

# ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF ANTARA STRUKTUR DAN AKTIVITAS FUNGISIDA TURUNAN 1,2,4-THIADIAZOLIN BERDASARKAN PARAMETER MOLEKULAR HASIL PERHITUNGAN METODA PM3

**Ida Puji Astuti Maryono Putri, Mudasir, Iqmal Tahir**  
*Austrian Indonesian Centre for Computational Chemistry*  
*Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Gadjah Mada Yogyakarta*

## INTISARI

*Telah dilakukan analisis Hubungan Kuantitatif antara Struktur dan Aktivitas (HKSA) fungisida dari satu seri senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin dengan didasarkan pada perhitungan sifat fisik kimia senyawa. Sifat fisikokimia dikompilasi dari hasil perhitungan menggunakan pemodelan molekul metoda semiempirik PM3 sedangkan aktivitas senyawa dinyatakan sebagai nilai logaritmik konsentrasi efektif sebesar 50 % ( $pEC_{50}$ ) dan merupakan data sekunder yang diperoleh dari literatur. Analisis hubungan antara aktivitas fungisida dan sifat fisikokimia dilakukan berdasarkan hubungan regresi multilinear dan dijalankan dengan program SPSS. Hasil analisis HKSA memberikan model hubungan terbaik sebagai berikut:*

$$pEC_{50} = -11,288 - 3,027 E_{HOMO} + (5,938 \cdot 10^{-4}) E_T + (7,432 \cdot 10^{-3}) E_b - (9,81 \cdot 10^{-5}) E_e - 3,143 \log P - 1,622 \alpha - 0,526 GLOB + 0,714 MR + 3,665 \log K_{oc}$$

$n=19 \quad m=9 \quad r=0,878 \quad r^2=0,770 \quad SE=0,272 \quad F_{hitung}/F_{tabel}=1,054 \quad PRESS=0,703$

Kata kunci : *QSAR, fungisida, thiadiazolin*

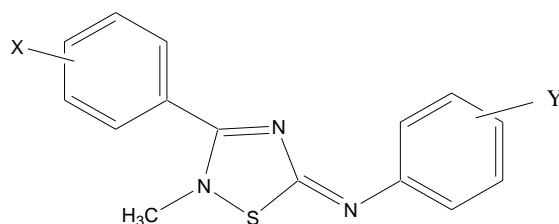
## PENDAHULUAN

Pada pengembangan senyawa baru secara laboratorium ada beberapa langkah eksperimen yang perlu dilakukan seperti: desain, sintesis, identifikasi, purifikasi dan uji aktivitas. Kelemahan strategi ini adalah jika semua tahapan tersebut telah dikerjakan, namun hasil yang diperoleh (senyawa yang diteliti) ternyata mempunyai aktivitas yang tidak lebih baik dari senyawa-senyawa yang telah ada, sehingga waktu, biaya dan tenaga yang telah dikeluarkan akan terbuang percuma. Sebagai solusi dari masalah di atas adalah pengujian aktivitas senyawa yang akan disintesis dengan pemodelan molekul menggunakan komputer. Dengan komputer terlebih dahulu dapat dicari hubungan antara struktur, baik elektronik maupun geometri dari satu ataupun sekelompok molekul yang telah dicurigai mempunyai aktivitas tertentu. Berdasarkan

model persamaan yang diperoleh dapat diprediksi pusat aktif (bagian dari molekul/senyawa yang memberi sumbangan paling besar terhadap efek aktivitas), sehingga desain molekul senyawa baru dengan aktivitas lebih tinggi dapat dikonsentrasikan pada modifikasi pusat aktif tersebut (Richon dan Young, 1997). Hal ini dapat membantu mengurangi kegagalan riset eksperimen serta dapat mengefisiensikan tenaga dan biaya.

Hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya dapat dinyatakan secara matematis, sehingga sering disebut Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)*. Asumsi mendasar dari QSAR adalah bahwa terdapat hubungan kuantitatif antara sifat mikroskopis (struktur molekul dan sifat makroskopis/empiris (aktivitas biologis) dari suatu molekul (Lee et al, 1996).

Riset tentang sintesis dan aplikasi bahan-bahan kimia baru perlu dikembangkan dalam rangka diversifikasi produk dan membantu menjawab permasalahan yang dihadapi pada aktivitas manusia. Contoh pada bidang pertanian adalah diperlukannya riset tentang senyawa-senyawa yang dapat berkhasiat sebagai insektisida, fungisida dan herbisida. Salah satu senyawa yang dapat berperan sebagai fungisida adalah 1,2,4-thiadiazolin (Gambar 1) dan turunannya, yang telah diteliti oleh Nakayama et al (1995). Senyawa ini mempunyai aktivitas fungisida pada jamur yang menyerang tanaman mentimun. Analisis QSAR pada turunan senyawa ini telah pula dilakukan oleh Hanum (2003) dengan menggunakan parameter elektronik. Untuk melengkapi hasil penelitian yang telah diperoleh perlu dicobakan analisis QSAR/HKSA senyawa tersebut menggunakan parameter lain, dimana dalam penelitian ini digunakan parameter molekular.



**Gambar 1.** Struktur fungisida turunan 1,2,4-thiadiazolin

Untuk memperoleh hubungan antara struktur dan aktivitas yang signifikan, pemilihan deskriptor / variabel yang akan diikuti dalam persamaan model merupakan langkah yang sangat menentukan (Kubinyi, 1993). Deskriptor digolongkan menjadi deskriptor empirik dan deskriptor teoritik. Deskriptor empirik diperoleh dari hasil percobaan eksperimental atau perhitungan yang menggunakan parameter empirik, sedangkan deskriptor teoritik diperoleh dari perhitungan komputasional (pemodelan molekul) yang diturunkan dari kimia teori (Lee et al, 1996). Deskriptor kimia kuantum dapat dipandang sebagai deskriptor teoritik dan diperoleh dari perhitungan berdasarkan hukum mekanika kuantum terhadap struktur molekul. Metode kimia kuantum dan teknik pemodelan molekul memungkinkan untuk karakterisasi sifat struktural molekul. Keuntungan yang dapat diambil dari penggunaan deskriptor kimia kuantum dalam studi QSAR adalah: (i) senyawa beserta substituen atau fragmennya dapat dikarakterisasi secara langsung hanya berdasar pada struktur molekulnya, dan (ii) dapat memperkirakan mekanisme aksi dari senyawa yang dipelajari (Karelson et al, 1996). Pada penelitian ini dilakukan analisis QSAR pada senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin dengan menggunakan parameter molekuler. Penelitian ini didasarkan pada perhitungan 13 macam parameter yang diperoleh dari perhitungan orbital molekul, HC-QSAR yang ada pada program *Hyperchem*, dan *Toolkit for Estimating Physicochemical Properties of Organic Compounds (TEPPOC)*.

## **METODE PENELITIAN**

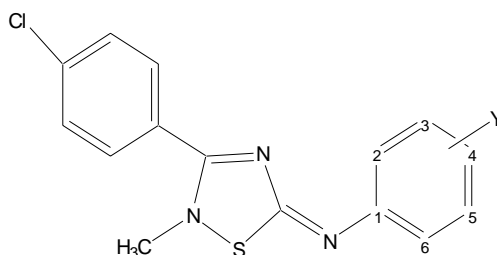
### **Bahan penelitian**

Pada penelitian ini digunakan data aktivitas fungisida ( $pEC_{50}$ ) dari 1,2,4-thiadiazolin dengan 19 variasi substituen, yang diberikan pada Tabel 1 (Nakayama et al, 1995). Aktivitas dinyatakan dalam nilai  $pEC_{50}$  yakni  $-\log(EC_{50})$  dengan  $EC_{50}$  adalah konsentrasi efektif 50 %. Seri senyawa 1,2,4-thiadiazolin yang dianalisis mempunyai struktur sebagaimana terlihat pada Gambar 2.

### **Alat penelitian**

Seperangkat komputer dengan spesifikasi : sistem operasi *Microsoft Window* 98, komputer *processor* Pentium IV; RAM 128,0 MB dengan perangkat lunak kimia

komputasi *HyperChem* for *Windows* versi 6,0; perangkat lunak statistika *SPSS* for *Windows* versi 10.0; dan perangkat lunak *Toolkit for Estimating Physicochemical Properties of Organic Compounds (TEPPOC)* versi 1.0. Berbagai senyawa fungisida turunan 1,2,4-thiadiazolin dan data aktivitas senyawa ( $pEC_{50}$ ) ditunjukkan pada Tabel 1.



**Gambar 2.** Sistem penomoran senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin.

**Tabel 1.** Data aktivitas senyawa fungisida 1,2,4-thiadiazolin (Nakayama et al, 1995)

No	Substituen Y	$pEC_{50}$
1	4-Me	4,54
2	4-Cl	4,67
3	H	4,11
4	2-Cl	4,50
5	3-Cl	4,11
6	3-Me	4,08
7	4-F	4,16
8	4-Br	4,50
9	4CF <sub>3</sub>	3,49
10	4-OMe	4,48
11	4-NMe <sub>2</sub>	3,39
12	4-Et	4,18
13	4-Pr	3,16
14	4-iPr	4,39
15	4-Bu	4,07
16	3-Cl, 4-Cl	4,18
17	2-Me, 3-Me	4,12
18	3-Me, 4-Me	4,40
19	3-Me, 5-Me	4,10

## **Prosedur Penelitian**

### ***Kompilasi deskriptor elektronik***

Deskriptor elektronik dikompilasi setelah dilakukan perhitungan struktur dengan metoda semiempirik PM3. Untuk setiap senyawa dibuat struktur 2 dimensi dengan menggunakan program *Hyperchem*. Kemudian dilakukan penambahan atom H dan pembentukan struktur 3 dimensi. Struktur yang terbentuk dioptimasi geometri menggunakan metode semiempiris PM3 menggunakan algoritma *Polak-Ribiere* dengan gradien 0,001 kkal/Å.mol dan batas iterasi maksimum 32767 kali. Optimasi merupakan suatu metode untuk menghitung dan menampilkan struktur molekul dengan energi potensial minimum dan gaya-gaya atomik terkecil dan diharapkan merupakan representasi struktur molekul yang diadopsi senyawa tersebut di alam.

Senyawa yang telah dioptimasi secara geometris menggunakan metode PM3 kemudian dilakukan perhitungan *single point* yang disertai dengan perekaman untuk mencatat energi-energinya. Data yang diperoleh dari perhitungan ini adalah energi total ( $E_T$ ), energi ikat ( $E_b$ ), energi elektronik ( $E_e$ ), panas pembentukan ( $\Delta H_f$ ) dan momen dwikutub ( $\mu$ ).

### ***Kompilasi deskriptor molekular dengan HC-QSAR***

Beberapa deskriptor molekular dapat diperoleh dari HC-QSAR meliputi : parameter hidrofobisitas atau koefisien partisi senyawa dalam pelarut oktanol/air ( $\log P$ ), polarisabilitas ( $\alpha$ ), refraktivitas molar (MR), luas permukaan (*grid*) (SA) dan volume molekular (V). Untuk perhitungan sifat molekul tersebut diperoleh dari QSAR *properties* pada program *Hyperchem*. Parameter globularitas (GLOB) dihitung sebagai perbandingan antara V dan SA

### ***Kompilasi deskriptor molekular dengan TEPOC***

Untuk parameter lain yaitu  $\log K_{oc}$  (Koefisien partisi tanah/air) dan  $\log SW$  (kelarutan senyawa dalam air) diperoleh dari program TEPOC. Pada perhitungan menggunakan program ini langkah awal yang perlu dilakukan adalah membuat kode SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) dari senyawa-senyawanya.

Setelah itu dilakukan konversi kode-kode SMILES tersebut ke dalam struktur 3-dimensi dan dilakukan estimasi untuk memperoleh parameter  $\log K_{oc}$  dan  $\log SW$ .

### **Analisis QSAR**

Analisis regresi multilinear pada penelitian QSAR ini dilakukan dengan program SPSS Windows dengan prosedur analisis regresi multilinear metode *backward*. Variabel yang digunakan meliputi dua jenis variabel yaitu variabel tidak bebas ( $pEC_{50}$ ) dan variabel bebas (lihat Tabel 2) yaitu:  $E_{LUMO}$ ,  $E_{HOMO}$ ,  $E_t$ ,  $E_b$ ,  $E_e$ ,  $\Delta H_f$ ,  $\log P$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ , GLOB, MR,  $\log K_{oc}$ , dan  $\log SW$ . Pemilihan model persamaan terbaik dilakukan dengan mempertimbangkan parameter statistik  $r$ ,  $r^2$ , SE, F dan PRESS (*Predicted Residual Sum of Squares*). Model persamaan terbaik yang diperoleh digunakan untuk memprediksi harga aktivitas teoritis setiap senyawa.

Tabel 2 Daftar deskriptor yang digunakan dalam analisis QSAR

<b>Simbol</b>	<b>Satuan</b>	<b>Definisi</b>
$E_{HOMO}$	kkal/mol	Tingkat energi orbital molekul tertinggi yang terisi elektron
$E_{LUMO}$	kkal/mol	Tingkat energi orbital molekul terendah yang tidak terisi elektron
$E_T$	kkal/mol	Energi total sistem molekul
$E_b$	kkal/mol	Energi ikat total
$E_e$	kkal/mol	Energi elektronik
$\Delta H_f$	kkal/mol	Panas pembentukan
$\log P$	--	Koefisien partisi <i>n</i> -oktanol/air
$\alpha$	$\text{\AA}^3$	Polarisabilitas molekular
$\mu$	Debye	Momen dwikutub
GLOB	$\text{\AA}$	Globularitas, rasio antara volume molekul dan luas permukaan
MR	$\text{\AA}^3$	Refraktivitas molar
$\log K_{oc}$	--	Koefisien partisi tanah/air
$\log SW$	--	Kelarutan dalam air

## **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

### **Rekapitulasi deskriptor**

Pada bagian ini disajikan terlebih dahulu semua deskriptor molekular secara lengkap yang telah diperoleh dari perhitungan, meliputi kompilasi deskriptor hasil perhitungan PM3 dari HyperChem, perhitungan HC-QSAR dan dari *TEPPOC*. Hasil selengkapnya disajikan dalam Tabel 3.

**Tabel 3.** Hasil perhitungan deskriptor molekular senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin

No	ELUMO	EHOMO	ET	Eb	Ee	$\Delta H_f$	Log P	$\alpha$	$\mu$	GLOB	MR	log K <sub>oc</sub>	log SW
1	-0,4734	-95,271	-71480	-3815	-486868	83,428	5,76	34,8	2,60	1,641	89,3	58,565	-5,252
2	-0,5154	-95,933	-74978	-3513	-487874	86,755	5,81	34,9	3,26	1,654	89,1	58,565	-5,464
3	-0,4718	-95,417	-68027	-3530	-449574	93,397	5,29	33,0	2,75	2,494	84,3	56,478	-4,711
4	-0,7296	-94,185	-74977	-3512	-494731	87,855	5,81	34,9	3,18	1,655	89,1	58,654	-5,464
5	-0,5143	-96,088	-74978	-3513	-488868	86,955	5,81	34,9	3,60	1,637	89,1	58,565	-5,464
6	-0,3946	-94,795	-71479	-3814	-487957	84,004	5,76	34,8	2,52	1,645	89,3	58,565	-5,252
7	-0,5127	-95,995	-77825	-3540	-492512	49,931	5,43	32,9	3,71	1,640	84,5	58,565	-5,421
8	-0,5453	-96,277	-75822	-3496	-487650	101,254	6,08	35,6	3,52	1,636	91,9	58,565	-5,754
9	-0,7418	-99,499	-100893	-3863	-631361	-65,064	6,17	34,5	5,46	1,650	90,2	64,985	-6,755
10	-0,3847	-93,624	-78240	-3902	-530919	55,140	5,04	35,4	3,37	1,660	90,7	54,987	-4,807
11	-0,3181	-90,409	-79018	-4249	-569102	89,439	5,55	38,0	2,06	1,516	98,7	53,142	-4,596
12	-0,4688	-95,201	-74927	-4094	-525931	79,169	6,15	36,6	2,65	1,672	93,9	61,417	-5,772
13	-0,3863	-94,714	-78376	-4374	-563509	74,028	6,55	38,5	2,67	1,654	98,5	64,067	-6,292
14	-0,3871	-94,895	-78375	-4374	-568317	74,486	6,48	38,5	2,68	1,659	98,5	63,392	-5,975
15	-0,3858	-94,706	-81824	-4655	-601683	68,578	6,94	40,3	2,68	1,702	103,0	66,717	-6,812
16	-0,5949	-96,219	-81927	-3495	-530825	81,481	6,32	36,8	3,93	1,667	93,9	60,742	-6,217
17	-0,4557	-93,215	-74929	-4096	-535399	77,163	6,22	36,6	2,44	1,666	94,4	60,831	-5,793
18	-0,3731	-93,940	-74931	-4098	-528737	75,304	6,22	36,6	2,46	1,657	94,4	60,742	-5,793
19	-0,4598	-94,300	-74932	-4098	-530492	74,705	6,22	36,6	2,74	1,648	94,4	60,742	-5,793

**Tabel 5.** Model persamaan regresi dengan deskriptor terpilih untuk setiap kombinasi

Model	Konst	ELUMO	EHOMO	$E_T/10^{-04}$	$E_b/10^{-03}$	$E_e/10^{-05}$	$\Delta H_f/10^{-02}$	Log P	$\alpha$	$\mu$	GLOB	MR	Log K <sub>oc</sub>	Log S/W	$\alpha$	$\mu$
1	-14,956	-0,693	-2,739	4,827	8,070	-6,400	-2,511	-3,514	-1,168	-0,678	-0,435	0,770	4,338	0,299	-1,168	-0,678
2	-16,654	-0,753	-3,210	5,101	8,110	-7,194	-2,160	-3,645	-1,203	-0,734	-0,443	0,749	3,921		-1,203	-0,734
3	-17,986		-3,279	5,603	9,371	-8,380	-1,853	-4,274	-1,573	-0,798	-0,490	0,905	4,979		-1,573	-0,798
4	-24,131		-3,927	6,101	9,633	-1,060		-4,755	-2,073	-0,702	-0,640	0,996	5,698		-2,073	-0,702
5	-11,288		-3,027	5,938	7,432	-9,808		-3,143	-1,622		-0,526	0,714	3,665		-1,622	
6	-7,338		-2,392	5,019	6,414	-8,434		-2,517	-1,335			0,579	2,959		-1,335	
7	-0,561		-2,318	3,723	3,930	-6,912		-0,527	-0,219				0,241		-0,219	
8	-1,787		-2,552	3,797	3,894	-7,058		-0,399	-0,237						-0,237	

9	6,350		-1,582	3,235	3,406	-6,074			-0,303							-0,303	
---	-------	--	--------	-------	-------	--------	--	--	--------	--	--	--	--	--	--	--------	--



**Tabel 4.** Beberapa model persamaan QSAR yang memenuhi parameter statistik

Model	Parameter	n	m	r	r <sup>2</sup>	SE	Fhitung /Ftabel
1	log SW, GLOB, E <sub>LUMO</sub> , ΔH <sub>f</sub> , E <sub>HOMO</sub> , MR, μ, E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , log K <sub>oc</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	13	0,905	0,819	0,324	0,375
2	GLOB, E <sub>LUMO</sub> , ΔH <sub>f</sub> , E <sub>HOMO</sub> , MR, μ, E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , log K <sub>oc</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	12	0,905	0,819	0,296	0,566
3	GLOB, ΔH <sub>f</sub> , E <sub>HOMO</sub> , MR, μ, E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , log K <sub>oc</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	11	0,902	0,814	0,278	0,773
4	GLOB, E <sub>HOMO</sub> , MR, μ, E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , log K <sub>oc</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	10	0,893	0,797	0,271	0,941
5	GLOB, E <sub>HOMO</sub> , MR, E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , log K <sub>oc</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	9	0,878	0,770	0,272	1,054
6	E <sub>HOMO</sub> , MR, E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , log K <sub>oc</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	8	0,854	0,730	0,280	1,100
7	E <sub>HOMO</sub> , E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , log K <sub>oc</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	7	0,837	0,701	0,281	1,224
8	E <sub>HOMO</sub> , E <sub>b</sub> , log P, E <sub>T</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	6	0,836	0,700	0,270	1,554
9	E <sub>HOMO</sub> , E <sub>b</sub> , E <sub>T</sub> , α, E <sub>e</sub>	19	5	0,818	0,669	0,272	1,738

n=jumlah data; m=jumlah variabel yang masuk dalam persamaan; r=koefisien korelasi; r<sup>2</sup>=koefisien determinasi; SE=standar error; F=kriteria Fisher hasil analisis ANOVA

Data hasil perhitungan sifat fisik pada tabel 3 memberikan gambaran bahwa senyawa-senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin memiliki harga log K<sub>oc</sub> dan Log SW yang berdekatan. Ini berarti bahwa senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin memiliki kadar kesetimbangan dalam fasa air dan fasa tanah yang hampir sama. Senyawa-senyawa ini juga memiliki sifat kelarutan dalam air yang hampir sama.

Untuk menentukan variabel-variabel bebas yang akan dipilih dalam pembentukan model persamaan QSAR dipergunakan analisis multilinear. Sardjoko (1993) melaporkan jumlah parameter sebagai parameter bebas dapat dikurangi atau ditambah. Jumlah variabel bebas yang dianalisis dalam penelitian ini berjumlah 13 parameter. Untuk keperluan tersebut digunakan perangkat lunak SPSS *windows* versi 10,0 dengan metode *backward* untuk mendapatkan persamaan terbaik. Setelah dicoba berbagai model kombinasi QSAR maka diperoleh beberapa persamaan yang secara statistik cukup baik. Pemilihan model persamaan QSAR terbaik dilihat dengan menggunakan parameter statistik r, r<sup>2</sup>, PRESS, SE (*standard error*) dan juga rasio F<sub>hitung</sub> dengan F<sub>tabel</sub>.

Pada tabel 4 dan 5 terlihat bahwa tidak semua model persamaan QSAR yang diperoleh signifikan pada tingkat kepercayaan 95%. Hal ini terlihat dari harga rasio

$F_{hitung}/F_{tabel}$  yang kurang dari 1. Model yang tidak signifikan terjadi pada model persamaan 1- 4.

Secara statistik model persamaan dengan rasio  $F_{hitung}/F_{tabel}$  kurang dari 1 tidak dapat diterima. Jika  $F_{hitung}$  lebih kecil dibandingkan dari  $F_{tabel}$  maka daerah hipotesis ( $H_0$ ) yang menyatakan tidak adanya signifikansi statistik dalam persamaan regresi yang berkaitan dengan jumlah variabel yang digunakan diterima, yang berarti persamaan regresi tidak signifikan.

Parameter  $r$ ,  $r^2$ , SE dan F meskipun secara statistik telah mencukupi tetapi belum dapat memberikan gambaran yang riil tentang kemampuan prediksi dari model persamaan yang dihasilkan. Untuk melihat kemampuan prediksi dari model persamaan yang dihasilkan dapat digunakan parameter statistik yang lain yaitu PRESS. PRESS itu sendiri dapat didefinisikan sebagai kuadrat dari selisih antara aktivitas eksperimen dengan aktivitas prediksi dengan menggunakan model persamaan terkait. Semakin kecil nilai PRESS berarti selisih antara aktivitas eksperimen dan aktivitas prediksi semakin kecil, ini berarti bahwa kemampuan model persamaan tersebut untuk memprediksikan nilai aktivitas akan semakin bagus. Harga aktivitas fungisida prediksi seri senyawa 1,2,4-thiadiazolin ( $pEC_{50}$ ) yang dihitung berdasarkan model-model persamaan yang telah diketahui signifikan pada tingkat kepercayaan 95% diberikan pada tabel 6.

Jika hanya melihat data parameter statistik  $r$  dan  $r^2$ , maka model persamaan 1 dan 2 merupakan persamaan terbaik karena memiliki harga  $r$  dan  $r^2$  yang paling besar. Kedua model persamaan ini ternyata memiliki nilai  $r$  dan  $r^2$  yang sama yaitu sebesar  $r=0,905$  dan  $r^2=0,819$ . Namun demikian, model persamaan ini tidak dapat digunakan sebagai model persamaan terbaik karena dari parameter statistik  $F_{hitung}/F_{tabel}$  untuk keduanya memiliki harga kurang dari 1.

SE dari model-model persamaan yang dihasilkan juga mempunyai harga yang relatif tidak jauh berbeda, yaitu berkisar antara 0,26-0,32. Namun demikian, harga PRESS pada metode PM3 ini relatif berbeda, khususnya untuk persamaan 5. Dengan melihat parameter statistik PRESS dapat ditentukan model persamaan terbaik adalah model persamaan 5 yang mempunyai harga PRESS paling kecil. Dengan demikian,

pada analisis QSAR terhadap senyawa 1,2,4-thiadiazolin yang didasarkan pada perhitungan elektronik dengan metode PM3 dengan melihat parameter-parameter statistik  $r$ ,  $r^2$ , SE,  $F_{hitung}/F_{tabel}$  dan PRESS dihasilkan model persamaan QSAR terbaik adalah model persamaan 5, sebagai berikut:

$$pEC_{50} = -11,288 - 3,027 E_{HOMO} + (5,938 \cdot 10^{-4}) E_T + (7,432 \cdot 10^{-3}) E_b - (9,81 \cdot 10^{-5}) E_e - 3,143 \log P - 1,622 \alpha - 0,526 GLOB + 0,714 MR + 3,665 \log K_{oc}$$

$n=19$   $r=0,878$   $SE=0,272$   $F_{hitung}/F_{tabel}=1,054$   $PRESS=0,703$

**Tabel 6.** Data  $pEC_{50}$  prediksi untuk model-model QSAR

Senyawa No	$pEC_{50eksp}$	$pEC_{50pred}$				
		Model 5	Model 6	Model 7	Model 8	Model 9
1	4,54	4,31	4,22	4,31	4,35	4,31
2	4,67	4,30	4,25	4,37	4,40	4,34
3	4,11	4,51	4,77	4,77	4,80	4,71
4	4,50	4,48	4,45	4,44	4,44	4,48
5	4,11	4,45	4,38	4,47	4,51	4,43
6	4,08	4,28	4,20	4,28	4,31	4,30
7	4,16	4,08	4,05	4,18	4,18	4,23
8	4,50	4,04	4,02	3,89	3,94	3,95
9	3,49	4,12	4,11	4,13	4,18	4,15
10	4,48	4,40	4,31	4,26	4,27	4,04
11	3,39	3,48	3,53	3,64	3,69	3,65
12	4,18	4,12	4,05	4,07	4,10	4,04
13	3,16	3,55	3,56	3,62	3,64	3,62
14	4,39	4,02	3,96	4,02	4,05	3,94
15	4,07	3,20	3,27	3,33	3,34	3,31
16	4,18	4,09	4,13	4,25	4,27	4,22
17	4,12	4,32	4,27	4,21	4,23	4,30
18	4,40	3,84	3,84	3,91	3,94	4,00
19	4,10	4,12	4,07	4,11	4,15	4,16
<b>PRESS</b>		<b>0,70</b>	<b>0,84</b>	<b>0,87</b>	<b>0,87</b>	<b>0,96</b>

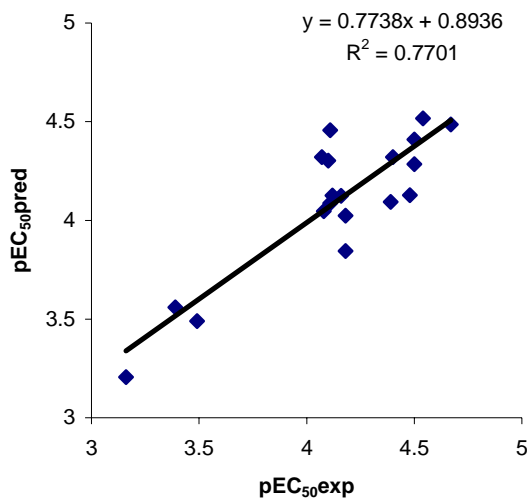
Pemilihan model persamaan 5 sebagai persamaan QSAR terbaik bertitik tolak pada hal-hal berikut :

1. Nilai  $r$  yang relatif tinggi yaitu 0,878

Nilai  $r$  yang mendekati 1 ini menyatakan bahwa korelasi antara sifat fisikokimia dengan  $pEC_{50}$  sangat erat.

2. Nilai SE atau *standard error* yang relatif kecil yaitu 0,272  
Kecilnya harga SE menyatakan bahwa penyimpangan data yang terjadi sangat kecil, atau dapat dikatakan bahwa signifikansi data tinggi.
3. Nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  lebih besar dari 1 yaitu 1,054  
Nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  lebih besar dari 1 menyatakan bahwa  $H_1$  diterima, yang berarti ada signifikan pada tingkat kepercayaan 95% antara sifat fisikokimia senyawa dengan aktivitasnya sebagai senyawa fungisida ( $pEC_{50}$ )
4. Mempunyai harga PRESS yang paling kecil yaitu 0,703  
Nilai PRESS data yang kecil memberikan gambaran bahwa perbedaan antara aktivitas senyawa fungisida eksperimen dengan aktivitas senyawa fungisida prediksi kecil. Ini berarti bahwa model persamaan mempunyai kemampuan yang cukup baik untuk memprediksikan aktivitas fungisida seri senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin.
5. Melibatkan parameter yang relatif sedikit yaitu 9 parameter sehingga persamaan modelnya relatif sederhana

Korelasi antara aktivitas fungisida eksperimen ( $pEC_{50eksp}$ ) dengan aktivitas fungisida prediksi ( $pEC_{50pred}$ ) untuk model persamaan QSAR terbaik diberikan pada grafik Gambar 3.



**Gambar 3.** Grafik korelasi antara aktivitas fungisida eksperimen ( $pEC_{50eksp}$ ) dengan aktivitas fungisida prediksi ( $pEC_{50pred}$ )

## KESIMPULAN

Model persamaan QSAR yang diperoleh mengindikasikan bahwa deskriptor yang bertanggungjawab terhadap aktivitas senyawa fungisida turunan 1,2,4-thiadiazolin adalah refraktivitas molar, globularitas, polarisabilitas molekular, koefisien partisi *n*-oktanol/air, energi HOMO, energi total sistem molekul, energi elektronik dan koefisien partisi tanah/air. Untuk desain senyawa fungisida baru turunan 1,2,4-thiadiazolin sebaiknya dilakukan dengan cara memvariasi gugus-gugus yang dapat mengubah harga deskriptor-deskriptor tersebut sedemikian rupa sehingga menaikkan aktivitas fungisida senyawa yang diusulkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Hanum, M., 2003, *Analisis Hubungan Kuantitatif Antara Struktur dan Aktivitas Fungisida Turunan 1,2,4-Thiadiazolin Berdasarkan Perhitungan Muatan Bersih Atom*, Skripsi S1 FMIPA, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Karelson, M., Lobanov, V.S., dan Katrizky, A.R., 1996, Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, *Chem. Rev.*, 96, 1027-1043.
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR : Hansch Analysis and Related Approach*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Lee, K.W., Kwon, S.Y., Hwang, S., Lee, J.U., dan Kim, H., 1996, Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Study on C-7 Substituted Quinolone, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 17, 147-152
- Nakayama, A., Hagiwara, K., Hashimoto, S., dan Hosaka, 1995, Quantitative Structure-Activity and Molecular Modeling Studies of Novel Fungicides and Herbicides Having 1,2,4-Thiadiazoline Structure, *Am. Chem. Soc.*, Washington, DC, 213-228
- Richon, A.B., dan Young, S.S., 1997, *An Introduction to QSAR Methodology*, [Http://www.netsci.org/science/compchem/feature19.html/](http://www.netsci.org/science/compchem/feature19.html/) diakses tanggal 7 maret 2003.
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta