kuning, dan atom nitrogen (N) berwarna biru. Hasil optimasi geometri senyawa 1,3,4-Thiadiazole tersubstitusi untuk setiap metode perhitungan dapat dilihat pada Tabel 2. Optimasi dilakukan untuk mengetahui total energi yang paling minimum dari suatu molekul, yaitu keadaan dimana molekul tersebut mencapai bentuk geometri yang stabil, sehingga mendekati struktur yang sebenarnya (Cramer dkk., 2001). Metode perhitungan ZINDO/s dan Extended Huckel tidak dapat mencapai keadaan stabil meskipun telah diatur dengan kondisi optimasi *cycle maximum* sebesar 32.762 *cycles*, metode tersebut tereliminasi dalam seleksi pemilihan metode.

Berdasarkan data yang diperoleh, maka dapat disimpulkan bahwa metode perhitungan CNDO memiliki total energi paling minimum yaitu sebesar -67631,53.

Tabel 3. Hasil analisis spektrum inframerah 1,3,4-Thiadiazole

Metode	Spektrum 1	Spektrum 2	Spektrum 3	Spektrum 4	Spektrum 5	$\Sigma$	PRESS
Eksperimen	3280,69	3272,05	3085,32	1633	690,47	11961,53	-
AM1	3199,93	3190,42	3168,50	1681,13	688,59	11928,57	1086,36
CNDO	2686,83	2581,08	2555,14	1586,56	690,10	10099,71	3,466 x10 <sup>6</sup>
INDO	2735,89	2622,60	2546,38	1590,13	704,06	10199,06	3,106 x10 <sup>6</sup>
MNDO3	3482,34	3469,12	3463,88	1632,44	672,66	12720,44	5,759 x10 <sup>6</sup>
MNDO/d	3407,80	3401,25	3399,74	1670,40	702,89	12582,08	3,850 x10 <sup>5</sup>
MNDO	3407,66	3399,85	3399,20	1594,08	696,89	12497,68	2,874 x10 <sup>5</sup>
PM3	3428,82	3077,83	3065,35	1651,08	697,25	11920,33	1697,44
RM1	3374,33	3340,63	3041,34	1619,33	706,48	12082,11	1,453 x 10 <sup>4</sup>
ZINDO/1	2596,63	2562,33	2516,06	1595,37	711,36	9981,75	3,919 x10 <sup>6</sup>
TNDO	2495,57	2431,90	2321,71	1603,09	820,55	9672,82	5,238 x10 <sup>6</sup>

Pemodelan molekul juga dapat didefinisikan sebagai ilmu yang merepresentasikan struktur molekul secara numerik dan mensimulasikan perilakunya dengan persamaan kuantum dan fisika klasik (Allen, 1994). Penelitian ini menggunakan senyawa 1,3,4-Thiadiazole tersubstitusi, yang mempunyai rumus molekul  $C_8H_7N_2S$ . Senyawa 1,3,4-Thiadiazole adalah senyawa aromatik, basa lemah, planar, dan kekurangan elektron. Momen dipol (3,25

### Analisis Spektrum Inframerah (IR)

Prinsip kerja spektrum inframerah/*Infra red* (IR) yaitu penyerapan radiasi inframerah oleh sampel agar mengalami perpindahan ke tingkat vibrasi tereksitasi pertama. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dipilih nilai spektrum yang paling mendekati data referensi (Babu dkk., 2012). Spektrum inframerah digunakan untuk mengidentifikasi penyerapan gugus fungsional utama yaitu 1,3,4-

Thiadiazole dengan berbagai macam metode perhitungan yang telah dilakukan. Hasil analisis spektrum inframerah dapat dilihat pada Tabel 3.

Fungsi perhitungan *PRESS* yaitu untuk memberikan *error* prediksi. Observasi yang diprediksi bebas dari fitting model, semakin kecil nilai *PRESS*, maka semakin baik suatu metode tersebut, karena kemungkinan *error* akan semakin kecil (Draper dan Smith, 1981). Dari data yang diperoleh, maka dapat disimpulkan metode AM1 dan PM3 sebagai kandidat metode yang paling baik.

### Analisis Spektrum Resonansi Magnet Inti (NMR)

Spektroskopi resonansi magnet inti (NMR) memberikan gambaran mengenai jenis atom, jumlah, maupun lingkungan atom hidrogen ( $^1\text{H}$  NMR) maupun karbon ( $^{13}\text{C}$  NMR). Spektroskopi NMR didasarkan pada penyerapan gelombang radio oleh inti-inti tertentu dalam molekul organik, apabila molekul tersebut berada dalam medan magnet yang kuat.

Tabel 4. Analisis spektrum *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR)

Metode	$\delta(5\text{H ArCH})$	$\delta(2\text{H,NH}_2)$	$\Sigma$	<i>PRESS</i>
Eksperimen	7,950	5,400	13,350	-
INDO	8,533	9,328	17,861	140,792
CNDO	8,531	8,694	17,225	118,475
MINDO3	8,640	8,715	17,355	122,873
MNDO/d	8,443	8,542	16,985	110,268
AM1	8,501	9,310	17,811	139,009
RM1	8,303	9,050	17,353	122,904
ZINDO/1	8,469	9,291	17,760	137,195
PM3	9,660	2,872	12,532	21,170
TNDO	8,438	9,219	17,657	133,547
MNDO	8,567	8,997	17,564	130,272

Hasil dari analisis spektrum yang dilakukan pada frekuensi 400 MHz dapat dilihat pada Tabel 4. Berdasarkan data yang diperoleh, maka dapat disimpulkan metode PM3 merupakan metode perhitungan yang paling akurat untuk menganalisis senyawa 1,3,4-Thiadiazole tersubstitusi, karena memiliki nilai *PRESS* NMR paling kecil diantara metode lainnya, yaitu sebesar 21,170.

### KESIMPULAN

Penentuan metode perhitungan untuk senyawa 1,3,4-Thiadiazole dapat dilakukan dengan memanfaatkan spektrum IR dan NMR sebagai parameter dan dihitung menggunakan perhitungan *PRESS* untuk mengetahui seberapa baik kandidat

model perhitungan, dengan menggunakan data eksperimen untuk meningkatkan hasil penelitian yang diperoleh. Hasil penelitian menunjukkan metode perhitungan PM3 terbukti sebagai metode perhitungan terbaik berdasarkan dari nilai *PRESS* dari spektrum inframerah yaitu sebesar 1697,44 dan nilai *PRESS* dari spektrum resonansi magnet inti sebesar 21,170.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Kami *Soedirman Group for Computational Chemistry*, Laboratorium Kimia Fisika, Jurusan Kimia, FMIPA, UNSOED mengucapkan terimakasih atas dukungan dana yang diberikan. Dukungan yang diberikan melalui Riset Peningkatan Kompetensi, Batch 2, LPPM Unsoed, dengan Nomor Kontrak: P/845/UN23/14/PN/2019.

### DAFTAR PUSTAKA

- Allen, B.R., 1994. An introduction to molecular modeling, *Mathematech*, 1, 83-90.
- Babu, M. N., Bidya B., Madhavan, V., 2012. Synthesis and Biological activity of some Novel 1, 3, 4-Thiadiazole derivatives, *Inter. J. ChemTech Res.*, 4(1), 74-78.
- Cramer, C. J., 2001. *Essential of Computational Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley and Sons, New York.
- Draper, N.R. and Smith, H. 1981. *Applied Regression Analysis*, 2nd Edition, John Wiley and Sons, New York.
- Foresman, J.B. and Frisch, A. 1996. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd Edition. Gaussian Inc., Pittsburgh.
- Gasperz, N., Sohila, R. M., 2019. Penambatan Molekuler  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ -mangostin Sebagai Inhibitor  $\alpha$ -amilase Pankreas Manusia, *Indo. J. Chem. Res.*, 6(2), 59-66.
- HyperCube, 2007. *HyperChemTM 8.0 for Windows*, <http://www.hyper.com>.
- Hu Y., Li, C. Y., Wang X. M., Yang, Y.H., and Zhu, H. L., 2013. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry, *Chem. Rev.*, 114(10), 5572-5610.
- Kilo L. A., Aman, La. O., Sabihi, I., Kilo, L. J., 2019. Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Thiosemicarbazone sebagai Agen Antiamuba melalui Uji In Silico, *J. Chem. Res.*, 7(1), 9-24.
- Lewars, E. G., 2011. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of*

- Molecular and Quantum Mechanics*, Springer, New York.
- Li Y., Geng, J., Liu, Y., Yu, S., and Zhao, G., 2013. Thiadiazole-a Promising Structure in Medicinal Chemistry, *Chem.Med.Chem.*, 2(8), 27-41.
- Massereel, B., Rolin, S., Abbate, F., Scozzafava, A., and Supuran, C.T., 2002. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Anticonvulsant Sulfonamides Incorporating Valproyl and Other Lipophilic Moieties, *J. Med. Chem.* 45(2),312-20.
- Mikael, J. P., 2013. *Ab Initio, Density Functional Theory, and Semi-Empirical Calculations*. Springer, New York.
- Mishra, B. K., Karthikeyan, S., and Ramanathan V., 2012. Tuning the C–H··· $\pi$  Interaction by Different Substitutions in Benzene-Acetylene Complexes, *J. Chem. Theory and Computation*, 8 (6), 1935-1942.
- Pranowo, H.D., 2003. *Pengantar Kimia Komputasi*, Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
- Ramachandran, K. I., Deepa, Gopakumar, Namboori, and Krishnan, 2008. *Computational Chemistry and Molecular Modeling*, Springer, Coimbatore, India.
- Ram, V., Arun, S., Mahendra, N., Ramahendra P., 2019. *The Chemistry Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three-to-Five Membered Heterocycles*, Oxford, United Kingdom.
- Saudale, F. Z., Suatu, I.R.S., 2020. Pemodelan Homologi Komparatif FABP Belalang Kembara (*Locusta migratoria*) Dengan PHYRE2 dan Skrining Virtual Inhibitor Potensial, *Indo. J. Chem. Res.*, 7(1), 9-24.