
**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS FUNGISIDA
TURUNAN 1,2,4-THIADIAZOLIN MENGGUNAKAN METODE AUSTIN MODEL 1 (AM1)**

Dichy Nuryadin Zain, Saeful Amin, Indra.

Prodi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

*Corresponding author:

dichynuryadinzain@stikes-bth.ac.id

Received: 12 Okt 2020; Revised: 7 Des 2020; Accepted: 10 Okt 2020; Available online: 31 Dese 2020

ABSTRAK

Dalam menemukan suatu senyawa baru yang berkhasiat tinggi secara laboratorium diperlukan beberapa langkah eksperimen yang meliputi desain, sintesis, identifikasi, purifikasi dan uji aktivitas. Namun hal tersebut bisa dipersingkat dengan menggunakan penelitian secara in silico. Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) merupakan salah satu diantaranya. Penelitian HKSA fungisida dari senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin dilihat berdasarkan pada perhitungan sifat fisikokimia senyawa. Sifat fisikokimia dikompilasi dari hasil perhitungan menggunakan pemodelan molekul metoda semiempirik AM1 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 (Multiple Linear Regression) dan dijalankan dengan program Statistica 7. Hasil analisis HKSA memberikan model hubungan terbaik sebagai berikut:

$$pEC_{50} = -0,34350 + 1,45924 (ELUMO) - 0,74026 (EHOMO) + 0,00043 (Etot) + 0,00045 (Ee) - 0,00422 (Hf) + 0,01608 (\mu) - 3,28944 (LogP) + 2,68404 (ClogP) + 0,15687 (MR)$$

$$R=0,89081; R^2=0,79354; Fhitung/Ftabel=1,209226; PRESS=0,600179.$$

Kata Kunci: Fungisida, HKSA, pEC_{50} , Thiadiazolin

PENDAHULUAN

Sekarang pembuatan senyawa baru bukanlah lagi dapat dikatakan suatu raihan, melainkan lebih berupa harapan. Ini merupakan penerapan hubungan antara aktivitas hayati dan berbagai sifat fisikokimia yang telah dikenal sebelumnya dalam arti yang seluas-luasnya, dengan harapan bahwa suatu senyawa yang belum disintesis dapat pula dipakai dan dapat pula ditemukan seluruhnya dengan cara tersebut (Nogrady, 1992).

Untuk dapat menemukan suatu senyawa baru yang berkhasiat tinggi secara laboratorium diperlukan beberapa langkah eksperimen yang meliputi desain, sintesis, identifikasi, purifikasi dan uji aktivitas. Kelemahan strategi ini adalah jika semua tahapan tersebut telah dikerjakan, namun pada kenyataannya hasil yang diperoleh ternyata mempunyai nilai aktivitas biologis yang tidak lebih baik dari senyawa-senyawa yang telah ada. Sehingga waktu, biaya dan tenaga yang telah dikeluarkan akan terbuang percuma begitu saja. Sebagai solusi dari masalah ini adalah pengujian aktivitas senyawa yang akan disintesis dengan pemodelan molekul menggunakan komputer atau lebih dikenal dengan kimia komputasi. Dengan menggunakan *software* kimia komputasi dapat dicari hubungan antara struktur, baik elektronik maupun geometri dari satu ataupun sekelompok molekul yang telah dicurigai mempunyai aktivitas tertentu.

Berdasarkan model persamaan regresi *linear* 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). Dengan kata lain, hal ini dapat membantu

mengurangi kegagalan riset eksperimen dalam suatu penelitian serta dapat mengefisiensikan waktu, tenaga dan biaya.

Penelitian mengenai sintesis dan aplikasi pada bahan-bahan kimia baru perlu dikembangkan dalam rangka membantu menjawab permasalahan yang dihadapi pada aktivitas manusia. Contoh pada bidang pertanian adalah diperlukannya penelitian tentang 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.* (1995). Senyawa ini mempunyai aktivitas fungisida pada jamur yang menyerang tanaman mentimun.

Analisis HKSA pada turunan senyawa ini telah pula dilakukan oleh Ida Puji Astuti, dkk (2003) dengan menggunakan parameter molekular metoda *Parametic Method 3* (PM3). Perbedaan asumsi tolakan inti menghasilkan perbedaan hasil perhitungan antara metode AM1 dan PM3. Ikatan hidrogen yang dihasilkan oleh PM3 kurang baik jika dibandingkandengan AM1 tetapi mampu menjelaskan interaksi hidrogen-hidrogen non fisik. Untuk melengkapi sekaligus membandingkan nilai hasil yang terbaik, maka perlu dicobakan analisis HKSA senyawa tersebut menggunakan parameter lain, dimana dalam penelitian ini digunakan parameter hidrofobik, sterik dan elektronik. Data perhitungan dihitung dengan metode mekanika kuantum semi empirik AM1, selanjutnya data diolah secara statistik dengan menggunakan metoda MLR (*Multiple Linear Regression*) yang ada pada software *Chem Office*® 8.0 dan *Statistica 7*. Selanjutnya senyawa tersebut diujikan toksisitasnya dengan menggunakan *Toxtree v2.50*.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Pada penelitin ini bahan yang digunakan sebagai model berupa struktur dari senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin sebanyak 19 senyawa yang didapat dari jurnal "*Quantitative Structure-Activity and Molecular Modeling Studies of Novel Fungicides and Herbicides Having 1,2,4-Thiadiazoline Structure*" (Nakayama *et al.*, 1995). Data senyawa dengan aktivitas biologi terdapat pada Tabel 1. Untuk struktur senyawa 1,2,4-Thiadiazolin terdapat pada Gambar 1.

Alat Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan piranti lunak (*software*) *ChemOffice*® 8.0, *Toxtree v2.50* dan *Statistica 7*, yang di *install* pada personal komputer dengan spesifikasi Intel® Core™ i3-2310M CPU @ 2.10 Ghz (4CPUs), RAM 2,00 GB DDR3, Intel® HD Graphics 3000.

Prosedur Penelitian

Pemodelan Molekul Struktur Senyawa

Dalam pemodelan molekul setiap senyawa digambar menggunakan perangkat lunak (*software*) *ChemOffice 8.0* yaitu dalam bentuk dua dimensi menggunakan *ChemDraw Ultra 8.0* selanjutnya kedalam bentuk tiga dimensi dengan menggunakan *Chem3D Ultra 8.0* sehingga perhitungan deskriptor dapat dilakukan.

Pemilihan dan Perhitungan Deskriptor

Pemilihan dan perhitungan nilai deskriptor dilakukan setelah pemodelan molekul yang selanjutnya dioptimasi dengan menggunakan menu MM2 pada *Chem3D Ultra 8.0* pada minimum RMS (*Root Mean Square*) gradient 0,1 kkal/(Åmol) untuk mendapatkan struktur yang diklaim paling stabil menggunakan metode semi empirik AM1, untuk mengetahui nilai nilai *properties* pada masing-masing senyawa dengan cara menghitung nilai-nilai deskriptor dari masing-masing senyawa turunan tersebut berdasarkan parameter hidrofobik, elektronik dan sterik.

Deskriptor yang digunakan merupakan parameter-parameter dalam model HKSA Hansch yang meliputi parameter hidrofobitas yang diwakili oleh Log P dan Clog P; paramater elektronik yang diwakili oleh *High Occupied Molecular Orbital* (E_{HOMO}), *Low Unccupied Molecular Orbital* (E_{LUMO}), *Dipole* (μ), *Total Energy* (E_{tot}), *Binding Energy* (E_b), dan *Electronic Energy* (E_e); dan parameter sterik yang diwakili oleh *Heat of Formation* (ΔH_f) dan *Molecular Refractivity* (MR). Penentuan nilai deskriptor dilakukan secara komputasi dengan menggunakan paket program MOPAC yang terdapat dalam paket program *Chem3D Ultra 8.0*.

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

Senyawa	Subtituen (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	4-CF ₃	3,49
10	4-OMe ₃	4,48
11	4-NMe ₃	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-Me	4,18
17	2-Me, 3-Me	4,12
18	3-Me, 4-Me	4,40
19	4-Me, 5-Me	4,10

Pemodelan HKSA dengan Metode MLR (*Multiple Linear Regression*)

Analisis menggunakan metode MLR (*Multiple Linear Regression*) melibatkan dua variabel, yakni variabel bebas dan variabel terikat. Variabel terikat merupakan data aktivitas biologi (pEC₅₀) sedangkan variabel bebasnya adalah deskriptor yang digunakan. Analisis MLR dilakukan dengan metode *backward* yaitu dengan cara memasukkan seluruh variabel bebas, kemudian dicoba untuk menghilangkannya satu persatu deskriptor dalam satu waktu.

Analisis Persamaan HKSA

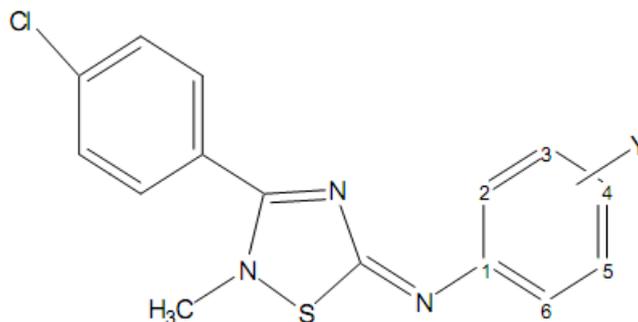
Hasil dari analisis statistik dengan MLR akan didapatkan beberapa model persamaan. Model-model persamaan tersebut akan diuji validitasnya dengan mempertimbangkan nilai-nilai R, F, dan PRESS yang diperoleh dari hasil persamaan.

Validasi Persamaan

Untuk pengujian validasi model persamaan dilakukan terhadap 19 senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin yang kemudian dilakukan perhitungan nilai prediksi dari model persamaan regresi terbaik. Selanjutnya dicari nilai residualnya dengan mencari selisih dari hasil nilai eksperimen dengan nilai prediksinya, setelah itu dicari nilai PRESS dari tiap senyawa.

Prediksi Toksisitas Senyawa

Senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin diprediksi berdasarkan toksisitasnya secara kualitatif dengan menggunakan perangkat lunak (*software*) *Toxtree v2.5.0* dengan metode *Cramer Rules*.



Gambar 2. Struktur kimia dan sistem penomoran senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin

Tabel 2. Daftar Deskriptor Yang Digunakan Dalam Analisis HKSA

Simbol	Satuan	Definisi
log P	--	Koefisien partisi <i>n</i> -oktanol/air
C log P	--	Konsentrasi Koefisien partisi <i>n</i> -oktanol/air
E HOMO	eV	Tingkat energi orbital molekul tertinggi yang terisi elektron
E LUMO	eV	Tingkat energi orbital molekul terendah yang tidak terisi elektron
μ	Debye	Momen dwikutub
E _{tot}	eV	Energi total sistem molekul
E _b	kcal/mol	Energi ikat total
E _e	eV	Energi elektronik
ΔH_f	kcal/mol	Panas pembentukan
MR	cm ³ /mol	Refraktivitas molar

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rekapitulasi Deskriptor

Setelah optimasi geometri diperoleh dari perhitungan, meliputi kompilasi deskriptor hasil perhitungan AM1 dari *ChemOffice 8.0*. Dari hasil perhitungan ini diperoleh data yang selengkapnya ditunjukkan pada Tabel 3. Untuk menentukan variabel-variabel bebas yang akan dipilih dalam pembentukan model persamaan HKSA digunakan analisis MLR (*Multiple Linear Regression*). Untuk keperluan tersebut digunakan perangkat lunak SPSS versi 18 dengan menggunakan metode *backward* untuk mendapatkan model persamaan terbaik. Setelah dicoba berbagai model kombinasi HKSA maka diperoleh beberapa model persamaan yang secara statistik cukup baik. Pemilihan model persamaan HKSA terbaik dilihat dengan menggunakan parameter statistik R, R², dan rasio F_{hitung} dengan F_{tabel}.

Tabel 3. Hasil Perhitungan Masing-Masing Deskriptor Berdasarkan Parameter Hidrofobik, Elektronik dan Sterik Dari 19 Senyawa Turunan 1,2,4-Thiadiazolin.

Senyawa No	Senyawa X	pEC50	ELUMO	EHOMO	Etot	Eb	Ee	Hf	Dipole	LogP	Clog P	MR
1	4-Me	3,16	-1,799	-8,788	-3737,33	133,147	-25061,40	360,07	34,719	6,57	7,749	92,54
2	4-Cl	3,39	-1,767	-8,553	-3800,56	128,554	-25397,50	427,60	33,171	5,95	6,886	97,22
3	H	3,49	-1,889	-8,986	-4839,29	126,913	-28374,00	-216,37	66,165	6,58	7,604	88,55
4	2-Cl	4,07	-1,797	-8,789	-3892,77	131,981	-27427,70	318,79	34,974	7,40	8,807	101,74
5	3-Cl	4,08	-1,816	-8,862	-3425,80	12,479	-21960,60	380,71	37,967	6,15	7,220	87,94
6	3-Me	4,10	-1,828	-8,863	-3581,55	127,523	-23564,70	348,60	32,755	6,64	7,719	93,84
7	4-F	4,11	-1,814	-8,862	-3270,02	125,069	-20081,50	412,82	36,623	5,66	6,721	82,04
8	4-Br	4,11	-1,837	-8,912	-3630,09	124,224	-22030,80	385,61	33,945	6,22	7,434	86,65
9	4-CF ₃	4,12	-1,719	-8,908	-3581,35	13,395	-24250,90	348,60	37,593	6,64	7,669	93,84
10	4-OMe ₃	4,16	-1,842	-8,882	-3740,96	12,571	-22039,90	205,24	52,708	5,82	6,864	82,45
11	4-NMe ₃	4,18	-1,800	-8,788	-3581,53	132,453	-23421,20	360,07	34,715	6,57	7,749	92,54
12	4-Et	4,18	-1,883	-8,936	-3785,83	125,712	-23852,20	358,40	30,252	6,78	8,027	91,25
13	4-Pr	4,39	-1,813	-8,790	-3737,22	136,045	-25314,90	310,04	34,766	7,37	8,547	101,72
14	4-iPr	4,40	-0,672	-7,098	-3581,51	128,295	-23799,10	348,60	37,005	6,64	7,669	93,84
15	4-Bu	4,48	-1,816	-8,850	-3745,79	149,708	-23682,70	248,49	24,104	5,54	6,640	89,29
16	3-Cl, 4-Me	4,50	-1,756	-9,002	-22362,90	124,942	-3629,97	385,61	36,776	6,22	7,434	86,65
17	2-Me, 3-Me	4,50	-1,869	-8,897	-3609,64	125,112	-21751,90	427,68	49,773	6,49	7,584	89,73
18	3-Me, 4-Me	4,54	-1,814	-8,784	-3425,78	13,582	-21722,00	380,71	35,763	6,15	7,220	87,94
19	4-Me, 5-Me	4,67	-1,856	-8,873	-3630,10	124,554	-21816,40	385,61	48,596	6,22	7,434	86,65

Tabel 4. Model Persamaan HKSA Hasil MLR Metode *Backward*

Model	Deskriptor
1	ELUMO, EHOMO, Etot, Eb, Ee, Hf, μ , LogP, ClogP, MR
2	ELUMO, EHOMO, Etot, Ee, Hf, μ , LogP, ClogP, MR
3	Etot, Ee, Hf, LogP, ClogP, MR

Tabel 5. Model Persamaan HKSA Yang Memenuhi Parameter Statistik

Model	n	m	R	R ²	F _{hitung}	F _{tabel}	F _{hitung} /F _{tabel}	PRESS
1	19	10	0,89151	0,79479	3,099	3,347	0,925859	0,596544
2	19	9	0,89081	0,79354	3,844	3,179	1,209226	0,600179
3	19	6	0,85001	0,72252	5,208	2,996	1,738248	0,806659

Tabel 4 dan Tabel 5 merupakan ringkasan hasil perhitungan regresi linear dimana pEC₅₀ sebagai variabel terikat. Dalam melakukan analisis statistik berdasarkan parameter R, R² dan F dan terdapat beberapa teori yang menyatakan batas penerimaan suatu model terbaik. Nilai koefisien korelasi linear (R) paling tidak adalah 0,949 atau nilai R² sebesar 0,900. Sedangkan menurut Kubinyi (1993) menyatakan bahwa sebuah model persamaan HKSA memenuhi syarat apabila memiliki koefisien lebih dari 0,800 atau dengan R² sebesar 0,640. Nilai R terbesar adalah 0,89151 dan R² adalah 0,79479 yang terdapat pada model persamaan 1. Menurut Kubinyi (1993) nilai R dan R² diatas sudah memenuhi persyaratan dalam suatu model persamaan HKSA.

Untuk nilai F melambangkan adanya kebenaran hubungan atau nilai signifikansi suatu model regresi linear. Semakin besar suatu nilai F mengartikan kuatnya hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat. Nilai F_{hitung}/F_{tabel} lebih besar dari 1 menyatakan bahwa H1 diterima, yang berarti

ada signifikan pada tingkat kepercayaan 95% antara sifat fisikokimia senyawa dengan aktivitasnya sebagai senyawa fungisida (pEC_{50}). Nilai Fhitung/Ftabel pada model persamaan 1 mempunyai nilai 0,925859 maka model persamaan harus dieleminasi karena nilai Fhitung/Ftabel > 1. Sebagai asumsi, bahwa model persamaan 3 merupakan model persamaan terbaik karena mempunyai nilai Fhitung/Ftabel terbesar yakni 1,738248.

Meskipun secara statistik parameter R, R^2 dan F telah mencukupi, tetapi belum dapat memberikan gambaran yang nyata 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 (*Predicted Residual Sum of Square*).

PRESS itu sendiri dapat didefinisikan sebagai kuadrat dari selisih antara aktivitas eksperimen dengan aktivitas prediksi (residual) 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 dalam hal untuk memprediksikan suatu 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%.

Pemilihan Model Persamaan Terbaik

Dengan melihat parameter statistik PRESS, dapat ditentukan model persamaan terbaik adalah model persamaan 2 yang mempunyai nilai PRESS paling kecil dibandingkan dengan model persamaan lainnya. Dengan demikian, analisis HKSA terhadap senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin yang didasarkan pada perhitungan hidrofobik, elektronik dan sterik dengan metode AM1 ditinjau dari parameter-parameter statistik R, R^2 , F dan PRESS dihasilkan model persamaan HKSA terbaik sebagai berikut :

$$pEC_{50} = -0,34350 + 1,45924 (E_{LUMO}) - 0,74026 (E_{HOMO}) + 0,00043 (E_{tot}) + 0,00045 (E_e) - 0,00422 (H_f) + 0,01608 (\mu) - 3,28944 (LogP) + 2,68404 (ClogP) + 0,15687 (MR)$$

$$R=0,89081; R^2=0,79354; F_{hitung}/F_{tabel}=1,209226; PRESS=0,600179.$$

Nilai R menggambarkan model persamaan tersebut dapat menjelaskan hubungan sebesar 89,08% yang berarti masih terdapat $\pm 10,92\%$ variabel yang tidak dapat dijelaskan hubungannya atau masih terdapat variabel lain yang dapat berpotensi dalam menentukan korelasi senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin dengan aktivitas sebagai fungisida.

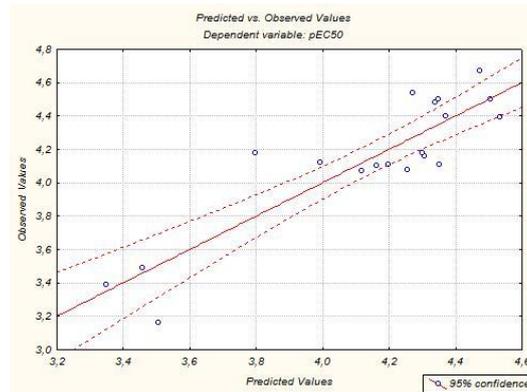
Korelasi antara aktivitas fungisida eksperimen ($pEC_{50\text{exp}}$) dengan aktivitas fungisida prediksi ($pEC_{50\text{pred}}$) untuk model persamaan HKSA terbaik diberikan pada grafik Gambar 3.

Pemilihan Senyawa terbaik

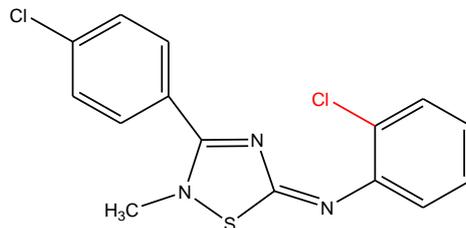
Pemilihan senyawa terbaik dilihat berdasarkan nilai PRESS terkecil dari model persamaan terpilih (model persamaan 2). Dari ke-19 senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin diperoleh senyawa terbaik yakni senyawa no.4 dengan substituen 2-Cl (Gambar 4) dengan nilai PRESS 0,000033.

Prediksi Toksisitas Senyawa

Dalam penelitian ini aktivitas biologi senyawa diprediksi berdasarkan toksisitasnya secara kualitatif. Senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin yang berjumlah sebanyak 19 senyawa, diolah dengan menggunakan perangkat lunak (*software*) *Toxtree v2.5.0* dengan metode *Cramer Rules*. Data hasil rekapitulasi toksisitas dapat dilihat pada Tabel 6.



Gambar 3. Grafik Korelasi Antara Aktivitas Fungisida Eksperimen ($pEC_{50\text{eksp}}$) dengan Aktivitas Fungisida Prediksi ($pEC_{50\text{pred}}$).



Gambar 4. Senyawa (12E)-2-chloro-N-(3-(4-chlorophenyl))-2-methyl-1,2,4-thiadiazol-5(2H)-ylidene) benzenamine.

Tabel 6. Data Toksisitas dari Senyawa Turunan 1,2,4-Thiadiazolin

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

Berdasarkan Tabel 6 diatas dapat terlihat jelas bahwa ke-19 senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin mempunyai tingkat toksisitas yang tinggi (*high class*), yakni senyawa dengan struktur kimia yang dapat menunjukkan toksisitas yang signifikan atau memiliki gugus fungsional reaktif. Dengan kata lain ke-19 senyawa tersebut dapat berpotensi sebagai fungisida (Ideaconsult, 2011).

KESIMPULAN

Model persamaan terbaik Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) fungisida senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin adalah :

$$pEC_{50} = -0,34350 + 1,45924 (E_{LUMO}) - 0,74026 (E_{HOMO}) + 0,00043 (E_{tot}) + 0,00045 (E_e) - 0,00422 (H_f) + 0,01608 (\mu) - 3,28944 (LogP) + 2,68404 (ClogP) + 0,15687 (MR)$$

$$R=0,89081; R^2=0,79354; F_{hitung}/F_{tabel}=1,209226; PRESS=0,600179.$$

Dari model persamaan tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara parameter hidrofobik, paramater elektronik dan parameter sterik dari 19 senyawa turunan 1,2,4-Thiadiazolin terhadap aktivitas fungisida. Sebaiknya dilakukan penelitian analisis lanjutan dengan metode *docking* untuk melihat interaksi antar reseptor senyawa.

DAFTAR PUSTAKA

1. De Benedetti, P.G. **1992**. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 256, 231.
2. Eicher, Theophil and Siegfried Hauptmann. **2003**. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*. Germany: WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim. hal 198.
3. Hans, Corwin and Albert Leo. **1995**. *Exploring QSAR fundamentals and applications in Chemistry and Biology*. American Chemical Society: Washington, DC: hal 1-12.
4. Hart, Harold et al. **2003**. *Kimia Organik Edisi 11*. Jakarta: Erlangga.
5. Hypercube. **2002**. *Hyperchem Computational Chemistry*. Florida : Hypercube. Inc.
6. Ideaconsult. **2011**. *Toxtree User Manual*. Sofia: Ideaconsult Ltd.
7. Jensen, Frank. **2007**. *Introduction to Computational Chemistry, Second Edition*. England: John Wiley & Sons Ltd. hal 121-122.
8. Katrizky, A.R., Karelson, M., dan Lobanov, V.S. **1996**. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, *J. Am. Chem. Soc.*
9. Kubinyi, H. **1993**. *QSAR: Hansch Analysis and Related Approach*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
10. Kubinyi H. **2002**. QSAR Parameter. <http://www.kubinyi.de/dd-11.pdf> [Diakses tanggal 15 Februari 2012]
11. LU, Frank C. **1995**. *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Risiko, Edisi Kedua*. Jakarta: UI-Press. hal 326-327, 330-331.
12. 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.
13. Nogrady, Thomas. **1992**. *Kimia Medisinal: Pendekatan Secara Biokimia*. Bandung: ITB. hal 58, 551.

14. Puji, Ida Astuti M.P., Mudasir., Tahir, T., **2003**, *Analisis Hubungan Kuantitatif Antara Struktur Dan Aktivitas Fungisida Turunan 1,2,4-Thiadiazolin Berdasarkan Parameter Molekular Hasil Perhitungan Metoda PM3*, Skripsi S1 FMIPA, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
15. Siswandono, dan Soekardjo. B., **2000**. *Kimia Medisinal*. Jilid I, Edisi Kedua, Surabaya. Airlangga University Press.
16. Young, David C. **2001**. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. New York: John Wiley & Sons, Inc. hal 1, 36.