

Primena parametara lipofilnosti u QSRR analizi novosintetisanih derivata s-triazina – predikcija retencionog ponašanja

Lidija R. Jevrić¹, Bratislav Ž. Jovanović², Sonja D. Velimirović³, Aleksandra N. Tepić¹, Gordana B. Koprivica¹, Nevena M. Mišljenović¹

¹Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

²Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Njegoševa 12, Beograd, Univerzitet u Beogradu, Srbija

³Osnovna škola „Jovan Popović“, Novi Sad, Srbija

Izvod

U radu su analizirani uslovi za kvantitativna ispitivanja između strukture novosintetisanih derivata simetričnih triazina (s-triazina) i njihovog retencionog ponašanja, primenom QSRR (quantitative structure-retention relationship) analize uz primenu naprednih računarskih metoda. Korišćenjem tačne hromatografije i primenom nekomercijalne stacionarne faze, silika gela impregniranog parafinskim uljem, ispitivana je veza između lipofilnog karaktera molekula, $\log P$, i hromatografskih podeonih retencionih parametara, R_M^0 . Za sve derivate s-triazina definisani su deskriptori lipofilnosti, izračunati primenom različitih programskih paketa: Alog P_s , Aclog P , AB/log P , milog P , Alog P , Mlog P , log P_{Kowin} , Xlog P_2 , Xlog P_3 , ACDlog P i Clog P . Na osnovu dobijenih rezultata, primenom višestruke linearne regresije, razvijeni su matematički modeli koji omogućavaju procenu hromatografskog ponašanja ispitivanih molekula na osnovu njihove hemijske strukture.

Ključne reči: s-triazin; QSRR-analiza; višestruka linearna regresiona analiza; lipofilnost.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

NAUČNI RAD

UDK 547.869:543.544

Hem. Ind. 65 (5) 533–540 (2011)

doi: 10.2298/HEMIND110506036J

Herbicidi su proizvodi hemijskog ili biološkog porekla koji su namenjeni zaštiti biljaka od korova i predstavljaju veoma heterogenu i brojnu grupu jedinjenja. U svetu je danas registrovan veliki broj različitih herbicida. s-Triazini spadaju u najčešće primenljivane herbicide za zaštitu biljnih kultura od korova i drugih nepoželjnih biljaka [1], prvenstveno zbog svoje visoke otpornosti na različita fizičko-hemijska dejstva. s-Triazinski herbicidi ispoljavaju fitotoksične osobine jer narušavaju proces fotosinteze. Njihovo dejstvo se ogleda u oksidaciji i obezbojavanju hlorofila. Kao posledica toga je pojava žutog lista, prvo po rubovima a zatim po celoj površini, tako da na kraju nastupa odumiranje biljke [2]. Postoje vrste aktinomiceta, gljiva i bakterija koje svojom aktivnošću izazivaju razlaganje triazinskih herbicida (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, itd.) [3–5].

Od s-triazinskih pesticida kod nas je u upotrebi najčešće atrazin. Atrazin je selektivni triazinski herbicid koji se koristi u kontroli širokolisnih i uskolisnih korova. Poznato je da atrazin ima visok stepen kontaminacije površinskih i podzemnih voda [6]. Većim delom se razgrađuje hidrolizom nakon koje sledi razgradnja mikroorganizmima tla. Posle aktivnog dejstva triazinskih preparata, koje traje do 45 dana, dolazi do degradacije pri čemu deo s-triazinskih herbicida isparava, a ostatak se

biodegradira i dospeva do podzemnih voda. Na kraju se razlaže do amonijaka, nitrata i nitrita, preko niza međuprodukata, pri čemu su mnogi od njih toksičniji od samih s-triazinskih herbicida. Danas se posebna pažnja posvećuje sintezi i ispitivanju osobina novih derivata s-triazinskih herbicida koji bi bili manje toksični kako za sisare, tako i za biljke.

Savremeni pristup dizajniranju novih biološki-aktivnih supstanci zasniva se na utvrđivanju veze između hemijske strukture jedinjenja i njihove biološke aktivnosti [7]. Osnovni cilj pri dizajniranju novih molekula je kvantifikacija efekta strukturne promene i odgovarajuće karakteristike datog molekula. To podrazumeva postavljanje odgovarajućeg matematičkog modela kojim će se utvrditi veza između hemijske strukture i aktivnosti (QSAR – quantitative structure activity relationship) [8], hemijske strukture i osobina (QSPR – quantitative structure property relationship) [9] ili hemijske strukture i retencije (QSRR, eng. *Quantitative Structure–Retention Relationship*) [10]. Da bi se dobile zadovoljavajuće korelacije koje imaju fizičkog smisla, veoma je važan izbor parametara molekula koji će se primenjivati. Parametri molekula koji numerički izražavaju odgovarajuće fizičko-hemijske osobine nekog jedinjenja zovu se molekularni deskriptori [11]. Deskriptori mogu biti veoma različiti, ali generalno, mogu se podeliti na elektronske, sterne i hidrofobne. Pošto procesi apsorpcije i distribucije u biološkim sistemima zavise najvećim delom od hidrofobnih osobina, baš ova grupa molekularnih deskriptora je od posebne važnosti. Za izražavanje hidrofobnog karaktera molekula (lipofilnosti) koristi se

Prepiska: L. Jevrić, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Bulevar cara Lazara 1, 21000 Novi Sad, Srbija.

E-pošta: lydija@uns.ac.rs

Rad primljen: 6. maj, 2011

Rad prihvaćen: 24. maj, 2011

podeoni koeficijent u sistemu oktanol–voda, $\log K_{ow}$, koji se često izražava kao $\log P$ [12,13]. Podeoni koeficijent se može izračunati na osnovu hemijske strukture molekula primenom različitih računarskih metoda, ali i odrediti eksperimentalno, metodom mućkanja. S obzirom na to da su podeoni koeficijenti u direktnoj vezi sa hromatografskim podeonim retencionim parametrima, u poslednje vreme sve se više pažnje posvećuje hromatografskim parametrima kao meri lipofilnosti [14,15].

EKSPERIMENTALNI DEO

Supstance korišćene u ovom radu, derivati *s*-triazina, sintetisani su na Katedri za organsku hemiju Tehnološko–metalurškog fakulteta u Beogradu i nisu do sada poznati derivati *s*-triazina [16,17]. Uzorci su bili velike čistoće (prethodno proverena NMR i IR spektrima). Ispitivani *s*-triazini, derivati 4,6-diamino-2-hlor-1,3,5-triazina razlikovali su se po supstutentima na atomima azota (tabela 1).

Tabela 1. Hemijske strukture i nazivi ispitivanih derivata *s*-triazina

Table 1. Chemical structures of *s*-triazines studied

Serija I		Serija II		<i>n</i>
Jedinjenje	R	Jedinjenje	R	
I.1	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	II.1	CH ₂	3
I.2	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₄ -4-CH ₃	II.2		4
I.3	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₄ -4-Cl	II.3	-C(CH ₃)-(CH ₂) _n	5
I.4	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₄ -4-Br			

Serija III			Serija IV		<i>n</i>
Jedinjenje	R	R ₁ R ₂	Jedinjenje	R	
III.1	C ₆ H ₁₁	H H	IV.1	CH ₂	3
III.2	C ₆ H ₁₁	CH ₃ CH ₃	IV.2		4
III.3	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅ H	IV.3	-C(CH ₃)-(CH ₂) _n	5
III.4	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅			

Za hromatografska ispitivanja pripremljeni su 1% rastvori u odgovarajućem rastvaraču (acetonu i metanolu, odnosno hloroformu).

Kao nepokretna faza korišćen je nekomercijalni nosač, silika gel impregniran parafinskim uljem koji je bio

komercijalno dostupan. Za pripremu tankih slojeva silika gela impregniranog parafinskim uljem odmereno je 20 g silika gela (TLC – Kieselgel 60H, MERCK, Darmstadt, Nemačka), kome je dodato 0,1% UV-indikatora, F₂₅₄, i suspendovano u 100 cm³ smeše, koja se sastojala od 3,5 cm³ parafinskog ulja za farmaceutsku primenu i 96,5 cm³ etra. Naneti tanki sloj sušen je 24 h na sobnoj temperaturi bez obzira na brzinu otparavanja etra.

Kao pokretne faze korišćene su binarne smeše vode i modifikatora (acetona, acetonitrila, tetrahidrofuran, dioksan, metanol i etanol). Zapreminski udeo modifikatora u pokretnoj fazi variran je u priraštajima od 0,05. Hromatogrami su razvijani jednodimenzionalnom uzlaznom tehnikom.

Obrada podataka

Eksperimentalni podaci obrađeni su pomoću programa Origin 8.1 [18]. Primenom programskog paketa CS Chem Office, verzija 7.0. [19] i on-line, www.Chem-silico.com, odnosno www.alogPs 2.1. [20], za sve četiri serije ispitivanih *s*-triazina izračunato je jedanaest deskriptora, koji numerički opisuju lipofilnost ispitivanih novosintetisanih derivata *s*-triazina. Definisani deskriptori lipofilnosti izračunati su primenom različitih programskih paketa: Alog *P_s*, Aclog *P*, AB/log *P*, milog *P*, Alog *P*, Mlog *P*, log *P_{Kowin}*, Xlog *P₂*, Xlog *P₃*, ACDlog *P* i Clog *P* [21]. Programski paket CS Chem Office izračunava 50 različitih numeričkih karakteristika za širok spektar organskih jedinjenja. Sadrži alat koji nije dostupan u nekim drugim komercijalnim paketima za crtanje, uključujući i alat za prikaz 2D strukture, 3D optimizaciju i pregled, kao i imenovanje molekula. Ovaj programski paket koristi se za predviđanje osobina jedinjenja i predviđanje njihovog ponašanja u različitim eksperimentalnim uslovima, čime se omogućava bolje planiranje eksperimenata, kao i ušteda u vremenu i potrošnji materijala.

REZULTATI I DISKUSIJA

Retencija ispitivanih derivata *s*-triazina na tankom sloju impregniranog silika gela, u direktnoj vezi je sa primenjenim organskim rastvaračem i njegovim zapreminskim udelom, φ , u pokretnoj fazi [22]. Zavisnost se može aproksimirati linearnom funkcijom: $R_M = R_M^0 + S\varphi$, a za svaku supstancu je određena vrednost nagiba, *S*, i odsečka, R_M^0 (tabela 2).

Lipofilnost molekula presudna je za prolazak kroz ćelijsku membranu, pa se od svih fizičko-hemijskih osobina smatra najvažnijom za ispoljavanje njegove biološke aktivnosti. Postoji statistički značajna veza između retencionih konstanti, R_M^0 , serije srodnih supstanci dobijenih hromatografijom na obrnutim fazama i lipofilnosti molekula iskazanoj preko logaritma podeonog koeficijenta, $\log P$:

$$R_M^0 = a + b \log P \quad (1)$$

Prikazana jednačina ukazuje da se retenciona konstanta, R_M^0 , može smatrati kao hromatografski dobijeni parametar lipofilnosti koji može na indirektan način da posluži za procenu lipofilnosti datih molekula. Da bi se utvrdila što bolja i tačnija zavisnost između vrednosti R_M^0 i $\log P$ i da bi se ispitalo koji modifikator najbolje definiše lipofilnost molekula, upotrebom računarskih programa izračunate su različite vrednosti $\log P$ (tabela 3).

U idealnom slučaju, bez obzira na metodu kojom su računane, sve vrednosti računskih $\log P$ bi trebale da su iste, a korelacija između njih potpuna ($r = 1$). Podaci iz tabele 4, gde su prikazani koeficijenti korelacije dobijeni između različitih vrednosti $\log P$ derivata *s*-triazina, ne potvrđuju prethodnu konstataciju.

Činjenica da postoje razlike između izračunatih vrednosti $\log P$ ispitivanih molekula, ukazuje da različite pro-

cedure za izračunavanje koeficijenta raspodele rezultuju različitim $\log P$ vrednostima.

Sledeće, ispitano je slaganje između različitih računskih $\log P$ vrednosti i hromatografskih R_M^0 vrednosti. U tabeli 5 dati su koeficijenti korelacije koji se dobijaju između R_M^0 dobijenih sa različitim modifikatorima i $\log P$.

Upoređivanjem izračunatih vrednosti za definisanje lipofilnosti ispitivanog molekula, vidi se da etanol kao modifikator daje najviši stepen korelacije (izračunata srednja vrednost korelacionog koeficijenta je 0,836). Modifikator koji sledi odmah iza etanola je acetonitril. Generalno, šire gledano, ni jedan modifikator ne može se smatrati idealnim i jedinim mogućim rešenjem. Zato je osim standardnih (metanola i acetonitrila) korisno uključiti i druge, na primer etanol ili aceton, kao ravnopravne modifikatore u definisanju lipofilnosti ispitivanih derivata *s*-triazina.

Tabela 2. Vrednosti retencionih konstanti R_M^0 i S i koeficijenta korelacije, r , linearne zavisnosti sa različitim pokretnim fazama
Table 2. Retention constants values, R_M^0 , slopes, S , and correlation coefficients, r , linear relationships with various mobile phases

Supstanca	Smeša								
	Aceton–voda			Acetonitril–voda			Tetrahidrofuran–voda		
	R_M^0	S	r	R_M^0	S	r	R_M^0	S	r
I.1	1,892	-2,753	0,997	2,905	-5,405	0,985	1,972	-2,436	0,997
I.2	2,352	-3,240	0,999	3,850	-6,97	0,993	2,576	-3,332	0,990
I.3	2,589	-3,526	0,999	4,578	-8,307	0,985	2,854	-3,753	0,988
I.4	2,418	-3,267	0,996	5,169	-9,324	0,984	2,857	-3,721	0,992
II.1	2,878	-3,976	0,999	3,246	-5,953	0,946	2,652	-3,385	0,994
II.2	3,218	-4,274	0,999	4,793	-8,495	0,969	3,257	-4,14	0,992
II.3	3,750	-4,914	0,998	5,320	-9,222	0,976	3,408	-4,311	0,996
III.1	2,626	-3,501	0,998	5,072	-7,764	0,993	3,031	-3,948	0,998
III.2	3,364	-4,187	0,999	5,497	-8,370	0,987	3,601	-4,682	0,995
III.3	3,154	-4,022	0,998	5,718	-8,650	0,983	3,495	-4,549	0,997
III.4	3,946	-4,889	0,999	5,880	-8,393	0,987	4,142	-5,425	0,990
IV.1	1,867	-2,601	0,999	2,334	-4,304	0,996	2,367	-3,424	0,995
IV.2	2,013	-2,740	0,998	2,465	-4,415	0,996	2,653	-4,821	0,998
IV.3	1,364	-2,102	0,999	2,257	-4,163	0,996	3,500	-5,593	0,998
Supstanca	Etanol–voda			Metanol–voda			Dioksan–voda		
	R_M^0	S	r	R_M^0	S	r	R_M^0	S	r
	R_M^0	S	r	R_M^0	S	r	R_M^0	S	r
I.1	2,933	-4,648	0,997	2,143	-3,119	0,993	2,888	-4,616	0,996
I.2	2,921	-4,24	0,997	2,602	-3,506	0,998	2,729	-4,955	0,993
I.3	3,847	-5,52	0,993	2,704	-3,700	0,996	2,491	-5,340	0,995
I.4	3,580	-5,252	0,992	3,056	-4,085	0,994	3,658	-5,598	0,997
II.1	2,929	-4,116	0,998	2,930	-3,878	0,997	3,624	-5,257	0,989
II.2	2,323	-3,226	0,995	3,185	-4,038	0,996	3,840	-5,423	0,995
II.3	3,215	-4,277	0,991	3,672	-4,538	0,994	4,363	-5,993	0,994
III.1	2,650	-3,768	0,997	3,391	-4,485	0,997	3,454	-5,078	0,991
III.2	3,798	-4,637	0,995	3,888	-4,956	0,998	4,368	-6,003	0,997
III.3	3,677	-4,973	0,991	3,978	-4,924	0,998	4,219	-5,942	0,998
III.4	4,436	-5,725	0,995	4,454	-5,280	0,993	5,268	-7,200	0,997
IV.1	1,635	-2,694	0,996	2,250	-3,424	0,996	2,342	-3,763	0,994
IV.2	1,809	-2,851	0,996	2,625	-3,832	0,995	2,392	-3,856	0,998
IV.3	2,091	-3,155	0,995	2,258	-3,42	0,997	2,751	-4,219	0,994

Tabela 3. Vrednosti log P izračunate na osnovu različitih modela računarskih programa
Table 3. Partition coefficients calculated by different computational programs

Supstance	Alog P_s	AClog P	AB/log P	milog P	Alog P	Mlog P	log P_{Kowin}	Xlog P_2	Xlog P_3	ACDlog P	Clog P
I.1	5,25	4,86	5,91	5,41	5,38	4,96	5,07	4,83	5,36	3,87	4,85
I.2	5,66	5,49	6,73	6,26	6,36	5,40	6,16	5,70	6,09	4,79	5,85
I.3	6,00	6,09	7,07	6,72	6,71	5,66	6,36	6,07	6,62	5,06	6,28
I.4	6,18	6,26	7,49	6,99	6,88	5,88	6,85	6,43	6,74	5,42	6,58
II.1	4,95	4,42	4,89	5,19	4,68	4,51	5,88	3,71	4,48	3,70	5,32
II.2	5,78	5,05	5,67	6,20	5,59	4,99	6,86	4,85	5,56	4,82	6,44
II.3	6,56	5,69	6,45	7,21	6,50	5,45	7,85	5,99	6,64	5,95	7,55
III.1	4,91	4,38	4,97	5,31	5,18	4,51	5,96	4,01	5,07	3,74	5,40
III.2	5,78	5,05	5,67	6,20	5,59	4,99	6,86	4,85	5,56	4,82	5,48
III.3	6,07	5,61	5,05	6,83	7,13	5,90	8,17	6,14	6,89	5,36	7,21
III.4	6,97	6,85	6,40	8,30	9,07	6,90	10,39	8,27	8,58	7,07	9,02
IV.1	3,82	3,67	4,88	3,74	3,59	3,57	3,81	2,37	3,67	2,85	3,12
IV.2	4,21	3,99	5,27	4,25	4,05	3,85	4,30	2,94	4,21	3,41	3,67
IV.3	4,64	4,30	5,66	4,76	4,51	4,12	4,79	3,51	4,75	3,98	4,23

Tabela 4. Koeficijenti korelacije (r) između log P vrednosti izračunatih na osnovu različitih modela
Table 4. Correlation coefficients, r, between logP values calculated using different computational programs

	Alog P_s	AClog P	AB/log P	milog P	Alog P	Mlog P	log P_{Kowin}	Xlog P_2	Xlog P_3	ACDlog P	Clog P
Alog P_s	1	0,947	0,641	0,993	0,935	0,951	0,918	0,658	0,947	0,964	0,958
AClog P		1	0,769	0,965	0,966	0,977	0,849	0,984	0,971	0,938	0,902
AB/log P			1	0,639	0,607	0,635	0,362	0,683	0,638	0,616	0,486
milog P				1	0,966	0,972	0,938	0,978	0,973	0,975	0,972
Alog P					1	0,991	0,925	0,991	0,994	0,951	0,944
Mlog P						1	0,908	0,994	0,984	0,937	0,938
log P_{Kowin}							1	0,900	0,919	0,943	0,973
Xlog P_2								1	0,991	0,954	0,936
Xlog P_3									1	0,966	0,943
ACDlog P										1	0,955
Clog P											1

Tabela 5. Koeficijenti korelacije, r, između R_M^0 i log P vrednosti izračunatih na osnovu različitih modela za odabran skup modifikatora

Table 5. Correlation coefficients, r, between R_M^0 and different log P values for all modifiers

Modifikator	Alog P_s	AClog P	AB/log P	milog P	Alog P	Mlog P	log P_{Kowin}	Xlog P_2	Xlog P_3	ACDlog P	Clog P
Acetonitril	0,849	0,754	0,342	0,857	0,795	0,794	0,872	0,782	0,793	0,804	0,858
Aceton	0,774	0,612	0,138	0,768	0,675	0,669	0,877	0,658	0,667	0,757	0,829
Tetrahidrofuran	0,584	0,479	0,078	0,605	0,572	0,509	0,750	0,518	0,593	0,702	0,649
Dioksan	0,755	0,595	0,086	0,753	0,691	0,682	0,894	0,667	0,691	0,770	0,816
Metanol	0,715	0,586	0,044	0,736	0,700	0,668	0,832	0,886	0,846	0,750	0,795
Etanol	0,872	0,880	0,528	0,886	0,883	0,905	0,838	0,886	0,872	0,825	0,822

Novija istraživanja potencijalno biološki aktivnih molekula obuhvataju različite računске metode koje uzimaju u obzir više parametara lipofilnosti. R što preciznijeg određivanja kvantitativne zavisnosti retencione konstante, R_M^0 , od hemijske strukture ispitivanih serija s-triazina primenila se višestruka linearna regresija (MLR – multiple linear regression). MLR predstavlja matematičku metodu koja istovremeno uzima u obzir više raz-

ličityh faktora od značaja za neku promenljivu. U MLR matematičkoj analizi, kao nezavisno promenljiva uzimaju se fizičko-hemijski parametri (molekulski deskriptori), dok retenciona konstanta predstavlja zavisnu promenljivu.

Između velikog broja postignutih modela zavisnosti retencije i parametra lipofilnosti, za svaki modifikator, osim tetrahidrofurana koji se pokazao kao nedovoljno

pouzdan za definisanje modela u smeru procene retencije ispitivanih molekula, odabran je po jedan model čiji koeficijenti korelacije pokazuju zadovoljavajuće vrednosti. Samim tim može se pretpostaviti da se tako formiranim matematičkim modelima mogu predvideti retencije ispitivanih novosintetisanih derivata s-triazina (tabela 6).

Kvalitet postignutih korelacija iskazanih višestrukim linearnim jednačinama između R_M^0 i izračunatih vred-

nosti $\log P$ za različite modifikatore, procenjen je na osnovu vrednosti statističkih parametara: koficijenta korelacije, r , standardne devijacije, SD i Fišerovog testa, F .

Da bi se proverila validnost prikazanih matematičkih modela, pristupilo se izračunavanju vrednosti retencio-nih parametara (R_M^0), korišćenjem tih jednačina, i njihovo poređenje sa eksperimentalno dobijenim podacima (tabela 7).

Tabela 6. Statistički parametri za višestruke zavisnosti između R_M^0 i izračunatih vrednosti parametara lipofilnosti ($R_M^0 = a_1 + b_1 \log P_1 + c_1 \log P_2 + d_1 \log P_3$) za odabran skup modifikatora

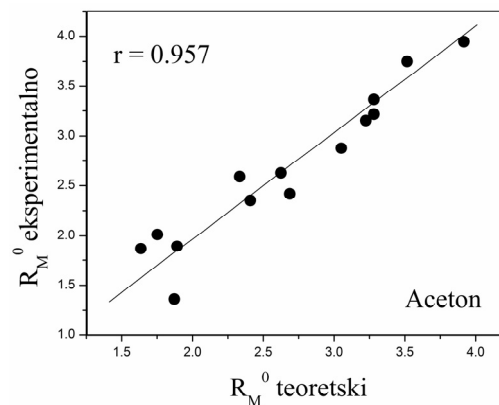
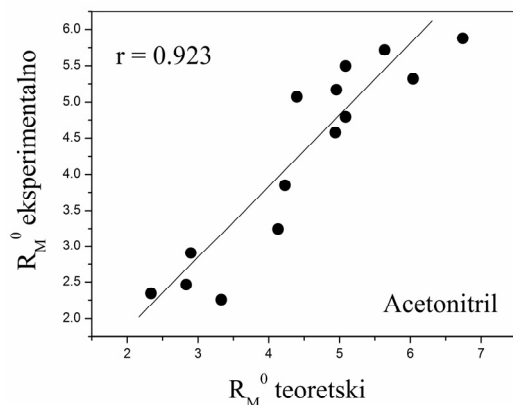
Table 6. Statistical parameters of multiple linear dependences between R_M^0 and calculated values of lipophylity parameters ($R_M^0 = a_1 + b_1 \log P_1 + c_1 \log P_2 + d_1 \log P_3$) for all modifiers

Modifikator	$\log P_1$	$\log P_2$	$\log P_3$	a_1	b_1	c_1	d_1	r	F	SD
Aceton	$m \log P$	$\log P_{Kow}$	$X \log P_3$	0,369	0,654	0,592	-0,936	0,957	36,469	0,249
Acetonitril	$m \log P$	$A \log P$	$X \log P_2$	-6,095	2,450	1,430	-2,475	0,923	19,195	0,586
Dioksan	$A \log P$	$\log P_{Kow}$	$X \log P_2$	1,571	-1,134	0,980	0,444	0,970	52,293	0,249
Etanol	$AB/\log P$	$m \log P$	$C \log P$	-0,444	-0,501	2,073	-1,032	0,939	24,952	0,325
Metanol	$\log P_{Kow}$	$X \log P_2$	$C \log P$	0,622	0,870	-0,260	-0,311	0,962	40,943	0,224

Tabela 7. Vrednosti retencije, R_M^0 , dobijene računskim putem i eksperimentalnim putem

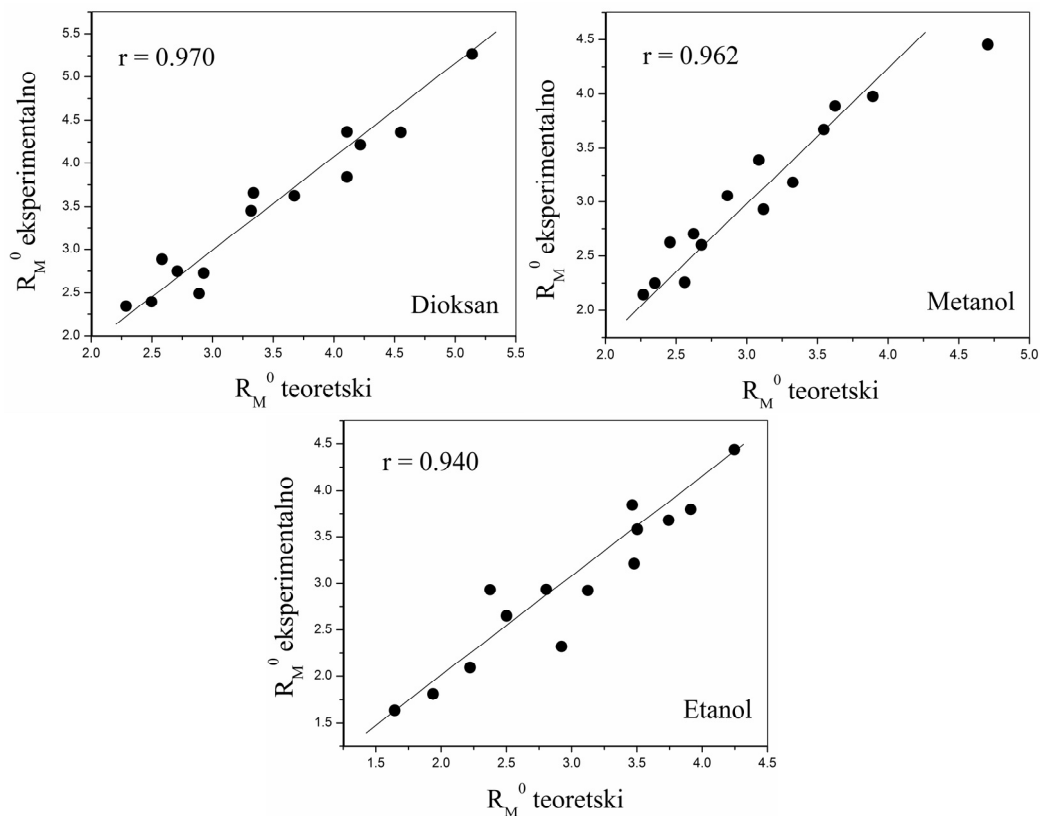
Table 7. Retention values, R_M^0 , obtained by calculation and experimentally

Supstanca	Aceton		Acetonitril		Dioksan		Metanol		Etanol	
	Račun	Eksperiment	Račun	Eksperiment	Račun	Eksperiment	Račun	Eksperiment	Račun	Eksperiment
I.1	1,891	1,892	2,899	2,905	2,583	2,888	2,268	2,143	2,805	2,933
I.2	2,408	2,352	4,229	3,850	2,927	2,729	2,679	2,602	3,124	2,921
I.3	2,333	2,589	4,941	4,578	2,889	2,491	2,624	2,704	3,464	3,847
I.4	2,687	2,418	4,955	5,169	3,337	3,658	2,863	3,056	3,503	3,580
II.1	3,051	2,878	4,131	3,246	3,674	3,624	3,118	2,930	2,375	2,929
II.2	3,281	3,218	5,085	4,793	4,108	3,840	3,326	3,185	2,922	2,323
II.3	3,516	3,750	6,039	5,320	4,552	4,363	3,545	3,672	3,479	3,215
III.1	2,625	2,626	4,397	5,072	3,318	3,454	3,085	3,391	2,501	2,650
III.2	3,281	3,364	5,085	5,497	4,108	4,368	3,625	3,888	3,912	3,798
III.3	3,224	3,154	5,638	5,718	4,218	4,219	3,892	3,978	3,743	3,677
III.4	3,917	3,946	6,742	5,880	5,140	5,268	4,705	4,454	4,247	4,436
IV.1	1,635	1,867	2,336	2,344	2,287	2,342	2,350	2,250	1,644	1,635
IV.2	1,752	2,013	2,833	2,465	2,497	2,392	2,457	2,625	1,938	1,809
IV.3	1,872	1,364	3,329	2,257	2,710	2,751	2,561	2,258	2,222	2,091



Slika 1. Poređenje eksperimentalne i računski dobijene vrednosti R_M^0 za različite modifikatore.

Figure 1. Relationship between R_M^0 values obtained experimentally and by calculation, for different modifiers.



Slika 1. (Nastavak) Poređenje eksperimentalne i računski dobijene vrednosti R_M^0 za različite modifikatore.
 Figure 1. (Continued) Relationship between R_M^0 values obtained experimentally and by calculation, for different modifiers.

Upoređivanjem se uočava dobro slaganje između eksperimentalno dobijenih vrednosti retencione konstante, R_M^0 , sa vrednostima koje su izračunate putem odabranih matematičkih modela. Dodatnim grafičkim prikazom njihovih korelacija potvrđuje se njihova kompatibilnost (slika 1).

Najbolje korelacije između eksperimentalnih i teoretski dobijenih vrednosti, R_M^0 , postignute su primenom dioksana kao modifikatora.

ZAKLJUČAK

Navedeni matematički modeli imaju sposobnost predviđanja retencionog ponašanja ispitivane grupe novosintetisanih derivata s-triazina u hromatografiji na obrnutim fazama.

U ovom smislu, treba napomenuti da značajnu ulogu u definisanju modela, koji će predstavljati vezu između retencionog ponašanja i strukture, ima uravnotežena kombinacija deskriptora koji opisuju strukturu molekula. Dobro poznavanje kvantitativne zavisnosti koja postoji između hemijske strukture i retencionih konstanti novosintetisanih derivata s-triazina omogućava kvalitetnije uslove za njihova dalja ispitivanja i doprinosi boljem razumevanju njihovih strukturnih, bioloških i fizičko-hemijskih karakteristika.

Pokazana predikcija retencije ispitivanih derivata novosintetisanih derivata s-triazina, takođe ukazuje na adekvatan izbor modifikatora pokretne faze i samim tim umnogome ubrzava istraživački rad.

Zahvalnica

Ovi rezultati su deo projekata: ev. br. 31055 i 172013 koje finansira Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije.

LITERATURA

- [1] Gy. Matolesy, M. Nádacsy, V. Andriaska, Pesticide Chemistry, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988
- [2] V. Janjić, Herbicidi, Univerzitet u Beogradu, 1982
- [3] M.C. Giardina, M.T. Giardi, G. Filacchioni, 4-Amino-2-chloro-1,3,5-triazine: a new metabolite of atrazine by a soil bacterium, Agric. Biol. Chem. **44** (1980) 2067–2072
- [4] X.-W. Zhu, S.-S. Liu, H.-L. Ge, Y. Liu, Comparison between the short-time and the long-term toxicity of six triazine herbicides on photobacteria Q67, Water Res. **43** (2009) 1731–1739
- [5] S. Shehata, M. Eldib, H. Abouwaly, Effect of Triazine Compounds on Freshwater Algae, Bull. Environ. Contam. Toxicol. **50** (1993) 369–376
- [6] M. Graymore, F. Stagnitti, G. Allinson, Impacts of atrazine in aquatic ecosystems, Environ. Int. **26** (2001) 483–495

- [7] C. Hansch, A. Leo, Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington DC, 1995
- [8] S. Borman, New QSAR techniques eyed for environmental assessments, *Chem. Eng. News* **68** (1990) 20–25
- [9] G.P. Romanelli, J.C. Autino, E.A. Castro, Application of Quantitative Structure-Retention Relationships (QSRR) to a set of Organic Bromo and Nitrile Derivatives, *Turk J. Chem.* **26** (2002) 335–343
- [10] S. Funar-Timofei, W.M.F. Fabian, G.M. Simu, T. Suzuki, Quantitative Structure-Retention Relationships (QSRR) for Chromatographic Separation of Disazo and Trisazo 4,4'-Diaminobenzanilide-based Dyes, *Croat. Chem. Acta* **79** (2006) 227–236
- [11] R. Todeschini, V. Consonni: Handbook of Molecular Descriptors, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000
- [12] N.U. Perišić-Janjić, L.R. Jevrić, G.A. Bončić-Caričić, B.Ž. Jovanović, Study of the lipophilicity and retention behavior of some *s*-triazine derivatives on aminoplast and cellulose, *J. Planar Chromatogr.* **14** (2001) 277–282
- [13] M.M. Ačanski, S. Jovanović-Šanta, L.R. Jevrić, Normal and reversed phase thin-layer chromatography of new 16, 17-secoestrone derivatives, *J. Serb. Chem. Soc.* **68** (2003) 57–63
- [14] L.R. Jevrić, G.B. Koprivica, N.M. Mišljenović, B.Ž. Jovanović, Chromatographic behavior and lipophilicity of *s*-triazine derivatives on silica gel impregnated with paraffin oil, *Acta Periodica Technologica* **41** (2010) 159–168
- [15] L.R. Jevrić, B.Ž. Jovanović, S.D. Velimirović, Chromatographic behavior and application of selected topological indices of *s*-triazine derivatives on silica gel impregnated with paraffin oil, II International Congress "Engineering, Ecology and Materials in the Processing Industry", Jachorina, 2011, Book of abstracts, pp. 675–685
- [16] G. Bončić-Caričić, B. Jovanović, D. Jeremić, Electron impact mass spectrometry of some 2,4,6-substituted *s*-triazines. Effect of α - and β -substitution, *Int. J. Mass. Spectrom. Ion. Phys.* **47** (1983) 455–458
- [17] G. Bončić-Caričić, Ž. Tadić, D. Jeremić, Electron impact mass spectrometry of some 2, 4, 6-substituted *s*-triazines. Effect of some ring size, *Int. J. Mass. Spectrom. Ion. Phys.* **47** (1983) 451–454
- [18] <http://www.originlab.com>
- [19] CS Chem Office, Version 7.0, Cambridge Soft Corporation, Cambridge, MA, U.S.A., 2001
- [20] Interactive Analysis log *P* Predictor, <http://www.logP.com>
- [21] N.U. Perišić-Janjić, L.R. Jevrić, B.Ž. Jovanović, RP-TLC of some *s*-triazine derivatives, Proceedings of the International Symposium "Planar Chromatography Today 2002", Novo Mesto, Slovenia, 2002, Book of abstracts, pp. 239–246
- [22] N. Perišić-Janjić, T. Đaković-Sekulić, L. Jevrić, B. Jovanović, Study of quantitative structure-retention relationships for *s*-triazine derivatives in different RP HPTLC systems, *J. Planar Chromatogr.* **18** (2005) 212–216.

SUMMARY**APPLICATION OF LIPOPHILICITY PARAMETERS IN QSRR ANALYSIS OF NEWLY SYNTHESIZED *s*-TRIAZINE DERIVATIVES – PREDICTION OF THE RETENTION BEHAVIOUR**

Lidija R. Jevrić¹, Bratislav Ž. Jovanović², Sonja D. Velimirović³, Aleksandra N. Tepić¹, Gordana B. Koprivica¹, Nevena M. Mišljenović¹

¹Faculty of Technology, University of Novi Sad, Serbia

²Institute for Chemistry, Technology and Metallurgy, Njegoševa 12, Belgrade, University of Belgrade, Serbia

³Elementary School "Jovan Popović", Novi Sad, Serbia

(Scientific paper)

Considerable attention has been paid to the analysis of chemicals in the *s*-triazine group, due to their widespread use in agricultural chemistry and their subsequent impact on biological systems. For initial chemical screening of the activity of newly synthesized compounds, it is recommended to determine their lipophilicity and physico-chemical properties in relation to biological activity. Lipophilicity is difficult to quantify. The most widely accepted measure of lipophilicity is the octanol-water partition coefficient. Measurement of the octanol-water partition coefficients is achieved by an alternative method, *i.e.*, reversed-phase liquid chromatography. Reversed-phase thin-layer chromatography (RP TLC) is a rapid method for the analysis of large number of *s*-triazine type compounds. Certain relationship between the structure of *s*-triazine compounds and their mobility on silica gel impregnated with paraffin oil has recently been demonstrated. The retention behavior of compounds in various chromatographic systems strongly depends on their physico-chemical properties. Recently, much effort was given to finding an adequate mathematical model relating the retention of the given analyte to its physico-chemical and structural parameters (descriptors). These correlations are known as quantitative structure-retention relationships (QSRR). The QSRR equations describing retention constants R_M^0 , determined for different modifiers in mobile phase in terms of logarithms of *n*-octanol-water partition coefficients, were derived. The partition coefficients ($A\log P_s$, $AC\log P$, $AB/\log P$, $mi\log P$, $A\log P$, $M\log P$, $\log P_{Kowin}$, $X\log P_2$, $X\log P_3$, $ACD\log P$ and $C\log P$) were calculated by application of different software packages. The goal of this paper was to select the $\log P$ data and TLC system that best characterize octanol/water partitioning and thus the lipophilicity of the investigated molecules.

Keywords: *s*-Triazine • QSRR-Analysis • Multiple linear regression analysis • Lipophilicity