

## QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS OF 1,2,4-THIADIAZOLINE FUNGICIDES BASED ON MOLECULAR STRUCTURE CALCULATED BY AM1 METHOD

### Analisis Hubungan Kuantitatif Antara Struktur dan Aktivitas Fungisida Turunan 1,2,4-Thiadiazolin Berdasarkan Parameter Molekular Hasil Perhitungan Metoda AM1

Mudasir, Iqmal Tahir, Ida Puji Astuti Maryono Putri  
Austrian-Indonesian Centre for Computational Chemistry  
Gadjah Mada University, Yogyakarta 55281

#### ABSTRACT

Quantitative structure-Activity relationship (QSAR) analysis of fungicides having 1,2,4-thiadiazoline structure based on theoretical molecular properties have been done. Calculation of the properties was conducted by semiempirical method AM1 and the activity of the compounds was taken from literature. Relationship analysis between fungicides activity ( $pEC_{50}$ ) and molecular properties was done using SPSS program. The QSAR analysis gave the best model as follows:

$$pEC_{50} = 3.842 + (1.807 \times 10^{-4}) E_T + (5.841 \times 10^{-3}) E_b - (5.689 \times 10^{-2}) \Delta H_f - 0.770 \log P + 1.144 \alpha - 0.671 \mu + 9.568 \text{ GLOB} - (5.54 \times 10^{-2}) MR$$

$n=19$   $r=0.917$   $SE=0.216$   $F_{cal}/F_{table}=2.459$   $PRESS=0.469$

The best model obtained was then used to design and predict the fungicides activity of new compounds derived from 1,2,4-thiadiazoline.

**Keywords:** QSAR, QSPR, fungicide, molecular structure, 1,2,4-thiadiazoline

#### PENDAHULUAN

Untuk dapat menemukan suatu senyawa baru berkhasiat tinggi diperlukan beberapa langkah eksperimen yang meliputi desain, sintesis, identifikasi, purifikasi dan uji aktivitas. Kelemahan strategi eksperimen ini adalah meskipun semua tahapan tersebut telah dikerjakan, namun seringkali produk yang diperoleh ternyata mempunyai aktivitas yang tidak lebih baik dari senyawa-senyawa yang telah ada, sehingga waktu, biaya dan tenaga yang telah dikeluarkan dalam serangkaian kerja laboratorium akan menjadi sia-sia. Sebagai salah satu solusi dari masalah di atas adalah diperkenalkannya pemodelan menggunakan komputer. Dengan pemodelan sebelum sintesis suatu senyawa dikerjakan terlebih dahulu dapat dicari model 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. Hal ini dapat

membantu mengurangi kegagalan riset-riset eksperimental di laboratorium serta dapat mengefisienkan 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 [1].

Penemuan senyawa baru mencakup banyak bidang sesuai dengan kebutuhan manusia. Pada bidang pertanian, saat ini diperlukan senyawa-senyawa yang dapat berkhasiat sebagai insektisida, fungisida dan herbisida. Salah satu senyawa yang dapat berperan sebagai fungisida adalah 1,2,4-thiadiazolin dan turunannya, yang telah diteliti oleh Nakayama et al.[2]. Ditemukan bahwa senyawa ini mempunyai aktivitas fungisida pada jamur yang menyerang tanaman mentimun. Analisis QSAR pada turunan senyawa ini telah pula dilakukan oleh Hanum [3] dengan menggunakan parameter elektronik. Penelitian dengan parameter elektronik sudah dilakukan, sebagai pelengkap penelitian tersebut perlu dicobakan parameter lain yakni

parameter molekular. Pada penelitian ini akan dilakukan analisis QSAR pada senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin dengan menggunakan parameter molekular yang diperoleh secara teoritik. Perhitungan sifat fisikokimia seri senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin dapat dilakukan dengan metoda semiempirik AM1. Metode AM1 dipilih karena cocok untuk sejumlah besar molekul organik. Metode tersebut juga merupakan metode perbaikan dari metode sebelumnya seperti MNDO [4] yang dapat memprediksi senyawa-senyawa yang mempunyai valensi banyak dengan ketepatan yang lebih baik [5]. Penelitian ini didasarkan pada perhitungan 13 macam parameter yang diperoleh dari perhitungan orbital molekul yakni metoda semiempirik AM1, QSAR *Properties* yang ada pada program *Hyperchem* dan *Toolkit for Estimating Physicochemical Properties of Organic Compounds (TEPPOC)*

## METODE PENELITIAN

### Materi Penelitian

Pada penelitian ini digunakan data aktivitas fungisida ( $pEC_{50}$ ) 1,2,4-thiadiazolin dengan 19 variasi substituen (Y) pada cincin benzena, yang diberikan pada Tabel 1. Seri senyawa 1,2,4-thiadiazolin yang dianalisis mempunyai struktur dan penomoran atom sebagaimana terlihat pada Gambar 1.

### Alat penelitian

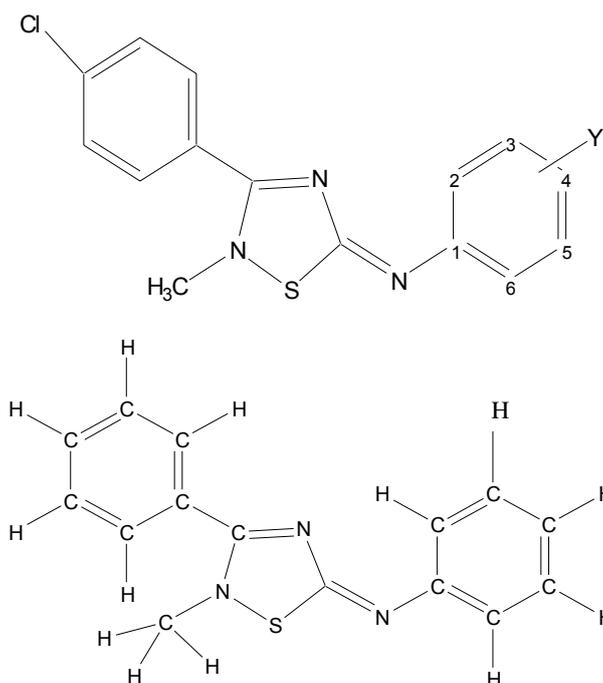
Seperangkat komputer dengan spesifikasi : sistem operasi *Microsoft Window 98*, komputer processor Pentium IV; RAM 128,0 MB dengan perangkat lunak kimia komputasi *HyperChem* for *Windows* versi 6,0; perangkat lunak statistika *SPSS for Windows* versi 10.0; dan perangkat lunak *Toolkit for Estimating Physicochemical Properties of Organic Compounds (TEPPOC)* versi 1.0.

### Prosedur Penelitian

#### Optimasi geometri

Masing-masing senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian dibuat struktur 2 dimensinya menggunakan program *Hyperchem*. Kemudian dilakukan penambahan atom H dan pembentukan struktur 3 dimensi.

Struktur yang terbentuk dioptimasi geometri menggunakan metode semiempiris AM1 menggunakan algoritma *Polak-Ribiere* dengan gradien 0,001 kkal/Å dan batas iterasi 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.



**Gambar 1** Struktur kimia dan sistem penomoran senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin

**Tabel 1** Berbagai senyawa fungisida turunan 1,2,4-thiadiazolin dan data aktivitas (Nakayama dkk, 1995)

No	Substituen Y	pEC <sub>50</sub>
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

#### **Perhitungan parameter menggunakan metode AM1**

Senyawa yang telah dioptimasi geometri menggunakan metode AM1 kemudian dilakukan perhitungan *single point* yang disertai dengan perekaman untuk mengetahui energi-energinya. Data yang diperoleh yaitu: energi total ( $E_T$ ), energi ikat ( $E_b$ ), energi elektronik ( $E_e$ ),  $\Delta H_f$  dan momen dwikutub

#### **Perhitungan parameter molekular dengan QSAR Properties**

Untuk perhitungan sifat molekul tambahan seperti: parameter hidrofobisitas ( $\log P$ ), polarisabilitas ( $\alpha$ ), refraktivitas molar (MR), luas permukaan (*grid*) (SA) dan volume molekular (V) dilakukan dengan QSAR *properties* pada program *Hyperchem*. Parameter globularitas (GLOB) dihitung sebagai perbandingan antara V dan SA

#### **Perhitungan parameter molekular dengan TEPPOC**

Untuk parameter lain yaitu  $\log K_{oc}$  (Koefisien partisi tanah/air) dan  $\log SW$  (kelarutan senyawa dalam air) diperoleh dari program

*TEPPOC*. Pada perhitungan menggunakan program ini langkah awal yang perlu dilakukan adalah membuat kode SMILES dari senyawa-senyawanya. Setelah itu dilakukan konversi kode-kode SMILES tersebut ke dalam struktur 3D dan dilakukan estimasi untuk memperoleh parameter  $\log K_{oc}$  dan  $\log SW$ .

#### **Analisis QSAR Dengan Program SPSS**

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<sub>50</sub>) dan variabel bebas yaitu:  $E_{LUMO}$ ,  $E_{HOMO}$ ,  $E_t$ ,  $E_b$ ,  $E_e$ ,  $\Delta H_f$ ,  $\log P$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ , GLOB, MR,  $\log K_{oc}$ , dan  $\log SW$  (Tabel 2).

Pemilihan model persamaan terbaik dilakukan dengan mempertimbangkan parameter statistik  $r$ ,  $r^2$ , SE dan F. Model persamaan terbaik yang diperoleh digunakan untuk memprediksi harga aktivitas fungisida teoritis setiap senyawa.

**Tabel 2** Daftar deskriptor/variabel bebas yang digunakan dalam analisis QSAR

Simbol	Satuan	Definisi
$E_{\text{HOMO}}$	kcal/mol	Tingkat energi orbital molekul tertinggi yang terisi elektron
$E_{\text{LUMO}}$	kcal/mol	Tingkat energi orbital molekul terendah yang tidak terisi elektron
$E_{\text{T}}$	kcal/mol	Energi total sistem molekul
$E_{\text{b}}$	kcal/mol	Energi ikat total
$E_{\text{e}}$	kcal/mol	Energi elektronik
$\Delta H_{\text{f}}$	kcal/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	$\text{\AA}^3$	Refraktifitas molar
$\log K_{\text{oc}}$	--	Koefisien partisi tanah/air
$\log SW$	--	Kelarutan dalam air

**Tabel 3** Desain senyawa fungisida baru turunan 1,2,4-thiadiazolin

Nomor	Substituen Y
20	3-Cl,4-Et
21	2-Me, F-F
22	2-Cl, 4-Br
23	2-Cl, 3-Me, 4-CF <sub>3</sub>
24	2-Me, 3-Cl,4-Pr
25	2-Cl, 3-Cl, 4-iPr
26	2-Me,3-Me,\$-F
27	4-Bu,5-Me
28	3-Bu,5-Me
29	3-Cl,4-Et,5-Me
30	2-Me, 4-Br,5-Me
31	2-Me,3-Cl
32	2-Me,3-Cl,4-Me,5-Et

**Desain Senyawa Fungisida Baru Turunan 1,2,4-thiadiazolin**

Desain senyawa fungisida baru turunan 1,2,4-thiadiazolin dilakukan dengan memvariasi dan/atau mengganti substituen dengan gugus yang sama dengan gugus yang ada pada fungisida terdahulu tetapi pada posisi yang berlainan

sehingga diperoleh senyawa-senyawa hipotetik baru sebagaimana terlihat pada Tabel 3. Perhitungan aktivitas prediksi untuk masing-masing senyawa fungisida baru dilakukan dengan menggunakan model persamaan QSAR terbaik yang diperoleh dari hasil analisis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Evaluasi Persamaan QSAR

Setelah optimasi geometri dan dicapai konvergensi=yes dilakukan perhitungan *single point* dan hasilnya direkam dalam file.log. Dari hasil perekaman ini diperoleh data yang selengkapnya ditunjukkan pada Tabel 4. Untuk menentukan variabel-variabel bebas yang akan dipilih dalam pembentukan model persamaan QSAR digunakan analisis multilinear. Sardjoko [6] menyatakan bahwa 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.

Dari Tabel 4 terlihat bahwa deskriptor-deskriptor untuk setiap senyawa yang diikutkan

dalam analisis QSAR mempunyai harga yang tidak jauh berbeda. Perbedaan yang terlihat sangat mencolok dapat ditemukan pada harga  $\Delta H_f$  untuk senyawa nomor 9, yaitu senyawa dengan substitusi 4-CF<sub>3</sub>. Pada senyawa ini diketahui bahwa entalpi pembentukannya bernilai negatif yang berarti reaksi pembentukannya bersifat eksotermis (menghasilkan energi), sedangkan pada senyawa-senyawa yang lain  $\Delta H_f$  bernilai positif yang berarti bersifat endotermis (memerlukan energi). Untuk parameter log P,  $\alpha$  dan MR yang diperoleh melalui QSAR *Properties* pada program *Hyperchem* menunjukkan harga yang berdekatan antara masing-masing senyawa. Terlihat pula kecenderungan substituen yang sama akan memperlihatkan harga log P,  $\alpha$  dan MR yang sama pula pada perhitungan QSAR *Properties* pada program *Hyperchem*. Hal ini terjadi pada senyawa 2, 4 dan 5 (substitusi metil) dan senyawa nomor 17, 18, dan 19 (substitusi dimetil). Kecenderungan ini menunjukkan bahwa perbedaan posisi substitusi tidak menyebabkan perbedaan harga log P,  $\alpha$  dan MR.

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

No	E <sub>LUMO</sub>	E <sub>HOMO</sub>	E <sub>T</sub>	E <sub>b</sub>	E <sub>e</sub>	$\Delta H_f$	Log P	$\alpha$	$\mu$	GLOB	MR	log K <sub>oc</sub>	log SW
1	-0,3295	-93,750	-79046	-3781	-501384	117,60	5,76	34,8	3,95	1,653	89,3	58,565	-5252
2	-0,4794	-95,118	-83756	-3482	-503249	118,16	5,81	34,9	4,92	1,645	89,1	58,565	-5464
3	-0,3542	-94,700	-75451	-3498	-463599	125,36	5,29	33,0	4,10	1,638	84,3	56,478	-4711
4	-0,4372	-94,949	-83754	-3480	-509419	120,00	5,81	34,9	5,10	1,647	89,1	58,654	-5464
5	-0,4793	-95,104	-83755	-3481	-504040	118,62	5,81	34,9	5,63	1,646	89,1	58,565	-5464
6	-0,3337	-93,573	-79046	-3780	-502215	117,85	5,76	34,8	3,79	1,649	89,3	58,565	-5252
7	-0,4721	-95,102	-86323	-3510	-508823	80,135	5,43	32,9	4,98	1,637	84,5	58,565	-5421
8	-0,5127	-95,355	-83283	-3468	-501467	130,04	6,08	35,6	5,16	1,650	91,9	58,565	-5754
9	-0,6705	-97,532	-100893	-3830	-654187	-31,11	6,17	34,5	7,04	1,643	90,2	64,985	-6755
10	-0,3256	-92,657	-86425	-3870	-546370	87,48	5,04	35,4	5,10	1,642	90,7	54,987	-4807
11	-0,2845	-88,899	-87717	-4209	-587553	129,21	5,55	38,0	3,29	1,666	98,7	53,142	-4596
12	-0,3234	-93,608	-82638	-4061	-540673	112,22	6,15	36,6	3,97	1,650	93,9	61,417	-5772
13	-0,3237	-93,606	-86232	-4343	-578452	105,40	6,55	38,5	3,96	1,658	98,5	64,067	-6292
14	-0,4377	-94,228	-86234	-4345	-584990	103,41	6,48	38,5	3,77	1,669	98,5	63,392	-5975
15	-0,4411	-94,147	-89830	-4630	-617666	93,58	6,94	40,3	3,76	1,662	103,1	66,717	-6812
16	-0,5800	-95,500	-92058	-3464	-547225	113,01	6,32	36,8	6,25	1,657	93,9	60,742	-6217
17	-0,3122	-91,995	-82638	-4061	-549771	112,62	6,22	36,6	3,54	1,670	94,4	60,831	-5793
18	-0,3091	-92,659	-82639	-4062	-543431	111,32	6,22	36,6	3,67	1,659	94,4	60,742	-5793
19	-0,3148	-93,295	-82639	-4062	-545850	111,34	6,22	36,6	4,10	1,669	94,4	60,742	-5793

**Tabel 5** Beberapa model persamaan QSAR terpilih hasil analisis regresi multilinear

Model	Parameter	n	m	r	r <sup>2</sup>	SE	F <sub>hitung</sub> / F <sub>tabel</sub>
1	log SW, $\mu$ , MR, $\Delta H_f$ , GLOB, $\alpha$ , E <sub>LUMO</sub> , E <sub>HOMO</sub> , Log P, log K <sub>oc</sub> , E <sub>T</sub> , E <sub>b</sub> , E <sub>e</sub>	19	13	0,923	0,852	0,294	0,474
2	log SW, $\mu$ , MR, $\Delta H_f$ , GLOB, $\alpha$ , E <sub>HOMO</sub> , log P, log K <sub>oc</sub> , E <sub>T</sub> , E <sub>b</sub> , E <sub>e</sub>	19	12	0,922	0,850	0,270	0,706
3	log SW, $\mu$ , MR, $\Delta H_f$ , GLOB, $\alpha$ , E <sub>HOMO</sub> , log P, log K <sub>oc</sub> , E <sub>T</sub> , E <sub>b</sub>	19	11	0,920	0,847	0,252	0,976
4	$\mu$ , MR, $\Delta H_f$ , GLOB, $\alpha$ , E <sub>HOMO</sub> , log P, log K <sub>oc</sub> , E <sub>T</sub> , E <sub>b</sub>	19	10	0,919	0,845	0,237	1,303
5	$\mu$ , MR, $\Delta H_f$ , GLOB, $\alpha$ , E <sub>HOMO</sub> , log P, E <sub>T</sub> , E <sub>b</sub>	19	9	0,918	0,843	0,225	1,694
6	$\mu$ , MR, $\Delta H_f$ , GLOB, $\alpha$ , log P, E <sub>T</sub> , E <sub>b</sub>	19	8	0,917	0,840	0,216	2,139
7	$\mu$ , MR, $\Delta H_f$ , $\alpha$ , log P, E <sub>T</sub> , E <sub>b</sub>	19	7	0,908	0,825	0,215	2,459

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

**Tabel 6** Nilai koefisien pada persamaan QSAR yang terlibat untuk setiap model

Model	Konst.	E <sub>LUMO</sub>	E <sub>HOMO</sub>	E <sub>T</sub> /10 <sup>-4</sup>	E <sub>b</sub> /10 <sup>-3</sup>	E <sub>e</sub> /10 <sup>-5</sup>	$\Delta H_f$ /10 <sup>-2</sup>	Log P
1	-16,427	1,078	-2,035	1,914.	5,456	-1,230	-4,446	-1,061
2	-8,245		-1,367	2,138	5,394	-1,217	-4,714	-0,980
3	-9,183		-0,976	1,673	4,926		-5,109	-0,716
4	-6,086		-0,720	1,741	5,324		-5,437	-0,600
5	-2,528		-0,415	1,655	5,563		-5,304	-0,857
6	3,842			1,807	5,841		-5,689	-0,770
7	19,483			1,938	6,601		-6,392	-0,795

Sambungan Tabel 6

Model	$\alpha$	$\mu$	GLOB	MR/10 <sup>-2</sup>	Log K <sub>oc</sub>	Log S/W
1	0,956	-0,754	12,959	-6,134	-1,135	-0,649
2	0,952	-0,688	11,916	-5,669	-1,012	-0,576
3	1,027	-0,658	13,280	-5,794	-0,855	-0,281
4	1,085	-0,656	12,171	-5,639	-0,475	
5	1,107	-0,693	10,656	-5,697		
6	1,144	-0,671	9,568	-5,545		
7	1,279	-0,819		-4,546		

Pemilihan model persamaan QSAR terbaik dilihat dengan menggunakan parameter statistik r, r<sup>2</sup>, PRESS (*Predicted Residual Sum of Squares*), SE (*standard error*) dan juga rasio F<sub>hitung</sub> / F<sub>tabel</sub>. Hasil analisis dengan metoda backward menghasilkan 7 model persamaan QSAR dengan parameter statistik seperti disajikan pada Tabel 5,

sedangkan nilai koefisien yang terkait dengan prediktor yang terlibat disajikan pada Tabel 6.

Pada Tabel 5 terlihat bahwa tidak semua model persamaan QSAR yang diperoleh signifikan pada tingkat kepercayaan 95%. Hal ini terlihat dari harga rasio F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> yang kurang dari 1. Model yang tidak signifikan adalah model persamaan 1-3. 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. Hal 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 7.

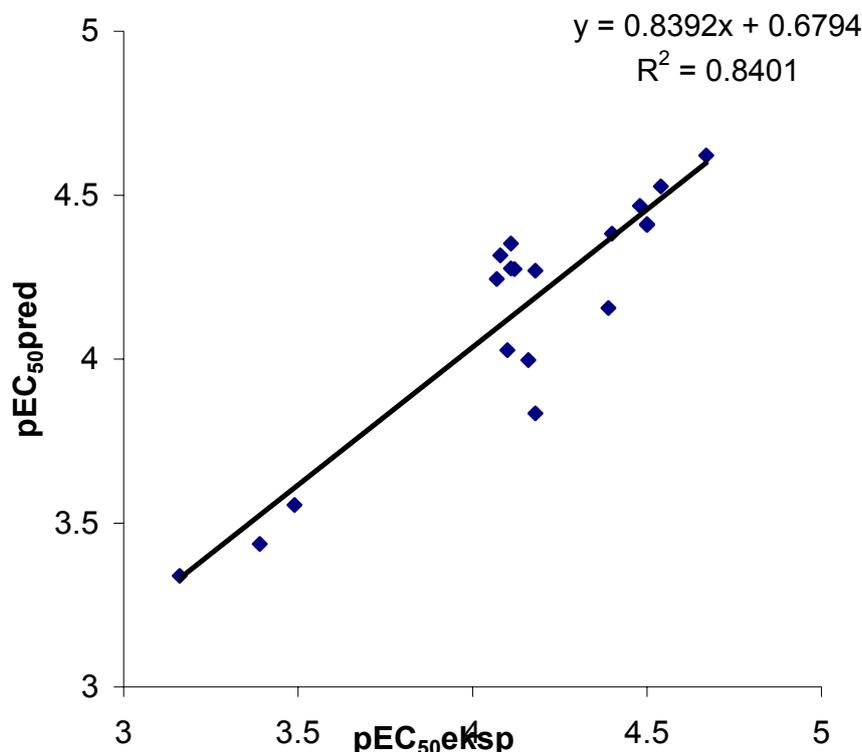
Dari analisis regresi multilinear dapat diketahui adanya hubungan kuat antara perubahan struktur molekul (sifat fisikokimia) seri senyawa 1,2,4-thiadiazolin sebagai fungisida dengan aktivitas biologisnya sehingga pemilihan persamaan QSAR terbaik dapat ditentukan.

Dari Tabel 5 dan Tabel 7 terlihat 7 model persamaan yang mengandung 7-13 parameter. Dengan memperhatikan parameter statistik  $r$  dan  $r^2$  dapat disimpulkan bahwa model 1 merupakan persamaan terbaik, namun jika dilihat harga  $F_{hitung}/F_{tabel}$  ternyata model persamaan 1 tidak signifikan pada 95%, sehingga kemungkinan ini tidak dapat diterima.

Kemungkinan lain yang dapat diambil adalah dengan mempertimbangkan parameter statistik lain. Jika dilihat dari harga F, maka model persamaan 6 adalah calon paling kuat. Untuk parameter SE masing-masing model persamaan ternyata memiliki SE yang tidak terlalu jauh dengan kisaran 0,21-0,29. Dari parameter PRESS dapat diambil kesimpulan bahwa model persamaan 4, 5 dan 6 mempunyai kemampuan kira-kira sama dalam memprediksikan nilai aktivitas karena mempunyai harga PRESS yang hampir sama.

**Tabel 7** Data  $pEC_{50}$  prediksi untuk model-model QSAR dan harga PRESS

Senyawa No	$pEC_{50eksp}$	$pEC_{50pred}$			
		Model 4	Model 5	Model 6	Model 7
1	4,54	4,50	4,53	4,52	4,56
2	4,67	4,60	4,64	4,62	4,65
3	4,11	4,39	4,39	4,35	4,31
4	4,50	4,39	4,43	4,40	4,38
5	4,11	4,25	4,28	4,27	4,25
6	4,08	4,30	4,31	4,31	4,33
7	4,16	3,96	4,01	3,99	4,01
8	4,50	4,43	4,41	4,41	4,49
9	3,49	3,55	3,55	3,55	3,55
10	4,48	4,43	4,45	4,46	4,46
11	3,39	3,43	3,44	3,43	3,44
12	4,18	3,84	3,85	3,83	3,73
13	3,16	3,29	3,33	3,33	3,44
14	4,39	4,18	4,20	4,15	4,18
15	4,07	4,25	4,28	4,24	4,20
16	4,18	4,23	4,27	4,26	4,22
17	4,12	4,20	4,23	4,27	4,19
18	4,40	4,32	4,35	4,38	4,39
19	4,10	4,00	4,00	4,02	4,04
<b>PRESS</b>		<b>0,45</b>	<b>0,46</b>	<b>0,46</b>	<b>0,51</b>



**Gambar 2** Hubungan antara aktivitas eksperimen ( $pEC_{50eksp}$ ) dengan aktivitas prediksi ( $pEC_{50pred}$ )

Dengan melihat parameter statistik secara keseluruhan maka dapat diambil suatu model persamaan QSAR terbaik model persamaan 6 dengan bentuk persamaan sebagai berikut:

$$pEC_{50} = 3,842 + (1,807 \cdot 10^{-4}) E_T + (5,841 \cdot 10^{-3}) E_b - (5,689 \cdot 10^{-2}) \Delta H_f - 0,770 \log P + 1,144 \alpha - 0,671 \mu + 9,568 \text{ GLOB} - (5,54 \cdot 10^{-2}) \text{ MR}$$

$$n=19 \quad m=8 \quad r=0,917 \quad r^2=0,84 \quad SE=0,216 \\ F_{hitung}/F_{tabel}=2,459 \quad \text{PRESS}=0,469$$

Pemilihan model persamaan 6 sebagai persamaan QSAR terbaik didasarkan pada:

1. Nilai  $r$  dan  $r^2$  yang relatif tinggi yaitu 0,917 dan 0,84  
Nilai  $r$  dan  $r^2$  yang mendekati 1 ini menyatakan bahwa korelasi antara sifat fisikokimia dengan aktivitas biologis sangat erat.
2. Nilai SE atau *standard error* yang relatif kecil yaitu 0,216  
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 2,459

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. Nilai press yang relatif kecil yaitu 0,46  
Nilai PRESS yang relatif 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 8 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 Gambar 2.

Dari hasil penentuan model persamaan QSAR terbaik dapat disimpulkan bahwa deskriptor yang cukup menentukan harga aktivitas adalah momen dwikutub, refraktivitas molar, panas pembentukan, globularitas, polarisabilitas molekular, koefisien partisi  $n$ -oktanol/air, energi total sistem, molekul dan

energi ikat. Karena itu untuk desain senyawa fungisida baru turunan 1,2,4-thiadiazolin sebaiknya dilakukan dengan memvariasi pada gugus-gugus yang dapat merubah harga deskriptor-deskriptor tersebut.

Model QSAR terbaik yang diperoleh selanjutnya dijadikan acuan dalam merancang dan memprediksikan aktivitas senyawa fungisida baru. Hasil prediksi aktivitas menunjukkan bahwa 2 senyawa fungisida baru yaitu senyawa dengan substituen 3-Me-4-CF<sub>3</sub> dan substituen 2,3-Me-4-F merupakan senyawa fungisida yang cukup menjanjikan untuk disintesis karena diketahui mempunyai aktivitas teoritik (pEC<sub>50</sub>) yang relatif besar yaitu sebesar 4,64 dan 4,04.

### KESIMPULAN

1. Dari hasil analisis QSAR terhadap seri senyawa turunan 1,2,4-thiadiazolin berdasarkan deskriptor molekular diperoleh persamaan QSAR terbaik yang menghubungkan sifat fisikokimia dengan aktivitas biologis adalah  

$$pEC_{50} = 3,842 + (1,807 \cdot 10^{-4}) E_T + (5,841 \cdot 10^{-3}) E_b - (5,689 \cdot 10^{-2}) \Delta H_f - 0,770 \log P + 1,144 \alpha - 0,671 \mu + 9,568 \text{ GLOB} - (5,54 \cdot 10^{-2}) MR$$

$$n=19 \quad m=8 \quad r=0,917 \quad r^2=0,840 \quad SE=0,216$$

$$F_{hitung}/F_{tabel}=2,459 \quad PRESS=0,469$$

2. Sebanyak 13 senyawa telah diusulkan sebagai senyawa fungisida baru turunan 1,2,4-thiadiazolin dan dianjurkan untuk dapat disintesis di laboratorium khususnya senyawa dengan substituen 3-Me-4-CF<sub>3</sub> dan 2,3-Me-4-F.

### DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. Lee, K.W., Kwon, S.Y., Hwang, S., Lee, J.U., dan Kim, H., 1996, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 17, 147-152
3. Leach, A. P., 1996, *Molecular Modelling, Principles and Applications*, Addison Wesley Longman Limited, Singapore.
4. 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*, ACS, Washington, DC, 213-228
5. Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., and Stewart, J. J. P., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 10, 3902-3909.
6. Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta