

# ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 44.

број 4  
септембар

Editor-in-Chief  
RATKO M. JANKOV  
Deputy Editor in Chief  
DRAGICA ĀĀĀVIĀ  
Honorary Editor  
STANIMIR R. ARSENIJEVIĀ  
Publisher  
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY  
Belgrade/Yugoslavia, Karnegijeva 4

Volume 44  
NUMBER 4  
(September)

Издаје  
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК  
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ  
УРЕДНИКА  
Драгица Шишовић

ПОЧАСНИ УРЕДНИК  
Станислав Р. Арсенијевић

Издавање часописа „ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД“ помажу: Технолошко-металуршки факултет, Хемијски факултет и Факултет за физичку хемију у Београду.

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Никола Благојевић, Драгомир Виторовић, Иван Гутман, Снежана Зарић, Јован Јовановић, Славко Кеврешан, Драган Марковић, Радо Марковић, Владимир Павловић, Слободан Рибникар, Радомир Саичић, Живорад Чековић (председник).

Годишња претплата за студенте и ученике који нису чланови СХД 350 дин, за појединце који нису чланови СХД 700 дин, за радне организације 1000 дин, за иностранство 30 US \$. Претплату прима Српско хемијско друштво, Београд, Карнегијева 4/III. Текући рачун: Комерцијална Банка АД, Београд, 205-13815-62.

Web site: [www.shd.org.yu/hp.htm](http://www.shd.org.yu/hp.htm)  
e-mail редакције: [hempred@chem.bg.ac.yu](mailto:hempred@chem.bg.ac.yu)

Припрема за штампу: Јелена и Зоран Димић, Светозара Марковића 2, 11000 Београд

Штампа: Завод за графичку технику Технолошко-металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

Насловна страна и Интернет верзија часописа:  
Слободан и Горан Ратковић, [RatkovicDesign](http://RatkovicDesign.com)  
[www.ratkovicdesign.net](http://www.ratkovicdesign.net)  
[office@ratkovicdesign.net](mailto:office@ratkovicdesign.net)

## САДРЖАЈ

### ЧЛАНЦИ

Марсија М. Ц. Ферейра и Рудолф Кираљ  
*Márcia M. C. Ferreira, Rudolf Kiralj*  
ДУЖИНА ХЕМИЈСКЕ ВЕЗЕ У БЕНЗЕНОИДНИМ  
УГЉОВОДЕНИЦИМА  
BOND LENGTH PREDICTION FOR BENZENOID  
HYDROCARBONS \_\_\_\_\_ 82

Иван Михајловић  
*Ivan Mihajlović*  
НАЈМАЊИ РУДАРИ НА СВЕТУ  
SMALLEST MINERS IN THE WORLD \_\_\_\_\_ 88

Јелена Тасић, Драгана Декански, Мирјана Дачевић  
*Jelena Tasić, Dragana Dekanski, Mirjana Dačević*  
ИНХИБИЦИЈА ИНОЗИН-МОНОФОСФАТ  
ДЕХИДРОГЕНАЗЕ као СТРАТЕГИЈА у ХЕМОТЕРАПИЈИ  
IMPDH INHIBITION AS A STRATEGY IN CHEMOTHERAPY\_90

Станислав Константиновић, Зоран Марковић  
*Stanimir Konstantinović, Zoran Marković*  
ГЕОРГ ВИТИГ - НОБЕЛОВА НАГРАДА ЗА ХЕМИЈУ ЗА  
1979. ГОДИНУ  
GEORGE WITTIG - NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY IN 1979 \_ 94

### ВЕСТИ ИЗ ШКОЛА

Меланија Радак  
*Melanija Radak*  
ПРИМЕНА МЕТОДА АКТИВНОГ УЧЕЊА У НАСТАВИ  
ХЕМИЈЕ У ОСНОВНОЈ ШКОЛИ  
SCENARIO FOR "THE STRUCTURE OF SUBSTANCE" \_\_\_\_ 98

### ХЕМИЈА НА ИНТЕРНЕТУ

АЛЕКСАНДАР ДЕКАНСКИ, ВЛАДИМИР ПАНИЋ, ДРАГАНА  
ДЕКАНСКИ  
ПРЕТРАЖИВАЊЕ ЛИТЕРАТУРЕ IV \_\_\_\_\_ 100

ВЕСТИ ИЗ СХД \_\_\_\_\_ 102



## УВОДНИК

Поново је септембар и поново почетак нове школске године. Са таквом (или неком сличном) реченицом обично почињемо Уводник броја 4 сваке године. Хемијски преглед јесте часопис који је намењен популаризацији хемије и, самим тим, логично примарно усмерен према ђачкој и студентској популацији, као и популацији оних који њима помажу да буду што бољи, односно наставницима и професорима у школама и наставном кадру на факултетима. Нека вам је свима срећан почетак нове школске године, са жељом и надом да ће нам ова година бити квалитетнија и успешнија него неколико претходних.

\*

Чланови Српског хемијског друштва обавештени су (и кроз "Хемијски преглед") да је наш почасни уредник, професор Станислав Арсенијевић, ове године добио Вукову награду. Професор Арсенијевић је новчани износ награде уступио Гимназији у Чачку и Српском хемијском друштву. Тим новцем помогнуто је штампање овог броја "Хемијског прегледа". Друштво и уредништво ХП захваљују професору Арсенијевићу за овај племенити чин.

\*

У броју 3 Хемијског прегледа из ове године дали смо вам пуни извештај са Републичког такмичења из хемије ученика основних и средњих школа, у организацији Српског хемијског друштва и Министарства просвете и спорта Републике Србије. Тиме смо окончали један успешни циклус такмичења из хемије. Честитамо још једном свим ђацима и њиховим наставницима, чија су се имена наша на страницама Хемијског прегледа бр.3 (2003).

И ове школске биће СХД ће организовати такмичења из хемије као и толиких година раније. Такмичење ће се одвијати по истим припозицијама као и прошле године (које су одштампане су у Хемијском прегледу, 42(4) (2001) на страници 92.). Разлику у односу на прошлу годину чини само различит број учесника из различитих региона, пошто то делом (а према пропозицијама) зависи од успеха кандидата из различитих региона на претходном такмичењу. Зато ћете, у рубрици Вести из СХД, наћи таблицу којом се објашњава предвиђени број такмичара за наредну, 2003/2004 годину, а на основу успеха у овој години.

\*

Године 2003. Подружница СХД у Крушевцу прославила је 70 година свог постојања. То је првоформирана, дакле најстарија, подружница СХД. Председник Подружнице данас је мр Зоран Минић, дипл.инж. технологије у фабрици "Жупа". Подружница овај јубилеј обележава радно. Поред активног учешћа у припреми

и организацији II регионалног симпозијума "Хемија и заштита животне средине", одржана су, мимо симпозијума, само у овој години, и четири стручна предавања. У рубрици Вести из СХД дат је мали текст о овој подружници.

\*

У Крушевцу се, 18-21. јуна 2003. године, у Центру за савршавање кадрова АБХО Војске Србије и Црне Горе, а у организацији хемијских друштва из осам земаља (Словенија, Чешка, Словачка, Румунија, Бугарска, Македонија, Грчка, Кипар) и Србије и Црне Горе (Српско хемијско друштво, Хемијско друштво Црне Горе и Друштво физикохемичара Србије), одржао II Регионални симпозијум "Chemistry and the Environment". Извештај о том скупу, на коме је било 11 пленарних и секцијских предавача из Русије, Грчке, Израела, Немачке, Норвешке, Словеније, Румуније, Бугарске, Словачке и Србије и Црне Горе и још много разних квалитетних активности наћи ћете у Вестима из СХД.

Током последње три године године водимо сталну акцију да се спречи пракса неких наших колега/иница да се пријаве за учешће у некој од научних или стручних активности СХД, пошаљу извод свог рада, али се, без извињења, не појаве на самом скупу. Тиме што у овом броју (у Вестима из СХД) публикујемо имена "црне листе" са Симпозијума у Крушевцу само настављамо са нишегодишњом акцијом. Верујем да тиме можемо да се у ову нашу област врати озбиљност и одговорност спрам преузетих професионалних обавеза и поново успоставе неки чврсти професионални и морални стандарди. Дакле, ако већ годинама истрајавају они којима не смета да им се име појављује на оваквим листама, истрајаћемо и ми у томе да, после сваке манифестације које организује СХД, наведемо и црну листу.

\*

Последња тачка у Уводнику, уместо постојеће

42. Саветовање Српског хемијског друштва одржаће се 23. до 25. јануара 2004. године у Новом Саду. За оне који намеравају да учествују на овом научном скупу време је да већ сада размисле са којим резултатима ће учествовати. Коначни рок за пријаву истиче 1. октобра. Детаље о овоме можете наћи и на ВЕБ страницама СХД-а. Српско хемијско друштво је и непосредни организатор 4. Међународне конференције хемијских друштава земаља југоисточне Европе, која треба да се одржи у Београду од 18. до 21. јула 2004. године. Детаљније информације и новости о Конференцији, као и пријавни формулари за учествовање (сем што се могу добити у канцеларији Друштва) могу се наћи на адреси: <http://www.shd.org.yu/icosecs4/>

Р.М. Јанков



## ЧЛАНЦИ

МАРСИЈА М. Ц. ФЕРЕИРА И РУДОЛФ КИРАЉ, Државни Универзитет у Кампинасу, Кампинас, СП, 13084-971, Бразил

### ДУЖИНА ХЕМИЈСКЕ ВЕЗЕ У БЕНЗЕНОИДНИМ УГЉОВОДОНИЦИМА

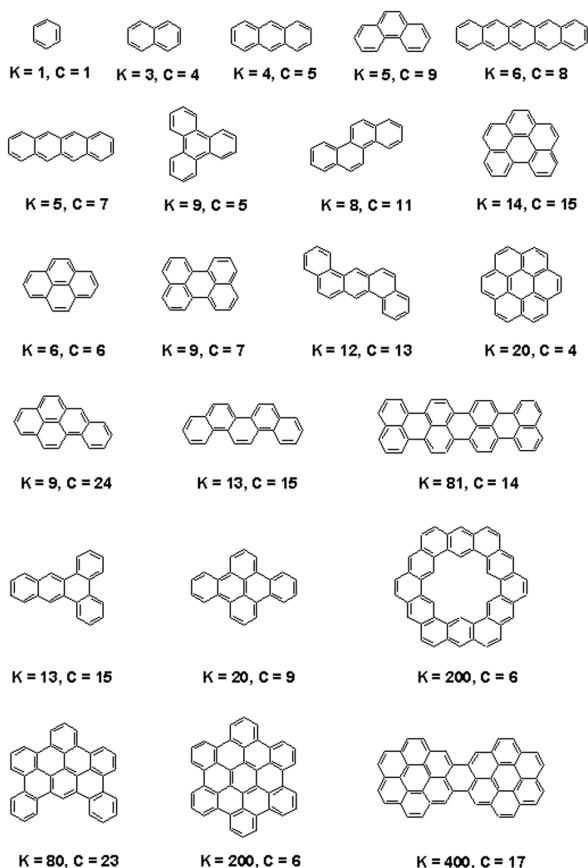
#### УВОД

Емпиријско израчунавање дужине хемијске везе угљеник-угљеник у органским једињењима, нарочито у ароматичним угљоводоницима, једна је од традиционалних тема структурне, теоријске и органске хемије. На пример, дужина хемијске везе је важан индекс ароматичног карактера те везе, прстена коме веза припада, молекулског фрагмента, или целог молекула  $\S 1-5\text{В}$ . Надаље, дужина везе може да послужи за израчунавање количине наелектрисања у донорско-акцепторским комплексима и других величина  $\S 6, 7\text{В}$ . Најновија истраживања потврђују међусобну зависност дужине ковалентне везе и водоничне везе у кристалном стању органских једињења  $\S 8, 9\text{В}$ . Данас је проблем предвиђања дужине везе интересантан и у хемијској области која се бави математичким релацијама између молекулске структуре једињења и његових физичко-хемијских особина (QSPR, Quantitative Structure-Property Relationship) или биолошке активности (QSAR, Quantitative Structure-Activity Relationship), како то илуструју неки радови  $\S 10-14\text{В}$ . Теоријски приступ израчунавању дужине хемијске везе статистичким методама, нарочито хеометричким, захтева скуп експерименталних вредности дужине везе и других молекулских параметара. Пошто су ови подаци сакупљени, може да се конструише математички модел и примени на случај једињења без познате структуре. Детаљан опис комплетне процедуре следи у тексту. Може да се постави следеће питање: шта је у ствари хемијска веза у једном ароматичном молекулу, и како се њена дужина може израчунати на лак и брз начин, без извођења квантно-хемијских и других компликованих израчунавања.

Да бисмо описали шта је рађено у вези математичких релација које омогућују израчунавање дужине C-C везе у планарним бензеноидним угљоводоницима, морамо прво да објаснимо појмове као шта су бензеноидни систем, data mining и хеометричке регресионе методе.

Бензеноидни систем или бензеноид  $\S 15-17\text{В}$  је неколоказовани  $\pi$ -електронски угљоводонични систем бензолових прстенова, који су међусобно повезани директно (фузионисани) или индиректно (преко неке везе или групе). На **Слици 1** се налазе фор-

муле неких бензеноидних угљоводоника с потпуним општим именом Planar Benzenoid Fused Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PB-PAHs)  $\S 18\text{В}$ . Дугачко име говори скоро све: да су фузионисани, да садрже два и више бензолових шестоугаоника (осим бензола који је овде ради статистичких разлога), да су ароматични и планарни (сви атоми се налази у истој равни).



**Слика 1.** Постоји двадесетдва планарна бензеноидна угљоводоника са један до петнаест хексагона, пронађени у Кембриџ структурној бази података (верзија октобар 2001). Кристалне структуре ових ароматичних система задовољавају строге услове за data mining кристалографских података. Сваки угљоводоник презентован је једном Кекулеовом структуром, бројем Кекулеових структура (K) и бројем симетрично независних типова хемијских веза (C).

Data mining или “копање” у бази података је пре-траживање и преузимање важних информација за истраживање, шта захтева одредену вештину и упорност. Да бисмо конструисали модел за израчунавање дужине везе у бензеноидном угљоводонику, потребно је неколико стотина експерименталних дужина веза одређене с високом тачношћу. Комерцијална Кембриџ структурна база података (Cambridge Structural Database, CSD) §19,20§ садржи преко 257 000 кристалних структура органских и органометалних једињења (верзија октобар 2002), од чега су 13% структуре са  $\pi$  везом метал-лиганд. У овој бази може да се нађе око стотину различитих бензеноидних система, шта је мали проценат од хиљаду познатих §15§. Кад се примене строги критеријуми за data mining за бензеноиде на основу квалитета решених кристалографских структура §18,21–23§, многе кристалне структуре морају да се одбаце.

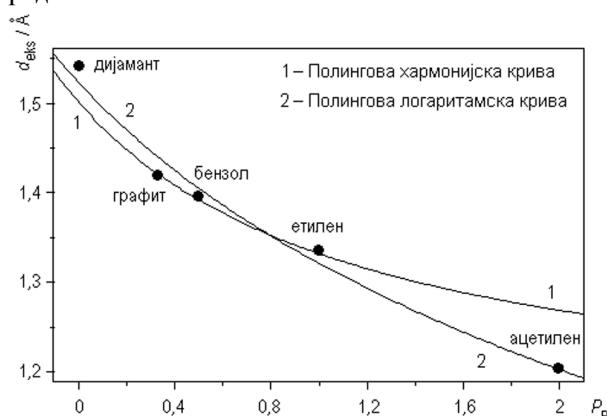
Хеометрика (Chemometrics) §24–29§ је релативно нова хемијска област за обраду хемијских података, која вуче корене од статистичких и математичких метода примењених у психологији, социологији и техници. Иако се врло много користи у инструменталној аналитичкој хемији, све више продире и у теоријску хемију, QSAR/QSPR §27,28,30–38§ и све остале области чисте и примењене хемије и хемијске технологије. Оно шта нам хеометрика може помоћи у решавању нашег конкретног проблема, су регресионе методе. У том смислу, дужина везе треба да се сматра као зависна променљива у која је линеарна функција  $f$  једне или више независних променљивих  $x_1, x_2, x_3, \dots$  итд., шта може да се напише у општем облику као  $y = f(x_1, x_2, x_3, \dots)$ . Независне променљиве се зову дескриптори, или једноставно, променљиве. О њима ће бити рећи касније. Споменимо три најчешће регресионе методе, које за резултат имају регресионе коефицијенте  $b_1$  у линеарном развоју  $y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots$ . Мултипла линеарна регресија (Multiple Linear Regression, MLR) §27,29,31§ се темељи на методу инверзних најмањих квадрата, као екстензија обичне линеарне регресије. Регресија главних компонената (Principal Component Regression, PCR) §24–27,29§ узима у обзир само онај део оригиналних података који садржи значајну информацију и третира га као MLR, док се остатак сматра бескорисном редуваном. Регресија парцијалних најмањих квадрата (Partial Least Squares, PLS) §24–27,29–31§ као и PCR екстражује само релевантну информацију, а разликује се од PCR по томе шта итеративним поступком по свим променљивама, зависним и независним, долази до најбољег решења. Обе методе, PCR и PLS, се базирају на Анализи главних компонената (Principal Component Analysis, PCA) §24–38§, која даје нове дескрипторе као линеарне комбинације оригиналних дескриптора. При томе су нови дескриптори – главне компоненте (Principal Components, PCs) међусобно ортогонални шта није био случај с оригиналним, те су поредани по опадајућем

процентном садржају оригиналне информације. Главне компоненте с малим процентом одбацују се као неважне. Више детаља о споменутих методама може се наћи у књигама и препорученој хеометричкој литератури.

## ИСТОРИЈАТ РЕЛАЦИЈЕ ДУЖИНА ВЕЗЕ – РЕД ВЕЗЕ У БЕНЗЕНОИДНИМ УГЉОВОДОНИЦИМА

Дифракцијом X-зрака на кристалима решене су кристалне структуре многих једињења, тако да је већ тридесетих година било могуће регистровати релације између разних молекулских карактеристика неке класе једињења. Једна од таквих релација је дужина везе – ред везе, као што је илустровано на Слици 2 за најједноставније C–C везе §39§. У општем случају релација није линеарна, шта се може данас доказати квантно-механичким ab initio израчунавањима §3,40§. Нобеловац Лајнус Полинг (Linus Pauling, 1901 – 1994) користио је број везе (мултиплицитет везе) као ред везе §16,41,42§. Дефинисао је и ред  $\pi$  везе (Полингов ред  $\pi$  везе,  $P_\pi$ ), који је једнак броју везе умањеном за јединицу §16,17,39,41§.  $P_\pi$  је строго дефинисан као омер укупног броја Кекулеових структура  $K$  и броја Кекулеових структура  $K_d$  у којима се изучавана веза јавља као формално двострука. С порастом броја бензолових шестоугаоника у молекулу бензеноида, број симетрично независних веза не мора нужно да се повећава (разлог томе је висока молекулска симетрија), али свакако расте  $K$  и бројеви  $K_d$  за многе везе. Полинг је тврдио §42§ да све Кекулеове структуре неког молекула могу да се нацртају на хартији у времену од неколико минута до који сат или два за накомпликованије системе као што су највећи молекули на Слици 1. Медутим, ко није вешт у томе, и не препознаје симетрично поновљене Кекулеове структуре (које су у ствари једна те иста структура), може лако да погрешити. Постоје и други методи за одређивање броја  $P_\pi$  као на пример Рандићев поступак §16,17,43§, али ни они нису ефикаснији од Полинговог. Најсигурније и најбоље би било користити неки програм који израчунава бројеве  $P_\pi$ . Може неко да се пита зашто онда да се рачуна  $P_\pi$  кад молекул може лепо да се моделује на персоналном рачунару и геометрија да се оптимизује за неколико минута молекулско-механичким или семиемпиријским методама? Оба метода се не слажу добро са експериментима јер нису параметризовани за наше молекуле, већ за неки општи скуп молекула. Најбољи су ab initio методи, али су спори – рачун може да траје од неколико сати до неколико дана, па и дуже. Потребно је тестирати ове методе за наш скуп молекула и видети који је и под којим уветима најбољи за израчунавање дужине C–C везе. Ко нема квантно-хемијски програм, или има десетину и више молекула које га интересују, или треба само да израчуна дужину неке C–C везе, може брзо и лако да се по-

служи аналитичком једначином типа дужина везе – ред везе.

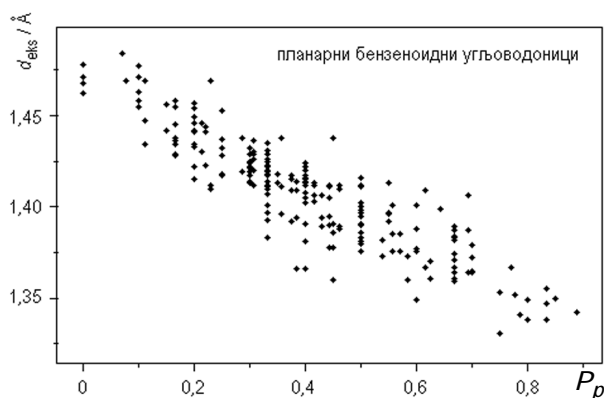


**Слика 2.** Дијаграм зависности експерименталне дужине C-C везе од Полинговог реда  $\pi$  везе за најједоставније системе. Може се видети голим оком да ова зависност није савршено линеарна. Изгледа да Полингова регресиона крива (логаритамска) нешта боље погађа тачке него теоријска крива хармонијског потенцијала, али ниједна није савршено тачна.

Тридесетих година, кад су постављани принципи теорије резонанције, дужине веза су одређиване дифракционим техникама с тачношћу на другом децималном месту у јединицама Å (ангстрем, Å =  $10^{-10}$  м). Полинг је претпоставио да је нелокализована C-C веза смеша једноструке и двоструке везе, од којих се свака понаша као стречинг хармонијског осцилатор. Теоретски је извео  $d = d_{jed} - 1,84 (d_{jed} - d_{dvo}) P_p / (0,84 P_p + 1)$  где су  $d$ ,  $d_{jed}$  и  $d_{dvo}$  дужине нелокализоване, и стандардне једноструке и двоструке C-C везе. Такође је први употребио и линеарну регресију у логаритамском облику  $d / \text{Å} = a + b \log(P_p + 1)$ . Некако у исто време Gordy је дефинисао други тип регресије за израчунавање реда везе из дужине C-C везе:  $P = a + b / d^2$ , где је  $P$  неки општи тип реда везе, а  $d$  је дужина опште везе. Све ове једначине, укључујући и инверзну Гордијеву (где се дужина везе добија из реда везе), могу да се нађу у разним радовима новијег датума  $\{3,4,7,16-18,21-23,36,46-51\}$ . Ови радови се разликују од оригиналних Полингових и Гордијевих по том да је број кристалних структура и њихова тачност већа, па су и регресиони коефицијенти различити. Скуп угљоводоничних молекула или угљеничних специја као шта су графити и фулерени који могу да се нађу у CSD бази стално расте.

Седамдесетих година се појављују радови Хердона (Herndon)  $\{50\}$ , Хердона и Паракањија (Párkányi)  $\{51\}$  те Полинга  $\{42\}$  са већим скупом тачнијих ароматичних структура. Хердон користи линеарну регресију коју је већ био увео Полинг  $\{39\}$ . Деведесетих година и касније излазе наши радови где се репараметризује ова регресија  $\{18,21-23,46\}$ . Извођен је data mining у CSD бази, ограничен на хомогенији скуп система – структуре планарних бензеноидних угљиководика с високом тачношћу. Везе у непланар-

ним бензеноидима, особито хелиценима, су под битним утицајем стерних интрамолекулских интеракција, па би се морале изучавати као засебан проблем. Хердон и Паркањи су имали 13 бензеноидних система са укупно 100 симетрично независних веза (укључивши небензеноиде као бутадие и графит)  $\{51\}$ , а Полинг само 9 система са 82 веза  $\{41\}$ . Наши data mining су резултовали прво са 14 система и 124 веза 1995. године  $\{21\}$ , затим са 16 система и 147 веза 1996.  $\{22\}$ , те са 22 система и 223 веза 2000 године  $\{18\}$ . Овај последњи скуп је илустрован на **Сликама 1 и 3**. Пошто се тачност кристалографски одређених дужина веза повећала неколико пута у односу на тридесете године, то су се открили разни ефекти као на пример, стерни ефекат и ефекат интрамолекулских сила на молекулску структуру, затим ефекти кристалног паковања на молекулску симетрију и геометрију, ефекти субституције, изомерије и комплексовања на геометрију молекулског скелета. Такође се регистровало скраћење хемијских веза у кристалима, које је узроковано вибрацијама у кристалу и недостацима дифракцијске методе X-зрацима (која одређује положаје центроида електронског облака уместо атомских језгра). Релација дужина везе – ред везе на **Слици 3** може бити права или крива, тешко је одлучити шта је исправније јер је велико расипање података, и интервал за  $P_p$  релативно узак. Наша истраживања су показала да ова релација није статистички боља ако имамо више молекула тј. веза, а исто важи и за једињења слична бензеноидима а која садрже ароматичне C-C везе  $\{21-23,46\}$ . Треба још напоменути да има аутора који уместо Полинговог користе Кулсонов (Coulsonov), Хиклов (Hückel, из НМО израчунавања) и SCF (Self Consistent Field, из МО израчунавања) ред  $\pi$  веза  $\{47,51\}$ . Корелације свих ових редова веза су велике, па ниједан тип реда везе није преферисан за израчунавање дужине везе.



**Слика 3.** Дијаграм зависности експерименталне дужине C-C везе од Полинговог реда  $\pi$  везе за двадесетдва планарна бензеноидна система из CSD базе кристалографских података. Тешко је оценити јесу ли тачке груписане око праве или криве јер је расипање података прилично велико, а интервал за ред везе само од 0 до 1.

Стојчеф (Stoicheff) је шездесетих година развио други приступ за емпиријско израчунавање дужине опште C-C везе на основу структурних података из

спектроскопије малих молекула §520. Добио је регресиону једначину облика  $d/\text{Å} = 1,299 + 0,040 n$  где је  $n$  број околних угљеникових атома који су директно везани на угљенике из посматране везе. У нашој интерпретацији кристалографски одређених дужина веза, ова једначина треба да буде  $d/\text{Å} = 1,315 + 0,038 n$ . У Табели 1 се налазе експерименталне §530 и израчунате дужине формално једноструких веза. Треба имати на уму хибридизацију угљениковог атома која детерминише број околних атома, као и то да се свака веза појављује као формално једнострука у неким Кекулеовим структурама.

**Табела 1. Експерименталне ( $d_{eks}$ ) и израчунате ( $d_{izr}$ ) дужине формално једноструких C-C веза (у јединицама  $\text{Å} = 10^{-10} \text{ m}$ ) и одступање  $\Delta = d_{eks} - d_{izr}$  за различите хемијске околине  $n$ . Једначина линеарне регресије има облик  $d/\text{Å} = 1,315 - 0,038 n$ . Коefицијент корелације је  $R = 0,967$ , а средње апсолутно  $\Delta = 0,009 \text{ Å}$ , шта је задовољавајуће с обзиром на мали скуп података. Типови хибридизације угљеника означени су индексом: sp3, sp2, sp и ar (ароматски). Да би се добио број  $n$ , треба се претпоставити колико још слободних веза има сваки угљеник с обзиром на хибридизацију (1, 2 или 3).**

Веза	$n$	$d_{eks}/\text{Å}$	$d_{izr}/\text{Å}$	$\Delta/\text{Å}$
$C_{sp3} - C_{sp3}$	6	1,530	1,545	-0,015
$C_{sp3} - C_{sp3} = C$	5	1,507	1,507	0
$C_{sp3} - C_{ar}$	5	1,513	1,507	0,006
$C_{sp3} - C_{sp} = C$	4	1,466	1,469	-0,003
$C = C_{sp2} - C_{sp2} = C$	4	1,460	1,469	-0,009
$C = C_{sp2} - C_{ar}$	4	1,483	1,469	0,014
$C_{ar} - C_{ar}$	4	1,490	1,460	0,030
$C = C_{sp2} - C_{sp} = C$	3	1,431	1,430	0,001
$C_{ar} - C_{sp} = C$	3	1,434	1,430	0,004
$C = C_{sp} - C_{sp} = C$	2	1,377	1,390	-0,013

Већ су Хердон и Паркањи §510 и Дјуар (Dewar) и Глејшер (Gleicher) §540 истакли да дужина и ред везе нису једини феномени међусобно повезани кад је реч о хемијској вези. У нашем раду §180 статистички је доказано да је расипање тачака на Слици 3 у складу с овом чињеницом, другим речима потребно је укључити и друге величине у математичку једначину. Нека друга разматрања довела су до истог закључка §22,460. Изразито висок коefицијент корелације експерименталних и израчунатих дужина веза није увек добра мера за предикциони квалитет математичког модела. У хеометрици постоје и други статистички параметри за оцену квалитета модела (валидацију), много осетљивији него овај коefицијент корелације (видети предложену литературу за ову област).

## ХЕМОМЕТРИЧКИ ПРИСТУП У РЕШАВАЊУ ПРОБЛЕМА

Наш хеометрички приступ за налажење једначине која би била једноставна и у добром слагању с експерименталним дужинама веза у бензеноидним угљоводоницима састојао се у томе да се дужина везе посматра као функција више промењивих §180, аналогно начину како се то ради у једном QSAR или QSPR истраживању §27,28,30-380. Поред  $P_p$  дефинисани су и други дескриптори везе:  $P_{cr}$  – модификовани  $P_p$  са корекцијама за ефекат кристалног паковања на дужину C-C везе (за детаље видети рад §180), број  $n$ , број  $m$  – укупан број хексагона у којима се налазе угљеници дотичне везе, и број  $l$  – број угљеникових атома директно везаних на оне који се пребројавају да се добије  $n$ .

**Табела 2. Значајнији регресиони модели за израчунавање дужине C-C везе у планарним бензеноидним угљоводоницима. Најбољи модели I, II и VI су дати у облику једначине која је практична и за обичан џепни рачунар. Изузетно добар модел треба да буде карактерисан високим  $R$ ,  $Q > 0,90$ , малим SEV,  $\Delta < 0,005 \text{ Å}$  и  $T < 2,58$ . Средња експериментална грешка за скуп са Слике 1 је  $0,005 \text{ Å}$ .**

Но.	метод	дескриптори	$R$	$Q$	SEV/ $\text{Å}$	$\Delta/\text{Å}$	$T$
I	LR	$P_p$	0,895	0,798	0,014	0,011	3,34
II	PLS (2PC)	$P_p, P_{cr}, n, m, l$	0,940	0,938	0,011	0,007	2,18
III	PCR (4PC)	$P_p, P_{cr}, n, m, l$	0,940	0,937	0,011	0,007	2,19
IV	MLR	$P_p, P_{cr}, n, m, l$	0,958	0,955	0,009	0,006	1,83
V	PLS (2PC)	$n, m, l$	0,820	0,814	0,018	0,014	4,60
VI	MLR	$n, m, l$	0,837	0,830	0,017	0,014	4,49

Једначина I:  $d/\text{Å} = 1,468 - 0,147 P_p$

Једначина II:  $d/\text{Å} = 1,431 - 0,060 P_p - 0,063 P_{cr} + 0,006 n + 0,004 m + 0,001 l$

Једначина VI:  $d/\text{Å} = 1,464 + 0,082 n + 0,072 m - 0,094 l$

Даље, регресиони модели типа MLR, PCR и PLS кориштени су за скуп дескриптора ( $P_p, P_{cr}, n, m, l$ ) §180. Резултати регресија поређени су са простом линеарном регресијом (LR), што се може видети у Табели 2 где су наведени неки статистички параметри. Треба напоменути да су Полингова хармоничка и логариматска једначина, као и Гордијева инверзна једначина, давале горе резултате него линеарна регресија. Поред претходно дефинисаних  $R$  и  $\Delta$ , остали параметри су:  $Q$  – валидациони коefицијент корелације, SEV – стандардна погрешка валидације (Standard Error of Validation), и параметар  $T$  дефинисан изразом  $T = \langle |d_{eks} - d_{izr}| / \sigma \rangle$  где је  $\sigma$  експериментална грешка дужине везе. Валидација извођена у нашем раду је поступак где се до дужине везе долази на основу регресионог модела који није укључио ту

везу. Детаљи о валидацији могу да се нађу у предложеној хеометричкој литератури \$24-28\$, као и у нашим скорашњим радовима \$18,30,31,46\$. Валидација регресионог модела је изузетно важна јер открива да ли су модели с високим  $R$  и ниским  $\Delta$  заиста добри. Може да се примети из Табеле 2 да је PLS модел II с две главне компоненте (2PC) довољно добар за наше практичне потребе. Укључење свих 5PC (омакав PLS или PCR модел је истоветан са MLP моделом IV) не даје бољи модел. С друге стране, преферисали смо моделе са шта је могуће мање дескриптора и главних компонената. Модели са дескрипторима ( $n, m, l$ ) очигледно би могли да се више разраде. Зато на овом степену истраживања треба да се укључи целокупна информација садржана у дескрипторима, па препоручујемо модел MLR VI за практичне потребе.

Након шта смо добили регресионе једначине I, II и VI, можемо да илуструјемо на једном примеру њихову практичну страну. Наравно да се овај пример може уопштити на цели скуп бензеноида са **Слике 1**. Бензеноидни угљоводоник 3,4-бензопирен је први слева у четвртом реду на **Слици 1**, и има највећи број веза C. Два су фактора важна за поређење наших једначина с квантно-хемијским израчунавањима: потрошено CPU време рачунара и слагање с експериментом. Молекулско-механички прорачуни са пољем сила MMFF94 и SYBYL, семиемпиријски PM3, AM1, MNDO, као и ab initio прорачуни типа HF и DFT – (SVWN и V3LYP) са базним сетом 6-31G\*\* извођени су програмом за молекулску графику и моделирање Титан \$51\$ на персоналном рачунару Пентиум III (330 MHz, 128 KB меморије). Дескриптори везе ( $n, m, l$ ) су израчунати на бази дводимензионалне формуле са **Слике 1**. Ред везе  $P_r$  је одређен уз Полингово пребројавање Кекулеових структура, а  $P_{cr}$  према правилима за ефекат кристалног паковања \$18\$. Шта се тиче CPU времена, ab initio методи су варирали у распону 100-160 минута, семи-емпирички 7-15 минута, а молекулско-механички методи само 2-4 минута. Насупрот томе, израчунавање дескриптора и кориштење аналитичких једначина је трајало 15-30 минута, а ако би се користио џепни рачунар требало би још 10-20 минута. У вези квалитета модела, поређење свих израчунавања извршено је на два начина. У једном случају, конструисана је матрица чији су елементи дужине везе. Свака колона је садржавала бројеве добијене користећи исту методу, укључујући и експеримент, тако да су димензије матрице биле 24x12. Матрица је затим третирана хеометричким класификационим методима PCA и HCA (хијерархијска кластерска анализа, Hierarchical Cluster Analysis) \$24-27,30-38\$. У другом случају поређења свих резултата, израчунати су статистички параметри  $R, \Delta$  и  $T$  па је конструисана матрица димензија 11x3 за идентичну PCA-HCA процедуру. Детаљи о овом типу анализе могу да се нађу у нашим радовима \$18,46\$. Оба поређења су показала следеће. Јасно је да су сви ab initio методи најбољи, затим следи једначина I. Треће место деле једначина II и семиемпиријски методи PM3 и AM1. На четвр-

том месту су једначина VI и MNDO. Молекулско-механички методи су најгори.

Једначина II има перспективу чак и у односу на ab initio рачуне. CPU време квантно-хемијског израчунавања расте са трећим степеном броја атома. Број C-C веза као и број нумеричких вредности дескриптора везе расте приближно линеарно с бројем угљеникових атома, па је једначина II у предности. Једначина VI још није достигла семиемпиријске методе, али може да послужи за брзу и грубу процену дужине везе. Једначина I очигледно не може много да се промени у будућности. Предност аналитичких једначина у односу на квантно-хемијске методе је и у томе шта једначине укључују величине (дескрипторе) које су добро дефинисани концепти разумљиви сваком хемичару.

На питање шта је хемијска веза у бензеноидном угљоводонику можемо да одговоримо: последица разних феномена, како то следи из наше анализе. У првом реду то је електронска делокализација која дефинише дужину ароматичне везе, добрим делом описана редом  $\pi$  везе. Затим ту су и целобројни параметри  $n, m, l$  који рефлектују тзв. ефекте близе (хемијске) околине везе као шта је делокализација, затим стерне интеракције, електронегативност и јонски допринос хемијској вези \$56\$. Ефекти далеке околине везе могу да се сматрају малени утицаји кристалног паковања услед разних C-H $\cdots$ H, H $\cdots$ H, C( $\pi$ ) $\cdots$ C( $\pi$ ) и C( $\pi$ ) $\cdots$ H интермолекулских интеракција \$18\$.

## ЗАВРШНЕ НАПОМЕНЕ

С тачке гледишта структурне, теоријске и органске хемије, резултати приказани једначинама у Табели 1 и Табели 2 (I, II, VI) представљају прилично тачна или приближна решења дуго разрађиваног проблема израчунавања дужине хемијске везе у бензеноидним угљоводоницима емпиријским и једноставним теоријским методима. Хеометрички приступ налажењу ових једначина јасно показује да дужина везе у бензеноидима овиси о више величина: реду везе, хемијској околини и утицају интермолекулских интеракција. Према неке од једначина конкуришу семиемпиријским молекуларно-орбиталним методима, овим проблемом треба се још бавити.

Abstract

BOND LENGTH PREDICTION FOR BENZENOID HYDROCARBONS

Márcia M. C. Ferreira, Rudolf Kiraç

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 13084-971, Brazil

Carbon-carbon bond length empirical prediction has started already in 1930s, based on considerable set of crystallographic structures. Later on it was applied to aromatic compounds by means of linear regression methods and analytical curves. A historical review on the subject is described in this work. The results of the authors' research on bond length prediction for planar benzenoid hydrocarbons, as well as on application of chemometrics in this area, are

presented also. The recent regression analysis by means of chemometric methods resulted in two important findings. First, benzenoid bond lengths in crystal are multivariate phenomenon closely related to bond orders, bond neighbourhood and crystal packing effects. Second, the established regression equations reach semi-empirical molecular orbital calculations, and could be further improved.

## ЛИТЕРАТУРА

- §10 P. R. von Schleyer, H. Jiao, What is aromaticity?, *Purre Appl. Chem.*, **68** (1996) 209–218.
- §20 M. Glukhotsev, Aromaticity today: energetic and structural criteria, *J. Chem. Educ.*, **74** (1997) 132–136.
- §30 S. I. Kotelevskii, O. V. Prezhdo, Aromaticity indices revisited: refinement and application to certain five-membered ring heterocycles, *Tetrahedron*, **57** (2001) 5715–5729.
- §40 T. M. Krygowski, A. Ciesielski, C. W. Bird, A. Kotschy, Aromatic character of the benzene ring present in various topological environments in benzenoid hydrocarbons. Nonequivalence of indices of aromaticity, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **35** (1995) 203–210.
- §50 M. Cyranski, T. M. Krygowski, Separation of the energetic and geometric contributions to aromaticity. 3. Analysis of the aromatic character of benzene ring in their various derivatives, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **36** (1996) 1142–1145.
- §60 K. Wozniak, T. M. Krygowski, Crystallographic studies and physicochemical properties of  $\pi$ -electron systems. Part XVIII. Crystal and molecular structure of *N-n*-propyl-quinoxalinium 7,7',8,8'-tetracyano-*p*-quinoxidimethanide: estimation of charge at TCNQ by the HOSE model, *J. Mol. Struct.*, **193** (1989) 81–89.
- §70 T. M. Krygowski, A. Ciesielski, B. Ćewirska, P. Leszczyński, Variation of molecular geometry and aromatic character of chrysene and perylene in their EDA complexes. Refinement of X-ray crystal and molecular structure of chrysene and perylene, *Polish J. Chem.*, **68** (1994) 2097–2107.
- §80 A. R. Katritzky, M. Karelson, A. P. Wells, Aromaticity as a quantitative concept. 6. Aromaticity variation with molecular environment, *J. Org. Chem.*, **61** (1996) 1619–1623.
- §90 V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, Intermolecular N–H...O resonance. Heterocojugated systems as hydrogen-bond-strengthening functional groups, *Acta Cryst.*, **B51** (1995) 1004–1015.
- §100 S. Tonmunpuean, V. Parasuk, S. Kokpol, QSAR study of antimalarial activities and artemisinin-heme binding properties obtained from docking calculations, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **19** (2000) 475–483.
- §110 R. Kiraç, Y. Takahata, M. M. C. Ferreira, QSAR of progestogens: use of a priori and computed molecular descriptors and molecular graphics, *QSAR Comp. Sci.*, **22** (2003) 430–448.
- §120 M. Tafazoli, A. Beaten, P. Geerlings, M. Kirschvolders, In vitro mutagenicity and genotoxicity study of a number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human lymphocytes – a structure-activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential, *Mutagenesis*, **13** (1998) 115–126.
- §130 C. M. Marian, M. Gastreich, Quantitative structure-property relationships in boron nitrides: The N-15- and B-11 chemical shifts, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **19** (2001) 29–44.
- §140 S. S. Liu, H. L. Liu, Z. N. Xia, C. Z. Cao, Z. L. Li, Molecular distance-edge vector  $\mu$ : and textension from alkanes to alcohols, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39** (1999) 951–957.
- §150 A. J. Guttmann, M. Gege, I. Jensen, I. Gutman, Broj benzenoidnih ugčovodonika, *Hem. pregled*, **43** (2002) 105–108.
- §160 N. Trinajstić, Povratak povjereña u teoriju valentnih struktura, *Kem. ind.*, **33** (1984) 499–514.
- §170 N. Trinajstić, *Chemical Graph Theory*, 2<sup>nd</sup> ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1992.
- §180 R. Kiraç, M. M. C. Ferreira, Predicting bond lengths in planar benzenoid polycyclic aromatic hydrocarbons: a chemometric approach, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42** (2002) 508–523.
- §190 F. K. Allen, O. Kennard, 3D search and research using the Cambridge Structural Database, *Chem. Design Autom. News*, **8** (1993) 131–137.
- §200 F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, Applications of the Cambridge Structural Database in organic chemistry and crystal chemistry, *Acta Cryst.*, **B58** (2002) 407–422. Neke informacije o CSD bazi dostupne su na internet sajtu <http://www.ccdc.cam.ac.uk>
- §210 R. Kiraç, B. Kojić-Prodić, M. Ćinić, S. Alihođević, N. Trinajstić, Bond length-bond order relationships and calculated geometries for some benzenoid aromatics, including phenanthridine. Structure of 5,6-dimethylphenanthridinium triflate,  $\delta$ -*N*-(6-phenanthridinylmethyl)-aza-18-crown-6- $\kappa^5 O, O', O'', O''', O''''$ (picrate- $\kappa^2 O, O'$ )potassium, and  $\delta$ -*N, N'*-bis(6-phenanthridinyl- $\kappa N$ -methyl)-7,16-diaza-18-crown-6- $\kappa^4 O, O', O'', O''''$  sodium iodide dichloromethane solvate, *Acta Cryst.*, **B52** (1996) 823–837.
- §220 R. Kiraç, B. Kojić-Prodić, S. Nikolić, N. Trinajstić, Bond lengths and bond orders in benzenoid hydrocarbons and related systems: a comparison of valence bond and molecular orbital treatments, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **427** (1998) 25–37.
- §230 R. Kiraç, B. Kojić-Prodić, I. Piantanida, M. Ćinić, Crystal and molecular structures of diazapyrenes and a study of  $\pi$ ... $\pi$  interactions, *Acta Cryst.*, **B55** (1999) 55–69.
- §240 M. A. Sharaf, D. L. Illman, B. P. Kowalski, *Chemometrics*, J. Wiley & Sons, New York, 1986.
- §250 K. Beebe, R. Pell. M. B. Seasholtz, *Chemometrics: a practical guide*, John Wiley & Sons, New York, 1998.
- §260 M. M. C. Ferreira, A. M. Antunes, M. S. Melo, P. L. O. Volpe, *Quimiometria I: Calibração multivariada, um tutorial*, *Quím. Nova*, **22** (1999) 724–731.
- §270 M. M. C. Ferreira, Multivariate QSAR, *J. Braz. Chem. Soc.*, **13** (2002) 742–753.
- §280 M. M. C. Ferreira, C. A. Montanari, A. G. Gáudio, Seleção de variáveis em QSAR, *Quím. Nova*, **25** (2002) 439–448.
- §290 K. R. Beebe, B. P. Kowalski, An Introduction to multivariate calibration and analysis, *Anal. Chem.*, **59** (1987) 1007A–1017A.
- §300 M. M. C. Ferreira, Polycyclic aromatic hydrocarbons: a QSPR study, *Chemosphere*, **44** (2001) 125–146 (2001).
- §310 C. N. Alves, J. C. Pinheiro, A. J. Camargo, M. M. C. Ferreira, R. A. F. Romero, A. B. F. da Silva, A multiple linear regression and partial least squares study



- of flavonoid compounds with anti-HIV activity, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **541** (2001) 81–88.
- §320 S. Subramanian, M. M. C. Ferreira, M. Tráio, A structure – activity relationship study of lapachol and some derivatives of 1,4-naphthoquinone against carcinosarcoma Walker 256, *Struct. Chem.*, **9** (1998) 47–57.
- §330 C. N. Alves, J. C. Pinheiro, A. J. Camargo, M. M. C. Ferreira, A. B. F. da Silva, A structure – activity relationship study of HEPT-analog compounds with anti-HIV activity, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **530** (2000) 39–47.
- §340 J. C. Pinheiro, M. M. C. Ferreira, O. A. S. Romero, Antimalarial activity of dihydroartemisinin derivatives against *P. falciparum* resistant to mefloquine: a quantum chemical and multivariate study, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **572** (2001) 35–44.
- §350 R. Kiraç, M. M. C. Ferreira, A priori molecular descriptors in QSAR: a case of HIV-1 inhibitors. I. The chemometric approach, *J. Mol. Graph. Mod.*, **21** (2003) 435–448.
- §360 M. M. C. Ferreira, R. Kiraç, Chemometric Methods in QSAR. In: C. A. Montanari (Ed.): Proceedings of the 1st Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry (portugues), in press.
- §370 R. Kiraç, M. M. C. Ferreira, QSAR of progestogens: use of a priori and computed molecular descriptors and molecular graphics, *Quant. Struct.–Act. Relat.*, in press.
- §380 R. Kiraç, M. M. C. Ferreira, Molecular Graphics–Structural and Molecular Graphics Descriptors in QSAR Study of 17- $\alpha$ -Acetoxypregesterones, *J. Braz. Chem. Soc.*, **14** (2003) 20–26.
- §390 L. Pauling, L. O. Brockway, J. Y. Beach, The dependence of interatomic distances on single bond – double bond resonance, *J. Am. Chem. Soc.*, **57** (1935) 2705–2709.
- §400 G. Lendvay, On the correlation of bond order and bond length, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **501–502** (2000) 389–393.
- §410 L. Pauling, The nature of the chemical bond, 2<sup>nd</sup> ed., Cornell University Press, Ithaca, New York, 1951.
- §420 L. Pauling, Bond numbers and bond lengths in tetrabenzo[*bcde*], *no*, *st*, *c<sub>1</sub>d<sub>1</sub>*heptacene and other condensed aromatic hydrocarbons: a valence-bond treatment, *Acta Cryst.*, **B36** (1980) 1898–1901.
- §430 M. Randiö, Graph theoretical derivation of Pauling bond orders, *Croat. Chem. Acta*, **47** (1987) 71–78.
- §440 L. Pauling, Atomic radii and interatomic distances in metals, *J. Am. Chem. Soc.*, **69** (1947) 542–553.
- §450 W. Gordy, Dependence of bond order and of bond energy upon bond length, *J. Chem. Phys.*, **15** (1947) 305–310.
- §460 R. Kiraç, M. M. C. Ferreira, On heteroaromaticity of nucleobases. Bond lengths as multidimensional phenomena, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **43** (2003) 787–809.
- §470 R. Goddard, M. W. Haenel, W. C. Herndon, C. Krüger, M. Zander, Crystallization of large planar polycyclic aromatic hydrocarbons: the molecular and crystal structures of hexabenzo[*bc*], *et*, *hi*, *kl*, *no*, *qr*coronene and benzo[*1,2,3-bc:4,5,6-b'c'*]dibenzocoronene, *J. Amer. Chem. Soc.*, **117** (1995) 30–41.
- §480 S. Narita, T. Morikawa, T. Shibuya, Linear relationship between the bond lengths and the Pauling bond orders in fullerene molecules, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **532** (2000) 37–40.
- §490 T. Morikawa, S. Narita, T.–I. Shibuya, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **466** (1999) 137–143.
- §500 W. C. Herndon, Resonance theory. VI. Bond orders, *J. Amer. Chem. Soc.*, **96** (1974) 7605–7614.
- §510 W. C. Herndon, C. Párkányi,  $\pi$  Bond orders and bond lengths, *J. Chem. Educ.*, **53** (1976) 689–691.
- §520 B. P. Stoicheff, Variation of carbon-carbon bond lengths with environment as determined by spectroscopic studies of simple polyatomic molecules, *Tetrahedron*, **17** (1962) 135–145.
- §530 F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1987) S1–S19.
- §540 M. J. S. Dewar, G. J. Gleischer, G. J., Ground states of conjugated molecules. VII. Compounds containing nitrogen and oxygen, *J. Chem. Phys.*, **44** (1966) 759–773.
- §550 Titan v. 1.0.5., Wavefunction, Inc., Irvine, CA, 2000.
- §560 L. V. Vilkov, V. S. Mastryukov, N. I. Sadova, Determination of the geometric structures of free molecules (english translation), Mir, Moscow, 1983, pp. 88–89.



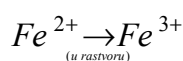
**ИВАН МИХАЈЛОВИЋ**, Технички факултет у Бору, Универзитет у Београду  
(e-mail: imihajlovic@tf.bor.ac.yu)

## НАЈМАЊИ РУДАРИ НА СВЕТУ

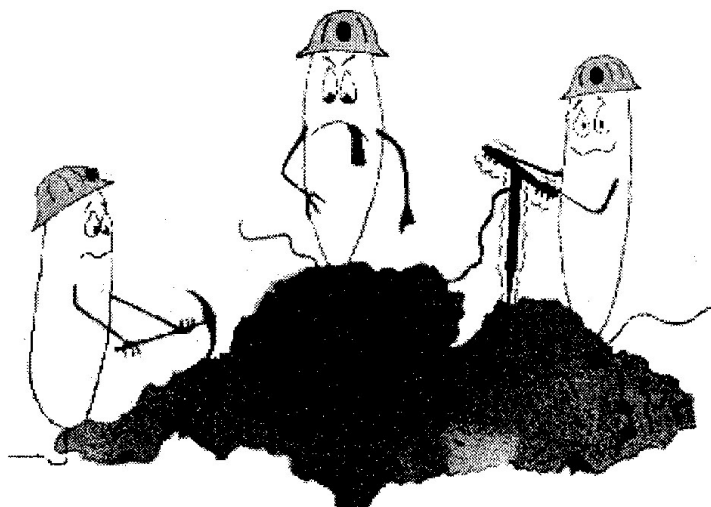
У овом чланку изнећ је крајњак преглед могућности примене и трендова развоја метода базираних на биоинжињерству у рударству и металургији.

Готово целокупна људска популација чула је за бајку о Снежани и седам патуљака, у којој патуљци свакодневно вредно раде у руднику. Међутим, већина људи не зна да такви патуљци заиста постоје и да

су чак и мањи него што би се могло очекивати. Наиме, најмањи рудари на свету су бактерије које се зову *Thiobacillus ferrooxidans*, а обезбеђују енергију потребну за свој опстанак из реакције; која се остварује, управо, њиховим дејством:



1



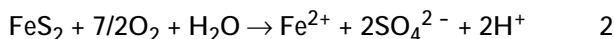
Слика 1. Уметничка визија дејства *Thiobacillus ferrooxidans* §20

Већина рудничких вода из сулфидних рудних лежишта садржи ову активну аутотрофну бактерију. Услови под којима ова бактеријска врста најбоље успева су [10]:

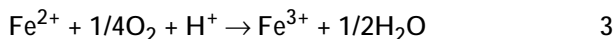
- а) рН између 1,5 и 3,5;
- б) Температуре између 25<sup>0</sup> и 40<sup>0</sup>С;
- ц) Доступност молекулоског кисеоника (остварује се излагањем раствора ваздуху) и
- д) Избегавање излагања раствора сунчевој светлости.

Практично сва сулфидна рудна лежишта садрже минерал пирит (FeS<sub>2</sub>). Оксидација пирита дешава се кроз комбинацију хемијских и микробних реакција.

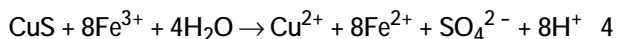
Почетна спора хемијска реакција (у одговарајућим условима средине много бржа дејством бактерије) је:



Ова реакција обезбеђује потребно рН под којим су настали гвожђе(II)-јони (Fe<sup>2+</sup>) хемијски стабилни у присуству кисеоника. *T. ferrooxidans* катализује оксидацију насталог Fe<sup>2+</sup>, што је напред наведено (микробна реакција):

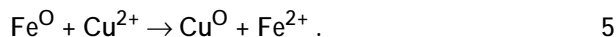


Међутим, сама чињеница да ова бактерија обезбеђује енергију на горе наведени начин, (реакција 1) неби значила много да гвожђе(III) јон (Fe<sup>3+</sup>), није веома добар хемијски оксиданс за сулфидне минерале. На пример, Fe<sup>3+</sup> оксидује ковелин (CuS), што се може приказати следећом реакцијом:



Процес описан реакцијом (4), даје објашњење суштине превођења метала у раствор из нерастворних сулфида дејством *T. ferrooxidans*.

За издвајање бакра из раствора може се употребити отпадно гвожђе (Fe<sup>0</sup>), што је познато као процес цементације. На овај начин генерише се нова количина Fe<sup>2+</sup> јона, према следећој хемијској реакцији:



Тако се затвара један циклус уз истовремену могућност почетка другог услед настанка нове количине гвожђе(II)-јона, која се реоксидише до гвожђе(III)-јона дејством *T. ferrooxidans*.

Открићем наведених чињеница многе рударске компаније одлучиле су да употребе *T. ferrooxidans* за добијање метала. Тако на пример, Њумонт голд ов Денвер (Newmont Gold of Denver), компанија из Колорада, користи ову бактерију приликом добијања злата. Ова компанија је патентирала процес биолужења, сличан лужењу<sup>1</sup> на гомили. Овакв бактеријски поступак не доводи до директног лужења злата, али долази до разградње пирита и на тај начин до ослобађања злата за наредни процес цијанидног лужења. Због ове своје хемолитотрофне особине *T. ferrooxidans* је још названа и бактеријом која се "храњи" стенама. Током активне фазе припреме за биоексидацију, тона руде може садржати више од 1,5 трилиона бактерија. Изненађујуће, укупна маса свих ових микроорганизама је свега 1,42 г §20.

Чињеница је да се приближно једанаест процената произведеног бакра у Сједињеним Америчким Државама, добија из сиромашних руда њиховим микробиолошким лужењем помоћу *T. ferrooxidans* §30. На пример у руднику бакра Bingham Canyon, кој се налази у близини Солт лејк Ситија у Јути (Salt Lake City, Utah), руда бакра је сувише сиромашна да би се користила за пирометалуршко добијање овог метала, зато се транспортује помоћу камиона до места уређеног за лужење. Бактерије формирају биофилм на површини минерала који садрже бакар, па је до-

1 Лужење је хидрометалуршки процес у коме се корисне компоненте из руде (најчешће метал) издваја - екстрахује хемијским дејством неког растварача (обично раствор неорганске киселине), при чему средство за екстракцију може и хемијски да раствара неку од компоненти руде (на пример карбонате).

вољно руду на гомили орошавати водом да би се стекли услови за одвијање наведених реакција (2-5). На тај начин, добија се лужни раствор обogaћен ба-кром из кога се метал даље добија екстракцијом ор-ганским растварачима са особинама јоноизмењи-вача и на крају електролизом.

Поред наведених примена *T. ferrooxidans* се још користи и за екстракцију уранијума. Бактерије не дејствује директно на минерал уранијума, већ гене-ришу гвожђе(III) јоне из пирита који делују на мине-рале који садрже четворовалентни уранијум ( $U^{4+}$ ), оксидујући га у шестовалентни уранијум ( $U^{6+}$ ), који је растворан у разблаженој сумпорној киселини §40.

Напредак у генетским манипулацијама микроор-ганизмима за индустријску употребу довео је, не са-мо до ревитализације бактеријског лужења метал-них руда, већ и до микробиолошког третмана отпад-них вода контаминираних тешким металима. Енту-зијама микробиолога који раде на развоју нових техника биорударења усаглашен је са потребама ек-сплоатације минералних сировина за проналажењем алтернативе за конвенционалне методе рударења, обраде руде и третмана отпадних вода. Потреба за тиме се јавља услед следећих трендова у индустрији: континуално трошење богатих рудних резерви, тен-денцијом да се рудари све дубље испод површине земље, растућим незадовољством човечанства због еколошких проблема везаних за пирометалургију

сулфидних минерала и сагоревање фосилних горива богатих сумпором као и порастом цена енергије по-требне у традиционалним методама рударења и про-цесирања минерала. Садашње методе рударења ће сигурно и даље бити у предности у односу на биору-дарење још низ година, али биолошки процеси су ге-нерално мање захтевни што се тиче енергије и нез-натно загађују животну средину. Све наведено указу-је да ће у блиској будућности примена микроорга-низма у рударству, металургији и обради отпадних вода из ових индустријских грана, бити поступци и технологије избора.

Abstract

SMALLEST MINERS IN THE WORLD

Ivan Mihajlović

Technical faculty in Bor

This article summarizes a short survey of possible ap-lication and trends in the methods which are based on bio-eneengineering in mining and metallurgy.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1) E. E. Malouf, J. D. Prater, J. Metals, 13 (1961) 353.
- 2) [www.mines.edu/fs\\_home/jhoran/ch126/thiobaci.htm](http://www.mines.edu/fs_home/jhoran/ch126/thiobaci.htm), last update: July 12<sup>th</sup> 2000.
- 3) [www.personal.psu.edu/faculty/j/e/jel5/biofilms/leac-hing.html](http://www.personal.psu.edu/faculty/j/e/jel5/biofilms/leac-hing.html), last update. September 17<sup>th</sup> 1989.
- 4) C. L. Brierley, Scientific American, 247 (1982) 42.



ЈЕЛЕНА ТАСИЋ, ДРАГАНА ДЕКАНСКИ, МИРЈАНА ДАЧЕВИЋ, Центар за биомедицинска истраживања Галеника а.д. Београд (e-mail: tasic@infosky.net)

## ИНХИБИЦИЈА ИНОЗИН-МОНОФОСФАТ ДЕХИДРОГЕНАЗЕ КАО СТРАТЕГИЈА У ХЕМОТЕРАПИЈИ

### УВОД

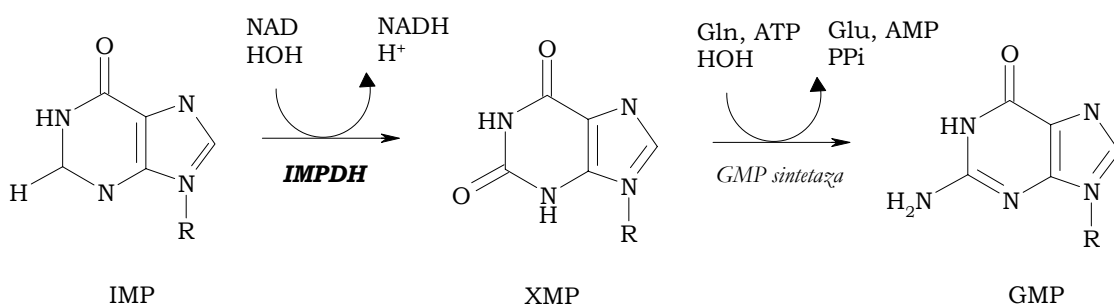
Реч "хемотерапија" се најчешће повезује са ле-чењем малигних болести, али у ширем смислу овај термин означава примену хемијских средстава у терапији различитих патолошких стања. Циљ хе-мотерапије је да се преко знају и селективно најад-ну молекулски циљеви који учествују у експресији биохемијског програма везано за дати патолозију, како би се њихова активност модулирала и евен-туално враћила у нормалне оквире.

Инозин-монофосфат дехидрогеназа (IMPDH, EC 1.1.1.205), кључни ензим у синтези гуанинских нуклеотида, представља хемотерапеутску мету који се изучава дужи низ година. Активност овог ензима посебно је висока у пролиферишућим ћелијама, што је једна од основних карактеристика малигнитета. Инхибиција овог ензима резултира смањењем унутарћелијске концентрације гуанинских нуклеотида, што у крајњој инстанци резултира поремећајем процеса трансдукције сигнала, инхибицијом синтезе

ДНК, РНК и протеина и апоптозом. Инхибиција IMPDH под дејством различитих синтетских инхи-битора остварена је у *in vitro* и *in vivo* условима, а смањење активности IMPDH користи се као параме-тар за оцену антитуморског дејства неких цитоста-тика. Синтезом специфичнијих и ефикаснијих инхи-битора IMPDH могао би се учинити напредак у тера-пији малигних болести, али и других патолошких стања у којима се региструје повишена активност овог ензима.

### ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И МЕСТО IMPDH У ЋЕЛИЈСКОМ МЕТАБОЛИЗМУ

Инозин-монофосфат дехидрогеназа је кључни ензим у *de novo* синтези гуанинских нуклеотида §10. Овај ензим катализује NAD-зависну оксидацију инозин-монофосфата (IMP) у ксантозин-монофо-сфат (ХМР) (Слика 1.), који се даље метаболише до гуанозинских фосфата који учествују у синтези нук-



**Слика 1.** Метаболички пут синтезе гуанинских нуклеотида и улога IMPDH.

Ензим IMPDH катализује прву реакцију на путу *de novo* синтезе гуанинских нуклеотида - NAD-зависну оксидацију инозин-монофосфата у ксантозин-монофосфат (Glu - глутаминска киселина, Gln - глутамин, PPi - пирофосфат).

леинских киселина, трансдукцији сигнала и другим метаболичким активностима у ћелији §29.

Ензим IMPDH је најпре изолован из микроорганизма *Aerobacter Aerogenes* (3), а касније је утврђено да се налази и у бактеријским, биљним и хуманим ћелијама. Аминокиселинске секвенце IMPDH се код различитих врста организама у одређеном степену разликују, при чему је углавном очувана структура IMP-везујућег места, за разлику од NAD-везујућих региона §4,59, што пружа могућност синтетисања инхибитора IMPDH специфичних за дату врсту.

IMPDH се код хуманих ћелија јавља у две изоформе, означене као Тип I и Тип II, које су изоловане и окарактерисане §69 и чије су секвенце у великој мери идентичне. IMPDH Тип I преовлађује у нормалним ћелијама, док је изоформа II селективно позитивно регулисана и експримирана у неопластичним ћелијама и ћелијама које се деле, где постаје доминантна изоформа. Селективна инхибиција Типа II IMPDH представљала би напредак у терапији неоплазми, јер би се на тај начин избегла потенцијална токсичност изазвана инхибицијом изоформе Типа I.

### ИНХИБИТОРИ IMPDH - РАЗНОВРСНОСТ СТРУКТУРА И МЕХАНИЗАМА ДЕЛОВАЊА

Најновија истраживања усмерена ка разјашњавању механизма деловања IMPDH дала су подстицај у креирању нових, високопотентних инхибитора овог ензима. Инхибитори ензима IMPDH могу се сврстати у две групе - синтетске и ендogene.

#### Синтетски инхибитори IMPDH

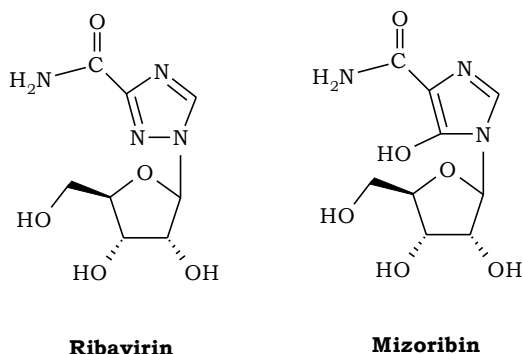
Синтетски инхибитори IMPDH могу се сврстати у пет класа §79:

- a) Нуклеозиди који се након унутарћелијске фосфорилације везују за IMP-везујуће место на IMPDH

Најпознатији инхибитори IMPDH који припадају овој класи инхибитора су рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) и мизорибин (5-хидрокси-1β-D-рибофуранозил-1Н-

имидазол-4-арбоксамид). Хемијске структуре рибавирина и мизорибина приказане су на Слици 2.

Наведена једињења се у ћелији метаболишу до 5'-монофосфата и везују за место везивања супстрата IMP. Рибавирин показује широк спектар антивирусних дејстава, док је мизорибин своју примену нашао у имunosупресивној терапији.

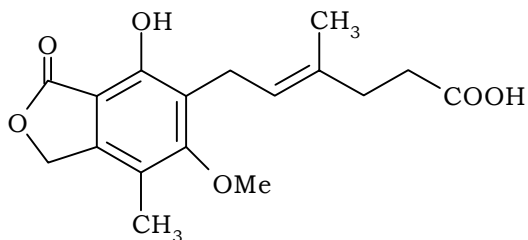


**Слика 2.** Структура молекула рибавирина и мизорибина

Антивирусно дејство рибавирина манифестује се инхибицијом репликације многих ДНК и РНК вируса *in vitro* и *in vivo* - HSV-1 HSV-2, vaccinia, вирус инфлуенце, риновирус, као и неки вируси који изазивају туморе §8,99. Рибавирин је такође активан против неких ретровируса, укључујући и ХИВ, те се у комбинацији са другим лековима користи у терапији пацијената оболелих од АИДС-а. Широк спектар антивирусних активности рибавирина може се приписати првенствено томе што компетитивном инхибицијом IMPDH рибавирин 5'-монофосфат изазива смањење нивоа гуанозинских трифосфата у ћелији, чиме се онемогућава транскрипција вирусног генома §109. Други ефекат рибавирина огледа се кроз спречавање неких корака у синтези иРНК §119, а такође се сматра да фосфати рибавирина интерагују са вирусном РНК полимеразом, чиме се ометају кораци иницијације и елонгације неопходни за синтезу кључних вирусних протеина §129.

С обзиром на то да је нуклеотид-везујући домен честа структурна карактеристика многих ензима, могуће је да ове мононуклеотидне аналоге супстрата препознају и други ензими у ћелији, те се специфичност ове класе инхибитора доводи у питање.

б) Микофенолна киселина и сродна једињења



**MPA**

Слика 3. Структура молекула микофенолне киселине (MPA).

Микофенолна киселина (МПА, 6-(4-хидрокси-6-метокси-7-метил-3-оксо-5-фталанил)-4-метил-4-хексанска киселина, Слика 3.) је инхибитор IMPDH који се користи у имуносупресивној терапији. Ово једињење је природног порекла и настаје као производ ферментације одређених пеницилијумских микро-организама §13В. МПА је први дефинисани инхибитор IMPDH. Њена изузетно мала токсичност представља терапијску предност, али је потенцијал овог једињења ограничен нежељеним метаболичким трансформацијама. Готово 90% МПА се у ћелији веома брзо метаболише у неактиван МПА-7-О-глукуронид, па су за постизање и одржавање потребног нивоа МПА у циркулацији неопходне високе терапијске дозе овог једињења, а посебан проблем представља чињеница да је процес глукуронидације у многим туморским ћелијама веома интензиван §14В. Имајући то у виду, синтетисан је изванбродан број аналога МПА са циљем да се смањи подложност глукуронидацији §15В. Аналоги МПА који би задржали активност МПА и уједно били отпорни на глукуронидацију, вероватно би се могли користити не само као имуносупресиви, већ и као антитуморски агенси. Нека од ових једињења су већ синтетисана, а њихов антитуморски потенцијал се још увек испитује §16В.

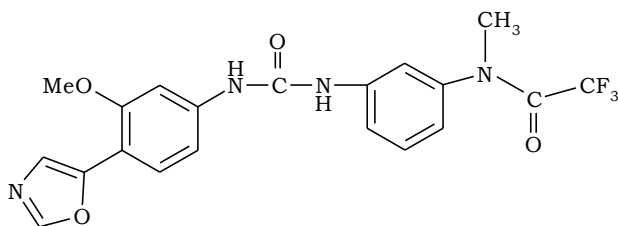
Испитивања показују да се МПА везује за ензим на никотинамид-везујућем месту у оквиру NAD-везујућег места. Регион везивања аденозинског остатка остаје празан, тако да је вероватно да би се синтезом деривата МПА који попуњавају и ово место добили још снажнији инхибитори. Аденозин-везујући регион није конзервиран код IMPDH различитог порекла, што иде у прилог синтетисању специфичних инхибитора §17В.

ц) Деривати урее

Након разјашњавања кристалне структуре IMPDH кунџа §18В, по први пут су синтетисани нови молекули чија структура одговара тродимензионалној структури IMP и МПА-везујућих места на ензиму (Vertex Pharm. Inc.).

Познавање положаја и интеракција између појединих аминокиселина у терцијерној структури IMPDH омогућило је да се дизајнирају молекули који

могу интераговати са овим ензимом хидрофобним интеракцијама и водоничним везама. Ова једињења креирана су помоћу компјутерске симулације, а основу њихове структуре углавном чини хидрофобно језгро са атомима који могу да стварају водоничне везе. На овај начин синтетисано је преко 150 једињења, а као најинтересантније показало се једињење VX-497 (N-(3-((5-метокси-4-(5-оксазоил)фенил)аминокарбониламино)фенил)-N-метил-2,2,2-трифлуороацетамид) чији се инхибиторни потенцијал испитује у циљу примене у терапији аутоимуних болести (Слика 4)

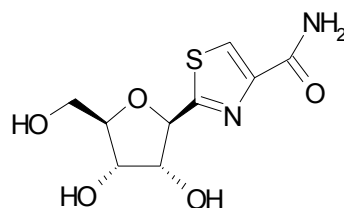


**VX-497**

Слика 4. Хемијска структура деривата урее VX-497 (Vertex)

д) Тиазофурин и други нуклеозиди који се у ћелији метаболизују до аналога NAD

Цитотоксично дејство тиазофурина (2-β-D-рибофуранозил-тиазол-4-карбоксамид), који се у осетљивим ћелијама метаболички трансформише до аналога NAD<sup>+</sup>, откривено је пре више од двадесет година. Показано је да ово једињење у ћелији фосфорилише нека од ћелијских киназа, након чега се новонастали фосфат у реакцији каталисаном NAD-пирофосфорилазом везује са AMP, градећи аналог NAD<sup>+</sup> - тиазофурин аденин динуклеотид (TAD, тиазол-4 карбоксамид аденин динуклеотид) чија специфична инхибиторна активност представља веома значајан помак у ензимској терапији малигнитета.



Слика 5. Структура молекула тиазофурина

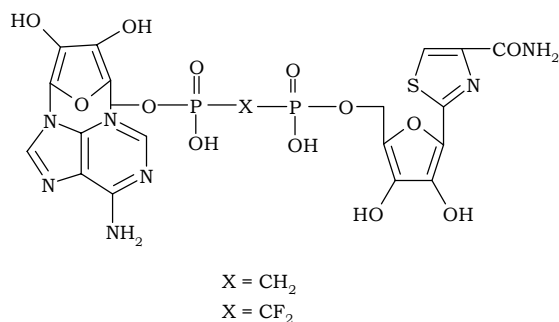
Тиазофурин је у првим испитивањима показао значајан ефекат на интраперитонеално и интракранијално имплантиран Lewis карцином плућа код пацова, као и код два интраперитонеално имплантирана облика леукемије, L1210 лимфоидне леукемије и P388 лимфоцитне леукемије §19В, због чега је одабран за даље студије.

Ови резултати подстакли су синтезу великог броја аналога и деривата тиазофурина, у нади да ће се и они на сличан начин метаболисати у одговарајуће аналоге NAD<sup>+</sup> и инхибирати циљни ензим IMPDH.

### е) Бис(фосфонатни) аналози NAD

Идеја о директној примени аналога  $\text{NAD}^+$  као инхибитора IMPDH напуштена је услед тога што ова једињења у форми пирофосфата не пролазе кроз ћелијску мембрану и осетљива су на дејство различитих фосфодиестераза, фосфатаза и фосфорилаза.

Ова класа синтетских инхибитора активности IMPDH обухвата једињења синтетисана са намером да се превазиђе проблем проласка кроз ћелијску мембрану и осетљивости на хидролитичке ензиме. У ову класу инхибитора спадају једињења која су по структури аналози TAD. Ова једињења пролазе кроз ћелијску мембрану и не подлежу метаболичкој деградацији, а уједно показују значајно инхибиторно дејство на IMPDH (20).



Слика 6. Основна структура бис(фосфонатних) аналога NAD

### Ендоџени инхибитори IMPDH

Поред синтетских инхибитора, активност ензима IMPDH инхибирају и бројна ендогена једињења. Показано је да пурински рибонуклеотиди инхибирају овај ензим у знатно већој мери него пиримидински, при чему у обе групе једињења најјачи инхибиторни ефекат имају монофосфати, затим дифосфати и коначно трифосфати који испољавају најслабији инхибиторни ефекат. Са друге стране, пурински и пиримидински нуклеозиди и базе нису показали никакав утицај на активност IMPDH. Високе концентрације  $\text{NAD}^+$  такође инхибирају активност IMPDH, при чему се вредности  $\text{K}_m$  разликују за ензиме добијене из различитих извора (21, 22).

### МОГУЋНОСТ ПРИМЕНЕ ИНХИБИТОРА IMPDH У РАЗЛИЧИТИМ ТЕРАПИЈСКИМ ИНДИКАЦИЈАМА

На основу доступне литературе може се закључити да инхибиција IMPDH изазива широк спектар биолошких одговора који осим антитуморских могу бити и имуносупресивни, антивирусни, антибактеријски и антипаразитски. Недавно је утврђено да постоје извесне разлике у структури IMPDH код различитих врста сисара, као и код неких бактеријских и паразитских IMPDH. Ове разлике би се могле искористити за дизајнирање специфичних инхибитора IMPDH из одређених извора.

*Имуносупресија* – Једна од области у којој се интензивно испитује примена инхибитора IMPDH је трансплантологија. Наиме, за ефикасну превенцију

одбацивања трансплантираних органа неопходна је супресија имуног система. Имајући у виду чињеницу да је у активираним лимфоцитима ниво IMPDH значајно повећан, као и да у њима не функционише спазносни пут синтезе гуанилата, може се претпоставити да ове ћелије представљају погодну мету за примену инхибитора IMPDH. Недавно је FDA одобрила употребу деривата микофенолне киселине, микофенолат мофетила (14), за превенцију одбацивања реналног алографта након трансплантације бубрега

*Антибиотичко дејство* – Појава нових бактеријских сојева резистентних на постојеће антибиотике представља озбиљан проблем у лечењу многих болести, што указује на неопходност изналажења нових супстанци са новим начинима деловања. Бактеријске IMPDH представљају занимљив биохемијски циљ за развој нових антибиотика. Данас су познате аминокиселинске секвенце многих IMPDH које потичу из различитих извора, при чему је уочено да се бактеријске и сисарске IMPDH значајно разликују, а самим тим и различито реагују на одређене хемотерапијске агенсе. Разлике у аминокиселинским секвенцама између IMPDH бактерија и сисара могле би се искористити за креирање специфичних антибиотика.

*Антипаразитска активност* – За највећи број паразитских протозоа спазносни пут синтезе гуанилата представља основни извор пуринских нуклеотида. Ови организми зависе од егзогенног хипоксантина који потиче од њихових домаћина. Хипоксантин се затим конвертује у IMP деловањем ензима хипоксантин-гуанин-ксантин фосфорибозил-трансферазе. Високоспецифичном инхибицијом IMPDH протозоа (у односу на IMPDH домаћина) могла би се постићи значајна терапијска предност са минималним споредним ефектима. Ова чињеница искоришћена је у ветеринарској пракси, у терапији инфекције *Trichomonas foetus*-ом.

На основу резултата опсежних испитивања показано је да је ензим IMPDH веома интересантна биохемијска мета у терапији малигнух болести. Положај овог ензима у метаболичком систему ћелије, као и многобројни разноврсни ефекти инхибиције његове активности чине га погодним местом деловања потенцијалних лекова. Синтеза високоспецифичних инхибитора IMPDH који ефикасно пролазе кроз ћелијску мембрану и уједно испуњавају одређене захтеве у погледу отпорности на дејство хидролитичких ензима, представљала би напредак у овом приступу лечења малигнитета.

### Abstract

### IMPDH INHIBITION AS A STRATEGY IN CHEMOTHERAPY

J. Tasió, D. Dekanski, M. Dašević

Galenika a.d.

Inosine-monophosphate dehydrogenase, the key enzyme of de novo guanylate synthesis pathway, represents an excellent chemotherapeutic target. Inhibition of IMPDH

causes depletion of intracellular guanylate pools, leading to inhibition of nucleic acid synthesis and apoptosis. Numerous inhibitors of this enzyme have been synthesized over the years, and due to their different potential and specificity they can be used in various therapeutic applications.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Jackson R.C., Weber G., Morris H.P., Nature **256**: 331-333 (1975)
- 2 Hedstrom L., Curr. Med. Chem. **6**, 545-560 (1999)
- 3 Magasanik, B., Moyed, H.S., Gehring, L.B., J. Biol. Chem. **226**:339-344 (1957)
- 4 Sintchak, M.D., Fleming M.A., Futer O., Raybuck S.A., Chambers S.P., Caron P.R., Murcko M., Wilson K.P., Cell **85**: 921-930 (1996)
- 5 Colby T.D., Vanderveen K., Strickler M.D., Markham G.D., Goldstein B.M., Proc.Natl.Acad.Sci, USA (1999)
- 6 Carr S.F., Papp E., Wu J.C., Natsumeda Y., J. Biol. Chem. **268**: 27286-27290 (1993)
- 7 Pankiewicz, K.W., Lesiak-Watanabe, K., Nucleosides Nucleotides **4-5**: 927-932 (1999)
- 8 Wingard, J.R., Hess, A.D., Stuart, R.K., Saral, R., Burns, W.H., Antimicrob. Agents. Chemother., **23**, 593 (1983)
- 9 Wide, P.R. Antiviral Res. **39**: 63 (1998)
- 10 Streeter, D.G., Miller, J.P., Biochem. Biophys. Res. Commun. **103**: 1409-1415 (1981)
- 11 Gilbert, B.E., Knight, V. Antimicrob. Agents Chemother. **30**:201 (1986)
- 12 Wray, S.K., Gilbert, B.E., Kight, V.NAZIV RADA, Antiviral res. **5**: 39(1985)
- 13 Franchetti, P. Grifantini, M., Current Med. Chem. **6**: 559-614 (1999)
- 14 Wu, J.C., Perspect. Drug Disc. Des. **2**: 185-204 (1994)
- 15 Franklin, T.J. Jacobs, V.N., Jones, G., Ple, P., Drug Metab. Disp. **25**:367-370 (1997)
- 16 Lesiak, K., Watanabe, K.A., Majumdar, A., J. Med. Chem. **41**:618-622 (1998)
- 17 Digits J.A., Hedstrom, L., Biochemistry **38**: 2295-2306 (1999)
- 18 Whitby F.G., Luecke H., Kuhn P., Somoza R.J., Hue- te-Perez J.A., Phillips J.D., Hill C.P., Fletterick R.J., Wang C.C., Biochemistry **35**, 10666-10674 (1997)
- 19 Robins, R.K., Srivastava P.C., Narayanan V.L., Plow- man J., Paull, K.D., J. Med. Chem **25**: 107-108 (1982)
- 20 Marquez, V.E., Tseng, C.K.H., Gebeyehu, G., Cooney, D.A., Ahluwalia, G.S., Kelley, J.A., Dalal, M., Fuller, R.W., Wilson, Y.A., Johns, D.G., J. Med. Chem. **29**: 1726-1731 (1986)
- 21 Zhou, X., Cahoon, M., Rosa, P., Hedstrom, L., J. Biol. Chem. **272**: 21977-21981 (1997)
- 22 Kerr, K.M., Hedstrom, L., Biochemistry **36**: 13365-13373 (1997)



**СТАНИМИР КОНСТАНТИНОВИЋ, ЗОРАН МАРКОВИЋ, Природно-математички факултет, Крагујевац, mark@knez.uis.kg.ac.yu**

## ГЕОРГ ВИТИГ НОБЕЛОВА НАГРАДА ЗА ХЕМИЈУ ЗА 1979. ГОДИНУ



**"Научно истраживање и планинарење имају много тога заједничког. Да би се остварио циљ истраживања или освојио планински врх, потребни су иницијатива, одлучност, као и истрајност. Али после тешког рада, огромна је радост стићи до циља и бити на врху, пред његовом предивном панорамом".**

*Ове реченице изрекао је Георг Виџиџ у оквиру свој предавања које је одржао при додели Нобелове награде 8. децембра 1979. године. Те године Нобелову награду за хемију поделили су великани органске хемије Георг Виџиџ (George Wittig) и Херберт Чарлс Браун (Herbert Charles Brown). Тема овог чланка је животи и рад Георга Виџиџа, који је дао огроман допринос органској хемији. Виџиџова каријера се додудара са периодом у ком је органска хемија обогаћена многим новим техникама. Виџиџ је имао активну улогу у развоју неких од тих техника, а круна његовог рада је откриће синтeze алкена из карбонилних једињења и фосфорних илуда. У његову част ова реакција је касније названа Виџиџова реакција.*

Георг Витиг рођен је 16. јуна 1897. год у Берлину, као син професора лепих уметности Густава Витига и Марте (Домбровски) Витиг. Наследивши од оца љубав према уметности, у младости се двоумио између каријере хемичара и пијанисте. Одлучио се за студије хемије, које је морао да прекине због I светског рата. После рата дипломирао је на Хемијском факултету Универзитета у Марбургу. На истом факултету је и докторирао 1923. године године,

и наставио да ради као доцент до 1932. године. Од 1932. до 1937. године радио је на Техничком институту у Брауншвајгу. Године 1937. изабран је за ванредног професора на Универзитету у Фрибург-Брајзгалу. Постао је редовни професор хемије у Тибингену 1944. године, где је остао до 1956. године. Тада се преселио у Хајделберг где је радио као професор и директор Хемијског института, све до одласка у пензију 1965. године. Био је ожењен са

Валтраут Ернст, такође доктором хемијских наука, са којом је имао две кћери. Био је јако уважаван и омилан међу својим колегама и студентима.

Витиг је носилац преко 20 медаља и награда за научни рад додељених од различитих хемијских и научних друштва у Европи и Америци. Написао је уџбеник *Стереохемија*, и објављивао значајне научне резултате скоро 50 година. По пензионисању вратио се својој старој љубави, клавиру, и повремено планинарењу, свом дугогодишњем хобију. Умро је у Хајделбергу, 26. августа 1987. године

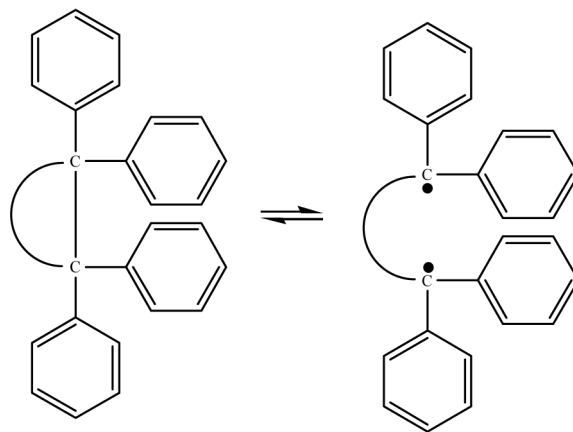
## НАУЧНИ РАД

На самом почетку своје каријере Витиг је био фасциниран идејом о дирадикалима, једињенима која би требало да настану при распадању молекула са веома високим напонем.<sup>§10</sup> При таквом распаду, електронски пар који чини везу би се поделио тако да по један електрон припадне сваком од угљеникових атома који су претходно били хемијски везани. Један хипотетички пример настанка дирадикала приказан је на **сл. 1**.

Касних двадесетих година прошлог века изведено је много синтеза напетих молекула.<sup>§20</sup> Као илустрацију овог периода Витиговог рада дајемо синтезу трис(бифенилен)етана (**сл. 2**).<sup>§30</sup>

Синтеза започиње реакцијом кетона са *o*-литиобифенилом, при чему настаје алкохол, а он се даље трансформише кисело катализованом двоструким Вагнер-Мервајновим премештањем у жељени угљоводоник.

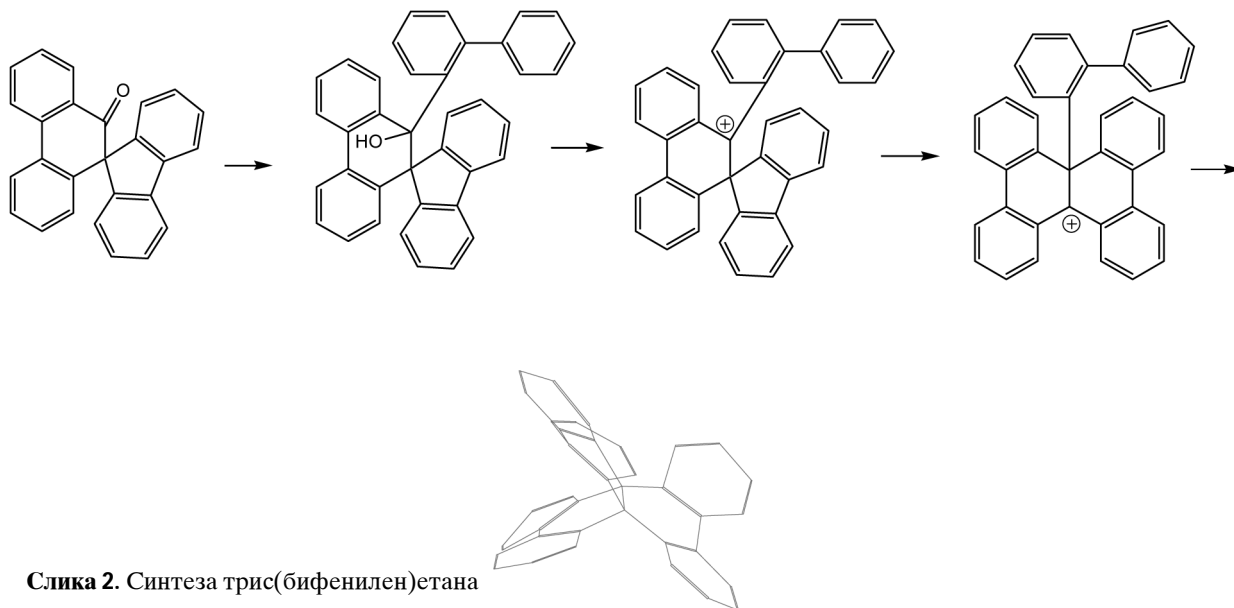
Синтезе оваквог типа нису довеле до жељеног циља, а то су били стабилни дирадикали. И даље са истим циљем, Витиг је започео истраживања у којима је први пут примењен реагенс фенил-литијум 1931. године. Фенил-литијум је експериментално добијен у више корака. Прво је извршена супституција



**Слика 1.** Формирање дирадикала

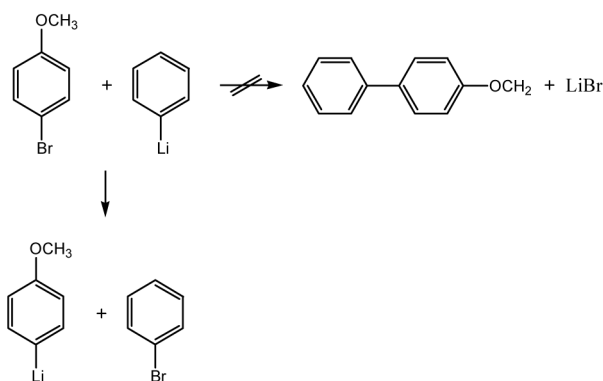
водониковог атома помоћу халогена (брома, хлора или јода), а затим, у реакцији халогенбензена са металним литијумом, настао је фенил-литијум. Овај реагенс је веома базан, а уз то је добар нуклеофил, те напада позитивно наелектрисане центре у молекулима. Витиг је испитивао реакције између фенил-литијума и *p*-броманизола, желећи да искористи његове нуклеофилне особине, тј. да истисне атом халогена и формира нову угљеник-угљеник везу. Међутим, реакција се одиграла како је приказано на **сл. 3**, тј. дошло је до размене брома и електропозитивног литијума.<sup>4</sup> Даљи резултати су показали да и одговарајући арил јодиди и флуориди са фенил-литијумом реагују на исти начин.<sup>4</sup> Истовремено и независно од Витига, Х. Гилман је открио слично понашање при реакцији арилхалогенида и бутил-литијума.

При реакцији арилфлуорида са фенил-литијумом показало се да флуор и литијум не размењују своје положаје.<sup>§5</sup> Опсежна испитивања ове реакције показала су да се она одвија по сасвим неочекиваном механизму, који је илустрован примером ре-



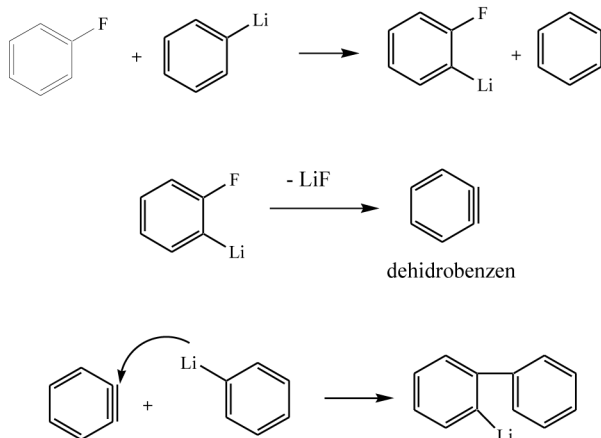
**Слика 2.** Синтеза трис(бифенилен)етана





Слика 3. Реакција између *p*-бромоанизола и фенил-литијума

акције између флуорбензена и фенил-литијума (сл. 4):

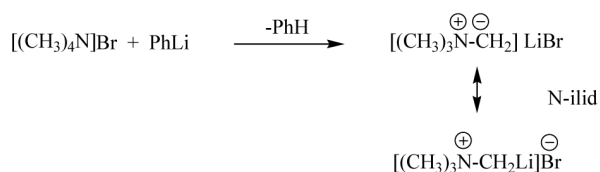


Слика 4. Механизам формирања *o*-литијум

Прво долази до супституције водоника литијумом у молекулу флуорбензена, што је стимулисано индуктивним ефектом јако електронегативног флуора. Затим се врши елиминација литијумфлуорида, при чему се формира интермедијерни производ који је Витиг назвао дехидробензен, који у даљој реакцији са фенил-литијумом гради *o*-литиобифенил. Дехидробензен се често назива и бензин, указујући на постојање трогубе везе у молекулу, што се уклапа у његове реакције, али не објашњава његову структуру. Витиг је веровао да је не очекујући добио изузетно напет молекул, који би могао да се понаша као дирадикал, његова дугогодишња идеја водиља. Каснија испитивања су показала да структура дехидробензена не одступа много од бензена, али да деформација ипак постоји. Дехидробензен је реактиван молекул који се лако добија, те су га искористили и други хемичари за испитивања дотада непознатих реакција, што је било много важније од саме структуре молекула.

Кључно Витигово откриће, које је његов рад крунисало и Нобеловом наградом, започело је Витиговом идејом од искључиво теоријског интереса. Витиг је желео да награди једињења која садрже пет атома везаних за азот. Да би ово постигао, изводио је реакције фенил-литијума са солима у којима је по-

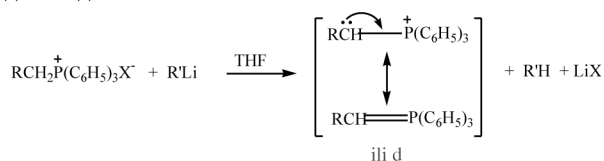
зитивно наелектрисани азот везан за четири угљеникова атома, као што је случај са тетраметиламонијум бромидом на сл. 5.



Слика 5. Формирање N-илида

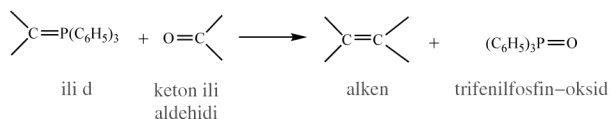
Витиг је претпоставио да ће јаке нуклеофилне особине фенил-литијума превазићи отпор азота да формира пет веза, и да ће се негативна фенил група везати за позитивни азот. Међутим, у реакцији је преовладала важнија особина фенил-литијума, а то је његов изражен базни карактер, који је условио да се један водоников атом отцепи од угљениковог атома као протон. На овај начин је произведен нов тип једињења која је Витиг назвао илиди,<sup>56</sup> а данас су позната као N-илиди. N-илиди су нестабилна једињења, и тешко их је било синтетисати, те је Витиг ускоро усмерио своју пажњу на сличне реакције са фосфором уместо са азотом.

Код фосфонијум соли позитивно наелектрисани фосфор утиче на киселост суседног протона, те лако подлежу реакцији депротоновања помоћу база као што су органолитијумова једињења (сл. 6). Тако је настала нова група органских једињења, фосфорни илиди или P-илиди. Фосфорне илиде су уствари открили студенти Хермана Штаудингера 1919. године, али нису обратили много пажње њиховој реакцији са карбонилним једињењима. Код P-илида позитивна шаржа се налази на фосфору, а негативна на угљенику. Обратимо пажњу да у другој резонанционој структури илида постоји двогуба веза између угљеника и фосфора (због способности фосфора да прошири валенциони омотач), те се таква структура може звати илен. Витиг је сматрао да су P-илиди стабилнији од N-илида баш због резонанционог хибрида илид - илен.



Слика 6. Формирање илида

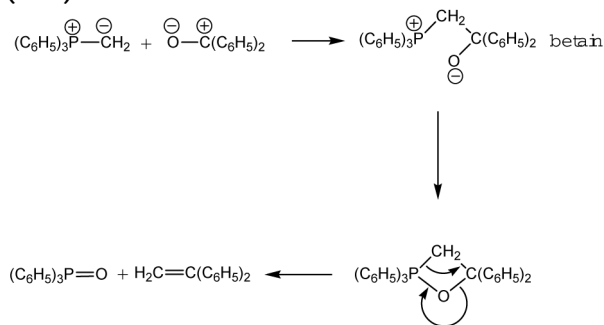
У даљем раду Витиг је установио да фосфорни илиди нападају, при чему се стварају алкени,<sup>57</sup> као резултат формирања двогубе везе између илидног и карбонилног угљеника (сл. 7). Ова реакција се данас назива Витигова реакција.



Слика 7. Витигова реакција

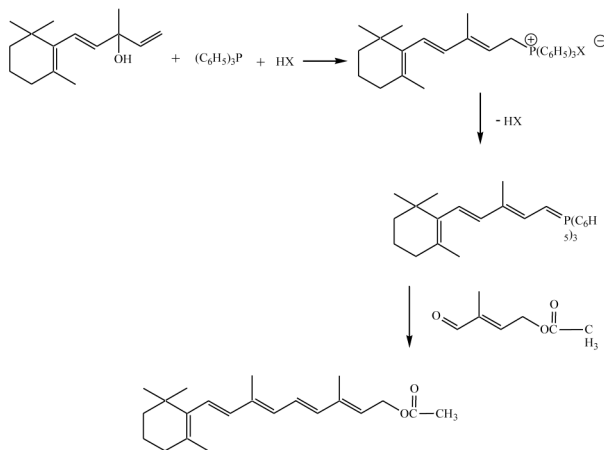
Механизам Витигове реакције је сасвим познат. Негативни угљеник илида је нуклеофилан, те напада карбонилну групу, при чему се добија цвистерјон зва-

ни бетаин. Бетаин се брзо даље трансформише дајући хетероциклични оксафосфетан, који садржи четворочлани прстен са кисеоником и фосфором. Оксафосфетан се даље разлаже дајући алкен и трифенилфосфин-оксид, при чему се формира веома јака двогуба веза између фосфора и кисеоника. Из историјских разлога, овде наводимо реакцију између трифенилфосфинметилена и бензофенона, помоћу које је сам Витиг предложио горе наведени механизам (сл. 8).<sup>58</sup>



Слика 8. Реакција трифенилфосфинметилена са бензофеноном

Витигова реакција даје алкен са тачно утврђеним положајем двогубе везе, те је искоришћена у многим важним синтезама. Немачка хемијска фабрика BASF (Баденске фабрике анилина и соде) синтетисала је ацетат витамина А (сл. 9).<sup>59</sup> под руководством Помера. BASF и данас у најважнијој фази производње витамина А користи Витигову реакцију. Затим, при синтези сексуалног феромона свилене бубе, бомбикола, за синтезу основног скелета такође се користи Витигова реакција.



Слика 9. Витигова синтеза ацетата витамина А

Касније је Витиг успео да оствари и своју оригиналну идеју, тј. да синтетиче једињења у којима фосфор има пет хемијских веза. Своје искуство стечено при истраживањима заснованих на једињењима фосфора, применио је и на друга једињења, тако да је радио и на једињењима бора са повећаним бројем хемијских веза.<sup>10</sup> При овом раду имао је један од ретких директних сусрета са Брауном, такође носиоцем Нобелове награде за хемију у 1979. године. Витиг се бавио и хемијом карбена, реактивних супстан-

ци које је такође синтетисао уз помоћ фенил-литијума.

Са овим бисмо завршили преглед најважнијих постигнућа Џорџа Витига. Вођен много година идејом о настанку дирадикала, наишао је на много неочекиваних открића, много важнијих од дирадикала. И сам Витиг је једном приликом, упоређујући истраживање и планинарење, изнео овакво мишљење: "Путеви истраживања ретко воде директно од полазне тачке до жељеног циља. Иако намера предоређује правац, збивања на путу често мењају маршрут. На путу nailазимо на многа интересантна места која нас позивају да се на њима мало задржимо. Наша, као и сва друга скитачка путовања, располажу оном посебном привлачношћу, која произилази из сазнања да ће нам се пејзаж који се пружа испред нас приказати не услед наше намере, већ игром случаја и изненађења".

Abstract

GEORGE WITTIG - NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY IN 1979

Stanimir Konstantinovi} and Zoran Markovi}

Faculty of Science, Kragujevac

In 1979, the Nobel prize in chemistry was awarded to two great organic chemists: George Wittig and Herbert Charles Brown. The subject of this article is the life and work of George Wittig, who gave an outstanding contribution to the development of organic chemistry. Wittig's career spanned a period in which organic chemistry was enriched by many new techniques. George Wittig played an active role in the development of several of these techniques. The preeminent among his results was the discovery of the synthesis of alkenes from phosphorus ylides and aldehydes or ketones. In his honour, this reaction was named after him - the Wittig reaction.

## ЛИТЕРАТУРА

- G. Wittig, M. Leo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **61** (1928) 854.
- G. Wittig, M. Leo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **62** (1929) 1405.
- G. Wittig, M. Leo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **64** (1931) 2395.
- G. Wittig, H. Petri, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **505** (1933) 17.
- G. Wittig, W. Schoch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **749** (1971) 38.
- G. Wittig, U. Pockels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **72** (1939) 89.
- G. Wittig, G. Pieper, F. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **73** (1940) 1193.
- G. Wittig, M. Rieber, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **562** (1949) 187.
- G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **580** (1953) 44.
- G. Wittig, U. Schdilkopf, *Chem. Ber.*, **87** (1954) 1318.
- K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, *Органска хемија, превод са енглеског, Хајдиграф Београд, 1997.*
- G. Wittig, *Angew. Chem.*, **68** (1956) 505.
- H. Pommer, *Angew. Chem.*, **89** (1977) 437.
- G. Wittig, *Angew. Chem.*, **62** (1950) 231.
- G. Wittig, *Angew. Chem.*, **70** (1958) 65.



## ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ

МЕЛАНИЈА РАДАК, О.Ш. Јован Стерија Поповић, Жарка Зрењанина 114, Вршац

### ПРИМЕНА МЕТОДА АКТИВНОГ УЧЕЊА У НАСТАВИ ХЕМИЈЕ У ОСНОВНОЈ ШКОЛИ

НАСТАВНА ТЕМА

Структура супстанце

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА

Увежбавање и утврђивање састављања хемијских формула, хемијских веза и хемијских једначина помоћу модела

Циљ учења хемије у основној школи требало би да буде, поред усвајања основних знања, развијања способности за уочавање и схватање веза између чињеница и појава, што доводи до бржег и лакшег решавања постављених задатака и усвајања знања. Тај циљ ћемо остварити ако ученике који су врло знатижељни оспособимо да активно уче, односно омогућимо им да сопственим радом и идејама дођу до нових сазнања и утврде постојећа, већ усвојена знања.

У овом чланку је дат предлог за утврђивање појмова атом, елеменат, молекул, хемијска веза, хемијска реакција, хемијска једначина, помоћу приступачног прибора и материјала. Час је организован као час активног учења у 7. разреду основне школе.

Ученици су на предходним часовима обраде усвојили основна знања о атому, молекулу, елементу, једињењу, хемијској вези, хемијској реакцији и хемијској једначини. На овом часу они стечено знање треба да учврсте и продубе конкретним активним радом.

На предходном часу ученици су подељени у шест група и речено им је да за следећи час вежбе донесу пластелин у разним бојама (може глина и темпера боје), чачкалице и плочу од стиропора величине блока 5. (предвиђено је да ученици од пластелина праве моделе атома, повезују их чачкалицама и учвршћују на плочу од стиропора.)

#### Корак 1

Први задатак је заједнички за све групе и гласи:

Направи моделе атома елемената Н, О, С, N, P, S, Hg, Na, Cl, Ca, Mg (на предходном часу је договорено којим бојама ће бити обојени модели атома наведених елемената).

#### Корак 2

Након урађеног првог задатка свака група добија писано упутство за даљи рад. Задаци група су различити

#### Задатак прве групе

Направите по два модела молекула елемената и молекула једињења по сопственом избору.

#### Задатак друге групе

Направите моделе молекула једињења које садрже

- два атома Н и један атом О
- један атом S и два атома О
- један атом N и три атома Н

#### Задатак треће групе

Прикажите помоћу модела полазне супстанце и производе следећих хемијских реакција

- |                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| а) водоник + кисеоник | вода               |
| б) угљеник + кисеоник | угљеник (IV) оксид |
| ц) натријум + хлор    | натријум-хлорид    |

#### Задатак четврте групе

Помоћу модела правилно прикажите хемијске једначине

- |                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| а) $\text{Na} + \text{Cl}$  | $\text{NaCl}$ |
| б) $\text{C} + \text{O}_2$  | $\text{CO}_2$ |
| в) $\text{Hg} + \text{O}_2$ | $\text{HgO}$  |

Обратите пажњу које су једначине правилно написане а које нису.

#### Задатак пете групе

Прикажите помоћу модела која хемијска веза постоји у следећим једињењима

$\text{CO}_2$  (O=C=O) ковалентна веза

Н

3

$\text{NH}_3$  (N-H) ковалентна веза

3

Н

в)  $\text{NaCl}$  (јонска веза)

1:1

#### Задатак шесте групе

Прикажите помоћу модела атома и штапића која хемијска веза постоји у следећим једињењима:

а)  $\text{MgCl}_2$  (јонска веза)

1:2

б)  $\text{CaO}$  (јонска веза)

1:1

в) H<sub>2</sub>O (H-O-H) к веза

Напомена: Од ученика се очекује објашњење да модел формуле јонског једињења приказује однос броја катјона и анијона у једињењу.

Свака група бележи решења у табелу у свескама.

### Корак 3

По завршетку рада пешења се саопштавају и записују на табли, и дискутује се о начину решења задатка. Ученици могу након урађеног обавезног дела вежби да дају предлоге за решавање нових задатака помоћу модела.

Тачно решени задаци се бодују. Група која има највише бодова проглашава се успешном.

## ИЗГЛЕД ТАБЛИЦА

Таблица (за прву и другу групу)

МОЛЕКУЛИ		
Назив	Цртеж	Молекулска формула

Таблица (за трећу групу)

ХЕМИЈСКЕ ЈЕДНАЧИНЕ	
Хемијска реакција	Хемијска једначина

Таблица (за четврту групу)

ХЕМИЈСКЕ ЈЕДНАЧИНЕ	
Неправилно написане	Правилно написане

Таблица (за пету и шесту групу)

ХЕМИЈСКА ВЕЗА		
Формула	Назив	Тип везе

## ЗАКЉУЧАК

Циљ овако изведеног часа вежбе јесте да ученици самосталним, креативним радом уз мало маште, добре воље и радозналости користећи приступачни прибор и материјал уче, утврђују и повезују стечена знања на једноставан и практичан начин и то не само у школи него и код куће или неком другом месту, чиме се повећава интерес за хемију.

На оваквом часу ученици развијају и такмичарски дух, па је радна атмосфера веселија, на задовољство ученика и наставника. Таквим радом ученици самостално понављају састав молекула (врста елемената и број атома), валенца елемената, Закон одржања масе, ковалентна и јонска веза, хемијска реакција и хемијска једначина.

Сличан тип часа може се организовати и у осмом разреду, када се понавља наставна тема Угљоводоници. Помоћу модела од пластелина и чачкалица могу се приказати молекули засићених, незасићених и ароматичних угљоводоника, као и хемијске реакције адиција и полимеризација.

Приказан час је реализован у Основној школи "Јован Стерија Поповић" у Вршцу и резултати постигнути на оваквом часу су бољи него код уобичајених вербалних часова утврђивања и понављања.

### Abstract

Scenario for "THE STRUCTURE OF SUBSTANCE"

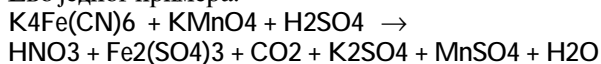
Melanija Radak

ОА "Jovan Sterija Popovič", Vršac

This paper presents an approach to the structure of the substance by Active learning/teaching methods.

## ПРОБАЈТЕ ДА РЕШИТЕ ОВАЈ ПРОБЛЕМ!

Одређивање коефицијената у оксидо-редукционим реакцијама често представља рутински поступак. Међутим, код реакција које укључују већи број редокс супстанци, овај поступак може бити и доста сложен! Ево једног примера:



Срећно! Одговор у следећем броју.



## ХЕМИЈА НА ИНТЕРНЕТУ

АЛЕКСАНДАР ДЕКАНСКИ, ВЛАДИМИР ПАНИЋ, ИХТМ – Центар за електрохемију, Београд и Драгана ДЕКАНСКИ, Галеника А.Д. – Институт, Земун  
E-mail: dekanski@elab.tmf.bg.ac.yu, panic@elab.tmf.bg.ac.yu, dekanski@sezampro.yu

### ПРЕТРАЖИВАЊЕ ЛИТЕРАТУРЕ IV



([www.CRCPress.com](http://www.CRCPress.com))

*CRC Press* је основан као *Chemical Rubber Company - CRC*, компанија која је произвођила лабораторијску опрему. Као бонус уз своје производе, 1913. године је купцима поклањала књижицу под насловом *Handbook of Chemistry and Physics*, која је имала 116 страница. Временом је издавачка делатност постала основна и једина делатност компаније, тако да је *CRC Press* данас највећи издавач приручника, енциклопедија и како сами кажу «есенцијалних података» из свих области природних и техничких наука. *CRC Handbook of Chemistry and Physics* је данас незамењива књига за сваког хемичара, физичара или инжењера у свету.

Основну страну *CRC Press* сајта чине, осим заглавља, и два рама: леви у којем је мени (садржи подменије *My CRC*, *Subjects*, *About CRC*, *Authors*, *Sales & Services*, *Electronic Products*, *CRCnetBASE*, *Taylor & Francis Group Companies*) са линковима ка појединим деловима сајта и десни у коме се приказују садржаји.

На сајту је могућа OnLine куповина свих издања компаније, као и приступ одређеним издањима, али је за то, наравно, неопходно регистровати се, односно отворити рачун (*Account*). То се чини преко подменије *My CRC* (опција *Manage My Account*). У првом кораку треба унети Е-mail (уместо имена) и лозинку, као и означити земљу одакле сте. У следећем кораку неопходно је дефинисати профиле (један *account* их може имати више) који садрже податке о адресама на које ће се слати купљена издања (*Shipping Address*) и рачуни (*Billing Address*), уколико се разликују. Плаћање се може вршити и кредитном картицом, за шта је неопходно дати и одговарајуће податке. Уколико се желе Е-mail информације о новим и допуњеним издањима неопходно је пријавити се на *Mailing List Subscription* и изабрати из којих области се желе такве информације (опција *Edit My Mailing List*).

У овире *My CRC* може се видети шта је од издања поручено (опција *View Shopping Cart*), видети и мењати садржај *Mailing List-e* (опција *Add me to your mailing list*), као и мењати подаци *Account-a*, те слати коментари и примедбе на садржај и изглед сајта (опција *Feedback*).

Публикације *CRC Press*-а које је могуће купити подељене су у 16 области (подмени *Subjects*), а између осталих наведене су и хемија, физика, инжењеринг, медицина, статистика и заштита околине. Кликом на одговарајућу област стиже се до странице која садржи информације о најновијим, најосновнијим и најтраженијим издањима из дате области, као и пречице ка подобластима и публикацијама у оквиру њих. За сваку публикацију дати су: слика корица, наслов, цена, **ISBN** и каталожки број. Кликом на малу сличицу «kolica» публикација се аутоматски убације на листу за наручивање (*Shopping Cart*) регистрованог посетиоца. Кликом на наслов или сличицу корице, долази се до странице са више детаља о публикацији, укључујући и кратак опис садржаја. На истој страници налазе се и основни подаци о другим публикацијама сличног или релевантног садржаја, до чијих се детаља може доћи на исти начин: кликом на наслов или сличицу корице.

Подмени *Electronic Products* садржи следеће опције:

Downloads & Updates

Technical Support

ATSDR(ATSDR'S Toxicological Profiles – Agency for Toxic Substances and Disease Registry – U.S. Public Health Service)

CRC Journals

Food Chemical News

Food Traceability Report

Handbook of Chemistry and Physics

IT KnowledgeBase Information on computing & networking! Journals, essential reference books & over 10,000 articles.

Obesity Policy Report

Pesticide & Toxic Chemical News

Polymers: A Property Database

За детаљнији опис и приказ свих опција подменија **Electronic Products** требало би много више простора и времена од ових који су нам на располагању, па ћемо навести само да је за сва издања неопходно претплатити се. Поступак претплате је сличан за сва издања, при чему се, на пример, претплата на **CRC Journals** и **Handbook of Chemistry and Physics** не може извршити *OnLine*, него само посредно, контактирањем одговарајуће службе. Уколико нисте претплатник, осим основних информација о издањима (области које покривају, упутства за ауторе, списак публикованих свезака и сл.), друге информације и садржаји су недоступни.

Подмени **CRCnetBASE**, као што му и име каже, садржи линкове ка базама података из разних области (хемија, инжењерство, заштита животне средине, храна и производња хране, право, информационе технологије, математика, медицина и статистика). Свака од области је подељена на више подобласти. Издања постоје, осим у класичном папирном, и у електронском облику (CD), а један део издања је могуће прегледати и *OnLine*. Куповина папирне или електронске верзије је могућа директно са самог сајта, док је за *OnLine* приступ неопходно контактирати издавача.

Треба напоменути да се до неких издања може доћи на више начина. Ако је одређена публикација доступна и у папирној и у електронској верзији, а по свом карактеру представља базу података, онда се до ње моћи доћи кроз подменије **Subjects**, **Electronic Products** и **CRCnetBASE**.

Претрага података на сајту (опција за претрагу се налази у горњем десном углу заглавља стране) је могућа на два начина:

- једноставно, на основу задате речи, или
- напредно, где се могу задати име публикације и аутора, каталошки и ISBN број, кључне речи, серија, дисциплина и издавач на које ће претрага бити ограничена.

Подменији **About CRC**, **Authors** и **Sales & Services** садрже детаље о самој компанији и сервисима које она нуди на свом сајту, детаљнија упутства за ауторе и потенцијалне купце, као и друге сличне опште информације.

На крају треба поменути и подмени који садржи линкове ка другим издавачима из **Taylor & Francis Group**, чији је члан и **CRC Press**.

Journal of the Serbian Chemical Society  
[www.shd.org.yu/JSCS/](http://www.shd.org.yu/JSCS/)

Иако је у питању часопис Српског хемијског друштва, сматрамо да није на одмет да се читаоцима

**ХЕМИЈСКОГ ПРЕГЛЕДА** представи његово Интернет издање.

Како се ради о само једном часопису, не може се говорити о претраживању литературе у правом смислу речи, али је, у складу са могућностима Друштва и самог часописа, омогућена релативно једноставна претрага садржаја свих бројева часописа, и *уопште* приступ абстрактима и пуним текстовима објављених чланака.

Основна страна сајта часописа поред најосновнијих информација о самом часопису (имена уредника, области хемије које часопис покрива својим садржајем, **Abstracting & Indexing** и сл.), нуди посетиоцу и могућност пријављивања за сервис слања обавештења путем електронске поште о садржајима свезака часописа које су у припреми за штампу (*The pre-publication E-mail service*). Пријављивање се врши једноставним слањем електронске поруке на наведену адресу уз уношење скраћенице **JSCS** у *subject* поруке и навођење најосновнијих информација (име и презиме и адреса) у телу поруке.

На врху и дну странице налазе се линкови ка прегледу садржаја и абстраката часописа (**Contents and Abstracts**), ка страници за претраживање садржаја и абстраката (**Search JSCS**), детаљнијим информацијама о часопису (**Details about JSCS**) и страници са детаљним упутствима за ауторе (**Instructions for Authors**). Поред тога ту је и линк ка основној страници сајта Српског хемијског друштва.

На дну странице постоји и списак (са директним линковима) неких од најважнијих хемијских часописа у свету, односно издавача хемијске литературе.

**Contents and Abstracts** садржи линкове ка садржајима појединих волумена (годишња часописа), односно бројевима часописа. За волумене 60–62 и прва четири броја волумена 63 (1995.–1999. година), који су обележени жутом бојом, могуће је видети само садржаје и абстракте радова, а за све бројеве након тога (од броја 63(5)), који су обележени црвеном бојом, могуће је видети (или преузети) пуне текстове свих објављених радова у *pdf* формату. Најновији бројеви, који су у фази штампе, и за које је у том тренутку могуће видети само садржаје, обележени су сиво. До пуног текста неког чланка стиже се у три корака: прво се кликом на број часописа долази до његовог садржаја, а затим кликом на наслов рада у садржају до његовог абстракта. Изнад абстракта налази се линк ка *pdf* верзији чланка, облика:

To download this article click [here](#) 87 KB



У оквиру исте странице налази се и мали образац за приступ најједноставнијој претрази хемијске литературе из базе података SCIRUS (детаљно описана у броју 43(2), 2003. Хемијског прегледа), као и информација о већ поменутом *The pre-publication E-mail service*-у.

**Search JSCS** страница омогућава претрагу наслова и абстраката свих радова објављених у часопису почевши од волумена 62 (1997. година). У овом тренутку то је најједноставнија претрага која прове-

рава да ли се тражена реч налази у текстовима наслова и абстраката чланака публикованих у наведеном периоду. Одговор на упит даје информацију у којем броју часописа се помиње тражена реч, са директним линком ка одговарајућој страници.

Страница *Details about JSCS* пружа више информација о часопису, као што су: информација о импакт фактору према *Journal Citation Reports (JCR) of Sci Search (Science Citation Index - Expanded)*, име-

на чланова уређивачког одбора, *Abstracting & Indexing*, као и информације о претплати (како се претплатити и по којој цени).

На страници *Instructions for Authors* могу се наћи сви детаљи о начину припреме радова за публикавање у часопису. Између осталог наведен је и начин транскрипције литературних навода из руских извора. Са ове странице могуће је и преузети текст упутства за ауторе у *pdf* формату.



## ВЕСТИ ИЗ СХД

### ДОПУНА ПРОПОЗИЦИЈАМА ТАКМИЧЕЊА ИЗ ХЕМИЈЕ ЗА ШКОЛСКУ 2003/2004 ГОДИНУ

На основу успеха у овој години (према извештају који је публикован у броју 3. *Хемијског прегледа*, за 2003/2004 годину предвиђени број такмичара на републичком нивоу, по регионима износи:

VII разред	
Београд	4 + 1
Краљево	3+2
Лесковац	3+1

VIII разред	
Београд	4 + 1
Ужице	3+1
Краљево	3+2
Нови Сад	3+1

I разред средње	
Београд	4 + 1
Ниш	3+2
Краљево	3+1
Нови Сад	3+1

II разред средње	
Сомбор	3+1
Крагујевац	3+1
Нови Сад	3+2
Краљево	3+1

III/IV разред средње	
Ниш	3+2
Београд	4+2
Нови Сад	3+2
Лесковац	3+1
Ужице	3+1
Сомбор	3+1
Краљево	3+1

Сви остали региони у свим категоријама задржавају "стални" број такмичара, односно по три (Београд 4 такмичара), као што је то дато у пропозицијама такмичења које су у целости објављене у *Хемијском прегледу*, 42(4) (2001) стр. 92.

### ИЗВЕШТАЈ О РАДУ II REGIONAL SYMPOSIUM "CHEMISTRY AND THE ENVIRONMENT"

18-21. ЈУНА 2003. ГОДИНЕ, КРУШЕВАЦ

ЦЕНТАР ЗА УСАВРШАВАЊЕ КАДРОВА АБХО ВОЈСКЕ СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ

#### ОРГАНИЗАТОРИ СИМПОЗИЈУМА:

Хемијска друштва из осам земаља (Словенија, Чешка, Словачка, Румунија, Бугарска, Македонија, Грчка, Кипар) и Србије и Црне Горе (Српско хемијско друштво, Хемијско друштво Црне Горе и Друштво физикохемичара Србије).

#### РЕАЛИЗАТОР:

Српско хемијско друштво

#### ПЛЕНАРНА ПРЕДАВАЊА:

Шест предавања. Предавачи из Русије, Грчке, Израела, Немачке, Норвешке и Словеније.

### СЕКЦИЈСКА ПРЕДАВАЊА:

Пет предавања. Предавачи из Словеније, Румуније, Бугарске, Словачке и Србије и Црне Горе.

### ПОСЕБНА ПРЕДАВАЊА:

1. Представљање Конвенције о забрани хемијског оружја
2. Гасно-масена спектрометрија
3. Комерцијално-информативно предавање

### САОПШТЕЊА: УСМЕНА И ПОСТЕРСКА

Прихваћена 182 рада, од чега је 38 (21%) из иностраних земаља (највише из Румуније 10%) одржано 47 усмених и 102 постерска излагања, укупно 149 (82%)

### ЗЕМЉЕ ИЗ КОЈИХ ДОЛАЗЕ УЧЕСНИЦИ СИМПОЗИЈУМА:

17 земаља (Румунија, Русија, Бугарска, Грчка, Чешка, Пољска, Јерменија, Кипар, Литванија, Македонија, Немачка, Израел, Италија, Норвешка, Словенија, Босна и Херцеговина, Србија и Црна Гора

### ОСТАЛЕ ДЕЛАТНОСТИ:

- Два округла стола
1. Проблематика загађења вода региона
  2. Проблематика загађивања животне средине у Расинском округу

### ОБИЛАЗАК ЛАБОРАТОРИЈА ЦУК-А ВОЈСКЕ СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ:

Разгледање лабораторија и приказ деловања хемијских супстанци - отрова.

### РАД СИМПОЗИЈУМА СУ ПОДРЖАЛИ:

1. Федерација европских хемијских друштава (FECS)
2. Организација за забрану хемијског оружја (OPCW)

Представници поменутих удружења учествовали су у раду Симпозијума.

### УЧЕСНИКЕ СИМПОЗИЈУМА СУ НА ОТВАРАЊУ ПОЗДРАВИЛИ

#### ПРЕДСТАВНИЦИ:

Федерације европских хемијских друштава

Министарства за природне ресурсе и животну средину Републике Србије  
Војске Србије и Црне Горе  
Општине Крушевац  
Прочитано је писмо министра Министарства заштите животне средине Румуније

### ЗАКЉУЧЦИ:

1. Оцењено је да је рад Симпозијума био успешан
2. Да се за 2-3 године организује III Регионални Симпозијум
3. Да се организује још један округли сто са проблематиком заштите животне средине Расинског округа

### МАТЕРИЈАЛИ СИМПОЗИЈУМА:

1. Књига извода радова са пленарним и секцијским излагањима (до четири странице) и прихваћеним саопштењима (две странице)
2. Програм рада Симпозијума
3. Језик Симпозијума: Енглески
4. Друштвене активности:
5. Пријем добродошлице, Свечана сала Општине Крушевац 17.јуна
6. Излет и обилазак манастира Жича и Љубостиња 19.јуна
7. Заједничка вечера за учеснике и госте Симпозијума 19.јуна
8. Обилазак цркве Лазарице и Етнографског музеја за присутне учеснике из иностранства 21.јуна

### СМЕШТАЈ УЧЕСНИКА СИМПОЗИЈУМА:

1. Хотел "Рубин"
2. Хотел ФАМ

### НАПОМЕНА:

Због слабог финансијског стања институција, знатан број учесника није могао да буде на Симпозијуму целокупно предвиђено време.

Проф. др Драган Марковић, Проф. др Драган Веселиновић,  
председник председник  
Организационог одбора Научног одбора

## СПИСАК РАДОВА КОЈИ СУ ПРИХВАЋЕНИ И ШТАМПАНИ, А НИСУ САОПШТЕНИ НА СИМПОЗИЈУМУ, ПОШТО СЕ АУТОРИ НИСУ ПОЈАВИЛИ

1	I-43	Ранко М. Симоновић, Драгана М. Норо, Владимир Р. Игов, Александар Р. Игов	KINETIC DETERMINATION OF ULTRAMICRO AMOUNTS OF Al(III) IN SOLUTION
2	II-20	Милутин А. Љешевић, Данијела Обрадовић	GEOCHEMICAL FACTORS OF DRINKING WATER POLLUTION AND THEIR EFFECT ON POPULATION'S HEALTH
3	II-24	В. Јовановић, В. Дондур, М. Томашевић-Чановић, А. Даковић	INVESTIGATION OF PESTICIDES ADSORPTION ON SURFACTANT-MODIFIED SYNTHETIC ZEOLITE



4	III-1	Горан Марковић, Татјана Лазих, Гордана Адамовић-Ђоковић, Србољуб Ђурић	THE EFFECT OF AMMONIA POLLUTION ON THE MEDJUVRSJE RESERVOIR ICHTHYOFAUNA DURING THE YEAR 2002
5	III-16	Љ. Марковић, Ж. Вуковић, М. Павловић	THE MICROBIOLOGICAL AND PHYSICAL-CHEMICAL PARAMETERS OF THE RIVER SAVA POLLUTION
6	IV-5	Марина Илић, Christopher Cheeseman	LEACHING OF LIGNITE COAL FLY ASH INTO ENVIRONMENT
7	IV-14	Боривој Аднађевић, Александар Поповић	CONVERSION OF ORGANIC POLLUTANTS FROM WASTE WATERS INTO HIGH-OCTANE FUEL
8	IV-25	Р. Лековски, М. Миљковић, С. Јанковић-Миљковић	MATHEMATICAL MODEL OF AN ACCIDENT ON FLOTATION TAILING IN MAJDANPEK
9	IV-42	Миодраг Станисављевић	THE APPLICATION OF NON-CONVENTIONAL CHEMICAL PROCESSES IN GALVANIC WASTE WATERS PURIFICATION
10	VII - 3	Мирјана Голушин	BUSINESS PERFORMANCE IMPROVEMENT BY INCORPORATING RECOMENDED SERIES OF ISO 14021 STANDARD INTO COMPANY'S MANAGEMENT
11	VIII-4	Дејан Филиповић, Мишко Милановић	WHY GIS IN ENVIRONMENTAL PROTECTION
12	VIII-6	Топлица Марјановић, Драгана Живковић, Нада Штрбац, Драган Ранђеловић	WASTE MANAGEMENT AND LEAP (Local Enviromental Action Programme)
13	VIII-8	Лариса Јовановић, Светлана Јовановић	BIOTECHNOLOGY MANUFACTURING AND ENVIRONMENT
14	VIII-9	Владан Јолџић	LAW ASPECTS OF ENVIRONMENTAL MANAGEMENT
15	VIII-11	Дејан Филиповић	THE BASIS OF IDENTIFICATION AND CATEGORIZATION OF THE RISK INDUSTRIAL FACILITIES IN THE SERBIA

## 70 ГОДИНА ПОДРУЖНИЦЕ СХД У КРУШЕВЦУ: ИСТОРИЈА, УСТРОЈСТВО, ДЕЛАТНОСТ (1933-2003)

Године 1897, 29. новембра, у старој згради ондашње Државне хемијске лабораторије, (данашње зграде Института за хемију, технологију и металургију у Његошевој број 12) у Београду, основано је Српско хемијско друштво и за првог председника изабран је тадашњи професор Велике школе и управник Државне хемијске лабораторије, др Марко Т. Леко.

До почетка 1933. године, активности Српског хемијског друштва биле су ограничене на Београд. У то време, многи хемичари већ раде у другим градовима Србије, нарочито онима у којима постоји хемијска индустрија. На ВИИ редовној седници Управе Друштва, одржаној 13. јануара 1933. године, примљено је 14 нових чланова, хемичара и технолога из Обилићева код Крушевца, који су изразили жељу да оснују секцију Друштва у својој средини. Њихова правила прихваћена су на седници Управе Друштва 7. августа 1933. године и тиме је почела да ради прва подружница Српског хемијског друштва, која је за свог првог председника изабрала др инж. Радомира Николића. Подружница у Обилићеву већ следеће године има 29 чланова и активно ради до рата 1941. године. После рата њен рад обновљен је 1970. године.

Подружница је наставила да ради у децембру 1970. године, а за председника је изабрана проф. Ве-

ра Матић. У то време припреман је Симпозијум о настави хемије (1972), па је активност одмах усмерена на проблеме наставе хемије. У том циљу одржана су предавања и семинари.

Поред три предавања, одржана су два семинара за професоре и наставнике хемије у сарадњи са Просветно-педагошким заводом и Подружницом СХД у Крушевцу. Подружница је у децембру месецу, такође у сарадњи са ПП Заводом, одржала дводневно саветовање професора и наставника хемије.

Подружница од 1970. године па до данас ради на окупљању хемичара и технолога крушевачког краја, што је гаранција даљег успешног рада.

Значајна година СХД је 1997. када Друштво прославља 100 година од оснивања. У циљу обележавања стогодишњице Друштва, у Подружници СХД у Крушевцу одржано је, само у тој години, осам предавања.

Године 2003. Подружница СХД у Крушевцу слави 70 година свог постојања. Председник Подружнице је мр Зоран Минић, дипл. инж. технологије у фабрици "Жупа". Подружница овај јубилеј обележава радно. Поред активног учешћа у припреми II регионалног симпозијума "Хемија и заштита животне средине", одржана су, у овој години, и четири стручна предавања.

**Зоран Минић**