

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 54

бр. 4 (септембар)

YU ISSN04406826

UDC 54.001.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 54

број 4
септембар

Editor-in-Chief
RATKO M. JANKOV
Deputy Editor-in-Chief
DRAGICA TRIVIĆ

Volume 54
NUMBER 4
(September)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ
УРЕДНИКА
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Владимир Вукотић, Бранко Дракулић, Јелена Радосављевић
и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Иван Гутман, Снежана Зарић, Јован Јовановић, Славко
Кеврешан, Драган Марковић, Владимир Павловић,
Радомир Саичић, Живорад Чековић (председник).

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед”,
за 2012. годину износи:

- за запослене..... 1.800,00
- за професоре у основним и средњим школама..... 1.000,00
- за пензионере, студенте, ђаке и незапослене..... 800,00
- претплата за школе и остале институције..... 3.500,00
- за чланове и институције из иностранства. € 50

Чланарину и претплату можете уплатити на рачун СХД:
205-13815-62, позив на број 320.

Web site: <http://www.shd.org.rs/hp/>
e-mail редакције: hempred@chem.bg.ac.rs

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

Штампа: РИЦ графичког инжењерства Технолошко-
металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

Насловна страна и Интернет верзија часописа:
Слободан и Горан Ратковић, RatkovicDesign
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Миљан БИГОВИЋ
Miljan BIGOVIĆ
DMF У ОРГАНСКОЈ СИНТЕЗИ: МАЛО ПОЗНАТИ АСПЕКТИ
ДОБРО ПОЗНАТОГ ЈЕДИЊЕЊА
*DMF IN ORGANIC SYNTHESIS: LESS-KNOWN ASPECTS OF
WELL-KNOWN COMPOUND* 86

Шимон А. ЂАРМАТИ
Šimon A. Đarmati
ПРОБА КОЈА ЈЕ СПАСИЛА МНОГЕ ЖИВОТЕ
METHOD THAT SAVED MANY LIVES 94

Ерне Е. КИШ
Erno E. KISS
КАТАЛИЗА У ФАРМАЦЕУТСКОЈ ИНДУСТРИЈИ
CATALYSIS IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY 98

ХЕМИЈА У ШКОЛИ

Игор М. МАТИЈАШЕВИЋ, Ивана Д. ЈЕРЕМИЋ, Јасминка Н.
КОРОЛИЈА
Igor M. MATIJAŠEVIĆ, Ivana D. JEREMIĆ, Jasminka N. KOROLIJA
ОПРЕМЉЕНОСТ ОСНОВНИХ ШКОЛА ЗА НАСТАВУ ХЕМИЈЕ
У ЛОЗНИЦИ
*CHEMISTRY INSTRUCTION EQUIPMENT IN ELEMENTARY
SCHOOLS IN LOZNICA* 105

БЕЛЕШКЕ

Ивана АНТОНИЈЕВИЋ
ПОЗИТРОН - ЗАТО ШТО СМО ПОЗИТИВНИ! 110

ВЕСТИ ИЗ СХД

ОСНОВНА ШКОЛА У ГУЧИ ДОБИЛА ЈЕ ИМЕ „АКАДЕМИК
МИЛЕНКО ШУШИЋ“. 111
КОНКУРС ЗА НАГРАДЕ И ПРИЗНАЊА У 2013. ГОДИНИ _ _ 112



УВОДНИК

Добродошли у нову школску годину! Надам се да сте после одмора орни за нове послове које ћемо, сигуран сам, све јако добро урадити. Пред вама је нови број *Хемијског иреџледа* са свежим чланцима и другим садржајима. Прелстајте га, сигурни смо да ће вас нешто заинтересовати.

* * *

DMF је у хемијској литератури одомаћена скраћеница за једињење чији је IUPAC-назив *N,N*-диметилформамид. У питању је терцијарни амид метанске (мравље) киселине. DMF није само један од многобројних растварача који се рутински користе у хемији. Показао се као далеко моћнији од већине њих и одавно је померио границе своје употребе од растварача до вишенаменског и мултифункционалног реагенса. Због тога је и проучавање хемије DMF-а посебно актуелно и данас, у савременом добу развоја нових реагенаса и катализатора за ефикасну синтезу комплексних молекула. У чланку «DMF у органој синџези: мало познатијих аспектиј додро познатијих једињења» Миљана Биговића (Природно-математички факултет Универзитета Црне Горе и Хемијски факултет Универзитета у Београду) описане су различите улоге DMF-а у органој синтези, органометалној хемији, координационој хемији и катализи. Осим као ефикасан поларни растварач, DMF је приказан и као вишенаменски реагенс и прекурсор у бројним синтетичким реакцијама. Разлог за такве особине овог једињења је његова једноставна структура, која у себи крије конститутенте многих функционалних група и градивних јединица важних и сложених органских молекула.

* * *

Волите ли да читате Агату Кристи? Многи заплети у криминалистичким романима су настали око тровања арсеном, јер се до 1836. године његово присуство у организму тешко доказивало, а и симптоми тровања нису били тако специфични и лако препознатљиви. Једињења арсена, пре свега арсен(III)-оксид, су дуго низ година била омиљена средства за тровање мишева и људи. Иако сам арсен није изразито отрован, арсен(III)-оксид (мишомор, арсенолит, који се налази у природи, бели арсен или арсеник) као и сулфид арсена, јесу. Арсен(III)-оксид је чак изузетно отрован, иако се симптомима тровања могу заменити са симптомима других обољења. Чињеница да скоро до половине XIX века није постојала поуздана метода доказивања арсена, у потпуности објашњава изузетну заступљеност његових једињења у тровањима. Тек је хемичар Џејмс Марш 1836. године увео поуздану методу за одређивање присуства арсена у различитим узорцима и лешном материјалу. Захваљујући том раду успео је да тровања арсен(III)-оксином најпре смањи, а затим и веома значајно редукује, чиме је спасао многе људске животе. У чланку „Проба која је спасава многе животиње“, колега Шимон А. Ђармати (Висока школа струковних студија Београдска политехника) пише о познатим улогама једињења арсена у историји, као и о томе како су и када откривене методе за поуздано утврђивање да ли је било тровања једињењима арсена.

* * *

Ерне Е. Киш (Универзитет у Новом Саду, Технолошки факултет) у чланку „Катализи у фармацеутичкој индустрији“ даје нови прилог серији чланака *Хемијског иреџледа* о катализаторима. Катализа је присутна у фармацеутој индустрији више од једног века. Почело је тако што је крајем 19. века разрађен поступак синтезе аспирина естерификацијом салицилне киселине у присуству киселих катализатора, а на почетку 20. века извршена је синтеза фенитоина (користио се за лечење епилепсије и срчане аритмије) у при-

суству базног катализатора. Потребно је било међутим, доста дуго времена да велика открића у области катализе као што су хидрогеновање у присуству прелазних метала, синтеза органских једињења у присуству органометалних катализатора постану општеприсутна и у синтези лекова. Откриће стереоспецифичних катализатора (посебно Вилкинсонових катализатора) омогућило је синтезу сложених једињења са хиралном структуром, што је значајно убрзало примену ових катализатора у синтези лекова, али и у синтези заштитних средстава у пољопривреди и синтези финих хемикалија. Изузетно велики допринос развоју фармацеутске индустрије пружала су открића на пољу асиметричне хидрогенације и оксидације, метатезе и унакрсног купловања. У првој деценији трећег миленијума ови доприноси развоју хемије су награђени Нобеловом наградом 2001, 2005 и 2010. године. Развоју фармацеутске индустрије значајно су допринели и органски катализатори, као и биокатализатори, природни и модификовани ензими.

* * *

У рубрици *Хемија из/за школе*, у чланку «Опремљености основних школа за настава хемије у Лозници», аутори Игор М. Матијашевић, Јасминка Н. Королија (са Хемијског факултета БУ) и Ивана Д. Јеремић (основна школа у Јадранској Лешници) су писали о условима за реализовање наставе хемије у седам градских и сеоских лозничких основних школа. Циљ истраживања била је анализа материјално-техничких услова за реализацију наставе хемије у основним школама. Ово је важно истраживање јер не постоји систематски начин праћења опремљености школа наставним средствима и опремом за настава хемије. Налази аутора показују да ситуација у школама није добра и да је неопходна израда новог правилника о нормативима школског простора, опреме и наставних средстава којим би се регулисале потребе наставе/учења хемије у наредном периоду.

* * *

И у вестима Хемијског прегледа, у рубрици *Вести из СХД*, наћи ћете интересантне и забавне податке, попут ових: јуна 2013. године основна школа у Гучи добила је име по академику Миленку Шушићу; и од марта 2013. године студенти Хемијског факултета имају свој часопис који се зове «Позитрон».

У истој рубрици штампан је и позив за конкурс за награде и признања СХД у 2013. години (види: Правилник о наградама и јавним признањима <http://www.shd.org.rs/Ht-Docs/SHD/SHD-index.htm> Одељак - Документа). Рок за пријављивање је крај септембра 2013. године. Све вас који имате предлоге за кандидате за почасне и заслужне чланове, почасне чланове из иностранства, почасног председника Друштва, молимо да их (са потребним образложењима, а насловљене на Комисију за јавна признања СХД) доставите најкасније до 30. септембра 2013. и у електронској и у писаној форми на адресу Друштва. Уз то, молимо вас да предлоге за кандидате за Медаље Друштва, са потребним образложењима (насловљене на Жири за медаље СХД) доставите најкасније до 15. октобра 2013. године и у електронској и у писаној форми на адресу Друштва.

Сваке године смо у септембарском броју *Хемијског иреџледа* штампали Правилник о такмичењима за основне школе које организује Српско хемијско друштво. Предлог новог правилника (за 2013/2014) је још увек на разматрању (тј. није усвојен на Председништву СХД у коначној форми), тако да ћете га добити у наредном броју XII.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Миљан БИГОВИЋ, Природно-математички факултет Универзитета Црне Горе, Црња Вашингтона 66, Подгорица; Хемички факултет Универзитета у Београду, Студентски трг 12-16, Београд, mbigovic@chem.bg.ac.rs

DMF У ОРГАНСКОЈ СИНТЕЗИ: МАЛО ПОЗНАТИ АСПЕКТИ ДОБРО ПОЗНАТОГ ЈЕДИЊЕЊА

DMF је у хемичкој литератури одомаћена скраћеница за једињење чији је IUPAC-назив N,N-диметилформамид. У ипшању је шерицијарни амид метанске (мравље) киселине, а сам йомен овој једињења асоцира на ефикасан расиварач у реакцијама нуклеофилне суйсйиуиције друој реда (S_N2-реакције). У шексйу, који слиједи, настйојало се да се DMF йрикаже са нешйо друјачије йачке йедишйа нейо шйшо је йшо уодичајено.

DMF је једностйаван молекул, у коме је неаийивно наелекйирисање делокализовано йреко йири аййома (O, C и N), шйшо даје значајан дойринос реакйивносйи молекула као ијелине и чиме се објашйњава механисйичка разноврсносйи реакйија, у које DMF сйуија.

ФИЗИЧКЕ ОСОБИНЕ И ТОКСИКОЛОШКИ ЕФЕКТИ

Чист диметилформамид је вискозна течност пријатног мириса, која кључа на 153 °C на атмосферском притиску. Има релативно високу диелектричну константу (36,71), чиме се објашњава његова добра способност солватације поларних молекула. Изузетно је хигроскопан и дјелимично хидролизује због апсорбоване влаге, а један од производа разлагања је диметил-амин (који има карактеристичан, непријатан мирис). Од њега и потиче непријатан мирис недестилованог, влажног и више пута ваздуху излаганог DMF-а. Диметил-амин настаје и након дужег загријавања DMF-а на температури кључања, при чему се као други производ његовог разлагања јавља угљен-моноксид (на 350 °C, ова декомпозиција је потпуна). И на собној температури, услед присуства киселих или базних катализатора, примећено је разлагање DMF-а на CO и Me₂NH. Ове, на први поглед недостатке DMF-а, хемичари су вјешто искористили у реакцијама у којима се као један од реагенса додаје неки од производа његовог разлагања. Тиме се избјегава коришћење високо токсичних једињења, а у исто вријеме се превазилази неопходност употребе скупих и сложених апаратура, које се подразумевају приликом извођења реакција са јако токсичним и опасним гасовитим материјама. Са друге стране, брза апсорпција влаге из ваздуха, као и напорно уклањање DMF-а из реакционих смјеша знатно огранича-

вају употребу овог једињења као растварача. Ипак, како ће то бити и показано у даљем тексту, неке реакције су могуће једино у DMF-у.

Иако за сада не постоје поуздани докази о канцерогеном дејству DMF-а, претпоставља се да дуже излагање парама овог једињења доводи до карциномног догађаја. Такође, узрокује поремећаје у раду срца, јетре, грудне жлијезде (тимуса) и панкреаса. У мањим количинама није ембриотоксичан, али веће количине доводе до угинућа плода. Летална доза за пацова је 2,25 g/kg.

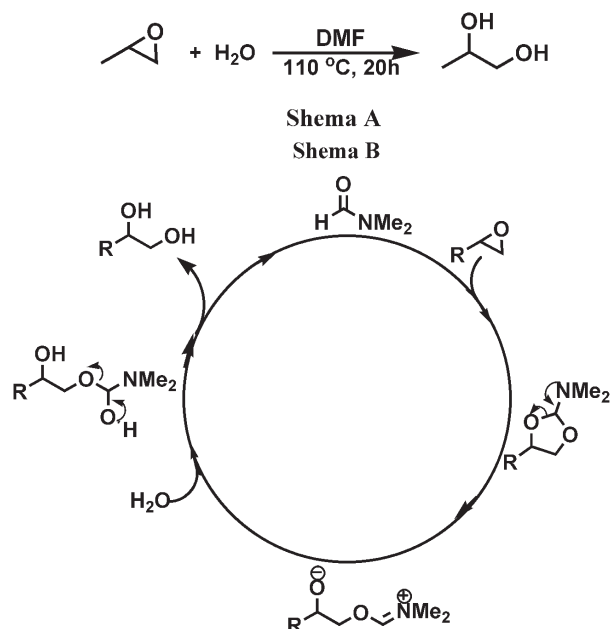
ДОБИЈАЊЕ DMF-А

DMF је одавно познато једињење и до сада су разрађене бројне методе његовог индустријског и лабораторијског добијања. Прве синтезе су извршене употребом угљен-моноксида, амонијака и метанола, као и угљен-моноксида и диметил-амина. Чак и данас, у времену синтезе комплексних, биолошких и фармацеутских молекула, на страницама једног угледног хемичког часописа освануо је још један у низу поступака за синтезу DMF-а. Разлог је што се као један од прекурсора користи угљен-диоксид, који је познат као загађивач животне средине и гас стаклене баште [1]. У присуству катализатора, тај гас се елиминише, на рачун чега се добија једињење које се користи у индустријским размјерама; тиме је остварена вишеструка добит.

СОЛВАТАЦИОНА СПОСОБНОСТ

DMF спада у групу поларних апротичних растварача и у води се одлично раствара. Велики број органских једињења (алкохоли, карбонилна једињења, соли карбоксилних киселина, нитрили, ортофосфорна једињења и сл.) растворни су у DMF-у. Такође, бројни макромолекули и биополимери (полиакрилонитрил, пептиди, полисахариди) добро се растварају у њему. Неке неорганске соли, иначе тешко растворне у води, у DMF-у се растварају боље или пак потпуно. Многи гасови, попут хлора, HCl, HBr, HCN, SO₂, одлично су растворни у DMF-у. Тиме се и манипулација са њима своди на далеко безбједнији ниво и превазилазе се бројна ограничења у односу на употребу комерцијално доступних гасова.

лико се те реакције изводе у присуству воде, као производ се добија вицинални диол. Уочено је, међутим, да када се реакција одиграва само у води, принос диола је само 9%; након додатка свега 0,5 еквивалента DMF-а, принос очекиваног производа је квантитативан [3] (слика 3, схема А):



Слика 3: Каталитичке особине DMF-а

Разматрањем механизма се закључује да овдје молекул DMF (а не воде) нуклеофилно напада епоксидни прстен, при чему га отвара и гради тзв. DMF-етилен-ацетал, који се раскида, а настали производ хидролизује у присуству воде, градећи диол (слика 3, схема Б).

У синтези хомоалилних алкохола, каталитичко дејство DMF-а се огледа у координацији атома силицијума из алил-трихлорсилана, који је један од реакционих партнера. Силицијум гради јаке везе са електронегативним елементима као што су нпр. кисеоник или флуор, што олакшава ток реакције и настанак хипервалентног силицијума, који је реактиван према електрофилима (рецимо, према карбонилном угљеником атому из бензалдехида). Њиховом реакцијом настаје хомоалилни алкохол у готово квантитативном приносу [4], како је то приказано на слици 4.

DMF КАО ИЗВОР УГЉЕН-МОНОКСИДА

Угљен-моноксид је јак крвни отров и рад са њим захтијева посебне мјере предострожности, добру вен-

тилацију и сложене апаратуре за развијање, пречишћавање и сушење гаса. Међутим, употребом кључалог DMF-а избјегавају се наведене непогодности, јер се у истом реакционом суду, у коме се налази супстрат, развија угљен-моноксид. Након завршене реакције, провођењем струје инертног гаса (азот, аргон) кроз реакциону смјешу вишак монооксида се удаљи, након чега се може приступити безбједној обради реакционе смјеше.

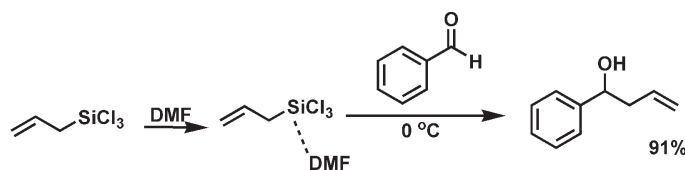
Угљен-моноксид је, између осталог, и реагенс за реакције карбониловања (увођења карбонилне групе у органски молекул) и те реакције су катализоване комплексима прелазних метала (Rh, Ir, Ru и Pt). Катализатори на бази паладијума се ријетко користе за ове реакције у присуству DMF-а, првенствено због тога што угљен-моноксид редукује паладијум из његових соли у елементарни паладијум (тзв. колоидни паладијум), чиме се каталитички циклус прекида и реакција зауставља. Међутим, у новије вријеме и уз коришћење имидазола као базе, дјелимично су превазиђена наведена ограничења и добијени су производи карбониловања - истина, у скромним приносима (слика 5) [5].

DMF КАО ИЗВОР ДИМЕТИЛ-АМИНА

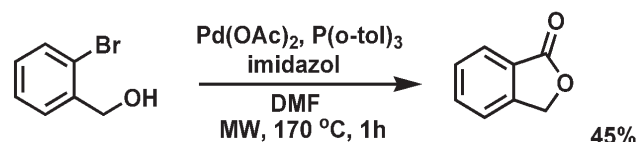
Диметил-амин је на собној температури гас, па се у синтези најчешће користи као водени или етанолни раствор. Овим је његова употреба ограничена само на реакције које толеришу присуство алкохола или воде. Међутим, као производ деградације DMF-а на повишеној температури, диметил-амин се може ефикасно искористити у реакцијама у којима је потребан и то у чистом стању. Тако, загријавањем раствора хлорида (слика 6, схема А) или анхидрида карбоксилних киселина (слика 6, схема Б) у DMF-у добијају се одговарајући амиди у одличним приносима. Најбољи резултати се постижу уколико се додају мале количине јаких неорганских киселина, чиме се карбонилни угљеник додатно активира за напад нуклеофилног аминског азота [6].

DMF КАО ИЗВОР ДИМЕТИЛАМИНОКАРБОНИЛ-ГРУПЕ (Me₂NCO)

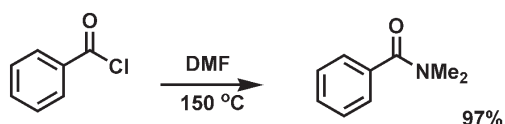
На крају, оба производа разлагања DMF-а на повишеној температури могу се истовремено и ефикасно употребити као структурне јединице за изградњу сложенијих система. Могуће је, рецимо, остварити Pd-катализовано аминокарбониловање арил-халогенида, при чему се добијају одговарајући диметил-амиди [7]



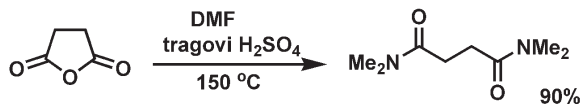
Слика 4: Синтеза хомоалилних алкохола из алил-трихлорсилана у присуству DMF-а као катализатора.



Слика 5: Pd-Катализовано карбониловање 2-бром-бензил-алкохола у присуству имидазола у условима микроталасног зрачења.



Shema A

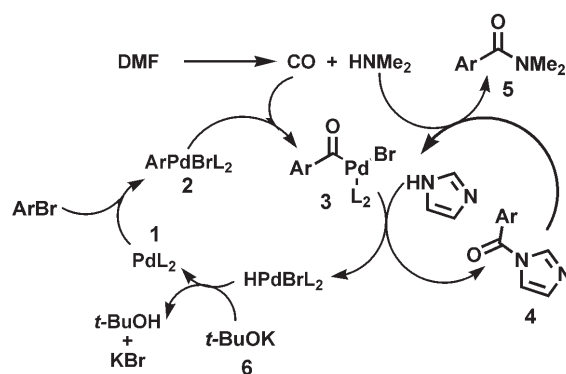


Shema B

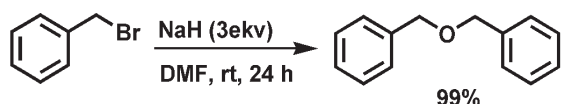


Shema A

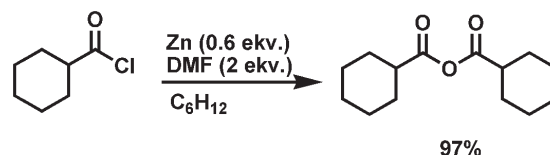
Слика 7: Pd-катализовано аминокарбониловање арил-бромида у микроталасима и механизам реакције.



Shema B



Shema A



Shema B

Слика 8: Синтеза симетричних етара из бензил-бромида и DMF-а и симетричних анхидрида киселина из циклохексаноил-хлорида и DMF-а.

(слика 7, схема А). Ове реакције се изводе у присуству имидазола као базе и уз микроталасно озрачивање. Механизам реакције се заснива на два циклуса, који укључују и CO и Me₂NH, а до изражаја долазе и особине киселог имидазоловог азота N-1 (схема Б). Оксидативном адицијом Pd-комплекса 1 у арил-халоген-везу настаје реакциона врста 2, која процесом, који је познат под називом миграторна инсерција CO, даје арил-карбонил-органометални халогенид 3. Он реагује са имидазолом, при чему се формира N-ациловани имидазол 4, који у реакцији са диметил-амином даје крајњи производ 5. Регенерација катализатора врши се помоћу калијум-имериц-бутоксида 6.

DMF КАО ИЗВОР О

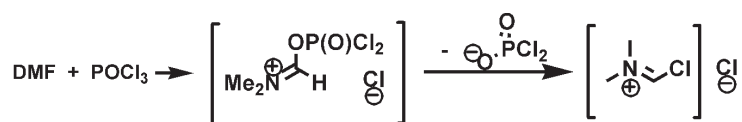
Стварање C-O везе има велики значај у синтези физиолошки активних молекула и фармацеутских производа. Тако се симетрични етри могу синтетисати у готово квантитативним приносима из алилних или бензилних бромида, у присуству NaH (слика 8, схема А). На аналоган начин се добијају симетрични анхидриди киселина, при чему се као полазна једињења користе хлориди киселина, с том разликом што се умјесто базе употребљава цинк. Ове реакције се изводе на

нижим температурама, због нестабилности интермедијерних врста [9] (слика 8, схема Б):

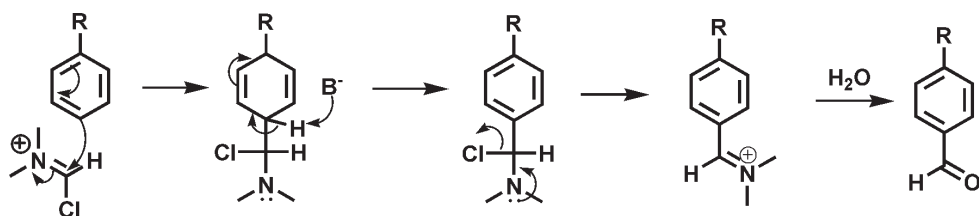
DMF КАО ИЗВОР ФОРМИЛ-ГРУПЕ

Формил-група (-CHO) представља једну од најважнијих функционалних група у органској хемији. Она може послужити као прекурсор за синтезу већине осталих група, а и сама је често један од основних структурних мотива биолошки активних молекула. Стога су све реакције за њено добијање од посебног значаја, а употреба DMF-а као извора ове групе је одавно позната.

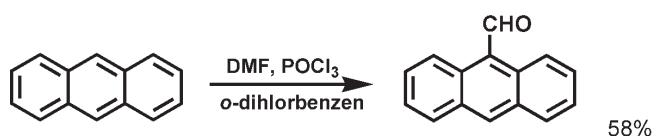
Једна од првих реакција, у којој се DMF користио за увођење алдехидне групе у **ароматичне системе**, позната је под називом Вилсмајер-Хакова реакција (Vilsmeier-Haack). Заснива се на генерисању електрофилног Вилсмајеровог реагенса (слика 9, схема А), у реакцији DMF-а са реактивним хлоридима киселина (POCl₃, COCl₂, SOCl₂). Тај реагенс ступа у реакције електрофилне ароматичне супституције, при чему, преко низа прелазних стања и интермедијера, хидролизом иминијум-соли настаје алдехид. Механизам је приказан на слици 9, схема Б. Тако се, под релативно



Shema A

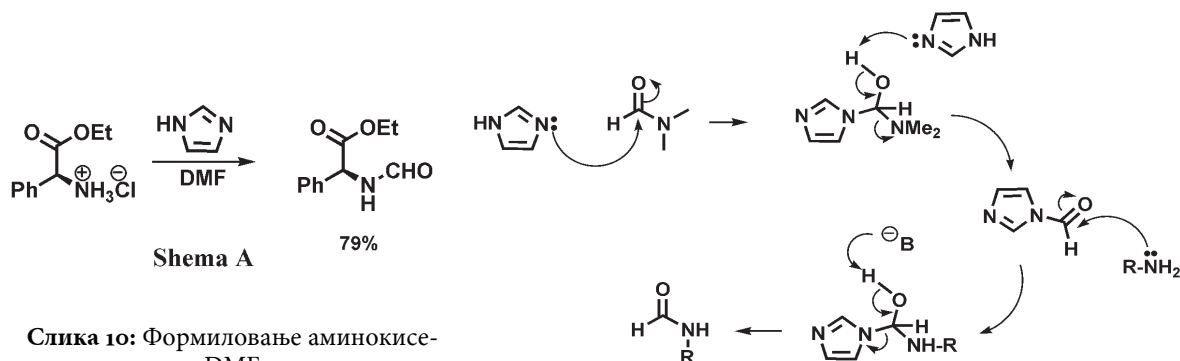


Shema B



Shema C

Слика 9: Генерисање Вилсмајеровог реагенса из DMF-а и фосфорил-хлорида; механизам реакције са ароматичним језгром и хидролиза до алдехида; реакција антрацена са *in situ* генерисаним Вилсмајеровим реагентом



Shema A

Shema B

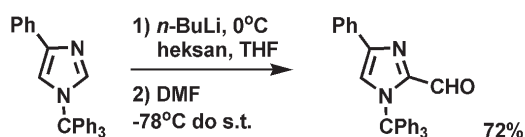
Слика 10: Формиловање аминокиселинских естера DMF-ом у присуству имидазола и механизам

благим реакционим условима и у добром приносу може формилovati антрацен [10] (слика 9, схема Ц).

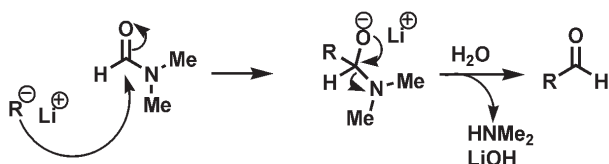
Амини се могу формилovati, при чему успех реакције зависи како од структуре самог амина, тако и од примјењених реакционих услова и адитива. Први покушаји формиловања су рађени на примарним ароматичним аминима, уз присуство стехиометријске количине базе (MeONa), а потом су урађена формиловања примарних и секундарних алкил-амина у атмосфери CO₂. Развој нових катализатора на бази алуминијума, силицијума и цирконијума (који се користе као суспензије у DMF-у), омогућио је коришћење свих класа амина у реакцијама формиловања [11].

Мало софистицираније реакције, које се заснивају на формиловању аминокиселинских естера, уз ретенцију иницијалне конфигурације, урађене су последњих година, уз присуство имидазола [12], (слика 10, схема А). Опет је у причи имидазол! Разлог за то је једна интересантна чињеница у вези са овим једињењем. Наиме,

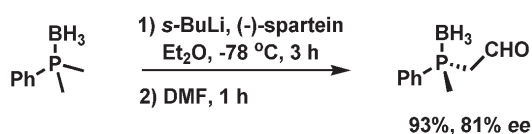
имидазол посједује кисели азот (N-1, слично пиролу, који има киселе особине), али и базни азот (N-3, као пиридин, који је познат као базно једињење). Поменимо и то да је имидазол јака Луисова (Lewis) база и катализатор за реакције ациловања. Управо у овој реакцији, кисело-базне особине оба имидазола атома азота долазе до изражаја и захваљујући томе се формира крајњи производ. Реакција започиње нуклеофилним нападом базног азота на карбонилни угљеник DMF-а, при чему настаје тетраедарски интермеђијер. Он, депротонавањем (помоћу другог молекула имидазола) и елиминацијом диметил-амина, даје N-формил-имидазол. Добијено једињење се сматра ацил-трансфер реагентом (термодинамички је нестабилан и не може се изоловати чак ни у нуклеофилној средини). Он одмах реагује са нуклеофилним азотом из аминокиселинског естера и даје, преко тетраедарског интермеђијера, одговарајући формилвани производ (слика 10, схема Б).



Shema A



Shema B

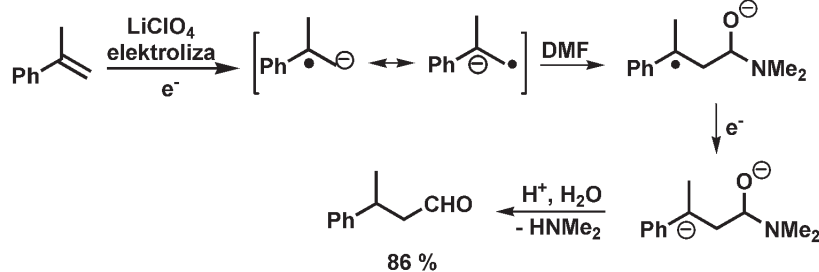


Shema C

Слика 11: Формиловање органолитијумових реагенаса

Група истраживача под руководством Корија (Coe) је објавила значајне резултате на пољу формиловања **органолитијумових реагенаса**. Интересовање за ту хемију актуелно је све до данас (слика 11, схема А). Механизам обухвата адицију карбанјона из алкил-литијумовог једињења (RLi) на карбонилни угљеник DMF-а и хидролизу насталог тетраедарског интермедијера до алдехидне групе [13] (слика 11, схема Б).

Уколико се пође од прохиралних прекурсора (на примјер, од прохиралног фосфинског борана, слика 11, схема Ц) у присуству хиралних база ((-)-спартеин), мо-



Слика 12: Формиловање 2-метил-стирена електрохемијским путем до 3-фенилбутанала.

гуће је остварити висок степен асиметричне индукције у циљу синтезе α -формил-фосфинског борана, који, због своје структуре, има разноврсне примјене као прекурсор у синтези сложених катализатора [14].

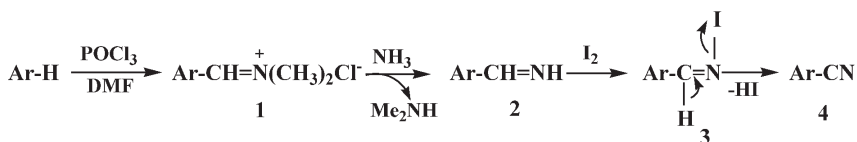
Арил-алкени се могу формиловати електрохемијским путем до одговарајућих засићених алдехида. Механизам укључује нуклеофилни напад радикал-анјона из полазног супстрата на DMF, који једноелектронским трансфером даје дианјон. Хидролизом дианјона, уз елиминацију диметил-амина, настаје крајњи производ [15] (слика 12).

DMF КАО ИЗВОР CN-ГРУПЕ

Арил-нитрили су чест структурни мотив у природним, фармацеутским и пољопривредним производима. Уз то, цијано-група се лако трансформише до алдехидне, карбоксилне, аминок или кето-групе, што је чини јако корисном са становишта органске синтезе. Због тога је и развој нових синтетичких метода за њено добијање од великог значаја.

У раније поменутој Вилсмајер-Хаковој реакцији, као крајњи производ се формира иминијум-со, која се хидролизује до одговарајућег алдехида. Међутим, под мало другачијим реакционим условима, судбина иминијум-соли може бити другачија [16] (слика 13).

Наиме, када се третира воденим раствором амонијака, иминијум-со **1** прелази у ароматични имин **2**, који се оксидује молекулским јодом у одговарајући нестабилни *N*-јодоимин **3**. Елиминацијом јодоводоника из њега настаје нитрил **4**. На основу механизма је очигледно, а изотопским обиљежавањем је и доказано, да C-атом у нитрилу потиче од карбонилне групе DMF-а, а N-атом из амонијака.



Слика 13: Трансформација иминијум-соли до ароматичног нитрила

Са друге стране, CN-група се у органски молекул може директно увести употребом неорганских соли (KCN, NaCN, CuCN, $K_3[Fe(CN)_6]$) или органских цијанида (TMSCN или цијанохидрин ацетона). Посебну пажњу заврјеђују реакције паладијумом-катализованог увођења цијано-групе. Разлика у односу на претходно описане методе је избјегавање коришћења скупог и токсичног јода [17].

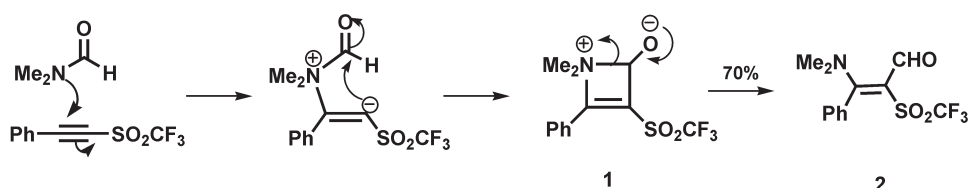
DMF КАО РЕДУКЦИОНО СРЕДСТВО

Угљен-моноксид, као производ термичког разлагања DMF-а, има редукционе особине. Раније је напоменуто да он редукује Pd^{2+} -врсте до елементарног паладијума. Такође, уочено је да загријавањем Cu^{2+} , Au^{3+} и Ag^+ -соли у воденом DMF-у долази до настајања њихових редукованих облика: Cu^+ , Au^0 и Ag^0 . Заправо се сматра да DMF у ре-

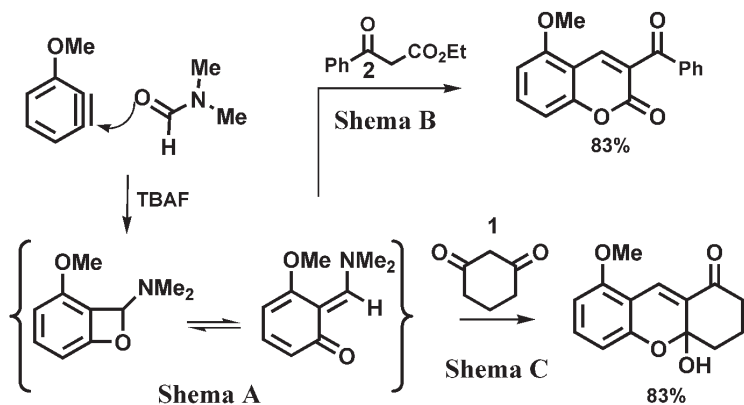
акцији са водом гради мрављу киселину, која може да редукује наведене врсте [18].

DMF У РЕАКЦИЈАМА ЦИКЛОАДИЦИЈЕ

Диметилформаид може да се адире на троструку везу, што је искоришћено за добијање формилованих трифлуорометил-сулфона, који, као полифункционализована једињења могу бити искоришћени у даљим трансформацијама. Реакција је високо стереоселективна - групе које су у полазном алкину биле повезане троструком везом, у производу се налазе са исте стране двоструке везе. Ово запажање сугерише да се механизам одвија преко четворочланог азетенског прстена **1**, из кога премјештањем настаје крајњи производ **2** [19] (слика 14).



Слика 14: Реакција циклоадиције DMF-а на троструку везу трифлуорометилсулфонил-етинил-бензена



Слика 15: Реакција инсерције арина у C=O везу DMF-а и даље трансформације насталих производа

Поред ове, познате су реакције инсерције арина (*in situ* произведених на различите начине) у C=O везу DMF-а. Након [2+2]-циклоадиционе реакције настаје реактивни циклоадукт, који је у равнотежи са тзв. хинонским метидима (слика 15, схема А). Ова врло реактивна једињења могу реаговати са активним метилен-

ским једињењима (као што су 1,3-дикетони **1** и β-кетостри **2**) као нуклеофилима и давати деривате кумарина (слика 15, схема Б) или флавоноиде (слика 15, схема Ц) [20]. Тако су добијена једињења која су природни производи и на овај начин настају у високим приносима, што није случај када се добијају другачијим синтетичким прилазима.

DMF У РЕАКЦИЈАМА СЛОБОДНИХ РАДИКАЛА

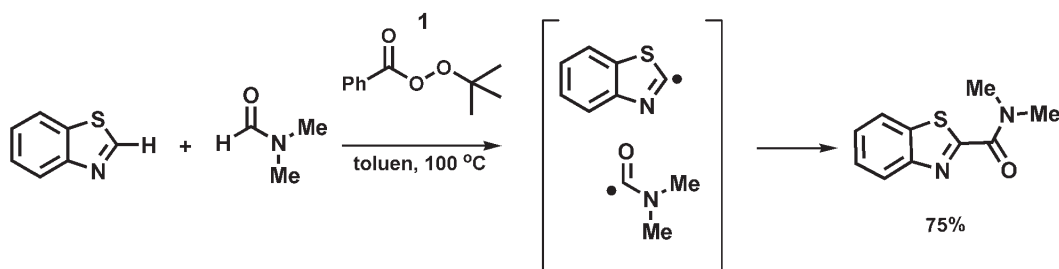
У присуству радикалских иницијатора долази до хомолитичког раскидања C-H везе у молекулу DMF-а, при чему настају веома реактивне врсте - радикали. Једна од примјена ове реакције је аминокарбониловање азола и бензотиазола, код којих долази до радикалске активације C-H везе између хетероатома. Као извор радикала користи се *tert*-бутил-пербензоат **1** у кључалом толуену [21] (слика 16).

ЗАКЉУЧАК

У овом тексту су описане различите улоге DMF-а у органској синтези, органометалној хемији, координационој хемији и катализи. Осим као ефикасан поларни растварач, DMF је приказан као вишенамјенски реагенс и прекурсор у бројним синтетичким реакцијама. Разлог за такве особине овог једињења је његова једноставна структура, која у себи крије конститутенте многих функционалних група и градивних јединица важних и сложених органских молекула.

Откриће нових каталитичких система са повећаном реактивношћу у односу на већ постојеће значајно подстиче употребу DMF-а као реагенса. Са друге стране, DMF је заузео значајно мјесто у све интензивнијем развоју нове хемијске гране, тзв. „Зеленој хемији”, посебно зато што се показао као добра и ефикасна замјена за већи број реагенаса који озбиљно угрожавају квалитет животне средине као и човјеково здравље.

На основу свега реченог постаје јасно да DMF није само један од многобројних растварача који се рутин-



Слика 16: DMF у слободно-радикалској реакцији аминокарбониловања бензотиазола

ски користе у хемији - показао се као далеко моћнији од већине њих и одавно је помјерио границе своје употребе од растварача до вишенамјенског и мултифункционалног реагенса. Због тога је и проучавање хемије DMF-а посебно актуелно и данас, у савременом добу развоја нових реагенаса и катализатора за ефикасну синтезу комплексних и стереохемијски дефинисаних молекула, гдје DMF, иако одавно познато једињење, полако, али сигурно налази своје (значајно) мјесто!

ЛИТЕРАТУРА

- J. Liu, C. Guo, Z. Zhang, T. Jiang, H. Liu, J. Song, H. Fan and B. Han; Synthesis of DMF from H₂, CO₂ and dimethylamine over Cu/ZnO, *Chem. Commun.*, **46** (2010) 5770.
- Hagiwara, Hisahiro, Iijima, Daiki, Awen, Bahlul Z. S., Hoshi, Takashi, Suzuki, Toshio; Expedient Mykaiama-Tupe Mannich reaction catalysed by Lithium Chloride, *Synlett.* (2008) 1520.
- J. Li Jiang, Z. Xiu, R. Hua; Efficient DMF-Promoted Solventless Hydrolysis of Epoxides with Equimolar Amount of H₂O, Affording 1,2-Diols, *Synth. Commun.*, **38** (2008) 232.
- S. Kobayashi, K. Nishio; Facile and highly stereoselective allylation of aldehydes using allyltrichlorosilanes in DMF, *Tetrahedron Lett.*, **34**, (1993) 3453.
- W. Xiongyu, A.K. Mahalingam, Y. Wan, M. Alterman; Fast microwave promoted palladium-catalyzed synthesis of phthalides from bromobenzyl alcohols utilizing DMF and Mo(CO)₆ as carbon monoxide sources, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 24, (2004) 4635.
- M. Galvin; Coppinge Preparations of *N,N*-Dimethylamides, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5 (1954) 1372.
- Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed and A. Hallberg; Dimethylformamide as a Carbon Monoxide Source in Fast Palladium-Catalyzed Aminocarbonylations of Aryl Bromides, *J. Org. Chem.*, **67**, 17 (2002) 6232.
- C. H. Jin, H. Y. Lee, S. H. Lee, I. S. Kim, Y. H. Jung; Direct Etherification of Alkyl Halides by Sodium Hydride in the Presence of *N,N*-Dimethylformamide, *Synlett.* **17**, (2007) 2695.
- A. Series, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A. Pérez-Luna; Zinc(o)/dimethylformamide-mediated synthesis of symmetrical carboxylic anhydrides from acid chlorides, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 36 (2008) 5322.
- Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5. izdanje), Prentice Hall (1996), str. 996.
- Formilovanje primarnih aromatičnih amina: G. Pettit, E. Thomas; Formylation of Aromatic Amines with Dimethylformamide *J. Org. Chem.*, **24**, 6 (1959) 895; Formilovanje primarnih i sekundarnih alkil-amina: I. Otsuji, N. Matsumura, E. Imoto; Transacylation from Acid Amides to Amines Catalyzed by Carbon Dioxide, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, (1968) 1485.
- M. Suchy, A. A. H. Elmehriki and R. H. E. Hudson; A Remarkably Simple Protocol for the *N*-Formylation of Amino Acid Esters and Primary Amines, *Org. Lett.*, **13**, 15 (2011) 3952.
- S. Kumar, D. Jaller, B. Patel, J. M. LaLonde, J. B. DuHadaway, W. P. Malachowski, G. C. Prendergast and A. J. Muller; Structure Based Development of Phenylimidazole-Derived Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase, *J. Med. Chem.*, **51**, 16 (2008) 4968.
- M. J. Johansson, K. H. O. Andersson and N. Kann; Modular Asymmetric Synthesis of P-Chirogenic β-Amino Phosphine Boranes, *J. Org. Chem.*, **73**, 12 (2008) 4458.
- R. Engels, H. J. Schäfer; Cathodic Acylation of Aryl Olefins, *Angew. Chem, Int Ed Engl.*, **17**, (1978) 460.
- S. Ushijima, H. Togo; Metal-Free One-Pot Conversion of Electron-Rich Aromatics into Aromatic Nitriles, *Synlett.* **7**, (2010) 1067.
- J. Kim and S. Chang; A New Combined Source of "CN" from *N,N*-Dimethylformamide and Ammonia in the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl C-H Bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 30 (2010) 10272.
- A. A. Pletnev, Q. Tian and R. C. Larock; Carbopalladation of Nitriles: Synthesis of 2,3-Diarylindenones and Polycyclic Aromatic Ketones by the Pd-Catalyzed Annulation of Alkynes and Bicyclic Alkenes by 2-Iodoarenenitriles, *J. Org. Chem.*, **67**, 26 (2002) 9276.
- M. Hanack and B. Wilhelm; Addition of Carboxamides to Alkynyl Trifluoromethyl Sulfones, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, (1989) 1057.
- E. Yoshioka, S. Kohtani and H. Miyabe; A Multicomponent Coupling Reaction Induced by Insertion of Arynes into the C=O Bond of Formamide, *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, **50**, (2011) 6638.
- T. He, H. Li, P. Li and L. Wang; Direct amidation of azoles with formamides *via* metal-free C-H activation in the presence of *tert*-butyl perbenzoate, *Chem. Commun.*, **47**, (2011) 8946.
- J. Muzart; *N,N*-Dimethylformamide: much more than a solvent, *Tetrahedron*, **65**, (2009) 8313.
- S. Ding, N. Jiao; *N,N*-Dimethylformamide: a multipurpose building block, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, (2012) 9226.

Abstract

DMF IN ORGANIC SYNTHESIS: LESS-KNOWN ASPECTS OF WELL-KNOWN COMPOUND

Miljan BIGOVIĆ, Faculty of Science, University of Montenegro, Džordža Vašingtona bb, Podgorica; Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16, Belgrade, mbigovic@chem.bg.ac.rs

It is generally accepted that *N,N*-dimethylformamide (or DMF, what is its common abbreviation in chemical literature) is excellent polar aprotic solvent for various classes of compounds in many organic reactions. However, there is a number of reactions which are possible only in DMF. In this text we tried to present DMF from a different perspective comparing to common one in organic chemistry. DMF can be an effective ligand and coordinative reagent, because its O-atom acting as electron-donor. Its metal and non-metal complexes having various uses in chemistry, industry and catalysis.

It is less-known that DMF can be used as effective reagent, due to its structure. In many reactions serves as a multipurpose building block of various moieties, such as O, CO, NMe₂, CONMe₂, CHO, CN in important organic reactions formylation, amination, aminocarbonylation, amidation and cyanation Also, DMF can be utilized in cycloaddition and free-radical reactions, as well as a source of reducing agents. With the development of Green Chemistry, it can be expected that utilization of DMF as a precursor will continue to rise in organic synthesis. The development of new catalytic systems with better reactivity will have important implications for the practical use of DMF as a reagent. Therefore, studying chemistry of DMF is especially important in the modern age for the efficient synthesis of complex and stereochemically defined molecules where DMF, although for a long time well-known compound, is slowly but surely finding its (important) place!



Шимон А. ЂАРМАТИ, Висока школа струковних студија Београдска политехника, simondjar@politehnika.edu.rs

ПРОБА КОЈА ЈЕ СПАСИЛА МНОГЕ ЖИВОТЕ

Једињења арсена, пре свега арсен(III)-оксид, су дуго низ година била омиљена средстава за тровање мишева и људи. Иако сам арсен, који је сиви металоид није изразио отрован, арсен(III)-оксид, (мишомор, арсеник), који се налази у природи, дели арсен или арсеник као и сулфид арсена, али у мањим количинама, јесте. Арсен(III)-оксид је чак изузетно отрован, иако се симптомима тровања могу заменити са симптомима неких обољења. Чињеница да скоро до половине XIX века није постојала поуздана метода доказивања арсена, у популарности објашњава изузетну засићеност његових једињења у тровањима. Тек је хемичар Џејмс Марш, 1836. године, увео у употребу поуздану методу за одређивање присуства арсена у различитим узорцима и лежном материјалу, успео да тровања арсен(III)-оксигом најпре смањи, а затим и веома значајно редукује, чиме је спасао многе људске животице.

ПРИМЕНА ЈЕДИЊЕЊА АРСЕНА У ПРОШЛОСТИ

Египћани су давно упознали једињења арсена. Украси на унутрашњим зидовима гробница бојени су аурипигментом (арсен(III)-сулфид – As_2S_3). Они су једињења арсена употребљавали и за конзервирање мумија посебно за време Четврте египатске династије Древног Египта (2613. пне.–2498. пне.)

Сулфиди и оксиди арсена су били познати и у Античкој Грчкој. Тако Аристотел (384. пне.–322. пне.) у свом делу под насловом *Историја животиња* (*Historia animalium*) описује црвени арсенсулфид (реалгар – αAs_4S_4) који он назива *sandarace*. У осмој књизи *Историје животиња* налази се следеће: „Лек познат под именом сандарце или реалгар је изузетно штетан за коње и остале регуртоване животиње. Она је животињама давана као водени раствор процеђен помоћу ђеџира.“ Може се претпоставити да су животиње пре биле уморне него болесне, а давањем арсена је заправо покушано да се подигне њихова издржљивост.

Грци су се са реалгаром упознали за време ратова против Александра Великог, када су га детаљно описали, а његово токсично дејство су добро познавали већ око 340 година пре наше ере.

Теофраст (327. пне.–287. пне.) грчки филозоф и ботаничар, наследник Аристотела помиње и жуту варијанту сулфида арсена и назива га *арсеникон*. Његово дејство изједначава са дејством *sandaracea*, а помиње и његово корозивно својство.

Калигула Гај Цезар (12–41) римски цар (37–41) коме се приписује да је говорио да жали што римски народ нема само једну главу како би могао одједном да је одруби, се такође бавио аурипигментом из кога је желео да добије злато. У ту сврху се загревао природни

минерал аурипигмент познат и као орпигмент. Може се веровати да је од праха оксида арсена који је том приликом доспео у ваздух радне просторије, смртно отровано на стотине робова. Калигула је своје експерименте обуставио тек тада када је и сам тешко отрован.

Плиније Старији (23–79), антички писац и угледни научник говори о експлоатацији природног орпигмента на острву Топазис у Црвеном мору, данас познатог као Забаргада.

Диоскорид (око 40–90), грчки лекар и ботаничар, наводи добијање оксида арсена из аурипигмента и напомиње да се исти користи за уклањање длака (депилацију).

Са једињењима арсена су се и Арапи много бавили. Тако је арапски хемичар, алхемичар, астролог Гебер (*Abu Mūsā Jābir ibn Haууān*, 721–815) такође загревао арсенов сулфид а добијени оксид почео користити као лек. Помешан са машћу коришћен је за чишћење рана, али се добро показао и као средство против ваши и лечење шуге. Помешан са миром (измирна, смирна) веома горком, веома мирисавом и лековитом смолом добијеном из више врста дрвета рода *Commiphora*, употребљаван је у облику таблета за лечење астме. Овај третман је највероватније за последицу имао бројне смртне случајеве с обзиром на то да је смртоносна доза арсен(III)-оксида у то време, по свему судећи, била непознаница.

У Ираку оксид арсена описује Ибн ал-Баитар (*Ibn al-Baytār al-Mālaqī, Diyā' Al-Dīn Abū Muhammad 'Abdillāh Ibn Ahmad*, 1197–1248) називајући га *samm el-far*. Он ову материју налази веома погодном за уништавање мишева и пацова. Арсен(III)-оксид своје популарно име мишомор је управо и добио од Баитара. Арапски назив за ово једињење *shakk* је познатог значења.

У XIV веку је установљено да је арсен(III)-оксид погодан за одстрањивање изумрлих и трулих делова ткива како код људи тако и код животиња, као и то да овај оксид у количини не већој од зрна грашка може смртно отровати човека. У то време су људи прилично лако долазили у посед једињења арсена, будући да се користио за уништавање мишева, и с обзиром на то да је највећи њихов део потпуно без укуса, покренута је лавина тровања.

Особина једињења арсена да не поседују укус промовисала их је у веома погодна средства и за злочиначка тровања. Један од начина тровања био је додавање ових отрова у јела и пића. Међутим, због те могућности тровања, људи су постајали обазривији те је код припадника виших staleжа уведена пракса пробања јела што је у великој мери смањио број смртних отровања. То је уједно значило да су тровачи морали да нађу нове начине тровања. Тако су одлучили да веће ко-

личине праха оксида арсена ушију у унутрашњост кацига и рукавица. Услед знојења долазило је до делимичног растварања отрова који је доспевао у организам преко коже испољавајући отровно дејство. Забележени су и случајеви када је прах оксида арсена присут испод креветног чаршава те је корисник кревета после извесног времена доживљавао тровања различитог степена. За тровање је искоришћена и испарљивост једињења арсена. Тако је оксид арсена додаван у материјал за прављење бакљи и свећа те су гасови једињења арсена ослобођени сагоревањем тровали оне који су се кретали непосредно иза носилаца наведених светлосних извора, односно удисала отровна испарења. Тако су на пример, Леополда I (1640–1705) аустријског и немачког цара (1685–1705) отровали отровним гасовима који су се ослобађали сагоревањем свећа са садржајем арсена. У остацима истопљеног воска нађене су веће количине арсен(III)-оксида.

У средњем веку су се једињења арсена већ налазила и у апотекама и користила се за лечење туберкулозе између осталог (*мумиа-прах*). Према искуствима тзв. зелени мумиа-прах је имао више изражено лековито дејство, како су то каснија истраживања показала, захваљујући садржају једињења арсена у њему. Међутим, с обзиром на то да је у то време њихово токсично дејство било опште познато, апотекарима је строго забрањивано да ове лекове продају без одговарајуће дозволе. Онај ко је арсенов оксид издавао без дозволе, био је веома строго кажњаван. Упркос строгој забрани, тровачи су ипак долазили у посед овог отрова, ако су били спремни да га плате одговарајућом количином злата.

У ренесансној Италији су као отрови на бази арсена највише *ујоћиредљавани Асциа Тофана, Мана светијој Николе, љрашак за наслеђивање* и то претежно од стране жена. Такву њихова делатност није могла да сузбије ни тако масовно вешање тровачица какве је приређивао папа Александар VII (1599–1667).

Једињења арсена су дуго низ година сачували своје значајно место међу отровима, а нарочито омиљени арсен(III)-оксид био је главни отров многих чувених тровачица.

Арсен(III)-оксид је најважније арсеново једињење и често се назива бели арсен, арсеник^{а)} или мишомор. То је бео аморфан прах или провидна аморфна маса стакластог изгледа, без мириса и слабог сладуњавог металног укуса. Аморфна маса стакластог изгледа стајањем мења изглед услед стварања кристала. Такав арсен(III)-оксид постаје непровидан и личи на порцелан. Растворљивост у води зависи од облика у коме се налази. У облику провидне, аморфне, стакласте масе се боље раствара него у кристалном облику. У минералним, алкалним водама се раствара боље и то је веома значајно са аспекта могућности злочиначких тровања. Прах присут по животним намирницама или течностима тешко се раствара и плива по површини течности јер се зрна арсен(III)-оксида веома тешко влаже. Тек после

дужег загревања долази до потпуног његовог растварања. Тешком растворљивошћу се уједно објашњава и чињеница да се у желуцима отрованих често налазе зрнца овог отрова.

Од Хипократа (460. пне.–380.д пне.) до не тако давно, лекари су користили арсеник за лечење кожных болести, реуматизма, артритиса, астме, маларије, туберкулозе и шећерне болести. Паул Ерлихов (*Paul Ehrlich, 1854–1915.*) препарат број 606, касније назван салварзан, био је изузетно ефикасан и безопасан упркос значајном садржају арсена^{б)}. Први тест изведен у пролеће 1909., показао је изненађујући успех у терапији низа болести, а у случају фрамбезије, тропске болести сродне сифилису, само једна ињекција салварзана (арсфенамин) била је довољна за оздрављење. То је стварно личило на *маиично зрно* како је Ерлих волео да каже, и био је заједно са такође арсенским препаратом неосалварзаном уведеним у терапију 1912. године, најефикаснији лек за лечење сифилиса све до открића антибиотика пеницилина 1928. године од стране Александра Флеминга (Alexander Fleming, 1881–1955).

ТОКСИКОЛОГИЈА АРСЕНА

Индивидуална осетљивост на тровање арсеном значајно варира, тако да неке особе могу развити толеранцију на оне дозе од којих би друге умрле. Тако је познат пример штајерских и тиролских планинаца који у циљу постизања веће издржљивости узимали постепено све веће дозе арсена у облику арсен(III)-оксида. Они су после извесног времена могли да без директних последица по живот и здравље, у организам унесу неколико десетак делова грама арсена дневно, уз напомену да смртна доза за обичног човека износи тек нешто више 0,1 грам арсен(III)-оксида. Ова појава митрадатизма код наведених *арсенофаја*, објашњава се смањивањем ресорпције преко црева, јер уношење отрова директно у крв, прате исти симптоми тровања као и код осталих људи.

И у неким деловима Индије, нарочито у Пенџабу, раније је скоро масовно практиковано конзумирање арсена коме су приписиване особине афродизијака. Када се започне са праксом узимања арсена, она се може прекинути само постепеним смањивањем дневне дозе, с обзиром на то да нагло прекидање узрокује обољење, жарење у стомаку и друге симптоме тровања и да смрт наступа веома брзо. Према неким ауторима конзументи арсена су по правилу дугог века, и нарочито су отпорни на инфективне болести, грозницу, итд. Међутим, ако нагло престану са уношењем арсена у организам, обично умиру напрасно.

У Пенџабу је било правило да се гробља, када се напуне, затварају за период од око дванаест година, а да се после овог периода сви гробови који нису приватно власништво отварају, како би се кости одлажиле у посебно за то намењене костурнице, а земљиште припремљено за нова сахрањивања. Приликом ових поступака,

а) Када хемичари кажу арсеник они мисле на чист арсен, а када то кажу токсиколози или патолози они мисле на арсен(III)-оксид који се због беле боје назива и бели арсен.

б) У проналажењу салварзана учествовао је и његов асистент јапански бактериолог С. Хата (Sahachiro Hata, 1873–1938).

тела конзумната арсена налажена су скоро непромењена,^{a)} тако да су их рођаци и пријатељи могли препознати. Многи претпостављају да управо проналажење њихових добро очуваних тела представља извор прича о вампирима.

Смртна доза за арсен(III)-оксид, односно количина која смрт узрокује у року од 24 часа је око 120 mg. Забележено је и убиство помоћу две дозе од по 100 mg дате у размаку од неколико дана. Количина 200–250 mg гарантовано убија сваког.

Тровање може бити акутно, субакутно или хронично.

Симптоми акутног тровања при пероралном уношењу арсеника укључују метални укус, дах мириса на бели лук, муку, повраћање, запаљење слузнице органа за варење, жарење уста и грла, јаку жеђ, јаке болове у желуцу праћене осећајем врелине, језу, јаку дијареју и дехитратацију. Отровани се јако мења у лицу, малаксава и слаби му срце. Смрт може наступити врло брзо, чак и за већ 20 минута, али обично за неколико сати због циркуларног колапса. Смрт обично наступа у року од 36 сати, мада су неки јадници издржали и по 96 сати страшних мука.

Симптоми субакутног тровања су слични, само је еволуција спорија тако да смрт може у зависности од унете дозе наступити тек после више дана. Код субакутних тровања запажају се често извесна побољшања, али после ових поново могу настати озбиљни и све тежи симптоми и смрт.

Код хроничне експозиције уобичајни ефекти су општи губитак снаге, пигментација коже која може имати и малигни карактер, парализа, дегенерација масног ткива, анемија и пруге на ноктима, тзв. *Алдрих-Мисове линије* које се појављују после шест недеља, а настају због везивања арсена за кератин. У принципу тамњење коже (меланоза) је најчешћи општи симптом - који се најчешће испољава на длановима. Тамне мрље јављају се на грудима, леђима, удовима или деснима. Едем (оток руку и стопала) се такође често примећује. Озбиљнији симптом је кератоза, или орожавање коже у чворићима, често на длановима и петама. Они се састоје од бујања кожных структура са развијањем бројних брадавица, задебљањима на ноктима и грубом косом. Поред тога запажају се гастроинтестинални поремећаји (мука, повраћање, колике, алтернација дијареје и констипације). Сматра се да хронично тровање изазива дневни унос од 0,0003 mg арсена по кг телесне тежине.

Механизам тровања арсеном (токсикодинамика) заснива се на снажном везивању арсена за сулфхидрилне групе. Многи протеини садрже једну или више сулфхидрилних група у молекулу, а ензими (такође протеини) су изузетно важни јер регулишу хемију организма. Ензим чија је сулфхидрилна група блокирана арсеном није у стању да функционише. Коса је интересантна јер протеин кератин, који је њен саставни део, садржи атоме сумпора. Ако се арсен унесе ингестијом

извесна количина ће се везати за атоме сумпора у коси, а познато је да узорак косе дуго остаје непромењен. Пошто коса стално расте, она чак може показати како се садржај арсена у нечијем телу мењао у току времена. Тако је, у случају тровања из 1958. године, доказано да је извесни водник војске САД Маријмонт (Marcus Marimont, 1921–?) убио у Великој Британији своју жену Мери која је открила да има љубавницу. Наиме, модерна аналитичка испитивања установила су линију арсена у коси његове жене, која је одговарала времену када је он био код куће на допусту. Маркус Маријмонт је сваки свој долазак искористио да повећа дозу арсена све док коначно није смртно отровао своју жену. Сва његова злочиначка активност била је забележена у коси жртве.

Елиминација арсена се углавном врши урином. Биолошко полувреме унесеног неорганског арсена је око 10 часова, а 50–80% је елиминише за око 3 дана. Арсен има преваленцију према кожи и елиминише се преко ње знојем, нарочито у периодима обилног знојења. Ако је унос ингестијом бржи него што је елиминација, арсен се кумулује у коси и ноктима. Време експозиције се може одредити мерењем удаљености већ споменутих *Алдрих-Мисових* линија од корена ноката ако се зна да они просечно расту 0,3 cm месечно или 0,1 mm дневно. Арсен у коси такође може одражавати спољну експозицију, али унутрашњи или систематски уношен арсен се у коси мора разликовати од оног који потиче из спољашњег извора.

Тровање арсеником описује и Вилијам Шекспир (William Shakespeare, 1564–1616) у историјској драми Краљ Џон.

*Ойрован сам – зло је – мртјав сам, најушћен
А нико од вас да каже зими да ми
Сјиви свој ледени њрсји у желудаи,
Ни да њусти реке краљевсјива да њошкнеу
Кроз вреле ми њруди, или да замоли север
Да ми ошћри ветјри њољубе суве усне,
Олакиају хладноћом. Ја не ѡражим мнојо.
Само ѡу хладну ушћеху; а ви сјиве
Тврди незахвални, не дајте ми ѡо.*

.....
*У мени је ѡакао; овај ойров,
Ко ѡаво зајворен, мучи ми сву крв
Неојозиво намењену смртјив.*

.....
*Ужад, једра срца су искидана;
Од свеја шћо ѡреба живојоу да ѡлови
Осћао ми само конац, мала влас.
Танак кончић држи срце још,
И издржаће док не кажеш ми вестјив.*

(Пети чин, сцена седма)

Потврда да је Краљ Џон отрован мишомором налази се између осталог и на једном суђењу злочиначком удружењу из Ходмезевашархеља, места у близини Сегедина, а које је у смирају XIX века тровало осигуранике више осигуравајућих друштава. Приликом сведочанства о једном од злочина у оквиру ове велике афере

^{a)} Када су октобра 2000. године ексхумирани посмртни остаци великог песника и мислиоца Јована Дучића (1874–1943) како би се из САД пренели у херцеговачку Грачаницу крај Требиња на вечни починак, присутни су запазили изузетну очуваност леша. Имајући у виду да је Дучић био познат као изузетно успешан љубавник, није искључено да су те способности везане управо за узимање арсена, што би другим речима значило да је он био арсенофаг.

тровања наведено је: „После тровања, жена је стално повраћала, а да би смањила жар у стомаку и цревима, јела је само лед и снег, јер је био 25. јануар.“

Злочиначка употреба безбојног, безукусног, арсен(III)-оксида била је честа и уобичајена све до развита одговарајућих хемијских метода за доказивање арсена. А то није било ни лако ни једноставно. О једном покушају утврђивања тровања арсеником сведоче и следећи редови.

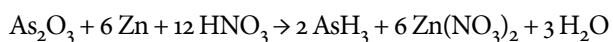
„Дул Михаљ из Дебрецина (Мађарска) је веома волео кувани кукуруз, али му га жена никада није кувала тако да је то сам морао чинити. Десило се тако једном приликом да је Михаљ за вечеру скувао неколико клипова кукуруза. Међутим, када је сео да вечера приметио је да је вода у којој се кувао кукуруз мутна. Сумња је прорадила па је шољу те воде однео комшији господину Чапо Јожефу медикусу и физикусу^{а)} да је екзаминара.

Чапо Јожеф је резултате испитивања предао 7. јануара 1760. године. У извештају спомиње да је своја истраживања обавио у апотеци Казаи Самуела у сарадњи са доктор Веспреми Иштваном. Описао је да су воду у којој се кувао кукуруз сипали у чисте беле чаше. У једну су додали алкалну течност као што је *Oleum tartari per deliquim*^{б)} при чему је спајањем овог раствор са водом дошло до ефервесценције^{в)} и до појаве жућкасто-зелене боје и у току мале минуте до таложења белог прашка.

Даље истраживање се састојало у томе што су пола чаше воде у којој се кукуруз кувао сипали на цреп који је стављена у прозор. После четврт сата је свака мува која је на њега слетела утинула. Било их је тачно 130. У лонцу у коме се кукуруз кувао за четврт сата је избројано 658 утинулих мува.

Затим су око пола клипа скуваног кукуруза дали гускама које су пасле у близини апотеке. Гуске су одмах појеле кукуруз и после мало минута исти повратиле и непрестано су пиле воду из валова тресући при томе непрекидно главе. Прах који се исталожио на зидовима и дну посуде истраживачи су бацили у ватру којом приликом је дошло до појаве белог дима мириса на бели лук^{д)}“.

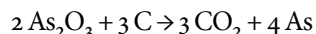
Тај мирис на бели лук је заправо мирис арсина. Начин његовог настајања утврдио је пет година пре овог „експеримента“ у Дебрецину, чувени хемичар и апотекар Карл Вилхелм Шеле (Carl Wilhelm Scheele, 1742–1786) третирајући арсен(III)-оксид нитратном киселином у присуству цинка.



Ова реакција била је заправо први корак у откривању тровања арсеником. Затим су уследили и други.

Године 1787, Јохан Мецгер (Johann Metzger, 1739–1805) открио је да загревањем арсен(III)-оксид у присуству активног угља (charcoal) долази до формирања

сјајног црног праха (арсеново огледало). То је заправо редукција As_2O_3 угљеником која се одвија по реакцији:



Немачки фармаколог Валентин Росе (1762–1807) је 1806. године преузео желудац жртве за кога се сумњало да је отрован арсеником и третирао га калцијум-карбонатом, калцијум(II)-оксидом и нитратном киселином. Сва количина арсена се претворила у арсен(III)-оксид који је као такав могао бити подвргнут Мецгеровом тесту.

Крај злочиначким тровањима арсеником, или драстично смањивање ових случајева настао је захваљујући британском хемичару Џејмс Маршу (James Marsh, 1794–1846). Који је у периоду од 1829. до 1846. године био асистент чувеног физичара и хемичара Мајкла Фарадеја (Michael Faraday, 1791–1867) на Краљевској војној академији Вулвич (Royal Military Academy, Woolwich).

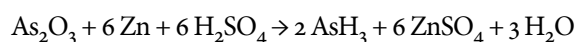
МАРШОВА ПРОБА

Радови Марша на проналажењу поуздане методе доказивања арсена подстакнути су заправо једним његовим неуспехом. Наиме, када је 1832. године у Енглеској, извесни Џон Бодл (John Boodle) изведен на суд под оптужбом да је отровао деду тако што му је сипао арсен у кафу, иследници су позвали управо Џејмса Марша. Он је применио за то време стандардни тест немачког лекара Самјуела Хејнемана (Christian Friedrich Samuel Hahnemann, 1755–1843) креатора система алтернативне медицине познате као хомеопатија. Овај тест се заснива на провођењу водоник-сулфида кроз спектритни раствор. Уколико је арсен био присутан јављао би се жути талог арсен(III)-сулфида.

Нажалост, иако је Џејмс Марш доказао арсен, жути талог није био сигуран знак, и временом је судијама предочено да он није поуздан доказ за арсен. Суд није био задовољан Маршовим доказом и Џон Бодле је био ослобођен.

Џејмс Марш је био љут, поготову онда када је Џон Бодле, касније после свега признао да је ипак отровао деду. И тако је Марш сео да смисли нови, бољи тест. Резултат је била **Маршова проба**, која се изводи додавањем металног цинка и сулфатне киселине у узорак који се испитује. Ако је арсен присутан, хемијском реакцијом он се преводи у арсин (AsH_3) који је веома отрован гас. Овај гас се проводи кроз загрејану цев, у којој долази до распадања арсина, при чему се метални арсен таложи у виду сребренасто црног филма на зидовима цевчице. Цевчица се може сачувати и тако послужити као судско-медицински доказ.

Реакције које се одиграва је следећа:



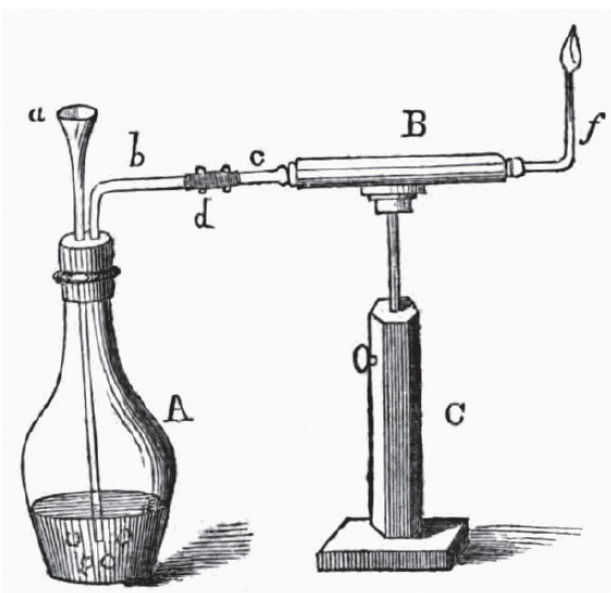
Овом пробом не само да су се могле брзо доказати мале количине арсена већ је тест веома специфичан,

а) Лекар кога поставља државна власт за надзорног лекара (у граду, срезу или округу).

б) Концентровани раствор калијум тартарата у бази.

в) Кипљење.

д) Мирис арсина.



Слика 1. Оригинална Маршова апаратура за детекцију арсена

јер се ни један други елемент не понаша на исти начин. Дефинитиван доказ тровања арсеном је његов позитиван налаз у урину, коси и ноктима.

Са овако сигурним тестом време тровача арсеном је дефинитивно прошло. Једини проблем је у томе што се оригинални узорак уништава током испитивања, тј. тест је деструктиван.

Такође треба нагласити да Маршова проба није довољно осетљива за детектовање арсена у узорцима косе. У XX веку, технике као што је флуоресценција X-зрака (X-Ray Fluorescence) замениле су Маршову пробу. Ова недеструктивна техника је невероватно осетљива, и може детектовати минималне количине арсена.

Summary

METHOD THAT SAVED MANY LIVES

Šimon A. Đarmati, College of Professional Studies - Belgrade Polytechnics., simondjar@yahoo.com

Arsenic compounds, and especially arsenic trioxide, were for many years favorite means of poisoning mice and human. Although arsenic itself, being a gray metalloid, is not particularly harmful, arsenic trioxide (arsenolite, a.k.a. white arsenic that can be found in nature), as well as arsenic sulfide, in smaller (zar neces da kazes u vecim kolicinama a ne u manjim) amounts are toxic. Arsenic trioxide is even extremely toxic. However, the symptoms of intoxication by arsenic trioxide can be mistaken with symptoms of other conditions. The fact that almost until the middle of the 19th century there was no reliable method for detecting arsenic, completely explains why the arsenic compounds were so frequently used in murders by poisoning. Only in 1836, a British chemist, James Marsh, by introducing a reliable method for showing the presence of arsenic in different samples and postmortem tissues (known as Marsh test), managed to at first slightly and afterwards considerably reduce poisonings by arsenic trioxide, and to thus save many human lives.

ЛИТЕРАТУРА

1. The works of Aristotle translated into English under the editorship of J.A. Smith m.a. volume iv, historia animalium by D'arcy Wentworth Thompson, Oxford, at the Clarendon press, 1910 (дигитална копија)
2. Bosworth, E. Cl., The mediaeval islamic underworld 2. The Arabic jargon texts, Leiden, Brill, 1976 (дигитална копија)
3. Ш.Ђармати, Д.Ђармати, Тајна последњег гутљаја (Отрови, тровачи и отровани) Елит-Медика, Београд, 2004
4. Ш.Ђармати, Отровни Шекспир-Шекспирови отрови, Дobar наслов, Београд, 2006
5. Ш.Ђармати, Отровни људи (материјал припремљен за штампу)
6. http://en.wikipedia.org/wiki/Marsh_test



Erne E. Kiš, Универзитет у Новом Саду, Технолошки факултет у Новом Саду, Р. Србија, ekiss@tf.uns.ac.rs

КАТАЛИЗА У ФАРМАЦЕУТСКОЈ ИНДУСТРИЈИ

Катализа је присутна у фармацеутој индустрији више од једног века. Крајем 19. века разрађен је процес синтeze аспирина естерификацијом салицилне киселине у присуству киселих катализатора, а на почетку 20. века извршена је синтеза фенилоина, за лечење епилепсије и срчане аритмије, у присуству базног катализатора. Пошредно је било међутим, доста времена да велика открића у области катализе као што су хидроеновање, у присуству прелазних метала, синтеза органских једињења у присуству органонметалних катализатора постигане отишле присутно и у

синтези лекова. Откриће стереоспецифичних катализатора, а посебно Вилкинсонових катализатора омогућило је синтезу сложених једињења са хиралном структуром, што је значајно удвостручило примену ових катализатора у синтези лекова, исто тако и у синтези заштитних средстава у пољопривреди и синтези финих хемикалија. Изузетно велики допринос развоју фармацеутој индустрије пружали су открића на пољу асиметричне хидроеноације и оксидације, метализе и унакрсној куловања. У првој деценији прошле миленијума ови доприноси развоју хемије су напредовали Нобеловом

најрадом 2001, 2005 и 2010. године. Развоју фармацеутичке индустрије значајно су допринели и органски каталитизатори, као и биокаталитизатори, природни и модификовани ензими.

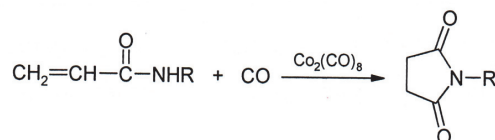
УВОД

Први лекови били су природног порекла, а добијени су из биљака, животиња, и гљива. Ибн Сина/Авицена, (Абу Али ел Хусеин ибн Сина, ~ 980-1037) описао је око 700 лековитих препарата, њихове особине, начин њиховог деловања као и индикације. Откривање и идентификација лековитих једињења у прошлости, а у неком степену и данас, се заснива на „погодцима“. Поступак подразумева тестирање великог броја једињења у циљу проналажења супстанце са жељеним биолошким ефектима. Након откривања активног састојка врши се оптимизација биолошких и физичко-хемијских својстава (LADMER, Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Response), модификацијом основног једињења^[1]. Одговарајуће хемијске модификације могу да побољшају структуру, геометрију и енергију везивања молекула на макромолекулским центрима живог организма. Модификацијом се утиче на афинитет молекула према активном центру живог организма, затим се утиче на стабилност насталог комплекса (метаболичка разградња), што одређује фармакокинетику биолошког процеса. Развојем компјутерске технике разрађени су QSAR модели (QSAR, Quantitative Structure – Activity Relationships), односно модели који дефинишу квантитативно везу између структуре и биолошке активности молекула^[2,3]. Наиме, данас је омогућено проналажење потентних једињења за лечење неке болести, са добрим фармаколошким особинама, и компјутерским методама. ПАМПА тестови омогућују помоћу вештачких мембрана брзо одређивање пропустљивости различитих ткива према лековима (ПАМПА, Parallel Artificial Membrane Permeability Assay)^[4], а вештачке неуронске мреже ANN (Artificial Neural Network) такође су присутне у фармакокинетичким истраживањима^[5]. Захваљујући познавању активних делова појединих молекула за лечење неке болести њихова синтеза се остварује специфичним и врло селективним катализаторима који остварују производ заштртаних особина. Овакви катализатори се називају ”скројеним” (tailored) катализаторима. Катализатори на бази комплекса прелазних метала, као и природни или модификовани биокатализатори, показују овакве особине. Правилним избором прелазног метала и лиганда остварају се комплекси који усмеравају синтезу према жељеном молекулском ентитету, који садрже планиране активне фармацеутске састојке (API, Active Pharmaceutical Ingredient)^[6-9]. Синтеза API у просеку се састоји од шеснаест различитих радњи/манипулација^[10]. Бројни и сложени захтеви учинили су синтезу нових и развој познатих лекова изузетно сложеним и скупим^[11]. У циљу добијања ефикасних лекова по економски доступним ценама примењују се често каталитички поступци који истовремено доприносе и очувању здраве животне средине^[12].

Развој каталитичких поступака на индустријској скали подразумева сарадњу хемичара за хемију лекова, органохемичара, аналитичара, биохемичара, експерата за сировину лекова, хемијске инжењере и стручњаке за безбедност производње лекова. Добри каталитички процеси треба да буду безбедни, да примењују по могућству јефтине катализаторе, који показују велику активност и у малим количинама. Поред високе активности катализатори фармацеутске индустрије морају да буду изузетно селективни. Најмања количина споредних производа и нечистоћа у лековима може да има фаталне последице на болеснике. Даља важна одлика катализатора који се примењују у фармацеутској индустрији је њихова висока стабилност. Активност и селективност ових катализатора треба да се одржава трајно и у случају да се производња лекова врши у малим шаржним реакторима, у којима лакше долази до могућности промене строго задатих процесних параметара^[10].

РАЗВОЈ КАТАЛИЗЕ У ФАРМАЦЕУТСКОЈ ИНДУСТРИЈИ

Катализа давно је присутна у синтези лекова. Један од најпознатијег лека аспирин (Bayer AG, Felix Hoffmann, 1897), који се користи за ублажавање болова, снижење телесне температуре и превенције од срчаног тромба, синтетише се естерификацијом салицилне киселине анхидридом сирћетне киселине, у присуству киселог катализатора (фосфорна или сумпорна киселина)^[13]. Класична базна катализа примењује се такође од давнина у синтези лекова. Као пример може да послужи синтеза фенитоина (5,5-дифенилхидантоин, Dilantin) антиконвулзива за лечење епилепсије и срчане аритмије. Синтеза овог лека се врши реакцијом бензила (1,2-дифенилетан-1,2-дион) и уреје у присуству базног катализатора КОН (Heinrich Biltz, 1908)^[14]. Хронолошки и формално гледано катализа је призната за правом науком доделом Нобелове награде Освалду (Friedrich Wilhelm Ostwald) 1909. године, са образложењем: „... у знак признања рада у области катализе...”. Само три године касније Нобелова награда је додељена хемичарима чији је рад био такође везан непосредно или посредно за катализу (Paul Sabatier и Francois Auguste Victor Grignard, 1912). Сабатијеова награда била је везана за реакције хидрогеновања у присуству металних катализатора, док Грињарова награда за синтезу металорганска једињења. О значају реакције хидрогеновања, посебно асиметричног, биће писано касније, док је на овом месту приказан један од органометалних катализатора за синтезу лекова на бази сукцинимиде (Zarontin, Celontin). Лекови на бази сукцинимиде служе за лечење тремора и Паркинсонове болести^[15], слика 1.



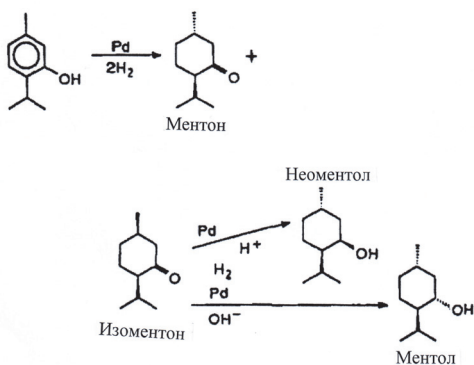
Слика 1. Синтеза N-арил- и N-алкилсукцинимиде

из амида акрилне киселине и угљен-моноксида у присуству $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ као катализатора.

ФАРМАЦЕУТСКИ ПРОИЗВОДИ ДОБИЈЕНИ ПОМОЋУ КАТАЛИЗАТОРА НА БАЗИ ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА

Синтеза енантиселективних лекова представља највиши изазов фармацеутске индустрије. Наиме, различити енантиомери исте супстанце могу да имају различито фармацеутско дејство. Док један од стереоизомера посматране супстанце показује лековито својство за одређену болест, дотле други облик енантиомера може да покаже мање или никакво лековито својство. У најлошијем случају неки енантиомер може чак да показује штетно дејство на организам болесника. Откривању енантиселективних катализатора претходило је откривање катализатора који су показали одговарајућу хемо- и регио-селективност^[16]. Врло значајан корак у развоју катализе било је откривање стерео-селективних катализатора. Циглер и Ната (Karl Ziegler и Giulio Natta) добили су Нобелову награду 1963. године за допринос развоју хемије у области синтезе полимера. Њихов рад се односи на синтезу полимера из α -олефина у присуству титанијум-хлоридног катализатора и органометалног кокатализатора, триетилалуминијума и сличних једињења^[17]. За фармацеутску индустрију од стереоизомерних катализатора Pd-катализатори су били од највећег значаја. У реакцијама хидрогенације Pd-катализатори усмеравају реакције према неком стереоизомеру. На пример хидрогенацијом тимола (водена средина) на 383 K и притиску од 6 бара добија се производ изомера ментона (60% ментона и 40% изоментона). Даљом хидрогенацијом у киселој средини добија се неоментол, а у базној средини ментол^[18,19], Слика 2.

Следећи значајан допринос развоју катализе, са изузетним доприносом развоју фармацеутске индустрије, било је откривање органометалних сендвич једињења (Ernst Otto Fischer и Geoffrey Wilkinson, Нобелова награда, 1973). Од ових једињења посебно су се истицали Вилкинсонови катализатори типа $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. Синтеза оптички активних органских једињења из нехиралних полазних материјала је најеле-



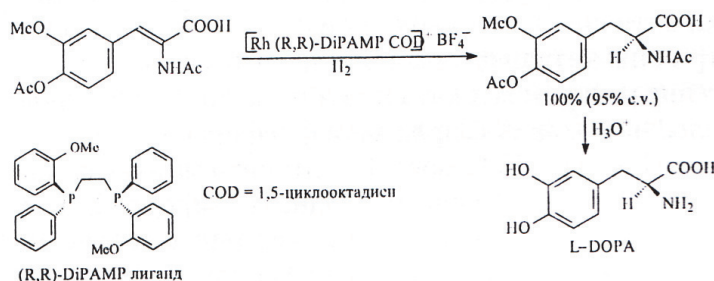
Слика 2. Хидрогенацијом тимола у присуству паладијумовог катализатора зависно од рН-средине добијају се стереоизомери неоментол и ментол.

гантнија могућност примене хомогене катализе не само у фармацеутској индустрији, већ и у области синтезе средстава за заштиту биља (хербициди) и финих хемикалија. Монсанто је била прва компанија која је комерцијализовала Вилкинсонове катализаторе за синтезу L-DOPA, лека који се користи за лечење Паркинсонове болести^[20]. Синтеза L-DOPA приказана је на Слици 3^[21].

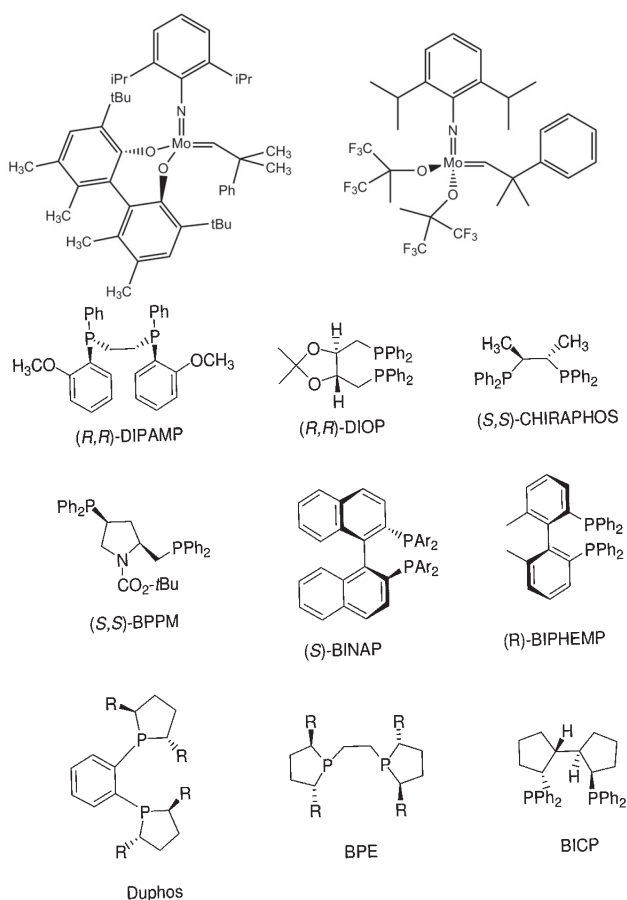
Комерцијална синтеза L-DOPA започета је 1974. године. Успешна истраживања В. Ноулса (William S. Knowles) је награђена тек 2001. године, када је са Р. Нојоријем (Ryoji Noyori) и са К.Б. Шарплесом (K. Barry Sharpless) поделио Нобелову награду за хиралне катализоване реакције хидрогенације и хиралне катализоване реакције оксидације (Шарплес). Типичан пример асиметричне оксидације је епоксидација примарних и секундарних алил алкохола у 2,3-епоксиалкоhole.

Асиметрична хидрогенација изводљива је не само на амидима већ и на кетонима као и на раније поменути алкенима. Pd-катализатори асиметричном хидрогенацијом двоструких веза $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ поспешују образовање жељених енантиомера и диастереоизомера^[22,23]. Активност и стерео-селективност различитих Pd-катализатора зависи од синтезе и носача прелазног метала^[24]. У савременим катализаторима одговарајући прелазни метали су везани са врло различитим лигандама, и формирају комплексе познатих као "сендвич" једињења. Најважнији типови, као и опште прихваћени називи најпознатијих лиганда који се користе за синтезу катализатора су приказани на Слици 4^[25].

Најважнија карактеристика хиралних катализатора је њихова енантиселективност, то јест добијање одговарајућег оптичког облика изомера. У хемијској реакцији неко прохирално једињење се претвара у хирални производ, а добијени енантиомери нису у односу 1:1, већ се жељени облик налази у вишку. У страниој литератури енантимерни вишак (ев) је назначен као enantometric excess (ee). Овај израз је опште прихваћен, међутим овај назив је дискутабилан, јер се ради о односу жељеног енантиомера и свих хиралних једињења који се формирају у реакцији, што би била енантисе-



Слика 3. Синтеза L-DOPA заснива се на асиметричној хидрогенацији енамида у присуству катализатора $[\text{Rh}(\text{R},\text{R})\text{DiPAMP COD}]^+ \text{BF}_4^-$.

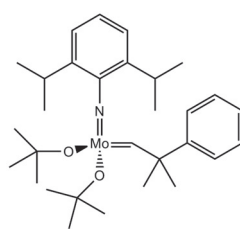


Слика 4. Хиралне лиганде катализатора за асиметричну хидрогенацију

лективност хиралне каталитичке реакције. Слично се користи и термин *diastereometric excess* (de), то јест на српском језику диастереоизомерни вишак (дв), ради се међутим о диастерео-селективности катализатора. Критички осврт на терминологију дат је у раду [26].

Асиметричном хидрогенацијом добијају се и други врло важни лекови, на пример за лечење HIV/AIDS, хепатитиса, пробавних поремаћаја, бактеријске инфекције [10,27,28], Табела 1.

Метатеза олефина игра такође врло значајну улогу у фармацеутској индустрији. Под метатезом олефина подразумева се прерасподела одговарајућих делова алкена (олефина) раскидањем и регенерацијом двоструке везе угљеник-угљеник. У оваквим реакцијама у одсуству катализатора често се стварају непожељни нуспроизводи. Селективним катализаторима реакција може да се усмери према жељеним производима. За успешно тумачење механизма реакције као и за успешну синтезу различитих врло ефикасних и селективних катализатора реакције метатезе Шовен, Грубс и Шрок (Yves Chauvin, Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock) су добили Нобелову награду за хемију 2005. године. Традиционални катализатори се припремају реакцијом алкиловања металних халогенида, на пример VCl_5 -EtOH-EtAlCl₂. Савремени катализатори претстављају врло добро дефинисана органометална једињења и



Слика 5. Разни типови Шрок катализатора на бази молибдена за метатезу олефина

сврставају се у две основне групе, познати као Шрок и као Грубс катализатори.

Шрок катализатори се израђују на бази молибдена (IV) - и волфрама(IV), види Слика 5 [29].

Грубс катализатори за метатезу олефина припадају рутенијумовом (II) комплексу карбеноида. Ови катализатори често су модификовани лигандама типа хелата изопропоксистирена. Овакве модификације називају се Ховеида-Грубсовим (Hoveyda-Grubbs) катализаторима. Синтеза API (BILN 2061) за лечење хепатитиса Ц врши се на индустријској скали на рутенијумовом комплексу путем реакције метатезе са затварањем прстена (RCV, Ring Closing Metathesis) [10], Табела 1.

За фармацеутску индустрију значајне су и реакције адиције. Реакције адиције су такве реакције у којима се комбинују два или више молекула у један већи молекул. Реакције адиције су ограничене на хемијска једињења која имају вишеструко везане атоме. Постоје два основна типа поларних реакција каталитичке адиције: електрофилна и нуклеофилна адиција. Исто тако постоје и два типа неполарних реакција адиције: адиција слободних радикала и циклоадиција. За фармацеутску индустрију посебно су значајне оне адиционе реакције у којима се врши адирање неког хиралног API или у којима се адиционом реакцијом стварају одговарајућа хирална једињења. Антидепресант (R)-Rolipram добија се асиметричном 1,4 адицијом арилборне киселине на деривате 4-аминобут-2,3-енојкове киселине у присуству Rh-BINAP катализатора [30]. У раду [10] наведена је једна друга каталитичка реакција за синтезу (R)-Roliprama. Ова реакција се заснива на адицији кетоестра на одговарајући нитроолефин. У групу адиционих каталитичких реакција спада и синтеза Eribulin-a. Синтеза Eribulin-a спада у најсложеније синтезе у фармацеутској индустрији [10]. Eribulin има антиканцерогено дејство, а у апотекама може да се набавља под комерцијалним називом Halaven, Табела 1.

У последњој четвртини 20. века унакрсним купловањем добијени су важни нестероидни антиинфлаторни лекови (Naproxen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Fenaprofen, Indoprofen, Carprofen). Ови антиинфлаторни лекови били су производи различитих произвођача. Оптичку чистоћу имао је једино лек S-Naproxen. Синтеза овог лека је започета 1976. године ацилацијом 2-метоксиафталена у присуству Фридел-Крафтсовог (Friedel-Crafts) катализатора AlCl₃. У наредној фази коришћени су Грињарови (Grignard) реагенси/катализатори. И прва као и друга технологија је била поприлично нечиста, наимае било је јако пуно отпадака, посебно алуминијумхлорида и цинкхидроксида [31]. У

развоју каталитичких реакција типа унакрсног купловања велики допринос су дали нобеловци Хек, Негиши и Сузуки (Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki). Ови научници Нобелову награду за хемију су примили 2010. године. У образложењу добијене награде експли-

цитно је стајало ”за реакције синтезе органских једињења унакрсним купловањем реактанта у присуству палладијумових-катализатора”. Захваљујући овим катализаторима данас Merck успешно производи лек прогив астме Singulair, у врло великим количинама, Табела 1.

Табела 1. Фармацеутски производи добијени помоћу катализатора на бази прелазних метала

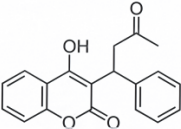
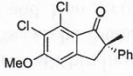
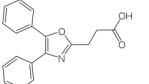
Болест	Назив лека	Хемијска формула лека	Основни тип реакције/Тип катализатора	Лит.
Паркинсонова болест	L-DOPA, Sinemet, Parcopa, Atamet, itd.		Асиметрична хидрогенација/[Rh(R,R)DIPAMP COD] ⁺ BF ₄	21
Пробавни поремећаји, срчана неуроza, несаница, итд.	Menthol, Peppermint, itd.		Асиметрична хидрогенација/RhI{(S)-BINAP}(THF) ₂	10
HIV-AIDS, Ослабљени имуносистем	Tipranavir, Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, itd.		Асиметрична хидрогенација/[Rh(R,R)-MeDuPhosCOD] ⁺ BF ₄	10
Бактеријске инфекције	Carbapenem, Imipenem, Meropenem, itd.		Асиметрична хидрогенација/[Ru(R)-VIPHEMP]	10
Алцхеимерова и Паркинсонова болест	Rolipram		Коњугована адиција/[Rh-BINAP]	10, 30
Рак дојке	Eribulin, Halaven		Адиција/Никлхлорид+ Хромхлорид биметални комплекс	10
Хепатитис Ц	BILN 2061 Ciluprevir		Метатеза са затварањем прстена/ Ru катализатори Grubbs-Hoveyda-Grela	10, 27, 28
Астма	Montelukast, Singulair, Monteflo, itd		Купловање/Pd(OAc) ₂	10

ФАРМАЦЕУТСКИ ПРОИЗВОДИ ДОБИЈЕНИ ПОМОЋУ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРА

Савремени органокатализатори су стабилни на ваздуху чак и у присуству влаге, а мање су токсични од катализатора на бази прелазних метала. Захваљујући набројаним особинама са њима се лако рукује и у индустријским условима. Органокатализатори су познати преко 40 година. Хајош (Zoltán. G. Hajós) сарадник компаније Hoffmann – La Roche у свом раду^[32] реферисао је да S-(-)-пролин (CIP- правило / Cahn-Ingold-Prelog), то јест L-l-пролин (CORN правило), каталише асиметричну интрамолекуларну алдолну реакцију трикетона. Настали стероид је добијен са 84% ев. Ка-

сније се показало да S-(-)-пролин може да индукује асиметричну хидрогенацију незасићених молекула у присуству Pd-катализатора, и у многим реакцијама може да се користи као успешан синтон^[33]. Амино-катализа је примењена и за синтезу Warfarin-a, антикоагуланта. S-Warfarin је пет пута ефикаснији од R-Warfarina. Warfarin се добија хирално диамино катализованом асиметричном коњугованом адицијом хидроксикумарина и бензалацетона, у приносу од 99% и са 92% ев^[34]. Алкилацијом инданона и сложеном асиметричном фазном трансформацијом у присуству катализатора ефедринијум халида (изоливан из групе алкалоида Cinchona) добијен је диуретик (+)-Indocinon

Табела 2. Фармацеутски производи добијени помоћу органокатализатора

Болест или дејство лека	Назив лека	Хемијска формула лека	Основни тип реакције/Тип катализатора	Лит.
Анти-коагулант	Warfarin, Coumadin, Jantoven, Marevan, itd.		Хирално диамино катализована асиметрична адиција/	34
Диуретик	Indacrinone		Алкилација са асиметричном фазном трансформацијом/Ефедр инијум халид	10
Инфламација, Реума	Oxaprozinum, Daypro, Duraprox, itd.		Естерификација/диметил аминопиридин	35

(Merck-0197)^[10]. О синтези Оксапрозина нестероидног инфламаторног агенса који се користи за симптоматско лечење инфламације, бола и реуматоидних обољења детаљно је реферисан у раду наших аутора^[35], Табела 2.

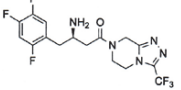
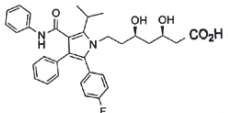
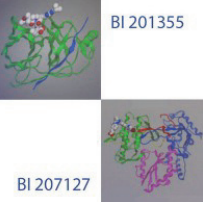
ФАРМАЦЕУТСКИ ПРОИЗВОДИ ДОБИЈЕНИ ПОМОЋУ БИОКАТАЛИЗАТОРА / ЕНЗИМА

Ензими који су присутни у људском организму представљају и потенцијалне биокатализаторе за синтезу различитих лекова. Хемичари непрестано траже могућност замене катализатора са биокатализаторима, јер су ензими активнији, селективнији, а са становишта заштите животне средине погоднији од класичних катализатора (биодеградибилни, најуспешније раде управо у амбијенталним условима). Пре ензиматске синтезе лекова треба истаћи да су данас разрађени ен-

зиматски процеси за синтезу оптички активних амина, алкохола и карбоксилних киселина који се успешно примењују као органокатализатори^[10].

Merck у сарадњи са Codex-ом је разрадио ензиматску синтезу познатог лека за лечење дијабетеса, Sitagliptin. Интересантно је истаћи да за синтезу овог препарата није коришћена природна трансминаза, већ трансминаза која је добијена вештачким путем, мутацијом природног ензима. Мутирани облик ензима је био четири пута активнији од природног ензима, а добијен је производ са 99% ев^[36]. Pfizer у сарадњи са Codex-ом је разрадио мултиензиматски процес за синтезу кључног диола са стереоцентром, која омогућава синтезу атростагина, активног састојака Lipitor-а, лека који се користи за снижавање холестерола у крви^[37]. О мултиензимском поступку синтезе лека за лечење Хепатитиса Ц (Faldaprevir, каснија фаза клиничких испитивања) има такође података у литератури^[10,38,39], Табела 3.

Табела 3. Фармацеутски производи добијени помоћу биокатализатора / ензима

Болест или дејство лека	Назив лека	Хемијска формула лека	Ензим	Лит.
Дијабетес	Sitagliptin, Januvia		Arthrobacter трансминаза	36
Холестерол	Atorvastatin, Lipitor		Процес укључује неколико ензима: кеторедуктаза, дехидрогеназа, итд	37
Хепатитис Ц	BI 201335, Faldaprevir		Више ензима, Каснија фаза клиничких испитивања	10, 38, 39

ЗАВРШНА РАЗМАТРАЊА

На основу горе изложеног може се закључити о великом доприносу катализе развоју фармацеутске индустрије, као и о значају развоја високоселективних, посебно енандио-селективних катализатора. Савремена индустријска катализа посебно у фармацеутској индустрији тежи добијању енантимера са 100% ев. Уколико овај захтев на садашњем степену развоја није испуњен тада се чисти енантиомери припремају методама: *i*) хиралне сепарације, тј. раздвајањем изомера из рацемске смеше, нпр. кристализацијом; *ii*) енандио-конвергентном синтезом, методом која се заснива на коришћењу рацемских смеша, као полазних реактаната, из којих се затим у току синтезе добија жељени облик енантиомера у великом вишку; и *iii*) асиметричном синтезом, што подразумева синтезу жељеног изомера који ће се налазити у великом вишку у односу на нежељене облике енантиомера. Асиметрична синтеза може да се оствари: *i*) полазећи од одговарајућег облика хиралног реактанта (*chiral pool synthesis*); *ii*) применом помоћних хиралних реактаната (нпр. *S*-пролин, као хирални синтон за асиметричну хидрогенацију); *iii*) применом асиметричне индукције и *iv*) применом хиралних катализатора и биокатализатора.

Овај приказ је писан са жељом да се укаже на могућности и на изазове савремене хемије и катализе у индустрији лекова. У првој декади трећег миленијума додељене су три Нобелове награде из области хемије чији су добитници значајно допринели развоју фармацеутске индустрије: *i*) хиралне катализоване реакције хидрогеновања и оксидације (2001), *ii*) реакције метатезе у органској хемији помоћу селективних катализатора (2005), и *iii*) паладијумом катализоване унакрсно-купловане хемијске реакције (2010). Наравно ова открића су омогућена захваљујући ранијим радовима у области високоселективних органометалних катализатора са сендвич структуром (Нобелова награда, 1973) и катализатора који су унапредили развој стерео-изомерних једињења (Нобелова награда, 1963). Било би врло пристрасно тако нешто тврдити да су ова открића била усмерена искључиво према развоју фармацеутске индустрије. Ова открића су подједнако присутна и у индустрији производње заштитних средстава у пољопривреди (на пример хербицид Metolachlor, и други) и у индустрији финих хемикалија, као и у високотонажним индустријама хемијских производа, као што је индустрија полимера. Погрешно би било, исто тако, не указати на значај компјутерских техника, које применом различитих модела и софтвера, као што су QSAR, RAMPA, ANN и слично, помогли хемичарима да "скроје" високоактивне и високоселективне катализаторе. Ове компјутерске методе истовремено су знатно допринели и скраћивању пута и времена у фармацеутским истраживањима. Треба бити свестан такође за мањи допринос савременог биоинжењеринга за "скрајње" ензима жељених биокаталитичких својстава.

Истраживања у фармацеутској индустрији су изузетно скупи. Цена открића и развој новог молекуларног ентитета (NMEs, new molecular entities), као активног састојка неког лека, процењена је на 1,778 милијарди

US\$. У ову цену нису урачунати режијски трошкови, као ни плате запослених у истраживачком и развојном нентру корпорације. Ови додатни трошкови наведену цену лека би повећали још за око 20-30%^[11]. Упоређивања ради слободан сам навести GDP Републике Србије. Према подацима добијених са веб сајта ова вредност за прошлу годину била је планирана на 48,56 милијарди US\$^[40].

ЗАХВАЛНИЦА

Аутор се захваљује за свесрдну помоћ Проф. др Анталу Тунглеру, научном саветнику Центра за енергетска истраживања Мађарске академије наука, Будимпешта, Мађарска.

ЛИТЕРАТУРА

1. O.P. Perumal, A. Haywood, B. Glass, P.C.-L. Ho, *Pharmacokinetics and biopharmaceutics*, in: MCQs in Pharmaceutical Science and Technology, Pharmaceutical Press, London, UK, pp. 41-86, 2011.
2. M. Poša, A. Pilipović, M. Lalić, J. Popović, *Talanta*, 83 (2011) 1634-1642.
3. K. Nikolic, S. Filipic, D. Agbaba, *Current Computer Aided Drug Design*, 8 (4) (2012) 296-308.
4. B.D. Markovic, S.M. Vladimirov, O.A. Cudina, J.V. Odovic, K.D. Karljikovic-Rajic, *Molecules* 17, (2012) 480-491.
5. A. Malenović, B. Jančić-Stojanović, N. Kostić, D. Ivanović, M. Medenica, *Chromatographia*, 73, (2011) 993-998.
6. H. Hirai, N. Toshima, *Polymer attached catalysts*, pp.87-140, in: Tailored metal catalysts - Catalysts by Metal Complexes, pp. 348, Editor Y. Iwasawa, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, 1986.
7. A. Kotschy, G. Timári, *Heterocycles from Transition Metal Catalysis: Formation and Functionalization (Catalysis by Metal Complexes)*, pp. 212, Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2005.
8. M.L. Crawley, B.M. Trost, *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: An Industrial Perspective*, pp.376, John Wiley & Sons, Verlag GmbH, Germany, 2012.
9. S.V. Taylor, K.U. Walter, P. Kast, D. Hilvert, *Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS) U S A*, 98 (19) (2001) 10596-10601.
10. C.A. Busacca, D.R. Fandrick, J.J. Song, C.H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* 353 (2011) 1825 - 1864.
11. S. M. Paul, D.S. Mytelka, C.T. Dunwiddie, C.C. Persinger, B.H. Munos, S.R. Lindborg, A.L. Schacht, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 9 (3) (2010) 203-214.
12. W. Cabri, *Rend. Fis. Acc. Lincei.*, 9 (18) (2007) 271-280.
13. D.R. Palleros, *Experimental Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, str. 494, 2000.
14. N.P. Trišović, G.S. Ušćumlić, S.D. Petrović, *Hem. ind.* 63 (1) (2009) 17-31.
15. N. Banjac, N. Trišović, N. Valentić, G. Ušćumlić, S. Petrović, *Hem. ind.* 65 (4) (2011) 439-453.
16. A. Tungler, T. Tarnai, L. Hegedűs, K. Fodor, T. Máthé, *Platinum Metals Rev.*, 42 (3) (1998) 108-115.
17. P. Putanov, E. Kiš, L. Fekete and E. Dingova, 8 (13 & 14) (1989) 1867-1869.
18. A. Tungler, T. Máthé, Z. Bende, J. Petró, *Appl. Catal.*, 19 (2) (1985) 365-374.
19. A. Tungler, T. Máthé, J. Petró, T. Tarnai, *Appl. Catal. A*, 79 (2) (1991) 161-165.
20. B.R. Jagirdar, *Resonance*, 4 (9) (1999) 63-81.
21. Ж. Чековић, *Хемијски преглед*, 43 (3) (2002) 57-60.
22. A. Tungler, G. Fogassy, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 173 (1-2) (2001) 231-247.
23. A. Tungler, E. Sipos, V. Hada, *Current Organic Chemistry*, 10 (13) (2006) 1569-1583.
24. N. Gyórfy, A. Tungler, M. Fodor, *J. Catal.*, 270 (1) (2010) 2-8.

25. W. Tang, X. Zhang, Chem. Rev. 103 (2003) 3029-3069.
26. R.E. Gawley, J. Org. Chem., 71 (2006) 2411-2416.
27. J. Levin, BILN 2061: HCV protease inhibitor, American Association for the Study of Liver Diseases, 2003 Conference, Boston, MA, Oct. 24-28, 2003.
28. M. Reiser, H. Hinrichsen, Y. Benhamou, H.W. Reesink, H. Wedemeyer, C. Avendano, N. Riba, C.L. Yong, G. Nehmiz, G.G. Steinmann, Hepatology, 41 (4) (2005) 832-5.
29. http://en.wikipedia.org/wiki/Olefin_metathesis Retrieved, February 12, 2013.
30. J.-M. Becht, O. Meyer, G. Helmchen, Synthesis, 18 (2003) 2805-2810.
31. P. J. Harrington, E. Lodewijk, Organic Process Research & Development, 1 (1997) 72-76.
32. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, J. Org. Chem., 39, (12) (1974) 1615-1621.
33. M. Fodor, A. Tungler, Magyar Kémiai Folyóirat - Összefoglaló közlemények, 113 (4) (2007) 131-138.
34. H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, Org. Lett., 8 (23) (2006) 5239-5242.
35. B. Đ. Božić, N. P. Trišović, N.V. Valentić, G. S. Ušćumlić, S. D. Petrović, Hem. Ind. 65 (5) (2011) 551-562.
36. C. K. Savile, J. M. Janey, E. C. Mundorff, J.C. Moore, S. Tam, W.R. Jarvis, J. C. Colbeck, A. Krebber, F. J. Fleitz, J. Brands, P.N. Devine, G.W. Huisman, G.J. Hughes, Science, 329 (5989) (2010) 305-309.
37. S.K. Ma, J. Gruber, C. Davis, L. Newman, D. Gray, A. Wang, J. Grate, G.W. Huisman, R. A. Sheldon, Green Chem., 12 (2010) 81-86.
38. L. Lagacé, P.W. White, C. Bousquet, N. Dansereau, F. Dô, M. Llinas-Brunet, M. Marquis, M.-J. Massariol, R. Maurice, C. Spickler, D. Thibeault, I. Triki, S. Zhao, G. Kukolj, Antimicrob Agents Chemother, 56 (1) (2012) 569-572.
39. M. Llinàs-Brunet, M.D. Bailey, N. Goudreau, P.K. Bhardwaj, J. Bordeleau, M. Bös, Y. Bousquet, M.G. Cordingley, J. Duan, P. Forgone, M. Garneau, E. Ghio, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, S.H. Kawai, J. Naud, M.-A. Poupart, P. W. White, J. Med. Chem., 53 (17) (2010) 6466-6476.
40. http://en.wikipedia.org/wiki/Economy_of_Serbia, Retrieved, February 12, 2013.

Abstract

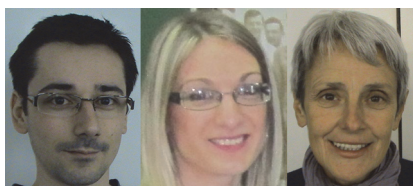
CATALYSIS IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Ernő E. KISS, University of Novi Sad, Faculty of Technology, Novi Sad, R. Serbia

Catalysis is present in the pharmaceutical industry for more than a century. With the development of catalysis more and more complex catalysts have been applied in the pharmaceutical industry, ranging from the classic acid-base catalysts to the most complex catalysts used today for the synthesis of different drugs with chiral structure. The author emphasizes the importance of the synthesis of these drugs, used for treatment of very serious diseases, as Parkinson's disease, breast cancer, AIDS, etc. The paper highlights the complexity of the synthesis of the appropriate enantiomers, effective for the treatment of the patients. The work is exposed in the light of achievements in the field of chemistry and catalysis concerning the Nobel prizes awarded in the first decade of the third millennium (years 2001, 2005 and 2010). The paper consists of three main chapters. The first chapter presents the catalysts based on transition metals (rhodium, palladium and ruthenium catalysts with sandwich structure) used in asymmetric hydrogenation, addition, metathesis and cross-coupling reactions. In the second part the paper a brief overview of organic catalysts and their importance in the pharmaceutical industry is provided, while the third chapter gives several examples of the application of enzymes and modified enzymes. The most important/basic chemical reactions, type of the used catalyst and the commercial name of the synthesized drugs obtained in these reactions are presented in three tables, as well as the consulted literature, which provide more details regarding the problems described in the tables.



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Игор М. МАТИЈАШЕВИЋ, асистент Хемијски факултет Универзитета у Београду, igormat@chem.bg.ac.rs
Ивана Д. ЈЕРЕМИЋ, проф. хемије у Основној школи „Петар Тасић“ у Лешници, Лозница, jeremicivana86@gmail.com
Јасминка Н. КОРОЛИЈА, научни сарадник Хемијски факултет Универзитета у Београду, korolija@chem.bg.ac.rs

ОПРЕМЉЕНОСТ ОСНОВНИХ ШКОЛА ЗА НАСТАВУ ХЕМИЈЕ У ЛОЗНИЦИ

УВОД

Резултати у раду произашли су из истраживања чији је циљ сагледавање материјално-техничких услова за реализацију наставе хемије у основним школама. Истраживање је од значаја с обзиром на то да не постоји један систематски начин праћења у којој мери су школе опремљене наставним средствима и опремом за овај наставни предмет. У овом раду је дат преглед

затеченог стања у неколико основних школа на територији општине Лозница.

ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Због сложености природних наука, садржаји наставних предмета којима су оне обухваћене, ученицима су тешки за учење и разумевање. Један од битних услова за успешну реализацију наставе природних наука је очигледност наставе. Остваривање очигледности

у настави хемије захтева разноврсна наставна средства као и посебно опремљен простор (кабинет). Наставна средства су сва материјална средства за остваривање наставних захтева, која наставнику служе за успешно обликовање и извођење образовног и васпитног процеса [1]. Са позиције данашње педагошке теорије говори се о два схватања педагошке функције наставних средстава [2]: (1) према првом схватању главна улога наставних средстава је ограничена на прву етапу процеса сазнавања (учења) – на чулном опажању; (2) према другом схватању наставна средства морају бити извор сазнања и ослонац за мисаону прераду чулних података и развијање мишљења. Из угла наставе хемије значајене су обе функције, посебно на почетку учења хемије у седмом разреду јер се већ тада супстанце и њене промене разматрају на макро, субмикро и симболичком нивоу [3,4].

Претраживање домаће литературе дало је увид у рад у којем се говори и о опремљености основних школа [5]. Остојић и сарадници су испитивали стање опремљености основних школа у Нишавском округу. Њихов закључак је да су :

«...школе у Нишавском округу за реализацију предмета општекултурног, друштвено-економског, природно-математичког и изборног подручја рада опремљене у просеку 35-70% према важећим нормативима» (стр. 254).

Аутори су даље навели да «огромно шаренило» постоји и у опремљености кабинета, па је тако опремљеност кабинета за хемију била између 20 и 90 %. У раду нису дати подаци о томе са чим су школе опремљене као ни методологија како су утврђени изнети подаци. Свеукупно гледано, постоји податак, од пре десет година, да око 55% основних школа није имало кабинете и да око 40% школа није имало никаква наставна средства [6].

У настави хемије нека често примењивана наставна средства обухватају узорке супстанци, моделе атома, молекула, кристалних решетки, макете, шеме, дијаграме, графиконе, таблице, портрете научника, видео записе, анимације, симулације итд. Међутим, за овај наставни предмет од нарочитог су значаја хемикалије, лабораторијско посуђе и инструменти који су неопходни за учење уз помоћ огледа.

Опремљеност кабинета опремом и наставним средствима дефинисана је *Правилником о нормативима школског простора, опреме и наставних средстава у основном образовању и васпитању* (у даљем тексту *Правилник*; [7]). Нормативима се утиче на изједначавање просторно-материјалних услова у школама и на њихово рационално побољшање. Прописани нормативи одређују минимум средстава које школе треба да обезбеде. У постојећем *Правилнику* наведено је да се настава хемије изводи у специјализованој учионици која треба да има радну и припремну просторију. Документом су предвиђена различита опрема и наставна средства која су класификована у следеће групе: визуелна (укупно 44 ставке), апарати и инструменти (10), лабораторијски прибор (34), лабораторијско стакло (54), хемикалије (100) и стручна литература (5). најпотребнијих средстава и њихове дидактичке им-

Испуњавање захтева предвиђених *Правилником* подразумева значајна финансијска средства. Међутим, садашње финансирање образовања у Србији омогућава само пуко одржавање система и не постоји могућност било каквог озбиљног развоја [8]. Смањење учешћа државе у финансирању образовања довело је до лошег стања школске инфраструктуре и немогућности адекватног опремања школа дидактичко-методичким средствима и опремом за рад [9]. Из тог разлога неопходно је установити са којим наставним средствима располажу школе.

МЕТОДОЛОГИЈА

Истраживање је изведено у циљу сакупљања информација о опремљености лозничких основних школа за наставу хемије. Лозница има 14 основних школа; од тога, четири су градске, а десет је сеоских школа [10]. Међутим, треба нагласити да је број школских објеката значајно већи јер многе школе имају истурена одељења која нису била део истраживања. Број основних школа на територији града чини 1.2% броја школа у Републици Србији, а исти проценат односи се и на број одељења, број ученика и број ученика који су завршили основну школу [11]. Истраживање је урађено у седам градских и сеоских школа. Узорак школа је пригодан. Ради заштите идентитета, називи школа неће бити помињани. Истраживање је изведено у априлу и мају 2012. године. Директори школа и наставници хемије дали су своју сагласност за истраживање, након што им је упућена молба. Истраживање је урађено на начин да је направљен списак већине средстава која су затечена у радној и/или припремној просторији. Наиме у неким школама, због небриге у одржавању радног и припремног простора није било могуће пописати сав прибор, посуђе и хемикалије. Неки аспекти затеченог стања су фотографисани.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

У току последњих двадесет година, четири пута је мењан наставни програм за основне школе, док све време важи *Правилник* из 1990. године. Зато је питање која наставна средства из тог *Правилника* треба данас да буду обезбеђена у школама. Осим тога, технички напредак учинио је да одређене ставке у *Правилнику* постану излишне. На пример, *правилником* је предвиђен графоскоп. Напретком информатичких технологија, постојање графоскопа постало је излишно па се на овом и сличним примерима може видети да нормативи нису савремени и да их је потребно прилагодити садашњим потребама наставе. То се посебно односи на рачунаре и образовне програме. Подучавање хемије је значајно отежано када не постоји могућност да се кроз анимације, симулације и друге мултимедијалне приступе учењу, ученицима укаже на релације између субмикроскопског, макроскопског и симболичког аспекта хемије [4]. Због тога, у овом раду нећемо се бавити упоређивањем реалног стања са прописаним, иако ћемо се позивати на *Правилник*. Изношење резултата и дискусија биће усмерени на анализу заступљености пликације.

Према *Правилнику*, школе би требало да имају специјализовану учионицу за реализацију наставе хемије која обухвата радну и припремну просторију. Од седам основних школа, пет школа испуњавају услов док две школе не испуњавају и у њима се настава одвија у учионицама опште намене. Димензије просторија радне и припремне, иако су *Правилником* одређене, нису измерене, па у том смислу не може се рећи да ли је постојеће стање у сагласности са прописаним. Међутим, и школе које поседују радне просторије, не задовољавају услове у погледу опреме прописане *Правилником*. На пример, ниједна школа нема дигестор, апарат за гашење пожара, приручну апотеку за прву помоћ.

Један од основних закључака је да не постоји значајна разлика, у погледу опремљености за наставу хемије, између градских и сеоских школа које су биле обухваћене истраживањем. Уколико постоје разлике у опремљености, оне вероватно нису последица недостатка материјалних средстава, већ начина руковођења школом. На пример, у једној сеоској школи, за разлику од преостале две, приметно је да се набављају нове хемикалије. С друге стране, једна од четири градске школе не располаже ни најосновнијим хемикалијама, лабораторијским посуђем и прибором. Имајући у виду да је узорак пригодан, овај закључак се не може са сигурношћу генерализовати на све основне школе у Лозници.

Следећи закључак је да постоји велика различитост у опремљености кабинета хемије наставним средствима. За потребе приказивања у овом раду, наставна

средства су груписана у следеће групе: визуелна учила, апарати и инструменти, хемикалије, лабораторијско посуђе^{а)} и прибор.

Заступљеност визуелних учила (табела 1) није задовољавајућа, посебно са аспекта постојања модела атома, молекула, кристалних решетки и фотографија научника. За моделе су неопходна значајна новчана средства, па и не изненађује што су заступљени у само две школе. Међутим, зачуђује да само у једној школи постоје слике научника. Учење хемије подразумева и учење о научницима који су допринели њеном развоју, стога фотографије научника имају велики образовни значај. У једној школи не постоје ни најосновнија наставна средства која су набројана у табели 1. Таква средства, иако се могу купити, могу се направити и/или сакупити. Заправо, активности у којима би ученици правили наставна средства наведена у табели 1. биле би вид „креативног“ учења.

Заступљеност апарата и инструмената (табела 2) такође није задовољавајућа. Приметан је недостатак вага и термометара. Само једна школа је снабдевена са вагом (електричном и механичком) као и са термометром. Застарелост *Правилника* види се и на овом примеру, јер је за очекивати да у данашње време школе буду опремљене електричном вагом, а не само механичком техничком вагом, примарно из разлога уштеде времена при њиховој примени. Међутим, механичка вага има велики дидактички значај са аспекта упознавања младих са историјским аспектима развоја инструмената. Због тога би вероватно, будућим *правилником*, требало предвидети оба типа ваги. Што се тиче

Табела 1. Упоредивање заступљености неколико визуелних учила у седам основних школа

Визуелна учила	Основне школе						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Периодни систем елемената	+	+	+	+	+	+	-
Шеме и/или графикони и/или таблице	+	+	+	+	+	+	-
Збирке узорака метала и/или руда и/или минерала	-	+	+	+	-	+	-
Модели	-	+	-	+	-	-	-
Слике научника	+	-	-	-	-	-	-

Табела 2. Упоредивање заступљености апарата и мерних инструмената у седам основних школа

Апарати и инструменти	Основне школе						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Шпиритусна лампа	-	+	+	+	+	-	-
Електрична вага	-	-	-	+	-	-	-
Механичка техничка вага са гарнитуром тегова	-	-	-	+	-	-	-
Прибор за показивање проводљивости*	-	-	-	+	-	-	-
Кипов апарат	-	-	+	-	-	-	-
Хофманов апарат за електролизу	-	+	-	-	-	-	-
Термометар	-	-	-	+	-	-	-

* Израдили ученици

^{а)} У *Правилнику* се говори о лабораторијском стаклу, али у овом раду користиће се термин лабораторијско посуђе како би се, поред предмета од стакла, обухватили и предмети од порцулана.

термометара, у данашње време је неприхватљиво опремати школе са живиним термометрима [12]. Као извор топлоте у школској пракси, шпиритусне лампе су веома погодне и требало би их обезбедити. У овом моменту четири школе их поседују. Добро је и што у три школе постоји већи број шпиритусних лампи. Употреба овог грејног тела у великој мери задовољава наставу хемије у основној школи. У односу на друга грејна тела у хемијским лабораторијама (Бунзенов пламеник), шпиритусне лампе су погодније за самостални рад ученика. Од других апарата у једној школи постоји Кипов апарат за добијање гасова, а у другој Хофманов апарат за електролизу.

У школама је идентификовано 128 супстанци. Правилност у опремању хемикалијама не постоји (табела 3). Евидентно је да је мањи број супстанци (13) заједнички свим школама. Ове супстанце су базичне за наставу хемије. Међутим, и многе друге хемикалије су потребне, па је недопустиво да их нема. На пример, сумпор, натријум-хидрогенкарбонат, калцијум-карбонат и сирћетну киселину немају две школе; јод и олово немају три школе; калцијум-оксид и глукозу немају четири школе; фруктозу, метанол и ацетон нема пет шко-

ла; етанол и глицерол нема шест школа. Приметно је да пет школа поседује живу. Међутим, опасност која произилази од неправилног чувања и руковања овом хемикалијом је велика, па се њена употреба не препоручије у школама [12]. Прегледом материјалних услова за реализацију наставе хемије установљено је да у свакој школи постоје супстанце које се не могу идентификовати. У неким школама њихов проценат се креће и до 20% (у једној школи идентификоване су 54 супстанце, док 10 није, а у другој су идентификоване 83 супстанце док 18 није). Ове чињенице указују на неажурност наставника. Чини се да наставници не воде евиденцију о времену када су набављене нове хемикалије, када су паковања отворена, у којој количини их још има и слично. Заправо, у већини школа је запажено да се хемикалије, лабораторијско посуђе и прибор не одржавају према прописима (слика 1).

За лабораторијско посуђе и прибор приказивање резултата и дискусија су неминовно другачији, јер је већина набројаних примерака различитих „димензија“. На пример, лабораторијске чаше могу бити од 5 до 1000 ml и више. За наставу потребне су и чаше малих запремина (од 5, 10 или 100 ml), посебно када се инди-

Табела 3. Упоредивање броја заједничких хемикалија у шест основних школа (Напомена: Седма школа није имала хемикалије)

Број школа	Број Хемикалија	Примери хемикалија
Једна	41	антимон, амонијум-карбонат, амонијум-сулфат, амонијум-хлорат, арсен (III) – оксид, атропин-сулфат, баријум-карбонат, боракс, бромоводонична киселина, гвожђе (III)-оксид, гвожђе (II)-сулфид, гликол, диетилетар, етанол, етил-ацетат, жива (II)-оксид (жути), жива (II)-хлорид, калијум-хидрогенкарбонат, калијум-бромат, калијум-сулфат, калијум-хромат, калај(II)-хлорид –дихидрат, калцијум-нитрат-тетрахидрат, калцијум-хлорид- дихидрат, лимунска киселина-монохидрат, мравља киселина, натријум, натријум-карбонат-декахидрат, натријум-оксалат, натријум-сулфид, оксална киселина-дихидрат, олово (II)-оксид (жути), петролетар, салицилна киселина, стеаринска киселина, стронцијум-хлорид-хексахидрат, угљеник(IV)-сулфид, угљентетрахлорид, целулоза, цинк-оксид, цинк-хлорид (анхидровани)
Две	24	алуминијум-сулфат-хексадекахидрат, амонијум-дихромат, амонијум-нитрат, ацетон, бакар (прах), бензоева киселина, бром, винска киселина, гвожђе (II)-сулфат-хептахидрат, дестилована вода, калијум-тиоцијанат, калијум-фероцијанид-трихидрат, калцијум-хидроксид, калцијум-хлорид (анхидровани), метанол, натријум-пероксид, натријум-силикат, натријум-сулфат-декахидрат, натријум-тиосулфат-пентахидрат, олово (II)-ацетат-трихидрат, силицијум(IV)-оксид, фосфорна киселина, фруктоза, шпиритус
Три	20	борна киселина, водоник-пероксид, глицерол, глукоза (анхидрована), глукоза-монохидрат, гвожђе (III)-хлорид-хексахидрат, калијум-хлорид, калијум-хлорат, калијум-нитрат, калијум-натријум-тартарат-тетрахидрат, калцијум-карбид, калцијум-оксид, магнезијум-сулфат-хептахидрат, нафталин, натријум-сулфат (анхидровани), олово (II,IV)–оксид, олово (II)–нитрат, стипса, фенол, цинк-сулфат-хептахидрат
Четири	16	активни угаљ, азотна киселина, алуминијум (прах), баријум-хидроксид –октахидрат, бензин (медицински), жива, јод, калијум-дихромат, калијум-јодид, метилоранж, натријум-карбонат (анхидровани), натријум-ацетат (анхидровани), олово (грануле), уреа, фенолфталеин, фосфор (црвени)
Пет	14	баријум-хлорид-дихидрат, гвожђе (прах и/или опилци), жива (II)-оксид (црвени), калцијум-карбонат, калијум-бромид, калијум-хидроксид, манган(IV)-оксид, магнезијум (трака и/или прах), натријум-ацетат-трихидрат, натријум-хидрогенкарбонат, натријум-нитрат, сирћетна киселина, сумпор (прах), формалдехид
Шест	13	амонијак, амонијум-хлорид, бакар (II)-оксид, бакар (II)-сулфат-пентахидрат, калијум-перманганат, натријум-хидроксид, натријум-хлорид, сахароза, скроб, сребро-нитрат, сумпорна киселина, хлороводонична киселина, цинк (грануле и/или прах)



Слика 1. Неадекватно одржавање лабораторијског прибора, посуђа и хемикалија

видуално ради, али и чаше великих запремина (од нпр. 600 ml) када се примењује метода показивања. Због тога набројано посуђе и знак „+“ у табели 4 не указује да ли су школе опремљене са оптималним бројем примерака. На пример, у једној школи укупно је избројано само осам епрувета. Непојмљиво је да се било какав озбиљан индивидуални рад може изводити са осам епрувета. То даље значи да ученици из те школе неће стећи ни најосновнију вештину као што је рад са епруветом. Слично се може рећи и за остале ставке приказане у табели 4.

Закључак је да и у школама које имају нешто од лабораторијског посуђа и прибора, њихов број није довољан за индивидуалан и индивидуализирани облик рада.

Све наведено показује да у већини школа, које су биле обухваћене овим истраживањем, не постоје у довољној мери лабораторијска опрема и друга наставна средства, која су наставнику неопходна за остваривање образовних исхода који су предвиђени стандардима.

ЗАКЉУЧАК

Циљ истраживања, чији су резултати презентовани у овом раду, је стицање сазнања о томе у којој мери постоји материјална потпора за реализовање наставе хемије у седам градских и сеоских лозничких основних школа на почетку 21. века. Главни закључци могу се сажети у следећих пет тврдњи:

- 1) Није утврђено да постоји битна разлика у опремљености опремом и наставним средствима између четири градске и три сеоске основне школе;
- 2) Нормативи су застарели и требало би направити нове;
- 3) Немају све школе радну и припремну просторију као ни потребну опрему;
- 4) Школе су различито опремљене, при чему се у неким школама опрема и наставна средства не одржавају на одговарајући начин;
- 5) Извесна наставна средства слабо су заступљена у школама. Средства која постоје у школама нису заступљена у броју који би био потребан.

Табела 4. Упоредивање заступљености лабораторијског посуђа и прибора у седам основних школа.

Лабораторијско посуђе и прибор	Основне школе						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Епрувете (16x160 mm)	+	+	+	+	+	+	-
Сахатна стакла различитих величина	+	+	+	+	+	+	-
Стаклени левак	+	+	+	+	+	+	-
Лабораторијске чаше (различитих запремина)	+	+	+	+	+	+	-
Порцелански аван са тучком	+	+	+	+	+	-	-
Мензура (различитих запремина)	+	+	-	+	+	+	-
Статив	+	+	+	+	+	+	-
Четкица за прање епрувета	+	+	+	+	+	+	-
Штипаљка за епрувете	+	+	+	+	+	+	-
Прстен за левак за цеђење	+	-	+	+	+	-	-
Сталак за епрувете (различитих капацитета)	+	+	+	+	+	+	-
Филтер папир	-	+	-	+	+	+	-
Муф	-	-	-	-	+	-	-
Боца са шлифованим запушачем за течности, беле	-	+	+	+	+	+	-
Боца са шлифованим запушачем за течности, мрке	-	+	+	+	+	+	-
Шприц боца	-	-	+	+	+	-	-
Стаклени штапић	-	+	+	+	+	+	-
Пнеуматска када	-	+	-	+	+	-	-

Слична будућа истраживања, требало би да допринесу прављењу новог правилника о нормативима школског простора, опреме и наставних средстава, којим ће се регулисати потребе наставе/учења хемије у наредном периоду.

Захвалница: Рад је настао као резултат истраживања на научном пројекту Теорија и пракса науке у друштву: мултидисциплинарне, образовне и међугенерациске перспективе (бр. 179048) који финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трнавац, Н. и Ђорђевић, Ј. (2010): *Педагоџија* (12. издање), Научна КМД, Београд.
2. Станковић, З. (2003): Педагошка функција наставних средстава, *Педагошка стварност*, 49(9-10), стр. 735-744.
3. Johnstone, A. H. (1982): Macro- and micro-chemistry, *School Science Review*, 64, pp. 377-379.
4. Russell, J. W., Kozma, R. B., Jonse, T., Wykoff, J., Marx, N., and Davis, J (1997): Use of simultaneous-synchronized macroscopic, microscopic and symbolic representations to enhance the teaching and learning of chemical concepts, *Journal of Chemical Education*, 74(3), pp. 330-335.
5. Остојић, М., Видојковић-Илић, М., Светозаревић, Б., Димитријевић, Ј., Петровић, М. и Стаменковић, З. (2000): Опремљеност основних школа у функцији унапређивања васпитно-образовног рада, *Педагоџија*, 38(3-4), стр. 253-258.
6. Ивић, И. и сар. (2001): *Свеобухватна анализа стања у образовању у СРЈ*, УНИЦЕФ, Београд.
7. Службени гласник СР Србије - Просветни гласник (1990): Правилник о нормативима школског простора, опреме и наставних средстава за основну школу, XXXIX, бр. 4.
8. Национални просветни савет (2011): *Образовање у Србији: како до бољих резултата. Правци развоја и*

унапређивања квалитета предшколског, основног, општег средњег и уметничког образовања и васпитања 2010-2020, Београд.

9. Хебиб, Е. и Спасеновић, В. (2011): Школски систем Србије - стање и правци развоја, *Педагоџија*, 66(3), стр. 373-383.
10. <http://www.mpn.gov.rs/sajt/ustanove-sko-le.php#spisak>
11. http://www.loznica.rs/OpstinaLoznica-Osnovne-%C5%A1kole_119_
12. U.S. Consumer Product Safety Commission and National Institute for Occupational Safety and Health (2006): *School Chemistry Laboratory Safety Guide*.

Abstract

CHEMISTRY INSTRUCTION EQUIPMENT IN ELEMENTARY SCHOOLS IN LOZNICA

Igor M. MATIJAŠEVIĆ, Faculty of Chemistry – University of Belgrade

Ivana D. JEREMIĆ, Primary school „Petar Tasić“ in Lešnica - Loznica

Jasminka N. KOROLIJA, Faculty of Chemistry – University of Belgrade

One of the requirements for quality instruction in chemistry is undoubtedly the lab equipment and supplies. This is the main reason why it is crucial to have an overview of the fiscal-technical circumstances in which chemistry instruction is conducted in elementary and secondary schools. This research paper presents findings regarding chemistry equipment in seven elementary schools in the Loznica district. The data collected show the following: 1) there is no difference in chemistry equipment regarding rural and urban schools, 2) the equipment of schools is not homogeneous; 3) in general, school equipment is inadequate. This kind of research is valid for two reasons. First, there is no comprehensive and systematic overview of the availability of teaching resources in schools, and second, it is important to establish a new Statute to regulate school space, equipment, and teaching resources, particularly since the current Statute was enacted in 1990.



БЕЛЕШКЕ



Ивана АНТОНИЈЕВИЋ, Хемијски факултет, Београд (Електронска пошта: ivana.antonijevic89@gmail.com)

ПОЗИТРОН- ЗАТО ШТО СМО ПОЗИТИВНИ!

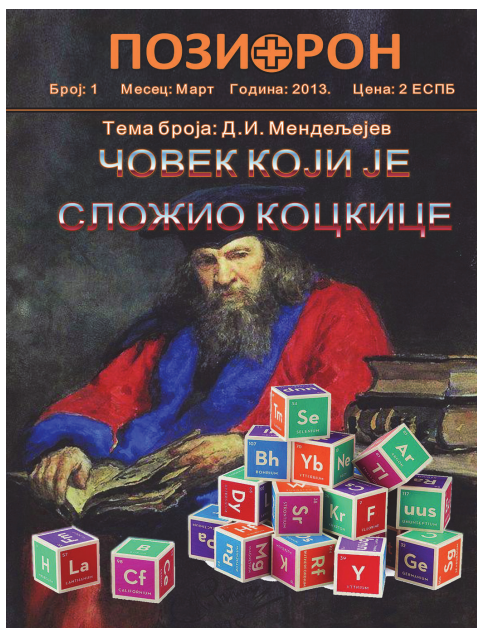
Од марта ове године студенти Хемијског факултета имају свој студентски часопис - ПОЗИТРОН. Првенствени циљ овог часописа је да својим садржајем упуту на акције студената, рад Студентског парламента Хемијског факултета, културна дешавања, али и студентски живот уопште. Наиме, у Позитрону се могу пронаћи правовремене и проверене информације које се односе на актуелне услове студирања као и информације о различитим стипендијама, наградама, научно-популарним предавањима и конференцијама које су од

великог значаја за даље усавршавање јер доприносе побољшању образовања младих људи. Поред информативних, срж Позитрона чине и интересантни едукативни текстови везани за област природних наука као и чланци посвећени актуелним и популарним темама, историји хемије али и разне друге занимљивости.

Тим Позитрона чини група ентузијаста окупљених око исте идеје са жељом да активно учествују у студентском животу. Часопис припремају чланови редакције: Ивана Антонијевић (Главни и одговорни уред-

ник), Милош Козић (Заменик уредника), Александар Салим, Тијана Величковић и Филип Стевановић. Поред сталних чланова редакције у уређивању часописа учествују и бројни сарадници који својим идејама употпуњују сваки нови број. Часопис излази периодично и бесплатан је. Доступан је у електронском облику на сајту Хемијског факултета на страници о студентским организацијама (chem.bg.ac.rs/studorg/) као и на веб-страници <http://sites.google.com/site/positronhf/> у pdf формату, одакле се лако може преузети. Захваљујући студентима Хемијског факултета који су прави заљубљеници у новинарство, али аматери у овом послу, као и одличном промовисању часописа, добили смо бројне похвале и честитке.

Концепција часописа заснована је на сталним рубрикама међу којима су Студентски живот, Еко угао,



Да ли сте знали?, Хемија данас, Интервју, Где изаћи? (за хемичаре) и Тема броја. Наравно, у плану је и увођење нових рубрика које ће обухватати разноврсне теме из области науке.

Часопис Позитрон је намењен студентима, професорима, средњошколцима, али и свим љубитељима хемије којима желимо да на занимљив начин приближимо ову интересантну науку. Овим путем позивам све оне који желе да допринесу изгледу и квалитету часописа. Радо ћемо одговорити на сва питања и дати додатна појашњења путем електронске поште (positronhf@gmail.com). Свака похвала, сугестија или критика је добродошла. Шалјите нам своје предлоге и тек-

стове и на тај начин помозите да часопис заживи, а ми ћемо се потрудити да он дуго траје.



ВЕСТИ ИЗ СХД

ДАНА 10. 6. 2013. ОСНОВНА ШКОЛА У ГУЧИ ДОБИЛА ЈЕ ИМЕ „АКАДЕМИК МИЛЕНКО ШУШИЋ“.

Миленко Шушић рођен је 1925 у Гучи, где је завршио основну школу. Затим се уписао у чачанску гимназију, а након тога на Хемијску групу Филозофског факултета у Београду. Дипломирао је 1950, а докторирао 1955. године пред комисијом коју су чинили професори Павле Савић, Панга Тутунђић, Вукић Мићовић, Ђорђе Стефановић и Михаило Марковић. Након краћег рада у својству асистента на матичном Факултету, прешао је у Институт “Борис Кидрич” у Винчи. Године 1956. изабран је за доцента на Катедри за физичку хемију Природно-математичког факултета у Београду. У Заводу, касније Институту, па на Факултету за физичку хемију остао је до одласка у пензију. Ванредни професор постао је 1962, а у звање редовног професора изабран је 1970. године. Професор Шушић био је један од иницијатора оснивања Института за хемију технологију и металургију (ИХТМ); на челу Одељења за општу и физичку хемију ове институције налазио се од почетка, 1961, до 1978. го-



дине. Био је члан Иницијативног одбора за оснивање Друштва физикохемичара Србије и његов председник од оснивања 1989. до 1995. године, када је изабран за почасног председника. Био је члан Српског хемијског друштва, Међународног електрохемијског друштва (ISE) и Интернационалног удружења за зеолите (IZA).

Више од тридесет година (1974 – 2006.) био је угледни члан Српске академије наука и уметности (САНУ), од 1974 као дописни, а од 1985 до 2006. као редовни члан.

Миленко Шушић је наследио је професора Павла Савића и у Институту Винча и на месту Управника Завода / Института за физичку хемију Природно-математичког факултета у Београду. Наследио је и његову научну проблематику – рад је почео у области хемије уранијума и продуката његове фисије. Класичну хемијску анализу заменио је поларографским истраживањем комплекса ових елемената. Нова метода мотивисала је рад на новим систе-



мима: јоноизмењивачина, зеолитима, растопима соли. Нови системи захтевали су увођење још модернијих техника: екстракције, кондуктометрије, гасне хроматографије, нуклеарне магнетне резонанције ... Оне су омогућиле истраживање сорпционих процеса, суперјонских проводника, стакластих/аморфних материјала, технолошки важних метала и специјаних легура, апсорбера водоника, у широкој области температура и притисака.

Увео је праксу да се научни резултати објављују првенствено у врхунским светским часописима, али је налазио време и да објављује чланке у домаћим стручним часописима. Тако су његова научна достигнућа постала део светске научне баштине, а његово знање је налазило пут и до оних који су тек почињали да се баве

науком. Објавио је, сам или са сарадницима, око 500 радова у међународним и домаћим научним часописима и зборницима научних конференција. Резултати академика Шушића цитирани су неколико стотина пута у радовима других истраживача. Регистровао је неколико патената.

Миленко Шушић је руководио низом научних пројеката Републичке заједнице науке, ИХТМ-а и САНУ. Велики број његових сарадника постали су успешни истраживачи и угледни универзитетски наставници. Остварио је интензивну сарадњу са члановима низа научних институција у Земљи и иностранству.

У наставу Физичке хемије увео је низ нових, првенствено електрохемијских, курсева. Написао је и превео уџбенике који се и данас користе на

многим факултетима Београдског и других универзитета. Имао је преко 120 дипломаца, звање магистра под његовим менторством стекло је око 20 постдипломаца, а степен доктора наука 25 кандидата.

Миленко Шушић је добитник низа признања и награда: Октобарске награде града Београда (1966), Ордена рада са црвеном заставом (1980), Ордена заслуга за народ са златном звездом (1988), као и већег броја повеља, захвалница и плакета научних организација, научних друштава и факултета.

Био је велики научник, а остао једноставан човек. Његов неприкосновени ауторитет почивао је на темељима знања, дела и људских врлина.

Миљенко Перић

Попштовани,

У складу са Правилником о наградама и признањима (<http://www.shd.org.rs> Одељак - Документа), Српско хемијско друштво овим путем објављује

КОНКУРС ЗА НАГРАДЕ И ПРИЗНАЊА У 2013. ГОДИНИ.

Предлоге кандидата за почасне и заслужне чланове, почасне чланове из иностранства, почасног председника Друштва, са потребним образложењима, треба насловити на Комисију за јавна признања СХД и доставити најкасније до 30. септембра 2013. г. у електронској форми и у штампаном облику на адресу Друштва.

Предлоге кандидата за Медаље Друштва, са потребним образложењима, треба насловити на Жири за медаље СХД и доставити најкасније до 15. октобра 2013. године у електронској форми и у штампаном облику на адресу Друштва.

Молимо Вас да своје предлоге доставите у складу са Правилником о наградама и јавним признањима и у назначеном року.

Скрећемо Вам пажњу да предлози који не буду поднети у складу са Правилником и до наведеног рока, неће бити разматрани од стране Комисије и Жирија.

За све додатне информације, молимо обратите се Канцеларији Друштва.

Срдачан поздрав,
Вера Ступљанин