



'23

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 64
бр. 1 (фeбруар)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93

S. Lozanić

175 година
од рођења
Симе Лозанића



Добитник је следећих одликовања

- Сребрна медаља за храброст (1876)
- Борачка споменица (1876)
- Таковски крст, првог реда (1876)
- Орден Милоша Великог, трећег реда (1899)
- Османлија, првог реда (турски)
- Орден Светог спаситеља, првог реда (грчки)
- Оранж насау, првог реда (холандски 1901)
- Румунска круна, првог реда (1907)

Хемијски Преглед
www.shd.org.rs/hp.htm

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 64

број 1
февруар

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

Volume 64
NUMBER 1
(February)

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
Јелена Радосављевић, Наталија Половић 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 2022. годину износи:

- за све запослене и студенте докторских студија 2.500,00
- за професоре у основним и средњим школама1.400,00
- за пензионере, студенте основних и мастер студија, ђаке и незапослене.....1.200,00
- претплата за школе и остале институције..... 5.000,00
- за чланове и институције из иностранства. € 70

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

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

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Милица Стевановић, Ивана Кузминац
Milica STEVANOVIĆ, Ivana KUZMINAC

АНТИЕСТРОГЕНИ У ЛЕЧЕЊУ КАНЦЕРА ДОЈКЕ
ANTIESTROGENS IN THE THERAPY OF BREAST CANCER ___ 2

Снежана Д. Зарић
Snezana ZARIC

ПАХУЉЕ, ЛЕД И МОЛЕКУЛ ВОДЕ
SNOWFLAKES, ICE AND WATER MOLECULE _____ 8

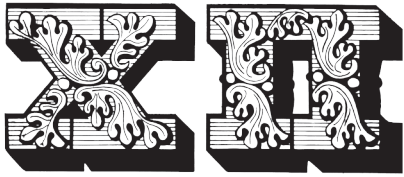
Филип Сташевић, Изудин Реџеповић, Јелена Ђурђевић
Николић, Светлана Марковић
Filip STAŠEVIĆ, Izudin REĐEPOVIĆ, Jelena ĐURĐEVIĆ
NIKOLIĆ, Svetlana MARKOVIĆ

МЕХАНИЗАМ РЕАКЦИЈЕ КУПЛОВАЊА СЛОБОДНИХ
РАДИКАЛА
MECHANISM OF THE COUPLING REACTION OF FREE
RADICALS _____ 11

ВЕСТИ из / за ШКОЛЕ

Јована П. БУГАРИНОВИЋ, Драгана Д. СТЕВАНОВИЋ,
Марко С. ПЕШИЋ, Иван С. ДАМЉАНОВИЋ
Jovana P. BUGARINOVIĆ, Dragana D. STEVANOVIĆ,
Marko S. PEŠIĆ, Ivan S. DAMLJANOVIĆ

КАКО ИЗОКРЕНУТИ НАСТАВУ ОРГАНСКЕ ХЕМИЈЕ
У СВЕОПШТУ КОРИСТ?
HOW TO TURN THE TEACHING OF ORGANIC CHEMISTRY TO
THE GENERAL BENEFIT? _____ 18



УВОДНИК

Корице Хемијског прегледа ове године посвећене су Сими Лозанићу, хемичару који је оставио значајан траг у нашој и европској науци, допринео унапређењу средњошколске и универзитетске наставе хемије, привреде, индустрије, културе и политике, и тиме развоју младе српске државе. Прошле године (2022) навршило се 175 година од његовог рођења. Српска академија наука и уметности у 2023. години кроз низ активности обележава Годину академика Симе Лозанића (Београд, 24.2/8.3.1847 – Београд, 7.7.1935). У 2023. години је и Хемијски преглед посветио корице овом великану, али уместо *Приче са корица*, уобичајене праксе Хемијског прегледа, позива верне/вредне читаоце овог часописа да потраже у претходним бројевима приче о лауреату.

* * *

Канцер, злоћудни тумор или рак је термин који представља групу болести услед неконтролисаног раста и размножавања групе ћелија, које се може проширити на околна ткива, а путем крвотока или лимфног система, и на друге делове тела. Карцином дојке је једно од најчешћих малигних обољења код жена широм света. Већина карцинома се може успешно излечити раним дијагностиковањем и адекватном терапијом. Узимајући у обзир распрострањеност канцера дојке и улогу естрогена у настанку хормон-зависног, односно естроген-зависног карцинома, једна од горућих тема научних истраживања деценијама уназад је проналазак ефикаснијег лека за ову врсту малигнитета. Синтеза нових моћнијих агониста или антагониста естрогена за лечење хормон-зависних болести, укључујући и карцином дојке, један је од главних циљева савремене медицинске хемије. Чланак о томе, под насловом „*Антиестрогени у лечењу канцера дојке*“, написале су **Милица СТЕВАНОВИЋ** и **Ивана КУЗМИНАЦ** (Департаман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду).

* * *

У чврстом агрегатном стању вода може бити у облику снега и леда, којима је заједничко паковање молекула воде. Снег се састоји од пахуља, а пахуље имају необична својства. Необично својство пахуља је да свака пахуља има шест кракова, а никада нема пахуља са пет, седам, осам или девет кракова. С друге стране и лед има необична својства. Познато је да лед плива по води, јер има мању густину од воде. Ово је различито од других супстанци, чија је густина у чврстом стању већа од густине у течном стању. Кристална структура леда показује да у чврстом стању вода гради структуру у којој постоји оса симетрије шестог реда, а то је од значаја и

за пахуље и за лед. Та необична својства пахуља и леда отварају низ питања на које вам одговоре даје **Снежана Д. ЗАРИЋ** (Универзитет у Београду - Хемијски факултет) у чланку под насловом „*Пахуље, лед и молекул воде*“.

* * *

Слободни радикали имају значајну улогу у органској, атмосферској и индустријској хемији, биохемији, хемији плазме, итд. Слободно-радикалске реакције су важан део образовања хемичара, те студенти хемије уче током студија о овим реакцијама у оквиру неколико различитих курсева. Разматрају их на субмикроскопском нивоу у оквиру извођења реакција у лабораторији, и знају како да симболички представе реакцију између два слободна радикала. Међутим, проблем настаје када се од студената тражи да представе механизам реакције купловања слободних радикала. Рад „*Механизам реакције куйловања слободних радикала*“, аутоа **Филипа СТАШЕВИЋА**, **Изудина РЕЏЕПОВИЋА**, **Јелене ЂУРЂЕВИЋ**, **НИКОЛИЋ** и **Светлане МАРКОВИЋ**, (са Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу и Државног универзитета у Новом Пазару) има за циљ да омогући визуелизацију реакције купловања фенил и бензил радикала у којој настаје бензилбензен.

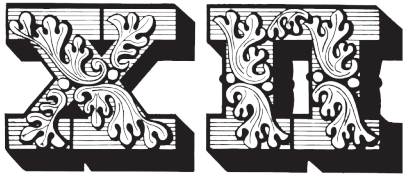
* * *

Традиционална настава још увек је доминантана на часовима хемије. Разлози за то су различити, од економских, повезаних са опремљеношћу лабораторија, до немотивисаности наставника. У периоду када епидемиолошки фактори значајно мењају стечене навике, примена новијих метода наставе може изокренути ситуацију. Аутори **Јована П. БУГАРИНОВИЋ**, **Драгана Д. СТЕВАНОВИЋ**, **Марко С. ПЕШИЋ** и **Иван С. ДАМЉАНОВИЋ** (Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет), у чланку „*Како изокренути наставу органске хемије у својој користи?*“, представили су примену приступа *изокренуће учионице* у настави органске хемије.

* * *

И ове године Српско хемијско друштво организује усавршавање наставника хемије у оквиру скупа: **Априлски дани о настави хемије - 32. стручно усавршавање за наставнике хемије** и 4. Конференција методике наставе хемије, 24. и 25. априла 2023. године. Овај вид усавршавања наставника је одобрен од стране Завода за унапређивање образовања и васпитања. Детаљне информације о скупу, укључујући програм и пријаву, се налазе на сајту СХД.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Милица Стевановић, Ивана Кузминац

Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине,
Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду,
Трг Доситеја Обрадовића 3, 21000 Нови Сад

Е-пошта: milica.stevanovic@dh.uns.ac.rs

АНТИЕСТРОГЕНИ У ЛЕЧЕЊУ КАНЦЕРА ДОЈКЕ

Карцином дојке је један од најчешћих малигних обољења код жена широм света. Може се манифестовати у било ком узрасту, иако се са старењем повећава ризик од настанка ове опаке болести. Већина карцинома се може успешно излечити раним дијагностиковањем и адекватном терапијом, али је учесталост болести на глобалном нивоу у непрекидном порасту. Узимајући у обзир распрострањеност канцера дојке и улогу естрогена у настанку овог хормон зависног, односно естроген зависног карцинома, деценијама уназад једна од горућих тема научних истраживања је проналазак ефикаснијег лека за ову врсту малигнитета. С обзиром на то, синтеза нових моћнијих агониста или антагониста естрогена за лечење хормон зависних болести, па и карцинома дојке, је један од главних циљева савремене медицинске хемије.

УВОД

Канцер, злоћудни тумор или рак је термин који представља групу болести узроковану неконтролисаним растом и размножавањем групе ћелија, приликом чега може доћи до ширења на околна ткива или чак до других делова тела путем крвотока или лимфног система [1-4]. Карциногенеза, такође позната као туморогенеза или онкогенеза, је процес приликом ког долази до трансформације нормалних ћелија у ћелије канцера, односно мутације у генима одговорним за регулацију раста ћелија. Малигни тумори представљају један од најчешћих узрочника смрти широм света, од чега 12% представља карцином дојке, док као најчешћи канцер у женској популацији има удео од 25% [5-6]. Термин „канцер дојке“ користи се да се означи канцер настао од ћелија дојке. Обично настаје од ћелија лобула (млечних жлезда) или ћелија млечних канала, док много ређе од масног или везивног ткива дојке [1-2, 7-8]. Процењује се да једна од осам жена оболи од овог канцера у току живота [9]. У Србији

је канцер дојке најраспрострањенији канцер код жена и други најчешћи незаразни узрочник смрти после кардиоваскуларних болести [10-11].

Већина карцинома се може успешно излечити раним дијагностиковањем и адекватном терапијом, али је учесталост болести на глобалном нивоу у непрекидном порасту. Према појединим проценама може се спречити 30-50% карцинома избегавањем фактора ризика који укључују пушење, конзумацију алкохола, нездраву исхрану, гојазност, физичку неактивност и дуготрајни стрес [9, 12-14]. Изузев наведених фактора ризика који су заједнички за све канцере, за настанак канцера дојке специфичну улогу имају естрогени хормони, тачније њихова количина у крви. Приближно трећина карцинома дојке код жена у постменопаузи и половина у пременопаузи су хормон зависни, односно естроген зависни. Синтеза нових моћнијих агониста или антагониста естрогена за лечење хормон зависних болести, па и карцинома дојке, један је од главних циљева савремене медицинске хемије [15-20].

ТЕРАПИЈА КАНЦЕРА ДОЈКЕ

У зависности од типа канцера и фазе у његовом развоју, као експресије естрогених рецептора, старости и менопаузалног статуса пацијента одређује се одговарајућа терапија за лечење овог злоћудног тумора [21-23]. Углавном обухвата неколико врста терапија, а оне се могу поделити на локалну и системску [24].

Локалном терапијом се уклања или уништава тумор у дојци, а обухвата хируршку интервенцију и радиотерапију. У случају да се канцер проширио на друге делове тела, локална терапија се користи за контролу болести у тим конкретним деловима тела.

Системска терапија се примењује путем крвотока којим се транспортује кроз цело тело и тако делује на канцер. Може се поделити на три типа, а

то су: хемотерапија, биолошка и хормонска [24-25]. Ова врста терапије може да се администрира пре операције и тада се назива неоађувантна, а уколико се примењује након операције онда је ађувантна. Нека истраживања дају предност неоађувантој терапији с обзиром да она врши смањење канцера, а такође помоћу ње је могуће тестирати ефикасност терапије за сваког појединачног пацијента [26-28]. Генерално, системски лекови делују на почетку терапије код 90% примарних канцера дојке и 50% метастаза [29]. Ипак после неког времена долази до прогресије, односно развија се резистенција. Како би се то избегло или смањила вероватноћа за резистенцију приступа се терапији која укључује комбинацију висе врста медикамената.

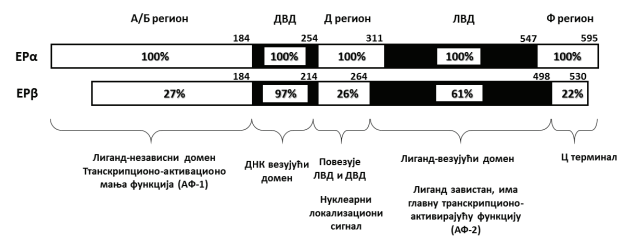
Хормонска терапија нашла је примену код естроген-зависних (естроген позитивних, ЕР+) канцера [30], што представља две трећине канцера дојке. Ови тумори поседују естрогене рецепторе (ЕР) и њихов раст зависи од концентрације естрогених хормона у крви. Према томе ова врста терапије заснована је на блокади дејства естрогена. Примењује се првенствено код жена у менопаузи с обзиром да продукција стероидних хормона у оваријумима опада, а повећава се у периферним ткивима, као што је адипозно, па ова ткива постају главни извори естрогена који циркулише у организму и стимулише развој тумора. Стога је ефикасније извршити блокирање дејства естрогена одговарајућим медикаментима него хируршко уклањање ендокриних жлезда (јајника), које се повезује са смртним случајевима и морбидитетима [31-32]. Имајући у виду улогу естрогена у настанку карцинома дојке, хормонска терапија је годинама уназад водећи начин лечења ове опаке болести, а тренутно се може приступити применом две стратегије. Један од приступа је употреба антиестрогена који се везују за естрогене рецепторе и спречавају везивање ендогених естрогена за исте.

Други начин за блокаду дејства естрогена се састоји у смањењу нивоа естрогена који циркулише у организму. Ово се врши инхибицијом дејства ензима цитохром Р450 ароматазе (естроген синтетаза), који катализује кључну фазу у биосинтези ових хормона из холестерола, односно фазу у којој се врши ароматизација А прстена код андрогена [15, 31-34]. Инхибитори ензима ароматазе (ИА) користе се искључиво у лечењу канцера дојке код жена у постменопаузи. Њиховом применом у терапији код жена које нису ушле у менопаузу долази до непотпуног сузбијања биосинтезе естрогена и повећане стимулације гонада захваљујући „feedback“ регулаторном механизму који повећава концентрацију лутеинизирајућег хормона и фоликул-стимулирајућег хормона након инхибиције ароматазе.

Класификација ових молекула направљена је према механизму деловања и структури, на стероидни (тип I) и нестероидни (тип II). На основу наведених чињеница у овом раду фокус ће бити на антиестрогенима због њихове шире примене.

ЕСТРОГЕНИ РЕЦЕПТОРИ

Естрогени рецептори су лигандом-активирани транскрипциони фактори и припадају суперфамилији нуклеарних хормонских рецептора. Постоје два типа естрогених рецептора ЕР α и ЕР β , а они се састоје из пет домена: лиганд-независног, ДНК-везујућег домена (скр. ДВД), лиганд-везујућег (скр. ЛВД) домена, који повезује ДВД и ЛВД, и С-терминуса, као што је приказано на Слици 1. Имају веома значајну хомологију у секвенци: чак 97% поклапања ДНК-везујућем домену, 56 (61) % у лиганд везујућем домену, и само 24 (27)% у N-терминусу [15-17]. Доказано је да су ЕР α доминантнији код ћелија канцера дојке, док је улога ЕР β још увек нејасна.



Слика 1. Домени естрогених рецептора са својом функцијом

Естрогени хормони се везују за естрогене рецепторе било у цитоплазми или у једру, и даље преко њих утичу на транскрипцију гена, а самим тим и на пролиферацију ћелија. У једру мономерни ЕР α без лиганда се налази у комплексу са протеинима топлотног шока (HSP енг. heat shock proteins). Када естрадиол (Е2) дифундује кроз ћелијску (и једарну) мембрану, у цитоплазми односно нуклеусу се веже за лиганд везујући џеп (скр.ЛВДЏ) ЕР α -HSP-комплекса, што доводи до дисоцијације HSP-а. Потом ЛВДЏ подлеже конформационој промени у којој 12 хеликса формира ЛВДЏ и рецептор хомодимеризује са још једним ЕР α дуж површине ЛВДЏ-а и ДВД-а. ДНК-везујући домени су они који су одговорни за повезивање хомодимера за одговарајући део ДНК (ERE енг. estrogen response elements), у промоторном региону дела ДНК који треба да даје одговор на естрадиол (Е2). Услед ових међусобних повезивања долази до конформационих промена које омогућују повезивање са коактиваторима. Кулминација овог процеса је транскрипција естроген-рагујућих циљних гена [15].

АНТИЕСТРОГЕНИ И ЊИХОВА УЛОГА

Антиестрогени могу се дефинисати као једињења која спречавају естрогене да посредују у њиховим биолошким активностима у телу. Њихово деловање се испољава у конкуренцији са естрогенима за везивање за естрогене рецепторе што доводи до смањења нивоа естрогена и/или инхибирају или потискују производњу естрогена. Имајући у виду да естрогени могу да стимулишу раст и развој канцера дојке, антиестрогени су круцијални вид терапије естроген-зависних канцера. Треба напоменути да су познати и као антагонисти естрогена или блокатори естрогена. У зависности од структуре могу се поделити на нестероидне и стероидне антиестрогене [1, 35].

1. Модулатори или нестероидни антиестрогени (SERM енгл. Selective estrogen receptor modulator) - карактерише их присуство трифенилетиленског система као и аминокетарски бочни низ. Показују висок афинитет и селективност за естрогене рецепторе, а познато је да поред антагонистичког дејства испољавају и агонистичко дејство у неким ткивима.

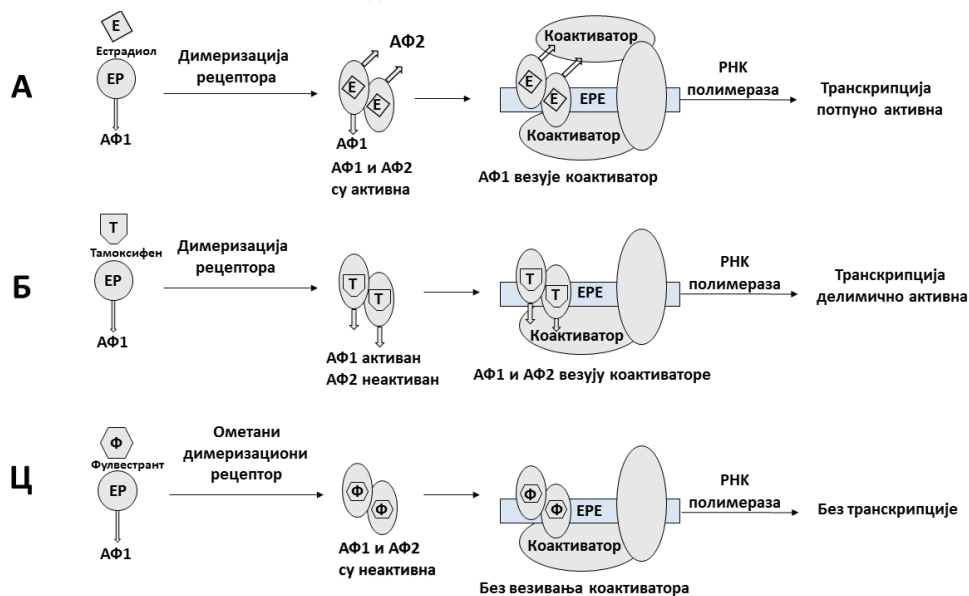
2. Антагонисти или чисти антиестрогени или стероидни антиестрогени – представљају супституисане деривате естрадиола са специфичним другим липофилним ланцем најчешће у положају C7 α , а ређе у положајима C11 и C17 [36-37]. Нашли су примену у третману канцера дојке код жена у пременопаузи и у постменопаузи [38].

На основу механизма деловања може се приметити да везивањем естрогена и њихових агониста долази до димеризације рецептора (ER α), везивање два типа активатора (АФ, скр. активирајућа функција, АФ1 и АФ2) као и неометане транскрипције (слика 2.А). Пиликом везивања SERM-а однос-

но тамоксифена (њиховог главног представника) везују се само једни активатори РНК полимеразе и долази да парцијалне активације транскрипције (слика 2.Б), док при везивању антагониста не долази да везивања активатора и самим тим транскрипција је потпуно блокирана (слика 2.Ц) [1].

Нестероидни антиестрогени

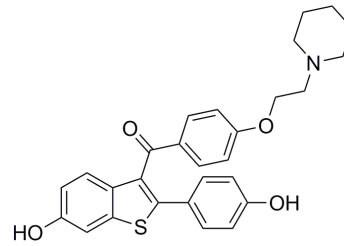
Класа нестероидних антиестрогена може проузроковати различите биолошке одговоре, те се могу понашати као антагонисти у једном циљном ткиву естрогена, или као агонисти у неком другом. Представљају деривате трифенилетиленског система који је одговоран за биолошку активност, а поред тога неопходно је присуство базног аминокетарског супституента на C4 једног од бензенових прстенова (Слика 3). Тамоксифен (Nolvadex®), један је од најпознатијих нестероидних антиестрогена који је у употреби дужи низ година. Користи се за лечење свих стадијума рака дојке позитивног на хормонске рецепторе код жена, а у великој мери може смањити ризик од рецидива рака [35, 37]. Понекад се користи код жена које имају висок ризик од рака дојке, како би се спречио његов развој. Смањује вероватноћу враћања канцера за 40-50%, као и стопу смртности за трећину, али и доводи до смањења вероватноће појаве остеопорозе пошто има агонистичко дејство на кости и кардиоваскуларни систем. Ипак, због агонистичког дејства тамоксифен индукује канцер утеруса и канцер јетре код 1-2% жена које га користе. Не може се сматрати чистим антиестрогеном због великог удела естрогене активности. Из тог разлога, развијено је неколико аналога која припадају породици трифенилетилена са антиестрогеном активношћу, који имају смањен агонистички ефекат (Слика 3) [35]



Слика 2. Механизам деловања естрогена и антиестрогена

Торемифен представља валидну и безбедну замену за тамоксифен, а мања је вероватноћа добијања канцера јетре, међутим због слабије потенциности потребне су веће дозе терапије. Кломифен је први откривени антиестроген, али није нашао клиничку примену пошто су његова тестирања ради примене у лечењу узнапредовалог канцера дојке прекинута због нежељених ефеката. Дролоксифен је много мање активан од тамоксифена, а његове нуспојаве су умор и мучнина па су његова клиничка испитивања прекинута. Идоксифен је метаболчки стабилан, нетоксичан према јетри, ефикасност и токсичност слична тамоксифеновој, али има лош утицај на материцу, па постоји могућност његове примене само код пацијената који су развили отпорност према тамоксифену.

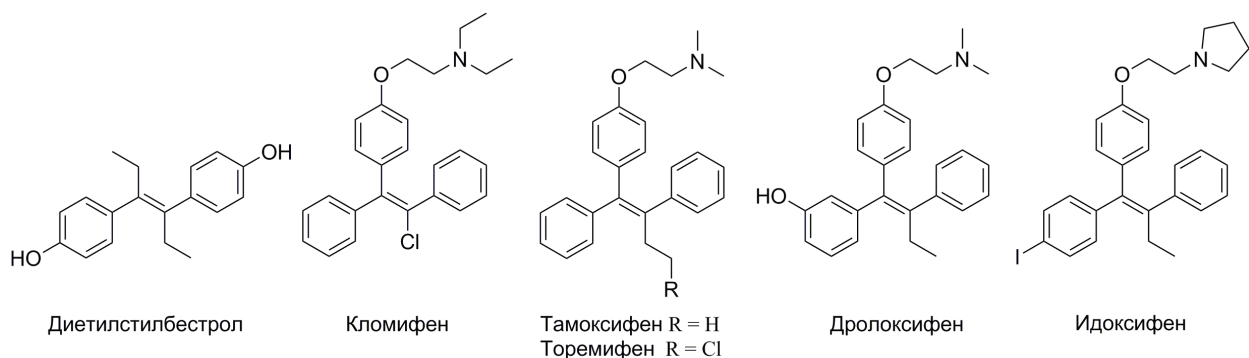
Међутим, дуготрајном употребом нестероидних антиестрогена може доћи до низа нежељених ефеката који су повезани са централном двоструком везом деривата трифенилетилена. Према томе, развијена је нова група антиестрогена где уградња ове двоструке везе у циклични систем повећава његову хемијску и метаболчку стабилност. Треба напоменути да је кључна разлика у структури ове класе присуство кето функције која повезује хетероциклични прстен и фенилну групу са бочним низом. Представник ове групе, Ралоксифен (Слика 4), дериват бензотиофена, идентификован је као антиестроген али FDA (енг. Food and Drug Administration) је његову примену одобрила само за превенцију остеопорозе, и канцера дојке, а показао се као добар и у превенцији болести коронарних артерија. Треба напоменути, за разлику од тамоксифена он не повећава ризик од канцера утеруса. Антиестрогеност дејство је засновано на ометању конформационих промена при везивању Ралоксифена, који захваљујући свом бочном низу спречава померање хеликса у ЛВЦ. Нажалост ралоксифен није нашао примену у лечењу канцера дојке, пошто се показало да нема дејство на туморе који су развили резистенцију на тамоксифен, али јесте у лечењу и превенцији остеопорозе [18].



Слика 4. Структура Ралоксифена

Стероидни антиестрогени

Делимична естрогена агонистичка активност поменутих нестероидних антиестрогена која укључује низ нежељених ефеката је била подстицај за проналажење чистих антагониста естрогенских рецептора. Разне модификације стероидног скелета захтевају велики број синтетских корака, а поред тога веровало се да агонистичка својства хемијским модификацијама тешко елиминсати. Доминантна породица селективних антагониста естрогена су стероиди са дугим липофилним низом у С7, познатији као селективни дестабилизатори естрогенских рецептора (скр. СДЕР). Они показују потпуни губитак естрогене активности када се дају поткожно, док при оралној примени показују слаб агонистички ефекат. Утврђено је да било која модификација у положајима 7 α или 11 β води до индукције антиестрогене активности. Два главна представника чистих антиестрогена су ICI-164384 са 7 α -n-бутилметилалкиламидним бочним низом и фулвестрант. Фулвестрант (ICI-182780, Faslodex[®]) је први пут синтетисан 1989. год. и поседује пентафлуоропентилсулфинил супституент у С7, 2002. године је одобрен за лечење хормон-позитивног метастатског рака дојке. Он припада другој генерацији антиестрогенских лекова са високим афинитетом према ЕР (89% афинитета естрадиола). Показао је скоро исту активност као тамоксифен, а примењује се и за лечење канцера који су развили резистенцију на тамоксифен, инхибира раст ендометријалних тумора и нема агонистичко дејство на утерус. Ипак, треба напоменути да је синтетисан низ стероидних 7 α и 11 β супституисаних деривата естрадиола са високом



Слика 3. Структуре нестероидних антиестрогена

биолошком активношћу чије су стурктуре прика-
зане на Слици 5. Према SAR (енг. Struture-activity
relationship) студијама кључну улогу у биолошком
одговору има дужина уљоводоничног низа суп-
ституента. Лимитирани С4-С6 угљенични низ је
неопходан у 7 α -позицији за чисту антиестрогену
активност, јер повећање дужине ланца не утиче
на повећање биолошке активности. Доказано је
увођењем арил група у 7 α положај доводи до по-
већања агонистичког деловања, док се антиестро-
гено дејство повезује са присуством супституента
у 11 β позицији [39-44].

Како је канцер дојке један од најчешћих узрока
смрти жена, последњих неколико деценија уложе-
ни су велики напори у проучавању узрока, симпто-
ма, фактора ризика, превенције и пре свега лечења
ове опаке малигне болести. Познато је да естроге-
ни играју кључну улогу у расту и развоју две трећине
канцера дојке, па је циљ истраживања многих

медицинских хемичара дизајн и синтеза једињења
које би зауставило прогресију овог малигнитета. У
лечењу естроген зависног канцера дојке примење-
на су два типа хормонске терапије, антиестрогени и
инхибитори ензима цитохром Р450 ароматазе. Ес-
трогени рецептори су одговорни за почетак и про-
гресију рака дојке, па самим тим постоји потреба
за сигурним стратегијама за дизајн и синтезу нови
терапеутских лиганада, који се селективно везују
ЕРа и инхибирају естроген зависну пролифератив-
ну активност, тзв. антиестрогена. Годинама уназад
познати су многи антиестрогени како нестероид-
не, тако и стероидне структуре. Најважније струк-
турне карактеристике стероидних антиестрогена
су 7 α или 11 β хидрофобне групе. Фулвестрант је
једино једињење из групе чистих стероидних ан-
тиестрогена који се налази у клиничкој употреби.
Овај 7 α супституисани дериват естрадиола један је
од најважнијих лекова који се користе у третману
карцинома дојке. Ипак, због своје слабе биорас-
положивости истраживања су усмерена ка даљим
модификацијама његове структуре. Његов кон-
курент из групе нестероидних антиестрогена, та-
моксифен има добру биолошку активност, али не
припада групи чистих антиестрогена због великог
удела естрогене активности. Употребом овог лека
може се повећати ризик за развијање других врста
карцинома, попут рака јетре. Имајући у виду све
предности, као и нежељене ефекте познатих лекова
који су нашли примену у лечењу ове опаке болести,
настоји се у проналаску нових једињења са добром
антипролиферативном активношћу и селектив-
нијим деловањем.

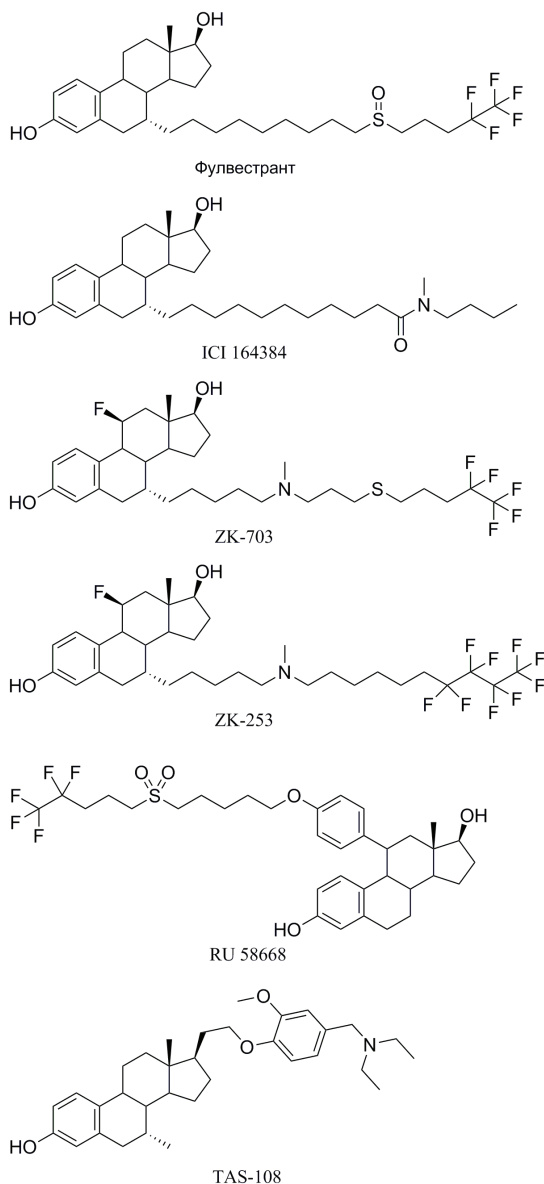
Abstract

ANTIESTROGENS IN THE THERAPY OF BREAST CANCER

Milica STEVANOVIĆ, Ivana KUZMINAC

Department of Chemistry, Biochemistry and
Environmental Protection, Faculty of Sciences, University
of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3, 21000 Novi Sad,
Serbia

One of the most common hormone-dependent
diseases in women around the world is breast cancer.
It can be manifested at any age, although the risk of the
occurrence of this disease increases with aging. Most
cancers can be successfully cured by early diagnosis
and suitable therapy, but the incidence of the disease is
continuous growth globally. Taking into account how
widespread breast cancer is and the role of estrogen in
its development, for decades one of the main topics of
scientific research has been finding the most effective
medicine for this malignancy. Thus, the synthesis of
a new potent agonist or antagonist of estrogen for the
treatment of estrogen-dependent diseases, including

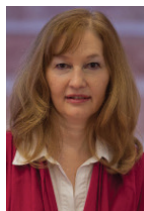


Слика 5. Структуре стероидних антиестрогена

breast cancer, is one major goals of modern medicinal chemistry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avendano, C., Menendes, J. C., Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, Elsevir (2008) str. 1, 58-65, 68-73.
2. Pecorino, L., Molecular Biology of Cancer Mechanisms, Targets and Therapeutics, Third Edition, Oxford University Press (2012) str. 2, 4
3. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (pristupljeno 22.11.2022.)
4. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45333> (pristupljeno 22.11.2022.)
5. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics> (pristupljeno 22.11.2022.)
6. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> (pristupljeno 22.11.2022.)
7. Lakhani, S., Ellis, I. O., Schmitt, S., Tan, P. H., van de Vijver, M. J., WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press (2012).
8. Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., Sharma, K. K, Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research (2010) 1 109–126
9. Pekmezović, T., „Epidemiologija raka dojke“, u: Milašinović, G., Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke, Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, Beograd (2013) str. 9-10
10. Demografska statistika 2021., Republički zavod za statistiku Republike Srbije, Beograd (2022). str. 193
11. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije, Institut za javno zdravlje “Dr Milan Jovanovic Batut”, Beograd (2021) str. 388, 393 i 394
12. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk> (pristupljeno 22.11.2022.)
13. http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/what_is_bc (pristupljeno 22.11.2022.)
14. Belpomme, D., Irigaray, P., Sasco, A., Newby, J., Howard, V., Clapp, R., Hardell, L., International Journal of Oncology (2007) 30 1037-1049
15. Ariazi, E. A., Ariazi, J. L., Cordera, F., Jordan, C. V., Current Topics in Medicinal Chemistry (2006) 6 181-202
16. Dahlman-Wright, K., Cavailles, V., Fuqua, S., Jordan, Craig, Katzenellenbogen, J., Korach, K., Maggi, A., Muramatsu, M., Parker, M., Gustafsson, J-A., Pharmacol Reviews (2006) 58 773–781
17. Renoir, J., Steroids (2012) 77 1249–1261
18. Jordan, V. C., Journal of Medicinal Chemistry (2003) 46 1081-1111
19. Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., Pangborn, W., Nature (2009) 457 219–223
20. Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., Pangborn, W., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology (2010) 118 197–202
21. Sood, J., Journal of Pharmacy Practice (2008) 18 166–172
22. Andre, F., Benbrahim, Z., Delaloge, S., Current Breast Cancer Reports (2010) 2 152–158
23. Simosa, D., Clemons, M., Ginsburg, O. M., Jacobs, C., Current Opinion in Supportive and Palliative Care (2014) 8 33–38
24. Kaur, H., Saini, S., Peer, S., Singh, J., Systematic Reviews in Pharmacy (2010) 1 40–49
25. Liedtke, C., Kolberg, H. C., Breast Care (2016) 11 275–281
26. Colleoni, M., Goldhirsch, A., The Lancet Oncology (2014) 15 131–132
27. Thompson, A. M., Moulder-Thompson, S. L., Annals of Oncology (2012) 23 231–236
28. Van de Wiela, M., Dockx, Y., Van den Wyngaert, T., Stroobants, S., Tjalma, W. A. A., Huizing, M. T., European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (2017) 210 144–156
29. Gonzalez-Angulo, A. M., Morales-Vasquez, F., Hortobagyi, G. N., „Overview of Resistance to Systemic Therapy in Patients with Breast Cancer“, u: D. Yu, M. Chie Hung, Breast Cancer Chemosensitivity, Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, New York (2007) str. 1–22
30. Locker, G. Y., Cancer Treatment Reviews (1998) 24 221–240
31. Brodie, A. M. H., Njar, V. C. O., Steroids (2000) 65 171–179
32. Brueggemeier, R. W., Hackett, J.C., Diaz-Cruz, E. S., Endocrine Reviews (2005) 26 331–345.
33. Penov-Gaši, K., Đurendić, E., Medić-Matijević, Lj., Hemija androgena, antiandrogena i njihova primena u biomedicini, Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, (2001) str. 115, 116
34. Kuzminac, I., Enzyme citohrome P450 aromatase and its inhibitors, Hemijski pregled [YU ISSN 04406826] (2018) 59 135-140
35. Brazier, E.J., Hogan, P. J., Leung, C. W., O’Kearney-McMullan, A., Norton, A. K., Powell, L., Williams, E. G., Organic Process Research & Development (2010) 14 544–552
36. Begam, J.A., Jubie, S., Nanjan, M. J., Bioorganic Chemistry (2017) 71 257–274
37. Avendaño, C., Menéndez, J. C., Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, Second Edition, Elsevir (2015) str. 81-131
38. Cheung, K. L., The Breast (2007) 16 327–343
39. Senthil, K.P.M., Ramachar, T., Venkatesan C. S., Organic Preparations and Procedures International (2021) 53 362-368
40. Osipo, C., Jordan, V. C., Lurie, R.H., Encyclopedia of Endocrine Diseases (2004) str. 221-228.
41. Bégué, J., Bonnet-Delpon, D., Biological Impacts of Fluorination. Fluorine and Health, Elsevier Science (2008) str.553-622.
42. Tandon, R., Luxami, V., Tandon, N., Paul, K., Asian Journal of Organic Chemistry (2020) 9 1432-1465.
43. Salvador, J. A.R., Carvalho, J. F. S., Neves, M. A. C., Silvestre, S. M., Leitão, A. J., Silva, M. M. C., Sá e Melo, M. L., Natural Product Reports (2013) 30 324-374
44. Buisson, A.L., Design and synthesis of putative inhibitors of granzyme B and liveer receptor homolog-1 and increasing the bioavailability of fulvestrant in treatment of breast cancer, PhD Thesis, Department of Chemistry Imperial College London South Kensington, London (2014) str. 152-173.



Снежана Д. Зарић

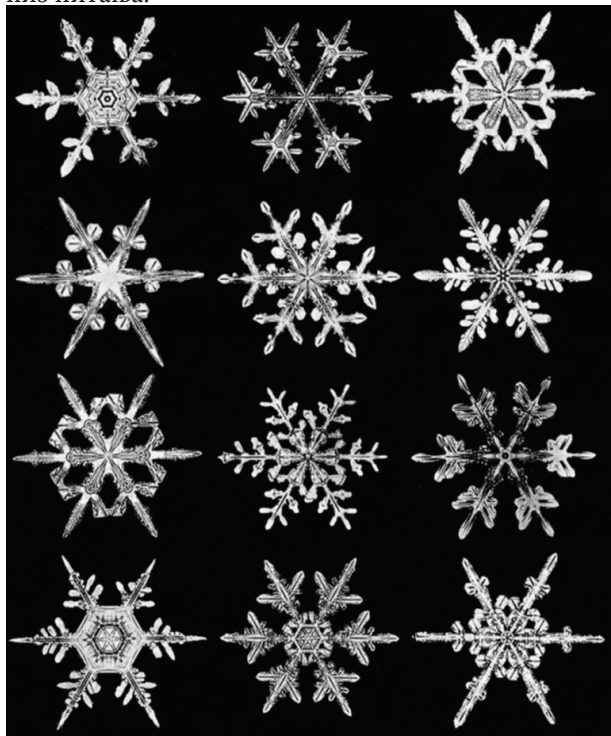
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Е-пошта: szaric@chem.bg.ac.rs

ПАХУЉЕ, ЛЕД И МОЛЕКУЛ ВОДЕ

УВОД

Добро је познато да се вода може наћи у три агрегатна стања, гасовитом, течном и чврстом. У чврстом агрегатном стању, вода може бити у облику снега и леда, који се прилично разликују. Снег се састоји од пахуља, а пахуље имају необична својства. Необично својство пахуља је да свака пахуља има шест кракова, а никада нема пахуља са пет, седам, осам или девет кракова (слика 1). С друге стране и лед има необична својства. Познато је да лед плива по води, јер има мању густину од воде. Ово је различито од других супстанци, код којих чврсто стање има већу густину од течного стања. Та необична својства пахуља и леда отварају низ питања.



Слика 1. Пахуље <https://www.themarginalian.org/2020/01/19/wilson-bentley-snowflakes/>

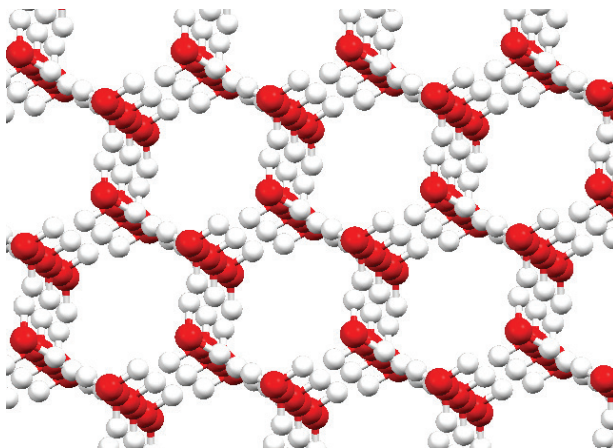
ШТА ЈЕ ЗАЈЕДНИЧКО СНЕГУ И ЛЕДУ?

Узимајући у обзир да су и снег и лед вода у чврстом стању, на молекулском нивоу лед и пахуље имају исту структуру, па се својства пахуља и леда

могу објаснити на основу структуре воде у чврстом стању, односно, на основу кристалне структуре леда [1-3]. Дакле, снегу и леду је заједничко паковање молекула воде у чврстом стању. Кристална структура леда показује да у чврстом стању вода гради структуру у којој постоји оса симетрије шестог реда, а то је од значаја и за пахуље и за лед. Оса симетрије шестог реда значи да се после ротације тела за угао од $360^\circ/6$ тело поклапа само са собом. То је очигледно на примерима пахуља: кад се пахуља ротира за 60° , она се поклопи сама са собом.

ЗАШТО СВАКА ПАХУЉА ИМА ШЕСТ КРАКОВА?

У кристалној структури леда постоји симетрија шестог реда [1-3], а ова симетрија проузрокује да свака пахуља има шест кракова (слика 2).



Слика 2. Молекулска структура леда у којој постоји симетрија шестог реда и хексагоналне шупљине

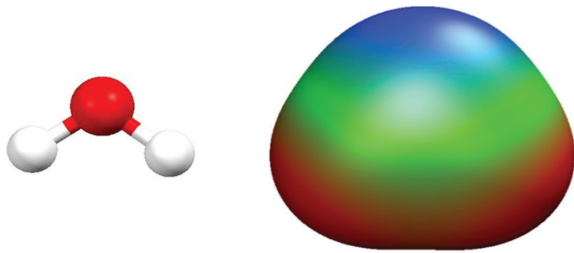
ЗАШТО ЛЕД ИМА МАЊУ ГУСТИНУ ОД ВОДЕ?

Кристална структура леда [1-3] даје одговоре на питања зашто свака пахуља има шест кракова, али и зашто лед има мању густину од воде. Наиме, кристална структура леда показује да између молекула воде постоје празнине, а ове празнине имају симетрију шестог реда (слика 2). Ове шупљине указују да молекули воде у леду нису паковани

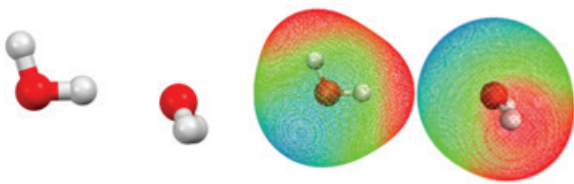
близу једни другима. Због празнина (шупљина) које постоје у леду, лед има мању густину од воде у течном стању.

ЗАШТО СТРУКТУРА МОЛЕКУЛА ВОДЕ ДОВОДИ ДО СТРУКТУРЕ ЛЕДА?

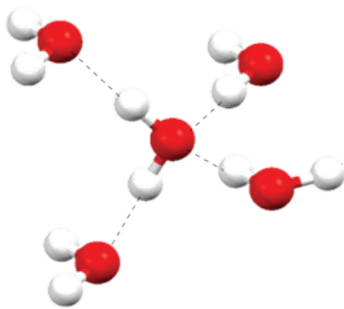
Може се и нешто другачије поставити питање. Шта узрокује структуру леда, односно зашто се молекули воде на такав начин пакују у леду? Одговор је у структури молекула воде. Добро је познато да у молекулу воде атом кисеоника има парцијално негативно наелектрисање, а атоми водоника парцијално позитивно наелектрисање (слика 3). Интеракција између два молекула воде се остварује тако што се позитивно наелектрисани атом водоника једног молекула приближи негативно наелектрисаном атому кисеоника другог молекула воде и гради водоничну везу (слика 4) [4-7]. Један молекул воде може да гради четири водоничне везе са четири суседна молекула воде (слика 5).



Слика 3. Модел молекула воде и електростатички потенцијал молекула воде (плава боја представља негативни електростатички потенцијал, црвена боја представља позитиван електростатички потенцијал, а зелена боја представља неутралан електростатички потенцијал)

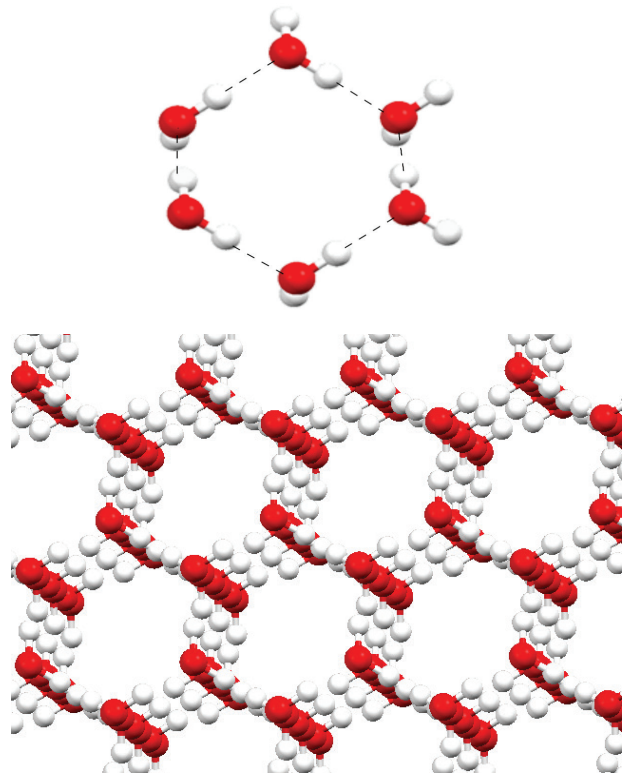


Слика 4. Водонична веза између два молекула воде



Слика 5. Четири водоничне везе једног молекула воде у структури леда

У леду сваки молекул воде гради четири водоничне везе са суседним молекулима воде (слика 5). Атоми водоника из молекула воде граде две водоничне везе, а атом кисеоника такође гради две водоничне везе. Молекули воде у леду имају геометрију у којој је угао везе (H-O-H) $109,5^\circ$, што одговара стварању правилног тетраедарског распореда [1-3, 8, 9]. Наиме, око сваког молекула воде стварају се четири водоничне везе које чине окружење правилног тетраедра. Као последица грађења четири водоничне везе сваког молекула воде настају прстенови које се састоје од шест молекула воде (слика 6). Ови прстенови стварају симетрију шестог реда у структури леда, па је ова симетрија одговорна за симетрију која постоји у пахуљама. У исто време простор унутар шесточланог прстена представља празан простор (шупљину) у структури леда.



Слика 6. Водоничне везе шест молекула воде које граде хексагоналне шупљине у структури леда

ШТА ЈЕ УЗРОК РАЗЛИКА ИЗМЕЂУ СНЕГА И ЛЕДА?

И снег и лед су вода у чврстом стању, али међусобно се веома разликују. Разлике у структурама, па и својствима леда и снега, потичу од услова под којима настају. Лед настаје замрзавањем течне воде. Снег настаје директним преласком воде из гасовитог у чврсто стање.

У зависности од услова, температуре и концентрације водене паре у облацима, настају различити облици пахуља. Пахуље могу имати облик плоча, игала, цилиндара и шестокраких звезда. Већина пахуља, без обзира на облик има симетрију шестог реда. Оно што се уобичајено сматра пахуљама, шестокраке пахуље, настају у специфичним условима. Јапански научник Ukichiro Nakaya је проучавао стварање пахуља у лабораторији [10]. Он је дошао до података да се шестокраке пахуље стварају када је температура у опсегу -1 до $-3,5$ °C или у опсегу -10 до -22 °C, а истовремено је концентрација водене паре пресићена. Концентрација која одговара граници изнад које је водена пара пресићена зависи од температуре, па је тако на $-3,5$ °C водена пара пресићена када је концентрација већа од $0,5 \text{ g/m}^3$, а на температурама од -10 до -22 C, водена пара је пресићена када је концентрација већа од $1,2 \text{ g/m}^3$. Пахуље почињу да расту као шестостране плоче. Кад мало нарасту и кад углови плоче постану довољно удаљени један од другог почиње нагомилавање молекула воде на угловима, па тако настану краци.

ЗАШТО СЕ ПАХУЉЕ МЕЂУСОБНО РАЗЛИКУЈУ?

Иако све шестокраке пахуље имају исти број кракова, њихови кракови су различитих облика, јер се на различите начине рачвају, тако да је свака пахуља различита. Начин на који се пахуље рачвају зависи од услова (температуре, притиска и концентрације водене паре) у којима пахуља настаје. Једна пахуља садржи 10^{19} молекула воде. Узимајући у обзир велики број молекула воде који граде пахуљу, јасно је да ти молекули воде могу бити распоређени на различите начине. Због тога шестокраке пахуље имају различите облике и претпоставља се да не постоје две пахуље које су потпуно исте.

ЗАКЉУЧАК

Структура молекула воде и расподела наелектрисања у молекулу воде омогућавају грађење водоничних веза и дефинишу геометрију водоничних веза. Геометрија водоничних веза дефинише структуру леда у којој постоји симетрија шестог реда и шупљине. Симетрија шестог реда проузрокује шест кракова у пахуљама, а шупљине проузрокују да је густина леда мања од густине течне воде.

Abstract

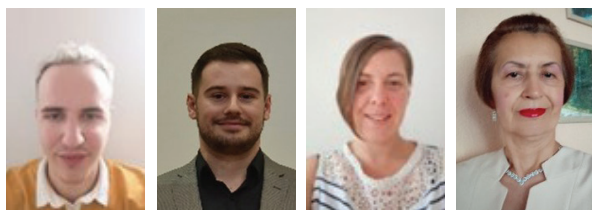
SNOWFLAKES, ICE AND WATER MOLECULE

Snezana ZARIC, University of Belgrade - Faculty of Chemistry

Snow and ice are both water in the solid state. Snow and ice have some interesting properties; each snowflake has six sides, while ice has smaller density than liquid water. These properties of snowflakes and ice can be explained by considering organization of water molecules in the solid state. The organization in the solid state is consequence of the structure of water molecule. The structure of the water molecule and the charge distribution in the water molecule enable hydrogen bonds and define the geometry of the hydrogen bonds. The geometry of hydrogen bonds defines the structure of ice in which there is sixth-order symmetry and a void. Sixth-order symmetry causes six arms in snowflakes, and voids cause the density of ice to be less than that of liquid water.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. W. Peterson H. A. Levy, "A Single Crystal Neutron Diffraction Study of Heavy Ice" *Acta Cryst.* 1957, 10, 70.
2. D. K. Lonsdale, "The structure of ice" *Proc. Roy. Soc.* 1958, A247, 424.
3. D. Fortes, I. G. Wood, D. Grigoriev, M. Alfredsson, S. Kipfstuhl, K. S. Knight, R. I. Smith, "No evidence for large-scale proton ordering in Antarctic ice from powder neutron diffraction" *J. Chem. Phys.* 2004, 120, 11376.
4. Latimer, W. M., & Rodebush, W. H. (1920). "Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence" *J. Am. Chem. Soc.*, 42, 1419.
5. M. L. Huggins, "Hydrogen bridges in ice and liquid water" *J. Phys. Chem.*, 1936, 40, 723.
6. L. Pauling, (1960). "The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals" (3rd. ed.). Ithaca, New York: Cornell University Press.
7. E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, C. D. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, "Defining the hydrogen bond: An account." *Pure Appl. Chem.*, 2011, 83, 1619.
8. M. R. Milovanović, J. M. Živković, D. B. Ninković, I. M. Stanković, S. D. Zarić "How flexible is the water molecule structure? Analysis of crystal structures and the potential energy surface" *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2020, 22, 4138.
9. M. R. Milovanović, I. M. Stanković, J. M. Živković, D. B. Ninković, M. B. Hall, S. D. Zarić "Water: new aspect of hydrogen bonding in the solid state" *IUCrJ*, 2022, 9, 639.
10. U. Nakaya, "Miscellaneous notes on snow" 1937, *Essays by Ukichiro Nakaya* (12th ed.), Iwanami Shoten.



Филип Сташевић¹, Изудин Реџеповић²,
Јелена Ђурђевић Николић¹, Светлана Марковић¹

¹ Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац

² Државни универзитет у Новом Пазару,
Вука Караџића 9, 36300 Нови Пазар

Е-пошта: filip.stasevic@pmf.kg.ac.rs, iredzepovic@np.ac.rs, jelena.djurdjevic@pmf.kg.ac.rs,
svetlana.markovic@pmf.kg.ac.rs

МЕХАНИЗАМ РЕАКЦИЈЕ КУПЛОВАЊА СЛОБОДНИХ РАДИКАЛА

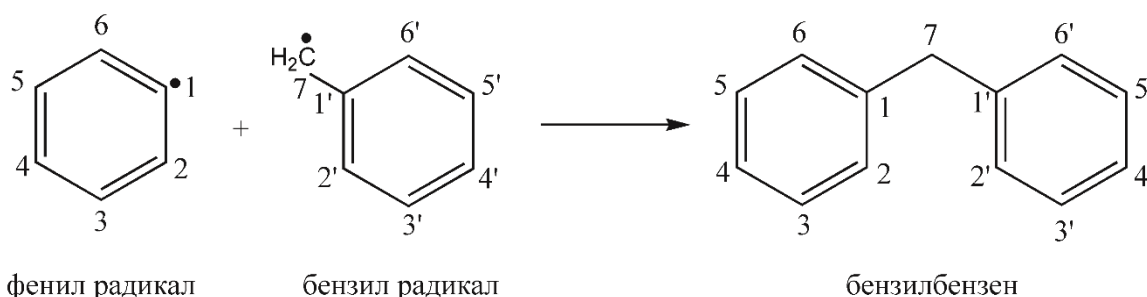
Образовни алати засновани на информационо-комуникационим технологијама (ИКТ) пружају одличан увид у механизам реакција слободних радикала. Због своје визуелне природе, могу позитивно утицати на перцепцију и разумевање хемијских појава код студената. Већина студената зна да симболички представи реакцију између два слободна радикала. Међутим, проблем настаје када се од њих тражи да објасне шта се дешава између радикала на микроскопском нивоу. Овај рад има за циљ да оствари визуелизацију реакције купловања фенил и бензил радикала у којој настаје бензилбензен. Ово је пример елементарне хемијске реакције где се реагенти и производи разликују у мултиплицитету спина. Такве хемијске реакције се описују помоћу појаве реактивности у два спинска стања, и одигравају се на две површине потенцијалне енергије: на триплетној када се реагенти налазе на великом растојању све до тачке укрштања спина, и одатле надаље на синглетној површини потенцијалне енергије до формирања производа. Предложена методологија се може применити на било коју реакцију купловања слободних радикала. Слични приступи засновани на молекулском моделирању могу бити корисно средство у визуелизацији, објашњавању и схватању многих других апстрактних хемијских појава.

УВОД

Хемичари проучавају хемијске феномене у три различита нивоа: макроскопском, микроскопском

и симболичком [1]. Са хемијске тачке гледишта, макроскопски ниво се односи на лабораторијску хемију, где посматрамо и меримо физичке и хемијске особине као што су боја, густина, растворљивост, запаљивост, итд. У данашње време софистицирани инструменти могу да прикажу изузетно ситне ентитете микроскопског нивоа као што су молекули и атоми. Међутим, многи субјекти у микроскопском нивоу још увек се не могу видети ни помоћу најмоћнијих микроскопа (нпр. електрони, протони, неутрони, хемијске везе, прелазна стања...); могу се само замислити, те се са микроскопским нивоом често срећемо у својој машти. Симболички ниво садржи специјализовани језик (хемијски симболи, формуле и једначине) који се користи за представљање компоненти макроскопског и микроскопског нивоа, и тумачење понашања макроскопског нивоа помоћу компоненти микроскопског нивоа. Једна од особина које хемију чине фасцинантном је та да се ниво који се мора замислити (микроскопски) може, и често мора, применити да би се објаснило понашање у нивоу које може бити опажено (макроскопском) [2-10].

Реакција купловања између два слободна радикала симболички се представља тако што се прикажу спарени и неспарени електрони, или помоћу стрелица које указују на смер кретања електрона [11]. Један такав пример је дат на Сlici 1. Ова хемијска једначина представља конвенционални приступ визуелизацији реакција купловања слободних радикала.



Слика 1. Шематски приказ реакције између фенил и бензил радикала. Нумеричке ознаке угљеникових атома ће бити коришћене кроз цео текст.

Слободни радикали играју значајну улогу у органској, атмосферској и индустријској хемији, биохемији, хемији плазме, итд. Дакле, слободно-радикалске реакције су важан део образовања хемичара, те током студија студенти хемије уче о овим реакцијама у оквиру неколико различитих курсева. Са слободним радикалима се сусрећу у микроскопском нивоу када изводе реакције у лабораторији, и знају како да симболички представе реакцију између два слободна радикала. Међутим, проблем настаје када се од студената тражи да представе механизам реакције купловања слободних радикала, тј. да одговоре на следеће питање: Како се реакција купловања слободних радикала одвија? Другим речима: Како настаје један синглетни молекул (нема неспарених електрона) из два дублетна молекула (сваки има по један неспарени електрон)? Шта се дешава између радикала на микроскопском нивоу?

Колико је ауторима познато, у уџбеницима хемије нема прецизних одговора на горе постављена питања. Дводимензионални прикази различитих хемијских ентитета и појава које углавном срећемо у уџбеницима хемије служе као апроксимација тродимензионалног хемијског света [12, 13]. Настава хемије треба да омогући студентима да разумеју науку у сва три нивоа за шта је потребно схватање везе између њих [14]. Ту је студентима често потребна помоћ наставника. Како да им помогнемо?

Образовни алати намењени хемији наишли су на много промена последњих деценија захваљујући различитим електронским уређајима, нарочито рачунарима (визуелизација, анимација и симулација хемијских феномена, итд.) [15-21]. Примена информационо-комуникационих технологија (ИКТ) у савременом образовању базира се пре свега на чињеници да ИКТ пружа многе алате који могу бити важни за учење хемије. Користећи ИКТ алате студенти могу боље да разумеју градиво, развијају самосталност и

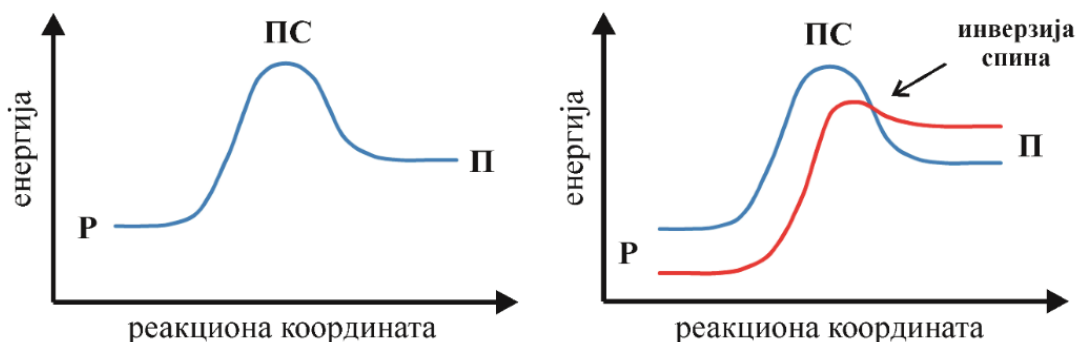
одговорност према учењу. Коришћење ИКТ у образовању повећава мотивацију код ученика, истовремено подстиче њихову креативност и иновативност [22-24]. Молекулско моделирање обезбеђује најдиректнији поглед на свет молекула, и везу између теоријске и практичне хемије [25]. Моћни алати којима молекулско моделирање располаже помажу студентима да визуелизују макроскопски, микроскопски и симболички ниво истовремено, како би замислили хемијске објекте и процесе у три димензије и развили сопствене научно засноване менталне моделе [26-28].

Молекулско моделирање се може искористити за објашњење механизма реакције купловања два слободна радикала које се заснива на реактивности у два спинска стања. Недавно је објављен рад где је као модел реакција послужила реакција између фенил и метил радикала [29]. У овом раду представљамо објашњење механизма реакције купловања између фенил и бензил радикала у којој настаје бензилбензен (Слика 1). Циљ рада је да уз помоћ молекулског моделирања остваримо визуелизацију модел реакције на микроскопском нивоу. Оваква методологија се може применити на било коју реакцију купловања слободних радикала.

РЕАКТИВНОСТ У ДВА СПИНСКА СТАЊА

Већина елементарних хемијских реакција се одвија на једној површини потенцијалне енергије где реагент(и), прелазно стање и производ(и) имају исти мултиплицитет спина. Међутим, постоје такве елементарне хемијске реакције код којих се реагенти и производи разликују у мултиплицитету спина (као у датом примеру, Слика 1). Ове реакције се могу описати помоћу реактивности у два спинска стања [30, 31]. Такве реакције се одвијају на две површине потенцијалне енергије, и подразумевају инверзију спина дуж реакционе координате (Слика 2).

Феномен реактивности у два стања уочен је у



Слика 2. Енергетски профили произвољних реакција које се одвијају на једној (лево) и две (десно) површине потенцијалне енергије. Ознака П представља реагенте, Р производе и ПС прелазно стање.



Слика 3. Оптимизоване равнотежне геометрије реактанта и могућих производа у модел реакцији. Гибсове слободне енергије су изражене у атомским јединицама (Хартри по честици).

неким неорганским, органским и органометалним реакцијама [30, 32-35]. Овај приступ је коришћен и у проучавању антиоксидативних механизма хлорогенске киселине, флороглуцинола, 2,4,6-трихидроксипиридина, и кумарина [36-38]. Као што је већ речено, недавно је објављен рад у ком се као нови приступ у објашњавању реакције купловања радикала уводи реактивност у два списнка стања [29].

МЕТОДЕ

Сва израчунавања везана за модел реакцију извршена су помоћу софтверског пакета Гаусијан 09 на нивоу теорије Мо6-2X/ 6-311++G(d,p) [39, 40]. Примењени базисни скуп садржи дифузне и поларизационе функције и за тешке и за атоме водоника, што је неопходно за израчунавања дублетних и триплетних молекула. Овај теоријски модел је рачунски прилично захтеван, али се очекују поуздана енергетска предвиђања.

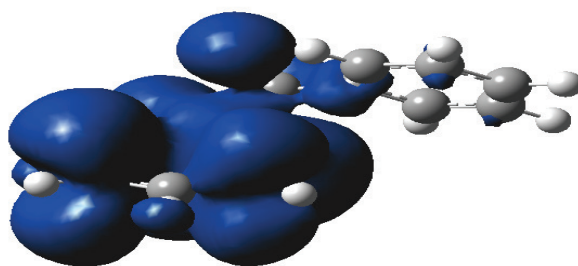
Геометријски параметри свих стационарних тачака су добијени потпуном оптимизацијом без икаквих ограничења. Природа лоцираних стационарних тачака утврђена је анализом резултата из фреквенционог рачуна: равнотежне геометрије немају имагинарне вибрације, док триплетно прелазно стање има тачно једну имагинарну вибрацију. Прелазно стање је даље испитано извођењем IRC (intrinsic reaction coordinate) рачуна. IRC прорачун је доказао да прелазно стање повезује два одговарајућа енергетска минимума: слободне радикале као реактанте и триплетни бензилбензен као производ. Ограничена и неограничена таласна функција је примењена на израчунавање молекула са затвореном и отвореном љуском. Образовање синглетног бензилбензена из два дублетна слободна радикала је испитано на основу зависности укупне енергије од растојања С1–С7 (Слика 1) у синглетном и триплетном стању.

Укупне и Гибсове слободне енергије свих израчунатих структура односе се на молекуле у гасовитој фази који се налазе на температури од 298,15 K и притиску од 101325 Pa.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Уочљива карактеристика модел реакције је та да су оба реактанта дублети, док је производ (бензилбензен) синглет. Поставља се логично питање: Може ли бензилбензен да постоји као триплетни молекул? Да бисмо одговорили на ово изазовно питање, једноставно смо оптимизовали реактанте, као и синглетни и триплетни производ, и израчунали њихове Гибсове слободне енергије. Оптимизоване геометрије и њима одговарајуће енергије приказане су на Сlici 3.

Испоставило се да је синглетни бензилбензен стабилнији од триплетног бензилбензена за 347,6 kJ mol⁻¹, што имплицира да ово једињење не може постојати као триплет. Слика 4 открива да би два неспарена електрона у хипотетичком триплетном бензилбензену била делокализована преко метилenske групе и само једног шесточланог прстена. Дакле, просторна сепарација би била занемарљиво мала док би НОМО-LUMO сепарација износила читавих 7,7991 eV, што би довело до огромног одбијања између неспарених електрона.



Слика 4. Изоповршина спинске густине хипотетичког триплетног бензилбензена.

Предност молекулског моделирања је у томе што се може симулирати формирање и синглетног и триплетног производа из два градивна радикала. Овај задатак је реализован тако што је испитана зависност укупне енергије од изабране скенкоординате (растојање С1–С7) у синглетном и триплетном стању. У оба случаја, фенил и бензил радикал су постављени тако да је растојање С1–С7 било једнако 350 pm на почетку реакције. Ово

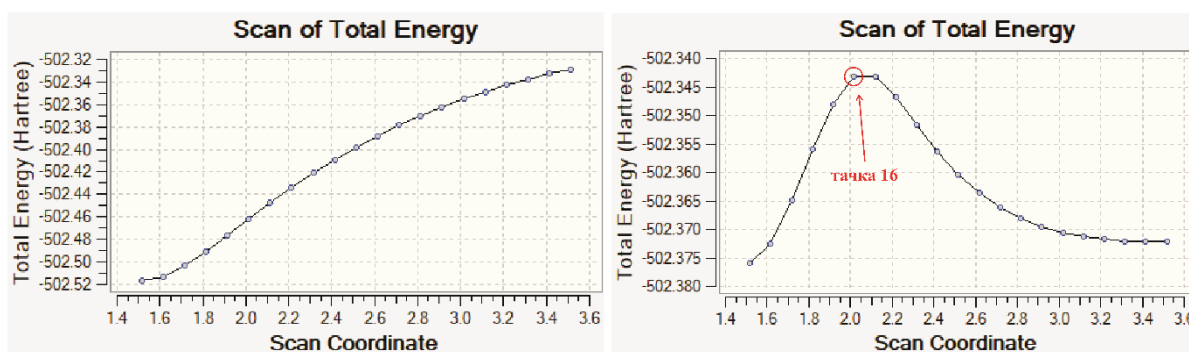
растојање, на ком не постоји интеракција између два радикала, постепено се смањивало за 10 pm до 150 pm на ком је веза C1–C7 у потпуности формирана. Добијени резултати скенирања приказани су на Слици 5.

Слика 5 показује да, у зависности од тога да ли се реакциони систем налази у синглетном или триплетном стању, укупна енергија се на различит начин мења са смањењем растојања C1–C7. У случају синглетног стања укупна енергија континуирано опада, што указује да се синглетни производ формира спонтано. Са друге стране, у случају триплетног стања, укупна енергија прво расте, пролази кроз максимум, а затим опада. Постојање максимума на триплетној криви сугерише да се формирање триплетног производа дешава преко прелазног стања. За лоцирање прелазног стања изабрана је тачка 16 ове криве, која је даље коришћена као полазна геометрија за оптимизацију прелазног стања. Откривено прелазно стање и одговарајући резултати IRC прорачуна приказани су на Слици 6.

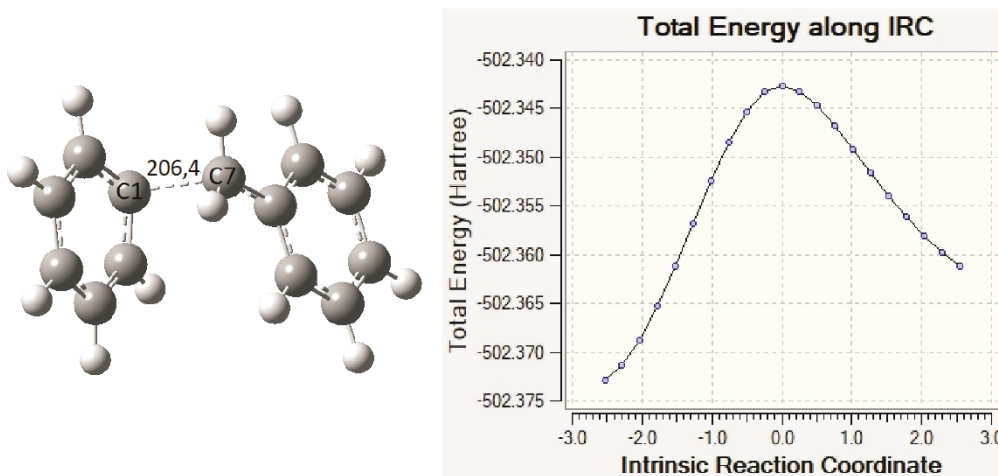
Ни синглетна ни триплетна крива појединачно (Слика 5) не могу објаснити настајање синглетног бензилбензена из два слободна радикала. Међутим, суперпозиција две криве доводи до реактив-

ности у два спинска стања (Слика 7).

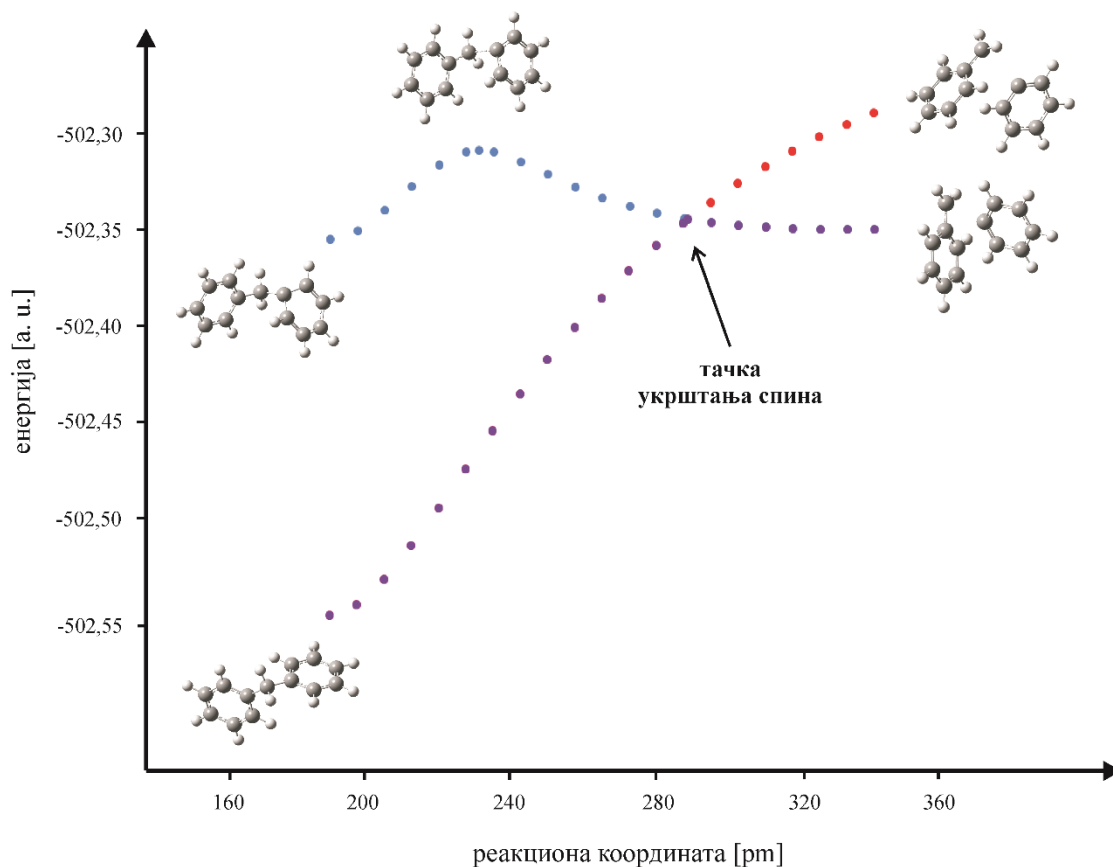
Слика 7 показује да су реактанти стабилнији у триплетном (два дублета) него у синглетном стању. Овакав резултат је и очекиван, јер произилази из прорачуна који „приморава“ два значајно удаљена слободна радикала да спаре своје неспарене електроне и образују хипотетички синглетни реактант. Дакле, када су фенил и бензил радикали довољно удаљени један од другог, они постоје као дублети. Како се приближавају један другом, укупна енергија врло благо расте до тачке укрштања спина (SCP) где се синглетна и триплетна крива пресецају. У случају наше реакције, растојање C1–C7 износи 283 pm у тачки укрштања спина. Треба истаћи да је, теоријски, SCP структура чије су енергије у синглетном и триплетном стању идентичне. У пракси се овом идеалу можемо јако приближити, те постоји врло мала разлика у структури и енергији тачке укрштања спина у синглетном и триплетном стању (Слика 8). Речена особина тачке укрштања спина омогућава да се одигра инверзија спина без икакве промене у енергији. Када реакциони систем доспе у ово стање, тј. када се два реактанта нађу на растојању од C1–C7 283 pm, пред њим се налазе два могућа пута. Први пут је сасвим хипотетичан јер претпоставља да ће реакциони



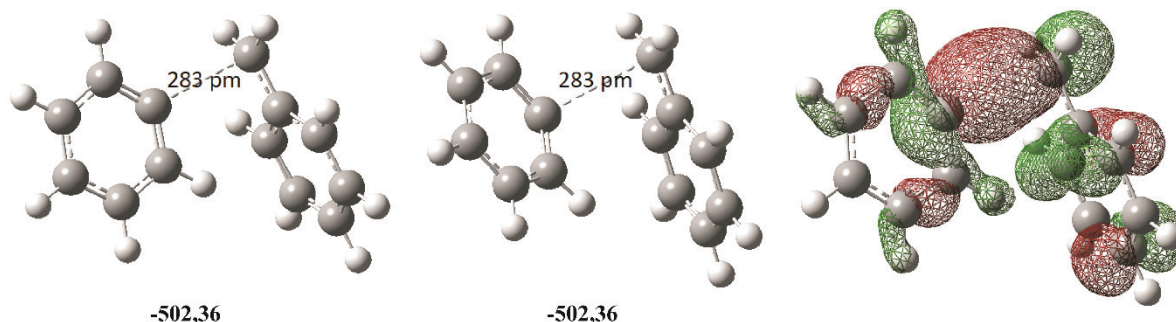
Слика 5. Зависност укупне енергије од скен-координате у синглетном (лево) и триплетном (десно) стању.



Слика 6. Оптимизована геометрија хипотетичког триплетног прелазног стања и резултати одговарајућег IRC прорачуна. Растојање C1–C7 је дато у pm.



Слика 7. Енергетски профили за настајање бензилбензена у синглетном (црвена линија) и триплетном (плава линија) стању. Љубичаста линија представља реакциони пут који се одвија на две површине потенцијалне енергије. Синглетна и триплетна крива се секу у тачки укрштања спина (spin crossing point – SCP) на растојању C1–C7 од 283 pm.



Слика 8. Структура тачке укрштања спина у триплетном (лево) и синглетном стању (средина) са одговарајућим вредностима укупне енергије у атомским јединицама. НОМО тачке укрштања спина у синглетном стању (десно).

систем задржати триплетно стање, проћи кроз енергетски захтевно прелазно стање, и наградити јако нестабилан производ. Други пут је реалистичан јер подразумева да ће се реакциони систем на реченом растојању конвертовати из триплетног у синглетно стање без промене у енергији, са чиме почиње образовање синглетног бензилбензена. Узмимо у обзир да се сада реагенти налазе на растојању на ком неспарени електрони „осећају“ један другог и имају природну тежњу да се спаре. Дакле, два неспарена електрона ће образовати електронски пар, и самим тим слабу C1–C7 везу синглетног молекула. Разумно је очекивати да ће овај елек-

тронски пар заузети НОМО тог молекула. Слика 8 потврђује ову претпоставку јер показује да највећи допринос НОМО потиче баш од слабе C1–C7 везе. Даље скраћивање растојања C1–C7 води јачању везе и спонтаном грађењу много стабилнијег синглетног бензилбензена.

Да резимирамо: купловање фенил и бензил радикала одвија се на две површине потенцијалне енергије: на триплетној када се реагенти налазе на великом растојању све до SCP, и одатле надаље на синглетној површини потенцијалне енергије до формирања бензилбензена (Слика 7).

ЗАКЉУЧАК

Надамо се да ће, након разумевања кључних концепата представљених у овом раду, студенти хемије суштински разумети механизам купловања било која два слободна радикала. Имајмо у виду да кључ за разумевање механизма лежи у микроскопском нивоу. Визуелизација механизма коју омогућава молекулско моделирање чини суочавање са микроскопским нивоом мање изазовним. Методологија коју смо приказали може се применити и на друге примере на различитим нивоима теорије. Слични приступи засновани на молекулском моделирању могу бити корисно средство у визуелизацији, објашњавању и схватању многих других апстрактних хемијских појава. Различите технике и методе учења подстичу мотивацију и жељу студента за учењем, а знање постаје трајније. Примена рачунара и одговарајућих програма може значајно да допринесе квалитету наставе хемије, посебно ако се ради о микроскопском нивоу који је тешко замислити. Да би се разумео поступак описан у раду мора да се комбинује знање из различитих области хемије и да се јасно праве везе између појмова што је, поред визуелизације микроскопског нивоа, један од важних аспеката коришћења ИКТ-а у наведеном примеру.

Abstract

MECHANISM OF THE COUPLING REACTION OF FREE RADICALS

Filip STAŠEVIĆ¹, Izudin REDŽEPOVIĆ², Jelena ĐURĐEVIĆ NIKOLIĆ¹, Svetlana MARKOVIĆ¹

¹Faculty of Science, University of Kragujevac, 12 Radoja Domanovića, 34000 Kragujevac

²State University of Novi Pazar, 9 Vuka Karadžića, 36300 Novi Pazar

Educational tools based on information and communication technologies (ICT) provide excellent insight into the mechanism of free radical reactions. Due to their visual nature, they can positively influence the perception and understanding of chemical phenomena among students. Most students know how to symbolically represent the reaction between two free radicals. However, the problem arises when they are asked to explain what happens between radicals at the microscopic level. This work aims to visualize the coupling reaction of phenyl and benzyl radicals in which benzylbenzene is formed. This is an example of an elementary chemical reaction where the reactants and products differ in spin multiplicity. Such chemical

reactions are described by the phenomenon of two-state reactivity, and take place on two potential energy surfaces: on the triplet surface when the reactants are at a large distance up to the spin crossing point, and then on the singlet potential energy surface up to the formation of the product. The proposed methodology can be applied to any free radical coupling reaction. Similar approaches based on molecular modeling can be a useful tool in visualizing, explaining and understanding many other abstract chemical phenomena.

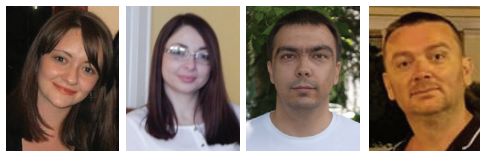
ЛИТЕРАТУРА

1. A. H. Johnstone, *Why is science difficult to learn? Things are seldom what they seem*. J. Comput. Assist. Learn. (1991) 7, 75-83.
2. G. Bhattacharyya, G. M. Bodner, "It Gets Me to the Product": How Students Propose Organic Mechanisms. J. Chem. Educ. (2005) 82, 1402-1407.
3. R. Ferguson, G. M. Bodner, *Making sense of the arrow-pushing formalism among chemistry majors enrolled in organic chemistry*. Chem. Educ. Res. Pract. (2008) 9, 102-113.
4. N. P. Grove, M. M. Cooper, K. M. Rush, *Decorating with Arrows: Toward the Development of Representational Competence in Organic Chemistry*. J. Chem. Educ. (2012) 89, 844-849.
5. G. Bhattacharyya, *Trials and tribulations: student approaches and difficulties with proposing mechanisms using the electron-pushing formalism*. Chem. Educ. Res. Pract. (2014) 15, 594-609.
6. A. Fahreen, S. E. Lewis, *The impact of representations of chemical bonding on students' predictions of chemical properties*. Chem. Educ. Res. Pract. (2021) 22, 1035-1053.
7. B. Davidowitz, G. Chittleborough, *Linking the Macroscopic and Sub-microscopic Levels: Diagrams*. in: Gilbert J. K.; Treagust D.; (ed.), *Multiple Representations in Chemical Education. Models and Modeling in Science Education*, Springer, Dordrecht. (2009) 160-170.
8. G. Chittleborough, D. Treagust, *Correct Interpretation of Chemical Diagrams Requires Transforming from One Level of Representation to Another*. Res. Sci. Educ. (2008), 38, 463-482.
9. G. A. Nicoll, *Qualitative Investigation of Undergraduate Chemistry Students' Macroscopic Interpretations of the Submicroscopic Structures of Molecules*. J. Chem. Educ. (2003) 80, 205-213.
10. Chemistry 2e, OpenStax, <https://openstax.org/details/books/chemistry-2e> (accessed on March 21, 2023)
11. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organic Chemistry*, New York: W. H. Freeman, 1994.
12. M. Stieff, R. C. Bateman, D. H. Uttal, *Teaching and Learning with Three-dimensional Representations*. in Gilbert J. K. (ed.) *Visualization in Science Education*. Springer: Dordrecht, Netherlands. (2005) 93-120.
13. S. M. Al-Balushi, S. H. Al-Hajri, *Associating animations with concrete models to enhance students' comprehension of different visual representations in organic chemistry*. Chem. Educ. Res. Pract. (2014) 15, 47-58.

14. D. P. Rosenthal, M. J. Sanger, *Student misinterpretations and misconceptions based on their explanations of two computer animations of varying complexity depicting the same oxidation–reduction reaction*. Chem. Educ. Res. Pract. (2012) 13, 471–483.
15. K. Dhingra, *Thinking about television science: How students understand the nature of science from different program genres*. J. Res. Sci. Teach. (2003) 40, 234–256.
16. M. B. Nakhleh, J. S. Krajcik, *Influence of levels of information as presented by different technologies on students' understanding of acid, base, and pH concepts*. J. Res. Sci. Teach. (1994) 31, 1077–1096.
17. Y. J. Dori, N. Barnea, *In-service chemistry teachers' training: the impact of introducing computer technology on teachers' attitudes and classroom implementation*. Int. J. Sci. Educ. (1997) 19, 577–592.
18. M. Aksela, J. Lundell, *Computer-based molecular modelling: Finnish school teachers' experiences and views*. Chem. Educ. Res. Pract. (2008) 9, 301–308.
19. S. Yang, D. Kwok, *A study of students' attitudes towards using ICT in a social constructivist environment*. Australas. J. Educ. Technol. (2017) 33, 50–62.
20. Y. J. Dori, M. Barak, N. Adir, *A Web-Based Chemistry Course as a Means To Foster Freshmen Learning*. J. Chem. Educ. (2003) 80, 1084–1092.
21. M. K. Seery, C. McDonnell, *The application of technology to enhance chemistry education*. Chem. Educ. Res. Pract. (2013) 14, 227–228.
22. M. Milner-Bolotin, *Increasing interactivity and authenticity of chemistry instruction through data acquisition systems and other technologies*. J. Chem. Educ. (2012) 89, 477–481.
23. A. Valentín, P. M. Mateos, M. M. González-Tablas, L. Pérez, E. López, I. García, *Motivation and learning strategies in the use of ICTs among university students*. Comput. Educ. (2013) 61, 52–58.
24. X. Hu, Y. Gong, C. Lai, F. K. S. Leunga, *The relationship between ICT and student literacy in mathematics, reading, and science across 44 countries: A multilevel analysis*. Comput. Educ. (2018) 125, 1–13.
25. R. Justi, J. Gilbert, *Models and Modelling in Chemical Education*. in Gilbert J. K.; De Jong O.; Justi R.; Treagust D.; Van Driel J. (ed.), *Chemical Education: Towards Research-based Practice, Science & Technology Education Library*, Springer, Dordrecht. (2002) 47–68.
26. J. C. Dabrowiak, P. J. Hatala, M. McPike, *A Molecular Modeling Program for Teaching Structural Biochemistry*. J. Chem. Educ. (2000) 77, 397–400.
27. C. D. Montgomery, *Integrating Molecular Modeling into the Inorganic Chemistry Laboratory*. J. Chem. Educ. (2001) 78, 840–844.
28. K. T. Best, D. Li, E. D. Helms, *Molecular Modeling of an Electrophilic Addition Reaction with “Unexpected” Regiochemistry*. J. Chem. Educ. (2017) 94, 936–940.
29. F. Stašević, Ž. Milanović, J. Tošović, J. Đurđević Nikolić, S. Marković, *What Happens When Two Radicals Meet? A Practical Approach to Free Radical Reaction Mechanisms*. J. Chem. Educ. (2022) 99, 3522–3529.
30. S. Shaik, D. Danovich, A. Fiedler, D. Schröder, H. Schwarz, *Two-State Reactivity in Organometallic Gas-Phase Ion Chemistry*. Helv. Chim. Acta. (1995) 78, 1393–1407.
31. D. Schröder, S. Shaik, H. Schwarz, *Two-State Reactivity as a New Concept in Organometallic Chemistry*, Accounts Chem. Res. (2000) 33, 139–145.
32. D. R. Yarkony, *On the Mechanism of the Spin-Nonconserving Chemical Reaction $O(^3P) + HCCH \rightarrow CH_2(^3A_1) + CO(X^1\Sigma^+)$. I. Feasibility*. J. Phys. Chem. A. (1998) 102, 5305–5311.
33. D. A. Plattner, *Interspin Crossing and Reactivity*. Angew. Chem. Int. Edit. (1999) 38, 82–86.
34. N. Kaur, I. Kumari, S. Gupta, N. Goel, *Spin Inversion Phenomenon and Two-State Reactivity Mechanism for Direct Benzene Hydroxylation by V_4O_{10} Cluster*. J. Phys. Chem. A. (2016) 120, 9588–9597.
35. S. A. Lutz, A. K. Hickey, Y. Gao, H. Chen, J. M. Smith, *Two-State Reactivity in Iron-Catalyzed Alkene Isomerization Confers σ -Base Resistance*. J. Am. Chem. Soc. (2020) 142, 15527–15535.
36. J. Tošović, S. Marković, *Antioxidative activity of chlorogenic acid relative to trolox in aqueous solution – DFT study*. Food Chem. (2019) 278, 469–475.
37. Ž. Milanović, J. Tošović, S. Marković, Z. Marković, *Comparison of the scavenging capacities of phloroglucinol and 2,4,6-trihydropyridine towards HO^\bullet radical: a computational study*. RSC Adv. (2020) 10, 43262–43272.
38. D. A. Milenković, D. S. Dimić, E. H. Avdović, A. D. Amić, J. M. Dimitrić Marković, Z. S. Marković, *Advanced oxidation process of coumarins by hydroxyl radical: Towards the new mechanism leading to less toxic products*. Chem. Eng. Technol. (2020) 395, 124971.
39. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M.A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
40. Y. Zhao, D. G. Truhlar, *The Mo6 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four Mo6-class functionals and 12 other functionals*. Theor. Chem. Acc. (2008) 120, 215–241.



ВЕСТИ *из* ШКОЛЕ *за*



Јована П. БУГАРИНОВИЋ, Драгана Д. СТЕВАНОВИЋ,
Марко С. ПЕШИЋ, Иван С. ДАМЉАНОВИЋ
Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички
факултет, Крагујевац

E-mail: jovana.bugarinovic@pmf.kg.ac.rs, dragana.stevanovic@pmf.kg.ac.rs, marko.pesic@pmf.kg.ac.rs,
ivan.damljanovic@pmf.kg.ac.rs

КАКО ИЗОКРЕНУТИ НАСТАВУ ОРГАНСКЕ ХЕМИЈЕ У СВЕОПШТУ КОРИСТ?

ИЗВОД

Неуобичајени услови захтевају прилагођавање целокупног животног простора и времена новонасталој ситуацији. У добу када нам епидемиолошки фактори значајно мењају стечене навике, примена новијих метода наставе може изокренути ситуацију.

У овом чланку ћемо представити метод Изокренута учионица и предложити њену примену у настави Органске хемије.

УВОД

Централно место у групи важних утицаја на ученичка постигнућа свакако заузима процес наставе. Отуда унапређење његовог квалитета је од посебне важности за социолошко-економски напредак друштва. Два основна чиниоца на које се може утицати како би се побољшао квалитет наставе су карактеристике наставника и начин рада. И док је наставник субјекат чије особине се релативно споро мењају, технике рада су подложне брзом преобликовању. У оквиру актуелних модификација наставних метода, као приоритет се поставља повећавање заступљености концепата који су ближи активном виду наставе. Овај тип наставе, првенствено усмерен на потенцијале ученика, подразумева њихово појачано ангажовање чиме се стимулише когнитивно, емоционално и бихевиорално укључивање у наставни процес.[1] Основни циљ је развијање индивидуалних капацитета ученика и способности да се увиде везе и односи између научних појмова.[2] Поред тога, активна настава подстиче индивидуални приступ решавању проблемских задатака и подржава оригиналност и самосталност у размишљању.[3]

Традиционални облик наставе у оквиру предмета хемија је, чини се, још увек доминантан модел (Слика 1). Разлози за то се могу потражити у више сфера: од економске, која је директно повезана са опремљеношћу лабораторија, до чинилаца из домена психолошких наука које би могле да објасне недостатак тежње

за унапређењем наставе код наставника. Стога, аутори овог чланка сматрају да би тема, која ће овде бити разматрана, могла значајно да допринесе оплемењивању наставе хемије и да помогне наставницима у креирању наставних јединица. Наш предлог за остварењавање наставе хемије је имплементација наставне методе Flipped Classroom која се код нас среће под називом Обрнута учионица, Изокренута учионица, Окренута учионица и слично. Ова техника максимално експлоатише актуелне, комуникационе технологије и средства попут видео снимака, анимација, симулација, демонстрација и презентација. Заправо ова наставна средства представљају срж саме методе и по мишљењу аутора овог чланка њихово искоришћење је нарочито актуелизовано организовањем наставе у несвакидашњим COVID условима.



Слика 1. Поређење Традиционалне наставе и Изокренуте учионице

РАЗВОЈ ИЗОКРЕНУТЕ УЧИОНИЦЕ

Принцип *Изокренуте учионице* представља релативно нови концепт који је предвиђен у чланку

Мазура (E. Mazur) из 1991.[4] Желећи да нагласи све већу улогу рачунара у науци и у наставној методологији, Мазур је указивао на бенефите њихове употребе констатујући да компјутери неће моћи да замене наставнике. Он сугерише на почетак периода у коме ће рачунари, као динамично наставно средство, постати саставни део образовања и допринети побољшању његовог квалитета. Ипак сама метода је касније осмишљена и промовисана радовима професора Бергмана (J. Bergmann) и Самса (A. Sams), који су своја искуства публиковали десет година после Мазура.[5] Ова два професора хемије су практично оснивачи новог наставног метода који је надаље усавршаван и надограђиван, а у неким наукама је прерастао у сличан наставни метод који је назван *Inverted classroom*. [6]

ЗАШТО ИЗОКРЕНУТИ УЧИОНИЦУ

Изокренута учионица представља модел по коме се оно што се у традиционалној настави одиграло у учионици завршава код куће, а домаћи задатак се сели у учионицу. Конкретно, наставник припрема материјал у виду видео снимака и презентација које прослеђује ученицима. Дакле, процес упознавања градива се одвија ван учионице, да би у наредном кораку који се изводи у учионици кроз дискусију дошли до крајњег циља – трајног учења. Очигледно је да овај педагошки приступ активности ученика премешта из колективног простора у засебни, док се заједничка ангажованост наставника и ученика интензивира стварајући динамично окружење погодно за интерактивну наставу и креативно учење. У погледу циљева и исхода учења, ова метода помера и тежиште различитих категорија Блумове (B. Bloom) таксономије,[7] па се тако активности памћења и разумевања одвијају у кућном окружењу. Когнитивни процеси вишег реда (примена, анализа, евалуација и креирање) се извршавају у групном окружењу чиме је олакшано постижање крајњег циља.[8] Поред тога, сама методологија се показала као изузетно ефикасна будући да ученици имају прилику да директно комуницирају и интерагују како међусобно, тако и са наставником. Штавише, интеракција ученик-наставник је подигнута на виши ниво, јер ученици већ припремљени долазе на час, односно већ поседују информације о градиву.[9]

Многоструке предности *Изокренуће учионице* леже, у највећој мери, у индивидуализацији наставе. Строги временски оквири које намеће традиционална настава овде се губе, јер ученици самостално организују своје време. Такође, динамика усвајања концепата је апсолутно прилагођена ученику. Већина ученика учи на различите начине што им је у потпуности обезбеђено овом методом. Материјал је увек доступан ученику и дозвољена је апсолутна слобода приликом обрађивања. Уколико је ученик одсутан са часа, могућност да је „испустио“ круцијалне информације је сведена на минимум. Видео снимци лекција се могу небројено пута

прегледати и ученици се такође небројено пута могу враћати на нејасне или замађене тачке било да су оне последица тренутног необраћања пажње на градиво или недостатак претходних сазнања. Уз све ово не треба заборавити да савремене технологије омогућавају потпуну манипулацију видео снимцима (успоравање, заустављање, увећавање слике итд.). Ова метода је свакако вид активне наставе која пружа доста времена за истраживање градива, експериментални рад и праксу. Од нарочите важности је и ситуација у којој се примена сазнања изводи заједно са наставником од којег ученик добија правремене и директне инструкције. У оквиру традиционалне школе примена се (не)изводи код куће и ученици су обично препуштени сами себи.

Последице *Изокренуће учионице* су видљиве и код ученичких постигнућа у академском контексту. Растући обим овог вида наставе, позитивно утиче и на мотивацију ученика који су истовремено далеко вештији да примене своја сазнања.[9] Поред тога, ученици су активни учесници и њихова активност је од круцијалног значаја за самопоуздање и целокупан наставни процес.

Позитивне консеквенце су присутне и у сфери активности наставника. Заправо, овако обликовано ангажовање доприноси лакшем диференцирању ученика и прецизнијој евалуацији знања. Ако се овоме придода и евентуална саветодавна улога наставника у самом процесу учења, наставник ће имати бољи увид у критичне тачке, проблеме и недоумице код учења.

Фазе учења код овог модела су различите у односу на традиционални. Три карактеристична периода фигуришу – пре, у току и након наставе. [5] Први подразумева учење основног концепта разматрањем достављеног материјала који најчешће чине видео снимци, филмови и презентације, мада се овде могу укључити и текстуални фајлови попут *Word* докумената и електронских књига (*PDF* и *DJUU*). У наредном кораку се кроз дебату и дискусију са осталим ученицима и наставником тумаче новонаучени концепти. Очигледно је да се овде кроз групне активности стичу нова знања. Последња фаза обично представља обнављање, увежбавање и утврђивање.

Ова наставна метода подразумева и тоталну реорганизацију часа. После лаганог увода у тематику који обично одузима око 6% времена, наредни део часа је посвећен питањима везаним за техничку страну послатог материјала (видео снимка) и он је код твораца методе обично трајао око 11%. [5] У оквиру овог дела се обично разматрају евентуални недостаци послатих фајлова (јасноћа, прегледност, ефективност итд.). Последњи део часа је доминантан и он служи за колаборацију и/или самосталну вежбу. Као што се може закључити, време за самосталну вежбу је значајно продужено са неких 40%, колико се посвећивало у оквиру традиционалне наставе, на 83%.

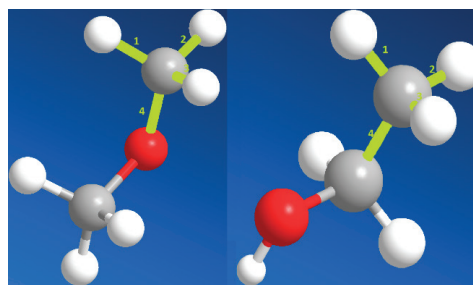
ПРЕДЛОГ СЦЕНАРИЈА ЗА ЧАС ОРГАНСКЕ ХЕМИЈЕ

Есенцијални део Изокренуте учионице је заправо начин на који је она креирана. Истраживања су показала да се могу издвојити нарочито успешне схеме преуређења часа.[10] Два основна критеријума за успешну реализацију која морају бити максимално испуњена од стране ученика су: 1) да морају бити потпуно припремљени за активности и 2) да су апсолутно укључени у активности.

Наш предлог сценарија се односи на наставну јединицу Својства атома угљеника. Многобројност органских једињења, разлике у односу на неорганска једињења. Основни циљ овог часа је да ученик схвати значај изучавања органске хемије, важност угљениковог атома који улази у састав свих органских једињења, као и разлику између једињења органског и неорганског порекла. Метод изокренуте учионице може бити јако користан у постизању овог циља. Наиме, ученицима који су тек на почетку изучавања органске хемије може бити исувише апстрактно да разумеју разлику између неорганских и органских једињења. Ову разлику могу најлакше уочити на конкретним примерима, где ученици могу коментарисати изглед и особине различитих органских и неорганских једињења угљеника. Идеално би било да ученици виде уживо у лабораторијским условима конкретна једињења. Нека од тих једињења попут графита, ацетона, етанола, шећера и других су лако доступна и већина ученика их већ има у својим кућама, па могу и пре школског часа и сами анализирати особине ових супстанци као припрему за час. Великом броју органских једињења ученици немају приступ ван лабораторије у школи, па се таква једињења могу видети и разматрати на самом часу. Међутим, често економски услови могу диктирати ограничења лабораторија у којима ученици раде. У том погледу треба имати на уму и да многе основне и средње школе немају опремљене лабораторије за наставу хемије. Такође, рад у лабораторијским условима може бити ограничен и другим факторима, попут оних које намеће пандемија са којом се сусрећемо у данашње време. Приступ интернету и могућности које нуде нове технологије могу у многоме олакшати професору и ученику овај процес. Пре школског часа, ученици се код куће могу упознати са најразличитијим органским једињењима преко материјала који им професор пошаље. Такође се може подстакнути радозналост давањем задатка да сами истраже структуре органских молекула коришћењем интернета. Професор може, као вид Изокренуте учионице, послати ученицима различите снимке, слике и текстове са конкретним примерима, а потом охрабрити ученике да и сами истраже и допуне материјал са текстовима и снимцима других једињења угљеника, да би потом на школском часу заједно анализирали разлике између света неорганских и органских једињења.

Да би реализација оваквог часа била успешна неопходно је да ученик запази да је угљеник главни конституент органских једињења који је свеприсутан у целокупном живом свету. Од нарочитог је значаја уочавање главног обележја угљеника да гради искључиво четири ковалентне везе. Поред тога, ученици би требали да примете различите опције грађења отворених и затворених угљеничних низова чиме се обезбеђује многобројност органских једињења која се сврставају у различите класе. Структуре органских једињења често могу бити много компликованије од оних са којима су се ученици до тада сусретали, нарочито када се ради о ученицима основних школа. Добра припрема ученика за час и овде може имати битну улогу, јер се ученици кроз припремни материјал могу упознати са различитим могућностима грађења веза поређењем структура једињења која имају исте молекулске формуле а потпуно различите структуре, попут алкохола и етра молекулске формуле C_2H_6O (Слика 2). Такође кроз снимке и 3D анимације, ученици могу пре самог часа да стекну утисак о просторном распореду атома у органским једињењима, као и о самом начину везивања.

У оквиру ове наставне јединице, која представља сам почетак изучавања органске хемије, ученицима је јако битно да усвоје и разумеју појам функционалне групе и њеног утицаја на структуру и особине органских једињења. Ово је најлакше постићи упоредном анализом конкретних примера једињења из различитих група органских једињења. Како је школски час временски ограничен, па професор нема довољно времена да се у потпуности посвети овоме на самом часу, Изокренута учионица има велики значај. Ученици ће се пре часа кроз припремни материјал и самостално истраживање упознати са овом тематиком, а сам час ће послужити да професор разграничи ученицима конкретне разлике и обликује запажања до којих су и сами дошли.



Слика 2. Примери два једињења молекулских формула C_2H_6O , диметил етра и етанола

Ова наставна јединица је врло значајна за целокупно будуће проучавање органске хемије. Органска хемија је ученицима често апстрактна јер за разлику од многих неорганских једињења са којима се сусрећемо у свакодневном животу, органска једињења су ђацима често само један од гомиле појмова који стоје у саставу на амбалажи различитих производа. Професор на самом часу нема времена да упозна уче-

нике са свим органским једињењима и њиховим утицајем на наш живот. Кроз добру припрему, ученици могу сагледати најразличитије могућности употребе органских једињења, што може бити пресудан корак за њихову заинтересованост за даље изучавање овог предмета.

Пун ефекат методе Изокренуте учионице се постиже усмеравањем ученика, кроз припремни материјал, да сами размишљају и истражују о одређеним питањима о којима ће се потом на самом часу дискутовати са осталим ученицима и професором. Професор може заинтересовати ученике кроз питања која су саставни део припремног материјала, а о којима ће се накнадно дискутовати на самом часу. Свакако, питања су конципирана да се ученицима скреће пажња на конкретне проблематичне тачке у оквиру лекције. Такође, професор може оставити и ученицима избор да на часу сами истакну која запажања сматрају најбитнијим у конкретној лекцији и шта им се чинило најзначајнијим и најинтересантнијим у припремном материјалу.

Припремни материјал

Кључни део у припреми самог материјала који је неопходно послати ученицима је како га креирати. Један од начина јесте прилагођавање већ постојећих снимака нашим потребама. У том контексту, као извор материјала, се могу употребити филмови са сајта www.Youtube.com који су често у погледу анимација перфектно дизајнирани захваљујући чему могу дуго држати ученичку пажњу. Према мишљењу аутора овог чланка неки од таквих филмова се налазе на следећим интернет адресама:

<https://youtu.be/O2avAoDuQA4>

<https://youtu.be/np6LnlC3lg>

<https://youtu.be/HRz-jH4CAy8>

Делимични недостаци овог извора материјала су честа немогућност преузимања самих фајлова која се може превазићи постављањем линкова до њих, као и језик наратије. Најчешће је у питању енглески језик, па с' обзиром да се исти у нашем основном образовању уводи још у првом разреду, ова препрека се може лако превазићи уз минималну ангажованост наставника на тај начин што ће ученицима помоћи у превођењу и разјашњавању.

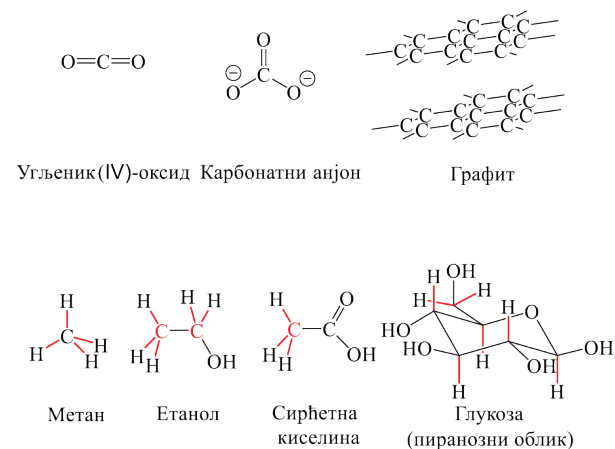
Други начин припреме снимака је коришћење адекватног софтвера. У ову сврху се може искористити и Chem3D апликација. Сама апликација пружа могућност снимања кратких филмова кроз опцију Save as. У контексту припреме наставне јединице Својства атома угљеника. Многобројност органских једињења, разлике у односу на неорганска једињења, наш предлог је да се у програму нацртају најразличитије органске структуре и потом сниме њихове ротације око различитих оса. Потом би требало полако се фокусирати на најједноставније примере угљоводоника почевши са метаном. Сви направљени видео

снимци се могу имплементирати у један филм који би био праћен одговарајућим сугерисањима од стране наставника на шта треба обратити пажњу. Истовремено са имплементацијом је неопходно изабрати и редослед приказивања снимака у оквиру филма, што се може постићи коришћењем самог Video Editor-a који је саставни део Windows апликација. Овај начин припреме материјала развија креативне способности наставника, а самим тим утиче на побољшање целокупног наставног процеса.

На самом часу, ученике је потребно увести у дискусију питањима која су од есенцијалног значаја за ову наставну јединицу. Рецимо, једно од полазећих питања би могло да буде: „Колико је атома везано за један атом угљеника?“. Затим би било добро навести их да обрате пажњу на број простих, двоструких и троструких веза које остварују атоми угљеника. И на крају као потпуни успех у савладавању овог задатка би била информација да су ученици самостално дедукцијом дошли до одговора на питање колико веза остварује атом угљеника.

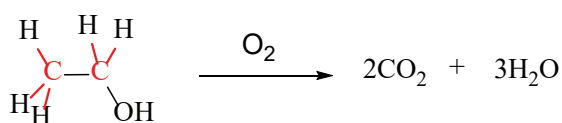
Даља дискусија би требало да се развија у смеру подстреквања ученичке креативности. Подстицањем дивергентног размишљања о томе како се и на који начин могу везивати остали атоми за угљеник, полако се може указати на разноврсност органских једињења.

Важно је поставити границу где се прелази у област неорганских једињења и том приликом иницирати ученичку радозналост тражећи да запазе разлике између органских и неорганских једињења која садрже угљеник (Слика 3). Представљене структуре графита, карбоната, угљеник(IV)-оксида са једне стране и метана, етанола, сирћетне киселине, глукозе и сличних органских молекула, а са друге стране, помоћи ће да се уоче карактеристичне везе. Неопходно је констатовати да је присуство директне везе угљеник-водоник искључива карактеристика органских једињења и да је она апсолутно изоштена код неорганских молекула.



Слика 3. Примери угљеникових неорганских и органских једињења

Када су у питању својства органских једињења фокус треба усмерити на сагоревање (Слика 4). Приказивањем ове одлике као непосредне повезаности са C-H везама које карактерише висок садржај енергије олакшава се памћење ове особине и подстиче асоцијативно размишљање. Ова особина представља једну од основних разика између две класе једињења.



Етанол

Слика 4. Сагоревање етанола

ШТА ОЧЕКИВАТИ ОД ИЗОКРЕНУТЕ УЧИОНИЦЕ

Настави хемије је потребно критичко мишљење како би се ваљано анализирали подаци, вредновали и извукли закључци. Интерпретацији и разумевању хемије су потребне три врсте репрезентације: макроскопска (реално, видљиво, опипљиво и миришљаво), субмикроскопска (атоми, молекули, јони и структуре) и репрезентациона (знаци, формуле, симболи, моларност, математичке манипулације и графици). Три репрезентације баратају закључцима до којих се долази размишљањем, кроз податке и експерименталне резултате. Ученици често морају да представе исправне разлоге преко којих су дошли до закључака. Међутим, новија истраживања показују низак ниво критичког мишљења чак и код студената. Изокренута учионица засигурно може допринети квалитету наставе хемије која исправно вреднује когнитивне способности ученика. Поред тога ова метода обезбеђује средину погодну за учење у складу са интересовањима и способностима и усмерава, како ученике тако и наставнике, ка неизбежном развоју информатичке писмености, вештини комуницирања, раду у групи, примени информационо-комуникационих технологија, формирању подстицајног окружења, целоживотном усавршавању и напредовању.

Abstract

HOW TO TURN THE TEACHING OF ORGANIC CHEMISTRY TO THE GENERAL BENEFIT?

Jovana P. BUGARINOVIĆ, Dragana D. STEVANOVIĆ, Marko S. PEŠIĆ, Ivan S. DAMLJANOVIĆ

University of Kragujevac, Faculty of Science

Unusual conditions require the adjustment of the entire living space and time according to the current situation. At a time when epidemiological factors are significantly changing our acquired habits, the application of newer teaching methods can turn the situation around.

In this article, we will present the Inverted Classroom method and propose its application in the teaching of Organic Chemistry.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Jensen, Teaching with poverty in mind: What being poor does to kids' brains and what schools can do about it, Alexandria, Virginia: ASCD, 2009.
2. R. N. Cassel, Third force psychology and teacher education in relation to contiguity and standards, Education, 122 (2001), 205-209.
3. I. Ivić, A. Pešikan, S. Antić., Aktivno učenje 2, Beograd: Institut za psihologiju, 2001.
4. E. Mazur, Can we teach computers to teach?, Computers in Physics, 31 (1991) 31-38.
5. J. Bergmann, A. Sams, Flip Your Classroom, Reach Every Student in Every Class Every Day, Eugene, Oregon, Washington, DC, ISTE, 2012.
6. M. J. Lage, G. J. Platt, M. Treglia, Inverting the Classroom: A Gateway to Creating an Inclusive Learning Environment. J. Econ. Ed. 31 (2000), 30-43.
7. a) B. S. Bloom, Taxonomy of educational objectives, Longmans, Michigan, 1956; 6) J. Conklin, A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives complete edition, Educational Horizons, 83 (2005) 154-159.
8. A. Gutai, T. Lolić, D. Narandžić, D. Sekulić, D. Dakić, Flipped classroom metoda u obrazovanju: Ključni koncepti, XXVI Skup TRENDOVI RAZVOJA: "INOVACIJE U MODERNOM OBRAZOVANJU", Ko-paonik, 16 - 19. 02. 2020.
9. B. Sezer, The Effectiveness of a Technology-Enhanced Flipped Science Classroom, Journal of Educational Computing Research, 55 (2017) 471-494.
10. A. Pérez, J. Collado, M. García de los Salmones, A. Herrero, H. Martín., An empirical exploration of the perceived effectiveness of a flipped classroom in a business communication course, Journal of the Scholarship of Teaching & Learning, 19 (2019), 47-65.



АПРИЛСКИ ДАНИ О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ, 24. и 25. април 2023.

32. Стручно усавршавање за наставнике хемије и 4. Конференција методике наставе хемије
Универзитет у Београду - Хемијски факултет, Студентски трг 12-16, Београд

ПРВИ ДАН: 24. април 2023.

9:00 – 9:15	Отварање скупа (Сала за седнице, СЗС): Декан Универзитета у Београду-Хемијског факултета, проф. др Горан Роглић Председник Српског хемијског друштва, проф. др Душан Сладић Потпредседник Српског хемијског друштва и председник Српског хемијског друштва- Хемијског друштва Војводине, проф. др Сузана Јовановић Шанта	
9:15 – 9:55	Пленарно предавање (СЗС): Хемија среће! В. проф. др Милан Николић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет	
9:55 – 10:35	Пленарно предавање (СЗС): Испод радара или о ученичким концепцијама В. проф. др Драгиња Мрвош Сермек , Свеучилиште у Загребу, Природословно- математички факултет	
10:35 – 10:50	Пауза	
10:50 – 11:30	Пленарно предавање (СЗС): Трендови у доуниверзитетском образовању у области хемије у свету и код нас Проф. др Драгица Тривић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет	
11:30 – 12:10	Пленарно предавање (СЗС): Развијање предузетничких компетенција ученика применом савремених метода наставе хемије Доц. др Јелена Ђурђевић Николић , Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет	
12:10 – 12:25	Пауза	
12:25 – 13:05	Пленарно предавање (СЗС): Предлог експеримената за одређивање одабраних физичко-хемијских константи у настави хемије Доц. др Саша Хорват , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет	
13:05 – 13:45	Пленарно предавање (СЗС): Гејмификација наставе хемије Проф. др Јасна Адамови и др Станислава Олић Нинковић, научни сарадник , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет	
13:45 – 14:00	Саопштење (СЗС): Научни скуп поводом 175 година од рођења Симе Лозанића: <i>Допринос Симе Лозанића науци, образовању, привреди и друштву</i> Проф. др Снежана Бојовић и Слађана Савић, мастер хемичар , Универзитет у Београду - Хемијски факултет	
14:00 – 15:00	Ручак (Сала за седнице)	
15:00 – 16:00	Радионица I (Сала за седнице) <i>Escape classroom</i> у понављању и утврђивању хемијских наставних садржаја, Проф. др Јасна Адамов , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет	Радионица II (рачунарска лабораторија) <i>Can You Tube It?</i> Припрема и примена видео-материјала у настави хемије, Доц. др Биљана Томашевић и Лидија Ралевић, мастер професор хемије , Универзитет у Београду - Хемијски факултет

ДРУГИ ДАН: 25. април 2023.

9:00 – 9:40	Пленарно предавање (СЗС): Примена тестова контролираних и слободних асоцијација у настави хемије Доц. др Тамара Рончевић , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
9:40 – 10:20	Пленарно предавање (СЗС): Периодни систем елемената кроз историју Проф. др Данијела Костић , Универзитет у Нишу, Природно-математички факултет
10:20 – 10:35	Пауза
10:35 – 11:15	Пленарно предавање (СЗС): Хемија као део друштва кроз векове – наставно искуство са студентима Карловог Универзитета у Прагу Доц. др Весна Милановић Маштраповић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
11:15 – 11:55	Пленарно предавање (СЗС): Неопходна знања биохемије да би се здраво живело - како одабрати и представити ученицима праве теме Проф. др Сузана Јовановић Шанта , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
11:55 – 12:10	Пауза
12:10 – 14:30	Усмена саопштења (СЗС) председава доц. др Саша Хорват
14:30 – 15:30	Разговори (СЗС): Такмичења из хемије и друге активности СХД на унапређивању наставе и учења хемије Модератори: Проф. др Душан Сладић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет Проф. др Нико Радуловић , Универзитет у Нишу, Природно-математички факултет Проф. др Сузана Јовановић Шанта , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
15:30 – 16:00	Евалуација и затварање скупа

Неке сугестије којих би требало да се држи сваки аутор при достављању чланка за објављивање у Хемијском ирејлегу:

1. Рад треба да буде јасно написан.
2. Рад обавезно доставити у електронској форми, на CD-у, или електронском поштом (пожељно у програму OpenOffice-Writer или Microsoft Word). Две копије у папиру су пожељне али не и обавезне.
3. Поред имена аутора рада обавезно се наводи установа у којој је аутор запослен, обавезна је фотографија сваког аутора, коју треба послати у електронској форми, а неопходна је и електронска адреса аутора (е-пошта).
4. Пожељно је да рад има кратак извод на српском језику, као увод у тему чланка.
5. Како је часопис штампан ћирилицом, потребно је да сви делови текста који треба да остану LATI-NIČNI (на пример: оригинална имена – погледајте тачку 6, или мерне јединице – погледајте тачку 10, или литературни подаци – погледајте тачку 13) буду у фонту различитом од оног којим је написан остатак рада. Ово под условом да аутор цео текст напише латиничним писмом. Избор фонтова препушта се ауторима.
6. Страна имена у чланку требало би да буду транскрибована; а при првом појављивању у тексту потребно је у загради навести име у оригиналу.
7. Слике треба доставити у електронској форми (TIFF, JPG) у одговарајућој резолуцији (цртежи и шеме, као што су хемијске формуле или графици, 600 dpi или више; црно-беле слике (grayscale) и слике у боји 300 dpi или више), али их не треба уметати у текст, већ их треба доставити као независне фајлове. Пожељно је, али не и обавезно, слике, цртеже и шеме доставити и на квалитетном белом папиру. Све слике и шеме приспеле од аутора у боји, као такве објављујемо у PDF и html верзији.
8. Препоручујемо да слике молекулских формула не преузимате са интернета у облику jpg, bmp, gif и сличних фајлова, већ да их нацртате у ACD/ChemSketch-у (<http://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>), Accerlys Draw-у (<http://accelrys.com/products/informatics/cheminformatics/draw/index.html>), који су (после регистрације) бесплатно доступни, или неком сличном програму. Исто тако препоручујемо коришћење ACS стила за цртање молекулских формула (предефинисана опција у оквиру препоручених, и већине других, програма за цртање формула).
9. Сви коментари у сликама треба да буду написани ЋИРИЛИЦОМ (ово не важи за ознаке хемијских елемената на цртежима молекулских формула), копија слика са латиничним натписима за html верзију часописа је пожељна.
10. У тексту треба да буде употребљен искључиво Међународни систем мерних јединица (SI). Иако је часопис штампан ћирилицом, мерне јединице треба да буду написане латиницом, одговарајућим фонтом.
11. Хемијска имена свих једињења наведена у тексту требало би да буду усаглашена са IUPAC-овом номенклатуром (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>).
12. Краћи извод (резиме) рада наводи се на његовом крају, обавезно на енглеском језику. Изнад извода текста на енглеском језику треба прво навести наслов рада, затим име аутора и назив установе у којој ради.
13. На крају рада наводи се литература коју је аутор користио при писању текста, или коју жели да читаоцима препоручи за дање читање. Сва наведена литература (имена аутора и скраћенице имена журнала) мора да буде наведена на изворном језику (на пример, руска литература руским писмом, руским фонтом; енглеска – енглеским, итд.). Наводе литературе у тексту треба означавати у угластим заградама, на пример: [4]. Препоручени формат навођења часописа је: Назив часописа, годиште (година) стр., на пример: J. Serb. Chem. Soc., **44** (1998) 123. Списак стандардних скраћеница имена журнала је слободно доступан са: <http://www.cas.org/expertise/cascontent/caplus/corejournals.html>.
14. Део литературе су и интернет адресе, које треба цитирати на стандардни начин, копирањем потпуног линка који је перманентно везан за навод.

Сваки достављени рад подлеже рецензији, а рецензенте одређује уредништво. Рукописи се не хоришу и не враћају.

Рад се може послати на адресу СХД, Карнегијева бр. 4, или директно у редакцију, на име проф. др Ратко М. Јанков, Хемијски факултет, Студентски трг 16; или електронском поштом на адресу rjankov@chem.bg.ac.rs

СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО
Карнегијева 4/III, Поштански фах 36
11 120 БЕОГРАД 35
СРБИЈА

ПОШТАРИНА ПЛАЋЕНА КОД ПОШТЕ
11200 БЕОГРАД 2

ПРИМАЛАЦ:

ШТАМПАНА СТВАР