

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 55

број 2
април

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

Volume 55
NUMBER 2
(April)

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 2014. 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](http://RatkovicDesign.com)
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Живадин Д. БУГАРЧИЋ, Ана РИЛАК
Ana RILAK, Živadin D. BUGARČIĆ
ИНТЕРАКЦИЈЕ КОМПЛЕКСА МЕТАЛА ПЛАТИНСКЕ ГРУПЕ
СА БИОМОЛЕКУЛИМА. ПРИМЕНА И ЗНАЧАЈ У МЕДИЦИНИ.
*INTERACTION OF PLATINUM GROUP METAL COMPLEXES
WITH BIOMOLECULES. APPLICATION AND IMPORTANCE IN
MEDICINE.* 30

Миљан БИГОВИЋ
Miljan BIGOVIĆ
АЛКЕНИ У ОРГАНОМЕТАЛНОЈ ХЕМИЈИ: МАЛИ МОЛЕКУЛИ
НА ВЕЛИКИМ ЗАДАЦИМА
*ALKENES IN ORGANOMETALLIC CHEMISTRY: SMALL
MOLECULES ON IMPORTANT MISSION* 37

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ

Јасна АДАМОВ, Слободан ГАЏУРИЋ, Ивана ИВАНЧЕВ
ТУМБАС, Татјана ЂАКОВИЋ СЕКУЛИЋ, Божо ДАЛМАЦИЈА,
Иван ГРЖЕТИЋ, Милан АНТОНИЈЕВИЋ
*J. ADAMOVIĆ, S. GADŽURIĆ, I. IVANČEV TUMBAS, T. ĐAKOVIĆ
SEKULIĆ, B. DALMACIJA, I. GRŽETIĆ, M. ANTONIJEVIĆ*
ПРЕПОРУКЕ ЗА ДЕФИНИСАЊЕ ЦИЉЕВА СТУДИЈСКИХ
ПРОГРАМА И ИСХОДА УЧЕЊА У ХЕМИЈИ
*RECOMMENDATIONS FOR DEFINITION OF STUDY GOALS AND
LEARNING OUTCOMES IN CHEMISTRY* 47

ВЕСТИ ИЗ СХД

In Memoriam
Академик ПАУЛА ПУТАНОВ (1925-2014) 55



УВОДНИК

Истраживања у области бионеорганске и медицинске хемије су веома интензивна последњих деценија. Познато је да неки метали, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn и Mo, али и неметали, B, Si, Se, F и I, имају веома значајну улогу у биолошким системима, односно у животу. Такође, веома значајну улогу у медицини имају и комплекси јона прелазних метала. Неки комплекси се користе у дијагностичке, а други у терапеутске сврхе као лекови. Данас се велики број комплекса јона прелазних метала користи у лечењу различитих болести (канцера, артритиса). О свим овим једињењима наћи ћете у чланку *"Интирације комплекса метала илајинске групе са биомолекулима. Примена и значај у медицини"* који су за Хемијски преглед написали **Живадин Д. Бугарчић** и **Ана Рилак**. Текст је настао из предавања које је Живадин Д. Бугарчић одржао на свечаној скупштини Српског хемијског друштва 4. 12. 2013. године, као лауреат награде Српског хемијског друштва за трајан и изузетан допринос науци 2012. год. у области Неорганске хемије. Још једном му честитамо на награди и захваљујемо на интересантном тексту. .

* * *

Координацијом неке групе (тзв. лиганда) за јон прелазног метала долази до значајних промена у активности тих метала, па се тако могу остварити многе синтетичке трансформације које су у класичној органској хемији незамисливе. Снага хемије прелазних метала огледа се у могућности подешавања реактивности органских супстрата са скоро неограниченим бројем комбинација лиганда и метала. Особине лиганда имају пресудан утицај на природу насталих реактивних честица и диктирају ток саме реакције, тако да је суптилним променама особина лиганда могуће постићи значајно повећање реактивности насталих врста. Алкени су једињења која су одавно позната и чије проучавање, развој реакција и употреба теку упоредо са развојем саме органске хемије. Алкени су свеприсутни и у реакцијама катализованим комплексима прелазних метала. Док је утицај природе прелазног метала и лиганда релативно добро разјашњен, ефекти алкена нису били предмет интересовања све до момента када је доказан њихов велики утицај на ток и исход реакције. Комплекси прелазних метала са алкенима су познати готово 200 година. Везивање металног центра за угљеникове атоме двоструке везе има за последицу повећање дужине саме везе као и померање водоникових атома ван равни двоструке везе и даље од металног центра. О свему овом можете прочитати у чланку *"Алкени у органохеталној хемији: Мали молекули на великим задацима"* аутора **Миљана Биговића** (са Природно-математичког факултета Универзитета Црне Горе).

* * *

Од потписивања Болоњске декларације 1999. године, у овај процес се укључило 45 земаља Европе. У Србији је примена Болоњског процеса званично започела 2005. године на свим високошколским установама. Болоњски процес има за циљ креирање јединственог европског система универзитетске наставе и истраживања, уз исто-

времено признавање и задржавање разноликости националних специфичности. На тај начин се ствара флексибилнији и ефикаснији систем високог образовања Европе, који треба да буде конкуритиван на светском тржишту знања. Укључивање у Болоњски процес подразумева значајне измене у начину на који универзитети и факултети функционишу. Нови начин рада на факултетима захтева другачију усмереност студија, не само на оно што наставник ради, већ на процес учења, тј. шта студенти у току наставе раде. У ту сврху морају се дефинисати неопходна знања и умења, компетенција које се стичу на одређеним програмима.. У оквиру Темпус пројекта „Модернизација последипломских студија хемије и сродних области“ који је реализован на универзитетима у Новом Саду, Београду, Нишу и Крагујевцу и ВТШ Ужице у сарадњи са пет универзитета из ЕУ, развијени су заједнички референтни образовни стандарди за студијске програме хемије и сродних дисциплина. **Јасна Адамов, Слободан Гаџурић, Ивана Иванчев Тумбас, Тајјана Ђаковић Секулић, Божо Далмација** (сви са Природно-математичког факултета у Новом Саду), **Иван Гржетић**, Хемијски факултет Универзитета у Београду и **Милан Антонијевић** (University of Greenwich - School of Science, Енглеска) у чланку под насловом *"Препоруке за дефинисање циљева студијских програма и исхода учења у хемији"* дали су препоруке за дефинисање циљева, сврхе, компетенције студената, као и исходе учења студијских програма у области хемије или појединих предмета у курикулуму који су дефинисани у складу са Болоњским процесом. Посебно су наглашене разлике између циљева и исхода и илустроване су примерима са основних и мастер академских студија хемије. Дате су препоруке за писање и правилно дефинисање и мапирање исхода као ефикасне стратегије за усаглашавање и интегрисање резултата учења у оквиру једног студијског програма. Ово је веома користан прилог, с обзиром да су се и у процесу новог циклуса акредитације факултета многа од ових питања поново постављала.

* * *

Тужна вест једа је 24. јануара 2014. преминула академик Паула Путанов.

У рубрици *Вести из СХД* наћи ћете и срдчан поздрав - писмо Вере Ступљанин из Канцеларије СХД - са инструкцијама о чланарни. На унутрашњој задњој корици овог броја *Хемијског прегледа* објављујемо програм Априлских дана, који ће бити одржани 22. и 23. Априла, традиционално на Хемијском факултету у Београду. Надамо се да ће и ови Априлски дани бити лепа прилика да учесници скупа освеже и унапреде своја знања из хемије, међусобно размене знања и искуства, али, не мање важно, нађу времена за дружења која су драгоцен део свих професионалних скупова. Позивамо све заинтересоване да е прикључе и активно учествују у овој веома важној годишњој активности Српског хемијског друштва.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Живадин Д. БУГАРЧИЋ, Ана РИЛАК, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, Р.О. Вох 60, 34000 Крагујевац, Србија. (e-mail: bugarcic@kg.ac.rs, anarilak@kg.ac.rs)

ИНТЕРАКЦИЈЕ КОМПЛЕКСА МЕТАЛА ПЛАТИНСКЕ ГРУПЕ СА БИМОЛЕКУЛИМА. ПРИМЕНА И ЗНАЧАЈ У МЕДИЦИНИ.^{а)}

Живадин Д. Буџарчић је професор Неорганске хемије у Институту за хемију, Природно-математичкој факултету у Крагујевцу. Хемију је, на истом факултету, учио 1973. год., а дипломирао 1978. год. За асистента-приправника изабран је 1979. год. Магистрирао је 1984. год., а докторирао 1989. год. У току израде докторске дисертације, од 1987. до 1989. год., борао је на Универзитету у Лунду, Лунд, Шведска. Мениор докторске дисертације био је Проф. др Ларс Ивар Елдинг (Lars Ivar Elding). На истом Универзитету провео је годину дана на последодиторским студијама, 1990/91. За доцента на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, изабран је 1990. год. У току 1996/97. год. провео је 7 месеци на другом последодиторским студијама на Универзитету у Венецији, Италија, у групи Проф. др Луџа Катталинија (Lucio Cattalini). За ванредног професора изабран је 1997. год. У току 1998, 2000, 2001, 2004, 2005, 2006, 2007 и 2008. год., борао је као истраживач у групи Проф. др Руди ван Елдика (Rudi van Eldik) на Универзитету Ерланген-Нирнберг, Ерланген, Немачка, у периодима од 2 до 3 месеца. За редовног професора изабран је 2003. год. Као доцент професор дорао је и предавао је 6 месеци 2002. год., на Универзитету Ерланген-Нирнберг, Немачка и 7 месеци, 2003. год., на Универзитету у Барселони, Шпанија. Проф. др Живадин Д. Буџарчић до сада је објавио 90 радова у реферираним научним часописима. На домаћим и страним конференцијама има 87 саопштења и 10 стручних радова. Био је мениор 5 одбрањених докторских дисертација, 5 магистарских теза и једног специјалистичког рада. Сада, под његовим руководством, 5 младих истраживача раде своје докторске дисертације. Био је, а и сада је руководио пројекта из основних истраживања који се финансира преко Министарства. Такође био је руководио и 3 међународна пројекта. Објавио је два поглавља у књигама на енглеском језику, један помоћни уџбеник на српском и 2 практикума за студенте хемије. По позиву је одржао 10 предавања на страним универзитетима, а

на међународним конференцијама одржао је 7 пленарних и секцијских предавања.

Ана Рилак је студент докторских студија на Хемији, Природно-математичкој факултету у Крагујевцу, смер Неорганска хемија. Докторску дисертацију ради из области комплекса Ru(II). Провела је годину дана на Универзитету у Трсту, Италија, у групи проф. Енца Алесија (Enzo Alessio). До сада је објавила 3 рада у реферираним научним часописима и има 5 саопштења на научним конференцијама.

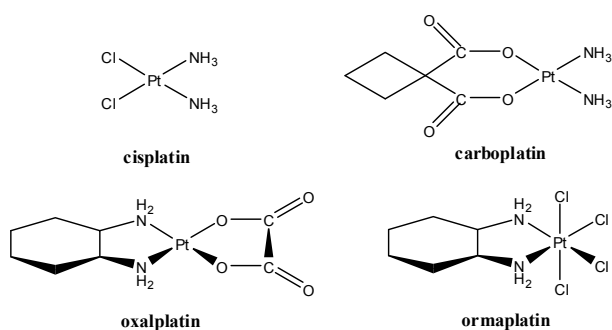
УВОД

Последњих деценија истраживања у области био-неорганске и медицинске хемије су веома интензивна. Познато је да неки метали: V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn и Mo, али и неметали: B, Si, Se, F и I имају веома значајну улогу у биолошким системима, односно у животу. Такође, веома значајну улогу у медицини имају и комплекси јона прелазних метала. Неки комплекси се користе у дијагностичке сврхе, а други у терапеутске као лекови. Данас се велики број комплекса јона прелазних метала користи у лечењу различитих болести (канцера, артритиса, дијабетеса, Алцхајмерове болести, итд.).¹

ПЛАТИНА

Истраживања у области примене комплексних једињења у медицини започела су открићем антитуморских карактеристика комплекса *цис*-диаминдихлоридоплатина(II), *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], *цис*платина.² Данас је *цис*платина у рутинској употреби као лек у хемотерапији широм света. Поред великог броја синтетисаних комплекса платине свега неколико њих је ушло у медицинску употребу, а већина се још увек налази у претклиничким испитивањима.³ На Слици 1. представљени су комплекси платине који се користе у хемотерапији.

^{а)} Овај текст је настао из предавања које је Живадин Д. Буџарчић одржао на свечаној скупштини Српског хемијског друштва, 4. 12. 2013. године. Повод за предавање била је додела проф. Буџарчићу награде Српског хемијског друштва за трајан и изузетан допринос науци, 2012. год. у области Неорганске хемије. Текст је прилагођен часопису и знатно је скраћен у односу на предавање.



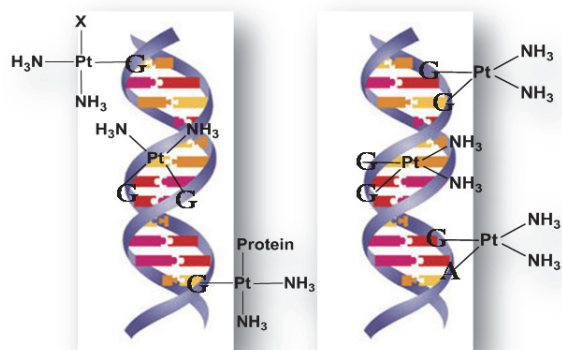
Слика 1. Структурне формуле комплекса платине који се налазе у клиничкој употреби.

Антигуморка активност комплекса платине објашњава се њиховом интеракцијом, односно координавањем платине за молекула ДНК и то првенствено за генетску ДНК која се налази у нуклеусу, док је веза са митохондријалном ДНК мање одговорна за ову активност.⁴ Када комплекс платине доспе до молекула ДНК, могућности за координацију су различите. Координавање комплекса, цисплатине, за ДНК се првенствено дешава преко N7 атома гуанина, док је мање заступљено везивање за N7 и N1 атоме аденина или N3 атом цитозина.⁵ Главни производ, уједно и производ који је одговоран за антигуморску активност цисплатине, је 1,2-(GpG) где се платина координује за N7 атом из два молекула гуанина који се налазе на супротним спиралама ДНК (Слика 2). Овај производ се налази и у највећем приносу, приближно 65%. Око 25% заступљена је веза типа 1,2-(ApG), тј. веза са N7 из аденина и N7 из гуанина смештених на супротним ланцима ДНК. Остали начини везивања (монофункционално везивање комплекса, везе типа 1,3-(GpG), везе преко гуанозина смештених на истом ланцу молекула ДНК) су мање заступљени. На Слици 2. приказани су различити начини координавања цисплатине за молекула ДНК.³

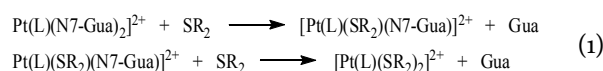
Поред ДНК у ћелији се налазе и други биомолекули који такође могу да реагују са комплексима платине.⁶ Посебно велики афинитет комплекси платине показују према биомолекулима који садрже сумпор, тиолима и тиоетрима. Наиме, платина(II) као „мека” киселина гради врло стабилна једињења са сумпор донорима, који су „меке” базе. Настала једињења су одговорна за појаву токсичних ефеката (нефротоксичност, неуротоксичност, резистентност, кардиотоксичност, ототоксичност, итд.). Концентрација тиола, глутатиона (GSH) и L-цистеина, у интрацелуларној течности је око 10 mM и већи део комплекса платине(II) бива координан за сумпор из биомолекула пре него што и дође до молекула ДНК.^{3,5}

Координавање комплекса платине за сумпор из тиоегра и грађење производа Pt-S(тиоегар) је кинетички фаворизован процес, али је веза Pt-N7 из молекула ДНК термодинамички стабилнија. Односно, N7 атом из гуанина или 5'-GMP може да супституише молекула тиоегра из насталог једињења Pt-S(тиоегар) и тако направи производ који је одговоран за антигуморску активност (Слика 3.).⁷ Ово је било познато и многи експериментални подаци су то потврдили. Међутим, није

било познато за колико је веза Pt-N7(гуанин) стабилнија од везе Pt-S(тиоегар). Први резултат је наш, а добијен је ДФТ израчунавањима (једначина 1.), где је L = (NH₃)₂, en или dach.⁸



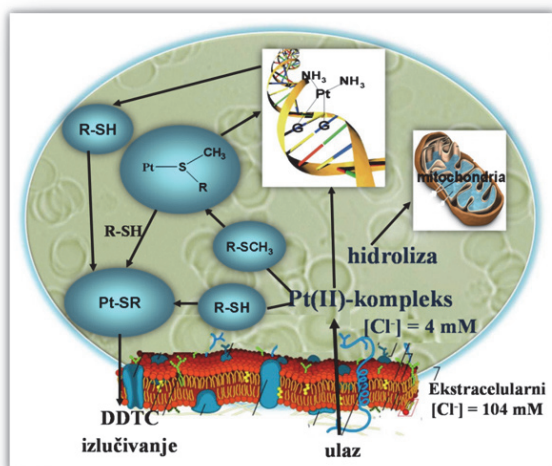
Слика 2. Начини координавања цисплатине за ДНК.



За све изучаване комплексе веза са гуанином, Pt-N7(Gua) је стабилнија од везе Pt-S(тиоегар). За прву реакцију за 31 до 33 kcal/mol, а за другу за 32 до 34 kcal/mol. Добијени резултати су врло важни и потврђују хипотезу да су једињења Pt-S(тиоегар) интермедијери који допремају комплекс платине до ДНК.⁶

Веза Pt-S(тиоегар) може се раскинути и у присуству тиола, тј. тиол супституише тиоегар, при чему настаје веома стабилна веза Pt-S(тиол). Такође, може доћи и до директног везивања платине за сумпор из молекула тиола, а настала Pt-S(тиол) веза је јако стабилна и тешко раскидива. Једињења типа Pt-S(тиол) одговорна су за појаву токсичних ефеката комплекса платине у хемотерапији. За раскидање Pt-S(тиол) везе и излучивање платине из организма пацијената користе се једињења позната као „заштитни агенси”, а то су једињења која садрже сумпор и која су врло јаки нуклеофили (диетилдитиокарбамат, тиоуреа, тиосулфат, глутатион, L-цистеин, биотин, итд.).^{3,4,7}

За испитивање реакција са биомолекулима користили смо различите монофункционалне и бифункционалне комплексе платине(II), динуклеарне комплексе платине(II) и комплексе платине(IV). Као бидентатне и тридентатне (инертне) лиганде користили смо терпиридин (terpy), диетилентриамин (dien), етилендиамин (en), бипиридин (bipy), 1,2-диаминоциклохексан (dach) и S-метил-L-цистеин (SMC).^{7,9} Супституциони процеси изучавани су са сумпор- и азот-донорским биомолекулима. За изучавање ових реакција користили смо различите експерименталне методе као што су: UV-Vis и stopped-flow спектрофотометрија, ¹H NMR спектроскопија, потенциометријска метода, течна хроматографија при високом притиску (HPLC), MALDI-TOF масена спектрометрија и рендгенско-структурна анализа. Одређиване су константе брзина, активациони параметри, механизам, као и структура

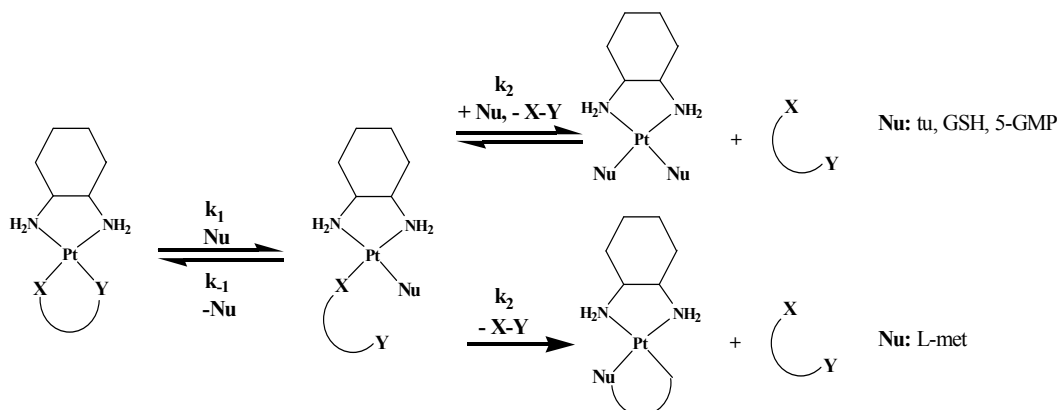


Слика 3. Унутарћелијски процеси приликом примене антитуморских агенаса на бази платине.

награђених финалних производа. Приликом испитивања конкурентних реакција $[\text{PtCl}(\text{dach})]^+$ комплекса са мешом L-метионина и 5'-GMP, утврђено је да прво долази до формирања $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{S-meth})]^{2+}$ комплекса који се временом, трансформише у термодинамички

стабилнији $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{N7-GMP})]^{2+}$ комплекс. Потврђено је, такође, да N7-везивни лиганд (5'-GMP) може да супституише тиоетар (L-метионин) из комплекса Pt-S(L-Met) при чему настаје Pt-N7 комплекс. Међутим, 5'-GMP не може да супституише тиол из Pt-S(GSH) комплекса.^{7,9}

На брзину супституционих реакција у великој мери утиче и природа хелатних лиганда координованих у PtII(dach)(X-Y) комплексима (X-Y = O-O, циклобутан-1,1-дикарбоксилат (cbdca²⁻); N-O, L-глицин (L-Gly); S-N, L-метионин (L-Met)). Сходно томе испитивали смо супституционе реакције поменутих мононуклеарних комплекса са нуклеофилима тиоуреом (Tu), глутатионом (GSH), L-метионином (L-Met) и гуанозин-5'-монофосфатом (5'-GMP) помоћу UV-Vis спектрофотометрије и ¹H NMR спектроскопије.¹⁰ При реакцији $[\text{Pt}(\text{dach})(\text{cbdca})]$ и $[\text{Pt}(\text{dach})(\text{L-Gly})]^+$ комплекса са L-метионином у првом реакционом ступњу долази до раскидања хелатног прстена односно Pt-Y везе и координовања L-метионина преко сумпора из тиоетарске групе (Шема 1.). У другом реакционом кораку долази до раскидања Pt-X везе при чему се формира S-N хелат, односно шесточлани прстен између платине(II), азота из аминок групе и сумпора из тиоетарске групе L-метионина.



Шема 1. Процеси супституције PtII(dach)X-Y комплекса са нуклеофилима (X-Y: O-O (cbdca²⁻), N-O (L-Gly), S-N (L-Met); Nu: Tu, GSH, L-Met, 5'-GMP).

На основу експерименталних података које смо добили праћењем супституционих реакција одговарајућих комплекса платине(II) са Tu, GSH и 5'-GMP може се закључити да постоје два реакциона ступња. Први реакциони ступањ је отварање хелатног прстена и формирање 1:1 комплекса, а други је ослобађање хелатног лиганда и формирање 1:2 комплекса (Шема 1.). Ред реактивности изучаваних комплекса за први реакциони ступањ је: Pt(L-Gly) > Pt(L-Met) > Pt(cbdca). Комплекси $[\text{Pt}(\text{cbdca})(\text{X-Y})]$ и $[\text{Pt}(\text{L-Met})(\text{X-Y})]$ садрже шесточлани X-Y (O-O; S-N) прстен, а $[\text{Pt}(\text{L-Gly})(\text{N-O})]$ петочлани N-O (L-глицин) прстен.

Супституционе реакције са 5'-GMP одигравају се у два реакциона корака и за разлику од супституционих процеса са L-Met, у којима се други реакциони ступањ односи на затварање прстена и формирање S-N хелата, у реакцијама са 5'-GMP други реакциони ступањ је

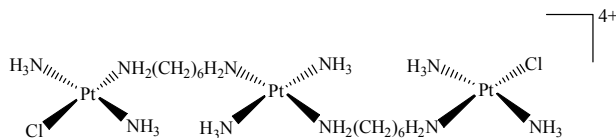
супституција X-Y хелата са другим молекулом 5'-GMP при чему настаје 1:2 комплекс, $[\text{Pt}(\text{dach})(\text{N7-GMP})_2]$.

У реакцији Pt(L-Gly) комплекса са L-Met, Pt-N веза се теже раскида у односу на Pt-O везу у Pt(cbdca) комплексу. Такође, долази и до повратне реакције, односно до поновног координовања L-глицина и формирања N-O хелата. При реакцији Pt(L-Gly) комплекса са 5'-GMP добијају се слични резултати. Око 7% од укупне концентрације 5'-GMP формира 1:2 комплекс при чему се овај однос не мења ни након месец дана.

Последњих година истраживања смо усмерили ка синтези, карактеризацији и испитивању механизма супституционих реакција динуклеарних комплекса платине(II), као и испитивању реакција комплекса платине(IV).

Разлог великог интересовања за изучавање полинуклеарних комплекса платине је њихова способност да са молекулом ДНК формирају производе који се

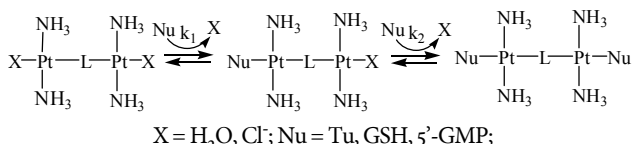
структурно разликују од оних које формирају цисплатина и слични комплекси. Тринуклеарни комплекс $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\{\mu\text{-trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2)_2\}](\text{NO}_3)_4$ BBR3464 (Слика 4.) се нашао на другој фази клиничког испитивања.



Слика 4. Структурна формула тринуклеарног комплекса BBR3464.

У оквиру наших истраживања испитивали смо супституционе реакције динуклеарних $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-пиразин})](\text{ClO}_4)_2$ (**Pt1**), $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-4,4'-бипиридин})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{DMF}$ (**Pt2**) и $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-1,2-дис(4-пиридил)етан})](\text{ClO}_4)_2$ (**Pt3**) комплекса са Tu, GSH и 5'-GMP помоћу UV-Vis спектрофотометрије и $^1\text{H NMR}$ спектроскопије као и супституционе реакције аналогних диаква комплексних јона.¹¹

Супституционе реакције динуклеарних комплекса платине(II) са биолошки значајним нуклеофилима (Шема 2.) одвијају се у два узастопна корака. Први корак подразумева супституцију једног од лабилних (хлоридо или аква) лиганда из координационе сфере полазног комплекса. У другом кораку се врши супституција још једног од лабилних лиганда из координационе сфере динуклеарног комплекса. Процес је окарактерисан двама константама брзине: константом k_1 , која представља константу брзине реакције другог реда за први корак супституције, и константом k_2 , која представља константу брзине реакције другог реда за други корак супституције.



X = H₂O, Cl⁻; Nu = Tu, GSH, 5'-GMP;

L = пиразин, 4,4'-бипиридин, 1,2-дис(4-пиридил)етан

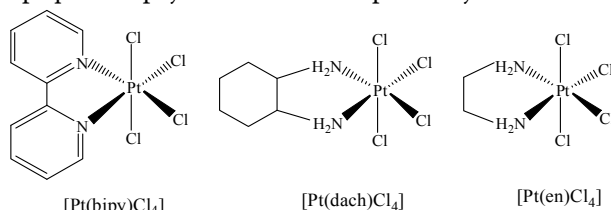
Шема 2. Механизам супституције динуклеарних комплекса платине(II) са Tu, GSH, 5'-GMP.

Негативне вредности за промену ентропије активирања (ΔS^\ddagger) указују на асоцијативни тип механизма супституције.

Комплекси платине(IV) имају велики потенцијал као анти туморски агенси, у смислу високе активности, ниске токсичности и повећаног опсега деловања, али и смањене резистентности. Постоје два метаболичка пута за платина(IV) комплексе. Први пут представља директну интеракцију са молекулом ДНК у језгру, док други пут описује редукцију комплекса до одговарајућег платина(II) комплекса, која се одвија у присуству редукционих агенаса као што су: GSH, L-Cys, аскорбинска киселина (витамин Ц), итд. После редукције комплекса платине(IV) у платина(II), реакција ком-

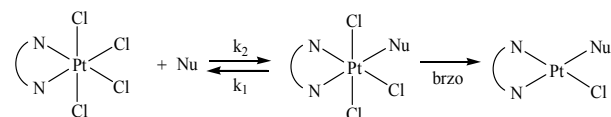
плекса се одвија на већ описан начин за комплексе платине(II).

Испитивали смо супституционе реакције $[\text{Pt}(\text{bipy})\text{Cl}_4]$, $[\text{Pt}(\text{dach})\text{Cl}_4]$ и $[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_4]$ комплекса (Слика 5.) са азот-донорским лигандима (5'-GMP и L-хистидин (L-His)) помоћу UV-Vis спектрофотометрије, $^1\text{H NMR}$ спектроскопије и течне хроматографије (HPLC).¹² Такође, испитивали смо и редукцију поменутих комплекса са сумпор-донорским лигандима као што су: глутатион (GSH), L-цистеин (L-Cys) и L-метионин (L-Met), помоћу UV-Vis stopped-flow спектрофотометрије и $^1\text{H NMR}$ спектроскопије.¹³



Слика 5. Структурне формуле испитиваних комплекса платине(IV).

Механизам реакције проучаваних октаедарских комплекса платине(IV) може се представити помоћу Шеме 3. У првом кораку се један од хлоридних јона из координационе сфере полазног комплекса супституише улазним лигандом. Овај корак је јако спор и окарактерисан је константом брзине k_2 . Након тога следи брза реакција редуктивне елиминације.

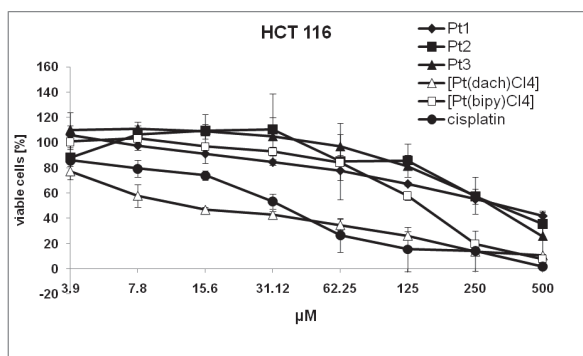


N-N = dach, en, bipy; Nu = 5'-GMP, L-His

Шема 3. Механизам супституције комплекса платине(IV) са L-His, 5'-GMP.

Редукција комплекса $[\text{Pt}(\text{bipy})\text{Cl}_4]$, $[\text{Pt}(\text{dach})\text{Cl}_4]$ и $[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_4]$ са GSH, L-Cys и L-Met изучавана је на pH = 2 (0.01 M HClO₄) и на pH = 7,2 (25 mM хепес пуфер). Редукција се одвија по механизму редуктивне елиминације при чему као финални производ настаје одговарајући комплекс платине(II) и оксидовани облик лиганда.

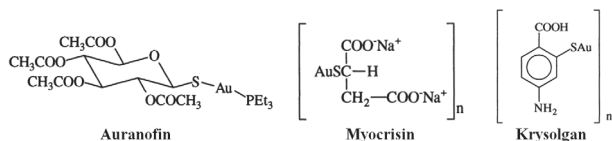
Део истраживања усмерили смо ка испитивању цитотоксичности комплекса платине(IV), $[\text{Pt}(\text{bipy})\text{Cl}_4]$, $[\text{Pt}(\text{dach})\text{Cl}_4]$ и динуклеарних комплекса платине(II) $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-пиразин})](\text{ClO}_4)_2$ (**Pt1**), $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-4,4'-бипиридин})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{DMF}$ (**Pt2**) и $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-1,2-дис(4-пиридил)етан})](\text{ClO}_4)_2$ (**Pt3**) према хуманим ћелијским линијама тумора јајника (TOV21G), дебелог црева (HCT-116) и мезенхималним матичним ћелијама добијеним из периферне крви (MSC)¹² (Слика 6.). Добити резултати су упоређивани са цитотоксичношћу цисплатине према истим ћелијским линијама. Комплекс $[\text{Pt}(\text{dach})\text{Cl}_4]$ на нижим концентрацијама испољава знатно већу цитотоксичност у односу на друге испитиване комплексе и предмет је даљих испитивања.



Слика 6. Цитотоксичност тестираних комплекса мерена помоћу МТТ теста.

ЗЛАТО

Једињења злата се дуго користе у медицини. У новије доба прва примена једињења злата у медицини заочиње након Коховог (Koch) открића 1890. године да једињење калијум-тетрацијаноаурат(III), $K[Au(CN)_4]$, спречава раст бацила туберкулозе. Форестер (Forester) је 1960. године утврдио да једињења $Au(I)$ могу да се користе за лечење реуматоидног артритиса. Неки од комплекса злата који се данас користе у медицини приказани су на Слици 7.



Слика 7. Структурне формуле неких тиолато комплекса злата(I).

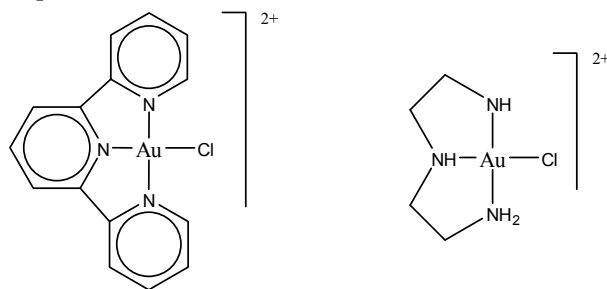
Комплекси злата(I) се дуго користе у лечењу реуматоидног артритиса, али механизам дејства ових комплекса још увек није познат. Данас се сматра да злато(I) комплекси када уђу у организам инхибирају неколико ензима и на тај начин испољавају активност. Ауранофин и други злато(I) комплекси у највећем степену инхибирају ензим TrxR (тиоредоксин-редуктазу) и он највероватније представља биолошку мету за везивање ових комплекса у организму.

Многобројна истраживања у овој области данас су усмерена на синтезу и испитивање комплекса злата који би поседовали добра анти туморска својства, већи спектар деловања и без нежељених ефеката и појаве резистенције.^{14,15}

Комплекси злата(III) су квадратно-планарни и изоелектронски, d^8 електронске конфигурације, као и комплекси платине(II).¹⁶ Нова истраживања у синтези и испитивању комплекса злата(III), као потенцијалних анти туморских лекова, започела су почетком деведесетих година. Међутим, комплекси злата(III) нису показивали довољну стабилност при физиолошким условима. Да би се побољшала стабилност комплекса уведени су азот-везивни бидентатни и тридентатни лиганди. Синтетисан је велики број нових злато(III) комплекса са полидентатним лигандима (као што су полиамини, циклами, терпиридин, фенантролин) који су

показивали већу стабилност, као и добре фармаколошке особине. Комплекси $[Au(en)_2]Cl_3$, $[Au(dien)Cl]Cl_2$, $[Au(cyclam)](ClO_4)_2Cl$, $[Au(terpy)Cl]Cl_2$ и $[Au(phen)Cl_2]Cl$ испитивани су као анти туморски агенси, како *in vitro*, тако и *in vivo*, и показали су значајну цитотоксичност на већем броју испитиваних ћелијских линија тумора.¹⁷ Механизам анти туморског дејства комплекса злата(III) још увек није у потпуности објашњен. У ћелији постоји велики број биомолекула који могу бити потенцијалне мете за координовање поменутих комплекса. Новија истраживања указују да тиоредоксин и тиоредоксин-редуктаза имају важну улогу у настанку и расту ћелија тумора. Сходно томе, инхибиција тиоредоксин-редуктазе (TrxR) била би одговорна за испољавање анти туморских ефеката.¹⁸

Са циљем утврђивања односа између структуре комплекса и њихове реактивности, испитивали смо кинетику и механизам супституционих реакција монофункционалних и бифункционалних комплекса злата(III), који у себи садрже различите инертне азот-донорске лиганде.

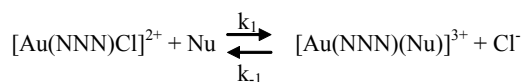


$[Au(terpy)Cl]^{2+}$

$[Au(dien)Cl]^{2+}$

Слика 8. Структурне формуле испитиваних монофункционалних злато(III) комплекса.

Супституционе реакције монофункционалних злато(III) комплекса $[Au(dien)Cl]^{2+}$ и $[Au(terpy)Cl]^{2+}$ са инозином (INO), инозин-5'-монофосфатом (5'-IMP), гуанозин-5'-монофосфатом (5'-GMP) и L-хистицином (L-His) (Слика 8.), проучавали смо UV-Vis спектрофотометријски на stopped-flow спектрофотометру у зависности од концентрације лиганда и температуре.¹⁹ Процес супституције се може приказати Шемом 4.



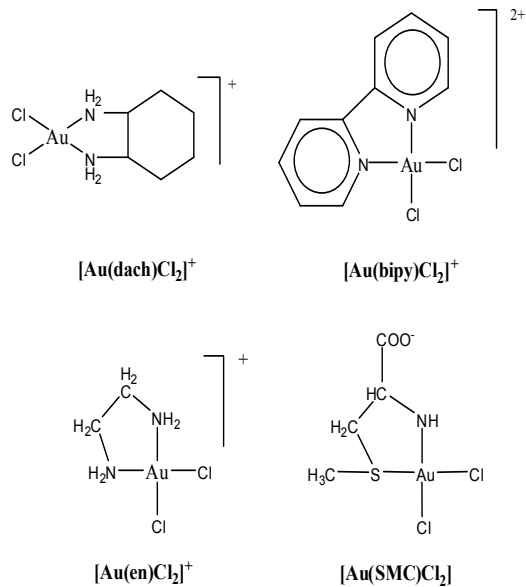
NNN = terpy, dien; Nu = 5'-GMP, 5'-IMP, Ino, L-His

Шема 4. Механизам супституције монофункционалних злато(III) комплекса.

Константа k_1 карактерише реакцију директне нуклеофилне супституције, а константа k_{-1} повратну реакцију. У реакцији испитиваних комплекса злата(III) са L-His координација се остварује преко N_3 атома имидазолног прстена, а са 5'-GMP, 5'-IMP и Ino преко N_7 атома пуринске базе.

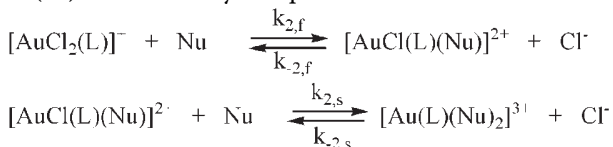
Други део наших истраживања, усмерили смо на супституционе реакције бифункционалних комплекса злата(III) са већ поменутих азот-донорским лиганди-

ма.^{19,20} Структурне формуле испитиваних комплекса злата(III) приказане су на Слици 9.



Слика 9. Структурне формуле испитиваних бифункционалних злата(III) комплекса.

Супституционе реакције ових комплекса одвијају се у два ступња, као што је приказано Шемом 5. Први корак реакције је супституција једног хлорида лиганда улазним нуклеофилом. Координација се одиграва преко N7 атома пуринске базе из молекула INO, 5'-IMP и 5'-GMP, или нападом N3 доворског атома имидазолног прстена из молекула L-His. Други корак реакције представља супституцију другог хлоридног јона из злата(III) комплекса нуклеофилом.



L = S-метил-L-цистеин, етилендиамин; Nu = 5'-IMP, 5'-GMP, Ino или L-His

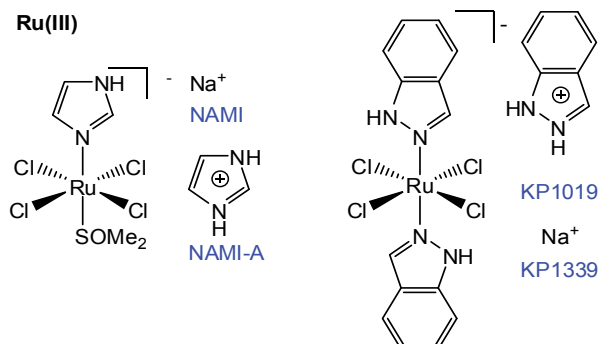
Шема 5. Механизам супституције бифункционалних комплекса злата(III).

Поред кинетичких и термодинамичких испитивања комплекса злата(III), испитивали смо и њихову цитотоксичност. Неке комплексе смо тестирали у *in vitro* условима на различитим ћелијама тумора као што су: CLL ћелије, 4T1 ћелије, A549 епитела ћелијске линије карцинома плућа и ћелије јајовода.²¹ Такође, испитивана је и *in vivo* активност комплекса злата(III) у спречавању раста тумора дојке код BALB/c миша.²² На основу добијених резултата примећено је да комплекс [Au(en)Cl₂]⁺ показује најбољу цитотоксичност како у *in vitro* тако и у *in vivo* условима, што овај комплекс чини добрим кандидатом за будућа фармаколошка испитивања.

РУТЕНИЈУМ

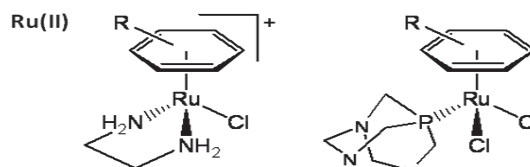
У потрази за антиканцерским агенсима који садрже неки други јон метала осим платине, као најпер-

спективнији појавили су се комплекси рутенијума.¹ Прво једињење рутенијума тестирано на антигуморску активност био је хлоро-амино комплекс, *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃], који је показао већу активност у односу на цисплатину у случају леукемије P388, али због своје слабе растворљивости у физиолошком раствору никада није имао фармаколошку примену. Истраживања антигуморских комплекса рутенијума постају интензивнија након открића антигуморске активности два анјонска рутенијум(III) комплекса са хетероцикличним базама: NAMI-A, [Him]trans-[RuCl₄(im)(dmsO-S)] (im = имидазол) синтетисан од стране Алесиове (Alessio) групе и KP1019, [Hind]trans-[RuCl₄(ind)₂] (ind = индазол) синтетисан од стране Кеplerове (Kepler) групе. (Слика 10.) Ова једињења су успешно прошла прву фазу клиничког испитивања и налазе се на другој фази испитивања.



Слика 10. Структура комплекса а) [Him]trans-[RuCl₄(im)(dmsO-S)] или NAMI-A, б) [Hind]trans-[RuCl₄(ind)₂] или KP1019.

Последњих година, истраживања су фокусирана на органометална half-sandwich рутенијум(II)-арена једињења, која поседују антигуморску активност у *in vitro*, а у неким случајевима, и у *in vivo* условима. Репрезентативни примери су једињења типа [Ru(η⁶-arene)(chel)X](PF₆)_n, где је chel = неутрални или моноанјонски хелатни лиганд типа N-N, N-O, или O-O; X = халоген, n = 1 или 0, у зависности од наелектрисања хелатног лиганда) и [Ru(η⁶-arene)X₂(pta)], где је X = Cl или X₂ = хелатни дикарбоксилат; pta = 1,3,5-triaza-7-fosfaticiklo[3.3.1.1]dekan, синтетисани од стране Садлерове (Sadler)²³ и Дајсонове (Dyson) групе.²⁴ (Слика 11.)

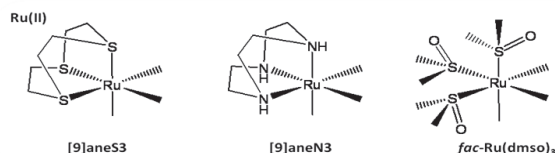


Слика 11. Органометални half-sandwich рутенијум(II) комплекси.

Активација ових комплекса укључује дисоцијацију хлоро лиганда, стварајући тако активне аква монофункционалне Ru-OH₂ метаболите, којима је примарна мета ДНК, везујући се првенствено за остатак гуанина преко N7 азотовог атома.

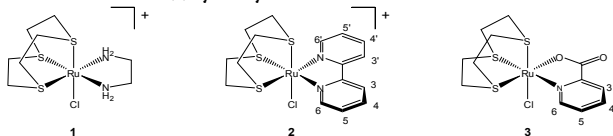
Алесио(Alessio) је заједно са својим сарадницима развио серију нових half-sandwich рутенијум(II) координационих једињења опште формуле

[Ru(fcl)(chel)X](Y)_n (Slika 12.) у коме је арена лиганд замењен неутралним face-capping лигандом (fcl), као што су 1,4,7-тригациклононан ([9]aneS₃) или 1,4,7-триаза-циклононан ([9]aneN₃), chel је неутрални или анјонски хелатни лиганд типа N-N, N-O или O-O, а X је Cl⁻ или dmsо-S и Y = CF₃SO₃, PF₆, Cl, и зависи од наелектрисања хелатног лиганда и одлазећег лиганда X.²⁵ Испитивања су показала да само комплекси [Ru([9]aneS₃)(en)Cl](PF₆) и [Ru([9]aneS₃)(dach)Cl](PF₆), показују цитотоксичност *in vivo*.

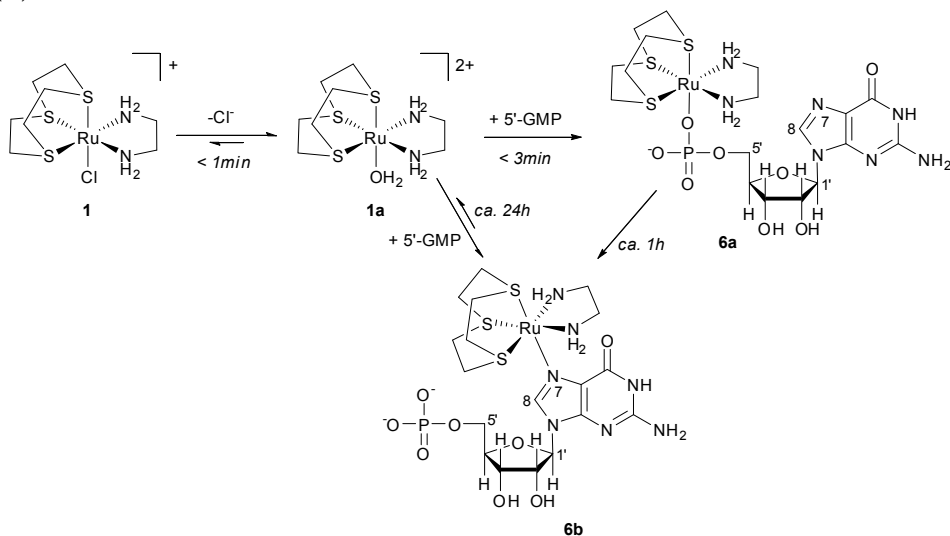


Слика 12. Half-sandwich рутенијум(II) координациона једињења.

Са циљем испитивања фактора који утичу на активност одговарајућих half-sandwich рутенијум(II) координационих једињења, укључујући константу хидролизе, координацију рутенијума за гуанин, преференцијална места везивања, додатне интеракције (на пример водонична веза између хелатног лиганда и нуклеобазе) проучавали смо интеракције три Ru(II)-[9]aneS₃ комплекса, [Ru([9]aneS₃)(en)Cl](PF₆) (1), [Ru([9]aneS₃)(bpy)Cl](PF₆) (2) и [Ru([9]aneS₃)(pic)Cl] (3), са дериватима гуанина као што су 9-метилгуанин (9MeG), гуанозин (Guo) и гуанозин-5'-монофосфат (5'-GMP)²⁶ (Слика 13.). Такође, још један од циљева овог истраживања био је утврдити како природа и наелектрисање хелатног лиганда утичу на понашање ових комплекса.



Слика 13. Структурне формуле испитиваних рутенијум(II) комплекса.



Шема 6. Реакциони путеви [Ru([9]aneS₃)(en)Cl]PF₆ комплекса са 5'-GMP у воденом раствору.

Познато је да је хидролиза веома битан механизам активације антитуморских комплекса као што је цисплатина и да константа брзине реакције хидролизе игра важну улогу у антитуморској активности таквих једињења. Имајући то у виду проучавали смо реакције хидролизе и анације квалитативно помоћу ¹H NMR спектроскопије, али и квантитативно помоћу UV-Vis спектрофотометрије.

У оквиру овог истраживања поред реакција хидролизе и анације испитивали смо кинетику и механизам супституционих реакција Ru(II)-[9]aneS₃ комплекса са одговарајућим дериватима гуанина помоћу UV-Vis спектрофотометрије и ¹H NMR спектроскопије.

Добијени резултати омогућили су нам да представимо механизам реакције [Ru([9]aneS₃)(en)Cl]PF₆ комплекса са 5'-GMP у воденом раствору. 5'-GMP се координује или преко фосфорне групе (у току неколико минута), градећи интермедијер, или преко N7 азотовог атома пуринске базе (током неколико сати) градећи главни производ Ru-N7-GMP, Шема 6.

Истраживања су показала да се испитивани комплекси координују селективно за 9MeG, Guo и 5'-GMP преко N7 азотовог атома градећи само један монофункционални производ Ru-(N7)DNA, као и да је ова координација додатно стабилизована интрамолекулском водоничном везом између карбонилног O6 кисеониковог атома и једне NH групе етилендиамина.

ЗАКЉУЧАК

Резултати који су представљени у овом раду доприносе бољем разумевању механизма супституционих реакција комплекса платине, злата и рутенијума са биолошки значајним лигандима. Ова истраживања су веома важна за даље дизајнирање нових фармаколошких агенаса, као и за откриће нових алтернативних путева у лечењу тумора. На основу добијених резултата неки од комплекса платине, злата и рутенијума представљају добре кандидате за будућа фармаколошка испитивања.

Abstract

INTERACTION OF PLATINUM GROUP METAL COMPLEXES WITH BIOMOLECULES. APPLICATION AND IMPORTANCE IN MEDICINE.

Ana Rilak, Živadın D. Bugarčić, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

The interactions of metal ions with biologically relevant molecules are very important not only from the fundamental, but also from the biological and medical point of view. It can be anticipated that the study of the interaction of platinum, gold and ruthenium complexes with biologically relevant molecules will contribute to the understanding of their mechanism of action and to the establishment of new pharmaceutical applications and innovative treatment procedures for cancer. The general goal of this investigation is to correlate kinetic, thermodynamic and structural properties of selected complexes in their interaction with biologically relevant molecules.

ЛИТЕРАТУРА

1. a) S. Dhar and S. J. Lippard, in *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, ed. E. Alessio, Wiley-VCH, Weinheim, 2011, pp. 79.
b) I. Bratsos, T. Gianferrara, E. Alessio, C. G. Hartinger, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, in *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, ed. E. Alessio, Wiley-VCH, Weinheim, 2011, pp. 151.
2. a) B. Rosenberg and L. V. Camp, *Nature*, 1965, **205**, 698-699; b) B. Rosenberg, L. V. Camp, J. E. Trosko and V. H. Mansour, *Nature*, 1969, **222**, 385-386.
3. M. A. Jakupec, M. Galanski and B. K. Keppler, *Rev. Phys. Biochem. Pharm.*, 2003, **146**, 1-54.
4. A. Fuertes, C. Alonso and J. M. Perez, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 645-662.
5. B. Lippert in *Cisplatin, Chemistry and Biochemistry of Leading Antitumor Drugs*, Wiley-VCH, Zurich, 1999, pp. 183-221.
6. Ž. D. Bugarčić, J. Bogojeski, B. Petrović, S. Hochreuther and R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 12329-12345.
7. T. Soldatović and Ž. D. Bugarčić, *J. Inorg. Biochem.*, 2005, **99**, 1472-1479.
8. J. Bogojeski, Ž. D. Bugarčić, R. Puchta and R. van Eldik, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2010, 5439-5445.
9. Ž. D. Bugarčić, T. Soldatović, R. Jelić, B. Alguero and A. Grandas, *Dalton Trans.*, 2004, 3869-3877.
10. N. Summa, T. Soldatović, L. Dahlenburg, Ž. D. Bugarčić and R. van Eldik, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2007, **12**, 461-475.
11. T. Soldatović, S. Jovanović, Ž. D. Bugarčić and R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 876-884.
12. M. Arsenijević, M. Milovanović, V. Volarević, D. Čanović, N. Arsenijević, T. Soldatović, S. Jovanović and Ž. D. Bugarčić, *Transition Met. Chem.*, 2012, **37**, 481-488.
13. S. Jovanović, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić and R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 8890-8896.
14. P. C. A. Bruijninx and P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.*, 2009, **61**, 1.
15. C. Gabbiani, M. A. Cinellu, L. Maiore, L. Massai, F. Scaletti and L. Messori, *Inorg. Chim. Acta*, 2012, **393**, 115-124.
16. Z. E. Housecroft, A. G. Sharp, *Inorg. Chem.*, Essex, England, 2001, ch. 6, 19-25.
17. C. Gabbiani, A. Casina and L. Messori, *Gold Bull.*, 2007, **40**, 73-81.
18. A. Bindoli, M. P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 1692-1707.
19. A. Đeković, B. Petrović, R. Puchta, Ž. D. Bugarčić and R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 3633-3641.
20. M. Milovanović, A. Đeković, V. Volarević, B. Petrović, N. Arsenijević and Ž. D. Bugarčić, *J. Inorg. Biochem.*, 2010, **104**, 944-949.
21. M. Arsenijević, M. Milovanović, V. Volarević, A. Đeković, T. Kanjevac, N. Arsenijević, S. Đukić and Ž. D. Bugarčić, *Med. Chem.*, 2012, **8**, 2-8.
22. V. Volarević, M. Milovanović, A. Đeković, B. Petrović, N. Arsenijević and Ž. D. Bugarčić, *J. Balcan Oncology*, 2010, **15**, 768-773.
23. S. J. Dougan and P. J. Sadler, *Chimia*, 2007, **61**, 704-715.
24. W. H. Ang, A. Casini, G. Sava and P. J. Dyson, *J. Organomet. Chem.*, 2011, **696**, 989-998.
25. I. Bratsos, E. Mitri, F. Ravalico, E. Zangrando, T. Gianferrara, A. Bergamo and E. Alessio, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 7358-7371.
26. A. Rilak, I. Bratsos, E. Zangrando, J. Kljun, I. Turel, Ž. D. Bugarčić and E. Alessio, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 11608-11618.



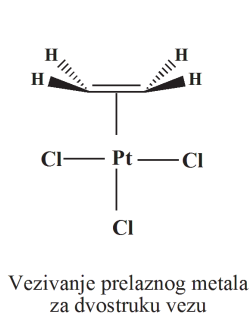
Миљан БИГОВИЋ, Природно-математички факултет Универзитета Црне Горе, Џорџа Вашингтона бб, Подгорица; Хемијски факултет Универзитета у Београду, Студентски трг 12-16, Београд, mbigovic@chem.bg.ac.rs

АЛКЕНИ У ОРГАНОМЕТАЛНОЈ ХЕМИЈИ: МАЛИ МОЛЕКУЛИ НА ВЕЛИКИМ ЗАДАЦИМА

Координацијом неке *т*рује (и \bar{z} в. ли \bar{a} нда) за јон \bar{p} релазно \bar{t} мет \bar{a} ла долази до значајних \bar{p} ромјена у његовој активност \bar{t} и, \bar{t} а се \bar{t} и \bar{a} ко мо \bar{u} ос \bar{t} варит \bar{t} и мно \bar{t} е син \bar{t} тетичке \bar{t} рансформације које су у класичној ор \bar{a} нској хемији незамисливе. Сна \bar{t} а хемије \bar{p} релазних мет \bar{a} ла о \bar{t} леда се у мо \bar{u} ћност \bar{t} и \bar{p} одешавања реактивност \bar{t} и ор \bar{a} нских молекула са скоро нео \bar{t} раниченим \bar{d} ројем комдина-

ција ли \bar{a} нада и мет \bar{a} ла. Особине ли \bar{a} нда (у \bar{p} рвом реду с \bar{t} терни и електронски фак \bar{t} тори) имају \bar{p} ресудан \bar{u} тицај на \bar{p} рироду наст \bar{a} лих реактивних чест \bar{t} ица и дик \bar{t} тирају \bar{t} лок саме реакције, \bar{t} и \bar{a} ко да је су \bar{t} и \bar{t} илним \bar{p} ромјенама осодина ли \bar{a} нада мо \bar{u} ћне \bar{u} ос \bar{t} и \bar{t} ићи значајно \bar{p} овећање реактивност \bar{t} и наст \bar{a} лих вр \bar{t} ста. Мет \bar{a} лима кат \bar{t} ализовани асимет \bar{t} рични \bar{p} роцеси \bar{p} редс \bar{t} ављају ва-

жан и врло моћан утицај за увођење стереоцентрира у органски молекул, што је један од главних задатака органске синтeze, посебно синтeze биолошки активних једињења, које су у данашњици врло учестале. Додатну ширину хемији прелазних метала даје и чињеница да је комбинацијом 21 прелазног метала са огромним бројем органских и неорганских лиганда могуће добити реакционе врсте у чијем присуству се органске реакције могу извршити за крајко вријеме и врло често са високим приносима. Комплекси прелазних метала су незаобилазни у синтези сложенијих органских молекула, при чему се најчешће додају у каталитичким количинама, а чиме се јоштиже ушtede и у времену и у хемикалијама.



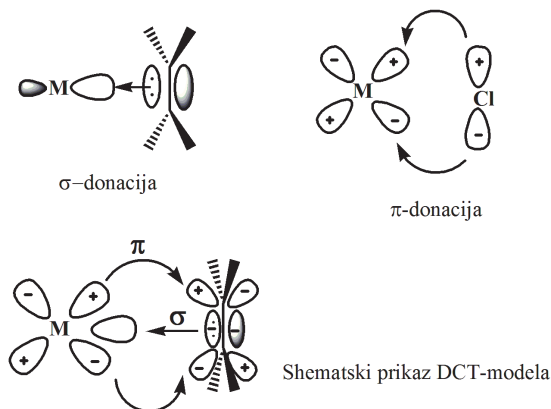
АЛКЕНИ И ХЕМИЈА ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА

Алкени су једињења која су одавно позната и чије проучавање, развој реакција и употреба теку упоредо са развојем саме органске хемије. Алкени су свеприсутни и у реакцијама катализованом комплексима прелазних метала. Док је утицај природе прелазног метала и лиганда прилично добро разјашњен, ефекти алкена нијесу били толики предмет интересовања све до момента када је доказан њихов велики утицај на ток и исход реакције. Комплекси прелазних метала са алкенима су познати скоро 200 година, а први такав комплекс је направљен 1827. године од стране Цајса (Zeise). Цајс је дехидратацијом етанола у присуству $K_2[PtCl_4]$ сасвим случајно добио калијум-трихлоро(етен)-платинат(II) у виду монохидрата (Zeise-ова со) [1]. Ово једињење иначе заузима посебно мјесто у историји органометалне хемије јер је прво органометално једињење икада добијено. Иако је Цајс претпоставио да комплекс у својој структури садржи етен, његова структура је дефинитивно доказана тек у 20. вијеку развојем рендгенске структурне анализе.

Везивање металног јона за угљеникове атоме двоструке везе има за последицу повећање дужине саме везе као и помјерање водоникових атома ван равни двоструке везе и њихово удаљавање од металног центра (слика 1). Овакву промјену геометрије најбоље објашњава Дјуар-Чет-Данкансонов модел (Dewar, Chatt, Duncanson) [2]. По овом моделу, структура и геометрија комплекса су последице синергичког ефекта σ -донације електрона металу од стране алкена, али и π -донације са металног центра на алкен. σ -Донори могу бити неоргански и органски анјони, амини, фосфини, СО, алкени, док улогу π -донора могу имати хлоридни, хидроксилни или карбоксилатни анјон.

Донација електрона путем σ -везе дешава се са највише попуњене молекулске орбитале алкена (НОМО)^{а)} у празну орбиталу атома метала. Конкурентски процес, π -донација, одвија се са попуњене d -орбитале

метала на најнижу непопуњену молекулску орбиталу алкена (ЛУМО)^{б)}. Овакав начин везивања слаби двоструку везу и доводи до њеног издуживања, а истовремено узрокује дјелимичну рехибридизацију угљеникових атома, како је то представљено на примјеру Цајсове соли на слици 1



Слика 1: Дјуар-Чет-Данкансонов модел алкен-метал везе

Стабилност комплекса прелазних метала са алкенима је функција саме структуре алкена. *cis*-Алкени се јаче везују за метал од *trans*-изомера [3], док се ригидни алкени (какав је нпр. норборнен) везују јаче него што би се то очекивало на основу њихове структуре (наиме, у процесу координације алкена стерни фактори играју значајну улогу, а додатни мотив је тај што након везивања долази до парцијалне рехибридизације двоструке везе, чиме се знатно смањују стерне сметње једног таквог ригидног молекула) [4].

УТИЦАЈ АЛКЕНА НА ОСНОВНЕ МЕХАНИЗМЕ У ОРГАНОМЕТАЛНИМ ТРАНСФОРМАЦИЈАМА

Утицаји које алкени имају на реакције које се врше са комплексима прелазних метала биће најприје илустровани разматрањем реакција у којима се додају у стехиометријској количини, при чему је објашњен ефекат алкена на фундаменталне процесе у трансформацијама помоћу органометалних реагенса. Објављен је велики број студија које говоре о томе, а овдје ће бити приказани само неки од добијених резултата.

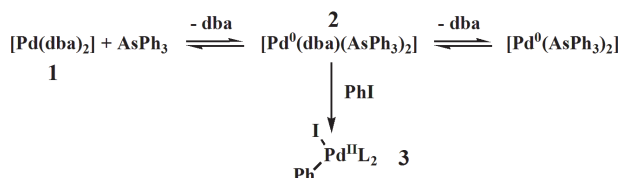
Утицај на оксидативну адицију

Алкен утиче на оксидативну адицију тако што мијења координациони број и електронску природу прелазног метала. Да би се алкен уопште координовао, метални јон мора бити координационо незасићен. Због тога код већине органометалних реакција оксидативној адицији претходи дисоцијација лиганда, чиме се ствара координативно незасићена врста. Генерално, веза између алкенског лиганда и метала је лабилна, тако да ти комплекси лако дисосују. Са друге стране, у при-

^{а)} НОМО - engl. Highest Occupied Molecular Orbital (najviša popunjena molekulska orbitala)

^{б)} ЛУМО - engl. Lowest Unoccupied Molecular Orbital (najniža nepopunjena molekulska orbitala)

суству вишка алкена, оксидативна адидија може бити инхибирана због потешкоћа у настајању незасићених врста, а што је последица координације алкена за метални комплекс. Ови ефекти су објашњени на примјеру Стилове (Stille) реакције, чији је почетак инициран оксидативном адидијом [5] (слика 2):

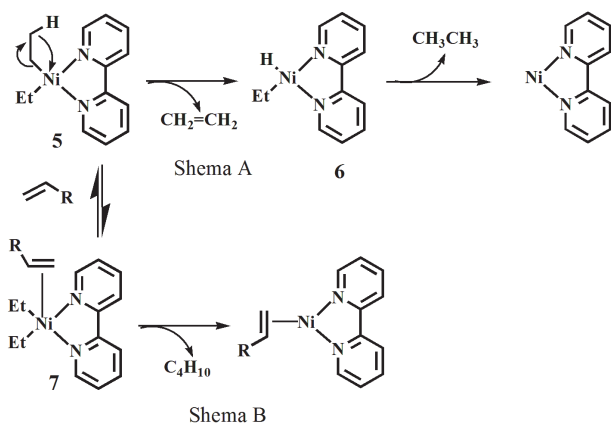


Слика 2: Механизам оксидативне адидије јодбензена у Pd-комплекс (dba – дибензилиденацетон)

Координационо незасићен комплекс $[Pd(dba)_2]$ **1** реагује са трифенил-арсином и након дисоцијације једног дибензилиденацетонског лиганда гради комплекс **2**. Он може ступити у реакцију инсерције у C-I-везу јодбензена и формирати оксидативни адукт **3**, који се даље укључује у каталитички циклус и добија се производ Стилове реакције. Међутим, дисоцијацијом још једног dba-лиганда из комплекса **2** и у присуству вишка алкена, реакција оксидативне адидије је знатно успорена или чак онемогућена као последица координације алкена за прелазни метал (реакциона врста **4**).

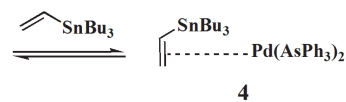
Утицај на редуктивну елиминацију

Утицај присуства алкена на редуктивну елиминацију проучен је на примјеру убрзавања термичке декомпозиције диалкил-бипиридинског комплекса никла(II) **5** [6]. У одсуству алкена, комплекс се разлаже механизмом β -хидридне елиминације, која је праћена редуктивном елиминацијом интермедијерног хидридног комплекса **6**. Реакција се одвија на повишеној температури, а као производи се, осим Ni(bipy), добијају етен и етан (слика 3, схема A).



Слика 3: Компетитивни путеви за редуктивну елиминацију и β -хидридну елиминацију $[Ni(bipy)Et_2]$ (bipy – 2,2'-бипиридил)

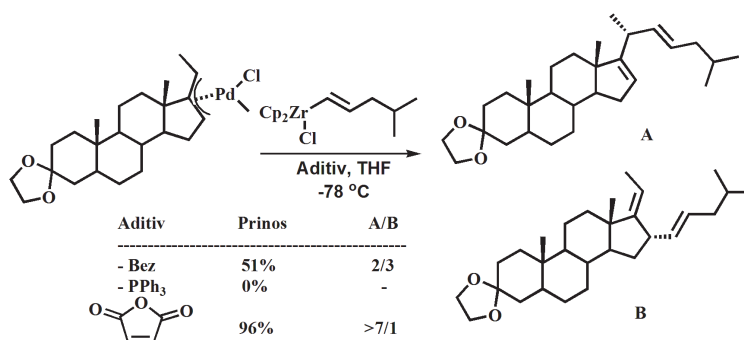
Када се у реакциону смјешу дода алкен, као једини гасовити производ се ослобађа бутан. Такав исход се приписује стварању пентакоординаног комплекса Ni(II) (**7**) (слика 3, схема B). Уколико се користе електрон-дефици тарни алкени, електронска густина на металу је знатно смањена, а самим тим је и редуктивна



елиминација олакшана. Аутори вјерују да координација алкена попуњава празна координациона мјеста на металу, која су неопходна да би дошло до β -хидридне елиминације, тако да је тај процес у присуству алкена спрјечен.

Утицај на региоселективност

Шварц (Schwartz) је са сарадницима испитивао реакције синтезе стероидних једињења помоћу π -алил-паладијумових комплекса и органоцирconiјумових једињења [7]. Закључио је да се кинетика и региоселективност реакције могу успјешно контролисати додатком алкена. На собној температури купловања Pd-комплекса са органоцирконатима је споро, а потпуно инхибирано додатком трифенил-фосфина. Међутим, у присуству анхидрида малеинске киселине реакција се



Слика 4: Утицај алкена на региохемијски исход реакције купловања π -алил-паладијумових комплекса и органоцирconiјумових једињења

завршава за 5 минута (чак на $-78^\circ C$), у готово квантитативном приносу и са одличном региоселективношћу. У одсуству лиганда, два региоизомера настају у приближно истом односу (слика 4).

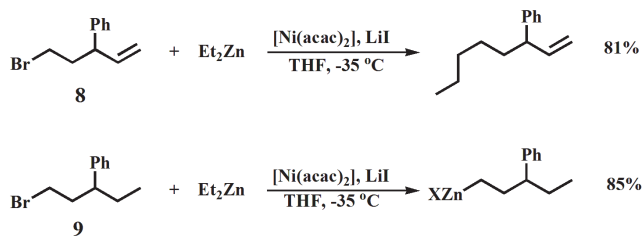
АЛКЕНИ У РЕАКЦИЈАМА КАТАЛИЗОВАНИМ КОМПЛЕКСИМА ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА

Последњих година у центру интересовања многих група које се баве испитивањем органометалних реакција јесте утицај алкена, додатих у каталитичким количинама, на брзину, ток и исход реакције. Нађено је, наиме, да су неке органометалне трансформације дигризоване алкеном, при чему он може бити структурни дио самог супстрата (што аутори означавају као „везани алкен”) или се посебно додаје у реакциону смјешу.

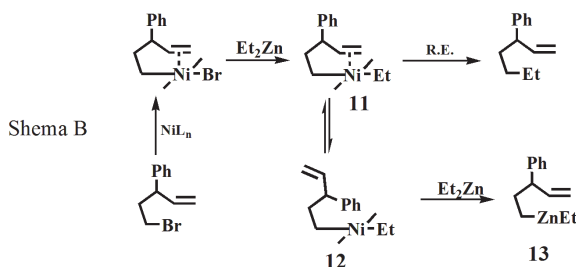
Сујсјрайћи који садрже алкенску јединицу и дирекциони ефекти сујсјрайћа

Да би се објаснио утицај двоструке везе на катализу комплексима прелазних метала, изучаване су реакције купловања незасићеног **8** и засићеног примарног алкил-бромида **9** са диетил-цинком у присуству Ni-катализатора **10**. Док незасићени супстрат лако реагује и даје одговарајући производ купловања у добром приносу, засићени броמיד даје производ трансметаловања [8] (слика 5, схема А).

Аутори овакав исход реакције објашњавају олакшаном редуктивном елиминацијом из Ni-диалкил-интермеђера **11**, у коме је атом никла додатно координанован двоструком везом алкена. Уколико због неповољне геометрије до те координације не дође или уколико алкен уопште није присутан у смјешти (интермеђер **12**), онда долази до трансметаловања и настајања производа **13** (слика 5, схема Б).

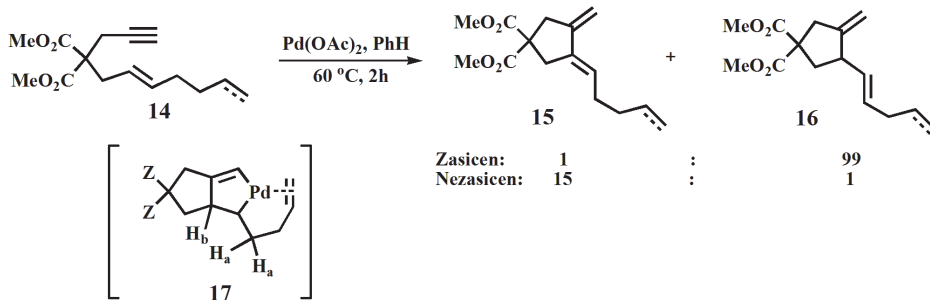


Shema A



Shema B

Слика 5: Ni-катализована реакција диетил-цинка са алкил-бромидом са и без присуства алкенске јединице (схема А) и механизам реакције (схема Б) (асас – ацетилацетонат)

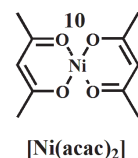


Слика 6: Утицај терминалне двоструке везе на хемоселективност циклоизомеризације енина

На основу до сада изложеног постаје јасно да су алкени добри лиганди за реакције катализоване ком-

плексима прелазних метала, па је реално за очекивати да се њима може подешавати реактивност самог комплекса и повећати утицај на региохемијски исход реакције. За разлику од већине осталих функционалних група, о дирекционим ефектима двоструке везе, посебно у контексту органометалних реакција, није се пуно говорило. Једна од првих описаних реакција тога типа је катализа циклоизомеризације енина у циљу добијања диена [9] (слика 6).

Трост (Trost) и сарадници су претпоставили да везани алкен може утицати на β -хидридну елиминацију. Зато су синтетисана два енина, од којих један садржи терминалну двоструку везу, а други не (структура **14**). У присуству 3 mol % Pd(OAc)₂ енин са терминалном двоструком везом се преводи у циклични конјуговани диен **15** са селективношћу 15/1, док се енин без терминалне двоструке везе селективно преводи у други региоизомер **16**. Оваква селективност објашњава се постојањем интермеђера **17**, у коме координација са терминалном двоструком везом ствара



[Ni(acac)₂]

ригидну структуру. Када је бочни низ засићен, нема координације, па ротација око C-C везе омогућава *syn*-оријентацију водоникових атома (који су на слици б обилежени са H_a) и паладијума, али не и H_b и Pd, што контролише ток елиминације.

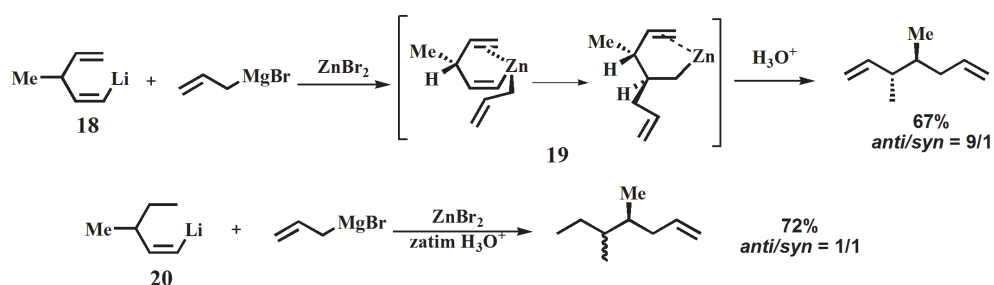
Купловање винил-литијумовог и алил-Грињаровог (Grignard) реагенса у присуству цинка је још један примјер утицаја двоструке везе на стереохемијски исход реакције. Реакција диена **18** са алил-магнезијум-бромидом води настајању диметил-хептадиена, при чему доминантно настаје *anti*-изомер [10]. Претпоставља се да је оваква дијастереоселективност последица координације везаног алкена прије самог формирања C-C-везе. Претпоставка је потврђена извођењем реакције са терминално засићеним винил-литијумовим реагенсом **20**, при чему није

уочена дијастереоселективност последица координације везаног алкена прије самог формирања C-C-везе. Претпоставка је потврђена извођењем реакције са терминално засићеним винил-литијумовим реагенсом **20**, при чему није уочена дијастереоселективност (слика 7).

Анализом прелазно стања **19** уочава се да терминална двострука веза координује цинк (при чему се формира ригидно прелазно стање, у коме алил-група прилази винил-цинковом интермеђеру са супротне стране у односу на метил-групу).

Након хидролизе овог интермеђера добија се *anti*-изомер са два новоформирана стереоцентра.

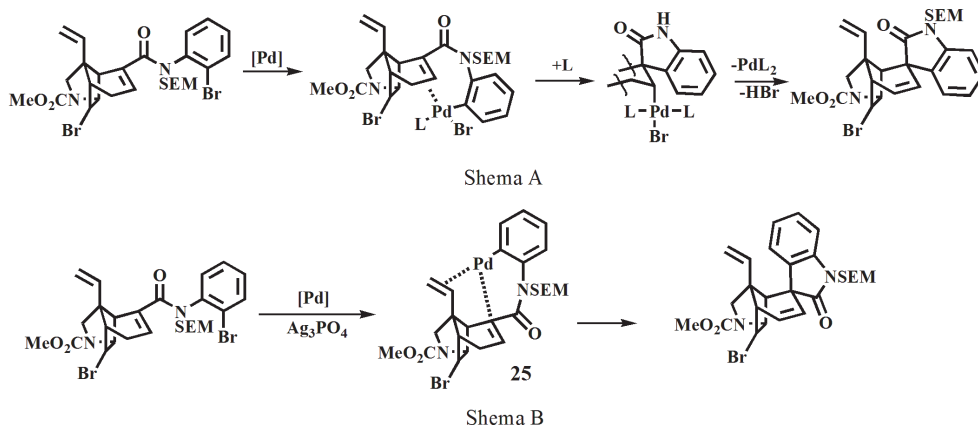
Дирекциони ефекти на дјелу: Оверманова (Overman) синтеза (\pm)-гелсемина. Гелсемин **21** је алка-



Слика 7: Региоселективна адисија Грињаровог реагенса на π -алил-цинкове интермедијере

стварачу и у одсуству других лиганата. Механизам настајања производа приказан је на слици 9, схема А. Међутим, покушај коришћења услова без лиганата довео је до употребе Ag_3PO_4 , који апстрахује атом

лоид чији је механизам дејства сличан стрихнину: изазива мишићне конвулзије и застој дисања, брзо се транспортује путем крви и лако пролази крвно-моздану баријеру. Комплексна структура гелсемина чини га метом многих тоталних синтеза. Спирански оксиндол, као кључни дио молекула и најпроблематичнији сегмент за синтезу, аутори су планирали да добију Хековом (Неск) реакцијом, па су у том циљу испитали већи број катализатора и растварача (слика 8, таблица I) [11]. Компликације су представљале присуство већег броја функционалних група, али и тзв. феномен фазијалне диференцијације – инсерција са α -стране прстена води настајању жељеног спироиндола **23**, док би напад са β -стране водио настајању споредног епимера **24** (слика 8).



Слика 9: Координација Pd са алкенском јединицом у условима са и без лиганата и механизми настајања жељеног (схема А) и споредног производа (схема Б)

халогена са паладијума из синтетичког прекурсора **22** и обезбеђује одличну селективност, истина у корист споредног производа (слика 9, схема Б). У одсуству халогена, електрофилни катјонски Pd-центар се стабилизује координацијом са обе двоструке везе, као што је то приказано у интермедијери **25**. Аутори у раду не помињу покушај региоконтроле парцијалним маскирањем друге двоструке везе.

Катализа преформираним комплексима који садрже алкенску комјоненцију

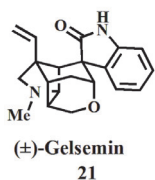
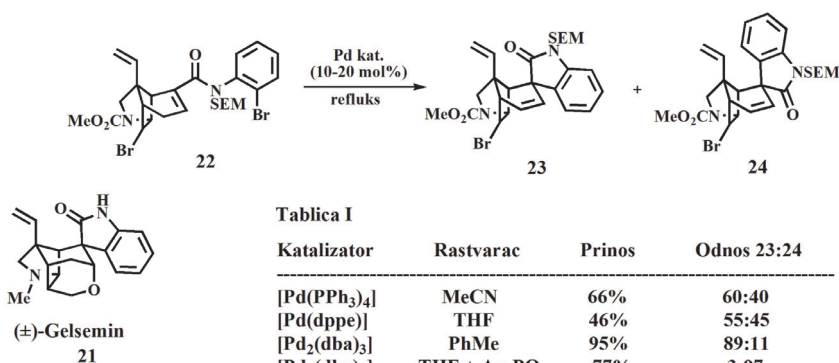


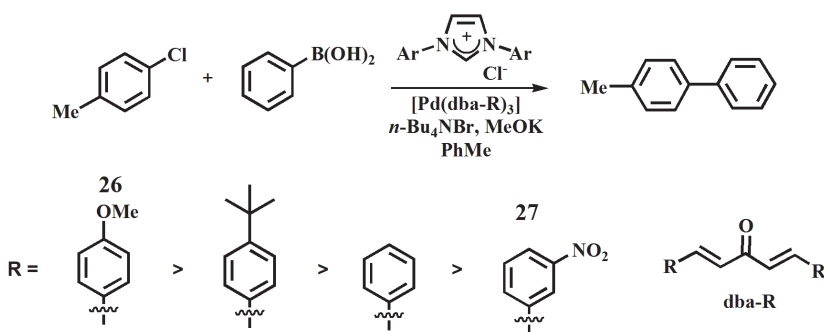
Таблица I

Katalizator	Rastvarac	Prinos	Odnos 23:24
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	MeCN	66%	60:40
$[\text{Pd}(\text{dppf})]$	THF	46%	55:45
$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	PhMe	95%	89:11
$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	THF + Ag_3PO_4	77%	3:97

Слика 8: Хекова реакција у Овермановој синтези (\pm)-гелсемина и испитани реакциони услови (SEM = (2-триметил-силилетокси)-метил-; dppe = bis(дифенилфосфанил)етан)

Најбоља селективност ка жељеном изомеру постигнута је употребом $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, у толуену као ра-

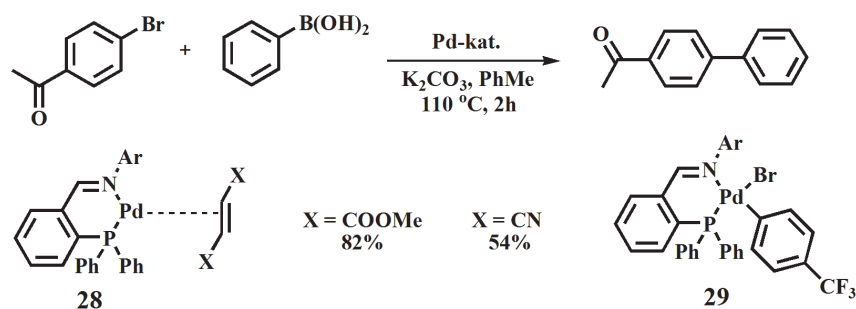
Један од често коришћених катализатора у реакцијама укрштеног купловања је дибензилиден-ацетонски комплекс паладијума, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$. Нађено је да је ограничавајући процес у реакцијама дисоцијација самог комплекса, при чему настају координативно незасићене врсте које даље подлијежу оксидативној адисији [12]. Претпостављено је да се промјеном електронског карактера координативних алкена може постићи фино подешавање корака дисоцијације, па самим тим и реакције купловања у цјелини. Тако је направљена серија супституисаних комплекса са dba-лигандима, са којима је урађено Сузукијево (Suzuki) купловање [13] (слика 10).



Слика 10: Утицај различитих супституената на dba-у у Сузукијевом купловању 4-хлортолуена са фенол-боронском киселином

Највећи степен конверзије је остварен са прекурсором који садржи електрон-богати лиганд **26**, а најмањи у случају електрон-дефицитарног лиганда **27**. На тај начин је каталитичка активност доведена у везу са јачином Pd-алкен координације: електрон-дефицитарни лиганди повећавају π-донацију са метала, чиме јачају Pd-алкен везу и умањују степен дисоцијације.

Поред утицаја на степен оксидативне адиције, алкени имају још једну врло важну улогу у овим процесима. То је стабилизација катализатора. Описан је примјер стабилизације иминофосфинског катализатора **28** [14]. Упоредени су приноси у производима Сузукијевог купловања 4-бромацетопфенона и фенолборонске киселине



Слика 11: Сузукијево купловање изведено са различито супституисаним алкен-Pd-комплексима и структура изолованог Pd(II)-комплекса

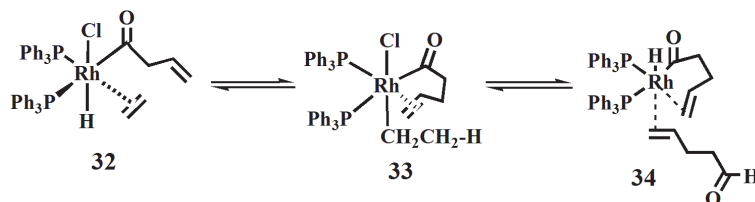
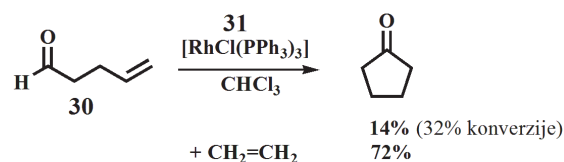
лине у присуству метил-фумарата односно фумаронитрила, као алкенских компоненти и резултати су приказани на слици 11.

Претпостављајући да „огољене” иминофосфино-Pd-врсте могу показати бољу каталитичку активност од оних које садрже алкене, изолован је Pd(II)-комплекс **29** и искоришћен за катализу у одсуству алкена. На изненађење аутора, дошло је до значајног смањења каталитичке активности, што је приписано брзој деградацији катализатора. Дакле, поред тога што алкени олакшавају редуктивну елиминацију и учествују у формирању активнијих каталитичких интермедијера за оксидативну адицију, они инхибирају процесе декомпозиције катализатора.

Алкени као спољашњи адитиви у каталитичким реакцијама

Описане су реакције у којима додаток алкена пресудно утиче на каталитичку ефикасност. Једна од првих реакција која је урађена на ту тему је Rh-катализована циклизација 4-пентенала у присуству хлороформа, засињеног етеном [15] (слика 12).

У присуству 10 mol % родијумовог комплекса **31**, 4-пентенал **30** врло споро реагује и након 16 часова добија се свега 14% циклопентанона. Увођењем етена у реакциону смјешу,



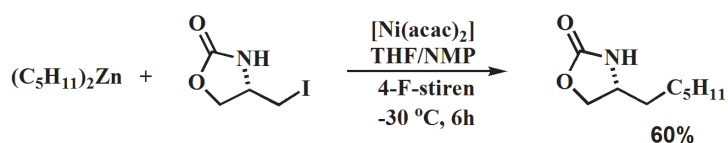
реакција се знатно убрзава, а принос

Слика 12: Rh-катализована циклизација 4-пентенала без и у присуству етена и прелазна стања за реакцију

производа расте на 72%. Претпоставља се да је повећање каталитичке ефикасности последица лабилне координације етена за прелазни метал (структура **32**, у којој након миграторне инсерције односно хидрометалације етена метал бива координован другом двоструком везом, овог пута из енала,

структура **33**). Улога те координације може бити и грађење координационо-засињених комплекса чиме се декарбонилување (као главна реакција која смањује принос жељеног производа) спријечава. Присуство интермедијерне структуре **34** је такође опажено, премда се сви ови интермедијери у реакционој смјешти налазе у равнотежи [16].

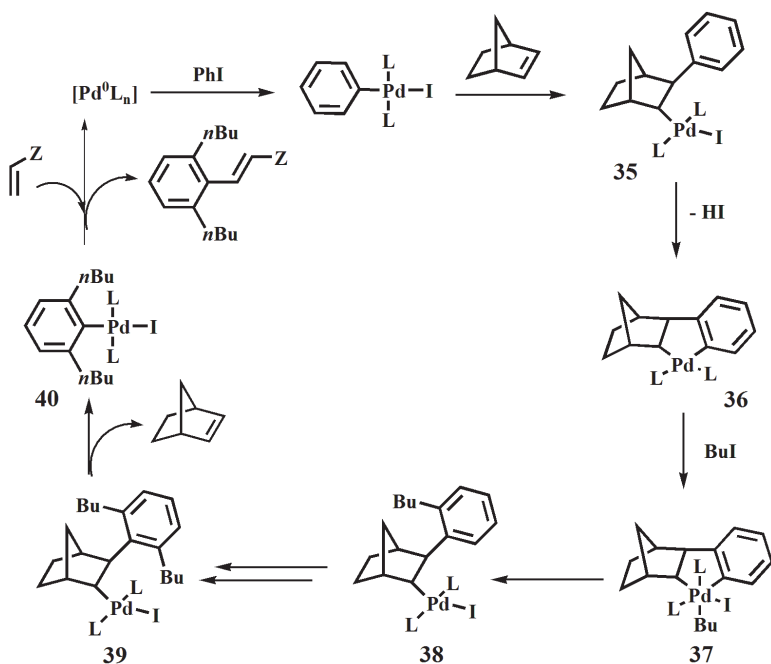
Раније је описана Ni-катализована реакција купловања примарних алкил-халогенида са диетил-цинком, при чему је показано да је за жељени исход реакције неопходно присуство двоструке везе у самом молекулу (слика 5). Да би се та реакција унаприједила и њена употреба проширила, испитани су примјери у којима алкен није структурни дио реагујућег молекула већ се он посебно додаје у реакциону смјешу. Нова методологија је успјешно примјењена на високо функционализована арил-цинкова једињења, а као електрофили су коришћени јодиди и бромиди. Реакциони услови су



Слика 13: Проширење методологије Ni-катализованих реакција укрштеног купловања примарних алкил-јодида са диорганозинковим реагенсима у присуству 4-флуорстирена

благих, а толеранција већег броја функционалних група је висока [17] (слика 13).

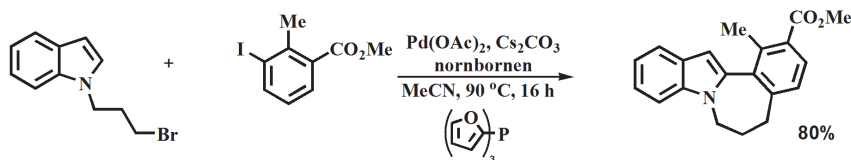
Кателани (Catellani) објављује реакцију секвенционог *bis*-алкиловања и Хековог купловања јодбензена, у присуству каталитичке количине алкена [18]. Аутори претпостављају да норборнен (алкен) служи за формирање Pd-металоцикала, који су неопходни за функционализацију бензена. Механизмом је објашњено настајање производа као и каталитичка улога норборнена у овој реакцији [19] (слика 14).



Слика 14: Претпостављени механизам Pd-катализованог секвенционог *bis*-алкиловања и Хековог купловања арил-јодида у присуству норборнена

Након оксидативне адиције Pd⁰-врсте у арил-халоген везу, инсерцијом са норборненом гради се комплекс 35, који губи молекул јодоводоника и гради Pd(II)-циклични интермеђијер 36. Он, оксидативном адицијом са примарним алкил-халогенидом, гради интермеђијер 37, при чему редуктивном елиминацијом алкил-арил-супституента настаје интермеђијер 38. Активација-функционализација ароматичне C-H-везе се понавља још једном на идентичан начин и настаје интермеђијер 39, који затим подлијеже β-алкил-елимина-

цији. Одласком молекула норборнена гради се активна каталитичка врста за Хекову реакцију 40, која се даље одиграва у присуству алкена на уобичајен начин.



Слика 15: Лаутенсова анулација индола помоћу Pd-катализоване тандемне реакције алкиловања/ариловања

Ову реакцију је успјешно искористио Лаутенс (Lautens) за ефикасно затварање седмочланог прстена на индолу [20]. У реакцији је коришћен *o*-супституисани арил-јодид, да би се спријечило друго алкиловање, које је могуће само са несупституисаним јодбензеном (слика 15).

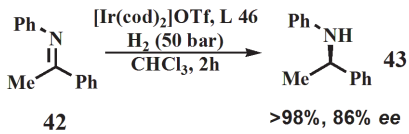
ХИРАЛНИ АЛКЕНИ

У последње вријеме је тежиште испитивања органометалних реакција уз употребу алкена усмјерено на примјену хиралних алкена. Наиме, док су бројне реакције прелазних метала уз учешће алкена извођене у присуству оптички чистих једињења (полазни супстрати, разни адитиви) у циљу асиметричне индукције (са више или мање успјеха), тек од 2003. године у ту причу се уводи и концепт хиралних алкена [21]. Први хирални алкен синтетисан је прије 50 година од стране Коупа (Cope) и сарадника [22]. У питању је био (*E*)-циклооктен. Овај молекул поседује тзв. планарну хиралност, која је последица немогућности ротације хексаметиленског моста око двоструке везе.

Фосфинско-алкенски хирални лиганди

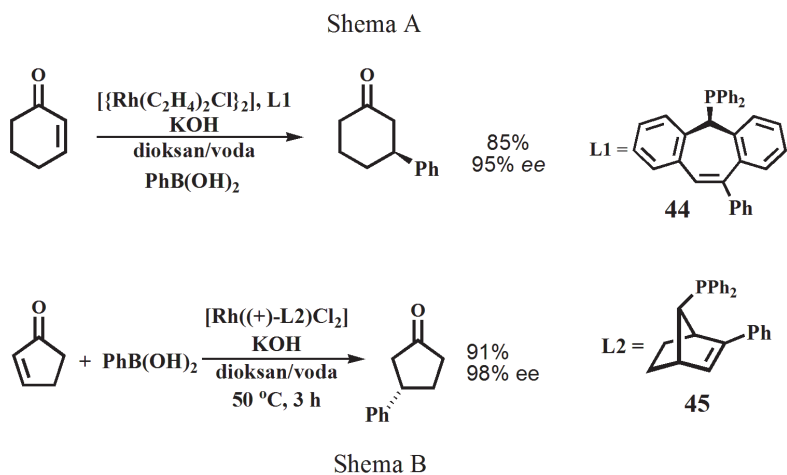
Фосфини су познати и добро проучени лиганди у органометалној хемији. Ипак, тек од 2004. године почиње њихова интензивна примјена у асиметричној синтези. Док фосфоров атом обезбјеђује јаче везивање лиганда за метал, алкенски дио креира хирално окружење. Синтетисан је већи број оваквих лиганата. Један од њих, лиганд 41, искоришћен је у Ir-катализованој хидрогенизацији фенилимина ацетофенона 42, при чему је добијен амин 43 у квантитативном приносу и са високим степеном оптичке чистоће [23] (слика 16).

Конјуговане 1,4-адиције су веома успјешно рађене коришћењем хиралног алкенско-фосфинског лиганда 44 [24]. У реакцији 2-циклохексенона и фенил-боронске киселине у присуству Rh-катализатора, очекивани производ се добија у добром приносу и са одличном оптичком чистоћом (слика 17, схема А). Хирални фо-

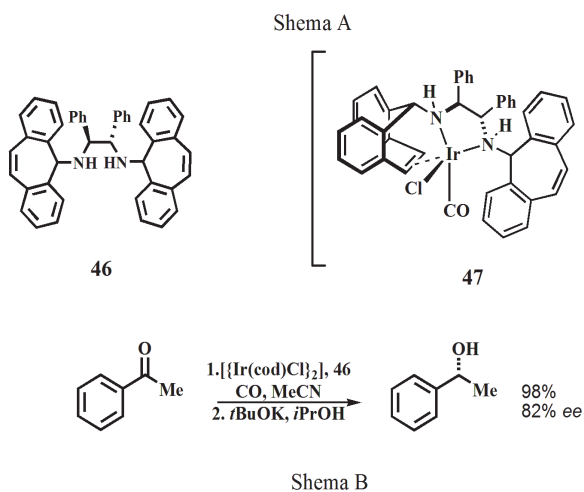


Слика 16: Примјена хиралног фосфинско-алкенског лиганда за Ir-катализовану хидрогенизацију имиња

сфинско-норборненски лиганди су се такође показали као добри за реакције овог типа. У реакцији 2-циклопентенона са фенол-боронском киселином у присуству лиганда **45** добија се енантиомерно чист производ конјуговане адисије (слика 17, схема Б). Добијени резултати су далеко бољи него у случају коришћења бинафталенских или циклооктадиенских лиганда.



Слика 17: 1,4-Адиционе реакције конјугованих кетона у присуству хиралних фосфинско-алкенских лиганда



Слика 18: Асиметрична хидрогенизација ацетофенона уз коришћење Ir-комплекса са аминок-алкенским лигандима (схема Б) и просторни изглед једног таквог комплекса иридијума (схема А)

Амино-алкенски хирални лиганди

Амино-алкенски хирални лиганди се врло ријетко користе у катализи прелазним металима, упркос доста честој употреби амина као лиганда у органометалним реакцијама [25]. Свега пар публикација на ту тему је објављено у последњих десетак година. Најчешће су то лиганди код којих је хирална диаминска кичма повезана са два тропилијумска прстена (структура **46**), при чему је прелазни метал координован азотовим атомима и једном двоструком везом са циклохептенског прстена (структура **47**, слика 18, схема А). Асиметрична хидрогенизација ацетофенона је врло ефикасно остварена у присуству Ir-амино-фосфинског лиганда **46** [26], (слика 18, схема Б).

Хирални диени као лиганди

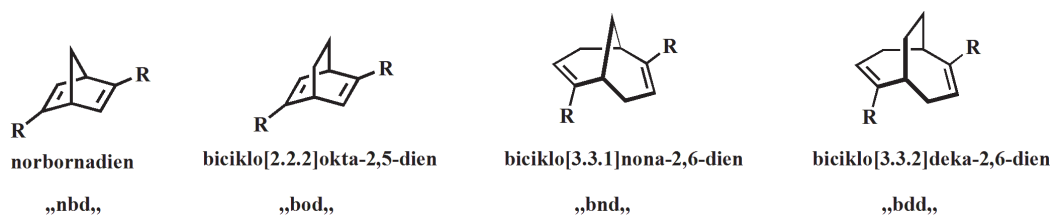
Док се многи „класични“ хирални лиганди координују за метал преко хетероатома (P, N, O), на лиганде који координују метални јон преко угљениковог атома дуго времена није обрађана посебна пажња. Хирални диени су типични представници једне такве групе лиганда. Употреба хиралних диена у асиметричној синтези комплексних органских молекула доживјела је своју експанзију последњих неколико година, углавном радовима Хајашија (Hayashi) и Кареира (Careira), који први користе енантиомерно чисте диене у органској синтези.

Хајаши је синтетисао и описао велики број лиганда на бази 1,4-циклохексадиена и 1,5-циклооктадиена. На слици 19 приказано је неколико хиралних диена са пуним и скраћеним називима (под којима се често налазе у литератури).

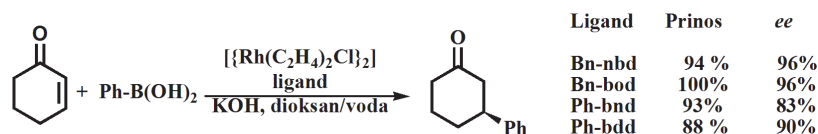
Већина катализатора, припремљених од ових диена, користи се за Rh-катализоване адисије α,β -незасићених карбонилних једињења [27]. Активност катализатора је тјесно повезана са природом одабраног лиганда. Катализатори су веома стабилни на присуство ваздуха и воде, што значајно олакшава извођење експеримената. Штавише, додаток воде реакционој смјеси је неопходан за сам успех реакције (слика 20):

Још једна реакција вриједна пажње је асиметрична 1,2-адисија фенол-бороната на *N*-тозил-имине, катализована комплексима родијума [28] (слика 21). Хирални амини се добијају у одличним приносима и са одличном енантиоселективношћу. Осим фенол-боронске киселине, као нуклеофил се може користити и диметил-цинк, при чему је резултат скоро идентичан [29]:

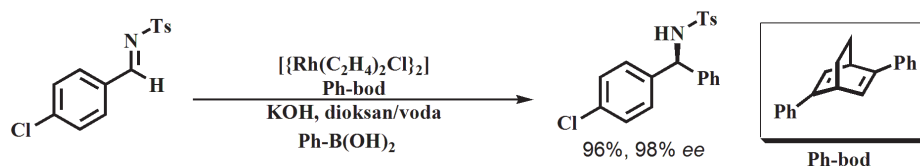
Кареира је у својим радовима користио хиралне диене добијене из карвона. Оба енантиомерна карвона су доступна из природних извора: (*R*)-карвон се налази у киму, док се (*S*)-изомер среће у етарском уљу нане. Један такав лиганд је најприје искоришћен у Ir-катализованом кинетичком раздвајању алил-карбоната [30].



Слика 19: Номенклатура и скраћенице хиралних диена, развијених од стране Хајашија

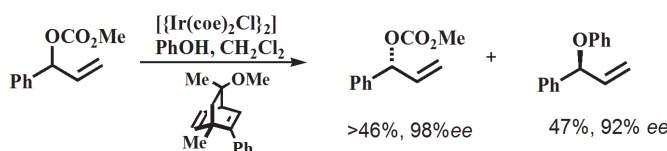


Слика 20: Rh-катализоване адиције фенил-боронске киселине на конјуговане кетоне у присуству Хајашијевих хиралних диена



Слика 21: Rh-катализована 1,2-адиција фенил-боронске киселине на *N*-тозил-имине

Наиме, један од енантиомерних карбоната реагује са фенолом далеко брже у односу на други, чиме се даје основ за добијање значајног удјела оптички чистог и неизреаговалог енантиомера у реакционој смјеси (слика 22). Оптичка чистоћа оба изомера је висока, а приноси готово квантитативни (треба имати на уму да је квантитативан принос оптички чистог једињења приликом кинетичког одвајања 50%). Ово је био први доказ да су хирални диени уопште способни да индукују асиметричну синтезу.

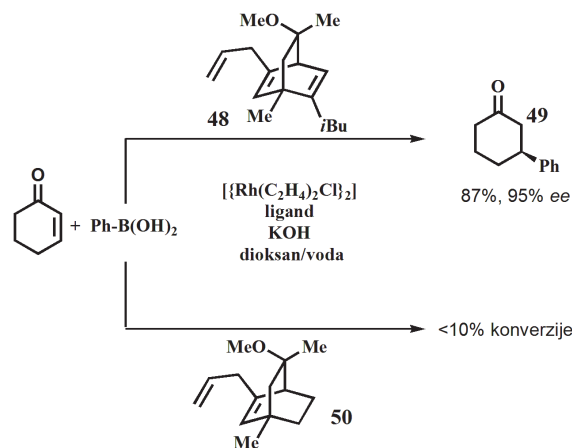


Слика 22: Примјена Кареириног хиралног диена за кинетичко раздвајање рацемског алил-карбоната

Хирални диени норборненског типа су се показали као добри и за реакције 1,4-адиције боронских киселина на Мајклове (Michael) акцепторе. Главна конкурентска реакција описаној је 1,2-адиција. Мијуара (Miyaura) је закључио да компетиција између 1,2- и 1,4-адиционе реакције може бити контролисана избором самог хиралног лиганда – употребом диенских лиганата фаворизовано је добијање 1,4-адукта, док се у присуству фосфинских катализатора преодминантно добијају 1,2-адициони производи [31].

Испитујући ове реакције, аутори су још једном показали да структура алкена (тј. диена) има пресудан утицај на сам исход реакције. Када је коришћен хирални диен **48**, који је додатно био супституисан и алил-групом (слика 23) у реакцији конјугованог кетона и фе-

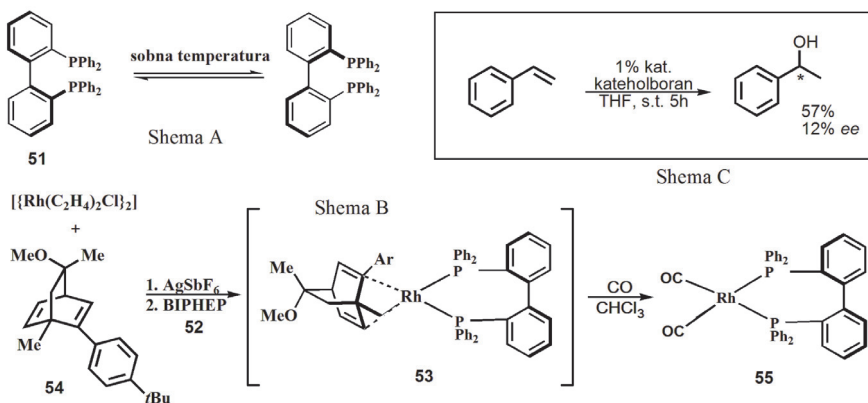
нил-боронске киселине добијен је очекивани производ 1,4-адиције **49** у високом приносу и са високим степеном оптичке чистоће. Са друге стране, са дјелимично хидрогенизованим лигандом **50** степен конверзије је био мањи од 10% [31]. На основу тога је закључено да су структурно ригидни диени неопходни за реактивност и ефикасност асиметричне синтезе.



Слика 23: Утицај структуре диена на ток асиметричне 1,4-адиције фенил-боронске киселине на циклохексенон

Осим у синтези, хирални диени се користе и за раздвајање атропоизомерних бифенил-фосфина. У конкретном случају, хирални диен је искоришћен за раздвајање бифосфанског бифенила **51** (слика 24, схема А), који подлијеже брзој рацемизацији већ на собној температури. После апстракције хлорида из родијумовог комплекса помоћу AgSbF_6 , адиција рацемског VIP -

НЕР-а **52** даје један изомер **53** у коме је координован родијум (слика 24, схема Б). Хирални индуктор (диен) **54** се уклања у реакцији комплекса са угљен-моксидом (брза измјена карбонилном, који се јаче везује за метал) и добија се комплекс **55** као жуто обојена кристална супстанца. Он је искоришћен у реакцији хидроборовања стирена, али је оптичка чистоћа била скромна [32] (слика 24, схема Ц). Претпоставка је да, уз сву предострожност, ипак долази до рацемизације фосфинског лиганда.

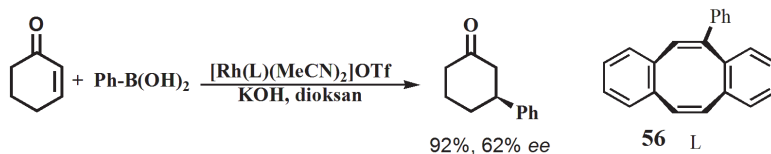


Слика 24: Рацемизација ВІРНЕР-а (схема А), употреба хиралних диена за раздвајање атропоизомера ВІРНЕР-а (схема Б) и покушај асиметричног хидроборовања стирена са оптички чистим бифенил-бифосфинским комплексом родијума (схема Ц); (ВІРНЕР – (бифенил-2,2'-диил)bis(дифенилфосфин))

Циклооктадиенски лиганд **56** (који не садржи ниједан хетероатом већ је чист угљоводоник) успјешно је искоришћен за 1,4-адисиону реакцију приказану на слици 25 [33].

ЛИТЕРАТУРА

- W. C. Zeise, *Mag. Pharm.* **35**, (1830) 105.
- M. J. C. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **18**, (1951) C79; J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* (1953) 2929.
- C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, (1984) 2780.
- C. A. Tolman, *Organometallics* **2**, (1983) 614.
- C. Amatore, A. Bucaille, A. Fuxa, A. Jutand, G. Meyer, A. Ndedi Ntepe, *Chem. Eur. J.* **7**, (2001) 2134.
- K. Tatsumi, A. Nakamura, S. Komiya, A. Yamamoto, T. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, (1984) 8181.
- J. S. Temple, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, (1980) 7381.
- A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, (1995) 2723.
- B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebaratnam, T. Meuller, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, (1991) 636; B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **116**, (1994) 4255.
- I. Marek, D. Beruben, J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **36**, (1995) 3695.
- A. Madin, C. J. O'Donnel, T. Oh, D. W. Old, L. E. Overman, M. J. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, (2005) 18054.
- C. Amatore, A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **178**, (1998) 511.
- I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, A. F. Lee, *Org. Lett.* **6**, (2004) 4435.
- A. Scriveranti, V. Beghetto, U. Matteoli, S. Antonaroli, A. Marini, B. Crociani, *Tetrahedron* **61**, (2005) 9752.
- C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, (1976) 1281.
- D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **7**, (1988) 936.
- M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1**, (1999) 1323; A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 79.
- M. Catellani, E. Motti, M. Minari, *Chem. Commun.* (2000) 157.
- M. Catellani, F. Frignani, A. Rangomi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, (1997) 119.
- C. Bressy, D. Alberico, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, (2005) 13148.
- C. Defieber, H. Grützmaier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **47**, (2008) 4482.
- A. C. Cope, R. A. Pike, R. F. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, (1953) 3212.
- P. Maire, S. Deblon, F. Breher, J. Geier, C. Böhrer, H. Rüegger, H. Schönberg, H. Grützmaier, *Chem. Eur. J.* **10**, (2004) 4198.



Слика 25: Циклооктадиенски лиганд у 1,4-адисионој реакцији катализованој Rh-комплексом

ЗАКЉУЧАК

У овом тексту је описана употреба и утицај алкена

на контролу реакција у којима учествују комплекси прелазних метала, при чему су у тим реакцијама алкени коришћени као супстрати, лиганди или адитиви. Свеприсутност алкена у органометалној хемији илустрована је великим бројем примјера реакција, које би се без њих знатно теже вршиле (или уопште не би) и то са врло дефинисаном селективношћу. Извјестан број хиралних лиганата је истакнут као значајан додатак арсеналу органометалних реакција у

којима учествују алкени, овог пута са изванредним резултатима у контроли стереохемије, чиме алкени добијају значајне улоге приликом планирања синтеза комплексних органских молекула. Чини се да је то тек почетак и да проучавању утицаја и употребе алкена у синтези сложених, природних и биолошки-активних молекула тек треба посветити посебну пажњу и да је још боље разумијевање ефеката двоструке везе у тим реакцијама будућност ове врсте хемије.

24. U. Fischbach, H. Rüegger, H. Grützmacher, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2007) 2654; W.-L. Duan, H. Iwamura, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 2130.
25. T. Büttner, F. Breher, H. Grützmacher, *Chem. Commun.* (2004) 2820
26. P. Maire, F. Breher, H. Schönberg, H. Grützmacher, *Organometallics* **24**, (2005) 3207.
27. T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, (2003) 11508.
28. Y. Otomaru, N. Tokunaga, R. Shintani, T. Hayashi, *Org. Lett.* **7**, (2005) 307.
29. T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Org. Lett.* **8**, (2006) 979.
30. C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, (2004) 1628.
31. J.-P. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, (2005) 10850.
32. J. W. Faller, J. C. Wilt, *J. Organomet. Chem.* **691**, (2006) 2207.
33. F. Läng, F. Breher, D. Stein, H. Grützmacher, *Organometallics* **24**, (2005) 2997
34. J. B. Johnson, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **47**, (2008) 840 (revijalni rad)

Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16, Belgrade, mbigovic@chem.bg.ac.rs

Alkenes (olefins) are ubiquitous in transition-metal catalysis, whether introduced by the substrate, the catalyst or as an additive. Whereas the impact of metals and ligands is relatively well understood, the effects of olefins in these reactions are generally underappreciated, even though numerous examples of their influencing the outcome of reaction, through increased activity, stability or selectivity, have been reported. The power of transition-metal chemistry lies in the ability to tune reactivity with innumerable ligand and metal combinations. The development of novel chiral ligands that can effectively induce asymmetric synthesis is crucial in modern organic chemistry. While many established chiral ligands bind to a metal through heteroatoms (as phosphorus, oxygen or nitrogen) structures that coordinate to metal through carbon atoms have received little attention so far. A number of chiral alkene ligands is highlighted as an important addition to the arsenal of organometallic reactions involving alkenes this time with excellent results in controlling the stereochemistry. It seems that this is just the beginning to study the impact and use of alkenes in the synthesis of complex, natural and biologically-active molecules and it has a better understanding of the effects of the double bond in the future reactions of this type of chemistry.

Abstract

ALKENES IN ORGANOMETALLIC CHEMISTRY: SMALL MOLECULES ON IMPORTANT MISSION

Miljan BIGOVIĆ, Faculty of Science, University of Montenegro, Džordža Vašingtona bb, Podgorica; Faculty of



ВЕСТИ из ШКОЛЕ
ВЕСТИ за ШКОЛЕ

Јасна АДАМОВ, Универзитет у Новом Саду – Природно-математички факултет (jasna.adamov@dh.uns.ac.rs)

Слободан ГАЏУРИЋ, Универзитет у Новом Саду – Природно-математички факултет

Ивана ИВАНЧЕВ ТУМБАС, Универзитет у Новом Саду – Природно-математички факултет

Татјана ЂАКОВИЋ СЕКУЛИЋ, Универзитет у Новом Саду – Природно-математички факултет

Божо ДАЛМАЦИЈА, Универзитет у Новом Саду – Природно-математички факултет

Иван ГРЖЕТИЋ, Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Милан АНТОНИЈЕВИЋ, University of Greenwich – School of Science

ПРЕПОРУКЕ ЗА ДЕФИНИСАЊЕ ЦИЉЕВА СТУДИЈСКИХ ПРОГРАМА И ИСХОДА УЧЕЊА У ХЕМИЈИ

ИЗВОД

У овом раду даће су препоруке за дефинисање циљева, сврхе, компетенције студента, као и исходи учења студијских програма у области хемије или појединих предмета у курикулуму који су дефинисани у складу са Болоњским процесом. Разлике између циљева и исхода су погодно наглашене и илустриране примерима са основних и мајстер академских студија хемије. Даће су препоруке за писање и правилно дефинисање и мајирање исхода као ефикасне стратегије за успавање

и шавање и илустрирање резултата учења у оквиру једног студијског програма.

УВОДНЕ НАПОМЕНЕ

Од потписивања Болоњске декларације 1999. године, у овај процес се укључило 45 земаља Европе. У Србији је примена Болоњског процеса званично започела 2005. године на свим високошколским установама. Болоњски процес има за циљ креирање јединственог европског система универзитетске наставе и истраживања, уз истовремено признавање и задржавање раз-

ноликости националних специфичности (култура, језик, традиција, итд). На тај начин се ствара флексибилнији и ефикаснији систем високог образовања Европе, који је компетитиван на светском тржишту знања.

Укључивање у Болоњски процес подразумева значајне измене у начину на који универзитети и факултети функционишу. Нови начин рада на факултетима захтева стратегије усмерене на студента, у којима се полази од стицања неопходних знања и вештина и добијања општепрепознатљивих и захтеваних квалификација и компетенција. У оквиру Темпус пројекта „Модернизација последипломских студија хемије и сродних дисциплина“ који је реализован на универзитетима у Новом Саду, Београду, Нишу и Крагујевцу и ВТШ Ужице, у сарадњи са пет универзитета из ЕУ, усвојени су заједнички референтни образовни стандарди за студијске програме хемије и сродних дисциплина [1]. У наставку реализације пројекта, јавила се потреба за тумачењем и дефинисањем сврхе и циљева програма и исхода учења како курикулума, тако и појединих предмета, водећи се стратегијом „top down“.

СВРХА И ЦИЉЕВИ СТУДИЈСКОГ ПРОГРАМА

Агенција за осигурање квалитета високог образовања (Quality Assurance Agency for Higher Education, QAA) дефинише сврху и циљ студијског програма или појединих курсева на следећи начин: *сврха курса или програма представља ојшћију изјаву о намери образовног процеса и даје ојшћију садржај и правац студијског програма* [2].

Сврха основних академских студија хемије [3] може се описати различитим изјавама:

- да се код студената развије ентузијазам за учење хемије, да науче да цене примену хемије у различитим ситуацијама и да се укључе у интелектуално-стимулативно окружење за учење;

- да се код студената развије разумевање значаја и одрживости хемијске науке у индустријском, академском, економском и друштвеном контексту;

- да се кроз образовање код студената развије низ одговарајућих вештина значајних за професионални рад, како у хемијској професији, тако и у другим областима.

Сврха мастер академских студија хемије [4] је:

- постизање одговарајућих компетенција и продубљених академских знања неопходних за компетентан рад у хемијским лабораторијама у свим гранама индустрије, у развојним, контролним, услужним, истраживачким лабораторијама, као и у образовним установама (основним школама, гимназијама и средњим стручним школама);
- постизање компетенција које отварају могућност да се студент може уписати на студије трећег степена и које га подстичу на перманентно усавршавање и даљи професионални развој.

С друге стране, *циљеви курса или програма су конкретне изјаве о намери студијског процеса којима се наводе одређене области одухваћене током студијског програма*. Циљеви су, у суштини, увек усмерени на постизање исхода образовања и учења. Дакле, док сврха даје шири опис процеса учења који се одвија у оквиру програма, циљ даје конкретну информацију о ономе што се жели постићи подучавањем у оквиру програма.

Циљеви студијских програма различитих нивоа разликују се у свом обиму. Циљеви основних академских програма треба да буду стицање основних знања, способности и вештина, док циљеви мастер програма треба да представљају надоградњу и даље проширивање стечених знања и развој нових вештина и способности. Дефинисање могућих циљева основних и мастер студија хемије приказано је у табели 1.

Табела 1. Разлике у формулисању циљева студијских програма првог и другог нивоа

ОСНОВНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ХЕМИЈЕ	МАСТЕР АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ХЕМИЈЕ
Обезбеђивање широког и уравнотеженог знања кључних хемијских концепата.	Проширивање разумевања кључних хемијских концепата, чиме се студентима омогућава дубље разумевање специјализованих грана хемије.
Развијање низа практичних вештина које студентима омогућавају разумевање и процену ризика и безбедан рад у лабораторији.	Оспособљавање студената за самостално планирање и извођење експеримената и критичку процену значаја добијених резултата.
Оспособљавање студената да примењују стандардну методологију у решавању проблема и задатака у хемији.	Развијање способности студената да прилагођавају и примењују методологију у решавању непознатих типова проблема.
Обезбеђивање базе знања и вештина које студентима омогућавају запошљавање у струци или наставак школовања у области хемије и мултидисциплинарним областима	Развијање критичке свести студената о новинама у изучаваној хемијској дисциплини. Припремање студената за успешан рад у струци или за докторске студије

На исти начин дефинишу се и циљеви појединачних курсева, уз навођење конкретних информација о ономе што се жели постићи подучавањем у оквиру тог курса. У дефинисању циљева курса потребно је водити рачуна о различитој терминологији (кључним речима) која се примењује код основних и мастер академских студија. На пример, циљеви предмета *Аналитичка хемија I* (З-102) на основним академским студијама хемије на Департману за хемију, биохемију и заштиту животне средине (ПМФ УНС) су дефинисани на следећи начин:

- Пружање неопходне методске основе, како теоријске тако и практичне, из области квалитативне хемијске анализе неопходне за даље разумевање и примену у квантитативној хемијској анализи и осталим гранама хемије.
- Обезбеђивање широког уравнотеженог знања о кључним аналитичким појмовима и о примени аналитичких метода.
- Развијање практичних вештина и способности за примену стандардне методологије у решавању проблема у аналитичкој хемији у наставку школовања, али и касније у струци.

Циљеви предмета *Е-учење* (ИПХ-404) на мастер академским студијама хемије истог Департмана су:

- Стицање систематских знања о облицима електронског образовања и образовања на даљину.
- Методолошко и практично оспособљавање студената за дизајн и примену електронских едукативних материјала у настави хемије у облику електронских курсева.

КОМПЕТЕНЦИЈЕ СТУДЕНАТА

Полазиште за планирање курикулума утемељеног на исходима учења је утврђивање компетенција завршених студената. Под појмом компетенције подразумева се комбинација знања, вештина, ставова, мотивације и личних карактеристика које омогућавају појединцу активно и ефикасно деловање у одређеној (специфичној, стручној) ситуацији. Оне представљају способност да се примене знање, вештине, лична, друштвена и/или методолошка способност у ситуацијама рада и учења у професионалном и личном развоју. Компетенције могу бити:

- **Опште (генеричке) компетенције:** знања, вештине и способности које би особа која заврши одређени ниво образовања требало да поседује без обзира на струку којом се бави.
- **Специфичне (стручне) компетенције:** знања, вештине и способности везане за одређену струку.

Опште (генеричке) компетенције

Генеричке вештине обухватају 6 основних елемената:

1. *Инструменталне вештине:* основно опште знање; способност анализе и синтезе; језичка, нумеричка и техничка писменост (усмена и писана ко-

муникација на матерњем језику; знање страног језика; компјутерске вештине);

2. *Интерперсоналне вештине:* комуницирање; способност критике и самокритике; тимски рад, способност рада у интердисциплинарним тимовима; услужне вештине;
3. *Концептуалне вештине:* прикупљање и организовање података, решавање проблема, учити како учити; иновативно, креативно и системско размишљање;
4. *Личне вештине:* одговорност, флексибилност, управљање временом, самопроцена;
5. *Пословне (системске) вештине:* способност примене знања у пракси; истраживачке вештине; способност стварања нових идеја (креативност); иновативност, предузетничке вештине; способност прилагођавања новим ситуацијама;
6. *Друштвене вештине (ставови):* грађанска ангажованост, социјална одговорност; етичка посвећеност.

Специфичне (стручне) компетенције

Стручне компетенције дефинишу се за сваку струку или подручје студија. Стручне компетенције повезане су с одређеним академским подручјем и својствене су поједином студијском програму. У подручју стручних компетенција неопходан је дијалог и усаглашавање унутар одређене струке, ради међусобне препознатљивости курикулума и признавања делова студија или завршних квалификација приликом мобилности студената. Усаглашавање не подразумева израду идентичних курикулума, планова и програма, већ се односи на заједничко дефинисање излазних општих и стручних компетенција на прихватљивом нивоу учинка.

Код развоја и израде студијских програма, стицање општих компетенција треба уравнотежити са стицањем стручних компетенција, с обзиром на њихову важност за запошљавање дипломираних студената. Компетенције се формулишу и кроз дијалог с потенцијалним послодавцима кроз развијену мрежу комуникације или кроз периодичне анкете. Унутар образовне институције такође је потребно обезбедити механизме на основу којих је могуће добити увид у потребе потенцијалних послодаваца и тржишта, па у складу с тим сазнањима формулисати нове компетенције студената и континуирано иновирати студијске програме и саму наставу у оквирима одређеним акредитационом документацијом. На пример, савладавањем студијског програма мастер академских студија хемије на Департману за хемију, биохемију и заштиту животне средине (ПМФ УНС) студент унапређује следеће компетенције:

Опште компетенције:

- вештина сакупљања, процене и интерпретације релевантних информација;
- способност да формира научно засноване аргументе и судове узимајући у обзир научне, друштвене и етичке вредности;
- способност да разуме задатке у оквиру свога посла;

- способност да аргументовано формулише проблем;
 - способност примене знања у пракси;
 - способност тимског рада и размене идеја и информација са осталим члановима стручног тима;
 - придржавање професионалне етике.
- Специфичне компетенције:*
- способност примене фундаменталних теоријских и практичних знања из хемије и сродних природних наука како за рутинске, тако и за истраживачке сврхе;
 - вештина компетентне примене савремене хемијске опреме у рутинским анализама или научно-истраживачком раду;
 - способност пројектовања и вођења експеримента и интерпретације добијених резултата,
 - учешће у мултидисциплинарним тимовима који решавају разноврсне практичне проблеме.

ИСХОДИ УЧЕЊА

Исходи учења описују се као компетенције које студент постиже након што удовољи свим обавезама програма, а компетенције остварује особа која учи. Исходи учења представљају одговор на питање зашто се учи.

У досадашњој пракси традиционалног планирања предавања почињало се од садржаја курса, а у обзир су узимани садржаји које ће наставник предавати, методе које ће примењивати током курса и методе за проверу нивоа усвојености садржаја код студената. Суштински, овај процес је био оријентисан на наставника, његове навике и склоности. Приступ заснован на исходима учења је **оријентисан на студента**, јер се кроз планирање исхода учења фокус ставља на оно што се од студената очекује да умеју да раде по завршетку курса.

Приликом креирања исхода учења треба имати на уму да исходи јасно дефинишу **које су способности студента након одлушаног курса, објашњавају под којим условима** те способности могу бити реализоване и објашњавају **колико добро** способности треба да буду развијене. Исходи морају да дефинишу активности студента које се могу уочити (посматрати). Резултати тих активности морају бити мерљиви, а исходи морају бити дефинисани тако да студенти морају бити у стању да изврше активности прописане исходом учења.

Међу едукаторима и даље постоје недоумице око доброг формулисања исхода, јер врло често не праве разлику између циљева и исхода, односно између визије шта се жели постићи студијским програмом или курсом и начина за проверу остварености тих циљева кроз исходе.

Шта нису исходи учења?

- Исходи не описују процес учења.
- Исходи се не односе на намере, циљеве и задатке наставника, већ искључиво студента.
- Исходи нису сажети приказ садржаја курса.
- Исходи учења не треба да описују пут до постизања резултата учења, већ саме резултате.

КАКО НАПИСАТИ ОЧЕКИВАНЕ ИСХОДЕ УЧЕЊА НА НИВОУ СТУДИЈСКОГ ПРОГРАМА?

Код писања исхода учења на нивоу студијских програма треба узети у обзир:

1. поставке Даблинских дескриптора (дескриптори квалификација) [5].
2. поставке Националног оквира квалификација Србије за одређену квалификацију [6].
3. жељене компетенције студента након савладавања програма.

Даблински дескриптори за основне, мастер и докторске академске студије приказани су у табели 2.

Табела 2. Даблински дескриптори квалификација за три нивоа високошколског образовања

	НИВО АКАДЕМСКИХ СТУДИЈА		
	основне студије	мастер студије	докторске студије
Знање и разумевање	Демонстрирају знање и разумевање у подручју студирања које се наставља на средњошколско образовање и укључује неке аспекте модерних знања у подручју студирања.	Демонстрирају знање и разумевање стечено на основним студијама, али га и проширују и продубљују, што представља основу за оригинални развој и примену идеја у оквиру подручја истраживања студија.	Демонстрирају креативност и интерпретацију нових знања кроз оригинално истраживање и публикавање резултата властитих истраживања, систематично разумевање суштине научног подручја истраживања.
Примена знања	Могу применити знање и разумевање на начин карактеристичан за поједину струку и имају компетенције које им омогућавају решавање проблема у области студирања.	Могу применити знање и разумевање, као и способност решавања проблема у новим или непознатим ситуацијама у ширем (или интердисциплинарном) контексту, који је повезан с подручјем студирања.	Могу применити знање и истраживање за израду концепата, израду и имплементацију пројеката, који ће генерисати нова знања, разумевање и примену и тако допринети корпусу знања који се верификује кроз објављивање у националним и/или међународно признатим публикацијама.

Закључивање и расуђивање	Имају вештине потребне за прикупљање и интерпретацију релевантних података и доношење закључака који укључују релевантне друштвене, научне и етичке теме.	Имају способност интегрисања знања и управљања комплексношћу, формулисања судова на темељу непотпуних или ограничених информација, који укључују друштвене и етичке одговорности повезане са применом њиховог знања и оцена.	Имају способност критичке анализе, евалуације и синтезе нових и комплексних идеја, доношење судова о комплексним темама које укључују релевантну друштвену, научну и етичку одговорност.
Комуницирање ставова, идеја и проблема	Могу презентовати информације, идеје, проблеме и њихова решења стручној и општој јавности.	Могу презентовати своје закључке, као и знање и аргументе који их подупиру стручној и општој јавности на јасан и недвосмислен начин.	Могу презентовати резултате оригиналног истраживања, стручној и општој јавности на јасан и ефективан начин.
Развијене вештине учења	Развили су вештине учења потребне за запошљавање и целоживотно учење, али и наставак студирања на мастер студијама.	Развили су вештине учења потребне за целоживотно учење (формално али и самостално).	Развили су квалитете и генеричке вештине потребне за запошљавање и самозапошљавање, као и континуирано напредовање у теоријском и/или примењеном истраживању и развоју нових техника, идеја и приступа.

КАКО НАПИСАТИ ОЧЕКИВАНЕ ИСХОДЕ УЧЕЊА НА НИВОУ КУРСА ИЛИ МОДУЛА?

1. Терминологија исхода

- Исходе треба дефинисати јасним, једноставним и недвосмисленим терминима, који су лако разумљиви студентима, наставницима, сарадницима и послодавцима.
- Писање сваког исхода учења треба започети реченицом: *По усљешном завршењу овој курса студент је у стању да...*
- Сваки исход треба дефинисати активним глаголом.
- Треба избегавати неодређене глаголе, који описују активности које нису мерљиве. Уместо њих, треба користити глаголе који означавају радњу која ће резултирати очигледним понашањем, односно који јасно описују активности студента које се могу вредновати.
- Један исход учења може да буде комбинација општих и стручних компетенција.

Непрецизни глаголи које треба избегавати приликом дефинисања исхода су: *знајти, ценити, научити, уиознајти, разумети, овладати*. Уместо њих препоручују се прецизни глаголи који описују мерљиве активности студента: *анализирајти, описати, решити, објаснити, применити, дефинисати, показати, наравити, уиоредити, разликовајти, аргументиовајти, набројати* и др.

Наставници често формулишу исходе учења тако да искажу своја очекивања терминима као што су: „Студенти ће научити, усвојити, разумети, знати ...“ и сл. Примери за неодговарајуће примењено и недовољно прецизно дефинисање исхода учења: „Студенти ће се **узнати** са основним јединицама SI система од значаја за хемију“; „Студенти ће **научити** шта је атом и

од чега је грађен“ или „Студенти ће **разумети** како рН вредност раствора утиче на брзину одвијања ензимских реакција“. Из оваквих формулација није јасно шта студент треба да уради како би доказао да се упознао с основним јединицама SI система, или зна шта је атом, или разуме улогу рН вредности у ензимским реакцијама.

Наставник мора прецизно да изрази своја очекивања о томе шта ће студенти морати да демонстрирају да би потврдили да су нешто научили, разумели, усвојили, упознали и сл. Прецизне формулације горњих исказа могле би да гласе:

По усљешном завршењу овој курса студент је у стању да:

- **набраја** основне и изведене физичке јединице од значаја за хемију;
- **дефинише** појам *атома* и *описује* његову *трају*;
- **објасни** како *рН вредности раствора утиче на брзину одвијања ензимских реакција*.

2. Број исхода

У писању исхода не треба претеривати с њиховим бројем, нити их формулисати јако детаљно. Препоручује се мањи број важних исхода – најчешће 5-9, али већина едукатора препоручује да њихов број не пређе 6.

3. Тежина захтева садржаних у исходима

Приликом писања исхода учења треба имати на уму да се они дефинишу на нивоу прага који означава границу потребну за пролазну оцену, што значи да исходи учења морају бити реалистични у процени постигнућа студената и не смеју се постављати на ниво који одговара само најбољим студентима.

На основу ових смерница може се направити јасна разлика између циљева и исхода неког програма или курса (табела 3).



Слика 1. Предности приступа заснованог на исходима учења

Табела 3. Разлика између циљева и исхода учења

Циљеви	Исходи
нагласак је на томе шта ће наставник да ради	нагласак је на томе шта ће студент да ради
описују намере учења	описују резултате учења
укључују процену количине градива која може да се научи у датом времену	захтевају флексибилно одређивање времена према дефинисаној количини градива
формулишу се у облику глаголске именице (развијање, оспособљавање)	формулишу се као активни глаголи (тумачи, примењује, објашњава)

Јасно дефинисани исходи имају низ предности како за наставнике, тако и за студенте, потенцијалне послодавце и друштво у целини (слика 1).

Исходи учења помажу студентима да схвате шта се од њих очекује и олакшавају процес учења, помажу наставницима да тачно дефинишу шта би студенти морали да знају да ураде на крају одређеног раздобља учења, док будућим студентима и послодавцима пружају информације о вештинама и компетенцијама које се стичу током студирања.

Очекиване предности примене исхода учења су повећање транспарентности процеса образовања према свим учесницима, фокусирање на студента, поједностављење процеса признавања диплома и мобилности, укључујући признавање претходног учења и учења заснованог на искуству, боље повезивање подучавања, учења и оцењивања током образовања и праксе, унапређење осигурања квалитета и повећање одговорности установа високог образовања.

Традиционална настава је најбоље резултате увек доносила код најбољих студента - како је некад само средњошколска елита настављала школовање, такав је приступ био рационалан. Зато је традиционалне академске вредности, код којих учење и истраживање нема увек јасан циљ, понекад тешко ускладити с унапред дефинисаним исходима па је, уз навођење предности образовног приступа усмереног ка студенту и заснованог на исходима учења, потребно нагласити и неке недостатке. Потенцијални негативни аспекти образовања

заснованог на исходима учења су: ограничавање креативности, учење „за испит“, поједностављење подучавања, подржавање тренда нормирања знања, претерано регулисање подучавања и наставног процеса, додатно оптерећење наставника и факултетске администрације.

МАПИРАЊЕ ИСХОДА УЧЕЊА

Када високошколска институција формулише и усвоји исходе учења који одговарају сврси и циљу студијског програма, следећи корак је израда мапе исхода у односу на курикулум. Мапирање омогућава институцији да идентификује курсеве који остварују задате исходе студијског програма. Мапирање представља ефикасну стратегију за дефинисање, усаглашавање и интегрисање исхода учења кроз курикулум и тако експлицитно информисање студенте, наставнике, администрацију и послодавце на који се начин остварују исходи студијског програма. Мапа се састоји од табеле у којој редови садрже исходе студијског програма, а колоне представљају курсеве у курикулуму (табела 4).

Табела 4. Мапирање исхода учења студијског програма

Исходи учења	Предмет 1	Предмет 2	Предмет 3	Предмет 4	Предмет 5
Исход А	X		X	X	X
Исход Б	X		X	X	
Исход В			X	X	
Исход Г					
Исход Д	X				

Основна мрежа се затим попуњава ознакама које показују који предмет испуњава који исход. Мапирање нам помаже да идентификујемо предмет који не остварује ниједан од жељених исхода (у горњем примеру то је Предмет 2), или исход који није обухваћен ниједним предметом (исход Г).

Пракса је показала да је добро у табели означити не само који предмет остварује који исход учења, већ и у којој мери. У хемији се, на пример, могу дефинисати следећи нивои остварености:

- **У – увођење** (основни ниво, фундаментална знања, елементарно разумевање, посматрање појава, безбедно руковање основном опремом, основна рачунарска писменост);
- **Р – развијање** (средњи ниво, апликативна знања, продубљено разумевање, прикупљање и тумачење експерименталних података, поуздано руковање стандардном опремом, примена рачунара у решавању задатака);
- **О – овладавање** (напредни ниво, систематско разумевање и формирање научно заснованих аргумената и судова, систематско праћење, мерење и интерпретација резултата, компетентно руковање инструментима, развијене компјутерске вештине).

Предност мапирања исхода је у томе што омогућава руководиоцу студијског програма да сагледа број и врсту прилика које се студентима пружају да стекну и увећају своје знање, способности и вештине. Такође указује на вишеструко остваривање истог исхода у различитим предметима и помаже да се донесе одлука на ком ће од предмета бити проверавана оствареност тог исхода кроз оцењивање студента.

Поред мапирања исхода студијских програма, могу се мапирати и исходи појединих предмета како би се утврдило које наставне теме или наставне јединице обезбеђују остваривање задатих исхода. Мапирање омогућава правовремено оцењивање студената. Такође омогућава увид у то који се исходи и у којој мери про-

веравају у оквиру студијске године или различитих курсева, како би се избегло вишеструко оцењивање студената за исти исход учења.

У наставку је дат пример мапирања исхода студијског програма *основних академских студија хемије* (обавезни предмети) на Департману за хемију, биохемију и заштиту животне средине (ПМФ УНС). За овај студијски програм дефинисани су следећи исходи учења:

Након усјешно завршене студијског програма студент је у стању да:

1. демонстрира фундаментална знања кључних хемијских концепата из основних хемијских дисциплина (општа, неорганска, органска и аналитичка хемија);
2. демонстрира фундаментално знање кључних концепата физичке хемије;
3. демонстрира фундаментално знање кључних концепата биохемије, инструменталне анализе и хемијске технологије;
4. демонстрира неопходна фундаментална и апликативна научна и стручна знања у процени и интерпретацији релевантних информације из основних хемијских дисциплина;
5. примењује елементарно разумевање основних хемијских дисциплина и математичких операција у решавању једноставних познатих теоријских, практичних и рачунских проблема у хемији;
6. самостално уочава и прати својства супстанци, примењује стандардну методологију и лабораторијске процедуре у систематском праћењу, мерењу и интерпретацији физичко-хемијских својстава супстанци, хемијских појава и процеса;
7. безбедно рукује стандардним лабораторијским прибором и основним аналитичким инструментима;
8. примењује стечена компјутерска знања и вештине у пракси.

Обавезни предмети	ИСХОД							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Општа математика					У			
Општа хемија	У			У	У	У	У	У
Неорганска хемија	У			У	Р	У	У	У
Органска хемија I	У			Р	Р	У	У	У
Аналитичка хемија I				Р	Р	У	У	У
Органска хемија II				Р	Р	Р	Р	Р
Аналитичка хемија II				Р	О	Р	Р	Р
Физичка хемија I		У		Р	Р	У	У	Р
Физичка хемија II		Р		Р	О	Р	Р	О
Органска хемија III				Р	О	О	О	О
Основи инструменталне анализе				О	О	О	Р	О
Основи биохемије			У	О	Р	Р	Р	О
Основи хемијске технологије			У	Р	Р	Р	Р	О
Хемија природних производа			У	Р	Р	Р	Р	О

Мапирање исхода курса дато је на примеру предмета *Аналитичка хемија II* (3-204) на основним ака-

демским студијама на Департману за хемију, биохемију и заштиту животне средине (ПМФ УНС).

Након успешне завршетке овог курса студент је у стању да:

1. наводи примене метода квантитативне анализе у савременом окружењу;
2. демонстрира стечено знање и разумевање основних чињеница, појмова, принципа и теорија квантитативне аналитичке хемије приликом решавања основних познатих или непознатих аналитичких проблема и квантитативних задатака;
3. примењује основне технике раздвајања у квантитативној анализи;

4. поуздано, прецизно и тачно мери приликом извођења задатих анализа;
5. примењује принципе добре лабораторијске праксе у решавању задатих практичних проблема;
6. формулише закључке на основу прикупљања и тумачења гравиметријских и волуметријских хемијских података и пише извештаје о урађеној анализи;
7. примењује научена математичка, информатичка и статистичка знања приликом анализе грешке неког аналитичког мерења уз тачну примену јединица и процену величине реда.

НАСТАВНА ТЕМА	ИСХОД						
	1	2	3	4	5	6	7
Мерење масе и запремине у аналитичкој хемији				У			У
Обрада резултата мерења. Грешке мерења. Испостављање резултата анализе		У		Р			О
Гравиметријска анализа и основна гравиметријска одређивања	У	Р	Р	О		Р	
Волуметријска анализа. Ацидиалкалиметрија	Р	О		О	Р	Р	
Хелатометрија	Р	О			Р	Р	
Редокс-методе у квантитативној анализи	Р	О			Р	Р	
Таложне методе у квантитативној анализи	Р	О	Р		Р	Р	

Захвалница: Препоруке за дефинисање циљева студијских програма и исхода учења хемије у високом образовању настале су у оквиру TEMPUS пројекта „Модернизација последипломских студија хемије и сродних области“ (Grant 511044-TEMPUS-1-2010-1-UK-TEMPUS-JPCR). Учесници пројекта се захваљују Европској комисији за финансијску подршку.

Summary

RECOMMENDATIONS FOR DEFINITION OF STUDY GOALS AND LEARNING OUTCOMES IN CHEMISTRY

J. ADAMOVIĆ, S. GADŽURIĆ, I. IVANČEV TUMBAS, T. ĐAKOVIĆ SEKULIĆ, B. DALMACIJA, *University of Novi Sad – Faculty of Sciences*; **I. GRŽETIĆ,** *University of Belgrade – Faculty of Chemistry*; **M. ANTONIJEVIĆ,** *University of Greenwich – School of Science*

In this paper study goals, study purpose, students' competencies and learning outcomes of a study program or individual courses are defined as key terms of Bologna process. The differences between goals and outcomes is stressed and illustrated with some examples for undergraduate and graduate academic studies of Chemistry. Recommen-

dations for writing well-defined learning outcomes are given, together with the explanation how to properly map outcomes to the curriculum, as an efficient strategy for tuning and integrating learning outcomes into study programs.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Гржегић, И. Јурашић, Љ. Дамјановић, И. Поповић, И. Иванчев Тумбас, З. Матовић, Т. Анђелковић, Љ. Диковић, М. Антонијевић, Референтни образовни стандарди за хемију и сродне дисциплине, *Хемијски њрепег*, 53, 4 (2012) 99-105.
2. Quality Assurance and Accreditation: A Glossary of Basic Terms and Definitions, (2007), Compiled by: L. Vlăsceanu, L. Grünberg and D. Pârlea Bucharest: UNESCO-CEPES, 2007. ISBN: 978-92-9069186-7
3. <http://www.qaa.ac.uk/Publications/InformationAndGuidance/Documents/chemistryfinal.pdf>
4. <http://www.qaa.ac.uk/AssuringStandardsAndQuality/subject-guidance/Pages/Master's-degree-benchmark-statements.aspx>
5. http://tempus.ac.rs/here/tl_files/Dokumenti/Dubinski%2odeskriptori.pdf
6. http://www.cep.edu.rs/public/Nacionalni_okvir_kvalifikacija.pdf



IN MEMORIAM

АКАДЕМИК ПАУЛА ПУТАНОВ (1925-2014)



Академик Паула Путанов, поштовани и широко познати научник, истраживач и професор, упокојила се 24. јануара 2014. године, након краће борбе са болешћу.

Паула Путанов је рођена 14. јула 1925. године у Дарди, у Краљевини Срба, Хрвата и Словенаца.

Дипломирала је 1952. године на Универзитету у Београду, на Факултету техничких наука, а докторску дисертацију одбранила је на истом факултету 1958. године. Свој професионални рад је започела као асистент на Електрохемији истог факултета, а касније је изабрана у звање научног сарадника Института за хемију Српске академије наука и уметности. Реорганизацијом овог института формира се Институт за хемију Републике Србије, који касније добија и свој садашњи назив, Институт за хемију, технологију и металургију, у Београду. На овом Институту др Путанов била је запослена од 1952-1959. године. Др Путанов у оквиру ове институције оснива, а истовремено постаје и шеф, Одељења за катализу. На овој дужности се налази од 1959-1968. године. Године 1964. обавила је специјализацију у области катализе у еминентним светским центрима у овој области, у Паризу (Sorbonne University) и у Лиону (Institut de recherches sur la catalyse CNRS).

Године 1966 она постаје професор Физичке хемије и Катализе на Технолошком факултету, Универзитета у Новом Саду (где остаје до одласка у пензију 1990.). На овом факултету основала је Лабораторију за физичку хемију и катализу. Под њеним руководством урађено је преко 20 докторских и магистарских теза и близу 100 дипломских радова. У 1971. години именована је за Шефа одељења за хемијско инжењерство на Технолошком факултету у Новом Саду, а касније је постала директор Института за петрохемију, гас, нафту и хемијско инжењерство (1978-1982).

Главни истраживачки интерес Професорке Пауле Путанов била је физичка хемија, посебно област хетерогене катализе. Била је иницијатор и пионир теоријског и експерименталног истраживања, универзитетске наставе и научне сарадње са индустријом у области катализе у целој Југославији. Развила је научно-техничку сарадњу са хемијском, петрохемијском и нафтном индустријом у земљи и у иностранству.

Професор Путанов је објавила преко 200 научних радова у домаћим и међународним часописима, 12 књига из области физичке хемије и катализе, и била је руководилац преко 80 истраживачких пројеката и студија, како националних тако и међународних. Одржала је 38 предавања по позиву на домаћим и међународним научним скуповима (у Русији, САД, Кини, Индији, Грчкој, у универзитетским центрима у Југославији итд.).

Чланство у професионалним организацијама:

- Члан Комитета за стандардизацију катализатора у Уједињеним нацијама организације за индустријски развој, UNIDO (1979).
Члан Редакцијског одбора часописа Applied Catalysis, Elsevier, Амстердам (1982-86).
- Члан Радне групе за Хемијско инжењерство и примене катализе Европске федерације за хемијско инжењерство (1991-99).
Почасни председник Удружења југословенских хемијских друштва (1986).
Члан Удружења југословенских научних друштва (1980-84).
Председник Удружења југословенских хемијских друштва (1980-84).
Почасни председник Секције за катализу хемијског друштва Војводине.
- Члан и руководилац на различитим позицијама у Удружењу хемичара и технолога Југославије.

Члан Српског хемијског друштва.

Чланство у друштвима:

- председавајући Скупштине Универзитета у Новом Саду (1972-75).
Проректор Универзитета у Новом Саду (1975-77).
Члан различитих државних и универзитетских одбора и жирија (за Награду АВНОЈ-а, Награду 7. Јула, и друго).

Признања и награде:

- Златна плакета од UNIDO, коју је добила на Конференцији за катализу у Бечу (1973).
Октобарска награда града Новог Сада (1981).
Бројна признања за допринос у научном раду и развоју Технолошког факултета у Београду, и Технолошког факултета у Новом Саду, итд.

Чланство у Академији наука:

- Дописни члан Војвођанске академије наука и уметности (1979).
Редовни члан Војвођанске академије наука и уметности (1982).
Редовни члан Српске академије наука и уметности (1992).
Председник Међуакадемијског одбора за катализу Српске академије наука и уметности

(1981-2014).

Члан Председништва Српске академије наука и уметности (1998).

Члан Одбора и комитета Српске академије наука и Уметност.

За велико поштовање и трајно сећање је њена преданост науци, њена неограничена енергија коју је нештедице улагала у развој и истраживање у области катализе. Њеним одласком ће остати велика празнина у истраживањима у катализи у Србији.

**Сарадници Лабораторије за физичку хемију и катализу,
Технолошки факултет, Универзитет у Новом Саду**

Поштовани,

Захваљујемо свима који су извршили уплату чланарине и претплате за 2014. г. Истовремено подсећамо оне који још увек нису извршили уплату чланарине да је потребно да то учине што пре.

Напомињемо да котизација за 51. Саветовање СХД у износу од 5.000 динара важи само за чланове Друштва са плаћеном чланарином за 2014. годину

Управни одбор СХД, на седници која је одржана 31.октобра 2013.г, донео је одлуку да висина чланарине и претплата на часописе Друштва за 2014. годину остане непромењена у односу на 2013. годину:

ЧЛАНАРИНА

- за запослене.....	1.800 дин
- за студенте докторских студија	1.800 дин
- за професоре у основ. и сред. школама.....	1.000 дин
- за пензионере, студенте основних и мастер студија и незапослене.....	800 дин
- за чланове у иностранства.....	50 еура

JSCS

- за запослене чланове.....	2.500 дин
- за чланове студенте докторских студија	2.500 дин
- за чланове пензионере, студенте основних и мастер студија и незапослене	1.000 дин
- за институције.....	16.000 дин
- за чланове из иностранства.....	50 еура
- за институције из иностранства.....	150 еура

XII

- за школе и остале институције.....	3.500 дин
- за институције из иностранства.....	50 еура

Уколико трошкове чланарине и претплате сноси установа у којој сте запослени, молимо Вас да се јавите Канцеларији Друштва ради достављања предрачуна.

Ако уплату вршите путем опште уплатнице у банци/пошти, молимо Вас да нам копију уплатнице доставите факсом или електронски.

Текући рачун СХД је: 205-13815-62

позив на бр. 320

Наравно, позив за уплату чланарине не односи се на чланове који су признањем или наградом СХД стекли право на бесплатно чланство и претплату за 2014.годину.

Срдачан поздрав из Канцеларије СХД,

Вера Ступљанин
Тел/факс: 011/33 70 467



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 12-16
11000 Београд



СРПСКО
ХЕМИЈСКО
ДРУШТВО

117. година

25. семинар: АПРИЛСКИ ДАНИ ЗА НАСТАВНИКЕ ХЕМИЈЕ

Уторак, 22. април 2014. године

Велики хемијски амфитеатар Хемијског факултета
Београд, Студентски трг 12-16

9:00 - 9:30	Отварање семинара
9:30 - 10:10	Проф. др Душанка Опсеница, Универзитет у Београду, Хемијски факултет: <i>Форензика хране</i>
10:10 - 10:50	Доц. др Тамара Тодоровић, Универзитет у Београду, Хемијски факултет: <i>Кристалографија – много више од науке о кристалима</i>
ПАУЗА	
11:20 - 12:00	Проф. др Нико Радуловић, Универзитет у Нишу, Природно-математички факултет: <i>Органски молекули под „микроскопом“</i>
12:00 - 12:40	Доц. др Милош Бајчетић, Универзитет у Београду, Медицински факултет: <i>Како упропастити наставу хемије помоћу рачунара</i>
12:40	Колегијални разговори и дружење (Сала за седнице, 1. спрат ХФ)

Среда, 23. април 2014. године

Велики хемијски амфитеатар Хемијског факултета
Београд, Студентски трг 12-16

9:00 – 9:40	Проф. др Петар Ускоковић, Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет: <i>Хемија и савремени материјали</i>
9:40 – 10:20	Доц. др Душан Поповић, Универзитет у Београду, Физички факултет: <i>Заједнички садржаји физике и хемије у школској пракси</i>
ПАУЗА	
10:50 - 11:30	Проф. др Иван Ивић, Универзитет у Београду, Филозофски факултет: <i>Васпитна улога предметних наставника</i>
11:30 - 12:10	Доц. др Милан Николић, Универзитет у Београду, Хемијски факултет: <i>(Био)Хемија љубави</i>
12:10 – 12:40	Александра Ракићевић-Ковачевић и ученици Фармацеутско-физиотерапеутске школе (II-2): <i>Љубав и хемија</i>
12:40 . . .	ТРИБИНА: Разговори о... <ul style="list-style-type: none">• Такмичењима из хемије• Разно

Семинар је акредитован од стране Завода за унапређивање образовања и васпитања Републике Србије (каталожки бр. 634), у категорији је обавезних семинара и вреднован је са 12 сати.