

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 59

бр. 3 (јуни)

YU ISSN04406826

UDC 54.011.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 59

број 3
јуни

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

Volume 59
NUMBER 3
(June)

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 Чеховић (председник).

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед“, за 2018. годину износи:

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

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

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

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

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

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

САДРЖАЈ

Јелена ЂУРЂЕВИЋ НИКОЛИЋ, Борис ФУРТУЛА, Иван ГУТМАН
Jelena ĐURĐEVIĆ NIKOLIĆ, Boris FURTULA, Ivan GUTMAN
ДА ЛИ ЋЕ СЕ МЕЊАТИ ДЕФИНИЦИЈА МОЛА?
WILL THE DEFINITION OF MOLE BE CHANGED? 54

Наташа БУКУМИРИЋ, Весна М. АЛИВОЈВОДИЋ, Шимон А. ЂАРМАТИ
Nataša BUKUMIRIĆ, Vesna M. ALIVOJVODIĆ and Šimon A. DJARMATI
МОГУЋЕ ПОСЛЕДИЦЕ НЕУПОТРЕБЉИВИХ ЛЕКОВА НА ЖИВОТНУ СРЕДИНУ
POSSIBLE CONSEQUENCES OF UNUSABLE DRUGS ON ENVIRONMENT 56

Слађана ЂОРЂЕВИЋ, Славко РАДЕНКОВИЋ
Slađana ĐORĐEVIĆ, Slavko RADENKOVIĆ
ВЕЗИВАЊЕ ПОМАКОМ НАЕЛЕКТРИСАЊА – НОВИ ТИП ХЕМИЈСКЕ БЕЗЕ
CHARGE-SHIFT BONDING – A NEW TYPE OF CHEMICAL BONDING 60

Анђела А. ФРАНИЦХ, Снежана РАЈКОВИЋ и Милош И. ЂУРАН
Anđela A. FRANICH, Snežana RAJKOVIĆ, Miloš I. DJURAN
АНТИТУМОРСКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II). ПОЛИНУКЛЕАРНИ КОМПЛЕКСИ ПЛАТИНЕ(II) КАО НОВА КЛАСА ПОТЕНЦИЈАЛНИХ АНТИТУМОРСКИХ АГЕНАСА
ANTITUMOR ACTIVITY OF PLATINUM(II) COMPLEXES. POLYNUCLEAR PLATINUM(II) COMPLEXES AS A NEW CLASS OF POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS 64

ВЕСТИ из ШКОЛЕ / ВЕСТИ за ШКОЛЕ

Јелисава ГАРОВИЋ
Jelisava GAROVIĆ
СЦЕНАРИО ЧАСА: МАСЕНИ ПРОЦЕНТНИ САСТАВ РАСТВОРА
SCENARIO FOR THE LESSON: MASS PERCENT COMPOSITION OF SOLUTIONS 71

ВЕСТИ ИЗ СХД

Извештај о одржаним АПРИЛСКИМ ДАНИМА О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ -
29. Стручно усавршавање наставника хемије и
2. Конференција методике наставе хемије 73

Пега српска хемијска олимпијада ученика средњих школа ... 75

Извештај о одржаном 8. симпозијуму Хемија и заштита животне средине EnviroChem 2018 76



УВОДНИК

На деветој Генералној конференцији за мере, одржаној 1948. године, предложено је Међународном комитету за мере да припреми препоруку како би се направио јединствен практични систем основних физичких величина и њихових мерних јединица. Године 1954. усвојен је систем од шест основних физичких величина и њихових јединица: метар, килограм, секунд, ампер, келвин и кандела. Овај систем мерних јединица назван је **Међународни систем јединица**, скраћени назив је SI, а 1971. године додата је и седма јединица, мол. Међународни комитет за мере предложио је 2011. године ревизију Међународног система јединица (SI) како би се извршило повезивање седам основних јединица са седам фундаменталних физичких константи. За хемичаре је значајно да су предложене нове дефиниције за **килограм** и за **мол**. О овој интересантној теми за све нас су написали чланак под насловом *"Да ли ће се мењати дефиниција мола?"* **Јелена ЂУРЂЕВИЋ НИКОЛИЋ**, **Борис ФУРГУЛА** и **Иван ГУТМАН** (сви са Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу). IUPAC у свом новом техничком извештају предлаже да се дефиниција мола, која се користи од 1971. године, замени новом која ће бити у складу са предлогом да Авогадров број буде константна вредност.

IUPAC-ова нова дефиниција ће се разматрати на Генералној конференцији за мере (једино тело које може да направи промену у SI) у новембру 2018. године. Ако се предлог прихвати, нова дефиниција ће постати званична и важећа од маја 2019. године. Остаје да се види да ли ће доћи до историјске промене, а време ће показати да ли ће и какву корист ова промена донети.

У животну средину данас доспевају многе супстанце које у изворном облику или преко својих продуката (формираних на различите начине), могу нанети штетне последице живом свету. Међу загађујућим супстанцама налазе се и оне које потичу од неупотребљивих лекова, који неконтролисано, свесним или несвесним чињењем доспевају у водотокове, земљиште и ваздух. Потрошња лекова и њихово нежељено доспевање у животну средину су у узлазној путањи. Иако је у питању потенцијално опасан отпад, чије збрињавање захтева посебне процедуре, становништво се чешће одлучује да лекове који им више нису потребни одлажу заједно са кућним отпадом или исте бацају у канализацију не размисљајући да на тај начин изазивају озбиљну претњу по животну средину и посредно на сопствено здравље. Иако је овај проблем уочен и у нашој средини (о чему сведочи и Правилник о управљању медицинским отпадом), чињеница је да се његове одредбе не примењују. У чланку *"Могуће последице неупотребљивих лекова на животну средину"* аутори **Наташа БУКУМИРИЋ**, **Весна М.АЛИВОЈВОДИЋ** и **Шимон А.ЂАРМАТИ** (Висока школа сџуковних сџудија - Београдска пољопривредна академија) указују на могуће екоотоксиколошке последице неупотребљивих лекова, који, иако им је истекао рок употребе, и даље садрже довољно активних супстанци који у интеракцији са живим бићима могу довести до погоршања њиховог стања и смањења њихове популације. Осим тога на основу резултата истраживања, указује се и на тренутно стање у Србији у области збрињавања ове врсте опасног отпада.

Почетком савремене теорије о природи хемијске везе може се сматрати 1916. година када је Луис (Gilbert Lewis) у свом чувеном раду *The Atom and the Molecule* увео идеју о заједничком електронском пару и октетном правилу. Теоријску основу за Луисову идеју дали су Хајтлер (Walter Heitler) и Лондон (Fritz London) у свом раду из 1927. године. Хајтлер и Лондон су показали да енергија везе у молекулу H_2 потиче од спаривања електрона у заједнички електронски пар, који представља „резонанцију“ између две могуће комбинације спина електрона у атомима водоника: $H^{\uparrow}H^{\uparrow}$ и $H^{\uparrow}H^{\downarrow}$. Може се рећи да таласна функција коју су дали Хајтлер и Лондон представља квантно-

механички запис Луисове идеје о заједничком електронском пару. На еквивалентност Луисовог и Хајтлер-Лондоновог приступа у опису хемијске везе први је указао Полинг (Linus Pauling). Хајтлер-Лондонов пионирски рад је био почетак примене квантно-механичких метода за опис хемијске везе. Даљи развој квантне механике дао је два приступа помоћу којих се може описати везивање у молекулу: теорију валентне везе (VB) и теорију молекулских орбитала (МО). Обе теорије су развијене у отприлике исто време, али су се убрзо разиле у две одвојене супротстављене школе које су се бориле за примат. У недавном чланку, објављеном у *Хемијском ирепледу*, дат је кратак историјат ривалитета између ова два приступа. У чланку *"Везивање помаком наелектрисања - нови тип хемијске везе"* аутора **Слађане ЂОРЂЕВИЋ** и **Славка РАДЕНКОВИЋА** (Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу) приказани су најновији резултати из области теорије хемијске везе, који указују да, поред класичног ковалентног и јонског везивања, постоји још и нови тип хемијског везивања - везивање помаком наелектрисања (енгл. charge-shift bonding). У чланку је приказано како је откривен овај тип хемијске везе применом савремених метода теорије валентне везе. На основу експерименталних резултата, као и коришћењем других теоријских метода у раду је доказана одрживост новоуведеног концепта везивања помаком наелектрисања

Интензивна примена комплексних једињења у медицини је почела шездесетих година двадесетог века, након открића да комплекс платине(II) *cis*-диминдихлоридоплатина(II), *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$, који је познат и под називом *cis*-Pt, цисплатина показује антитуморску активност. Америчка академија за храну и лекове (U.S. FDA) одобрила је 1978. године употребу овог комплексног једињења у медицини за лечење канцерогених обољења. Платинол (комерцијални назив за *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$) је хемотерапеутик који данас има најширу примену у медицини. Након открића да цисплатина комплекс показује антитуморска својства (*cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$), такође познат као *cis*-DDP или CDDP) овај комплекс постао је најчешће примењивани антитуморски агенс у хемотерапији. Ова сопстанца пример је моноклеарног комплекса платине(II) који се користи као антитуморски агенс. Аутори **Анђела А. ФРАНИЏИЋ**, **Снежана РАЈКОВИЋ** (Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу) и **Милош И. ЂУРАН** (Српска академија наука и уметности) у свом раду *"Антиинтуморска активност комплекса илајшине(II). Полиинуклеарни комплекси илајшине(II) као нова класа ипоиницијалних антиинтуморских агенаса"* дали су преглед нових дешавања у овој области са тежиштем на полиинуклеарне комплексе.

У раду **Јелисаве ГАРОВИЋ** (студента студијског програма Настава хемије на Хемијском факултету, Универзитету Београд), под насловом *"Сценарио часа: масени проценти масивних раствара"* приказан је један приступ обради новог градива о масеном процентном саставу раствора, изведен у седмом разреду основне школе.

У рубрици Вести из СХД можете да прочитате три извештаја о догађајима које је организовало СХД у последњих пар месеци. То су: **Извештај о одржаним АПРИЛСКИМ ДАНИМА О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ** (29. Стручно усавршавање наставника хемије и 2. Конференција методике наставе хемије), затим **Извештај о одржаној Петој српској хемијској олимпијади ученика средњих школа**, као и **Извештај о одржаном 8. Симпозијуму Хемија и заштита животне средине EnviroChem 2018**. Уживајте читајући материјал штампан у овом броју *Хемијског ирепледа*.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Јелена ЂУРЂЕВИЋ НИКОЛИЋ (jdjurdjevic@kg.ac.rs), Борис ФУРТУЛА (furtula@kg.ac.rs), Иван ГУТМАН (gutman@kg.ac.rs), Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

ДА ЛИ ЋЕ СЕ МЕЊАТИ ДЕФИНИЦИЈА МОЛА?

IUPAC у свом новом техничком извештају предлаже да се дефиниција мола, која се користи од 1971. године, замени новом која ће бити у складу са предлозом да Авогадров број буде константна вредност. Међународни комитет за тежине и мере предложио је 2011. године да се изврши ревизија целој Међународној систему јединица (SI) како би се извршило повезивање свих седам основних јединица са седам фундаменталних физичких константи. За хемичаре је значајно да су предложене нове дефиниције за килограм и мол.

УВОД

На деветој Генералној конференцији за тежине и мере је 1948. године предложено је Међународном комитету за тежине и мере да направи препоруку како би се направио јединствен практични систем основних мерних јединица [1]. Године 1954. усвојен је систем од шест основних јединица: метар, килограм, секунд, ампер, келвин и кандела [2].

Овај систем мерних јединица назван је Међународни систем јединица, скраћени назив је SI, а 1971. године седма јединица, мол, додата је SI-у [3]. Кнежевина Србија је 1879. године приступила Метарској конвен-

цији, након Првог светског рата сва права и обавезе преузима Краљевина СХС, а потом Југославија. Република Србија након осамостаљења преузима чланство у Међународном комитету за тегове и мере.

У IUPAC-овом техничком извештају се напомињу недостаци важећег Међународног система јединица [4]. Главни предлог овог извештаја је да се јединица килограм поново дефинише. Основна јединица SI, килограм, се тренутно дефинише на основу артефакта: јединица за масу је једнака маси међународног прототипа килограма (ваљка од платине-иридијума) чуваног у Међународном бироу за тежине и мере (BIPM), у близини Париза. Постоји основана бојазан о дугорочној стабилности међународног прототипа за килограм, а ова нестабилност утиче и на друге SI јединице које зависе од килограма, међу којима је и мол. Како би се превазишли горе наведени недостаци, Међународни комитет за тежине и мере је 2011. године предложио је ревизију целог SI. Главна идеја је да се основне јединице повежу са седам физичких константи.

У IUPAC-овом техничком извештају, за хемичаре су важне две јединице и за њих предложене нове дефиниције: килограм и мол.

Име	Симбол	Величина	Важећи SI	Предложен нов SI
килограм	kg	маса	Килограм је јединица масе; једнака је маси међународног прототипа килограма.	Килограм је јединица масе; његова величина је одређена узимањем нумеричке вредности за Планкову константу тачно $6,626070040 \times 10^{-34}$ када је изражена у SI јединицама за дејство J $s = kg \ m^2 s^{-1}$.
мол	mol	количина супстанце	Мол је јединица количине супстанце која садржи онолико елементарних јединки колико има атома у 0,012 килограма чистог угљеника 12.	Мол је јединица количине супстанце специфичних елементарних јединки; величина је одређена узимањем нумеричке вредности за Авогадрову константу тачно $6,022140857 \times 10^{23}$ када је изражена у SI јединицама mol^{-1} .

НОВА ДЕФИНИЦИЈА МОЛА

Предлог да се мол поново дефинише изазвала је бурну дебату међу хемичарима који су за промену и оних који сматрају да је боље да се остане при дефиницији која мол експлицитно везује за масу угљениковог изотопа ^{12}C [5]. Количина хемијске супстанце се традиционално одређује на основу масе или запремине. Јединица SI за величину „количина супстанце“ се у постојећој дефиницији и даље заснива на маси међународног прототипа за килограм [3]:

1. Мол је количина суйстијанце једној систијема који садржи онолики број елементарних јединки колико има атома угљеника у тачно 0.012 kg чистиога ^{12}C .
2. Потребно је спецификовати елементарну јединку која може бити атом, молекул, јон, електрон итд. или одређена група оваквих јединки.
3. Мол је основна јединица Међународној систијема јединица.

Дефиниција мола из 1971. године се базира на добро дефинисаном броју атома у тачно одређеној маси угљениковог изотопа ^{12}C . Са најновијим достигнућима у науци и све прецизнијим мерењима постало је могуће да се са великом тачношћу одреди вредност Авогадрове константе. Када имамо тачно одређену вредност за Авогадров број може се поново дефинисати мол базиран на тачном броју елементарних јединки. Ова промена дефиниције мола не доноси одмах неку практичну промену која би омогућила да се боље разуме појам мола, али би се на овај начин дефиниција прилагодила начину на који већина хемичара размишља.

Предлог нове дефиниције за мол:

„Мол, *mol*, је јединица SI за количину суйстијанце. Један мол садржи тачно $6,02214076 \times 10^{23}$ односно тачно 602214076000000000000000 елементарних јединки. Овај број је тачно одређена вредност узета за Авогадрову константу N_A , када је изражена у SI јединицама mol^{-1} , и назива се Авогадров број.“

Ваља обратити пажњу на то да је сада Авогадрова константа цео број.

Количина супстанце, n , неког система је мера броја одређених елементарних јединки. Елементарне јединке могу бити атом, молекул, јон, електрон или одређена група оваквих јединки.

Количина неке супстанце B , $n(B)$, изражена у молонима, је пропорционална броју јединки те супстанце, $N(B)$,

$$n(B) = N_A^{-1} N(B) \quad (1)$$

Фактор пропорционалности је универзална физичка константа која је независна од природе супстанце, а њена реципрочна вредност, N_A , је Авогадрова константа која је иста за све супстанце. Прописана вредност за Авогадров број је тачно одређена нумеричка вредност Авогадрове константе и износи $N_A = 6.022140857 \times 10^{23}$ односно то је цео број 602214076000000000000000 [6].

Последице које би ова промена дефиниције донела су више техничке, него практичне природе. Јасно је да би се у школи неке ствари промениле, почевши од штампања нових уџбеника. Дефиниција мола врло често представља један од кључних проблема при разумевању и учењу хемије [7, 8]. Ученици су успевали да науче дефиницију мола, већина ученика зна да репродукује дефиницију. Питање које може да се постави је да ли они заиста разумеју ту дефиницију. Предложена нова дефиниција је у складу са оним што ученици већ примењују у пракси и не би имала знатан утицај на методе и начин рада који се већ примењују у учионици. Али се применом нове дефиниције губи за ученике често збуњујући фактор, а то је мешање два начина изражавања „количине супстанце“ - она која се мери масом и она која се мери бројем честица.

IUPAC-ова нова дефиниција ће се разматрати на Генералној конференцији за тежине и мере (једино тело које може да направи промене у SI) у новембру 2018. године. Ако се предлог прихвати, нова дефиниција ће постати званична и важећа од маја 2019. године. Остаје да се види да ли ће доћи до историјске промене, а време ће показати да ли ће и какву корист ова промена донети.

Abstract

WILL THE DEFINITION OF MOLE BE CHANGED ?

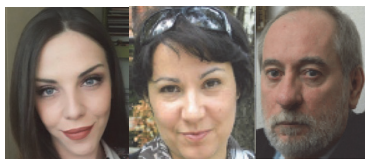
Jelena Đurđević Nikolić, Boris Furtula, Ivan Gutman

University of Kragujevac, Faculty of Science

The change in the definition of the SI unit of mass and amount of substance, recently proposed by IUPAC, is presented and commented. According to the proposed change, the Avogadro number will be considered as a constant integer, equal to 602214076000000000000000 , exactly.

ЛИТЕРАТУРА

1. CGPM. Comptes Rendus de la neuvième Conférence Générale des Poids et Mesures (1948). Résolution 6, BIPM, URL <http://www.bipm.org/en/CGPM/db/9/6/> (1949).
2. CGPM. Comptes Rendus des séances de la dixième Conférence Générale des Poids et Mesures (1954). Résolution 6, BIPM, URL <http://www.bipm.org/en/CGPM/db/10/6/> (1955).
3. CGPM. Comptes Rendus des séances de la quatorzième Conférence Générale des Poids et Mesures (1971). Résolution 3, BIPM, URL <http://www.bipm.org/en/CGPM/db/14/3/> (1972).
4. R. Marquardt, J. Meija, Z. Mester, M. Towns, R. Weir, R. Davis, J. Stohner. *Pure Appl. Chem.* **89**, 951 (2017).
5. R. Marquardt, J. Meija, Z. Mester, M. Towns, R. Weir, R. Davis. *Pure Appl. Chem.* **90**, 175 (2018)
6. D. B. Newell, F. Cabiati, J. Fischer, K. Fujii, S. G. Karshenboim, H. S. Margolis, E. de Mirandes, P. J. Mohr, F. Nez, K. Pachucki, T. J. Quinn, B. N. Taylor, M. Wang, B. Wood, Z. Zhang. "The CODATA 2017 Values of h , e , k , and N_A for the Revision of the SI," *Metrologia*, accepted, online 20 Oct 2017, <https://doi.org/10.1088/1681-7575/aa950a> (2017).
7. C. Furió, R. Azcona, J. Guisasola, M. Ratcliffe, *Int. J. Sci. Educ.* **22**, 1285 (2000)
8. I. Gutman, J. Đurđević, A. Minić, *Hemijski Pregled*, **52** (2011) 44-46



Наташа БУКУМИРИЋ, (natasa.bukumiric@gmail.com), Весна М.АЛИ-ВОЈВОДИЋ (valivojvodic@politehnika.edu.rs), Шимон А.ЂАРМАТИ (simondjar@politehnika.edu.rs), Висока школа струковних студија - Београдска политехника

МОГУЋЕ ПОСЛЕДИЦЕ НЕУПОТРЕБЉИВИХ ЛЕКОВА НА ЖИВОТНУ СРЕДИНУ

САЖЕТАК

Може се рећи да данас у животној средини доспевају многе супстанце које у изворном облику или преко својих производа, формираних различитим механизмима, могу нанети штетне последице живом свету. Међу загађујућим супстанцама у овом смислу се свакако посебно истичу неупотребљиви лекови који неконтролисано, свесним или несвесним чињењем доспевају у водоокове, земљиште и ваздух. Иако је овај проблем у нашој средини уочен, о чему сведочи и Правилник о управљању медицинским отпадом, чињеница је да се његове одредбе не примењују. У чланку се указује на могуће еко-токсиколошке последице неупотребљивих лекова, који, иако им је истекао рок употребе, и даље садрже довољно активних супстанци који у интеракцији са живим бићима могу довести до појаве њиховог стања и смањења популације. Осим тога на основу резултата истраживања, указује се и на тренутно стање у Србији у области збрињавања ове врсте опасне отпадне материје.

УВОД

Потрошња лекова, као и њихово непожељно доспевање у животну средину су у узлазној путањи. Иако је у питању потенцијално опасан отпад, чије збрињавање захтева посебне процедуре, становништво се чешће одлучује да лекове који им више нису потребни одлажу заједно са кућним отпадом или исте бацају у канализацију не размишљајући да на тај начин изазивају озбиљну претњу по животну средину и посредно на сопствено здравље.

Лекови су хемијске супстанце које утичу на физиолошку функцију на специфичан начин. То су производи који се могу примењивати у одређеним количинама и на одређен начин, ради спречавања, сузбијања и лечења болести код људи и животиња, односно ради постизања других оправданих медицинских циљева. Попут хране или пића, лекови припадају категорији „основних потрепштина“ и имају повлашћен статус на тржишту. С таквим положајем, лекови дуго нису били посматрани као производи који имају своју еколошку цену, односно као хемикалије које могу нанети штету природи и нарушити равнотежу еколошких система. Стога се cost-benefit анализа лекова редовно завршавала суочавањем пожељних и непожељних утицаја на здравље човека, тј, судбина лекова била је ограничена искључиво на хемијску судбину у људском организму [1].

Међутим, пре 20-ак година појавиле су се прве научне студије у којима су лекови по први пут окарактерисани као потенцијалне загађујуће супстанце животне средине. Откривањем и доказивањем непожељних, чак и катастрофалних последица изазваних дејством неупотребљивих лекова због њиховог неадекватног одлагања, које се мере нарушеном еколошком равнотежом, одумирањем врста, забрињавајућим токсиколошким и епидемиолошким трендовима, неупотребљиви лекови и производи њиховог разлагања данас представљају један од значајнијих еколошких проблема.

ЛЕКОВИ У ЖИВОТНОЈ СРЕДИНИ

Присутност лекова у животној средини први пут је забележено 1976. године у Сједињеним Америчким Државама [2], када је група научника у отпадним водама након пречишћавања детектовала клофибричну киселину, која се употребљава за производњу лекова за снижавање холестерола, у концентрацијама од 0,8 до 2 g/L. Године 1985. утврђена је присутност лекова у речним водама у Великој Британији [3], а 1986. године ибупрофен и напроксен детектовани су у отпадним водама у Канади [4]. Након тога присутност лекова у животној средини, као све чешћи предмет научног интересовања и истраживања, резултовала је великим бројем извештаја о детекцији лекова у разним узорцима из животне средине.

Многи лекови у људском телу се биотрансформисају, што резултује ослобађањем знатних количина различитих метаболита. Ти метаболити могу се даље трансформисати у животној средини при чему настају нови производи. Проблем лежи у томе што производи разградње лекова често могу имати сличну или чак већу токсичност и постојаност од лека у свом изворном облику и што је понашање и дејство производа трансформације још увек недовољно испитано.

Лекови доспевају у животну средину на различите начине: излучивањем, било у непромењеном облику или у облику метаболита; неправилним одлагањем, најчешће на депоније одакле спирањем и инфилтрацијом доспевају најпре у дубље слојеве земљишта, а потом и у подземне воде; бацањем у канализацију при чему директно доспевају у површинске и подземне воде; као и неконтролисаним спаљивањем при чему се ослобађају разне канцерогене супстанције, међу којима су и диоксини [5].

По доспевању у животну средину, лек подлеже процесима деградације. Степен деградације лека у животnoj средини зависи од хемијских особина активне супстанце и фактора спољашње средине. Чак и мале промене у хемијској структури активне супстанце лека могу имати значајан утицај на њихову растворљивост, поларност, као и на друге особине од значаја за њихову даљу судбину и деловање у животnoj средини. Активне компоненте лекова (енг. *Active Pharmaceutical Ingredients, APIs*) представљају комплексне молекуле са различитим физичко-хемијским и биолошким својствима. Развијени су и користе се због њихове мање или више специфичне биолошке активности. Активне компоненте лекова углавном поседују базне или киселе функционалне групе, некада и обе у оквиру истог молекула. При условима који владају у животnoj средини молекули лекова могу бити неутрални, катјонски, анијонски или у форми цвитер јона. Све наведено чини понашање лекова у животnoj средини изузетно сложеним.

Последњих неколико година откривено је да са аспекта процене еколошког ризика нису значајне само активне компоненте лекова, већ и једињења која настају као последица њихових структурних промена у животnoj средини. Након што доспеју у животну средину, активне компоненте лекова и метаболити подлежу разним структурним променама под утицајем биотичких и абиотичких фактора.

Многи лекови у животnoj средини подлежу биолошкој трансформацији од стране организама, као што су бактерије и гљиве. С друге стране, до структурних промена лекова долази и још у самом организму човека или животиња под утицајем микроорганизма цревне флоре или ензима као што су цитохроми. Међутим, настали производи биотрансформације, могу бити стабилнији од полазног једињења. Такође, њихова токсичност може да варира и могу имати већи потенцијал за акумулацију од полазног једињења [6].

Доминантни абиотички процеси који могу довести до промене хемијске структуре лекова, пре свега усмерених ка њиховој елиминацији из животне средине, су апсорпција, фотодеградација и хидролиза. Пошто су лекови по правилу отпорни на хидролизу, јер су углавном предвиђени за оралну употребу, заступљеност ове реакције је за већину лекова занемарљива.

Апсорпција може утицати на ширење и биодоступност лекова у животnoj средини. Степен апсорпције лекова зависи од количине и природе слободних и суспендованих честица у воденој фази и природне органске материје, од присутних минерала и дистрибуционог коефицијента, као и карактеристика самих лекова.

Најзначајнији начин абиотичке трансформације лекова је фотодеградација (фотолиза). Фотодеградација може бити директна и индиректна. Приликом директне фотолизе, молекула апсорбује сунчево зрачење тј. енергију која доводи до цепања молекула. Индиректна фотолиза укључује природне материје, као

што су хуминске киселине које под утицајем сунчевог зрачења стварају јаке оксидационе агенсе, а који затим деградирају остатке лекова.

Захваљујући наведеним процесима постојаност већине лекова у животnoj средини је релативно мала. Међутим, услед чињенице да је брзина доспевања лекова у животну средину већа од брзине којом их средина може трансформисати и деградирати, њихова распрострањеност у животnoj средини је значајна.

УТИЦАЈ ЛЕКОВА НА ЖИВИ СВЕТ И ЧОВЕКА

Лекови, њихови метаболити и производи трансформације све се чешће детектују у животnoj средини. Остаци лекова у малим концентрацијама могу се наћи у отпадним водама, површинским водама, подземним водама, морима и у земљишту у великом броју земаља. Проблеми везани за присуство лекова у животnoj средини укључују поремећаје физиолошких процеса и репродуктивне функције организама, развој резистентних бактерија и повећање токсичности неких фармацеутски активних супстанци.

Када се посматрају поједине групе лекова и њихов негативни утицај на околину и живе организме, доказано је да лекови из групе антидепресива представљају најопасније супстанце у води као и читавој околини. Као један од најтоксичнијих представника из ове групе лекова је диазепам који се још од 1963. године масовно примењује у циљу ублажавања анксиозности и нервне напетости [7]. Следећу групу токсичних лекова који имају значајан утицај на алге и бактерије чине лекови из групе нестероидних антиинфламаторних лекова, као што је диклофенак. Поред тога што је утврђена његова токсичност на водене организме, негативно дејство овог лека, с обзиром да узрокује нефротоксичност, је забележено и код разних врста птица.

Пример за наведено је и случај из 90-тих година прошлог века када је откривено да је лек диклофенак скоро узроковао изумирање бенгалских и индијских танкокљуних супова (*Gyps indicus* и *Gyps bengalensis*). За кратко време страдао је велики број, а у неким подручјима нестало је чак 99% популације ових птица [8,9]. Наиме, диклофенак се у том периоду масовно употребљавао као противупално средство за стоку чијим су се угулилим остацима хранили супови. Само мала количина тог лека била је довољна да проузрокује одумирање ткива бубрега, а на крају и угинуће супова. Нагло смањење њихове популације довело је низа других поремећаја и нарушавања природне равнотеже тог краја. Примера ради, смањењем броја супова порастао је број дивљих паса који су преузели њихову улогу у ланцу исхране, а порасла је и популација пацова. Последица тога је повећање болести везаних уз те животиње попут беснила и куге.

Утицају лекова у животnoj средини нарочито су подложни водени организми. Многе лекове карактерише липофилност, због чега лако пролазе кроз ћелијску мембрану и биоакумулирају се у телима водених животиња [10,11]. Нарочито неповољан утицај на

живи свет имају средства за контрацепцију. Њихов главни састојак је етинилестрадиол (ЕЕ₂), врста естрогена, који код жена спречава нежељену трудноћу, али код животиња може узроковати проблеме развоја полних карактеристика, што доводи до неплодности или дефектних рођења. Гомилање тих лекова у живот-ној средини узрокује поремећаје и деформације у пол-ном развоју не само риба, већ и водоземаца, гмизава-ца, па чак и птица који живе у близини водених еко-система. Код риба је уочена феминизација мужјака од-носно појава женских полних карактеристика попут женских јајашаца и протеина вителогенина потребног за стварање жуманцета. Због тога мужјаци постају стерилни и незаинтересовани за супротни пол. Слич-но је уочено и код мужјака крокодила и корњача који су имали смањен полни орган, док код птица се то од-разило на смањену бригу о потомству [10,12].

Неправилно одлагање фармацеутског отпада мо-же имати озбиљне еколошке последице, али и после-дице по здравље људи као што су: пораст неплодно-сти, пораст урођених дефеката, пораст канцера иза-званих хормонима (канцер дојке и простате), пораст броја неуролошких поремећаја код деце [13].

Појава резистентности микроорганизама на ан-тибиотике је свакако један од значајнијих проблема. Масовна употреба антибиотика и константно изла-гање бактерија и малим концентрацијама антибиоти-ка условљава појаву резистентности и стварања тзв. супербактерија, чиме се угрожава здравље човека, јер се све већи број инфекција не може лечити по-стојећим антибиотикима. Примера ради, истражи-вања су показала да чак 90% соја бактерије *Klebsiellae*, честог изазивача инфекција код људи има отпорност на антибиотик ампицилин, а 6% овог соја испољава вишеструку резистентност у свим америчким рекама испитиваним током 1999. године [14]. Такође истра-живањем из 2000. године, сви узорци узети из реке Охајо имали су сојеве бактерија *Escherichia coli* резис-тентне на пеницилине, тетрациклине и ванкомицин [15]. Забрињавајућа је и чињеница да је више од 70% бактеријских сојева неосетљиво на барем један анти-биотик, а многи показују вишеструку резистентност. Сматра се да је највише резистентности створено пре-ма пеницилинима, посебно ампицилину, а затим те-трациклинима и макролидима, као што је еритроми-цин. Поред антибиотика, присуство других лекова у води такође може представљати проблем. Уколико је човек, путем воде за пиће, непрекидно изложен ма-лим концентрацијама разноврсних лекова, може доћи до губитка толеранције човека према тој хемијској супстанци и појаве негативних симптома. Посебно су значајни антиинфламаторни лекови и регулатори масти, због учесталости њиховог коришћења. Про-блем представљају и лекови који се преписују за низ психолошких поремећаја, јер могу имати негативан утицај на функцију нервног система.

Иако се лекови у природи налазе веома ниским концентрацијама које обично нису довољне да изазо-ву нежељени ефекат код већине организама, треба

имати у виду да се у природи лекови не налазе само-стално, већ као мултикомпонентна смеша са друга-чијим екотоксиколошким утицајем од појединачне компоненте. Многи лекови имају исти или веома сли-чан начин деловања, тако да је њихов адитиван утицај очекиван. Њихова врло сложена структура и хемијски састав су опште познати, али оно што забрињава су управо производи њихових биотрансформација и њи-хова непредвидива адитивна својства. Као последица наведеног, а управо због перманентног испуштања смеше лекова у средину, тачно предвиђање њене хро-ничне токсичности је отежавајуће, али и неопходно за процену ризика по животну средину.

ПРАВИЛНИК О УПРАВЉАЊУ МЕДИЦИНСКИМ ОТПАДОМ

Фармацеутски отпад, у који се убрајају и неупо-требљиви лекови, без сваке сумње представља важну категорију опасног медицинског отпада. С обзиром на све већу свесност и научно утемељене доказе о утицају лекова на животну средину, правилно поступање с фармацеутским отпадом постаје од велике важности готово у свим земљама. Како би се у Републици Ср-бији ова врста отпада збринула на правилан и безбе-дан начин, 2. октобра 2010. године, на основу чланова 56. и 103. Закона о управљању отпадом [16], Министар-ство здравља и Министарство животне средине и просторног планирања донели су Правилник о управ-љању медицинским отпадом (у даљем тексту Пра-вилник) [17]. Поред дефинисања начина и поступака правилног управљања опасним отпадом из објеката у којима се обавља здравствена заштита, чл. 6 Правил-ника дефинисан је начин и поступак збрињавања не-употребљивих лекова који се генеришу у оквиру до-маћинства. Према одредбама Правилника све апоте-ке, како државне, тако и приватне, имају обавезу да преузимају неупотребљиве лекове од стране грађана. У пракси то значи да би у оквиру апотека требало да постоје специјални контејнери у које би грађани одла-гали лекове који им више нису потребни или којима је истекао рок трајања, а одакле би се трансфераницама слали на безбедно уништавање у иностранство. Међутим, на основу резултата истраживања које је спорведено марта, 2015. године од стране студената ВШСС Београдске политехнике, у складу са одредбама Правилника, руководило се свега трећина апотека (34,4 %). Као један од могућих разлога за непоступање апотека у складу са Правилником је што истим није дефинисано ко би, након што апотека преузме ову ка-тегорију лекова од стране грађана, сносио трошкове њиховог даљег третмана. Наиме, у Закону о управ-љању отпадом наводи се да уколико не постоје капа-цитети за спаљивање фармацеутског отпада, део тог отпада, који се третира као опасан медицински отпад, може се најдуже годину дана складиштити у оквиру апо-тека. Након тог периода апотека је дужна да реши пи-тање опасног отпада у оквиру својих простора, што се обично постиже извозом истог у земље ЕУ које имају услове за његово коначно збрињавање (поступцима

контролисаног спаљивања), и то по цени од 1,5 до 6 €/kg. Поред проблема финансијске природе, кроз истраживање Београдске политехнике забележена је и велика неупућеност како апотекара, а нарочито становништва у одредбе Правилника, тј. могућност повраћаја неупотребљивих лекова у апотеке. Чак преко 90 % анкетираниог становништва је навело да од апотекара није добијало потребне информације, нити је видело, Правилником дефинисану обавезу постојања обавештења у оквиру апотека, која би им указала на дату могућност. Као резултат наведеног добијено је да чак 77% анкетираниог становништва питање неупотребљивих лекова из домаћинства решава тако што их баца заједно са комуналним отпадом или у канализацију, 15,2% их чува код куће, док само 7,5% питање ових лекова решавало враћањем у надлежну организацију.

ЗАКЉУЧАК

У укупном загађењу животне средине фармацевтски отпад не заузима велики део (свега 3% од укупне количине медицинског отпада), али је он потенцијално међу опаснијим врстама отпада.

Откривањем и доказивањем штетних ефеката које неадекватно збринути неупотребљиви лекови могу имати по животну средину и здравље људи сврстава овај еколошки проблем међу значајније. Такође, посматрајући са становишта јавног здравља и безбедности, одлагање неупотребљивих лекова кроз ток комуналног отпада, где могу бити пронађени и конзумирани од стране деце и животиња, или одакле их бескрупулозне особе могу извадити и продати на црном тржишту, сматра се лошом и нежељеном праксом.

И поред корака који су у Републици Србији предузети у циљу решавања питања фармацевтског отпада, конкретно неупотребљивих лекова, евидентно је да у пракси и даље постоји низ проблема и изазова када је у питању управљање истим.

- Низак ниво еколошке свести - што у сектору домаћинства, што у државном и приватном сектору;
- Неправилно одлагање отпада – што води ка томе да неупотребљиви лекови често прате ток комуналног отпада;
- Прекомерно генерисање неупотребљивих лекова – као резултат недовољно развијеног система превенције болести у здравственом систему и лоше здравствене културе самих пацијената;
- Непотпуно дефинисане поједине одредбе Правилника,
- Недовољна усаглашеност регулативе,
- Проблеми финансијске природе, итд.,

су само неки од кључних проблеми када је управљање овом категоријом отпада у питању.

Полазећи од свега наведеног, чињеница је да је неопходно да се у што скорије време приступити осмишљавању и имплементацији целовитог и пре свега одрживог система управљања неупотребљивим леко-

вима како би се на време избегле како еколошко-здравствене, тако и финансијске последице које ова врста отпада са собом носи.

Abstract

POSSIBLE CONSEQUENCES OF UNUSABLE DRUGS ON ENVIRONMENT

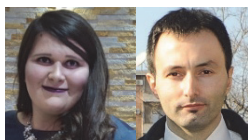
Nataša BUKUMIRIĆ, Vesna M. ALIVOJVODIĆ and Šimon A. DJARMATI

Nowadays many substances that are present in environment, can cause harmful effects to the environment in their original form or through their products (formed by various mechanisms). Among the pollutants from this group are unusable drugs, which uncontrollably, consciously or unconsciously, reach the water currents, soil and air. Although this problem is noticed in the Republic of Serbia, as evidenced by the Ordinance on the management of medical waste, the fact is that its provisions are not applied. This paper points to the possible ecotoxicological consequences of unusable drugs, which, even though their shelf life has expired, still contain enough active substances that, in interaction with living beings, can lead to deterioration of their health and population decline. In addition, based on the results of the research, the current situation in Serbia in the field of disposing of this type of hazardous waste is also indicated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Vrček, V. (2014). Lijekovi kao farmaceutski otpad, Glas Koncila 50, (2112)
- [2] Garrison, A.W., Pope, J. D., Allen, F. R. (1976). GC/MS analysis of organic compounds in domestic wastewaters, u L. H. Keith (ur.), Identification and analysis of organic pollutants in water. Ann. Arbor Science Publishers Inc, Ann. Arbor, (517–556).
- [3] Richardson, M. L., Bowron, J. M. (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment, J. Pharm. Pharmacol. 37, (1–12).
- [4] Rogers, H., Birtwell, I. K., Kruzynski, G. M. (1986). Organic extractables in municipal wastewater of Vancouver, British Columbia, Water Pollut. Res. J. Can. 21, (187–204).
- [5] Ђармати, Ш. (2009). Екотоксикологија, Висока школа струковних студија Београдска политехника, Београд.
- [6] Митровић, Ј. (2013). Деградација органских полутаната у води унапређеним оксидационим процесима: оптимизација параметара процеса и анализа деградационих производа, докторска дисертација, Ниш, Природно-математички факултет.
- [7] Metcalfe, C. D., Miao, X. S., Koenig, B. Struger, G.J. (2003). Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada, Environ. Toxicol. Chem. 22, (2881–2889).
- [8] Oaks, J. L., et al. (2004). Diclofenac residues as a cause of population decline of White-backed Vultures in Pakistan, Nature 427, (630–633).
- [9] Uzelac, M. (2013). Šta se dogodi kada lijekovi završe u prirodi?, Dostupno na: <http://biologija.com.hr/modules/AMS/article.php?storyid=8981>
- [10] Aherne, G. W., Briggs, R. (1989). The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment, J. Pharm. Pharmacol. 41, (735–736).

- [11] Грујић, Д. С. (2009). Одређивање трагова лекова у води методом течне хроматографијеса тандем масеном спектрометријом, Докторска дисертација, Београд, Технолошко металуршки факултет
- [12] Rahman, S. Z., Khan, R. A. (2006). Environmental Pharmacology – A New Discipline (Editorial), Indian J. Pharmacol. 34(4), (1–2).
- [13] Матовић, В. (2013). Токсиколошка процена ризика од лекова из животне средине, Универзитет у Београду- Фрамацеутски факултет, Београд.
- [14] Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K. and Kratz, K-L. (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, Sci. Total Environ., 225, (109–118).
- [15] Mulroy, A.(2000). Correlating Residual Antibiotic Contamination in Public Water to Drug-Resistant Escherichia coli: Is Remediation an Option?C.C. Somerville, A.P. Sweeney, S.L. Chadwick, and Dotson, T. (2000). Antibiotic Resistant Bacteria in the Ohio River are not a Subset of Fecal Indicator, Bacteria Department of Biological Sciences, Marshall University
- [16] Закон о управљању отпадом („Сл. гласник РС“, бр. 36/2009 и 88/2010)
- [17] Министарство здравља и Министарство животне средине и просторног планирања, („Сл. гласник РС“, бр.78/2010, Правилник о управљању медицинским отпадом, Београд)



Слађана ЂОРЂЕВИЋ, Славко РАДЕНКОВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, (e-mail: sladjadj93@gmail.com,slavkoradenkovic@kg.ac.rs)

ВЕЗИВАЊЕ ПОМАКОМ НАЕЛЕКТРИСАЊА – НОВИ ТИП ХЕМИЈСКЕ ВЕЗЕ

У овом чланку биће приказани најновији резултати из области теорије хемијске везе који указују да, поред класичној ковалентној и јонској везивања, постоји још један нови тип хемијској везивања – везивање помаком наелектрисања (енгл. *charge-shift bonding*). Показаћемо како је откривен овај тип хемијске везе применом савремених метода теорије валентне везе. Одрживост нововеденој концепцији везивања помаком наелектрисања доказан је на основу експерименталних резултата, као и коришћењем других теоријских метода.

Почетком савремене теорије о природи хемијске везе може се сматрати 1916. година када је Луис (Gilbert Lewis) у свом чувеном раду *The Atom and the Molecule* увео идеју о заједничком електронском пару и октетном правилу [1]. Теоријску основу за Луисову идеју дали су Хајтлер (Walter Heitler) и Лондон (Fritz London) у свом раду из 1927. године [2]. Хајтлер и Лондон су показали да енергија везе у молекулу H_2 потиче од спаривања електрона у заједнички електронски пар, који представља „резонанцију“ између две могуће комбинације спина електрона на атомима водоника: $H^{\uparrow}H^{\downarrow}$ и $H^{\downarrow}H^{\uparrow}$. Може се рећи да таласна функција коју су дали Хајтлер и Лондон представља квантно-механички запис Луисове идеје о заједничком електронском пару. На еквивалентност Луисовог и Хајтлер—Лондоновог приступа у опису хемијске везе први је указао Полинг (Linus Pauling) [3].

Хајтлер—Лондонов пионирски рад је био почетак примене квантно-механичких метода за опис хемијске везе. Даљи развој квантне механике дао је два приступа помоћу којих се може описати везивање у молекулу: теорију валентне везе (ВВ) и теорију молекулских орбитала (МО). Обе теорије су развијене у отприлике исто време, али су се убрзо разиле у две одвојене супротстављене школе које су се бориле за при-

мат. У недавном чланку [4], објављеном у *Хемијском ирејледу*, дат је кратак историјат ривалитета између ова два приступа.

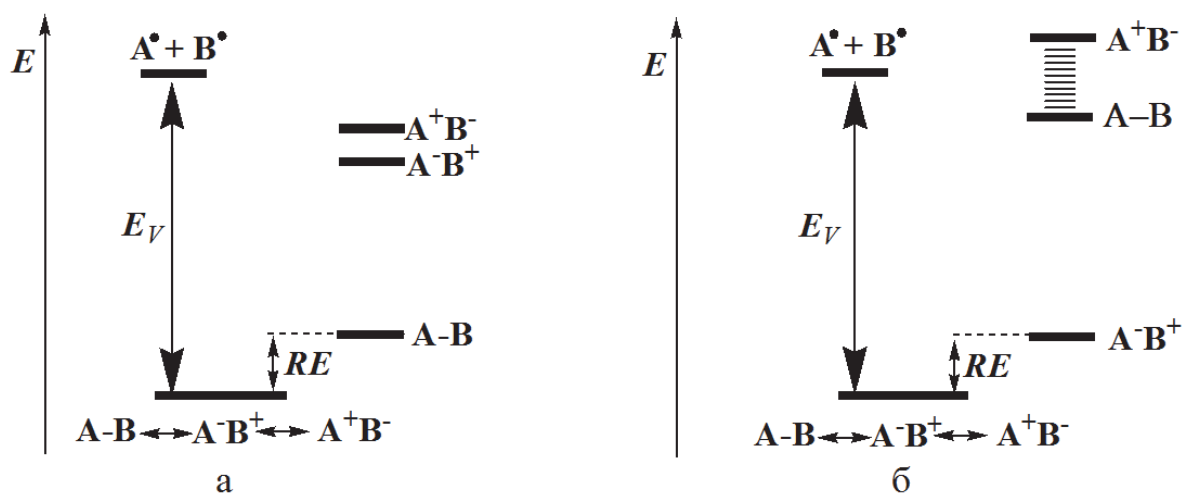
Теорија валентне везе била је доминантна све до средине педесетих година прошлог века, када започиње ера у којој међу хемичарима доминирају методе молекулских орбитала. Класични *ab initio* рачуни у оквиру теорије ВВ су рачунски веома захтевни. Све до осамдесетих година прошлог века није било могуће егзактно применити методу ВВ, што је често доводило до тога да њена примена даје погрешна предвиђања за разне хемијске проблеме. Последњих неколико деценија, захваљујући сталном развоју компјутерских капацитета, у непрекидном је порасту интересовање хемичара за коришћење методе ВВ [5].

Основу методе валентне везе представља Полингова идеја да хемијску везу опише као суперпозицију (резонанцију) једне ковалентне и две јонске валентне структуре (Слика 1) [6]. Подразумева се да је ковалентна структура стабилизована спаривањем спинова електрона, тј. кроз „резонанцију“ $A^{\uparrow}B^{\downarrow} \leftrightarrow A^{\downarrow}B^{\uparrow}$ која описује заједнички електронски пар између атома А и В. С друге стране, јонске структуре су стабилизоване услед привлачне електростатичке интеракције између два супротно наелектрисана фрагмента.



Слика 1. Шематски приказ хемијске везе између два атома (фрагмента) А и В, где А-В означава ковалентну, а $A^{\downarrow}B^{\uparrow}$ и $A^{\uparrow}B^{\downarrow}$ представљају јонске валентне структуре.

На Слици 2 је дат шематски приказ чувене Полингове парадигме о ковалентно-јонској суперпозицији [7]. Треба нагласити да је Полингова шема са Слике 2 стара више од 80 година. Шема подразумева постојање два основна типа хемијске везе: ковалентне



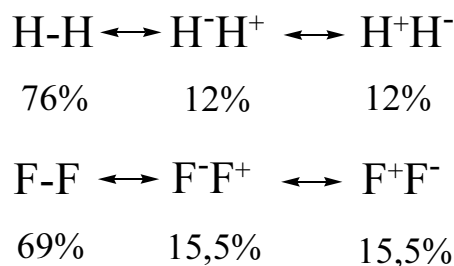
Слика 2. Класична Полингова парадигма о ковалентно-јонској суперпозицији у А-В вези. а) А-В веза са доминантним ковалентним карактером; б) А-В веза са доминантним јонским карактером. E_V је енергија везе; RE је енергија резонанције; на дијаграмима су приказане енергије појединачних валентних структура А-В, A^-B^+ и A^+B^- , као и енергија молекула А-В које је описан резонанцијом $A-B \leftrightarrow A^-B^+ \leftrightarrow A^+B^-$.

и јонске. Код ковалентног типа везе (Слика 2а) структура А-В има нижу енергију од преостале две јонске структуре (A^+B^- и A^-B^+). На другој страни, код јонског типа везе (Слика 2б), једна од јонских структура (рецимо да је то A^-B^+) ниже је енергије у односу на другу јонску (A^+B^-) и ковалентну структуру (А-В).

Шема са Сlike 2 описује два битна појма: енергију везе (E_V) и енергију резонанције (RE). Енергија везе одговара разлици енергије изолованих атома/фрагмената који настају дисоцијацијом посматране хемијске везе и енергије самог молекула који је описан резонанцијом три валентне структуре ($A-B \leftrightarrow A^-B^+ \leftrightarrow A^+B^-$). Енергија резонанције се рачуна као разлика енергије најстабилније валентне структуре и енергије добијене за молекул који описан помоћу три валентне структуре.

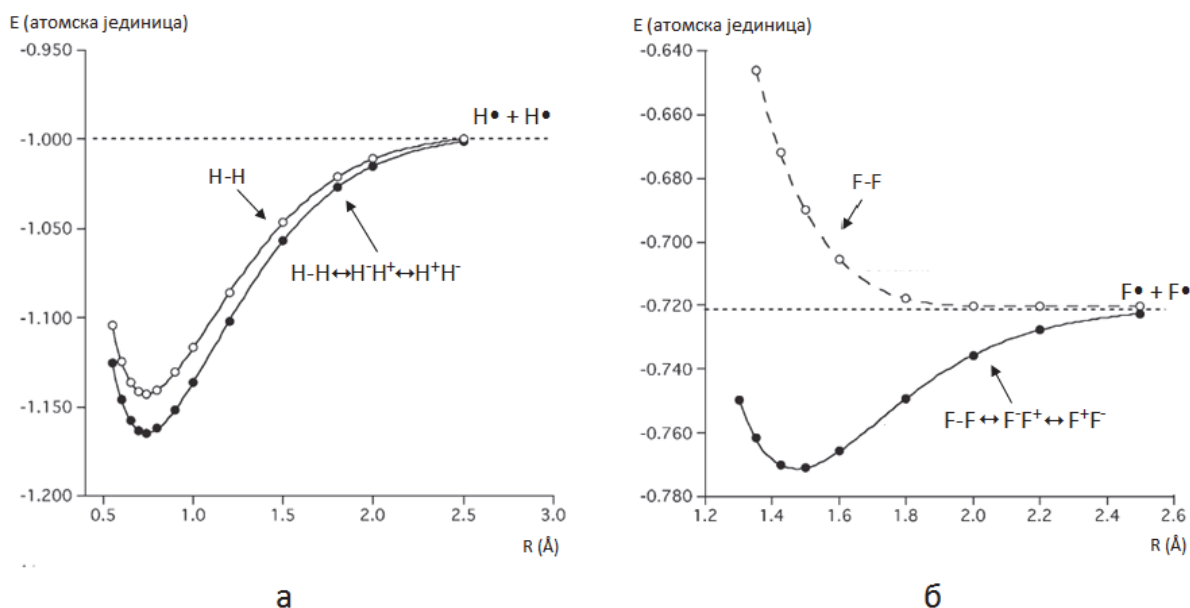
Резултати обимног истраживања, добијени коришћењем савремених метода ВВ, започетог још деведесетих година прошлог века, показали су да Полингова шема има неке битне недостатке. Наиме, у шеми са Сlike 2, подразумева се да ковалентна структура А-В увек има везујући карактер, тј. да има нижу енергију од енергије фрагмената добијених раскидањем везе. Да бисмо илустровали овај недостатак Полингове шеме, посматраћемо како савремене методе ВВ описују везу у молекулима H_2 и F_2 . Како је реч о хомонуклеарним молекулима, по свим класичним критеријумима, у H_2 и F_2 треба да постоји ковалентна веза. На Сlici 3 приказане су валентне структуре којима се описује везивање у молекулима H_2 и F_2 . Такође, на Сlici 3 дати су удели појединачних валентних структура у укупном резонанционом хибриду, тј. укупној таласној функцији која описује дати молекул. Подаци приказани на Сlici 3 добијени су коришћењем једне од савремених метода ВВ и преузети су из рада [8]. Добијени резултати показују да у молекулима H_2 и F_2 ковалентна структура има отприлике исти удео. Овај резултат иде у

прилог традиционалном схватању да у молекулима H_2 и F_2 постоји ковалентна веза.



Слика 3. Валентне структуре којима се описује веза у молекулима H_2 и F_2 . Наведени су и удели (у процентима) појединачних валентних структура; подаци су преузети из рада [8].

Детаљна испитивања ипак показују да је природа хемијског везивања у молекулима H_2 и F_2 битно различита. Слика 4 приказује енергетске криве дисоцијације за ова два молекула. Енергетска крива дисоцијације показује како се енергија молекула мења са променом дужине посматране везе. Ако се посматрани молекул представи резонанцијом три валентне структуре (у случају H_2 : $H-H \leftrightarrow H^-H^+ \leftrightarrow H^+H^-$; у случају F_2 : $F-F \leftrightarrow F^-F^+ \leftrightarrow F^+F^-$), добијају се криве приказане пуним кружићима. Ако се пак молекул опише само ковалентном структуром (у случају H_2 : $H-H$; у случају F_2 : $F-F$), добијају се криве приказане празним кружићима. Испрекидане линије на графицима са Сlike 4 одговарају енергији изолованих атома који настају раскидањем везе у датом молекулу. Слика 4а показује да у случају молекула H_2 сама ковалентна структура може да опише највећи део енергије везе, што је у сагласности са претпоставком да је $H-H$ веза ковалентна. Са друге стране, за молекул F_2 (Слика 4б) ковалентна структура има антивезујући карактер за сва међуатомска растојања, тј. енергија молекула описаног преко ковалентне структуре $F-F$ већа је од енергије два изо-



Слика 4. Криве енергије дисоцијације за молекула H_2 (а) и F_2 (б) преузете из рада [7]; криве са пуним кружићима одговарају опису молекула помоћу резонанционог хибрида три валентне структуре; криве са празним кружићима одговарају опису молекула помоћу једне ковалентне структуре.

лована атома F. Ови резултати показују да везивање у молекулу F_2 не може да се опише ковалентном структуром и да је природа F-F везе битно другачија у односу на H-H везу.

ВЕЗИВАЊЕ ПОМАКОМ НАЕЛЕКТРИСАЊА

Енергетске криве дисоцијације приказане на Слици 4 указују да чувена Полингова шема везивања има значајне недостатке. Још један битан недостатак Полингове шеме са Слике 2 је да она занемарује удео енергије резонанције у енергији везе, тј. подразумева да је енергија резонанције занемарљиво мала у односу на енергију везе. У Табели 1 дати су резултати, преузети из рада [8], добијени применом савремене методе ВВ за једну серију молекула. Може се приметити да је код молекула H_2 , Li_2 , Na_2 , CH_3-H , $NaCl$, NaF и LiF енергија резонанције значајно мања од енергије везе. Овакви молекули се могу добро уклопити у Полингову шему. У молекулима H_2 , Li_2 , Na_2 , и CH_3-H постоји ковалентна веза, док је у молекулима $NaCl$, NaF и LiF веза јонска. С друге стране, код молекула CH_3-F RE је тек нешто мања од E_V док је код молекула F_2 , Cl_2 и Br_2 RE значајно већа од енергије везе. Најдрастичнији случај је молекула F_2 у коме до везивања долази искључиво услед стабилизације резонантном енергијом, тј. највећи допринос енергији везе даје ковалентно-јонско мешање. Енергија резонанције даје меру „мешања“ јонских и ковалентних структура којима се описује веза. Молекули у којима енергија резонанције представља највећи допринос енергији везе одступају од класичне класификације хемијских веза. Ови резултати су показали да, поред класичног ковалентног и јонског везивања, постоји и трећи тип хемијског везивања, тзв. везивање помаком наелектрисања (енгл. *Charge-Shift Bonding*). Везивање помаком наелектри-

сања јавља се у случајевима када је енергија резонанције главна компонента енергије везе, док ковалентно спаривање електрона и/или јонско привлачење дају мањи допринос енергији везе. Предложено је да се хемијско везивање класификује као везивање помаком наелектрисања ако је вредност енергије резонанције већа од 50% енергије везе. Постоје и екстремни случајеви када се везивање комплетно остварује везивањем помаком наелектрисања, тј. када RE премашује вредност енергије везе [9]. Један такав пример је молекула F_2 , где је чиста ковалентна интеракција одбојна (антивезујућа) на свим међуатомским удаљеностима (Слика 4).

Табела 1. Вредности енергије везе, као и резонантне енергије за серију молекула.

	E_V (kJ mol ⁻¹)	RE (kJ mol ⁻¹)
H-H	439,3	38,5
Li-Li	87,9	11,7
Na-Na	54,4	0,0
F-F	141,4	260,2
Cl-Cl	164,4	203,8
Br-Br	184,5	248,5
CH_3-H	442,2	63,2
CH_3-F	415,1	296,6
CH_3-Cl	334,3	192,0
Li^+F^-	437,2	46,9
Na^+F^-	359,8	37,7
Na^+Cl^-	332,6	42,3

На основу резултата који су тренутно доступни, нађено је да се везивање помаком наелектрисања јавља код оних веза које су окружене значајном електронском густином. То доводи до јаког тзв. Паулије-

вог одбијања, што слаби утицај ковалентне компоненте у везивању. Прекомерну Паулијеву репулзију могу да створе усамљени електронски парови у близини везе, као на пример у вези између халогенида или код кисеоник—кисеоник веза. Слично је код молекула са мосним везивањем, као у случају [1,1,1]пропелана, а и код многих других једињења са малим прстеном [8]. Исто тако постоје назнаке да се везивање помаком наелектрисања јавља и у првој периоди прелазних метала, који у валентним орбиталама садрже попуњене d орбитале које могу играти исту улогу као усамљени електронски парови код претходно поменутих атома неметала. Показано је да веза М-Н у хидридима прелазних метала има карактер везивања помаком наелектрисања. Код испитиваних хидрида прелазних метала значај резонантне енергије у везивању расте идући слева на десно у периодном систему елемената. У недавном истраживању [9], испитивана је природа везе у три изоелектронска двоатомска молекула: Cu_2 , Ag_2 и Au_2 . Нађено је да је ковалентно-јонска резонантна енергија има допринос од 40-50% укупној енергији везе, што указује на значајан карактер везивања помаком наелектрисања у овим молекулима.

ОДРЖИВОСТ КОНЦЕПТА ВЕЗИВАЊА ПОМАКОМ НАЕЛЕКТРИСАЊА

Иако идеја о везивању помаком наелектрисања потиче из теорије валентне везе, потврду овог типа везивања дају и резултати добијени применом молекулско орбиталних метода. Заинтересоване читаоце упућујемо на радове [7,8]. Наиме, применом интерпретативних метода, какве су AIM (енгл. *Atoms In Molecules*) и ELF (енгл. *Electron Localization Function*) потврђена је одрживост концепта везивања помаком наелектрисања.

Да је везивање помаком наелектрисања реалан феномен, а не само резултат који се може добити у оквиру теорије валентне везе, говоре и експериментални подаци. Данас је могуће мерити електронску густину помоћу рендгенске и неутронске дифракционе технике. Електронска густина се може измерити у делу молекула где настаје веза. Да би се на основу измерене електронске густине могла анализирати природа хемијске везе, одређује се тзв. везујућа електронска густина, која је дефинисана на следећи начин:

$$\Delta\rho(B) = \rho_M - \rho_{Pro}$$

где је ρ_M електронска густина измерена у молекулу, а ρ_{Pro} је густина за прототип молекула, који се састоји из суперпозиције два атома који не интерагују, а налазе се на растојању које одговара равнотежној дужини везе. Дакле, ρ_{Pro} служи као референтна електронска густина како би се одредила природа дистрибуције наелектрисања у молекулима у односу на одвојене атоме који још нису наградили везу. Показано је да постоје два типа ковалентне везе. Први тип се јавља код веза као што су Н-Н, Li-Li, C-C, Si-Si, C-Н и остали код којих је вредност $\Delta\rho(B)$ значајно позитивна. Код

ових хемијских веза електронска густина је значајна у области где се наградила веза и понаша се као „лепак“ који спаја атоме. Међутим, други тип везе показује негативне или незнатно позитивне вредности $\Delta\rho(B)$. Нађено је да овом другом типу припадају везе F-F, Cl-Cl, O-O, S-S, N-N, N-O, C-F, C-O у различитим молекулима [7]. Вредно је напоменути да су експериментална истраживања везујуће електронске густине вршена много пре него што је уведен појам везивања помаком наелектрисања.

ЗАКЉУЧАК

У овом раду дат је преглед најновијих истраживања из области теорије хемијске везе. Показано је да, поред традиционалне поделе на ковалентни и јонски тип хемијске везе, постоји нови тип хемијског везивања, назван везивање помаком наелектрисања (енгл. *Charge-shift bonding*). Овај тип хемијског везивања је откривен применом метода валентне везе, али је доказан и помоћу других теоријски независних модела. Потпора овим теоријским резултатима су и експериментално одређене електронске густине у тзв. везујућим регионима. Сви поменути резултати показују да је механизам хемијског везивања између јако електронегативних атома (на пример у молекулима F_2 , Cl_2 , Br_2 , итд.) битно другачији од оног који постоји у молекулу H_2 , који се може сматрати прототипом ковалентног везивања. Везивање помаком наелектрисања се јавља код оних веза које су окружене значајном електронском густином, што доводи до јаког Паулијевог одбијања, чиме долази до смањења удела ковалентне компоненте. Везивање помаком наелектрисања је тип хемијског везивања у коме највећи део енергије везе долази од резонанције („мешања“) ковалентних и јонских структура којима се описује дата веза. Најдрастичнији пример је нађен у молекулу F_2 , за који је показано да сама ковалентна структура нема везивни карактер, већ да целокупна енергија везе долази од мешања ковалентне и јонских структура. Циљ овог рада је да упозна читаоце *Хемијској прејледа* са најновијим резултатима из теорије хемијске везе и да покаже како је ово област хемије која се и даље развија и мења.

Abstract

CHARGE-SHIFT BONDING – A NEW TYPE OF CHEMICAL BONDING

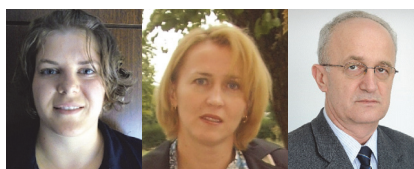
Sladana ĐORĐEVIĆ, Slavko RADENKOVIĆ, Faculty of Science, University of Kragujevac

This paper deals with a central paradigm of chemistry, the electron-pair bonding. It has been shown that alongside the two classical covalent and ionic bond types, there exists a class of charge-shift bonds. Within valence bond theory, charge-shift bonding is manifested by a large covalent-ionic resonance energy which comes from the electron-pair fluctuation. The charge-shift bonding was found in homopolar bonds of electronegative and/or lone-pair-rich elements, and in heteropolar bonds of these elements among themselves and with other atoms. The concept of charge-shift bonding was introduced based on results of

modern *ab initio* valence bond methods. The sustainability of the concept was corroborated by means of several independent theoretical approaches, and by means of experimental results.

ЛИТЕРАТУРА

- G. N. Lewis, *The Atom and the Molecule*, J. Am. Chem. Soc. 38 (1916) 762.
- W. Heitler, F. London, *Wechselwirkung neutraler Atome und homöpolare Bindung nach der Quantenmechanik*, Z. Phys. 44 (1927) 455.
- L. Pauling, *The Shared-Electron Chemical Bond*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 14 (1928) 359.
- S. Radenković, *O prirodi hemijske veze u molekulu C₂*, Hemijski preglad, 57 (2016) 123.
- S. Shaik, P. C. Hiberty, *A Chemist's Guide to Valence Bond Theory*, Wiley-Interscience: New York (2007) 2.
- L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond. Application of Results Obtained from the Quantum Mechanics and from a Theory of Magnetic Susceptibility to the Structure of Molecules*, J. Am. Chem. Soc. 53 (1931) 1367.
- S. Shaik, D. Danovich, B. Silvi, D. L. Lauvergnat, P. C. Hiberty, *Charge-Shift Bonding—A Class of Electron-Pair Bonds That Emerges from Valence Bond Theory and Is Supported by the Electron Localization Function Approach*, Chem. Eur. J. 11(21) (2005) 6358.
- S. Shaik, D. Danovich, W. Wu, P. C. Hiberty, *Charge-Shift Bonding and its Manifestations in Chemistry*, Nat. Chem. 1 (2009) 443.
- S. Radenković, D. Danovich, S. Shaik, P. C. Hiberty, B. Braïda, *The Nature of Bonding in Metal-metal Singly Bonded Coinage Metal Dimers: Cu₂, Ag₂ and Au₂*, J. Theor. Comput. Chem. 1116 (2017) 163.



Анђела А. ФРАНИЋ¹, Снежана РАЈКОВИЋ¹ и Милош И. ЂУРАН²

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

²Српска академија наука и уметности, Кнез Михаилова 35, 11000 Београд

АНТИТУМОРСКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II). ПОЛИНУКЛЕАРНИ КОМПЛЕКСИ ПЛАТИНЕ(II) КАО НОВА КЛАСА ПОТЕНЦИЈАЛНИХ АНТИТУМОРСКИХ АГЕНАСА

Након открића да цисплатина комплекс показује антиинформорска својства (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), иако је познати као *cis*-DDP или CDDP) овај комплекс је најчешће примењивани антиинформорски агенс у хемиотерапији. Токсични ефекти које овај комплекс показује у току примене (као што су нефротоксичност, неуротоксичност, оштећење слуха, мучнина, повраћање, губитак косе, губитак осетљивости у рукама) су врло озбиљни и били су подстицај за нова истраживања у правцу синтезе и истраживања антиинформорске активности сличних платине(II) комплекса. У току прошлих 40 година, обављен је велики број истраживачких студија, које су се односиле на истраживање антиинформорске активности и синтезе огромног броја нових комплекса платине(II) који су структурно слични цисплатини. У циљу добијања комплекса који ће имати бољу антиинформорску активност, већу растворљивост и мању токсичност у односу на цисплатину, синтетисани су карбоплатина и оксалплатина, познати као друга генерација антиинформорских комплекса платине(II). Ова два комплекса платине(II), заједно са цисплатином, се примењују у хемиотерапији у целом свету. Поред ових комплекса, још три структурно слична комплекса платине(II) (недиплатина, ладиплатина и хеиплатина) су именују у фази клиничких истраживања у САД, али је њихова примена у лечењу већ почела у појединим земљама, као што су Ја-

пан, Кина и Јужна Кореја. Поред тога, различити полинуклеарни комплекси платине(II) су предмет истраживања, као нова класа антиинформорских агенаса са потенцијалном клиничком применом. У светлу ових резултата, у току последњих десет година сарадници у нашој истраживачкој лабораторији интензивно раде на синтези, структурној карактеризацији и биолошким истраживањима серије нових динуклеарних комплекса платине(II) са различитим хетероцикличним јединицама која садрже азот у прстену као мостним лигандима, као што су иридазин (*pydz*), иримидин (*pt*) и ириразин (*pz*). Овај рад представља крајак преглед наших недавно објављених резултата који се односе на серију комплекса опште формуле [Pt(L)Cl]₂(μ-X)]²⁺ (L је дигентно координовани диамин, док је X ириразин или иридазин као мостни лиганд). Два динуклеарна комплекса платине(II), [Pt(1,3-pd)Cl]₂(μ-pz)]²⁺ и [Pt(en)Cl]₂(μ-pydz)]²⁺ (1,3-pd је 1,3-ириандиамин, ен је етилендиамин), су показали сличну, односно чак и бољу *in vitro* цитотоксичну активност у односу на цисплатину на различитим туморским ћелијама, док је [Pt(en)Cl]₂(μ-pydz)]²⁺ комплекс показао мању *in vivo* токсичну активност на ембрионима зебрица. У складу са овим чињеницама, наша истраживачка је да ови наши најновији резултати могу бити од значаја за синтезу но-

вих йолинуклеарних комплексa йлаййине(II) као йо-иенцијалних анйиййуморских аенаса.

УВОД

Савремена медицина подразумева примену јона метала и њихових једињења за лечење великог броја различитих обољења. Једињења на бази волфрама користе се за лечење пацијената оболелих од сиде [1], за лечење херпеса употребљавају се једињења цинка [2], дијететски суплументи на бази калцијума, мангана и селена користе се за успостављање равнотеже у организму, једињења бизмута за лечење гастроинтестиналних поремећаја, за лечење дијабетеса користе се једињења ванадијума, док су комплекси злата(I) нашли примену за лечење реуматоидног артритиса [3].

Интензивна примена комплексних једињења у медицини је почела шездесетих година двадесетог века, након открића да комплекс платине(II) *cis*-диминдихлоридоплатина(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], који је познат и под називом *cis*-Pt, цисплатина, *cis*-DDP или CDDP (Слика 1) показује антитуморску активност. Америчка академија за храну и лекове (U.S.^a) FDA одобрила је, 1978. године, употребу овог комплексног једињења у медицини за лечење канцерогених обољења [4]. Платинол (комерцијални назив за *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]) је хемотерапеутик који данас има најширу примену у медицини.

Канцер је јединствен назив за групу од преко 100 болести које могу да нападају било који део тела. Други називи који се користе за ова обољења су малигни тумори и неоплазма. Према подацима Светске здравствене организације (World Health Organization, WHO), различита канцерогена обољења представљају још увек главни узрок смртности људске популације широм света [5]. Према овим подацима око 7,6 милиона људи је умрло у 2008. години (13% од укупног броја умрлих) од последица канцерогених обољења. Ова организација предвиђа да ће број умрлих у 2030. години износити око 13,1 милиона. Статистички подаци у Србији, за период 2000 - 2003. година, указују да је код мушке популације најзаступљенији канцер плућа, док је код жена доминантан канцер дојке.

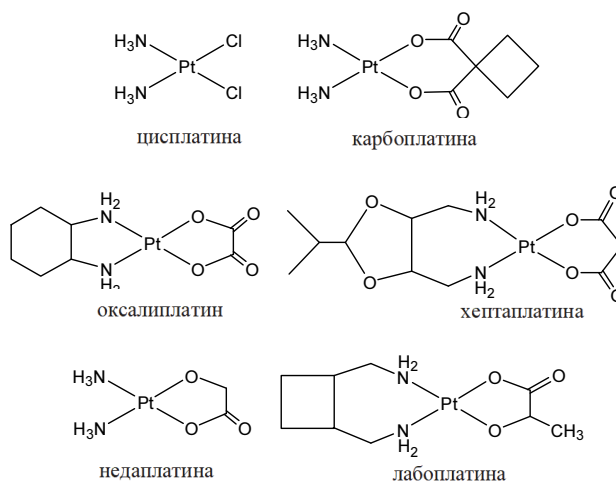
МОНОНУКЛЕАРНИ КОМПЛЕКСИ ПЛАТИНЕ(II) КАО АНТИТУМОРСКИ АГЕНСИ

Несумљиво је да многи копмплекси метала показују антитуморску активност у *in vitro* условима, међутим да би нашли примену у медицини потребно је некада и неколико десетина година њиховог испитивања. У просеку само један од чак 7000 различитих потенцијално активних комплекса метала, задовољи услове и уђе у клиничку употребу, што траје у просеку око 13 година и кошта око 250 милиона долара [6]. Из тог разлога тренутно се у терапији канцерогених обољења користе само шест комплекса платине(II), док се свакодневно синтетишу и тестирају комплекси

како платине(II) и платине(IV), тако и других јона метала.

Поред *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] комплекса, FDA је 1993. године одобрила примену карбоплатине [7], а 2002. године и оксалиплатине [8] у клиничкој пракси (Слика 1). Недаплатина [9] се користи у Јапану код третмана тумора главе, врата, тестиса, плућа, јајника, грлића материце, и немикроћелијских тумора плућа. Хептаплатина [8,9] се користи код третмана тумора желуца у Јужној Кореји. Лобаплатина [10] је одобрен као цитостатик у Кини за лечење хроничне мијелоидне левкемије, метастазе тумора дојке и микроћелијског канцерогеног обољења плућа (Слика 1).

И поред тога што се цисплатина показала као ефикасан хемотерапеутик, нарочито у терапији карцинома јајника и тестиса, главни проблеми у примени овог комплекса у хемиотерапији су његова токсичност (нефротоксичност, неуротоксичност, кардиотоксичност, мучнина, опадање косе и др.) [11-13], ограничена растворљивост и појава резистенције након дуже примене [14].

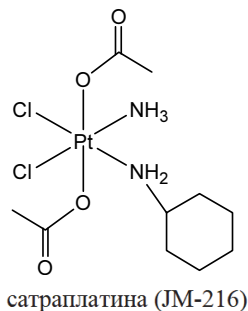


Слика 1. Структурне формуле антитуморских комплекса платине(II) који се налазе у клиничкој употреби [4,7-10]

У последње време интензивно се изучавају и комплекси платине(IV) као потенцијални антитуморски агенси. Испитивања су показала да су октаедарски комплекси платине(IV) мање реактивни у поређењу са квадратно-планарним комплексима платине(II). Претпоставља се да у организму у присуству редукционих супстанци, комплекси платине(IV) се редукују до комплекса платине(II), који затим испољавају антитуморску активност [15-17]. С обзиром на њихову спору реактивност са биомолекула који садрже азот и сумпор као донорске атоме, као и специфичан механизам антитуморског дејства, претпоставка је да комплекси платине(IV) потенцијално могу имати орални начин примене у хемиотерапији. Међутим, још ниједан комплекс платине(IV) нема примену у медицини као антитуморски агенс. До сада су добру антитумор-

^a) FDA је Food & Drug Administration

ску активност показали свега неколико комплекса платине(IV), као што су тетраплатина, $[\text{Pt}(\text{dach})\text{Cl}_4]$ и ипроплатина, $\text{trans,cis,cis-}[\text{Pt}(\text{OH})_2\text{Cl}_2(\text{PrNH}_2)_2]$. Ова два комплекса нису прошли фазу клиничких испитивања, док се сатраплатина, $\text{trans,cis,cis-}[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_2(\text{NH}_3)(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)]$ (JM-216; Слика 2), налази у III фази клиничких испитивања.



Слика 2. Потенцијално антитуморски активни платина(IV) комплекс, сатраплатина (JM-216) [18]

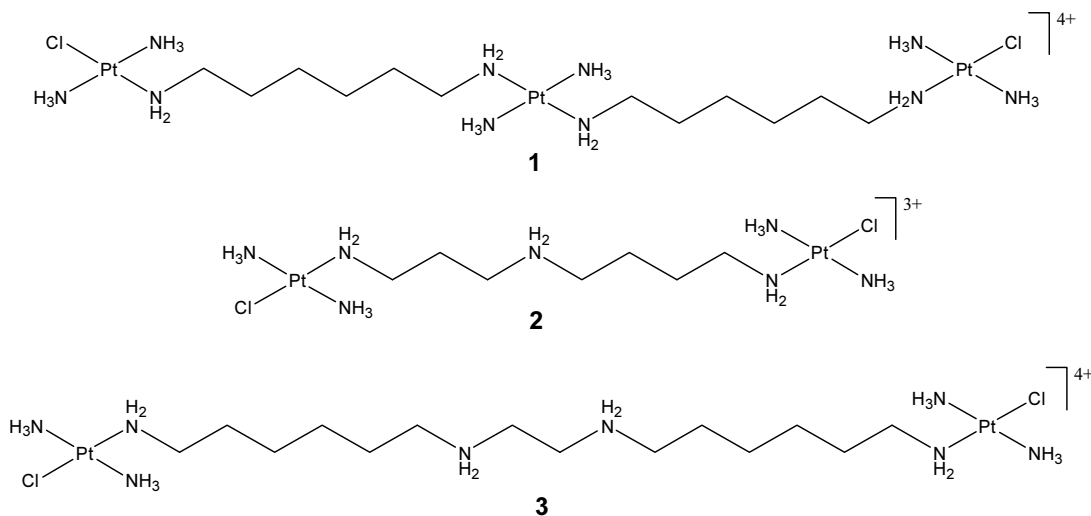
ПОЛИНУКЛЕАРНИ КОМПЛЕКСИ ПЛАТИНЕ(II) КАО АНТИТУМОРСКИ АГЕНСИ

Најновији резултати испитивања су показали да поред мононуклеарних платина(II) и платина(IV) комплекса и полинуклеарних комплекси платине(II) показују антитуморску активност према одређеним врстама канцерогених обољења [19,20]. Антитуморски активни полинуклеарни комплекси најчешће садрже од 2 до 4 платина(II) јона, који су међусобно повезани различитим мостним диаминским лигандима. Ови мостни диамински лиганди су често флексибилни молекули линеарне структуре [21], док су у појединим случајевима Pt(II) јони међусобно повезани са мање флексибилним мостним лигандима, као

што су ароматична хетероциклична једињења, која у прстену садрже два или више атома азота [22,23]. Полинуклеарни платина(II) комплекси могу да граде везу са нуклеинским базама из ДНК ланца, формирајући Pt(II)-ДНК производе који се структурно разликују од оних које формирају цисплатина и слични комплекси, што доводи до минималне дисторзије ДНК хеликса [24].

Један од првих полинуклеарних платина(II) комплекса који показује антитуморску активност, $[\{\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2)_2)]^{4+}$ (Слика 3, комплекс 1, BBR3464,) није прошао II фазу клиничких испитивања. Нађено је да тринуклеарни комплекс 1, у *in vitro* условима, показује већу цитотоксичну активност према ћелијама које су резистентне у односу на цисплатину. Међутим, даља клиничка испитивања су показала да овај комплекс не показује цитотоксичну активност према хуманим канцерогеним ћелијама, због чега су даља његова испитивања обустављена [25].

Динуклеарни комплекси 2 и 3 (Слика 3) су показали сличну антитуморску активност као и комплекс 1. Међутим, ови комплекси индукују G2/M застој ћелијског циклуса у ћелијама глиома, док цисплатина индукује апоптозу^{a)}. Ово је један од директних доказа да се механизам антитуморског деловања полинуклеарних комплекса платине(II) разликује у односу на цисплатину [26]. Поред тога, истраживања на различитим фосфолипидима су показала да су ковалентне и нековалентне интеракције укључене у везивање позитивно наелектрисаних полинуклеарних комплекса платине(II) са негативно наелектрисаним фосфолипидима [27]. С друге стране, висока цитотоксичност ових комплекса у микро- до наномоларном опсегу може да доведе до релативно уског терапеутског индекса и стога може ограничити њихову клиничку примену.

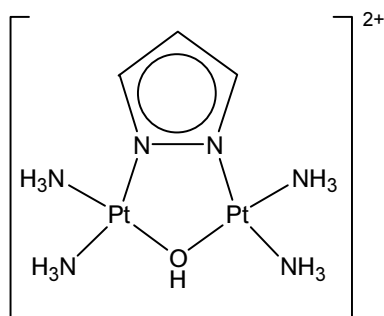


Слика 3. Структурне формуле полинуклеарних комплекса платине(II) са полиаминским мостним лигандима, BBR3464 (1), BBR3571 (2) и BBR3610 (3) [25]

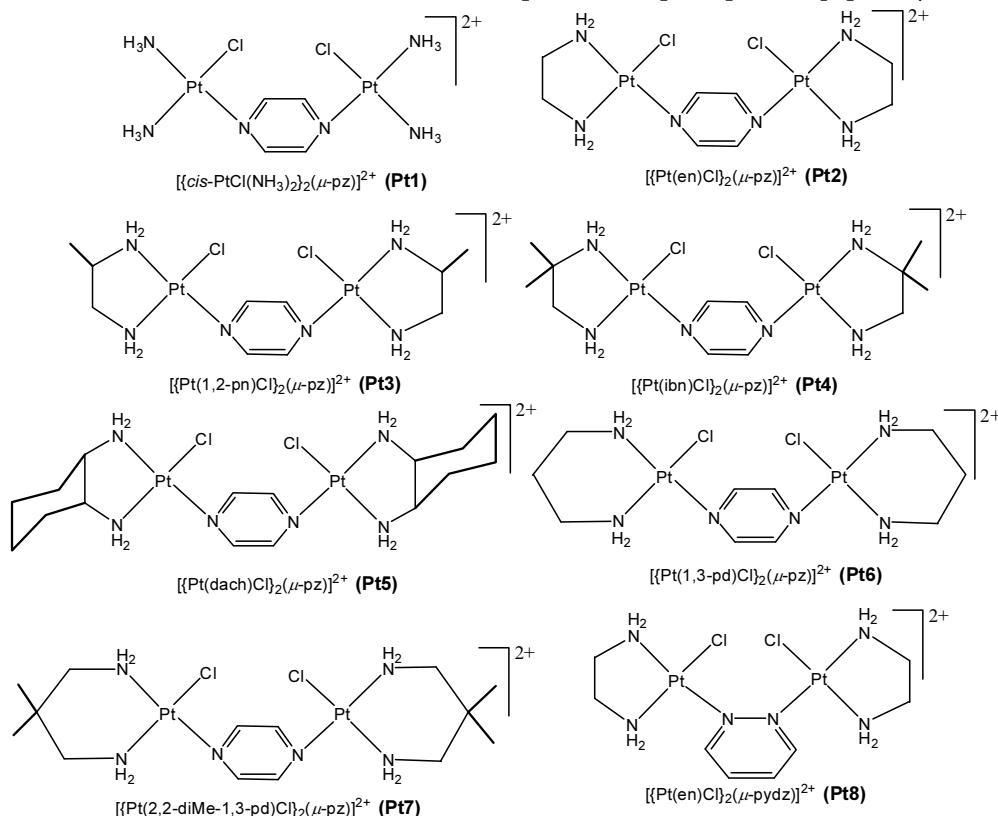
^{a)} Апоптоза је облик програмиране ћелијске смрти који се јавља у физиолошким и патолошким процесима у организму. Апоптоза је ограничена на појединачне ћелије, када сама ћелија спроводи програмирану смрт, без испуштања штетних једињења у околна ткива, самим тим нема ни инфламаторног (запаљеног) процеса.

У синтези динуклеарних комплекса Pt(II) као нефлексибилни мостни лиганди коришћени су молекули азина [28]. Динуклеарни Pt(II) комплекси, који као мостне лиганде садрже диазине показали су знатно већу цитотоксичност према канцерогеним ћелијским линијама дебелог црева и јајника у односу на цисплатину. Такође, ови комплекси су показали изузетну цитотоксичност према ћелијској линији леукемије код мишева (L1210), која је резистентна у односу на цисплатину [29].

Динуклеарни Pt(II) комплекс (Слика 4), који као мостни лиганд садржи пиразол и OH⁻ јон као одлазећи лиганд, показао је око 40 пута већу цитотоксичност у поређењу са цисплатином према карциному дојке (MCF-7) [30,31].



Слика 4. Структурна формула динуклеарног платина(II) комплекс са пиразолом као мостним лигандом [30,31]

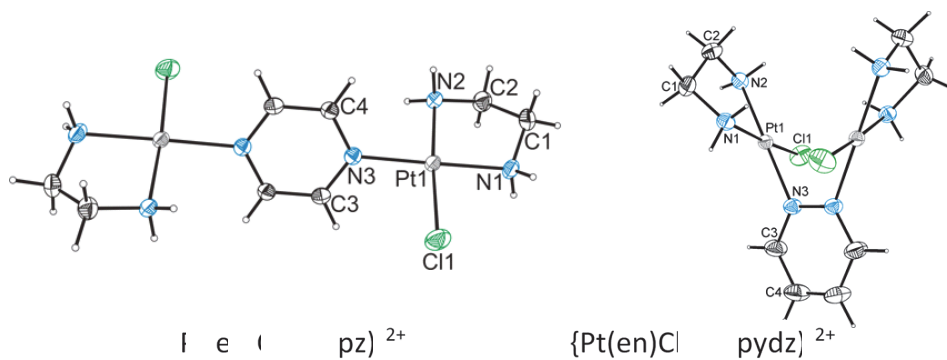


Слика 5. Структурне формуле динуклеарних комплекса платине(II) који као мостни лиганд садрже пиразин (Pt1–Pt7) и пиридазин (Pt8) [32]

Антићуморска активност динуклеарних комплекса њлајине(II) који садрже диазине као мостне лиганде

У току последњих десет година у нашој лабораторији интензивно је испитивана антићуморска активност серије динуклеарних комплекса платине(II), опште формуле $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-X)]^{2+}$, који као мостни лиганд (X) садрже пиразин (1,4-диазин) и пиридазин (1,2-диазин) (L је $2NH_3$ (Pt1) или бидентатно координовани диамин: етилендиамин, en (Pt2); (±)-1,2-пропилендиамин, 1,2-pn (Pt3); изобутилендиамин, ibn (Pt4); trans-(±)-1,2-диаминоциклохексан, dach (Pt5); 1,3-џројилендиамин, 1,3-pd (Pt6); 2,2-диметил-1,3-џројилендиамин, 2,2-diMe-1,3-pd (Pt7) и (±)-1,3-пентандиамин, 1,3-pnd (Pt8)) (Слика 5). Антићуморска активност ових комплекса испитивана је у *in vitro* условима на хуманим ћелијама фибробласта њлаја (MRC5) и на две линије канцерогених ћелија, меланом (A375) и карцином дебелог црева (HTC116) [32]. Активност динуклеарних $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-X)]^{2+}$ комплекса је џоређена са одговарајућом активношћу цисплатине. Сви испитивани комплекси су показали цитотоксични ефекат у односу на испитиване ћелијске линије при концентрацији мањој од 50 μM . Нађено је да $[\{Pt(1,3-pd)Cl\}_2(\mu-pz)]^{2+}$ (Pt6) и $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$ (Pt8) комплекси имају једнаку, а на неким ћуморским линијама чак и већу, активност у односу на цисплатину (Табела 1).

Комплекси Pt2–Pt7 садрже исти мостни лиганд (пиразин) али се разликују у величини бидентатно координованих диаминских лиганда, који могу заузети различите просторне конформације. У комплексима



Слика 6. Кристалне структуре $[Pt(en)Cl]_2(\mu\text{-pz})^{2+}$ [33] и $[Pt(en)Cl]_2(\mu\text{-pydz})^{2+}$ [23] комплексних катијона

Pt2–Pt5 петочлани етилендиамински прстен заузима увијену „twist” конформацију, са C_2 осом симетрије дуж C1–C2 везе [33]. У комплексима **Pt6** и **Pt7** шесточлани 1,3-пропандиамински прстен заузима стабилну конформацију столице. Конформација столице у овим комплексима је потврђена на основу рендгенске структурне анализе комплекса платине(II) и паладијума(II) са различитим бидентатно координованим 1,3-пропандиаминским лигандима [34]. Према томе, различите конформације петочланог и шесточланог диаминског прстена имају важну улогу у различитој антитуморској активности динуклеарних **Pt2–Pt5** и **Pt6**, односно **Pt7** комплекса.

Табела 1. *In vitro* цитотоксична активност представљена у $IC_{50} \pm SD$ вредностима^{a)} (SD је стандардна девијација) у односу на μM концентрације за цисплатину и динуклеарне **Pt1–Pt8** комплексе платине(II) [32]

Комплекс	Ћелијска линија		
	MRC5	A375	HCT116
Цисплатина	$4,5 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Pt1	$14,3 \pm 0,5$	$20,0 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,1$
Pt2	$20,0 \pm 0,9$	$25,0 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,1$
Pt3	$45,0 \pm 0,8$	$50,0 \pm 1,0$	$30,0 \pm 0,8$
Pt4	$100,0 \pm 2,0$	$120,0 \pm 3,0$	$45,0 \pm 1,0$
Pt5	$40,0 \pm 0,8$	$45,0 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,1$
Pt6	$4,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
Pt7	$15,0 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,1$
Pt8	$6,0 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2$

MRC5 - нормалне ћелије фибропласта плућа
A375 - канцерогене ћелије меланома
HCT116 – туморске ћелије дебелог црева

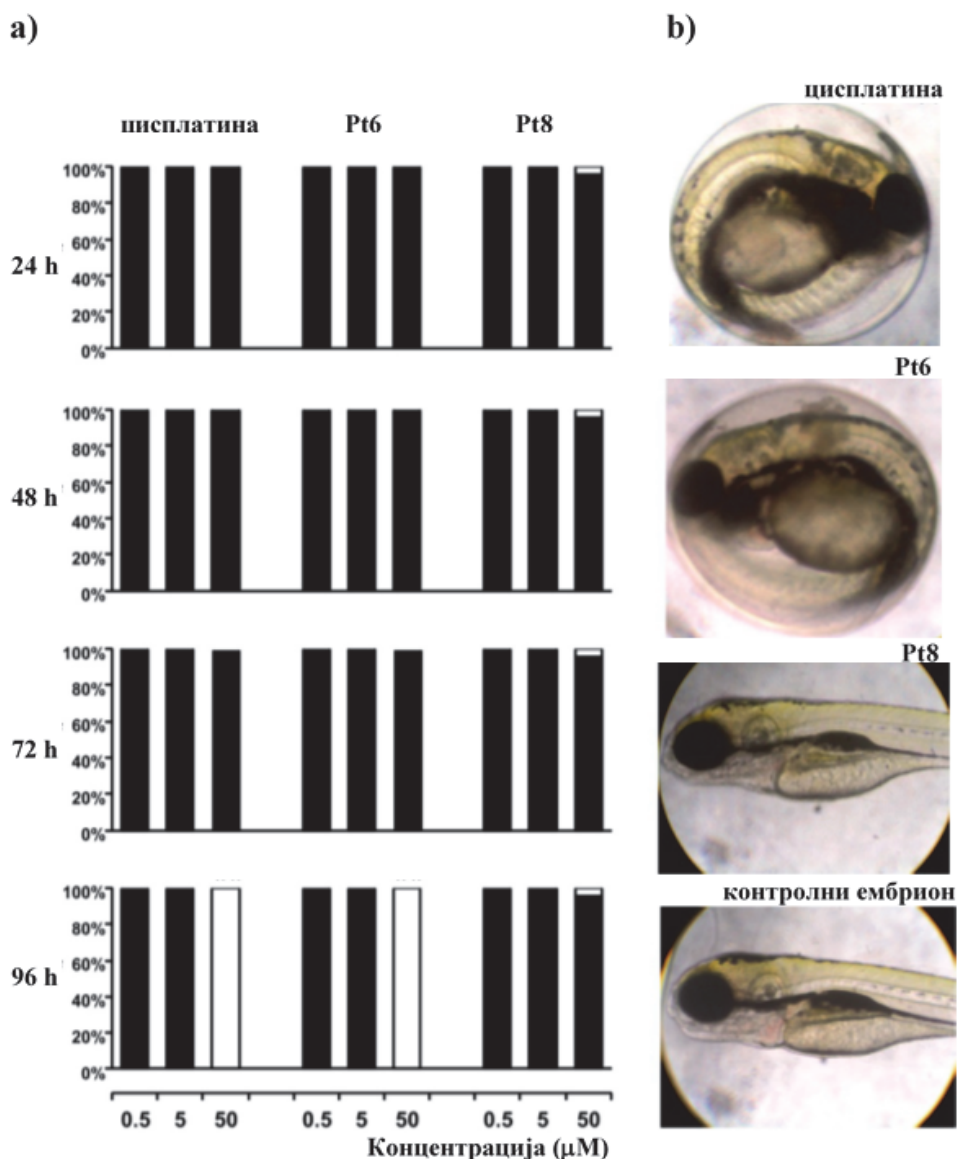
Разлика у цитотоксичној активности **Pt1–Pt7** комплекса који као мостни лиганд садрже пиразин у односу на активност **Pt8** комплекса са пиридазином у мосту може се објаснити на основу података добијених из рендгенске структурне анализе за **Pt2** и **Pt8**

комплексе (Слика 6) [33, 23]. Нађено је да растојање између два Pt(II) јона (Pt.....Pt) у **Pt2** комплексу износи $6,7890(3) \text{ \AA}$, док је ово растојање у **Pt8** комплексу само $3,2535(4) \text{ \AA}$. Разлика у растојању између два Pt(II) јона у комплексима **Pt2** и **Pt8** се доводи у везу са чињеницом да **Pt8** комплекс са ДНК формира стабилнији адукт у односу на **Pt2** комплекс и тиме постиже већу цитотоксичну активност.

In vivo испитивања токсичног дејства динуклеарних комплекса платине(II) на ембрионима зебрица

Токсично дејство динуклеарних $[Pt(1,3\text{-pd})Cl]_2(\mu\text{-pz})^{2+}$ (**Pt6**) и $[Pt(en)Cl]_2(\mu\text{-pydz})^{2+}$ (**Pt8**) комплекса је испитивано у *in vivo* условима на ембрионима зебрица (*Zebrafish embryo*) [32]. Токсични ефекти ова два комплекса на развој ембриона зебрица су поређени са одговарајућим ефектима цисплатине. Метода *in vivo* испитивања токсичног деловања активних супстанци на развој ембриона зебрица је први пут примењена и данас се интензивно користи у Институту за молекуларну генетику и генетички инжењеринг Универзитета у Београду. Зебрице (на енглеском *Zebrafish* или латински *Danio rerio*) су мале ендемске рибице из породице Cyprinidae (шарани), које живе у свежим водама у тропским пределима јужне Азије. У Европу је доспела 1905. године, врло су популарне акваријумске рибице, лаке за гајење и размножавање у лабораторијским условима, а користе се и у научне сврхе. *In vivo* испитивања активности комплекса метала и других активних супстанци на ембрионима зебрица имају низ предности у односу на ова испитивања на огледним животињама. Помоћу *in vivo* теста на ембриону зебрице постиже се велика репродуктивност резултата и потребна су много мања материјална средства за ова испитивања. Овај модел испитивања је врло ефикасан и пружа могућност понављања изузетно великог броја огледа у кратком временском периоду. Поред тога, добијени резултати су врло подударни

^{a)} IC_{50} вредност представља концентрацију лека (μM) или неке друге супстанце која је неопходна за 50% инхибиције у *in vitro* условима.



Слика 7. Токсични ефекти цисплатине и два динуклеарна комплекса платине(II), $[\{Pt(1,3-pd)Cl\}_2(\mu-rz)]^{2+}$ (**Pt6**) и $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$ (**Pt8**), на развој ембриона зебрица (**a**) (■ нормални ембриони и □ угинули ембриони). Изглед ембриона зебрица након 96 часова излагања дејству 50 µM концентрације комплекса платине(II) (**б**). Као што се види, комплекс **Pt8** показује најмање токсично дејство. Слика је презета из референце [32]

са резултатима који се постижу приликом *in vivo* испитивања на огледним животињама и људима [32].

Токсични ефекти цисплатине и динуклеарних **Pt6** и **Pt8** платина(II) комплекса приказани су на слици 7а и б. На слици 7а графички су приказани токсични ефекти комплекса платине(II) на ембрионима зебрица при концентрацијама комплекса (0,5; 5 и 50 µM) које приближно одговарају њиховим IC_{50} вредностима за *in vitro* цитотоксичну активност на различитим ћелијским линијама (Табела 1) [32]. Број угинулих ембриона зебрица при свакој од наведених концентрација комплекса платине(II) одређен је у току 24, 48, 72 и 96 часова. Врло мали број угинулих ембриона зебрица (један угинуо од укупно 24 посматрана ембриона) је констатован при 50 µM концентрацији **Pt8** компле-

кса, што одговара контролној проби у којој ембриони нису били третирано одговарајућим динуклеарним комплексом платине(II) (површина правоугаоника обојена црном бојом одговара живим ембрионима, док површина белог правоугаоника одговара угулим ембрионима). Као што се види на слици 7а, ниједан ембрион зебрица није преживео након 96 часова третмана са цисплатином и динуклеарним комплексом **Pt6**. Насупрот томе, након овог времена, у случају динуклеарног комплекса **Pt8** није дошло до угиноћа ембриона зебрица, што несумњиво потврђује да овај комплекс има најмање токсично дејство [32].

Слика 7б показује промене у облику ембриона зебрице након третмана цисплатином и динуклеарним **Pt6** и **Pt8** комплексима у току од 96 часова при 50 µM

концентрацијама комплекса [32]. Последња слика у низу одговара изгледу ембриона зебрица који у наведеном временском периоду нису излагани дејству комплекса платине(II) (контролна проба). Као што се види, након 96 сати третмана са комплексима платине(II) није дошло до промене у структури скелета и кардиваскуларном система ембриона. Међутим, након овог времена за одређене комплексе платине(II) дошло је до застоја у нормалном развоју ембриона зебрица. Ове промене су најочљивије у случају цисплатине и динуклеарног Pt6 комплекса, док у случају динуклеарног Pt8 комплекса изглед ембриона је врло сличан контролној проби у којој ембриони нису били излагани дејству комплекса платине(II).

ЗАКЉУЧАК

Примена комплекса метала у медицини као терапеутских агенаса је једна је од најважнијих области изучавања у оквиру медицинске неорганске хемије. Комплекси платине(II) се користе у медицини као анти туморски агенси већ више од четири деценије. Велики проблем у примени комплекса платине(II) у медицини представља њихово токсично дејство, појава резистенције и ограничен спектар деловања. Упркос чињеници да у примени комплекса платине(II) као анти туморских агенаса постоји много проблема, комплекси овог јона метала чине преко 60% од свих анти туморских агенаса који се данас користе у медицини. Три комплекса платине(II), цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина, се користе као анти туморски агенси у целом свету. Поред тога, у појединим земљама се користе још три комплекса платине(II), као што су недаплатина у Јапану, хептаплатина у Јужној Кореји и лобплатина у Кини.

Упоредо са истраживањем механизма анти туморског деловања и понашања комплекса платине(II) у биолошким системима, велики напори се чине на изналажењу нових комплекса овог јона метала који ће имати мањи токсични а већи терапеутски ефекат. У протеклих десет година у нашој лабораторији у Крагујевцу посебна пажња је усмерена на синтезу и биолошка испитивања полинуклеарних комплекса платине(II), у којима су мононуклеарне комплексне јединице повезане са различитим хетероцикличним једињењима која у прстену садрже два или више атома азота.

Најновији резултати наших истраживања су показали да динуклеарни $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$ комплекс, који као мостни лиганд садржи пиридазин, показује скоро идентичну анти туморску активност као цисплатина на различитим ћелијама тумора. Међутим најновији резултати *in vivo* испитивања на ембрионима зебрица (*Danio rerio*) су недвосмислено показали да је овај комплекс значајно мање токсичан у односу на цисплатину [32]. *Охрабрени овим најновијим резултатима, наставили смо даља in vivo* испитивања анти туморске активности, како $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$ комплекса, тако и других структурно сличних динуклеарних комплекса платине(II), уверени да полинук-

леарни комплекси овог јона метала представљају нову класу потенцијалних анти туморских агенаса, који ће у будућности превазићи досадашње резултате у примени цисплатине и других анти туморски активних мононуклеарних комплекса платине(II).

ЗАХВАЛНИЦА. Захваљујемо се Министарству просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије које је кроз пројекат 172036 подржало ова истраживања. Такође, аутор М.Ђ. се захваљује Српској академији наука и уметности која је кроз пројекат Ф-128 финансијски помогла ова истраживања.

Abstract

ANTITUMOR ACTIVITY OF PLATINUM(II) COMPLEXES. POLYNUCLEAR PLATINUM(II) COMPLEXES AS A NEW CLASS OF POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS

Andela A. FRANICH¹, Snežana RAJKOVIĆ¹, Miloš I. DJURAN²

¹University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

²Serbian Academy of Sciences and Arts, Knez Mihailova 35, 11000 Belgrade, Serbia

After the discovery of the antitumor activity of cisplatin (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], also known as *cis*-DDP and CDDP) it became one of the most often used metal-containing drugs in cancer chemotherapy. The toxic side effects of cisplatin, such as nephrotoxicity, neurotoxicity, ototoxicity, nausea, vomiting, and ototoxicity, have been severe and in fact stimulated research towards the derivative compounds. During the last 40 years, numerous studies have been performed, mainly dealing with the antitumor properties of continuously increasing the number of platinum(II) complexes which are structurally similar to the cisplatin. The so-called second-generation of platinum-based drugs, such as carboplatin and oxaliplatin, were developed with the aims of obtaining better antitumor activity, increased solubility, and lower toxic side effects. These two complexes along with cisplatin entered worldwide clinical use. Moreover, three more platinum(II) complexes of a similar design are nedaplatin, lobaplatin, and heptaplatin, which are currently in clinical trials in the USA but are already in clinical use in Japan, China, and South Korea, respectively. Furthermore, different polynuclear platinum(II) complexes have been also considered as a new class of promising antitumor agents with potential clinical significance. In the light of this finding, during the last ten years we have been focused on the synthesis, structural characterization and biological evaluation of a series of dinuclear platinum(II) complexes with six-membered heterocyclic diazines, namely, pyridazine (pydz), pyrimidine (pm), and pyrazine (pz) as bridging ligands. Herein, we present a short summary of our recently published results [32], which are related to the antitumor activity study of a series of $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-X)]^{2+}$ type complexes (L is different bidentate coordinated diamine ligand while X is pyrazine or pyridazine bridging ligand). Two dinuclear platinum(II) complexes, $[\{Pt(1,3-pd)Cl\}_2(\mu-pz)]^{2+}$ and $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$, showed similar or even better *in vitro* cytotoxicity profile to cisplatin against different cell lines, while $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$ was less embryotoxic in comparison to these two complexes. Considering this, we assumed that these

findings could serve as a baseline for further derivatizations and development of new anticancer drug candidates.

ЛИТЕРАТУРА

1. G.-S. Kim, D. A. Judd, C. L. Hill, R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 816
2. D. W. Hutchinson, *Antiviral Research* **5** (1985) 193
3. A. Rheum, Dis: *Research Subcommittee of the Empire Rheumatism Council* **19** (1960) 95
4. R. C. Gamble, P. G. Schmidt, *Contrast agents for NMR imaging*, U.S. Patent 4728575, (1988)
5. World Health Organization. Cancer; Fact sheet 1. No. 297; WHO. Press: Geneva, 2013.
6. I. Bertini, H. B. Gray, S. J. Lippard, J. S. Valentine, *Bioinorganic chemistry*, University Science Books, 1994.
7. R. Canetta, M. Rozenzweig, S. K. Carter, *Cancer Treat. Rev., (Suppl. A)* **12** (1985) 125
8. J. H. Ahn, Y. K. Kang, T. W. Kim, H. Bahng, H. M. Chang, W. C. Kang, W. K. Kim, J. S. Lee, J. S. Park, *Cancer Chemother. Pharmacol* **50** (2002) 104
9. W. S. Lee, G. W. Lee, H. W. Kim, O. J. Lee, Y. J. Lee, G. H. Ko, J. S. Lee, J. S. Jang, W. S. Ha, *Cancer Res. Treat.* **37** (2005) 208
10. R. Voegeli, W. Schumacher, J. Engel, J. Respondek, P. Hilgard, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **116** (1990) 439
11. A. A. Argyriou, P. Polychronopoulos, G. Iconomou, E. Chroni, H. P. Kalofonos, *Cancer Treat. Rev.* **34** (2008) 368
12. K. Barabas, R. Milner, D. Lurie, C. Adin, *Vet. Comp. Oncol.* **6** (2008) 1
13. S. R. McWhinney, R. M. Goldberg, H. L. McLeod, *Mol. Cancer Ther.* **8** (2009) 10
14. C. A. Rabik, M. E. Dolan, *Cancer Treat. Rev.* **33** (2007) 9
15. N. J. Farrer, P. J. Sadler, *Medicinal Inorganic Chemistry: State of the Art, New Trends, and a Vision of the Future, in Bioinorganic Medicinal Chemistry*, ed. E. Alessio, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011.
16. P. J. Sadler, Z. Guo, *Metals in medicine*. *Angew. Chem. Int. ed.* **38** (1999) 1512
17. B. Lippert, *Cisplatin: Chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*, John Wiley & Sons Inc., New York, 1999.
18. A. Bhargava, U. N. Vaishampayan, *Expert Opin. Investig. Drugs* **18** (2009) 1787
19. N. Farrell, *Coord. Chem* **9**, (2003) 809
20. J. Zhang, L. Wang, Z. Xing, D. Liu, J. Sun, X. Li, Y. Zhang, *Anticancer Agents Med. Chem.* **10** (2010) 272
21. Y. Qu, H. Rauter, A. P. S. Fontes, R. Bandarage, L. R. Kelland, N. Farrell, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 3189
22. S. Komeda, M. Lutz, A. L. Spek, M. Chikuma, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **39** (2000) 4230
23. S. Rajković, U. Rychlewska, B. Warzajtis, D. P. Asanin, M. D. Živkovic, M. I. Djuran, *Polyhedron* **67** (2014) 279
24. S. Komeda, H. Ohishi, H. Yamane, M. Harikawa, K.-I. Sakaguchi, M. Chikuma, *Dalton Trans.* (1999) 2959.
25. D. J. Jodrell, T. R. J. Evans, W. Steward, D. Cameron, J. Prendiville, C. Aschele, C. Noberasco, M. Lind, J. Carmichael, N. Dobbs, G. Gamboni, B. Gatti, F. De Braud, *Eur. J. Cancer* **40** (2004) 1872
26. C. Billecke, S. Finniss, L. Tahash, C. Miller, T. Mikkelsen, N. P. Farrell, O. Bögler, *Neuro-Oncol.* **8** (2006) 215
27. N. Farrell, *Metal Ions Biol. Syst.* **42** (2004) 251
28. M. Willermann, C. Mulcahy, R. K. O. Sigel, M. M. Cerda, E. Freisinger, P. J. S. Miguel, M. Roitzsch, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **45** (2006) 2093
29. G. V. Kalayda, S. Komeda, K. Ikeda, T. Sato, M. Chikuma, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **24** (2003) 4347
30. S. Komeda, S. Bombard, S. Perrier, J. Reedijk, J. Kozelka, *J. Inorg. Biochem.* **96** (2003) 357
31. S. Teletchéa, S. Komeda, J. M. Teuben, M. A. Elizondo-Riojas, J. Reedijk, J. Kozelka, *Chem. Eur. J.* **12** (2006) 3741
32. L. Senerovic, M. D. Živkovic, A. Veselinovic, A. Pavic, M. I. Djuran, S. Rajković, J. Nikodinovic-Runic, *J. Med. Chem.* **58** (2015) 1442
33. D. P. Asanin, M. D. Živkovic, S. Rajković, B. Warzajtis, U. Rychlewska, M. I. Djuran, *Polyhedron* **51** (2013) 255
34. T. Appleton, J. R. Hall, *Inorg. Chem.* **11** (1972) 112



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Јелиса ГАРОВИЋ, Студент студијског програма Настава хемије, Универзитет у Београду - Хемијски факултет, jela_garovic94@hotmail.com

СЦЕНАРИО ЧАСА: МАСЕНИ ПРОЦЕНТНИ САСТАВ РАСТВОРА

У њекстју је приказан сценарио часа обраде новог градива о масеном процентном саставу раствора, изведен у седмом разреду основне школе.

Тема часа: Процентни састав раствора

Тип часа: Обрада новог градива

Циљеви часа:

1. Ученици дефинишу процентни састав раствора.
2. Ученици рачунају процентни састав датог раствора.

3. Ученици припремају раствор одређеног процентног састава.

Материјал потребан за час: табла, маркер, рачунар, пројектор, радни листови, пет чаша запремине 250 cm³, пет мензура запремине 100 cm³, пет стаклених штапића, пет шприц боца за дестиловану воду, 75 г шећера и 425 cm³ дестиловане воде.

ТОК ЧАСА

Корак 1: Ученици обнављају традиво наставне јединице *Расшвори*.

На видео биму је приказан слајд са следећим питањима за обнављање градива наставне јединице *Расшвори*:

1. Шта су раствори?
2. У ком агрегатном стању раствори могу да постоје?
3. Како се дефинише растворљивост?
4. Која је разлика између засићеног, незасићеног и презасићеног раствора дате растворене супстанце?

Наставник прозива по једног ученика да одговори на свако од питања. Остали ученици прате и, уколико је то потребно, предлажу алтернативне одговоре. Када се на сва питања добију тачни одговори, наставник наводи да квантитативно изражавање састава одређеног раствора подразумева израчунавање његовог масеног процентног састава.

Корак 2: Наставник објашњава шта представља масени проценти састав раствора.

На наредном слајду су приказане слике супстанци које се употребљавају у свакодневном животу: повидон јод, хидроген за кожу, сирће, медицински алкохол. Наставник поставља питање шта је заједничко за све приказане производе и прозива једног ученика да одговори на ово питање. Уколико прозвани ученик не може да одговори, наставник указује да је на етикетама свих производа означен процентни састав, при чему се на слајду појављују кружићи око места на етикету где је наведен.

Надовезујући се на знања која су ученици већ стекли из математике, наставник поставља питања шта су проценти и како се означавају. Наставник прозива по једног ученика да одговори на ова питања док остали ученици прате и, по потреби, предлажу алтернативне одговоре. Наставник, потом, наводи дефиницију масеног процентног састава раствора и објашњава да је маса раствора једнака збиру масе растворене супстанце и масе растварача.

Корак 3: Наставник на примерима задатака објашњава како се рачуна масени проценти састав раствора.

На слајду су приказана следећа два задатка:

1. Колико грама кухињске соли и колико грама воде је потребно за припремање 60 g раствора кухињске соли масеног процентног састава 10 %?
2. Израчунајте масени процентни састав сирћета, ако је познато да 200 g овог воденог раствора сирћетне киселине садржи 18 g сирћетне киселине?

Наставник на табли детаљно приказује поступак за решавање ових задатака, док ученици прате и по потреби постављају питања како би им наставник додатно објаснио поступак решавања.

сеног процентног састава 5 % (односно за остале

Корак 4: Ученици у оквиру групе примењују новостичена знања о масеном процентином саставу раствора при решавању првог задатка из радних листова.

Ученици се деле у пет група од по пет или шест ученика. Свака група добија радни лист (Прилог 1). Наставник задаје ученицима да реше први задатак из радног листа, у оквиру кога се од њих очекује да израчунају масу шећера и масу воде за припремање раствора шећера задатог масеног процентног састава. За решавање задатка на располагању имају седам минута. Наставник прати рад свих група и одговара на питања ученика уколико постоје недоумице око поступка решавања задатка. Када све групе заврше са радом, по један ученик из сваке групе извештава остале ученике и наставника о томе колико грама шећера и воде је потребно за припремање раствора чији им је масени процентни састав био задат. Њихови одговори би требало да гласе:

Прва група: 5 g шећера и 95 g воде.

Друга група: 10 g шећера и 90 g воде.

Трећа група: 15 g шећера и 85 g воде.

Четврта група: 20 g шећера и 80 g воде.

Пета група: 25 g шећера и 75 g воде.

Уколико нека група није тачно израчунала масу шећера и масу воде за припремање раствора задатог масеног процентног састава, њен представник поново решава задатак на табли уз помоћ наставника и осталих ученика.

Корак 5: Ученици у оквиру групе припремају раствор шећера задатог масеног процентином састава и утврђују који је раствор најслађи.

Свака група припрема раствор шећера према прорачуну из претходног задатка, а наставник пажљиво надгледа њихов рад. Када све групе заврше са припремањем раствора, наставник их позива да ураде трећи задатак из радних листова, у оквиру кога би требало да процене који је од припремљених раствора најслађи без пробања укуса раствора. За рад на располагању имају два минута. Након тога, наставник прозива представника једне од група да изложи свој одговор. Ученици из осталих група прате и, уколико је потребно, предлажу алтернативне одговоре.

ПРИЛОГ 1: РАДНИ ЛИСТОВИ ЗА ПЕТ ГРУПА

Припремање раствора одређеног масеног процентином састава

Супстанце: шећер, дестилована вода

Прибор и посуђе: чаша запремине 250 cm³, мензурна запремине 100 cm³, стаклени штапић, шприц боца за дестиловану воду

1. Колико грама шећера и колико грама воде је потребно за припремање 100 g раствора шећера, магрупе 10 %, 15 %, 20 % и 25 %)?

Број грама шећера _____, број грама воде _____.

- У чашу сипајте претходно израчунату масу шећера, а затим и одговарајућу запремину воде. Мешајте стакленим штапићем до потпуног растварања шећера у води.
- Прикупите податке од осталих група и на основу тога поређајте припремљене растворе од оног који је најмање слadak до оног који је најслађи (БЕЗ ПРОБАЊА РАСТВОРА!!!).

Abstract

SCENARIO FOR THE LESSON: MASS PERCENT COMPOSITION OF SOLUTIONS

Jelisava GAROVIĆ, student of the study programme Chemical Education, University of Belgrade - Faculty of Chemistry

In the paper the scenario for the lesson devoted to the elaboration of the teaching unit *Mass percent composition of solutions* with the seventh grade primary school students is presented.

ЛИТЕРАТУРА

- G. N. Lewis, *The Atom and the Molecule*, J. Am. Chem. Soc. 38 (1916) 762.
- W. Heitler, F. London, *Wechselwirkung neutraler Atome und homöpolare Bindung nach der Quantenmechanik*, Z. Phys. 44 (1927) 455.
- L. Pauling, *The Shared-Electron Chemical Bond*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 14 (1928) 359.
- S. Radenković, *O prirodni hemijske veze u molekulu C₂*, Hemijski pregled, 57 (2016) 123.
- S. Shaik, P. C. Hiberty, *A Chemist's Guide to Valence Bond Theory*, Wiley-Interscience: New York (2007) 2.
- L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond. Application of Results Obtained from the Quantum Mechanics and from a Theory of Magnetic Susceptibility to the Structure of Molecules*, J. Am. Chem. Soc. 53 (1931) 1367.
- S. Shaik, D. Danovich, B. Silvi, D. L. Lauvergnat, P. C. Hiberty, *Charge-Shift Bonding—A Class of Electron-Pair Bonds That Emerges from Valence Bond Theory and Is Supported by the Electron Localization Function Approach*, Chem. Eur. J. 11(21) (2005) 6358.
- S. Shaik, D. Danovich, W. Wu, P. C. Hiberty, *Charge-Shift Bonding and its Manifestations in Chemistry*, Nat. Chem. 1 (2009) 443.
- S. Radenković, D. Danovich, S. Shaik, P. C. Hiberty, B. Braida, *The Nature of Bonding in Metal-metal Singly Bonded Coinage Metal Dimers: Cu₂, Ag₂ and Au₂*, J. Theor. Comput. Chem. 1116 (2017) 163.



ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ О ОДРЖАНИМ АПРИЛСКИМ ДАНИМА О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ -

29. СТРУЧНО УСАВРШАВАЊЕ НАСТАВНИКА ХЕМИЈЕ И 2. КОНФЕРЕНЦИЈА МЕТОДИКЕ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ

Априлски дани о настави хемије одржани су 26. и 27. априла 2018. године на Хемијском факултету у Београду, а у организацији Српског хемијског друштва. Концепција Априлских дана која је покренута претходне године у оквиру обележавања 120 година од оснивања Српског хемијског друштва, настављена је и ове године. То значи да је и ове године, спајањем 29. стручног усавршавања наставника хемије с другом конференцијом методике наставе хемије, омогућена размена резултата истраживања у области образовања и искустава из учионице између методичара наставе хемије и наставника хемије из основних и средњих школа широм Србије. Актуелна питања наставе хемије и ове године су се могла разматрати из угла науке и праксе, и тражити одговори засновани на резултатима истраживања.

На скупу је учествовало 53 наставника из основних школа, гимназија и средњих стручних школа у

Србији и један наставник хемије из Црне Горе, док је 25 учесника било укључено у оквиру шест пленарних предавања, шест саопштења и две радионице. Уз методичаре са Хемијског факултета Универзитета у Београду, Иновационог центра Хемијског факултета Универзитета у Београду и Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду, у раду су учествовали наставница и ученици из Шесте београдске гимназије и студенти студијског програма интегрисаних студија Настава хемије.

Програмски одбор скупа чинили су: Драгица Тривић, Весна Милановић, Биљана Томашевић, Катарина Путица, Душица Родић, Тамара Рончевић и Јасна Адамов. Програм скупа Априлски дани о настави хемије реализован је у потпуности, а теме и активности су по данима наведени у наставку.

ПРВИ ДАН: 26. април 2018.

9:00 – 9:30	Отварање скупа: проф. др Весна Мишковић Станковић и проф. др Иван Гржетић
9:30 – 10:00	Пленарно предавање: Хемијска писменост као део научне писмености В. проф. др Драгица Тривић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
10:00 – 10:30	Пленарно предавање: Епизоде из историје хемије - контекст за проверавање ученичких постигнућа Весна Милановић и в. проф. др Драгица Тривић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
10:30 – 11:00	Пленарно предавање: Контексти за учење појмова органске хемије Др Катарина Путица , Иновациони центар Хемијског факултета
11:00 – 11:30	Пауза
11:30 – 12:00	Пленарно предавање: Дизајн вишеслојних тестова у настави хемије Доц. др Душица Родић , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
12:00 – 13:30	Саопштења (председава доц. др Душица Родић): Алкохол виђен кроз природне, друштвене и хуманистичке науке, Драгана Бранковић Срзић и ученици Шесте београдске гимназије Истраживачки радови студената студијског програма НАСТАВА ХЕМИЈЕ Хемијског факултета Универзитета у Београду Како ученици основне и средње школе и студенти разумеју репрезентације које се односе на област опште хемије, Јелена Јовић, Невена Миловановић, Кристина Михајлов и Лидија Ралевић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет Испитивање конвергентног и дивергентног мишљења код ученика другог разреда гимназије природно-математичког смера на садржајима из неорганске хемије, Марија Ковачевић, Марија Симић и Милица Стефановић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет Примена методе самосталног лабораторијског рада, методе демонстрационих огледа и методе учења путем решавања проблема у настави хемије у основној школи, Милица Дамњановић, Наташа Ивановић, Наташа Јелачић, Милица Ристић и Андреа Јовановић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
13:30 – 14:30	Ручак
14:30 – 16:00	Радионица 1: Идентификовање ученика даровитих за хемију Проф. др Јасна Адамов , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет Радионица 2: Учење хемије кроз игру Невена Вујић, Ивана Шкоро и Бојана Голубовић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет

ДРУГИ ДАН: 27. април 2018.

10:00 – 10:30	Пленарно предавање: Дизајнирање хибридних илустрација у уџбенику хемије Доц. др Тамара Рончевић, Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
10:30 – 11:00	Пленарно предавање: ИКТ подршка настави и учењу хемије Доц. др Биљана Томашевић, Универзитет у Београду - Хемијски факултет
11:00 – 11:30	Пауза
11:30 – 12:10	Саопштења (председава доц. др Биљана Томашевић): Развој наставе хемије у средњим стручним школама, Тамара Премовић , Средња стручна школа “4. јули“ Врбас; Министарство просвете науке и технолошког развоја, Школска управа Нови Сад Настава хемије у Немачкој гимназији у Београду, Војин Крсмановић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет; Немачка школа Београд
12:10 – 13:00	Трибина: У сусрет новом циклусу такмичења из хемије ученика основних и средњих школа - искуства и препоруке Модератори: проф. др Душан Сладић и доц. др Биљана Томашевић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
13:00 – 13:30	Евалуација и затварање скупа

Главни закључци скупа су:

1. Хемијску писменост ученика унапредити повећањем удела експерименталног рада ученика и учење хемије кроз истраживање у оквиру пројеката чије теме могу одговарати садржајима наставног програма. Пратити напредовање у развоју хемијске писмености задацима у којима се од ученика очекује да примене знање у реалним контекстима (илустровано је различитим примерима).

2. Проблеми у учењу хемије у трећем и четвртном разреду гимназије могли би се превазићи или ублажити увођењем приступа когнитивно шегртовање и интердисциплинарног приступа, што је илустровано на лекцијама *Карбоксилне киселине и њихови деривати и Варене*.

3. Садржаји из историје хемије се могу уградити у задатке којима се може пратити развој резоновања ученика у области хемије, што је илустровано на примеру лекције о *закону одржања масе*.

4. Праћење ученичких постигнућа, а тиме и унапређивање њиховог даљег учења, се може извести увођењем вишеслојних задатака, као и отворених проблема који подстичу дивергентно мишљење ученика.

5. Разумевање садржаја хемије се може унапредити увођењем хибридних илустрација, поготову што резултати изведених истраживања са ученицима основне и средње школе, и студентима студија хемије,

показују да уобичајене илустрације којима би требало да се олакша разумевање хемијских садржаја на суб-микроскопском нивоу код испитаника не изазивају она значења због којих су им те илустрације приказане.

6. Примена ИКТ у настави хемије и различитих дидактичких игара могу допринети већој мотивацији ученика и њиховим бољим постигнућима.

7. Посебну пажњу требало би посветити откривању даровитих ученика (препознавању показатеља даровитости) и подстицању да они развију своје таленте.

Просечна оцена скупа од стране наставника је 4,6 на скали од 1 до 5.

Доброј организацији Априлских дана допринели су својим ангажовањем Вера Ђушић и Дијана Курандић из Канцеларије Српског хемијског друштва, Предраг Букара, члан Катедре за наставу хемије и студенти интегрисаних студија Настава хемије, Хемијског факултета.

Свим колегиницама и колегама се захваљујем на великом залагању да се постигну циљеви због којих су организовани **Априлски дани о настави хемије**. Захваљујем се управама Српског хемијског друштва и Хемијског факултета Универзитета у Београду за пружену подршку и помоћ у организацији и реализацији скупа.

Драгица Тривић

ПЕТА СРПСКА ХЕМИЈСКА ОЛИМПИЈАДА УЧЕНИКА СРЕДЊИХ ШКОЛА

У Београду је од 24. до 26. маја 2018. одржана Пета српска хемијска олимпијада ученика средњих школа у организацији Српског хемијског друштва, Нафтне индустрије Србије, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, Хемијског факултета Универзитета у Београду и Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу. Ово такмичење је истовремено и изборно такмичење за 50. међународну хемијску олимпијаду, која ће бити одржана од 19. до 29. јула у Словачкој и Чешкој. Такмичење је одржано на Хемијском факултету. Свечано проглашење победника било је 27. маја у просторијама НИС-а у Новом Саду.

Такмичење се састојало од три практична проблема и осам теоријских задатака. Израда сваког дела такмичења је трајала по 5 сати. У припреми и реализацији

такмичења су учествовали: др Душан Сладић, др Нико Радуловић, др Ирена Новаковић, Видак Раичевић, др Полина Благојевић, др Маја Шумар, др Александра Маргетић, Срђан Туфегџић, Милош Пешић, Гордана Крстић, др Татјана Вербић, Живота Селаковић, др Душан Маленов, Карла Илић Ђурђић и Александра Драмићанин.

Учествовало је 11 такмичара, који су се квалификовали на основу резултата постигнутих на републичком такмичењу. Наводимо награђене и похваљене такмичаре, као и њихове менторе. На међународну хемијску олимпијаду су се пласирала прва четири ученика, а петопласирана ученица је резерва. Задаци на решењима, као и слике са такмичења, могу се видети на сајту www.mojahemija.org.

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Награда
1.	Никола Кнежевић	Средња школа	Велико Градиште	Весна Новковић	I
2.	Игор Топаловић	Ужичка гимназија	Ужице	Славица Вељовић	II
3.	Андреј Ковачевић	Ужичка гимназија	Ужице	Драгица Селаковић	II
4.	Марко Беслаћ	Трећа београдска гимназија	Београд	Тамара Ђурић	III
5.	Богдана Ђорђевић	Гимназија „Светозар Марковић“	Ниш	Славица Драмићанин	III
6.	Димитрије Спасић	Гимназија „Светозар Марковић“	Ниш	Маја Ђорђевић	III
7.	Даријан Секулић	Прва београдска гимназија	Београд	Јасна Петровић	III

8.	Алекса Радовановић	Прва крагујевачка гимназија	Крагујевац	Славица Ковачевић	похвалница
9.	Александра Љубеновић	Гимназија	Лесковац	Предраг Стоиљковић	
10.	Марко Слијепчевић	Трећа београдска гимназија	Београд	Катарина Митрић	
11.	Филип Колџић	Математичка гимназија	Београд	Аника Влајић	

Душан Сладић

ИЗВЕШТАЈ О ОДРЖАНОМ 8. СИМПОЗИЈУМУ ХЕМИЈА И ЗАШТИТА ЖИВОТНЕ СРЕДИНЕ ENVIROCHEM 2018

8. симпозијум Хемија и заштита животне средине EnviroChem 2018 успешно је одржан у Крушевцу од 30. маја до 1. јуна 2018. године. Организатор овог традиционалног скупа је било Српско хемијско друштво, Секција за хемију и заштиту животне средине.

На скупу EnviroChem 2018 окупили су се истраживачи, научници и стручњаци из разних области хемије животне средине и, по традицији, искористили јединствену платформу за размену идеја, најновијих научних достигнућа и технолошких иновација. Посебан значај имало је присуство локалне индустрије, пре свега Трајал корпорације, која је на упечатљив начин обележила овај сусрет. Тиме је подстакнута комуникација између истраживача, индустрије и институција које се баве питањима заштите животне средине.

Теме скупа су биле:

- Методе одређивања и праћења стања загађености животне средине.
- Анализа, судбина и понашање загађујућих супстанци.
- Утицај загађујућих супстанци на биохемијске процесе.
- Антропогени утицаји на животну средину.
- Системи за пречишћавање, нове чистије технологије и опрема.
- Радиохемијско загађивање.
- Превенција загађења, ремедијација и решавање проблема заштите животне средине у домену индустрије.
- Процена ризика, регулативе и мишљење јавног мњења у области заштите животне средине.
- Зелена хемија и алтернативна технолошка решења.
- Образовање о животној средини.

Одржано је 4 пленарна предавања, 7 предавања по позиву, 13 усмених саопштења, 74 постерских и 8 студентских радова (нова категорија ове године).

ПЛЕНАРНИ ПРЕДАВАЧИ

Бранимир Јованчићевић (Србија)	Биодеградација нафте у седиментним стенама и у животној средини - предности и недостаци
Виацхеслав Авдин (Русија)	Peroxo-methods for the synthesis of mixed metaloxide materials

Stuart Gibb (Велика Британија)	Biosorption: Can we address water quality and contribute to the "circular economy"?
Горан Роглић (Србија)	Примена диелектричног баријерног пражења у третману вода

ПРЕДАВАЧИ ПО ПОЗИВУ

Гордана Медунић (Хрватска)	Today's cheap coal-derived electricity means future costly environmental pollution
Љубиша Игњатовић (Србија)	Actuality and Perspectives of the Application of Electrochemical Methods in Environmental Analysis
Владимир Михаиловић (Србија)	Зелена синтеза металних наночестица коришћењем екстраката биљака - нове примене биљних ресурса
Милош Давидовић (Србија)	Towards widespread adoption of low cost air quality sensors - a necessity for effective calibration procedures
Malcolm Watson (Србија)	Challenges hindering the effective removal of arsenic from drinking water
Јасмина Николиновић Рунић (Србија)	How green is biocatalysis?
Маја Турк Секулић (Србија)	Exploring new horizons and sustainable technologies for highly efficient wastewater remediation and decontamination: Multifunctional biochar

Претходни скупови из области хемије и заштите животне средине:

1. ЈУГОСЛОВЕНСКИ СИМПОЗИЈУМ — Београд, 1985.
2. ЈУГОСЛОВЕНСКИ СИМПОЗИЈУМ — Врњачка Бања, 1993.
1. РЕГИОНАЛНИ СИМПОЗИЈУМ — Врњачка Бања, 1995.
3. ЈУГОСЛОВЕНСКИ СИМПОЗИЈУМ — Врњачка Бања, 1998.
4. ЈУГОСЛОВЕНСКИ СИМПОЗИЈУМ — Зрењанин, 2001.
2. РЕГИОНАЛНИ СИМПОЗИЈУМ — Крушевац, 2003.
5. СИМПОЗИЈУМ — Тара, 2008.
6. СИМПОЗИЈУМ — Вршац, 2013.
7. СИМПОЗИЈУМ — Палић, 2015.

Шири преглед садржаја и резултата овог скупа може се добити на Web страници:

www.envirochem.rs

Бојан Радак