



'24

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 65

бр. 5-6

(новембар-децембар)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93



Век од рођења

оснивача модерне хемије
на Универзитету у Београду

CONFIGURATION AND REACTIVITY OF TEN-
MEMBERED 5,10-SECO-COMPOUNDS OBTAINED BY
FRAGMENTATION OF 5-HYDROXY-STERIODS

M. L. MIHAILOVIĆ, L. LORENC, M. GABIĆ, M. ROŠIĆ,¹

A. MIKSIĆ² and M. STEFANOVIĆ

Department of Chemistry, Faculty of Sciences¹ and Institute of Chemistry, Technology and
Metallurgy, Belgrade, Yugoslavia

(Received 2 December 1963)

OPENING OF STEROID RING A BY MEANS
OF LEAD TETRAACETATE¹

M. STEFANOVIĆ, M. GABIĆ, L. LORENC, and M. L. MIHAILOVIĆ²

Department of Chemistry, Faculty of Sciences¹
and
Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy,
Belgrade, Yugoslavia

(Received 22 June 1964)

Милутин Стефановић
(1924 - 2009)

Михаило Михаиловић
(1924 - 1998)

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

српско хемијско друштво

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Editor-in-Chief
DRAGICA D. TRIVIĆ
Deputy Editor-in-Chief
VESNA D. MILANOVIĆ
MAŠTRAPOVIĆ
Honorary editor
RATKO M. JANKOV

Volume 65
NUMBER 5-6
(November-December)

број 5-6

Годиште 65

новембар-децембар

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Драгица Д. Тривић

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ УРЕДНИКА
Весна Д. Милановић Маштраповић

ПОЧАСНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Душанка М. Милојковић Опсеница, Тамара Р. Тодоровић,
Игор М. Опсеница, Милан Р. Николић, Ксенија Стојановић,
Александра Дапчевић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР
Иван Гутман, Душан Сладић, Снежана Зарић, Сузана
Јовановић Шанта, Драган Марковић, Радомир Санчић,
Мелина Калагасидис Крушић, Живорад Чековић
(председник)

Web site: <https://www.shd-pub.org.rs/index.php/HP>

e-mail редакције: hemp_r_ed@chem.bg.ac.rs

Припрема за штампу и штампа:
РИЦ графичког инжењерства
Технолошко-металуршки факултет
Београд, Карнегијева 4

Насловна страна:
Слободан и Горан Ратковић
RatkovicDesign
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Снежана БОЈОВИЋ
Snežana VOJOVIĆ
МИХАИЛО МИХАИЛОВИЋ – ПОРЕКЛО И
ЖИВОТОПИС
MILAILO MILAILOVIĆ – ORIGINS AND BIOGRAPHY _____ 102

Слободан МИЛОСАВЉЕВИЋ
Slobodan MILOSAVLJEVIĆ
УЛОГА МИХАИЛА Љ. МИХАИЛОВИЋА У ОСНИВАЊУ
ЛАБОРАТОРИЈЕ ЗА ИНСТРУМЕНТАЛНУ АНАЛИЗУ
*THE ROLE OF MILAILO LJ. MILAILOVIĆ IN THE
ESTABLISHMENT OF THE LABORATORY FOR
INSTRUMENTAL ANALYSIS* _____ 110

Живорад ЧЕКОВИЋ
Živorad ČEKOVIĆ
МИХАИЛО Љ. МИХАИЛОВИЋ 1924-1998-2024
MILAILO LJ. MILAILOVIĆ 1924-1998-2024 _____ 118

Снежана БОЈОВИЋ
Snežana VOJOVIĆ
ЗНАЧАЈ МИЛУТИНА СТЕФАНОВИЋА
ЗА ХЕМИЈУ У СРБИЈИ (1924 – 2009)
*THE SIGNIFICANCE OF MILUTIN STEFANOVIĆ
FOR CHEMISTRY IN SERBIA (1924 – 2009)* _____ 121

Живорад ЧЕКОВИЋ
Živorad ČEKOVIĆ
МЕМОРИЈАЛНИ СКУП ПОСВЕЂЕН
СТОГОДИШЊИЦИ РОЂЕЊА
АКАДЕМИКА МИЛУТИНА СТЕФАНОВИЋА
*MEMORIAL EVENT DEDICATED TO THE 100TH
ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF
ACADEMICIAN MILUTIN STEFANOVIĆ* _____ 128

Влатка ВАЈС
Vlatka VAJS
САВРЕМЕНА ФИТОХЕМИЈСКА ИСТРАЖИВАЊА
НАШЕ ФЛОРЕ
*CONTEMPORARY PHYTOCHEMICAL RESEARCH
OF OUR FLORA* _____ 130



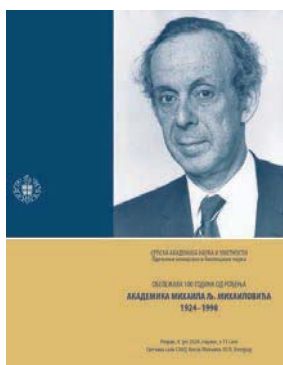
УВОДНИК

Драги читаоци *Хемијској љепедга*,

Корице нашег часописа у 2024. години посвећене су академицима **Михаилу Михаиловићу** (1924 - 1998) и **Милутину Стефановићу** (1924 - 2009), хемичарима који су допринели развоју модерне хемије у Србији. Одељење хемијских и биолошких наука САНУ организовало је 4. јуна 2024. године свечану академију поводом обележавања стогодишњице рођења академика Михаила Михаиловића. Скуп је отворио академик Зоран Поповић, потпредседник САНУ, а говорили су:

- проф. др Снежана Бојовић, *Михаило Љ. Михаиловић: њорекло и животиоис;*
- проф. др Иван Јурањић, *Синтјезе и ѡтрансформације стероидних једињења;*
- академик Слободан Милоасављевић, *Улоа Михаила Љ. Михаиловића у оснивању лабораторије за инсѡструментјалну анализу;*
- академик Радомир Н. Саичић, *Секо-стероиди и стје-рокласѡтјани: нове класе стероидних молекула;*
- академик Живорад Чековић, *Михаило Љ. Михаиловић: научник свејској уледа.*

Свечана академија посвећена обележавању стогодишњице рођења академика Милутина Стефановића



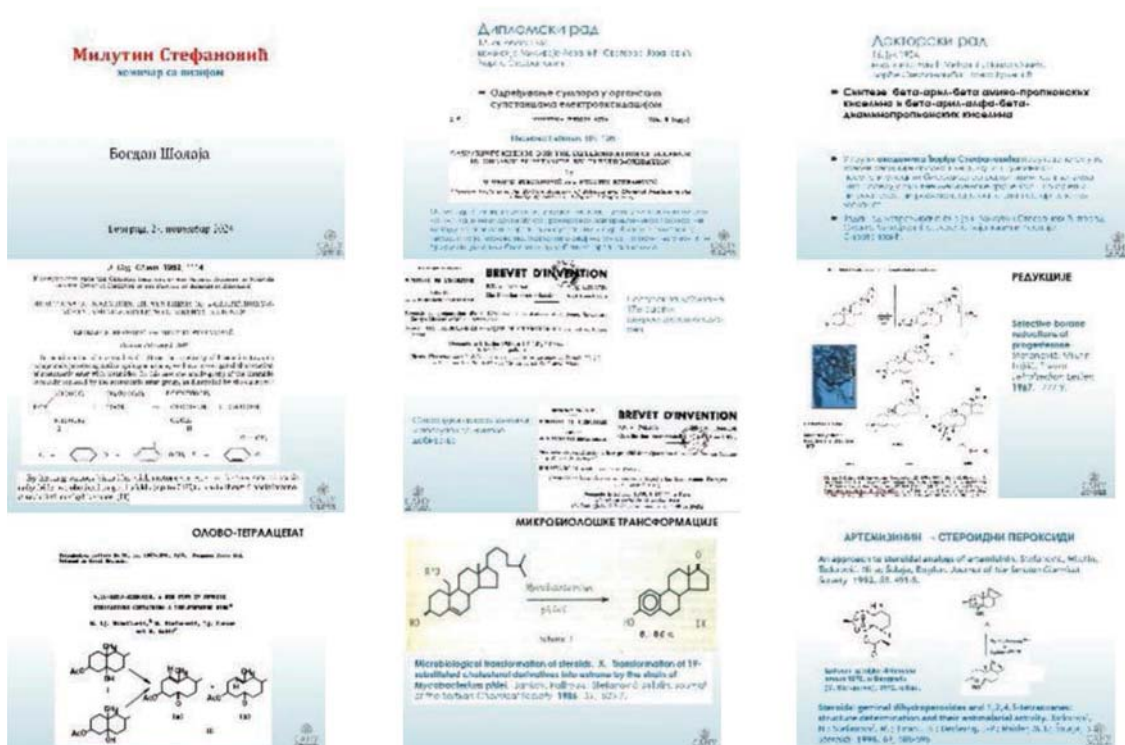
одржана је 27. новембра 2024. године. Говорили су:

- проф. др Снежана Бојовић, *Значај Милутина Сѡефановића за хемију у Србији;*
- академик Живорад Чековић, *Милутиин Сѡефановић – уѡемељивач хемије ѡприродних ѡроизвода у Србији;*
- проф. др Ратко Јанков, *Милутиин Сѡефановић = стероиди;*
- академик Богдан Шолаја, *Милутиин Сѡефановић – хемичар са визијом;*
- проф. др Влатка Вајс, *Савремена фиѡохемијска исѡтраживања наше флоре.*

У организацији скупова ангажовали су се академици Живорад Чековић (М. Михаиловић) и Богдан Шолаја (М. Стефановић). Оба говора академика Чековића су у овом двоброју *Хемијској љепедга*, а неки од слајдова академика Шолаје о хемичару са визијом, Милутину Стефановићу, у наставку су.

Проф. др Снежана Бојовић је помогла да настане овај двоброј са саопштењима са две свечане академије посвећене утемељивачима модерне органске хемије у Србији.

Драгица Д. Тривић





Снежана БОЈОВИЋ

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Е-пошта: sbojovic@chem.bg.ac.rs

МИХАИЛО МИХАИЛОВИЋ – ПОРЕКЛО И ЖИВОТОПИС¹

ИЗВОД

Михаило Михаиловић (1924-1998) је један од најзначајнијих хемичара друге половине 20. века, творац модерне органске хемије у Србији и писац првог уџбеника теоријске хемије. Текст је настао на основу предавања одржаног у Српској академији наука и уметности поводом обележавања 100 година од рођења академика Михаила Михаиловића.

Кључне речи: Михаило Михаиловић, органска хемија, литијум-алуминијумхидрид, олово-тјетраацетата, сарадња са Ноделовцима

Ми хемичари имамо срећу да две године заредом обележавамо годишњице наших најзначајнијих хемичара, Симе Лозанића (Слика 1) и Михаила Михаиловића (Слика 2). Сима Лозанић је оснивач модерне хемије у 19. веку и писац првих универзитетских уџбеника. Михаило Михаиловић је најзначајнији хемичар друге половине 20. века, творац модерне органске хемије и писац првог уџбеника теоријске хемије. И Лозанић и Михаиловић потичу из угледних породица; и један и други су више цењени у иностранству него код нас. Обојица су учили хемију у најпознатијим школама и код значајних хемичара оног времена. Разлике међу њима су ипак велике. Лозанић се, поред хемије, бавио и другим пословима, политиком, привредом, дипломатијом, био је ректор Велике школе и Универзитета, председник Академије наука, министар. Михаило Михаиловић је био само хемичар. Читаваог живота се бавио искључиво хемијом, избегавао је све политичке и друштвене функције које се нису односиле на хемију. Сима Лозанић је био дуговечан, здрав, пун енергије која га није напуштала до зрелих година, што му је и омогућавало да се бави пословима и ван хемије. Михаило Михаиловић је од ране младости био болешљив, прележао је многе болести и издржао различите операције и терапије. Неке болести су га пратиле до краја живота. Сву енергију коју је имао чувао је за хемију. Лозанић није имао сараднике ни наследнике изузев свог сина. Михаило Михаиловић је имао бројне сараднике. Достојно су га наследили многи угледни хемичари међу којима и неколико академика.



Слика 1. Сима Лозанић (1847-1935)



Слика 2. Михаило Михаиловић (1924-1998)

Нећу говорити о Михаиловићевој стандардној биографији која се може прочитати у енциклопедијама и зборницима. Говорићу о мање познатим чињеницама и покушаћу да променим нека од мишљења која се годинама чују о Михаилу Михаиловићу.

Михаило Миша Михаиловић рођен је 22. јануара 1924. године у Београду. Крштени кум био му је књижевник Милан Ракић. Име Михаило добио је по деди. Његов деда Михаило, рођен средином 19. века, завршио је студије природних наука у Хајделбергу, предавао је у гимназији где је био и директор, написао је три ђачка уџбеника из рачунице.² Његов отац, Љубомир Љуба Михаиловић (1874-1957), завршио је Правни факултет у Београду, а лисанс из правних наука стекао је у Паризу (Слика 3). За време Првог светског рата био је отправник послова српске владе у Риму, а затим посланик на Цетињу и у Вашингтону. До скоро се о њему мало знало. Приликом обележавања стогодишњице Првог светског рата поново су истражени архивска грађа и литература о Југословенском питању и закључено је да је Љуба Михаиловић значајно утицао на догађаје који су довели до стварања Краљевине СХС. Посебно је важна његова улога у Вашингтону 1917-1918, где је имао великог удела на промену америчког гледишта према југословенском питању.³ У то време се у Вашингтону налазио и Сима Лозанић као члан Српске мисије која је имала исти задатак као и Љуба Михаиловић (Слика 4). Тако су отац Михаила Михаиловића и Сима Лозанић неколико месеци сарађивали.

² Већина података је из чланка Ж. Чековића „Михаило Љ. Михаиловић (1924-1998)”, *Живот и дело српских научника, биографије и библиографије*, САНУ, 9 (2004) 475-562.

³ Александар Растовић, Стефан Стаменковић, „Српски дипломата Љубомир Михаиловић о југословенском питању у Првом светском рату”, *Велики рат 1914-1918: узроци, последице, тумачења*, Међународни тематски зборник посвећен академику Драгољубу Р. Живојиновићу, Књига I, Приредио А. Растовић, Филозофски факултет 2016, стр. 39.

¹ Предавање одржано у САНУ 4.6.2024. поводом стогодишњице рођења академика Михаила Михаиловића



Слика 3. Љубомир М. Михайловић (1874-1957)



Слика 4. Српска ратна мисија у Вашингтону 1917-1918. године

Михаиловићева мајка Божана (1886-1946) (Слика 5), сестра академика Милана Бартоша, чувеног професора Правног факултета, студирала је медицину у Француској. За време Балканских ратова и Првог светског рата радила је у болницама у Србији. Са српском војском повлачила се 1915. преко Албаније када је прељезала пегави тифус. У париским болницама радила је 1916-1919, а затим се вратила у Београд и радила на инфективном одељењу Опште државне болнице. Родитељи М. Михайловића венчали су се 1922. године. Поред сина Михаила имали су и ћерку Иванку.



Слика 5. Божана Бартош Михайловић (1886-1946)

Основну школу и гимназију Михайловић је завршио у Београду, где је матурирао 1942. године. За време рата Београдски универзитет није радио, па се на Хемијску групу Филозофског факултета уписао 1945. и дипломирао јануара 1950. године са просечном оценом 9,87 (Слике 6 и 7).



Слике 6. и 7. Михаило Михайловић у младости

О Миши Михайловићу владало је мишљење да је некомуникативан и недружељубив. А ево шта о

њему пише његов близак пријатељ и кум академик Драгомир Виторовић (Слика 8) у књизи *О првој послератној генерацији београдских хемичара (1945/46) с осмехом* (Слика 9). Прва послератна генерација студената хемије била је изузетна, од четрдесетак хемичара 14 су постали професори универзитета, а двојица академици. Миша Михайловић је био први међу студентима. Он је диктирао темпо. Први је дипломирао. У току студија недељом је окупљао другове у родитељској кући на углу улица Хиландарске и Ђуре Даничића (Слика 10). Његови другови су код њега проводили пријатне тренутке и успостављали дугогодишња пријатељства. Миша је био гостољубив домаћин. Волео је музику, пре свега класичну, али и добру цез музику, а сам је свирао клавир.



Слика 8. М. Михайловић и Д. Виторовић



Слика 9. Насловна страна књиге *О првој послератној генерацији београдских хемичара (1945/46) с осмехом*, аутора Драгомира Виторовића



Слика 10. М. Михайловић испред родитељске куће на углу улица Хиландарске и Ђуре Даничића - данашња Бразилска амбасада

После дипломирања, при објављивању првих научних радова, Миша је друговима несебично помагао при писању радова на енглеском језику. Најпре им је он и писао, а затим читао и кориговао научне чланке. Тако их је постепено уводио у научни живот. Говорио је енглески, француски и немачки, а служио се италијанским и руским језиком. Михаиловић је први дипломирао јануара 1950, а затим су следећих месеци и остали дипломирали и у марту месецу одржали прву заједничку вечеру на којој су били гости професори Миховић и Стефановић са супругама (Слика 11). И касније, током следећих седам година, поводом дана дипломирања, организовали су традиционалне годишње вечере. Миша Михаиловић је присуствовао свим скуповима осим последњем, али је из Цириха, где је био на последокторским студијама, поздравио скуп. За те вечере су студенти те генерације припремали скичеве, песме, шаљиве приче у којима су приказивали себе и своје професоре на шаљив и духовит начин.



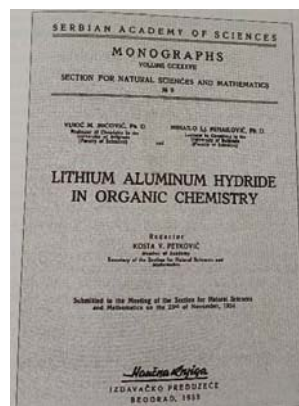
Слика 11. Ђорђе Стефановић и Вукић Миховић

За Мишу Михаиловића писало је да је био штедљив и уздржан, и да је имао афинитет према туђим цигарама. Једна шаљива песма говори о његовој штедљивости. На карикатурама (Слика 12), Миша је приказан с коментаром о литијум-алуминијумхидриду, његовим првим научним радом, и са увек запаљеном цигаретом. Као инвентар Хемијског института, где је сваком дат назив неке посуде или апарата, он је био *клема*. У шаљивом хемијском часопису Миша је имао псеудоним академик, много пре него што је стварно постао академик. Свему томе Миша се смејао и уживао са својим друговима.



Слика 12. Карикатуре В. Миховића, Ђ. Стефановића и М. Михаиловића

Још за време студија професор Вукић Миховић уочио је изузетност М. Михаиловића и с њим почео сарадњу на редукацији органских једињења помоћу литијум-алуминијумхидрида (LiAlH_4). Први заједнички научни рад објавили су 1949. године, пре Михаиловићевог дипломирања. После зваршетка студија Михаиловић је изабран за асистента Хемијског института Српске академије наука, смештеног у старој згради Државне хемијске лабораторије у Његошевој 12. Као асистент наставио је да ради с литијум-алуминијумхидридом под руководством В. Миховића. Докторску дисертацију из те области одбранио је 10. децембра 1953. године. Михаиловић је применио литијум-алуминијумхидрид само неколико година после његовог открића и синтезе (1946). У дисертацији је, поред осталог, дао преглед светске литературе која се односила на литијум-алуминијумхидрид. Године 1955. Михаиловић и Миховић објавили су прву у свету монографију о примени литијум-алуминијумхидрида у органској хемији на енглеском језику, у издању Српске академије наука (Слика 13). Била је то прва монографија објављена код нас после рата, изузетно значајна и актуелна и у свету. У Миховићевој оставштини сачувани су подаци о издавачким кућама и познатим хемичарима који су приказали књигу. Монографија је брзо распродата, углавном у иностранству, а две године касније објављена је и на руском језику (1957).



Слика 13. Монографија о примени литијум-алуминијумхидрида, аутора В. Миховића и М. Михаиловића

По стицању доктората Михаиловић је прешао на Катедру за хемију Природно-математичког факултета где је изабран за доцента 1955. за предмет Хемија. На дужност је ступио 1. априла исте године. Требало је да предаје неорганску хемију почетком 1955/56, али је за време летњег распуста дошло до експлозије у лабораторији приликом које су му повређене очи, због чега је био на боловању годину дана. Почетком 1956/57. школске године добио је позив од нобеловаца Ружичке (Слика 14) и Прелога (Слика 15) за специјализацију у Федералној високој Техничкој школи у Цириху, за рад на проблемима нових антибиотика. Тамо је остао три године, од јануара 1957. до краја 1959. године.

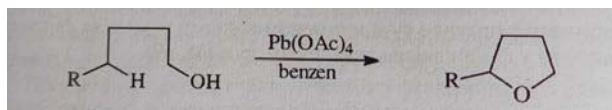


Слика 14. Лавослав Ружичка (1887-1976), добитник Нобелове награде 1939. године



Слика 15. Владимир Прелог (1906-1998), добитник Нобелове награде 1975. године

Почетком педесетих година прошлог века Мићовић је, поред LiAlH_4 почео да примењује и оксидације с олово-тетраацетатом. Први рад објавио је 1953. с Михаиловићем - оксидовали су пиридил алкохоле. Овај рад је наставио Михаиловић, али када је отпутовао у Цирих, рад је препустио асистенту Растку Мамузићу. Из ове области Мамузић је радио докторску тезу под менторством Мићовића и надзором Михаиловића. При оксидацијама алкохола с олово-тетраацетатом, поред алдехида, добијало се неко ново једињење које се није могло идентификовати класичним методама. У Хемијском институту није било савремене лабораторијске опреме за пречишћавање и одређивање структуре органских једињења. Нека истраживања показивала су да је ново једињење етарско, односно засићени циклични етар. Међутим, до тада није била позната таква реакција (Слика 16). Чекало се да се структура овог цикличног етра потврди у некој странијој лабораторији. То је био разлог што добијени резултати нису одмах публиковани.

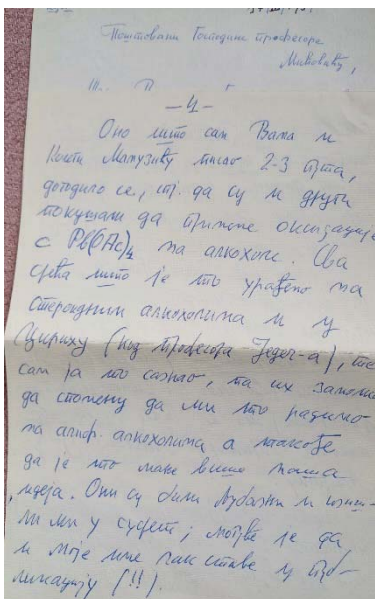


Слика 16. Једначина добијања цикличног етра оксидацијом помоћу олово-тетраацетата

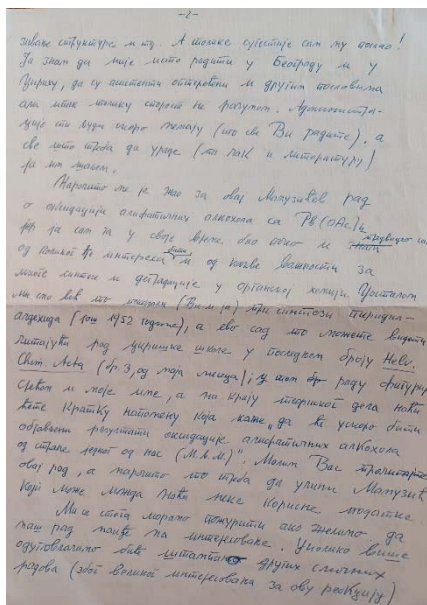
Када је Михаиловић отишао у Цирих јануара 1957. понео је узорке новог једињења, и у циришким лабораторијама потврђена је структура цикличног етра. Михаиловић је разговарао са швајцарским хемичарима о овој реакцији и њеном механизму. Они су схватили значај овог открића и већ почетком 1958. почели су примену ове реакције на стероидне молекуле, и 1959. објавили први рад, а затим, до 1961. још неколико радова. У Београду се годинама сматрало да је Михаиловић однео ту реакцију у Цирих и наставио с швајцарским хемичарима рад на оксидацијама с олово-тетраацетатом. У оставштини В. Мићовића чува се 25 писама која је Михаиловић слао Мићовићу из Цириха. У периоду 1957-1958 Михаиловић није у Цириху радио с олово-тетраацетатом, али је помагао Мићовићу и Стефановићу у руковођењу радовима неколико других асистената, највише у радовима Мамузића. Он је из Цириха подстицао Мамузића да интензивније ради на решавању структуре цикличних етра. У скоро сваком писму се жалио Мићовићу да Мамузић не ради стриктно по његовим упутствима, да одуговлачи, да му не одговара на питања.

Пре него што су швајцарски хемичари објавили први рад с олово-тетраацетатом, марта 1959. Михаиловић пише Мићовићу следеће: „Оно што сам Вама и колеги Мамузићу писао 2-3 пута, догодило се, тј. да су и други покушали да примене оксидације с олово-тетраацетатом на алкохоле. Сва срећа што је то урађено на стероидним алкохолима и у Цириху (код проф Јегер-а), те сам ја то сазнао, па их замолио да спомену да ми то радимо на алиф. алкохолима а такође да је то мање више наша идеја. Они су били љубазни и изишли ми у сусрет, могуће је да и моје име чак ставе у публикацију!!!” (Слика 17).

После изласка рада, маја 1959, Михаиловић пише Мићовићу: „Нарочито ми је жао за овај Мамузићев рад о оксидацији алифатичних алкохола са $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ јер ја сам га у своје време био почео и предвидео сам од коликог ће интереса бити и од какве важности бити за многе синтезе и деградације у органској хемији. Уосталом ми смо то већ показали (Ви и ја) при синтези пиридил-алдехида (још 1952. г), а ево сад то можете видети читајући рад циришке школе у последњем броју *Helv. Chim. Acta* (бр. 34, од маја месеца); у том раду фигурира срећом и моје име, а на крају теориског дела наћи ћете кратку напомену која каже „да ће ускоро бити објављени резултати алифатичних алкохола од стране једног од нас (М.Љ.М). ...Ми стога морамо пожурити ако желимо да наш рад наиђе на интересовање. Уколико више одуговлачимо биће штампано других сличних радова (због великог интересовања за ову реакцију) па ће на крају крајева „оксидација алифатичних алкохола” изгубити и од важности и од оригиналности. Ја стога предлажем да Мамузић брзо заврши само један алкохол па да то кратко објавимо.” (Слика 18). Први рад из Београда о реакцији с олово-тетраацетатом објавили су Мићовић, Стефановић, Михаиловић и Јеремић тек по завршетку Мамузићеве докторске дисертације 1961. године у Гласу Српске академије науке, на српском језику, а на енглеском језику тек 1963. године.

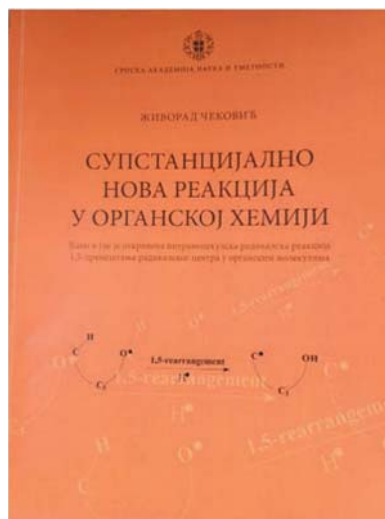


Слика 17. Писмо М. Михаиловића упућено В. Мићовићу, марта 1959. године



Слика 18. Писмо М. Михаиловића упућено В. Мићовићу, маја 1959. године

Пре три године академик Живорад Чековић објавио је монографију „Супстанцијално нова реакција у органској хемији“ (Слика 19) у којој је хронолошки изложио радове о овој реакцији.⁴



Слика 19. Насловна страна монографије Суйстанцијално нова реакција у органској хемији, аутора Ж. Чековића

У Швајцарској је Михаиловић радио на утврђивању структуре сложених антибиотика. Најпре је одредио један део структуре ехиномицина и у фебруарском броју *Helvetica Chimica Acta* 1959. године објавио рад с Прелогом о структури новог антиканцерогеног антибиотика. Тај рад изазвао је велику пажњу стручне јавности па су аутори позвани у Лондон да ближе објасне своје концепције. Прелог је отишао сам у Лондон, јер је Михаиловић у то време лежао у болници. По завештку испитивања структуре ехиномицина Михаиловић је радио на одређивању структуре актиномицина. Прелог и Ружичка су били веома задовољни Михаиловићевим радом и тражили су да остане у Цириху још годину дана. Прелог је сам написао молбу Мићовићу да Михаиловићу одобри продужетак боравка у Цириху.

Мићовић је изјавио да су нобеловци Прелог и Ружичка тврдили да је Михаиловић научник светског ранга. Зашто се о њему није тако говорило и на нашем факултету? Томе је допринела једна афера за време Михаиловићевог боравка у Цириху. Све до дипломирања прве генерације послератних хемичара, В. Мићовић и Ђ. Стефановић, једини наставници на Катедри хемије, организовали су све послове, наставне, научне и организационе. Студенти и докторанди су их безпоговорно слушали. После дипломирања те прве генерације 1950. године, за неколико година нагло је увећан број наставног особља. Крајем 1958. на Катедри је било 15 асистената и пет доцента. Настала је трка за напредовањем и јавила се суревњивост међу појединим асистентима и доцентима, као и потреба да се учествује у одлукама које су доношене на Катедри. Томе је доприносило управо уведено друштвено управљање које је давало асистентима и млађим наставницима много већа права него што су до тада имали. Крајем 1958. и почетком 1959. први пут је дошло до озбиљних несугласица и сукоба између једног од асистената и до тада неприкосновених професора Мићовића и Стефановића. Тај асистент је сматрао да Мићовић и Стефановић „форсирају Михаила Михаиловића на

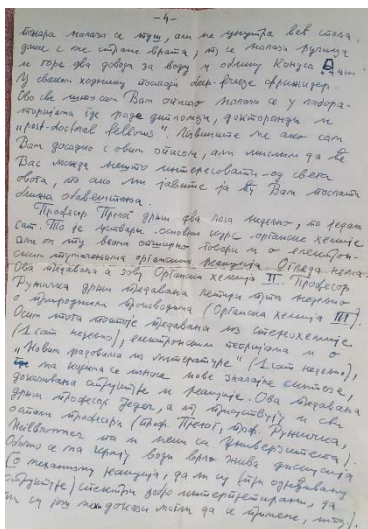
4 Ж. Чековић, Суйстанцијално нова реакција у органској хемији – Како и где је откривена интрамолекуларна реакција 1,5-премештања радикалског центра у органским молекулама, САНУ, књига DCX-CIX, Одељење хемијских и биолошких наука, књига 16, 2021.

рачун њега и његових радова, али да је то случај и са неким другим асистентима (Сандра Стојиљковић, Ксенија Сиротановић, Зорица Никић, Мирјана Хранисављевић, Миленко Ђелап), али је те асистенте страх од ауторитарних професора спречавао да се јавно изјасне.” Пошто, како је сматрао, нису имали разумевање за његове жалбе и примедбе, обратио се управи ПМФ-а, објашњавајући „неправду” учињену њему од стране професора и фаворизовање М. Михаиловића. Сукоб, који је трајао преко пола године, донео је доста неприлика Мићовићу и Стефановићу као и непријатну атмосферу на Катедри на којој је до тада владала слога и међусобно помагање.

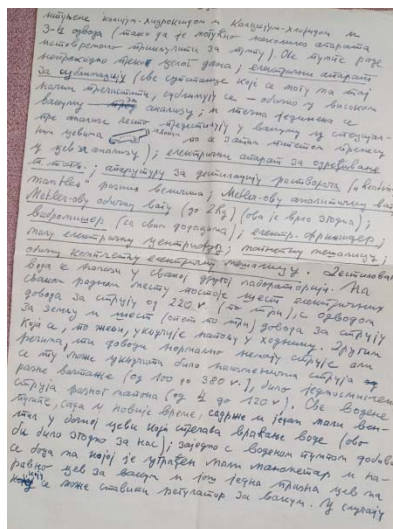
Како је до овога дошло? Михаило Михаиловић је одскакао од осталих колега по научној активности и Мићовић и Стефановић су се с њим договарали око научних радова других докторанада. Михаиловић је из Швајцарске Мићовићу и Стефановићу слао упутства за истраживачке радове, препоручивао литературу, упућивао у даља истраживања, писао и преводио научне радове. Мићовић и Стефановић сматрали су да га треба ставити на поједине радове где су његове сугестије биле пресудне за постигнуте резултате. Из писама из Цириха са сигурношћу се може рећи да је М. Михаиловић био „десна рука” Мићовићу и Стефановићу. Они су били заузети многим пословима у Институту и нису имали времена да редовно прате нову литературу, читају радове и упућују докторанде у модерна истраживања. Све то надокнађивао им је Михаиловић. Он је извештавао Мићовића шта предају Прелог, Ружичка, Јегер, како организују научни рад, која се литература користи, који су радови актуелни (Слика 20). Детаљно је описивао, чак и цртао, опрему која се налазила у лабораторијама и наглашавао шта би било корисно да се инсталира или набави за нов Хемијски институт који се градио (Слика 21). Слао је проспекте појединих апарата и машина и преко њега су неке ствари поручиване за нови Институт. Пошто је био у току светских научних збивања оба-

вештавао их је о изласку нових часописа, о начину слања радова у поједине часописе, о конгресима на које треба послати радове. Снимао је и спектре једињења добијених у Београду (Слика 22). Ипак, најважнија су била упутства младим сарадницима. У сваком писму, поред извештаја о свом раду или о актуелним научним новостима, давао је упутства за научноистраживачки рад докторанада. У његовој библиографији, међутим, нису наведени радови асистената на којима се налазило и његово име, иако је имао у неким радовима значајне доприносе. Али је глас о томе остао.

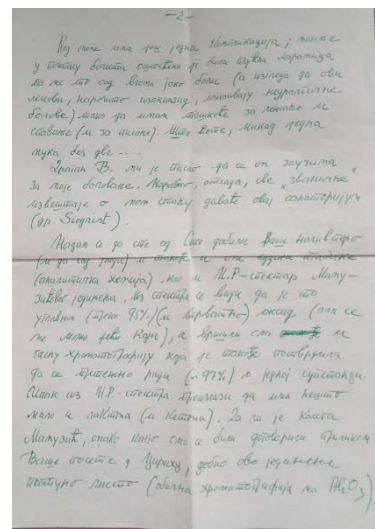
После две године рада у Цириху Михаиловић се озбиљно разболео. Још у јуну 1957. он је известио Мићовића о здравственим проблемима и навео да му је Прелог препоручио одличног интернисту код кога је већ био неколико пута. Крајем 1958. добио је јако запаљење плућа с озбиљним компликацијама, што је захтевало вишемесечно лечење у санаторијуму, односно у универзитетској болници у Лезину. Трошкове око његовог боравка и лечења у болници сносио је ЕТХ. За време једногодишњег боравка у болници потанко је извештавао Мићовића о организацији болнице, свом лечењу, терапији коју прима. Истовремено је наставио да шаље инструкције око научних радова. У априлу 1959. почели су проблеми са жучном кесом и морао је да иде у Лозану на испитивање. Тада су већ почели екцеми који су се јављали на различитим местима и који су га пратили читавог живота и најзад прерасли у рак коже. Лечење је завршено крајем 1959. године. Последње писмо је из новембра 1959, а Михаиловић се у Београд вратио крајем 1959. или почетком 1960. године. И по повратку у Београд болести га нису напуштале. У Мићовићевој оставштини сачувано је Михаиловићево писмо упућено Мићовићу из Лозане августа 1964. у коме га обавештава да му је један жучни канал затворен и панкреас запаљен, и да ће се оперисати у Женеви (...) „док још није јетра захваћена и да би се видело да ли моје прошлогодишње тешко обољење и операција нису изазвале неке нежеље-



Слика 20. Писмо М. Михаиловића о предавањима Прелога, Ружичке и Јегера



Слика 21. Писмо М. Михаиловића о опремљености лабораторије



Слика 22. Писмо М. Михаиловића о снимљеним спектрима узорака из Београда

не последице.” Он моли Мићовића да с Катедром за органску хемију реши ко ће га заменити у предавањима јер ће бити дуже на боловању.

Шездесетих година прошлог века Михаиловић је увео нова предавања из Вишег курса органске хемије на IV години студија и Теоријску органску хемију (и Механизме органских реакција) за студенте III ступња.⁵ За ванредног професора изабран је 1961. године. Те године је стари Хемијски институт пресељен из Капетан-Мишиног здања у нову зграду у којој се и данас налази. У много бољим условима Михаиловић је организовао научни рад по узору на швајцарске лабораторијске радове. Пресељење у Нову зграду подударило се с оснивањем Института за хемијско-технолошка и металуршка истраживања (ИХТМ).⁶ Своју научну активност Михаиловић је реализовао кроз Одељење за органску хемију ИХТМ-а, касније Центра за хемију.

Седамдесетих и осамдесетих година 20. века Михаиловић је објављивао са сарадницима по пет до осам радова годишње. У том периоду Михаиловићу су помагали бројни сарадници, највише Љубинка Лоренц (Слика 23).⁷



Слика 23. М. Михаиловић и сарадници

До 1963. године је имао преко 60 научних радова. Те године на Империл колеџу у Лондону упознао се с нобеловцем Д. Х. Р. Бартоном (Слика 24), а на Универзитету у Кембриџу с нобеловцем А. Тодом (Слика 25). Михаиловић је вероватно научник који је посетио највише универзитетских центара у свету и учествовао на највећем броју научних скупова. Поред вишедеценијске сарадње са ЕТХ, Михаиловић је у Швајцарској сарађивао и са универзитетима у Базелу, Женеви и Лозани, као и са фармацеутском и хемијском индустријом, о чему сведоче 27 студијских путовања у помените научне центре. На позив Румунске академије Михаиловић је 1966. године боравио на универзитетима у Букурешту, Темишвару, Крајови и Брашову. Године 1967/68. провео је годину дана као гостујући професор у САД. На

⁵ Професор Ратко Јанков и ја смо били друга генерација која је слушала та предавања на основним студијама 1966/67, а први који смо слушали предавања и полагаали испит из Механизма органских реакција на последипломским студијама 1967. и 1968. године. Тада још није била објављена његова књига.

⁶ Законом о високом школству из 1960. предвиђено је оснивање научних института како би се наука одвојила од универзитета и факултети претворили у образовно-педагошке институције.

⁷ Са Љубинком Лоренц Михаиловић сарађивао скоро четири деценије: први заједнички рад објавили су 1959, а последњи 2000. (после његове смрти).

Висконсиншком универзитету у Медисону одржао је једносеместрални курс о оксидационим процесима у органској хемији, а на Корнелском институту у Итаки држао је предавања о интрамолекулским слободно-радикалским премештањима и фрагментацијама. Посетио је и већи број других америчких универзитета и истраживачких института.



Слика 24. Ser Derek Harold Richard Barton (1918-1998), добитник Нобелове награде 1969. године



Слика 25. Baron Alexander Robertus Todd (1907-1997), добитник Нобелове награде 1957. године



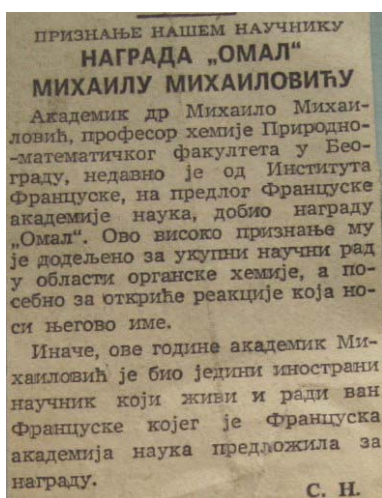
Слика 26. М. Михаиловић на ЕУСНЕМ конференцији о стереохемији



Слика 27. М. Михаиловић са Р. Бартоном 1997. године у Београду

По повратку из САД 1968. године М. Михаиловић је изабран за редовног професора. Михаиловић је сваке године учествовао на неколико међународних научних скупова. На ЕУСНЕМ конференцији о стереохемији, која се одржава у Биргенштоку у Швајцарској сваке године (Слика 26), уз ограничен број учесника, Михаиловић је учествовао 27 пута. Учествовао је у организовању научних скупова и саветовања СХД-а. Био је председник научног одбора првог Југословенског симпозијума о органској хемији 1977. године у Београду, учествовао је у организацији Европског симпозијума о органској хемији 1989. (ESOC-VI) и у организовању прославе Стогодишњице оснивања Српског хемијског друштва 1997. године (Слика 27). Учествовао је и у раду следећих научних скупова о органској хемији : ESOC-II, Стреса, Италија 1982. и ESOC-VI , Београд 1989; органској фитохемији: Ghent, Белгија 1975; Aix en Provence, Француска 1976; Leuven, Белгија 1978; Zefild, Аустрија, 1980; Pau, Француска 1982; Interlaken, Швајцарска 1984. Научне резултате саопштавао је и на симпозијумима о органској синтези: Nancy, Француска 1988; хемији природних производа: Лондон, Енглеска 1968; хемији слободних радикала: Aix en Provence, Француска 1988; органометалној хемији: Dijon, Француска 1983; Беч, Аустрија 1985; и о конформационој анализи: Брисел, Белгија 1969.

На позив М. Михаиловића у Београду су боравили и одржали предавања многи познати научници. У



Слика 28. Новински чланак о Prix d'Aumale награди Института Француске уручене М. Михаиловићу (1985)

његовој оставштини сачувана је преписка с бројним светски значајним хемичарима. Нобеловци са којима се дописивао: Л. Ружичка и В. Прелог (Швајцарска), А. Todd и D.H.R. Barton (Енглеска), H.C. Brown, E. J. Corey, D. Cram (САД) и J. M. Lehn (Француска). Остали познати хемичари с којима се дописивао: А. Eschenmoser, D. Arigoni, J. Kalvoda, A. S. Dreiding, D. Seebach, G. Ohloff, W. Oppolzer, R. Scheffold (Швајцарска), D. Ollis, A. R. Battersby (Енглеска), G. Ourisson, J. Surzur, J. Mathieu, J. P. Declercq (Француска), K. Mislow, E. L. Eliel, E. Wenkert, V. Trost (САД), J. Овчников, И. В. Торгов (Русија).

М. Михаиловић је био члан саветодавног одбора следећих познатих часописа: *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters*, *Tetrahedron Asymmetry*, *Tetrahedron Computer Methodology*. Поводом његовог 60. рођендана посвећена му је посебна свеска часописа *Croatica Chemica Acta* 58, 4 (1985) 349-764, за коју је предговор написао В. Прелог. Поводом 65. рођендана посвећена му је посебна свеска часописа *Journal of the Serbian Chemical Society* 64 (1989) 569-642. Можда је највеће признање Михаиловићевом раду одато издавањем посебне свеске поводом 60. годишњице часописа *Helvetica Chimica Acta* 1992. У њој су одабрана само 54 рада о стероидима, од којих су четири М. Михаиловића. Такође су приказане и анализирани реакције олово-тетраацетата примењене у стероидној хемији, при чему је наведено 14 Михаиловићевих референци о стероидима.

За дописног члана САНУ Михаиловић је изабран 1961. (у 37. години), а за редовног 1965. године. Поред САНУ, био је члан Словенске академије наука (1976), ЈАЗУ (1981), Њујоршке академије наука (1982), Европске академије наука (1989). Био је и члан великог броја националних хемијских друштава и међународних асоцијација и организација хемичара. За живота је добио велики број одликовања: Децембарску награду Савета за културу Србије (1959), Октобарску награду града Београда (1969), почасно чланство у СХД (1977), Седмојулску награду Владе Србије (1978), Орден рада са црвеном заставом (1981), АВНОЈ-еву награду Владе Југославије (1983), *Prix d'Aumale* награду Института Француске на предлог Француске академије наука (1985) (Слика 28), Медаљу СХД-а за трајан и изванредан до-



Слика 29. М. Михаиловић приликом уручења Ордена легије части - реда витеза, Француске владе (1989)

принос науци (1988), Орден заслуга за народ са златном звездом (1988), Плакету ПМФ-а у Београду (1988), Орден легије части - реда витеза, Француске владе (1989) (Слика 29), Плакету ИХТМ-а (1991), Плакету ПМФ-а из Крагујевца (1992), Плакету града Београда (1994), Јубиларну медаљу посвећену Стогодишњици оснивања СХД-а (1997). Михаиловић је отишао у пензију 1989. године, али је наставио да свакодневно долази на Факултет и да се бави научним радом. Преминуо је у Београду, 8. јуна 1998. године.

Михаиловић се оженио 1950. године Мирославом Секом Цветинчанин, хемичарком из његове генерације. У браку су добили два сина, Љубу, који је рано преминуо, и Милана, доктора хемијских наука, који је данас са нама.⁸ Оба сина имају лепо потомство. Данас је овде присутна супруга његовог сина Љубе и њихова ћерка Иванка. Породици се захваљујемо на дивним фотографијама, нарочито оним из младости, које данас први пут имамо прилике да видимо.

⁸ Докторирао је на ЕТХ и живи у Цириху.

Abstract

MIHAILO MIHAILOVIĆ – ORIGINS AND BIOGRAPHY

Snežana BOJOVIĆ, University of Belgrade - Faculty of Chemistry

Mihailo Mihailović (1924-1998) was one of the most prominent chemists of the second half of the 20th century, the founder of modern organic chemistry in Serbia, and the author of the first textbook on theoretical chemistry. This text was created based on a lecture held at the Serbian Academy of Sciences and Arts on the occasion of the 100th anniversary of the birth of Academician Mihailo Mihailović.

Keywords: Mihailo Mihailović, organic chemistry, lithium aluminum hydride, lead tetraacetate, collaboration with Nobel laureates



Слободан МИЛОСАВЉЕВИЋ

Универзитет у Београду - Хемијски факултет, Српска академија наука и уметности

Е-пошта: smilo@chem.bg.ac.rs

УЛОГА МИХАИЛА Љ. МИХАИЛОВИЋА У ОСНИВАЊУ ЛАБОРАТОРИЈЕ ЗА ИНСТРУМЕНТАЛНУ АНАЛИЗУ¹

ИЗВОД

Лабораторију за инструменталну анализу су основале крајем 1966. године две институције: Хемијски институт (данас Хемијски факултет) Природно-математичког факултета Универзитета у Београду и Одељење за органску синтезу (данас Центар за хемију), Института за хемију, технологију и металургију (ИХТМ), Универзитета у Београду. Први руководиоца Лабораторије за инструменталну анализу био је др Драгослав Јеремић, а управник Одељења за органску синтезу био је професор Милутин Стефановић. Лабораторија, која и данас постоји, позната је и као ЦИА (акроним од Центар за инструменталну анализу, што је у једном периоду био изваничан назив Лабораторије). Један од главних иницијатора оснивања ове лабораторије био је проф. Михаило Љ. Михаиловић, чија је улога у њеном оснивању приказана у даљем тексту. Пре тога сажето је приказано стање везано за примену инструменталних метода у хемији у свету и код нас које је претходило

оснивању Лабораторије за инструменталну анализу. Посебан кратак осврт дат је и на откриће и проучавање олово-тетраацетатне оксидације (ОТА) алкохола којом се Михаиловић бавио највећим делом своје каријере и из кога је проистекла његова иницијатива за увођење инструменталних метода у хемију код нас.

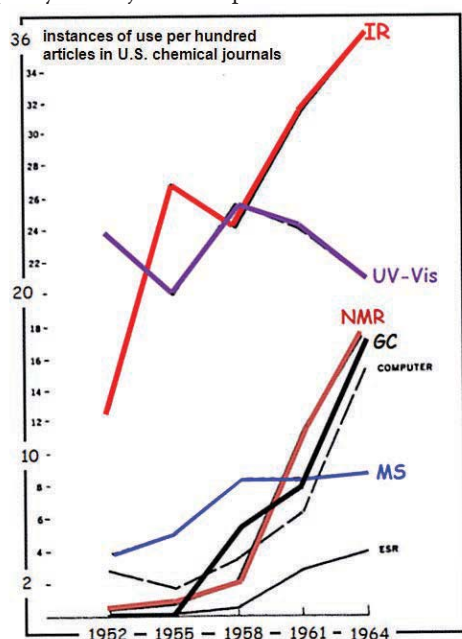
Кључне речи: инструментална револуција, нуклеарна магнетна резонанција, масена спектрометрија, тасна хроматографија, инфрацрвена спектроскопија, ултраљубичаста-видљива спектроскопија

УВОЂЕЊЕ ИНСТРУМЕНТАЛНИХ МЕТОДА У ХЕМИЈУ НАКОН ДРУГОГ СВЕТСКОГ РАТА – „ИНСТРУМЕНТАЛНА РЕВОЛУЦИЈА”

У време када је Михаиловић почињао да се бави научним радом (почетак 1950^{их} година) у току је била тзв. Инструментална револуција у хемији како су је назвали историчари хемије, која је започета по завршетку Другог светског рата. По дефиницији то је замена дотадашњих традиционалних метода хемијских истраживања инструменталним техникама,

¹ Рад је написан на основу предавања које је одржано у САНУ у Београду, 4. јуна 2024. године поводом обележавања 100 година од рођења академика Михаила Љ. Михаиловића.

ултраљубичасто-видљивом (UV-Vis), инфрацрвеном (IR) и нуклеарно-магнетно резонантном (NMR) спектроскопијом, као и масеном спектрометријом (MS) и тачном хроматографијом (GC), за решавање проблема из хемије о чему постоји више чланака у хемијској литератури (Rabkin, 1987; Baird, 1993; Reinhardt, 2006; Seeman, 2023). Све ове методе су засноване на феноменима које су открили физичари и који су били познати већ дуже времена, од којих су неки откривени чак у 19. веку. Изузетак је NMR спектроскопија, чије откриће датира од 1946. год (Bloch & Purcell). Ове методе су, током приближно две деценије, потпуно потиснуле класичне методе хемијске анализе и омогућиле сасвим нов приступ хемијским истраживањима.



Слика 1. Учешће појединих инструменталних метода у хемијским истраживањима у периоду 1952-1964 на основу % америчких часописа из хемије у којима се оне наводе (Rabkin, 1987)

У прегледном раду који је посвећен укључивању IR у хемијска истраживања (Rabkin, 1987) графички је представљено учешће појединих, данас стандардних инструменталних метода (UV-Vis, IR, MS, NMR и GC) у периоду 1952-1964 у различитим областима хемије (Слика 1). Као што се види, у том периоду највише се примењују IR и UV-Vis спектроскопија, вероватно због тога што њихова примена датира још од ранијих предратних и ратних година, када је IR коришћена за карактеризацију нафтних деривата и синтетичке гуме. Примени UV-Vis спектроскопије у хемији значајно је допринео нобеловац Вудворд који је раних 1940^{их} година почео да користи ову методу за одређивање структуре једињења (стероида) које је синтетизовао и која садрже коњуговане групе (Slater, 2002). И данас се примењују емпиријска правила за предвиђање UV-Vis апсорпција диена (Вудворд-Физер) и енона (Вудворд) која су предложена почетком 1940^{их} година.

На основу приказаног дијаграма највећу брзину пораста примене, у шездесетим годинама имају IR, NMR и GC (Слика 1). Поред тога, брзом повећању примене ових метода веома је допринео и развој инструментације, захваљујући пре свега динамичном развоју електронике (тзв. електронска револуција) у другој половини 20. века који је довео до проналаска кључних компоненти као што су транзистори, интегрисана кола, ласери и оптичка влакна, што је омогућило производњу све моћнијих електронских уређаја. Захваљујући томе, спектрометри су постајали све прецизнији, осетљивији, софистициранији и доступнији, чиме су отворене многе могућности њихове примене, не само у хемији и медицини, већ и у многим другим областима.

ШТА СЕ 1950^{их} ГОДИНА ДЕШАВАЛО НА ХЕМИЈСКОМ ИНСТИТУТУ ПМФ-А БЕОГРАДУ?

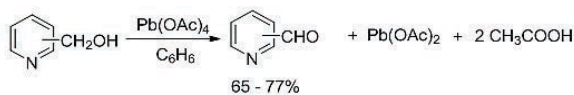


Слика 2. Хемијски институт ПМФ-а, дворишна зграда у Капетан-Мишином здању

После Другог светског рата, све до усељења у нову зграду 1961. године, Хемијски институт ПМФ-а је био смештен у старој дворишној згради у Капетан-Мишином здању, данашњем Ректорату (Слика 2). У то време на челу Хемијског института био је професор Вукић Мићовић, који је упркос многобројним обавезама успевао да прати савремена достигнућа у органској хемији, као и да заједно са својим младим асистентом Михаилом Михаиловићем покрене научна истраживања међу којима значајно место заузима нова реакција - примена олово-тетраацетата (ОТА) за оксидацију алкохола.

Први рад из ове области о ОТА оксидацији изомерних пиридил карбинола Мићовић и Михаиловић објављују у угледном иностраном часопису почетком 1952. године (Слика 3) (Мићовић & Михаиловић, 1952).

У време када је ово рађено, хемичарима на скромно опремљеном Хемијском институту за идентификацију производа неке реакције на располагању су биле само традиционалне хемијске методе (Слика 4). А слична ситуација је била и у већини светских лабораторија. Инструментална револуција је била тек у зачетку.



970 RECUEIL 71 (1952)



547.823

PREPARATION OF ALDEHYDES BY THE OXIDATION OF ALCOHOLS WITH LEAD TETRA-ACETATE.

Part I. Pyridylaldehydes.

BY

V. M. MIĆOVIĆ (Mitchovitch) and M. Lj. MIHAILOVIĆ

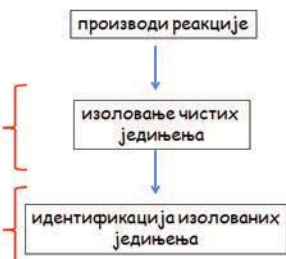
(Institute of Chemistry of the Serbian Academy of Science, Belgrade, and Institute of Chemistry of the Faculty of Science, University of Belgrade).

Слика 3. Први рад из области испитивања оксидација олово-тетраацетатних оксидација алкохола на Хемијском институту ПМФ-а (Mićović & Mihailović, 1952)



*хроматографија на колони
*фракциона дестилација
итд.

*класичне хемијске методе
(бојене реакције, деградације,
дериватизације, синтезе итд.)
*физичко-хемијске особине (Т.Т.,
Т.Кљ., n, c_D/c, [α]_D итд.)
*боја, мирис, укус
*елементална анализа (% C, H, N, O итд.)



Слика 4. Традиционална анализа производа хемијске реакције пре увођења инструменталних метода на Хемијском институту ПМФ-а

Из тог разлога, пиридинметанали, производи ОТА оксидације пиридил-метанола, су идентификовани традиционалним методама, приказаним на Слици 4, преко физичко-хемијских својстава - тачака кључања и индекса преламања оксидационих производа алдехида и тачака топљења њихових деривата - фенол-хидразона, тиосемикарбазона и њихових хидрохлорида. Поред тога, фенолхидразони су показивали карактеристичну љубичасто-плаво бојену реакцију након третирања са раствором калијум-дихромата у сумпорној киселини. Структуре тиосемикарбазона су потврђене и на основу садржаја азота (Dumas) и сумпора (Gasparini) који су одређени класичним методама (Mićović & Mihailović, 1952).

После неколико година (1956/57) Мићовић и Михаиловић, заједно са својим докторантом Р.



Слика 5. Реакциони производи ОТА оксидације у бензену на 80° различитих алифатичних примарних и секундарних алкохола (п-хептаноли, п-октаноли итд.) (Čeković, 2021)

Мамузићем настављају испитивање ОТА реакције, овога пута, на алифатичним алкохолима. У свим случајевима као главни реакциони производи настају једињења етеричног мириса која су знатно испарљивија од полазних алкохола (Слика 5).

На основу неких од класичних метода наведених на Слици 4, пре свега елементарне микроанализе, нађено је да ова једињења имају исте молекулске формуле као и одговарајућа карбонилна једињења (алдехиди и кетони) која се добијају у малом приносу (3 - 5 %). С обзиром на то да су главни производи били стабилна једињења која нису показивала карактеристичне реакције за карбонилна једињења закључено је да се овде ради о петочланим и/или шесточланим цикличним етрима.

МИХАИЛОВИЋ У ЦИРИХУ РАДИ НА РЕШАВАЊУ НЕПОЗНАТЕ СТРУКТУРЕ

Михаиловић 1957. године одлази на постдокторске студије у Цирих на Федералну техничку високу школу (ЕТХ) код професора Владимир Прелога (добитник Нобелове награде за хемију 1975. године) и са собом носи узорке ОТА реакционих производа из више оксидација алифатичних алкохола. Поред свог основног посла, одређивања структуре неких антибиотика (ацетомидина и ехиномицина), у Цириху се бави GC, IR и UV-Vis испитивањима узорака производа ОТА оксидације из Београда. IR спектрални подаци (јаке C-O етарске траке у области од 1060 до 1100 cm⁻¹) потврђују да се овде ради о етрима, вероватно тетрахидрофуранског и/или тетрахидропиранског типа.

Крајем 1958. и почетком 1959. Михаиловић оболева од туберкулозе. Међутим, упркос томе, одржава контакте са Мићовићем и Мамузићем преко писама (Слика 6) и подстиче Мамузића да интензивније ради на решавању структуре цикличних етара. Као што се види у писму од 7. јуна 1959. године, Михаиловић предлаже Мамузићу серију деградационих реакција претпостављеног циклизационог производа које би довеле до решавања ове структуре. Такође му у другом писму (није приказано) предлаже да синтетизује претпостављене тетрахидрофуранске и тетрахидропиранске етре познатом класичном дехидратацијом одговарајућих диола и да упореди њихове IR спектре са спектрима оксидационих производа. У то време се у идентификацију производа ОТА реакција укључује и Драгослав Јеремић, начелник аналитичке лабораторије у Војно-техничком институту (ВТИ) која је међу првима у Београду набавила инфрацрвени спектрофотометар и гасни хроматограф. Јеремић је од тог времена врло активно сарађивао са Михаиловићем на решавању структура једињења - производа ОТА оксидација. Структура непознатог оксидационог производа, коначно је решена

Поштовани Говедина професоре,
 Обави Вам пишем у веома Мамузићевом
 Рада. Од доста мистички мисат годасе већ
 3 месеца, ма ако м даке настава са
 Кулани ја ћу постојећи даћи руке од неки
 али не м од наше Рада; јер ја мљу
 маћи сараднике који ће маји брзо у
 заједници с Вама м саммат забринути
 да месец дана. Мако је важност емет
 мито сад Радајмо знајтно обила, мтак
 је рад још од мексера, али ако се не
 мемуримо с мтепходним саопштавем
 (о мљу сам Вам млио у савршен
 -втеругенат- мисту од 15-г с. м [нагом
 се да сас та примилл]) усекно ће саји
 рад мјубити сваки стиско.
 Већ сам се умрне цинички Мамузићу
 сугестије м савете, али ево још једна

-2-

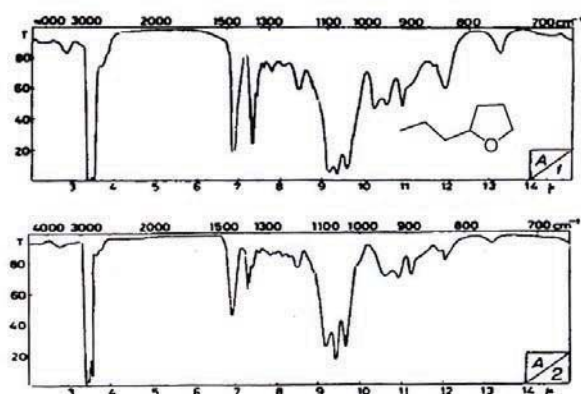
Важности је брзо одређивати структуру
 одговарајућег естера (уколико има мексера
 с класичним мексерам)

-3-

Поред тога се мислило у прелиминарним
 доизвојама да Радајмо. Овај би мексера
 да Вама мексера да BF_3 -ефирати мексера
 модалити м оксидати (ако м јакој).
 Вероватно су мексера II мли друге II
 мексера м би мексера брзо забринути
 декарбонизацијом мексера I.
 Мексера је мексера да се мексера
 оксидације мексера м мексера
 годасе $C_{10}H_{18}O$ (2-метил-1H-фуран),
 мексера Вама мексера једна мексера
 са Вама мексера обила мексера
 Мако мексера мексера мексера
 једна мексера с 2-метил-1H-фуран
 мексера мексера мексера, мексера
 мексера Вама мексера да мексера
 мексера мексера мексера;
 Gentlemen, Would you be so

Слика 6. Копија Михаиловићевог писма Мићовићу из Швајцарске од 7. јуна 1959. године (Џековић, 2021)

1959. године на основу поређења спектра главног ОТА
 оксидационог производа 1-хептанола са ИС спектром
 2-*n*-пропил-тетрахидрофурана који је синтетизован из
 1,4-*n*-хептан диола (Слика 7). ИР спектри су снимљени у
 Београду (Јеремић) и Цириху.



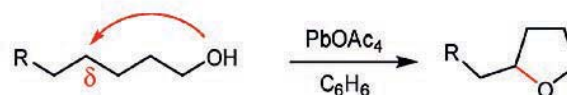
Слика А

1. Једињење 2-*n*-пропил-тетрахидрофуран (синтетички производ)
2. Једињење 2-*n*-пропил-тетрахидрофуран (оксидациони производ)

Слика 7. Поређење ИР спектра 2-*n*-пропил-тетрахидрофурана синтетичког и оксидационог производа (Џековић, 2021)

Према томе, главни циклизациони производ,
 2-алкил-тетрахидрофуран настаје хетероциклизацијом
 у којој учествује δ -угљеник (Слика 8). На исти начин
 су решене и структуре циклизационих производа

осталих испитиваних алкохола и у свим случајевима
 главни циклизациони производ је био одговарајући
 тетрахидрофуран.



Слика 8. Главни производ ОТА оксидације испитиваних алифатичних алкохола 2-алкил-тетрахидрофурана

Најомена: Поред 2-алкил-тетрахидрофурана
 који представља ≥ 90 % хетероциклизационог
 производа идентификовани су и одговарајући 2-алкил-
 тетрахидрофурански (≤ 10 % хетероциклизационог
 производа).

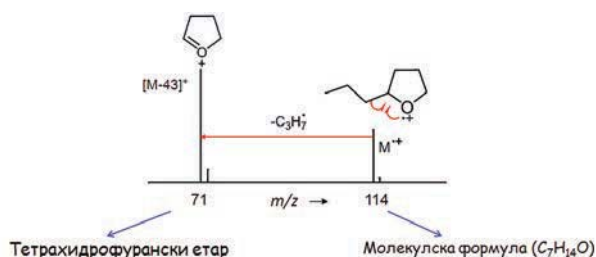
У својој књизи о открићу ОТА реакције Ж.
 Чековић (Џековић, 2021) истиче улогу ИР спектра
 у идентификацији реакционих производа, што
 је вероватно први пример такве врсте примене
 спектроскопских метода за идентификацију органског
 једињења на Хемијском институту ПМФ-а у Београду:

На основу података добијених анализом
 спектралних података као и на основу Мамузићевих
 експерименталних података, елементарне микро-
 анализе, индекса преламања и хемијске реактивности
 нискокључајуће фракције из оксидације 1-хептанола,
 установљено је да је главни производ настао при
 оксидацијама засићених алифатичних алкохола помоћу
 олово-тетраацетатна циклични етар тетрахидро-

фуранској тииа, односно 2-п-пройил-теейтрахидрофуран. До ове констйтаиације дошло се на основу синтесе теейтрахидрофуранској етйра класичним реакцијама и поређењем инфрацрвених сйектйара нискокључајуће фракције из оксидације алкохола олово-теейтраацейтйајом са теейтрахидрофуранским етйром добивеним независном синтйезом - дехидраййацијом одговарајуће диола.

КАКО БИ ДАНАС ОВАЈ СТРУКТУРНИ ПРОБЛЕМ МОГАО ДА СЕ РЕШИ?

На Слици 9 приказано је како данас овај структурни проблем може да се једноставно реши применом масене спектрометрије.



Слика 9. Део хипотетичког масеног спектра производа ОТА оксидације 1-хептанола снимљен стандардном техником електронске јонизације (енгл. *Electron Impact MS*)

Јон на највећој m/z вредности ($= 114$), тзв. молекулски јон (M^+), има исту масу као и неутралан молекул и омогућава одређивање молекулске формуле $C_7H_{14}O$ која одговара такозваном „дроју незасићења” $n = 1$, што указује на постојање једне двоструке везе или једног прстена. У спектру би се јавио и интензиван фрагментациони јон, тзв. оксонијум јон који настаје хомолитичком фрагментацијом С-С везе у суседству кисеоника (тзв. α -фрајментйација). У случају тетрахидрофуранског етра добио би се јон m/z 71 $[M-C_3H_7]^+$ (Слика 9), док би тетрахидропирански етар дао m/z 85 $[M-C_2H_5]^+$ јон. Цео поступак идентификације производа ове реакције могао би знатно да се убрза директном анализом сирове (обрађене) реакционе смеше данас стандардном комбинацијом тасна хроматйографйа/масена сйектйро-меейрија (GC/MS) која би омогућила директно снимање масених спектара свих реакционих производа и њихову идентификацију поређењем са спектрима познатих једињења из неке постојеће библиотеке (датотеке) као што је, нпр. NIST GCMS Library. Оно што би требало да се истакне, GC/MS анализа, зависно од сложености смеше, обично не траје дуже од приближно једног сата, а често је завршена и за знатно краће време, док је комбинација класичних метода и IR спектроскопије коју су примени Михаиловић и сарадници у студији ОТА оксидације узела неколико година. Поред тога, због велике осетљивости детекције, за овакву анализу биле би потребне милиграмске количине смеше реакционих производа, док су за класичан поступак који је укључивао издвајање производа фракционом дестилацијом, потребне количине од неколико десетина грама. Ограничавајући фактор била би цена GC/MS

уређаја, али с обзиром на огромне поменуте предности (крајко трајање анализе и осетљивост) не поставља се питање исплативости.

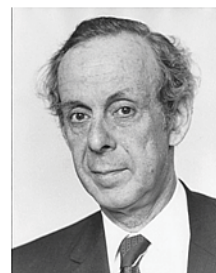
1961. ГОДИНЕ ХЕМИЈСКИ ИНСТИТУТ СЕ ИЗ СТАРЕ ДВОРИШНЕ ЗГРАДЕ КАПЕТАН-МИШИНОГ ЗДАЊА ПРЕСЕЉАВА У НОВУ ЗГРАДУ НА СТУДЕНТСКОМ ТРГУ ГДЕ СЕ И ДАНАС НАЛАЗИ



Слика 10. Зграда данашњег Хемијског факултета, Студентски трг 12-16

Без сваке сумње, изградњом новог Хемијског института окренута је нова страница модерне хемије код нас. Најзаслужнији за реализацију овог пројекта свакако је Вукић Мићовић, при чему је у томе имао огромну подршку Павла Савића (физичка хемија), Стојана Павловића (минералогйа) и Ђорђа Стефановића (хемија). Следећу фазу - опремање лабораторија, организовање истраживања и наставе, и формирање модерног инструменталног одељења по угледу на слична одељења на познатим универзитетима у Европи, Мићовић је поверио млађим снагама, пре свега свом блиском сараднику Михаилу Михаиловићу, који је био један од главних иницијатора оснивања Лабораторије (Слика 11).

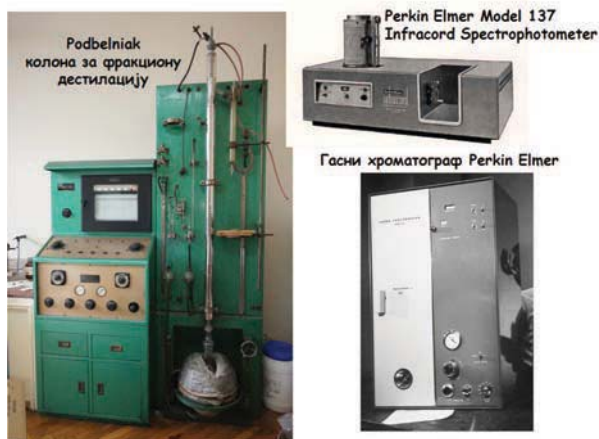
Михаиловић је детаљно проучавајући реакцију алкохола с олово-тетраацетатом (ОТА), најбоље осетио потребу и значај савремених инструменталних метода за поуздана и систематична научна истраживања у органској хемији. Сазнања и искуства стечена на ЕТХ, где је боравио на постдокторским студијама (1957-1959) веома много су му помогла у организовању истраживања у Београду и опремању хемијских научних лабораторија. Посебно се залагао за примену спектроскопских метода за одређивање структуре органских једињења у новом Хемијском институту, што је приказано у даљем тексту.



Слика 11. Михаило Љ. Михаиловић

СТАЊЕ АНАЛИТИЧКЕ ИНСТРУМЕНТАЦИЈЕ У НОВО- САГРАЂЕНОМ ХЕМИЈСКОМ ИНСТИТУТУ У БЕОГРАДУ ПОЧЕТКОМ 1960^{их} ГОДИНА

Михаиловић одмах прелази са речи на дела. Већ почетком 1960^{их}, захваљујући успешној сарадњи са Федералном техничком високом школом из Цириха, Михаиловић је добио на поклон од професора Прелога инфрацрвени спектрофотометар са натријум-хлоридном призмом (Слика 12). Био је то први инструментат те врсте у Хемијском институту.



Слика 12. Почетак 1960^{их} - Инструментација на Хемијском институту пре оснивања Лабораторије за инструменталну анализу

Приближно у исто време Ђорђе Стефановић заједно са својом сарадницом Бојаном Грујић Ињац добија на поклон гасни хроматограф са термопроводљивим детектором (Слика 12). На тај начин Хемијски институт се укључује у Инструменталну револуцију и ови инструменти, заједно са постојећим Одељењем за микроанализу (Р. Тасовац), представљају темељ будућег Одељења за инструменталну анализу. Поред наведеног, у то време је на Хемијском институту постојала и комплетна опрема за високо-ефикасну фракциону дестилацију фирме Podbielnaк која је омогућавала раздвајање једињења блиских тачака кључања. Тако, нпр. за потребе стереохемијских испитивања ОТА реакција, које је Михаиловић наставио по повратку из Цириха 1960^{их} година, успешно су раздвојени *цис* и *транс*-изомери 2-метил, 3-метил и 4-метилциклохексанола чије су разлике тачака кључања биле реда величине једног степена. Ови диастереомери су раздвојени на колони са ротирајућом траком (енгл. *spinning band*) (није приказана).

КРАЈЕМ 1966. ГОДИНЕ ОСНОВАНА ЈЕ ЛАБОРАТОРИЈА ЗА ИНСТРУМЕНТАЛНУ АНАЛИЗУ

Лабораторију за инструменталну анализу су основале крајем 1966. године две институције: Хемијски

институт (данас Хемијски Факултет) Природно-математичког факултета Универзитета у Београду и Одељење за органску синтезу (данас Центар за хемију), Института за хемију, технологију и металургију (ИХТМ), Универзитета у Београду. Први руководиоца Лабораторије за инструменталну анализу био је др Драгослав Јеремић (Слика 13), а управник Одељења за органску синтезу био је професор Милутин Стефановић (Слика 14).



Слика 13. Драгослав Јеремић



Слика 14. Милутин Стефановић

О избору Јеремића за управника Лабораторије Ж. Чековић, у књизи „Знаменити српски хемичари” (Ћековић, 2017) каже:

Поред настојања за ојремање савременим инструментима, Михаиловић се у дојвору са В. Мићовићем, залагао и за кадровско јачање инструменталног одељења па је из Војно-техничког института довео др Драгослава Јеремића са којим је сарађивао и који је имао значајно искуство у овој области. Организовање Одељења за примену инструменталних спектроскопских метода за одређивање структуре при Хемијском институту извршио је по улогу на слична одељења на познатим универзитетима у Европи.

Д. Јеремић, физикохемичар (Milosavljević, 2018) је био један од ретких стручњака у нашој земљи који су се у оно време (почетак 60-их година) бавили проучавањем савремених инструменталних метода у хемији и пре свега, њиховом применом у научне и практичне сврхе. Он је у потпуности овладао како техником, тако и теоријском страном ових метода и њиховом применом у пракси. Докторску дисертацију из области ИР спектроскопије одбранио је на Универзитету у Љубљани под руководством проф. Душана Хаџија 1960. године. Јеремић је био свестран човек изузетне интелигенције са којим се могло разговарати о разним темама. Имао је идеју које се држао до краја свог радног века, да инструменти који су му поверени морају непрекидно да раде и да буду доступни што ширем кругу корисника. Јеремић је посветио сву своју огромну енергију и ентузијазам очувању и модернизацији Центра, често на уштрб свог приватног живота, што није било нимало једноставно.

У току 1967. године, на препоруку Михаиловића, Јеремић борави три месеца у Институту за органску хемију (ЕТХ) у Цириху код професора В. Симона (W. Simon) ради усавршавања из области примене спектроскопских метода у хемији, пре свега NMR спектроскопије и MS спектрометрије. За време свог боравка у Цириху Јеремић је посебну пажњу посветио и упознавању са организацијом наставе из предмета „Инструментална анализа” под руководством В. Симона која је обухватила примену модерних инструменталних

метода за одређивање структуре молекула. На основу тог стеченог искуства, Јеремић је у школској 1969/70. години у договору са Михаиловићем организовао нов предмет „Инструментална органска анализа“ (данас „Синтетичке инструменталне методе“) за студенте хемије на Београдском универзитету што је приказано у даљем тексту. Двадесетак година касније, Јеремићеве сарадници Влатка Вајс и аутор овог текста су по препоруци М. Михаиловића провели на ЕТХ три месеца, такође у лабораторији В. Симона, са истим циљем као и Јеремић.

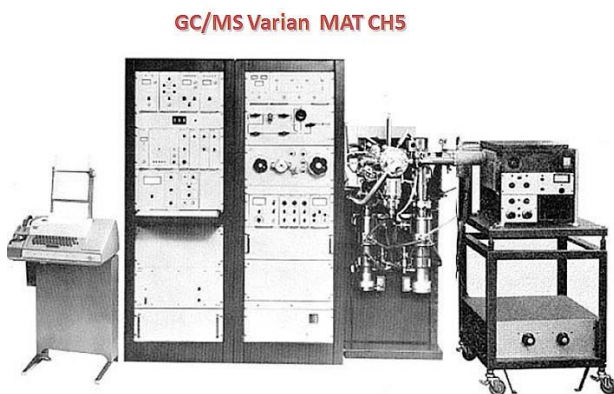
КРАЈЕМ 1966. И ПОЧЕТКОМ 1967. ГОДИНЕ СТИЖЕ НОВА ОПРЕМА НА СТУДЕНТСКИ ТРГ

На самом почетку Лабораторија је опремљена најмодернијим аналитичким инструментима, као што су ¹H NMR, IR и UV-Vis спектрометри и гасни хроматографи (GC) (Слика 15).

Опремање Лабораторије завршено је крајем 1969. набавком масеног спектрометра (Слика 16), чиме је створен модеран Центар за инструменталну анализу (ЦИА), познат и данас по тој скраћеници, а у то време јединствен у овом делу Европе.



Слика 15. Нова опрема Лабораторије за инструменталну анализу

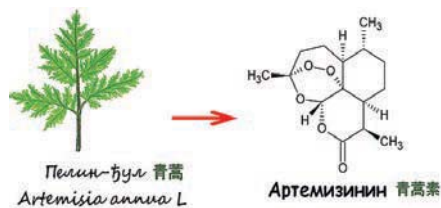


Слика 16. Масени спектрометар који набављен 1969. године

Пуштање у рад ове нове капиталне опреме и њено широко коришћење, а опрема је била доступна свим заинтересованим на просторима бивше Југославије, значајно је подигло општи ниво хемије код нас, што се одразило на побољшање квалитета научног рада и наставе хемије, као и на широку примену за решавање различитих проблема из праксе (нпр. контрола квалитета сировина и производа у хемијској индустрији, форензичке анализе, идентификација психоактивних супстанци и њихових прекурсора, идентификација лажних лекова, бојних отрова итд.). Као што је познато, ни фундаментална, а ни примењена истраживања из хемије уопште, а посебно она из органске и неорганске хемије, као и биохемије, не могу данас да се замисле без примене ових метода. Од тог времена, свака супстанца која је била синтетизована или је потицала из других извора пролазила је кроз Лабораторију за инструменталну анализу. Поред тога, захваљујући поменутој опреми, омогућено је и увођење нових области истраживања, као што су нпр. фитохемија, конформациона анализа, метаболизма (у новије време) итд., а уведен је и нови предмет у редовну наставу хемије „Инструментална органска анализа“ (данас „Синтетичке инструменталне методе“) који је организовао Д. Јеремић.

ПОЧЕТАК ФИТОХЕМИЈСКИХ ИСТРАЖИВАЊА КРАЈЕМ 1960^{ИХ} ГОДИНА

Непосредно по оснивању Лабораторије за инструменталну анализу, крајем 1960^{ИХ} година Д. Јеремић и М. Стефановић су покренули систематско проучавање хемијског састава биљних врста са овог подручја. Та истраживања се и данас обављају у Лабораторији за инструменталну анализу. До данас је испитано приближно 130 биљних врста и о томе је објављен велики број радова, што је приказано у монографији И. Ђорђевић (Ђорђевић, 2023). Овде ће бити поменут само један пример - изоловање новог антималярика артемизинина (1970. године) из биљне врсте *Artemisia annua* на самом почетку ових истраживања, приближно две године пре него што је то урађено у Кини (Слика 17).

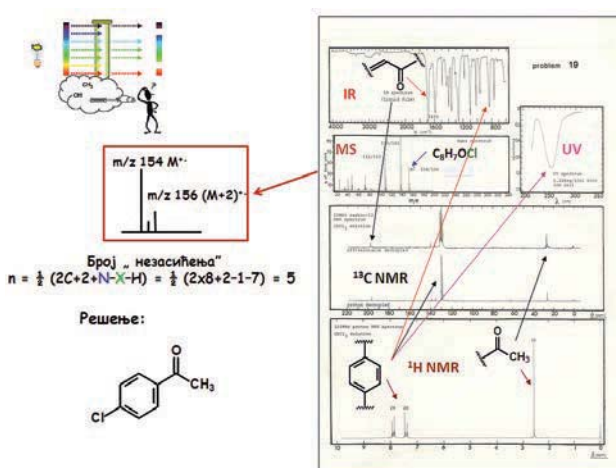


Слика 17. Крајем 1970. године из надземних делова дивље-растуће биљке *Artemisia annua* изолован је антималярик артемизинин

Међутим, Стефановић и Јеремић нису из неког разлога то објавили, а Ту Јоујоу (Tu Youyou) која је у међувремену изоловала то једињење је добила Нобелову награду за то откриће (Vajs et al., 2017; Ђорђевић et al., 2023).

УВОЂЕЊЕ МОДЕРНИХ ИНСТРУМЕНТАЛНИХ МЕТОДА У НАСТАВУ ХЕМИЈЕ

Као што је раније наведено, школске 1969/70. године Јеремић организује наставу из новог предмета „Инструментална органска анализа“ (данас „Структурне инструменталне методе“) студентима треће године хемије. Основни циљ овога курса био је да кроз предавања и вежбе упозна студенте са применом савремених инструменталних метода (NMR, IC, UV-Vis, MS и GC) за решавање структурних проблема, тј. одређивање хемијских структура на основу спектралних карактеристика (видети пример испитног задатка, Слика 18).



Слика 18. Пример решеног испитног задатка из предмета „Структурне инструменталне методе“: Одредити структуру непознатог једињења на основу приложених спектра!

ЕПИЛОГ

Лабораторија за инструменталну анализу чије је оснивање иницирао М. Михаиловић, је (некако) опстала и до данашњих дана, пролазећи кроз разне периоде, делећи судбину нашег целокупног друштва. Опрема је дотрајавала и бивала повремено замењена у складу са материјалним могућностима. Последња велика обнова опреме обављена је 2007. године када је у оквиру Националног инвестиционог плана, преко Министарства науке и технолошког развоја обновљена крупна опрема.

О значају Лабораторије говори и чињеница, да је 2016. године одржана изложба у Галерији науке и технике САНУ (поводом обележавања 175 година САНУ) под насловом „Пола века спектроскопије на Студентском тргу“ (Слика 19).

Лабораторија је акредитована по ISO 17025 стандарду и у њој је данас ангажовано 20 сарадника. Пре осам година (2016) покренута је иницијатива великог обнављања опреме Лабораторије код надлежног Министарства. Постоји шанса да се ово (можда) реализује у догледно време!?



Слика 19. Каталог изложбе у Галерији науке и технике/ САНУ поводом обележавања 175 година САНУ и 50 година Лабораторије за инструменталну анализу

Abstract

THE ROLE OF MIHAILO LJ. MIHAILOVIĆ IN THE ESTABLISHMENT OF THE LABORATORY FOR INSTRUMENTAL ANALYSIS

Slobodan MILOSAVLJEVIĆ, University of Belgrade - Faculty of Chemistry, Serbian Academy of Sciences and Arts

The Laboratory for Instrumental Analysis was founded at the end of 1966 by two institutions: the Institute of Chemistry (today the Faculty of Chemistry) of the Faculty of Science, University of Belgrade and the Department of Organic Synthesis of the Institute for Chemistry, Technology and Metallurgy (ICTM), University of Belgrade (today the Centre of Chemistry). The first head of the Laboratory for Instrumental Analysis was Dr. Dragoslav Jeremić, and the head of the Department of Organic Synthesis was Professor Milutin Stefanović. The laboratory, which still exists today, is also known as the CIA (acronym for Center for Instrumental Analysis, which was also the official name of the Laboratory at one time). One of the main initiators of the establishment of this laboratory was Prof. Mihailo Lj. Mihailović, whose role in its founding is described in this article. Before that, the situation related to the application of instrumental methods in chemistry in the world and in our country, which preceded the founding of the Laboratory for Instrumental Analysis, is briefly presented. A short review is given to the discovery and study of lead-tetraacetate oxidation (LTA) of alcohols, which Mihailović dealt with for most of his career and from which his initiative for the introduction of instrumental methods into chemistry in our country arose.

Keywords: *instrumental revolution, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry, gas chromatography, infrared spectroscopy, ultraviolet-visible spectroscopy*

ЛИТЕРАТУРА

- Baird, D. (1993). Analytical chemistry and the 'big' scientific instrumentation revolution. *Annals of Science*, 50 (3), 267-290. DOI: 10.1080/00033799300200221
- Čeković, Ž. (2017). Mihailo LJ. Mihailović (1924-1998), u Čeković, Ž. (ured.) *Znameniti srpski hemičari* (str. 575-664). Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet, Studentski trg 12-16, Beograd.
- Čeković, Ž. (2021), Stevanović, V. (ured.). *Supstancijalno nova reakcija u organskoj hemiji – Kako i gde je otkrivena intramolekulska reakcija 1,5-premeštanja radikalskog centra u organskim molekulima* (str. 12-60), Srpska akademija nauka i umetnosti, posebna izdanja, knjiga DCXCIX, Odeljenje hemijskih i bioloških nauka, knjiga 16, Beograd.
- Đorđević, I. (2023). *Pola veka fitohemije na Studentskom trgu*, Univerzitet u Beogradu -Hemijski fakultet, Studentski trg 12-16, Beograd.
- Đorđević, I., Vajs, V., & Milosavljević, S. (2023). Priča o artemizininu. *Hemijski pregled*, 64 (2), 26-31.
- Mićović, V. M., & Mihailović, M. Lj. (1952). Preparation of Aldehydes by the Oxidation of Alcohols with Lead-tetraacetate. Part I. Pyridylaldehydes. *Recuel*, 71, 971- 976.
- Milosavljević, S. (2018). Dragoslav Jeremić (1929-2011), u Đorđević, V. D (ured.) *Život i delo srpskih naučnika* (str. 431-464). Srpska akademija nauka i umetnosti, Biografije i bibliografije, knjiga XVI, Beograd.
- Rabkin, Y. M. (1987). Technological Innovation in Science: The Adoption of Infrared Spectroscopy by Chemists. *Isis*, 78 (1), 31-54, Published by: The University of Chicago Press on behalf of The History of Science Society, <https://www.jstor.org/stable/232728>
- Reinhardt, C. (2006). A Lead User of Instruments in Science: John D. Roberts and the Adaptation of Nuclear Magnetic Resonance to Organic Chemistry. *Isis*, The University of Chicago Press on behalf of The History of Science Society, 97(2), 205-236. <http://www.jstor.org/stable/10.1086/504732>
- Slater, L. B. (2002). Instruments and rules: R. B. Woodward and the tools of twentieth-century organic chemistry. *Studies in History and Philosophy of Science*, 33, 1-33. www.elsevier.com/locate/shpsa
- Seeman, J. E. (2023). Revolutions in Chemistry: Assessment of Six 20th Century Candidates (The Instrumental Revolution; Hückel Molecular Orbital Theory; Hückel's 4n + 2 Rule; the Woodward–Hoffmann Rules; Quantum Chemistry; and Retrosynthetic Analysis). *JACS Au*, 3, 2378- 2401. <https://pubs.acs.org/action/showCitFormats?doi=10.1021/jacsau.3c00278&ref=pdf>
- Vajs, V., Jokić, A., & Milosavljević, S. (2017). Artemisinin Story from the Balkans. *Natural Product Communications*, 12 (8), 1157-1160.



Живорад ЧЕКОВИЋ

Универзитет у Београду - Хемијски факултет, Српска академија наука и уметности

Е-пошта: zivoradcek@sbb.rs

МИХАИЛО Љ. МИХАИЛОВИЋ 1924-1998-2024

ИЗВОД

Михаило Михаиловић (1924-1998) био је један од најуспешнијих српских научника у другој половини 20. века, оснивач модерне органске хемије у Србији, који је оставио дубок траг у органској хемији и хемији природних производа. Чланак је настао након предавања одржаног у Српској академији наука и уметности поводом обележавања 100 година од рођења академика Михаила Михаиловића.

Кључне речи: Михаило Михаиловић, органска хемија, фармаколошка примена једињења, научни ујлед

Михаило Љ. Михаиловић, чију стогодишњицу рођења данас обележавамо, био је један од најуспешнијих српских научника у другој половини двадесетог века. Као професор органске хемије, творац модерне органске хемије у Србији, у време избора један од најмлађих чланова САНУ, радо виђен и слушан на многим универзитетима и научним скуповима широм света, оставио је дубок траг у органској хемији и хемији природних производа.

Обиман научни опус професора Михаиловића описан је на преко 3000 страна текста и представљен у 257 научних радова и 18 монографских и прегледних радова. И литерарна дела овог обима сматрају се веома опсежним и успешним, међутим научно дело у хемији којом се Михаиловић бавио полази од идеје, заснива се и потврђује експериментом, а научној јавности се представља научним радом или саопштењем. Тешко је замислити колико је експериментална Михаиловић морао да осмисли, реализује, опише и теоријски објасни у својих 257 значајних и у свету признатих научних открића, а познавајући наше скромне услове за научни рад то је равно подвигу. То су могли само велики научни ентузијастички и научни фанатици, а Михаиловић је то заиста био. Његова научна открића и његове нове органске реакције приказани су, не само у најпознатијим светским научним часописима и монографијама, већ, и у великом броју уџбеника органске хемије, ревијским књигама и серијама о органским реакцијама, као и монографијама познатих аутора и најпознатијих издавача светске научне литературе. О нивоу,

савремености и актуелности његових научних пројеката и постигнутих резултата најбоље говори податак да је преко 130 његових научних радова не само издржало међународну рецензију него је и радо публиковано у најеминентнијим светским научним часописима за органску хемију.

Мој утисак је, као његовог ученика, докторанда и дугогодишњег сарадника, да је светска хемијска научна јавност више респектовала његов научни допринос светској науци него што су то приказивале наше, домаће научне и универзитетске институције. Зашто? Да се схвати и разуме време у коме је Михаиловић живео и стварао навешћу само детаљ из његовог животописа. Рођен је у старој београдској породици чији деда по оцу је завршио студије технике на Универзитету у Хајделбергу и сарађивао са Феликсом Каницом при његовим путовањима и проучавањима Србије и њеног народа. Михаиловићеви родитељи школовали су своју децу у складу с европским приликама и стандардима васпитања и образовања. Тако је Михаило, 1936. године, са само 12 година, самостално боравио у једној енглеској породици где је учио енглески језик и неке од аристократских вештина. У једном писму из Енглеске жалио се родитељима да су „играње тениса и јахање коња досадни и да га интересује само хемија”. Иначе, родитељи су га васпитавали у духу љубави и поштовања према раду, сталном усавршавању и подстицали га на свестрано интересовање за разне облике људског стваралаштва и у таквим околностима, како сам каже „заволео сам све што је било у вези са техником и хемијом”. Касније, о свом опредељењу за студије Михаиловић каже: „Наклоност за хемију дошла је некако спонтано, сама од себе - још док сам био дечак од 15 година заволео сам хемију преко експеримената које сам изводио у кући на основу упутстава у популарним часописима. Без утицаја родитеља и наговора наставника, нисам се двоумио, уписао сам студије хемије”.

Михаиловићево изузетно интересовање и посвећеност хемијској науци током студија и породично васпитање утицали су да његово интересовање за послератно ново друштвено уређење није било у складу са његовим породичним васпитањем, па зато често није имао разумевања друштва и околине у којој је живео и радио, а утеху за такво стање налазио је у успеху у научним открићима и спознајама. Многи су му замерали што је сву своју духовну и физичку снагу подредио новим научним открићима и сазнањима, а мање се занимао за опште друштвене интересе у својој земљи и на свом Универзитету који је био под партијском контролом и због тога није учествовао у тада честим студентским и академским акцијама, па су га зато више респектовали светски него домаћи научници и хемичари. Уважавали су га зато што је ниво његових научних истраживања, научна методологија решавања сложених хемијских проблема, био усклађен са светским научним токовима и на нивоу најпознатијих универзитета у свету. Савремено и систематично је осмишљавао и своје научне пројекте, и изналазио најефикасније реагенсе и најбоље експерименталне услове за њихову реализацију, користећи најсавременију научну опрему. Његове интерпретације експеримената и

тумачење научних резултата не само да су прихватане од стране најугледнијих органских хемичара у свету, већ су коришћене и за развијање нових теорија и пројектовање нових експеримената. Научни проблеми које је проучавао и решења која је истраживањем проналазио имали су универзалнији карактер, доприносила су превазилажењу неких теоријских дилема које су тада постојале. Нарочито су драгоцене примене нових научних резултата до којих је Михаиловић долазио у разним областима органске хемије у различитим сферама људске делатности, посебно у фармаколошким применама. Посебно су познате синтезе неких хормона методама које је откривао, затим су позната његова испитивања антибиотика, витамина и других медикамената, као и проучавања неких врста житарица.

Тако је реакција, којом се уводи функционална група на неактивирани удаљени угљеников атом, коју су још 1957. године открили Мићовић и Михаиловић са сарадницима, примењена у синтези стероидног хормона алдостерона, који лучи надбубрежна жлезда, а који се у природним материјалима налази у веома малим количинама. Примена алдостерона била је веома значајна па су швајцарски хемичари са ЕТХ и фармацеутске индустрије ЦИБА, у коју је био укључен и Михаиловић, врло брзо и ефикасно извршили синтезу алдостерона користећи раније откривену реакцију београдских хемичара. Михаиловићева реакција отворила је нови пут за индустријско добијање 19-нор-стероида, важних компоненти скоро свих хормоналних контрацептивних средстава. Сличне синтетичке методологије примењене су касније и у синтезама великог броја фармаколошки и хемијски значајних молекула, што само указује на универзални значај реакције која је откривена у лабораторијама Капетан-Мишиног здања, у којој је тада био Хемијски институт.

У хемијску науку у Србији Михаиловић практично улази завршетком студија хемије, на половини двадесетеог века. У наредних скоро педесетак година он ће бити стожерна личност око које ће се развијати хемијска наука у Србији, а нарочито органска хемија. Михаиловић је још као студент пратио савремена стремљења у органској хемији и у свом младалачком заносу настојао је да ухвати корак са светским научним токовима, како у научним истраживањима и њиховим применама тако и у теоријском разумевању градива и наставном процесу. Тим научним и академским делатностима посветио је наредних пет деценија живота. Поред интензивног бављења научним истраживањима Михаиловић се припремао за увођење једног новог вишег курса органске хемије у редовну наставу, којим је настојао да унесе савремена достигнућа у тумачење природе хемијске везе и допринесе бољем разумевању органских молекула, реакционих интермедијера и механизма органских реакција. За свој нови предмет написао је уџбеник *Основе теоријске органске хемије и стереохемије* (1970) који је значајно допринео модернизацији наставе из органске хемије која у том времену није много заостајала за наставом на познатим универзитетима у свету. Михаиловић је написао добар и савремен уџбеник за свој предмет, одржавао наставу неколико година и тиме је задовољио своју професорску

знатижељу па је затим предавања свог предмета препустио млађим сарадницима а он се определио за нове краће курсеве на постдипломским студијама.

Михаиловић је живео за хемију и од хемије. Живео је за хемију јер је сву своју духовну и физичку енергију посветио и уложио у органску хемију, откривање нових реакција и нових органских једињења. Одрицао се многих обичних људских задовољстава да би више уживао у свом највећем задовољству, у хемијској науци којој је практично посветио цео живот. У својим научним истраживањима Михаиловић је приступао на крајње рационалан начин, што је својствено само великим научницима, налазио је равнотежу између експеримента и теорије, између фундаменталних истраживања и примене научних достигнућа. Његов приступ научним истраживањима био је визионарски храбар. Није се задовољавао убичајеним продубљивањем научних проблематика које су му биле најближе, већ је знатижељом и нагоном правог научника отварао нове, актуелне области за које је сматрао да су резервисане за знатно развијеније научне институције од оних у којима је он стварао.

Заједничка нит у целокупном научном стваралаштву Михаила Михаиловића, израженог у његовим научним радовима, научним саопштењима, предавањима, монографијама и удбеницима, јесте савременост, јасноћа, прецизност, систематичност, оригиналност и храброст. Такав је био на почетку своје каријере и таквом стилу рада остао је веран до краја живота. Тако опсежна и значајна научна достигнућа, која су позната, призната и високо цењена у светској научној јавности, могла је да оствари личност која је поседовала обдареност, проницљивост, систематичност, егзактност и доследност. Те особине поседовао је Михаиловић и њима је надвладавао све препреке и тешкоће које су се пред њим појављивале. Он је веровао у значај науке, веровао је у рад као психолошки ослонац личности, а посебно у временима различитих искушења и оскудица. Михаиловић је веровао у велику применљивост науке којом се бавио, веровао је као научник и савремени човек. То његово веровање у лек као хемијско једињење и органско једињење као медикамент помогло му је да успешније превазилази многе личне здравствене тешкоће са којима се деценијама сукобљавао. Био је доследан својим веровањима до краја свог живота и зато припада великанима српске науке.

У својој доста дугој научничкој каријери Михаиловић је, још од самог почетка, био уважаван и поштован као научник, како од својих сарадника и студената, тако и од колега у земљи и иностранству. Респектујући међународни углед Михаиловића и његових научних резултата бројни угледни светски научници посетили су Хемијски факултет и остварили научну сарадњу са нашом школом, што је доприносило угледу српске науке у свету. Углед Михаила Михаиловића у свету и значај његових научних резултата допринели су да Хемијски институт ПМФ УБ буде респектована научна институција коју су, у дужем временском периоду, посетили светски познати научници у области органске хемије, а међу њима и осам лауреата Нобелове награде, а за то је био најзаслужнији професор Михаиловић. Због

потпуне преданости науци, порекла и начина васпитања, Михаиловић није имао много блиских пријатеља, али је имао доста сарадника. Многи га нису волели, али су га поштовали. Михаиловић је био строг према себи а и према сарадницима и студентима.

Михаиловић је био светски познат научник, позиван и радо слушан на многим познатим универзитетима у свету, где је говорио о својим научним резултатима и новим реакцијама. Као гостујући професор боравио је годину дана на Висконсин универзитету у Медисону, САД, а том приликом одржао је предавања на више универзитета као што су Принстон, Колумбија, МИТ, Харвард и Стенфорд универзитет. Сарађивао је са универзитетима у Швајцарској (Цирих, Базел, Женева), Немачкој (Минхен, Келн, Карлсруе, Фрајбург), Француској (Екс-ен-Прованс, Париз, Тулуз), Аустрији (Беч), московским и другим познатим универзитетима. Често је био позиван и одржао је већи број предавања на међународним научним скуповима у Европи и Северној Америци.

Михаиловић је Хемијском факултету оставио велику и вредну заоставштину која се првенствено огледа у великој личној збирци књига из разних области органске хемије. Поклонио је и дугогодишње комплете познатих научних часописа као што су *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters*, *Helvetica Chimica Acta*, *Journal of the Chemical Research* и *Chemical & Engineering News*, који се и данас налазе у Хемијској библиотеци. Међутим, највећа заоставштина Михаила Михаиловића јесте његово научно дело које је оставио Хемијском факултету Универзитета у Београду, које је органску хемију уздигло на ниво у свету запажене и поштоване школе. Својом великом научничком ерудицијом значајно је доприносио развоју наше хемије и подизању угледа школе током стваралачког периода који је трајао око пола века. Његова научна открића, нове реакције и нова једињења, веома много су допринела развоју неких научних области и свеукупном развоју органске хемије у другој половини 20. века.

Поносан сам што сам од професора Михаиловића учио органску хемију, што сам био његов студент, његов асистент и сарадник, и захвалан сам му што ме је извео на широку светску научну авенију.

Abstract

MIHAILO LJ. MIHAILOVIĆ 1924-1998-2024

Živorad ČEKOVIĆ, University of Belgrade – Faculty of Chemistry, Serbian Academy of Sciences and Arts

Mihailo Mihailović (1924-1998) was one of the most successful Serbian scientists of the second half of the 20th century, the founder of modern organic chemistry in Serbia, who left a profound mark on organic chemistry and the chemistry of natural products. The article was created following a lecture held at the Serbian Academy of Sciences and Arts on the occasion of the 100th anniversary of the birth of Academician Mihailo Mihailović.

Keywords: Mihailo Mihailović, organic chemistry, pharmacological applications of compounds, scientific reputation



Снежана БОЈОВИЋ

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Е-пошта: sbojovic@chem.bg.ac.rs

ЗНАЧАЈ МИЛУТИНА СТЕФАНОВИЋА ЗА ХЕМИЈУ У СРБИЈИ (1924 – 2009)

ИЗВОД

Милутин Стефановић (1924-2009) један је од најзначајнијих српских хемичара друге половине 20. века, оснивач две нове области хемије код нас, хемије стероида и фитохемије. Текст је настао према предавању одржаном у Српској академији наука и уметности поводом обележавања 100 година од рођења академика Милутина Стефановића.

Кључне речи: Милутин Стефановић, хемија природних производа, стероиди, фитохемија, оснивање ИХТМ

Данашњи скуп посветили смо Милутину Стефановићу (Слика 1), једном од најзначајнијих хемичара, оснивача две нове области хемије код нас, хемије стероида и фитохемије. Захвални смо академицима Живораду Чековићу и Богдану Шолаји што су организовали обележавање јубилеја два наша најзначајнија хемичара друге половине 20. века, Михаила Михаиловића у јуну ове године, а сада Милутина Стефановића.

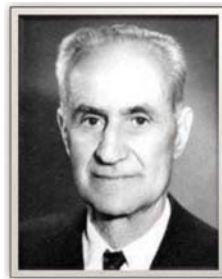


Слика 1. Милутин Стефановић (1924-2009)

Као што је Сима Лозанић седамдесетих година 19. века увео модерну хемију у Србију, тако су Михаило Михаиловић и Милутин Стефановић, скоро један век касније, у другој половини 20. века, увели модерну хемију новог доба. После првог скока у развоју хемије, обележеног Лозанићевим радом седамдесетих и осамдесетих година 19. века, већ крајем века, одласком Симе Лозанића на политичке дужности, успорава се развој хемије. До Првог светског рата кратко време на Великој школи односно Универзитету радила су још два значајна хемичара, Марко Лeko и Милорад Јовичић. Први светски рат прекинуо је сваки развој. Период између два рата био је тежак за цео Универзитет, нарочито за експерименталне науке. Буџет је смањен на половину у односу на претражни буџет, редукован је број асистената, не шаљу се талентовани млади људи на

европске универзитете, нема средстава за учествовање на научним скуповима. Једини професор на Хемијском институту, Миливоје Лозанић, предавао је неорганску и органску хемију до Другог светског рата, уз само два асистента. У периоду између два рата укупно је објављено десетак научних радова и урађене две докторске тезе. У овом периоду изабран је Вукић Мићовић за доцента, пошто је докторирао у Француској као стипендиста Француске владе, али је и даље Миливоје Лозанић предавао неорганску и органску хемију.

После Другог светског рата на Хемијском институту налазили су се само Вукић Мићовић и 67-годишњи Миливоје Лозанић. Власти су захтевале брзу индустријализацију земље, за коју су недостајали кадрови и чинило се све да се број стручњака увећа. Почео је упис великог броја студената и издвајање знатних средстава за универзитетску наставу. Вукић Мићовић је то добро искористио. Тражио је расписивање конкурса за два професора и више асистената. Успео је да доведе два професора с Медицинског факултета, Светозара Јовановића (1895-1951) за аналитичку хемију и хемијску технологију, и Ђорђе Стефановића (1904-1988) за биохемију. За асистенте није било кандидата. Следеће године довео је за асистента Ксенију Сиротановић, асистента на Фармацеутском факултету, а за помоћника асистента поставио студента Миленка Ђелапа. Све до избора нових наставника педесетих година прошлог века Хемијски институт чинила су ова четири професора и један асистент.



Слика 2. Вукић Мићовић (1896-1981)



Слика 3. Ђорђе Стефановић (1904-1988)

Вукић Мићовић (1896-1981) и Ђорђе Стефановић (1904-1988) били су успешан тандем (Слике 2 и 3). Већ од првих генерација студената изабрали су најбоље и усмерили их на научни рад. До шездесетих година, практично за десет година (1950-1960), одбрањено је 15 докторских дисертација, изабрано 20 асистената и осам доцената. Тиме су постављени темељи будућег

Хемијског факултета. И пре дипломирања издвојили су се по знању и вештини истраживања Михаило Михаиловић и Милутин Стефановић. Обојица су, педесетих година 20. века, почели да објављују радове у најпризнатијим светским часописима, да отварају нове области хемије, објављују модерне уџбенике, набављају нову опрему за експериментални научни рад. По одласку у пензију Мићовић и Стефановић њима су препустили, највећим делом, руковођење Хемијског института.

Јубилеј Михаила Михаиловића обележили смо пре неколико месеци, а данас ћемо говорити о Милутину Стефановићу. Милутин Стефановић рођен је 25. фебруара 1924. године у Београду. Његов отац Милош Стефановић (1876-1941) (Слика 4), грађевински инжењер, универзитетски професор, као резервни официр југословенске војске погинуо је на почетку рата, 13. априла 1941. године, приликом бомбардовања Сарајева, у 65. години живота. Мајка Даница (1894-1966) (Слика 5), рођена у Галицији као Дионисија Алтман, живела је у Бечу. Године 1919. у Бечу се удала за Милоша Стефановића. Поред Милутина, имали су старијег сина Ђорђа, архитекту, који је живео у Швајцарској.



Слика 4. Милош Стефановић (1876-1941)



Слика 5. Даница Алтман (1894-1966)



Слика 6. Милутин Стефановић као четранаестогодишњак (1938)



Слика 7. Милутин Стефановић као младић

После завршене основне школе Милутин Стефановић (Слике 6 и 7) уписао се у Прву мушку гимназију 1934. године. Матурирао је 1942. године с одличним успехом. Пошто му је отац погинуо, а мајка није радила, он је за време окупације једно време радио као чиновник. Крајем 1944. године мобилисан је у војску. Служио је као борац 7. ваздухопловне армије у Земуну (код аеродрома Ечка), од 20. 12. 1944. до 20. 10. 1945. Ухапшен је пред сам излазак из војске, октобра 1945. Оптужен је на основу приватних писама која је слао рођацима и пријатељима из војске и у којима је описивао стање у војсци.

Из оптужнице:

Јавни тужилац код Команде ваздухопловства на основу чл. 1 тач. 2 о надлежности војних судова у Ј.Н. и чл. 21 Уредбе о војним судовима од 24. 10. 1944 год

О П Т У Ж У Ј Е

Стефановић Милутина дорца, писара Команде аеродрома Ечка (...), без личне имовине, у цивили свршеној матуранти, у Ј. Н. ступио добровољно 6. 1. 1945, нерањаваној, неохваленој, неодликованој, дисциплински кажњеној, судски некажњаваној, за време окупације, од јула до октобра 1942 и био у националној служби Недића, остало време није ништа радио, у истражном зајвору од 23. 10. 1945 год.

Зашто није:

Писао у писмима цивилним лицима: за своју јединицу да је југословенски Сидир, да је командир полуписмен и да полуписује своје име по пола саћа на акти, описивао ја са подцењивањем и подсмехом. Исти тако за комесара јединице да је: зао, неуљедан, људ, полуписмен и да се шреба нећа чуваши, јер је неискрен и примитивно лукав, да је сав посао преписивао неком отирицом воднику, да воли да се кинђури удешава; да је у јединици кретенска атмосфера, да су војници прљави и ваљиви...(...)

СТОГА П Р Е Д Л А Ж Е М

1. Да се закаже и одржи усмени претрес у смислу чл. 17 Закона о кривичним делима против народа и државе
2. Да се на исти позову оптужени и тужилац
3. Да се изведу докази са прслушањем окривљеној, читањем писама од 13. 10. 1945. и два од 24. 10. 1945 год, изјава оптуженој на саслушању код ОЗНЕ од 9. 11. 1945 и записник рађен код овој Тужилаштва.
4. Да се оптуженом изрече што тежа казна

ОБРАЗЛОЖЕЊЕ

Постојање кривичних дела утврђује се признањем оптуженој као и постојање писама (и осталим писмима и доказима).

Одбрана оптуженој је неумесна. Олакшавајућих околности нема.

Ошчежавајућу околност оптуженој шреба урачунајти свесни непријатељски став према њековинама Н.О.Б.(...) јавни тужилац Д. Пејровић

Пресудом Војног суда у Београду од 28. јануара 1946. Милутин Стефановић осуђен је на две године принудног рада и казну издржавања затвора у нишком Казненом заводу. Прва три месеца провео је у Сремској Митровици, а остатак казне у Нишу. Какви су били услови у затвору најбоље се види из писма које је после три месеца упутио мајци и брату молећи их да одмах пошаљу „пакет нето 5 кг и то масноће (запршке или сланине 3 кг) а остало двопека и мало мармеладе”. Посете су биле дозвољене на три месеца, а писма нешто чешће. За време тамновања је радио, читао, даље се сам образовао. Самоћа и размишљање о дотадашњем и будућем животу, као и самопреиспитивање, оставили су печат на његов будући живот. Нешто од његових размишљања и ставова у време када је имао тек 21-22 године, његов однос према мајци и брату, најбоље се може сагледати из писама које им је слао и из којих

провејава забринутост за будућност, двоумљење око будуће професије и живота, нежност и брига за мајку и брата.

Извод из писма од 3. фебруара 1947:

„...Мислим да није баш најбоље решење, што ваше сјално долажење овамо. Мучиће се на јуџу, смрзавати, шрошиће толико пара - а знам да их баш немаће много - и што све за оно пар минути виђења (...). Желео бих, мајко, да ишћо јар ойравиш зуде, да саишјеш седи зимски кауџи и - ишћо је најјавније - да се не нервираш толико за мене. Шћедитће у односу на мене, јер нистће ви криви ишћо сам ја овде”.

После изласка из затвора, у јесен 1947, уписао се на Хемијску групу Природно-математичког факултета исте године. Како се уписао с карактеристиком да је осуђиван као непријатељ нових власти? Имао је среће. Априла месеца те године усвојен је први Петогодишњи план развитка народне привреде (1947-1951). За реализовање постављених преамбициозних задатака у Плану био је потребан огроман број стручњака. Предвиђало се да се у периоду 1947-1951. број стручњака с факултетском спремом повећа за око 24.000. Требало је да универзитети постану „фабрике” за стварање „нове интелигенције”. Да би се обезбедио висококвалификовани кадар у школској 1947/48. извршен је први пут „плански упис” студената. Требало је уписати све матуранте који су 1946/47. завршили средњу школу, као и све матуранте који су је завршили ранијих година а нису до тада уписани на Универзитет. Од 4.919 ученика који су матурирали 1946/47. на Универзитет се уписало 4.722 или 96 %. Тако је 1947/48. на Универзитету било око 25.000 студената. У то време на Хемијском институту радила су четири професора и два асистента са преко 250 студената:

Професори:

Миливоје Лозанић (1878-1963) - предавао неорганску и органску хемију

Вукић Мићовић (1896-1981) - предавао метале, стереохемију, ароматична једињења и хетероцикличну хемију

Ђорђе Стефановић (1904-1988) - предавао биохемију

Светозар Јовановић (1895-1951) - предавао аналитичку хемију, термохемију, електрохемију и технологију

Асистенти:

Миленко Ђелап и Ксенија Сирогановић

Поред хемијских предмета предавали су:

Јован Карамата и Никола Салтиков - математика

Сретен Шљивић - физика

Павле Савић - атомистика и физичка хемија

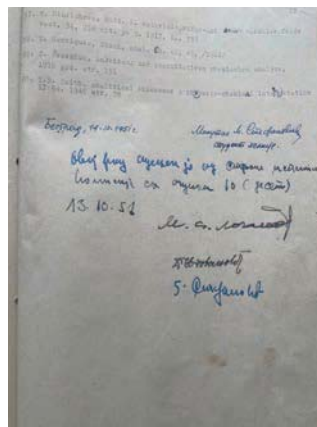
Драгољуб Јовановић - физичка хемија

Стојан Павловић - минералогја.

Милутин Стефановић је дипломирао за четири године. Дипломски рад „Одређивање сумпора у органским супстанцама електрооксидацијом” одбранио је октобра 1951. Комисија у саставу Миливоје Лозанић, Светозар Јовановић и Ђорђе Стефановић оценила је рад оценом 10 (Слика 8). Као одличан студент, после дипло-

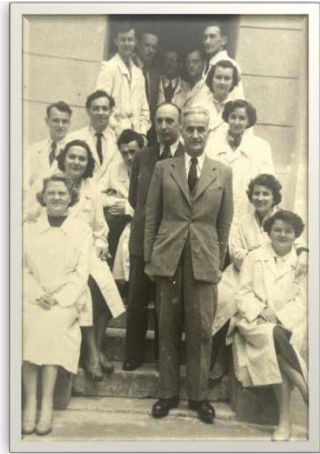
мирања крајем 1951. постављен је за професора средње школе додељеног на рад Катедри хемије Природно-математичког факултета. Под руководством Ђорђа Стефановића одмах је започео рад на докторској тези. Вршио је синтезу ароматичних β-аминокиселина и α,β-диаминокиселина. После три године дао је нову методу за добијање β-аминокиселина. Овом методом синтетизовао је читав низ деривата ових киселина.

Пре одбране тезе, са Ђ. Стефановићем, објавио је три рада (*Analitica Chimica Acta*, 1952, *Journal of Organic Chemistry*, 1952 и 1953). Тезу је бранио 16. јула 1954. пред Комисијом коју су сачињавали: председник Миливоје Лозанић и чланови Вукић Мићовић, Павле Савић, Ђорђе Стефановић и Панта Тутунџић. Тезу, написану на 103 странице, посветио је родитељима и брату „у знак љубави, поштовања и захвалности”. Следеће године, октобра 1955, изабран је за асистента при Катедри хемије ПМФ-а. Реферат о његовом избору написали су В. Мићовић и Ђ. Стефановић 31. маја 1955, закључивши да М. Стефановић „има много веће квалификације него што су потребне за звање асистента.” Поред три објављена рада навео је да говори француски, енглески и немачки а служи се италијанским језиком. Као асистент Милутин Стефановић радио је само две године (слика 9).



Слика 8. Оцена Стефановићевог дипломског рада, 1951. године

Већ новембра 1957. године изабран је за доцента за предмет Хемија на Катедри хемије Природно-математичког факултета. Јуна 1962. поново је изабран за доцента. За ванредног професора изабран је 1964. године за предмет Хемија природних производа (Биохемија) при Катедри хемије ПМФ-а. Поднео је 20 научних радова, три стручна рада и два рукописа уџбеника предата у штампу. У исто звање поново је изабран после пет година, марта 1969. године. На крају реферата за избор комисија је нагласила да „има све квалификације да буде изабран у више звање, тј. редовног професора, али према одредбама садашњег Статута потребна је једна реизборност за више звање”. Следеће године, 1970, изабран је за редовног професора. Поднео је 40 научних радова и седам стручних радова. За дописног члана Српске академије наука и уметности изабран је 1968. године, а за редовног 1974. године.

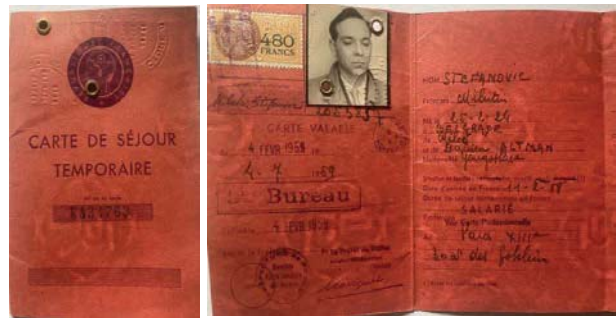


Слика 9. Професори и асистенти 50-их година 20. века (Вукић Мишовић и Ђорђе Стефановић у средини, Ксенија Сиротановић, Александра Стојиљковић, Петар Прекајски, Милутин Стефановић, Славко Михајловић, Драгомир Виторовић, Бора Терзић, Миленко Телап, Вилим Вајганд, Томислав Јањић, Милица Павичић, Мирјана Хранисављевић, Иванка Пејковић и Марија Армаин)

На Стефановићеву научну каријеру, пре свега на увођење нових области хемије, највише утицаја имали су први боравци у иностранству, двогодишњи у Паризу, вишемесечни у Немачкој и шестомесечни у САД. После првих објављених радова позвао га је на специјализацију Леон Велуз (Leon Velluz), члан Француске академије наука и научни директор једне од највећих фабрика органских хемијских производа „Uclaf-Roussel” (Слика 10), основане 1927. у Паризу (les Usines Chimiques des Laboratoires Français - UCLAF), која се бавила истраживањем, синтезом и фабрикацијом антибиотика, стероида, хормона, гликозида, нуклеинских киселина и других производа. У Француској је боравио две године (1958-1960) (Слика 11), радећи на синтезама сложених органских производа, првенствено стероида и алкалоида и на њиховим структурним модификацијама. Из ове сарадње, поред неколико радова, произишло је пет патената.



Слика 10. UCLAF - Roussel, Les Usines Chimiques des Laboratoires Français



Слика 11. Дозвола за приврмени боравак у Француској

По повратку у Београд стечено знање о стероидима и алкалоидима пренео је у наставу и научни рад, односно основао је нову област хемије, хемију стероида, која данас представља једну од најзначајнијих области хемије. Године 1961. Хемијски институт пресељен је у нову зграду, где је М. Стефановић уредио модерну лабораторију и окупио бројне сараднике (Слике 12 и 13).

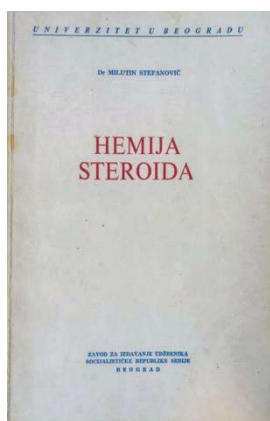


Слика 12 и 13. Милутин Стефановић са сарадницима

Године 1963/1964, (од октобра 1963. до јануара 1964) боравио је у Хемијском институту Техничке велике школе у Брауншвајгу (Слика 14), по програму размене универзитетских професора. Неко време провео је и на другим универзитетима. По повратку у земљу наставио је да ради у области стероида, посебно на микробиолошкој трансформацији синтетизованих стероида, и почео је да ради и у области фитохемије. Шездесетих година објавио је два уџбеника, *Хемију природних производа* са Ђ. Стефановићем и Б. Грујић (он је обрадио терпеноиде, стероиде, хормоне, витамине, срчане гликозиде и сапонине, антоцијане и антибиотике) и *Хемију стероида* (Слика 15). Уџбеник *Хемија стероида*, делом монографског карактера, обухватио је све што је у области стероида урађено до 1962. године не само у теоријском, већ и у практичном погледу. Служио је генерацијама студената, дипломцима, магистрантима и докторандима као незаобилазна литература за рад са стероидима.



Слика 14. Хемијски институт Техничке велике школе у Брауншвајгу



Слика 15. Насловна страна уџбеника *Хемија стероида*, аутора М. Стефановића (1966)

Године 1969. боравио је шест месеци у Сједињеним америчким државама, на основу размене научних радника између Савета југословенских академија и Националне академије САД. За ово путовање дуго се припремао. Крајем 1966. године пријавио се на конкурс Фулбрајтове комисије. Од Фулбрајтове комисије добио је позитиван одговор, али је пут реализовао тек две године касније. Године 1967. у Америци је боравио Михаило Михаиловић (Слика 16) и Хемијски институт није могао истовремено да остане без два значајна члана. Ово одгањање било је корисно. У току једногодишњег боравка у Америци М. Михаиловић је обишао најпознатије америчке универзитете и сreo се с већим бројем познатих научника. О својим запажањима, о функционисању наставног и научног рада у САД, детаљно је обавештавао М. Стефановића и предлагао му неколико универзитета које треба посетити и неколико професора с којима би било интересантно сарађивати. Од краја фебруара 1968. Стефановић је размењивао писма с познатим хемичарем Гајсманом (Theodore A. Geissman) из Лос Анђелеса о истраживањима која је желео да уради у његовим лабораторијама. У програму који је припремио пре пута, написао је да ће, поред Гајсмана, посетити и следеће научнике: Prof. Dr Hans Muxfeldt, Department of Chemistry, Cornell University, Ithaca, N.Y; Prof. Dr Eugene von Tاملen, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Wisconsin, Madison; Prof. Dr Saul

Winstain, Department of Chemistry, University of California at Los Angeles, California; Prof. Dr William Summer Johnson, Stanford University, Stanford, California. У САД је боравио шест месеци, од марта до септембра 1969. године (Слика 17). Ипак, највећи део времена сарађивао је с Гајсманом. Радови које је објавио за време боравка у САД односе се на изоловање и одређивање структура производа добијених из биљне врсте *Simaroubaceae*. На основу анализа предложене су одговарајуће конфигурације и конформације добијених алкалоида. Ови радови цитирани су у *Annual Reports on the Progress of Chemistry* за 1970. годину, у коме се наводе значајна достигнућа у свету. Одржао је неколико семинара и предавања и учествовао на више научних скупова.



Слика 16. Михаило Михаиловић (1924-1998)



Слика 17. М. Стефановић у Лос Анђелесу (1969)

По повратку у земљу наставио је фитохемијска поручавања домаће флоре,¹ што представља другу нову област коју је увео код нас. Већ почетком седамдесетих води пројекат под називом „Таксономска проучавања флоре у СР Србији”. Из домаћих биљних врста изоловао је и окарактерисао велики број нових једињења сложених структура. Једно од најважнијих открића јесте изоловање и хемија артемизинина изолованог из биљке *Artemisia annua L.*, убрале у околини Београда.

¹ Јуна 1970. године обратио се Институту за лековита биља и Катедри за ботанику Биолошког факултета распитујући се за поједине биљне врсте. Навео је да је прегледом таксономске литературе нашао које су фамилије биљака у хемијском погледу слабо или никако обрађиване и распитивао се како их може набавити.

Седамдесетих и осамдесетих година боравио је на више иностраних универзитета, али не више као млад хемичар жељан нових сазнања и искустава, већ је као зрео научник држао предавања о својим истраживањима домаће флоре и рада на синтези кортикостероида (Слика 18). Тако је 1979. боравио шест недеља у САД и одржао на америчким универзитетима предавања о својим истраживањима. Године 1985, за време двонедељног боравка у Кини, одржао је неколико предавања на Институту за органску хемију Кинеске академије наука у Шангају.



Слика 18. Пасош Милутина Стефановића

Већ шездесетих година учествовао је на иностраним конгресима и симпозијумима са рефератима: IV Symposium on the Chemistry of Natural Products, Stockholm, јуна 1966. године и V Symposium on the Chemistry of Natural Products, London, јула 1968. године. Учествовао је активно на већем броју конгреса из области хемије у иностранству: Лондон, Бостон, Лос Анђелес, Рига, Париз, Цирих и др. Учествовао је и на скоро свим домаћим манифестацијама те врсте. Био је председник Научног одбора IV југословенског симпозијума о органској хемији одржаног у Српској академији наука и уметности од 1. до 4. јуна 1987. године и члан националног комитета на ESOC-6 (Sixth European Symposium on Organic Chemistry) одржаног у Сава Центру у Београду од 10. до 15. септембра 1989. године.

Објавио је 130 научних радова из области хемије бисамида, хемије и биохемије стероида и фитохемијског проучавања домаће флоре. Научне радове објављивао је у светским часописима и монографијама: *Journal of Organic Chemistry*, *Tetrahedron*, *Phytochemistry*, *Helvetica Chimica Acta*, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, *Steroid Reaction Mechanisms*, *Reagents for Organic Synthesis*, *Organic Reactions*, *Annual Reports* итд.

Под руководством М. Стефановића урађено је преко 20 докторских и 40 магистарских теза и преко 200 дипломских радова. На овај начин Милутин Стефановић је створио јединствену школу из ове области, не само на Београдском универзитету него и у целој бившој Југославији. Велики број хемичара који је магистрирао или докторирао код М. Стефановића наставио је универзитетску каријеру.

Основна истраживања вршио је кроз три институције: Хемијски факултет, ИХТМ и САНУ. Законом из 1960. предвиђено је оснивање научних института како би се наука одвојила од универзитета и факултети претворили у образовно-педагошке институције. Године 1961. основан је Институт за хемију, технологију и металургију (ИХТМ), чији је саоснивач био ПМФ. У оснивању ИХТМ-а учествовали су Вукић Мишовић, Ђорђе Стефановић, Михаило Михаиловић, Милутин Стефановић и Драгомир Виторовић. По оснивању ИХТМ-а основано је Одељење за органску хемију (касније Центар за хемију). У оквиру Одељења за органску синтезу формирао је микробиолошку лабораторију за проучавање дејства микроорганизама на органска једињења, посебно на стероиде. Недавно је на згради ИХТМ израђен огроман мурал с ликовима Млутина Стефановића, Пауле Путанов и Павла Савића (Слика 19).



Слика 19. Мурал на згради ИХТМ (М. Стефановић, П. Путанов и П. Савић)

Стефановић је један од првих који је сарађивао с домаћом индустријом. Са Фармацеутско-хемијском индустријом „Галеника“, сарађивао је годинама, углавном преко ИХТМ-а (Слика 20). Синтетизовао је читав низ стероидних хормона хемијским и микробиолошким реакцијама. Полазио је од домаћих сировина, пре свега холестерола и жучних киселина.

Добитник је бројних одликовања: Октобарска награда града Београда (1966), Орден рада са црвеном заставом (1981), Плакета града Београда (1985), Орден заслуга за народ са златном звездом (1988), Плакета поводом 40-годишњице Природно-математичког факултета Београдског универзитета, Заслужни члан Српског хемијског друштва (1981), Медаља и повеља Српског хемијског друштва за трајан научни допринос у хемији (1990), Почасни члан Српског хемијског друштва (1992), Јубиларна медаља Српског хемијског друштва у знак захвалности за дугогодишње прегалаштво у Друштву и изузетан допринос у његовом развоју (1997).

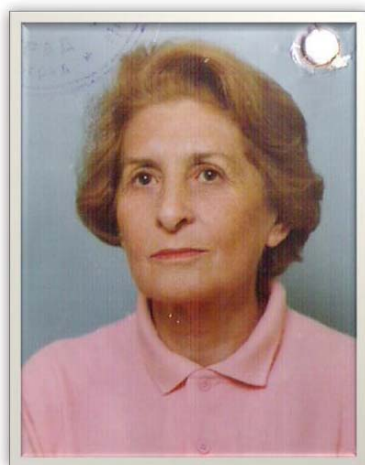


Слика 20. Милутин Стефановић са колегама из Галенике

М. Стефановић обављао је бројне друштвене и стручне активности. Био је председник Савета Природно-математичког факултета, управник Хемијског института ПМФ-а, управник Одељења за органску хемију и биохемију (или органску синтезу) ИХТМ, шеф Катедре за органску хемију Одсека за хемијске и физичкохемијске науке, члан жирија за Октобарску награду града Београда, члан Републичке комисије за научни рад, члан Републичке комисије за научна звања, члан Научног већа ИХТМ, члан управе СХД-а, члан Редакционог савета Гласника Хемијског друштва



Слика 21. М. Стефановић у познијим годинама



Слика 22. Загорка Зубер (1926-2001)



Слика 23. М. Стефановић и супруга у дружењу са пријатељима (са В. Мићовићем)

Београд, члан Одбора за хемијске науке САНУ, делегат Одсека у научно-наставном већу Ректората БУ.

Радни однос престао му је 1989. године, када је напунио 65 година живота, али је наставио да се бави научним истраживањем кроз пројекте САНУ све до 2004. године (слика 21). Преминуо је у Београду 7. маја 2009. године.

Са Загорком Зубер (Слике 22 и 23) Милутин Стефановић венчао се маја 1956. године. Загорка Зубер (1926-2001) рођена је у Београду где је завршила гимназију и Медицински факултет, специјализацију интерне медицине, магистарске студије из кардиологије. Радила је као кардиолог у Дому здравља у Београду, и у Општој болници у Земуну. Имали су двоје деце: Александру (1957-2011), лекара, и Ђорђа (1959).

Abstract

THE SIGNIFICANCE OF MILUTIN STEFANOVIĆ FOR CHEMISTRY IN SERBIA (1924 – 2009)

Snežana BOJOVIĆ, University of Belgrade - Faculty of Chemistry

Milutin Stefanović (1924-2009) was one of the most significant Serbian chemists of the second half of the 20th century, the founder of two new fields of chemistry in our country: steroid chemistry and phytochemistry. This text was created based on a lecture held at the Serbian Academy of Sciences and Arts on the occasion of the 100th anniversary of the birth of Academician Milutin Stefanović.

Keywords: Milutin Stefanović, natural products chemistry, steroids, phytochemistry, founding of ICTM



Живорад ЧЕКОВИЋ

Универзитет у Београду - Хемијски факултет, Српска академија наука и уметности

Е-пошта: zivoradcek@sbb.rs

МЕМОРИЈАЛНИ СКУП ПОСВЕЋЕН СТОГОДИШЊИЦИ РОЂЕЊА АКАДЕМИКА МИЛУТИНА СТЕФАНОВИЋА

ИЗВОД

Милутин Стефановић (1924-2009) био је један од најзнаменитијих научника у Србији у другој половини 20. века, периоду када су се појављивале и развијале нове области модерне хемије. Поставио је темеље хемије природних производа, како у настави тако и у науци на Универзитету у Београду. У тексту је приказано предавање одржано у Српској академији наука и уметности поводом обележавања 100 година од рођења академика Милутина Стефановића.

Кључне речи: Милутиин Стефановић, хемија природних производа, хемија стероида, фармацеутичка индустрија, оснивање ИХТМ

Милутин Стефановић, чију стогодишњицу рођења данас обележавамо био је један међу најзнаменитијим научницима у Србији у другој половини двадесетог века, периоду када су се појављивале и развијале нове области савремене хемије, а међу њима и хемија природних производа, чије темеље је Стефановић поставио како у настави тако и у науци на Београдском универзитету.

Милутин Стефановић је био један од петнаестак питомаца којег је Вукић Мићовић одабрао за своју нову савремену „хемијску школу”. После Другог светског рата Мићовић је био једини професор који је могао обновити хемијску наставу и науку на Филозофском факултету Универзитета у Београду и стварати услове за бржи развој ове природне науке, која се тада у свету веома брзо развијала, како с аспекта развоја фундаменталних принципа о структури супстанце тако и широких примена у индустрији и свакодневном животу. Сматрао је да су школовани кадрови најбитнији за систематичан развој једне науке, а нарочито за њене примене. Оваквом Мићовићевом концепту развоја хемије у Србији, одмах после рата, придружио се и професор Ђорђе Стефановић и заједнички су се прихватили једног грандиозног подухвата, решавање простора за будући развој хемије у Србији и обезбеђивање кадрова за унапређење наставе хемије, хемијских истраживања и развој хемијске индустрије. Од првих послератних генерација хемичара они су пажљиво одабирали најбоље студенте, које су после завршетка студија усмеравали у различите области хемије. Међу тих петнаестак младих хемичара био је и Милутин Стефановић, који је са закашњењем уписао студије хемије, јер су га нове власти после рата кажњавале што је за време рата морао да ради да би помагао породици. Затворска казна, од годи-

ну и по дана успорила је његов улазак на Универзитет и почетак студија али је казна и те како подстакла његове младалачке амбиције које је касније испољио током студија. Имао је велико интересовање за студије хемије што су његови професори приметили. Мићовић га је пратио током студија и као декан ПМФ омогућио му, као одличном студенту, да се одмах после дипломирања, запосли у Хемијском институту као професор средње школе, додељен на рад Катедри за хемију ПМФ што му је касније обезбедило академску каријеру.

Ни после успешно урађене и одбрањене докторске тезе из области органске хемије није био задовољан својим знањем и постигнутим резултатима. Његова проницљивост и немиран стваралачки дух подстицали су га на веће изазове, на пут у непознато, неистражено, а за њега је то била органска хемија природних производа. Све до половине двадесетог века на Катедри за хемију изучавала се хемија природних производа али искључиво неорганских једињења. Милутин Стефановић је први почео да се бави изучавањем природних производа органског порекла. Пошто крајем педесетих година прошлог века на Катедри за хемију није било предзнања и искуства у области органске хемије природних производа он се определио за наставак истраживачког рада код академика Леона Велуза са Универзитета у Паризу који се бавио хемијом природних производа, изоловањем и хемијским трансформацијама стероидних хормона, алкалоида, антибиотика и других органских природних производа од значаја за фармацеутску индустрију. Професор Велуз је интензивно сарађивао са познатом француском фармацеутском компанијом Расел-Уклаф па су нека од једињења које је Стефановић изоловао из природних материјала или хемијски модификовао, патентом заштићена и била примењена у фармацеутској индустрији, што је Стефановићу било велико охрабрење за наставак истраживања у овој области. У то време најинтересантнија и најважнија класа природних производа били су стероиди који су већ налазили широке примене у фармацеутској индустрији. Та знања и искуства која је Стефановић стекао на Универзитету у Паризу била су драгоцене за развој хемије природних производа на Катедри за хемију тадашњег ПМФ Универзитета у Београду. Из научних истраживања које је Стефановић извршио у Паризу описано је и заштићено 6 патената.

Стефановић се бавио изоловањем органских једињења из природних производа, затим пречишћавањем и одређивањем структуре тих једињења, изучавањем њихове реактивности и хемијских

својстава, и испитивањем биолошке и фармаколошке активности изолованих природних једињења. Посебно је значајно да је Стефановић имао научнички осећај да одабере и проучава оне природне производе који могу наћи примене у фармацеутској индустрији. Искуство и знање које је стекао у Паризу у Велузовој академској лабораторији и у лабораторијама компаније Расел-Уклаф била су драгоцен научни пелцер који је Стефановић донео у Београд. Настојао је да такву хемију природних производа, а посебно стероидну хемију, уведе у редовну наставу студентима хемије и да створи услове за систематична савремена научна истраживања ове класе природних производа. Стефановић се није задовољавао бављењем само академском науком већ је, по угледу на познате универзитетске лабораторије, почео да сарађује са фармацеутском и хемијском индустријом. Сматрао је да научни резултати остварени у лабораторијама имају свој пуни смисао само ако нађу примене у свакодневном животу. Тако је Стефановић окупио групу студената и сарадника из фармацеутске индустрије Галеника, заинтересованих за органске природне производе, а нарочито за стероидна једињења, и са њима почео примењена истраживања у стероидној хемији која су била примењивана у лабораторијама и погонима Галенике. У сарадњи са Галеником извршио је и синтезу кортизона из жучних киселина, које су изоловане из домаћих сировина. Тако је развијен и поступак за синтезу естрадиол-бензоата, затим деривата етинил-естрадиола које је Галеника лабораторијски производила. Ово су били први лабораторијски поступци који су репродуковани и у лабораторијама фармацеутске индустрије.

Лабораторије професора Стефановића у којима се бавило научно-истраживачким радом у области хемије природних производа постале су веома привлачне за бројне младе хемичаре, технологе и фармацеуте из тадашње државе. Многи од њих су своје магистарске и докторске тезе радили и бранили из ове области хемије у школи и лабораторијама Милутина Стефановића. Тако су се знања о стероидима и другим природним производима, из ових лабораторија, ширила и преносила по целој земљи, од Новог Сада, Загреба, Ниша, до Бања Луке и других универзитетских центара. Проницљивост М. Стефановића огледала се још и у бројним извршеним хемијским трансформацијама стероидних молекула и разних сесквитерпенских једињења. Међу најзначајнијим су оксидативне трансформације, при којима се врши фрагментација угљеникових веза и настају секо-стероидни молекули, које је извршио заједно са Михаиловићем и Гашићем. Затим је хидрогенизацијом 17-кето-6-хетероарилден-стероидних једињења добио разне нове стероидне молекуле који садрже хетероцикличне прстенове, практично синтетизовао је нове стероидне алкалоиде. Бавио се још микробиолошким хидроксилацијама разних стероидних молекула. Из разних биљних врста изоловао је бројне сесквитерпенске лактоне, одређивао је њихове структуре и вршио бројне хемијске трансформације ових једињења.

Хемију органских природних производа, којој се рано посветио, настојао је да постави на здраве темеље, како у научним истраживањима, тако и у подизању

млађих научних кадрова, обезбеђивању научне литературе (уџбеници, научни часописи, практикуми) и наравно организовању и опремању институција које би се тиме бавиле. Да би остварио своје идеје желео је да види како су научна истраживања организована на познатим светским универзитетима и зато се определио да своје знање и искуство допуни искуством са неких познатих универзитета као што су Техничка велика школа у Брауншвајгу (Немачка), универзитети у Лос Анђелесу и Корнелију (САД). Том приликом посећивао је и прикупљао знање и искуство из фитохемијских истраживања, а њихову реализацију започиње у својим лабораторијама. Искуство и знање из хемије природних производа, које је тамо стицао, одмах је, по повратку у Београд, применио и у Хемијском институту ПМФ.

Као млад наставник први је почео да држи специјална предавања из хемије природних производа са посебним нагласком на Хемију стероидних једињења. Да би што брже и систематичније овладали овом новом облашћу хемије природних производа Стефановић је написао уџбеник *Хемија σтероида*. Затим, он је и коаутор уџбеника *Хемија природних производа*, предмета који је предавао заједно са Ђорђе Стефановићем и Бојаном Грујић. Поред тога превео је и уџбеник *σтереохемија* и још неколико текстова из органске хемије који нису званично публиковани и служили су само за унутрашњу употребу студената хемије.

Када говоримо о стваралаштву и научном доприносу академика М. Стефановића значајно је још навести његов допринос у оснивању, организовању, опремању и систематизацији институција које се баве научним истраживањима у области органске хемије и хемије природних производа. Он се свесрдно залагао за оснивање Института за хемију, технологију и металургију (ИХТМ). Крајем педесетих година прошлог века Хемијски институт при Српској академији наука практично је био доведен пред гашење. Тада се осећала велика потреба за једном јачом научном институцијом за истраживања у хемијским наукама, а за завршетком зграде Хемијског института ПМФ на Студентском тргу створени су услови за оснивање научног института који би се бавио како фундаменталним тако и развојним и примењеним научним истраживањима у разним актуелним областима хемије, а нарочито у отварању нових научних дисциплина које код нас нису још биле развијене. Тако је Милутин Стефановић заједно са професорима, В. Мићовићем, Ђ. Стефановићем, М. Михаиловићем, Д. Виторовићем и П. Џацићем поднео елаборат за оснивање ИХТМ који је добио простор у новој згради Факултета и у којој се и данас налази. Милутин Стефановић не само да је био међу оснивачима ИХТМ-а већ је био и руководилац Одељења које се бавило органском хемијом и хемијом природних производа. Тако је Стефановић значајно допринео да се од скоро празних лабораторија Институт опреми најсавременијом опремом за модерна научна истраживања и да се одшкољује научни кадар који ће касније осавременили научна истраживања не само на Хемијском институту и факултету већ и у целој држави којој смо тада припадали.

Широк је опус научног стваралаштва и интересовања Милутина Стефановића. Његов креативан али и немиран дух, током целе његове научничке делатности, подстицали су га да трага неким новим путевима и новим научним областима, да тражи и открива нове природне молекулске структуре, да упозна њихове биолошке особине и да сагледа могућност њихове примене. У свим тим разноврсним научним подухватима, због превелике ангажованости и немирног духа, често није био довољно систематичан, недостајала му је истраживачка упорност, па због тога није довршио нека значајна остварења која су му била на дохват руке. Такав је био академик Стефановић, боем у науци, а боем и у животу. Памтимо га по његовим хемијским авантурама, новим научним областима, новим стероидним молекулама, по књигама које је написао, а и онима које је лако започињао а тешко завршавао, памтимо га као једног од оснивача ИХТМ и директора Одељења за органску хемију које је било лабораторијски инкубатор великом броју младих хемичара, у коме су изучавали Стефановићеву школу стероидне хемије, сесквитерпена и хемије природних производа. Биљке које је Стефановић тада изучавао и гајио, и чије производе је систематски испитивао, још увек се развијају на Хемијском факултету, а њихове природне производе проучавају нови нараштаји хемичара. Сада мирно можемо рећи Милутине Стефановићу „имао си се рашта и родити”.

Abstract

MEMORIAL EVENT DEDICATED TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN MILUTIN STEFANOVIĆ

Živorad ČEKOVIĆ, University of Belgrade – Faculty of Chemistry, Serbian Academy of Sciences and Arts

Milutin Stefanović (1924-2009) was one of the most prominent scientists in Serbia in the second half of the 20th century, a period when new fields of modern chemistry were emerging and developing. He laid the foundations of natural products chemistry, both in teaching and in scientific research at the University of Belgrade. The text presents a lecture held at the Serbian Academy of Sciences and Arts on the occasion of the 100th anniversary of the birth of Academician Milutin Stefanović.

Keywords: Milutin Stefanović, natural products chemistry, steroid chemistry, pharmaceutical industry, founding of ICTM



Влатка ВАЈС

Универзитет у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију, Институт од националног значаја за Републику Србију

Е-пошта: vvajs@chem.bg.ac.rs

САВРЕМЕНА ФИТОХЕМИЈСКА ИСТРАЖИВАЊА НАШЕ ФЛОРЕ¹

ИЗВОД

Приказан је сажет преглед фитохемијских испитивања дивље-растуће (спонтане) флоре Србије под руководством професора Милутина Стефановића у периоду од приближно две деценије (почевши од 1970. године) на Хемијском институту Природно-математичког факултета Универзитета у Београду (данашњем Хемијском факултету) и Одељењу за органску синтезу Института за хемију, технологију и металургију у Београду (данашњем Центру за хемију/ИХТМ). За почетак фитохемијских истраживања код нас значајна је 1969. година када је завршено опремање Лабораторије за инструменталну анализу најмодернијим аналитичким инструментима, као што су ¹H NMR, MS, UV/Vis и IR спектрометри и гасни хроматографи који су неопходни за модерна фитохемијска истраживања.

Године 1970. професор М. Стефановић, заједно са др Д. Јеремићем, управником новоосноване лабораторије, започиње фитохемијска истраживања рода *Artemisia* из велике фамилије Asteraceae. У даљем раду, до почетка 1990^{их}, ова истраживања су се ограничила углавном на ту фамилију и на неколико представника из друге велике фамилије – Ariaceae. Истражено је укупно двадесетак биљних врста и из њих је изоловано и окарактерисано применом најмодернијих спектроскопских метода преко 100 једињења, углавном сесквитерпенских лактона, флавоноида и кумарина, од којих је већина била по први пут изолована. Најзначајније је свакако било откриће антималярике, сесквитерпенског лактона артемизинина из *Artemisia annua* које је посебно приказано у овом тексту.

Кључне речи: фитохемија, Asteraceae, Ariaceae, антималярик, артемизинин

¹ Рад је написан на основу предавања које је одржано у САНУ у Београду 27. новембра 2024. године поводом обележавања 100 година од рођења академика Милутина Стефановића

УВОД

Фитохемија се бави изучавањем секундарних метаболита који настају у биљкама. То су молекули релативно малих молекулских тежина (мањих од 1000 Daltona) и врло разноврсних структура (Слика 1). Биљке синтетишу ова једињења из много разлога, укључујући сопствену заштиту против напада биљоједа и биљних болести. Мирис биљке који потиче од испарљивих етарских уља која садрже секундарне метаболите - атрактанте привлачи инсекте опрашиваче. Многе биљке луче и хемијска једињења који инхибиторно или стимулативно делују на друге биљке. Ова појава се означава као алелопатија. Међусобни односи између биљних врста успостављају се путем специфичних хемијских супстанци које биљке синтетишу и излучују у околину. Сматра се да су управо секундарни метаболити представљали адаптацију биљне врсте на различите еколошке факторе и да су управо они омогућили опстанак врсти. Ови природни производи имају примарно еколошке функције.



Слика 1. Примери разних класа секундарних метаболита биљака

Секундарни метаболити биљака могу испољити лековито и токсично дејство код људи и животиња. Лечење биљем има дугу традицију у народној медицини, и све до почетка 20. века, када је почела да се развија синтетичка органска хемија, биљке су биле главни извор лекова. На основу података Светске здравствене организације лековитим биљем се и данас лечи око 80 % човечанства.

Поред тога, секундарни метаболити су од значаја и за хемотаксономију, релативно нову грану ботанике која обухвата класификацију биљака на основу њиховог хемијског састава.

ПОЧЕТАК ФИТОХЕМИЈСКИХ ИСТРАЖИВАЊА КОД НАС

За почетак фитохемије код нас значајно је оснивање *Лабораторије за инструменталну анализу* на Хемијском институту Природно-математичког факултета у Београду (данашњем Хемијском факултету) и Одељењу за органску синтезу (данас Центар за хемију) Института за хемију, технологију и металургију (ИХТМ) у другој половини 1960^{их} година. Опремање Лабораторије за

инструменталну анализу најмодернијим аналитичким инструментима, као што су ¹H NMR, MS, UV/Vis и IR спектрометри и гасни хроматографи који су неопходни за модерна фитохемијска истраживања започето је 1966, а завршено је 1969. године. Тиме је створен модеран *Центар за инструменталну анализу (ЦИА)*, познат и данас по том имену. Пуштање у рад ове нове капиталне опреме значајно је подигло општи ниво хемије код нас, а омогућено је и увођење нових области истраживања, међу којима значајно место заузима фитохемија коју су увели М. Стефановић и Д. Јеремић (Слика 2). Пре тога је М. Стефановић, који се у то време бавио синтетским и микробиолошким трансформацијама стероида, био шест месеци на студијском боравку у лабораторији водећег фитохемичара проф. Теодора Гајсмана (Theodore Geissmann) на Калифорнијском универзитету у Лос Анђелесу (UCLA), где се упознао са техникама које се користе у фитохемији. Тако је М. Стефановић још једанпут, враћајући се са студијских боравака у иностранству, уводио код нас нове области истраживања. Д. Јеремић је током 1967. године, боравио три месеца у Институту за органску хемију (ETH) у Цириху код професора В. Симона (W. Simon) ради усавршавања из области примене спектроскопских метода у хемији, пре свега NMR спектроскопије и масене спектрометрије (MS).



Проф. Милутин Стефановић Проф. Драгослав Јеремић

Слика 2. Зачетници фитохемијских истраживања код нас

Група М. Стефановића је прикупљала биљни материјал уз помоћ сарадника Ботаничке баште „Јевремовац“ из Београда, ботаничара Животе Јоксимовића, а у лабораторији М. Стефановића рађено је на изоловању чистих једињења из биљних екстраката, углавном стубном хроматографијом. Снимање спектра и идентификација ових једињења рађена је под руководством Д. Јеремића у Лабораторији за инструменталну анализу (ЦИА). Истраживања су започета хемијском анализом самониклих биљака рода *Artemisia* из велике фамилије Compositae (Asteraceae), да би касније била проширена и на другу велику фамилију Apiaceae (Umbelliferae). Тежиште је било на врстама које нису раније биле истраживане, као и на онима које припадају родовима познатим по различитим биолошким активностима.

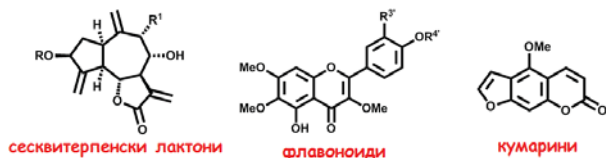
У току приближно две деценије, док су Стефановић и Јеремић били активни, истражено је више од 20 биљних врста (Слика 3) и из њих је изоловано и окарактерисано применом најмодернијих спектроскопских метода преко 100 једињења, од којих је већина била по први

- 1. Фам: Asteraceae (Syn. Compositae)**
1. Род: *Artemisia* L.
- 1.1. *Artemisia annua* L.
 - 1.2. *A. vulgaris* L.
 - 1.3. *A. absinthium* L.
 - 1.4. *A. scoparia* W. et K.
 - 1.5. *A. campestris* L.
2. Род: *Ambrosia* L.
- 2.1. *Ambrosia artemisiifolia* L.
3. Род: *Tanacetum* L.
- 3.1. *Tanacetum parthenium* L.
 - 3.2. *T. serotinum* L.
 - 3.3. *T. vulgare* L.
 - 3.4. *T. macrophyllum* Willd.
 - 3.5. *T. corymbosum* L.
4. Род: *Telekia* Baumg.
- 4.1. *Telekia speciosa* (Schreb.) Baumg.
5. Род: *Eupatorium* L.
- 5.1. *Eupatorium cannabinum* L.
6. Род: *Achillea* L.
- 6.1. *Achillea abrotanoides* Vis.
 - 6.2. *A. millefolium* subsp. *pannonica*
 - 6.3. *A. crithmifolia* W. et K.
- 2. Фам: Apiaceae (Syn. Umbelliferae)**
1. Род: *Laserpitium* L.
- 1.1. *Laserpitium siler* L.
 - 1.2. *L. marginatum* L.
 - 1.3. *L. latifolium* L.
 - 1.4. *L. alpinum* W. K.
2. Род: *Peucedanum* L.
- 2.1. *Peucedanum austriacum* (Jacq.) Koch

Слика 3. Испитиване биљне врсте од почетка 1970^{их} до краја 1980^{их}

пут изолована. Потребно је да се посебно истакне да је највећи број изолованих једињења био у кристалном облику. Сва једињења су имала коректну микроанализу, на чему је М. Стефановић посебно инсистирао. Преглед највећег дела ових резултата (око 25 научних радова до 1990их) представљен је у ревијалном раду (Milosavljević et al., 1999).

Посебна пажња ових истраживања је била посвећена сесквитерпјенским лактонијима, флавоноидима и кумаринима, једињењима која су била највише заступљена у испитиваним екстрактима (Слика 4) (Milosavljević et al., 1999).



Слика 4. Примери класа једињења која су била највише заступљена у испитиваним биљним врстама

Познато је да једињења из ових класа показују и различите биолошке активности, међу којима је и антиканцерогена активност. Како у то време у Југославији није било услова за испитивање антиканцерогене активности, Стефановић је успоставио званичну сарадњу са америчким Националним институтом за рак (National Cancer Institute, NCI) из Бетезде, Мериленд. Многа тестирана једињења су показала *in vitro* интересантне активности, али на тим прелиминарним испитивањима се стало због недостатка финансијских средстава за даља детаљнија истраживања. Нека од изолованих једињења су показала и значајне *дакћериоситијске* и *дакћерицидне* активности.

Једно од најважнијих открића М. Стефановића, Д. Јеремича и сарадника свакако је изоловање нове класе сесквитерпенских лактона *кадинанолида* из биљне врсте *Artemisia annua* L (Слика 5), међу којима је био, данас, један од најпознатијих природних производа антималярик артемизинин који је, како се касније показало, био далеко ефикаснији против маларије од

до тада примењиваних лекова, као што су, на пример, кинин и хлорокин. О значају артемизинина говори и чињеница да је Нобелова награда за физиологију или медицину додељена кинеској научници Ту Јоујоу која је такође изоловала ово једињење у Кини из исте биљке, приближно две године пошто је оно изоловано у Београду. Околности под којима је изолован артемизинин код нас и у Кини сажето су приказане у наставку овог текста.

ИЗОЛОВАЊЕ АРТЕАНУИНА А (АРТЕМИЗИНИНА) У БЕОГРАДУ



Слика 5. *Artemisia annua* L. (ћул, слатки пелин и пелин-ћул)

Према Флори СР Србије (Гајић, 1975) *A. annua* је распрострањена у југоисточној Европи и умереном појасу Азије. Налази се поред путева, пруга, на падинама насипа, њивама и баштама, и око кућа. У Србији је веома распрострањена.

Artemisia annua L., поред *A. vulgaris* L и *Ambrosia artemisiifolia* L. била је предмет докторске дисертације Абдулазиза Бехбуда из Авганистана (Behbud, 1971) (Слика 6). То је била прва, од укупно четири докторске дисертације из фитохемије, које су под руководством М. Стефановића урађене на Хемијском институту ПМФ-а.

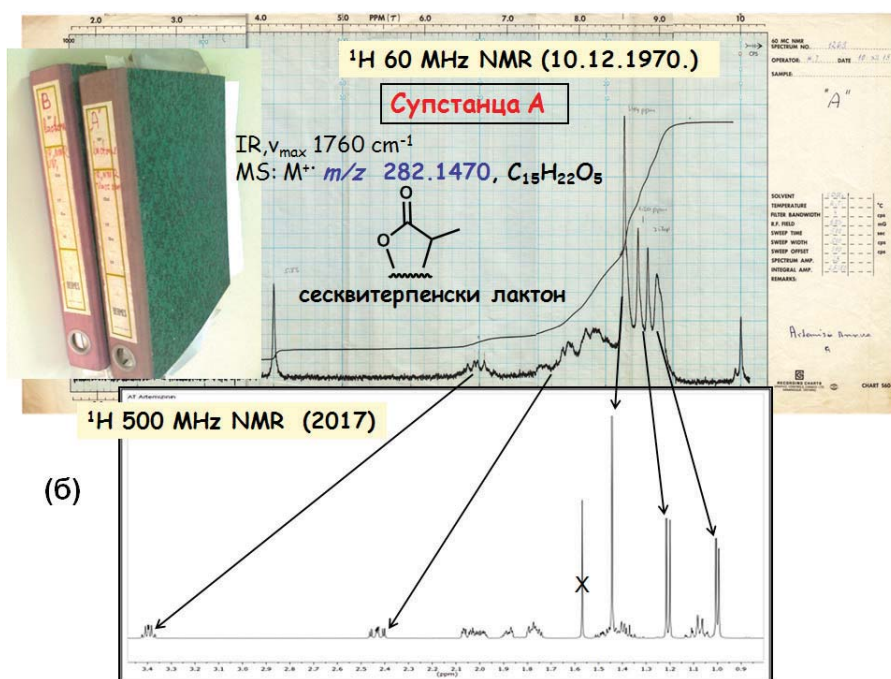


Слика 6. Прва докторска дисертација из фитохемије (Абдулазиз Бехбуд) под руководством М. Стефановића одбрањена у Београду 1971. године

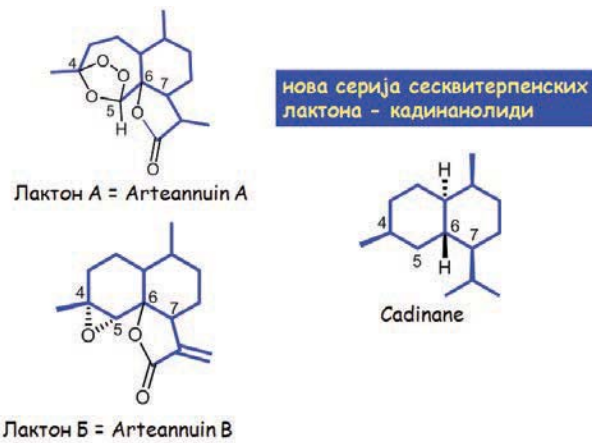
Надземни делови *A. annua* прикупљени су октобра 1970. године на левој обали Саве на Старом сајмишту где је она масовно расла. Из CHCl_3 -екстракта самлевеног биљног материјала, претходно осушеног на собној температури, изоловане су хроматографијом на колони од силика гела крајем исте године две кристалне супстанце: супстанца А и супстанца Б. Спектри ових супстанци (IR, ^1H 60 MHz NMR и MS), снимљени у Београду, приказани су у поменутој дисертацији (Behbud, 1971). За одређивање молекулских формула ових једињења кључна је била масена спектрометрија високог разлагања, којом је Д. Јеремић одредио прецизне масе молекулских јона. Супстанца А је дала молекулски јон врло слабог интензитета у масеном спектру снимљеном под стандардним условима. Прецизна маса овог једињења, измерена је у масеном спектру снимљеном под блажим условима. Молекулска тежина супстанце А

(M^+ , m/z 282,1470) одговарала је молекулској формули $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$, док је молекулска формула супстанце Б (M^+ , m/z 248,1420) била, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, што је у оба случаја указивало на класу сесквитерпена. Ове молекулске формуле, као и чињеница да су оба једињења показивала јаке лактонске карбонилне траке у IR спектрима, $\nu_{\text{C=O}}$, 1760 cm^{-1} (А) и 1780 cm^{-1} (Б), биле су у складу са структурама сесквитерпенских лактона. То је било и очекивано пошто је познато да сесквитерпенски лактони припадају главним класама секундарних метаболита фамилије Asteraceae. Међутим, детаљна анализа ^1H 60 MHz NMR спектара ових једињења показала је да она не припадају ниједној класи до тада изолованих сесквитерпенских лактона. Нарочито је била збуњујућа чињеница да лактон А садржи, поред два лактонска, још три додатна атома кисеоника чији карактер није могао да се лако одреди на основу расположивог ^1H 60 MHz NMR спектра. На жалост, у оно време није било могуће снимање ^{13}C NMR спектара у Београду, што би веома помогло у решавању овог структурног проблема. На слици 7 приказано је поређење 60 MHz NMR спектра супстанце А са NMR спектром овог једињења снимљеним много година касније (2017 год.) на 500 MHz. Предности овог другог су очигледне! Поред тога у оно време није било 2D NMR метода које се данас рутински користе за анализу NMR спектара.

Ипак, захваљујући чињеници да је на располагању било по стотинак и више милиграма изолованих супстанци, сарадници М. Стефановића су урадили неке хемијске трансформације ових једињења (кисела хидролиза, каталитичка хидрогенизација, редукција итд.) и на основу комбинације расположивих спектроскопских и хемијских доказа предложене су структуре приказане на слици 8.

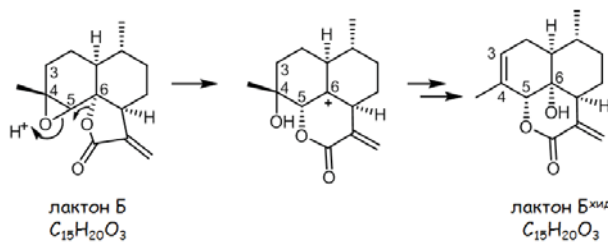


Слика 7. (а) Први ^1H (60) MHz NMR спектар супстанце А снимљен крајем 1970. године. (Овај спектар је пронађен случајно у регистратору означеном са „А” међу папирима из заоставштине проф. Јеремића); (б) Спектар исте супстанце снимљен на 500 MHz 2017. године



Слика 8. Структуре лактона А и Б претпостављене (после више од годину дана од изоловања) на основу спектра и различитих хемијских трансформација (хидролиза, хидрогенизација итд.)

За одређивање структуре лактона Б, нарочито је био значајан производ његове хидролизе (Б^{хид}) у који он квантитативно прелази под дејством киселине. Ова трансформација обухвата отварање епоксидног прстена итд. (Слика 9).



Слика 9. Кисела хидролиза лактона Б

Заједничко лактонима А и Б је угљенични скелет кадинанској типа, какав до тада није нађен код сесквитерпенских лактона. За лактон А предложена је

4,5-озонидна структура, што је такође било необично за природне производе. Лактон Б је идентификован као 4,5-епоксид. Лактон А назван је артеануин А (*arteannuin A*), а други лактон је добио име артеануин Б (*arteannuin B*). Претпостављено је да они настају озонизацијом, односно епоксидацијом, из хипотетичких прекурсора са кадинанским скелетом који садрже 4-двогубу везу. Ови могући прекурсори названи су артеануин и дихидроартеануин. Структура лактона Б је објављена 1973. год. у облику кратког саопштења (Jeremić et al., 1973). Мада у задњој реченици овог рада аутори најављују скорашње објављивање детаљнијег рада о овом лактону, то никада није учињено. Међутим, то су други учинили у Швајцарској и САД на основу узорака артеануина Б и производа његове хидролизе (Б^{хид}) које им је М. Стефановић послао. Предложена структура артеануина Б је потврђена следеће године детаљном анализом спектра овог једињења и производа његове хидролизе у Цириху (Leppard et al., 1974), као и кристалном анализом у Наглију (Њу Џерзи, САД) у фирми Hoffmann La Roche (Uskoković et al., 1974). У оба рада име М. Стефановића се помиње само у захвалницама за узорке једињења које су од њега добили.

Оба лактона су приказана на међународном симпозијуму о хемији природних производа фебруара 1972. у Њу Делхију (реферисао А. Јокић) под именима *Ozonide of dihydroarteannuin* (лактон А) и *Arteannuin epoxide* (лактон Б) (Stefanović et al., 1972; Jeremić et al., 1972) (Слика 10).

Озонидну структуру лактона А Стефановић и сарадници нису више нигде објавили. Ово једињење се само узгред помиње у једном њиховом каснијем кратком раду у којем се описује изоловање једног флавоноида из *A. annua* (Ђермановић et al., 1975), где у фусноти бр. 4 стоји да ће потпуни експериментални подаци о артеануину А бити ускоро објављени (Слика 11). Али, нажалост, то није никада учињено, што се касније показало као огромна грешка!!!

Лактон Б 221 C-66

NEW TYPE OF SESQUITERPENE LACTONES ISOLATED FROM *ARTEMISIA ANNUA* L. ARTEANNUIN EPOXIDE

M. Stefanović, A. Jokić, A. Behbud and D. Jeremić (Inst. of Chem., Fac. of Sci., Univ. of Belgrade and Inst. for Chem., Technol. and Metallurgy, Belgrade, Yugoslavia)

Tumerous sesquiterpene lactones of santanolide, guaianolide, pseudoguanolide, germacranolide, arophanolide and xanthanolide type have been isolated and their structures determined. However, from *Artemisia annua* L. (Belgrade area, Yugoslavia) we have now isolated a new ordinary type of sesquiterpene lactone-epoxide of the basic structure IV - Arteannuin - to which we ascribed the structure I, based on the following evidence.

I II III IV

The product I (mp 150-152°C) has M⁺ at m/e 240 corresponding to C₁₅H₂₀O₃. The IR (1790 cm⁻¹ C=O and 1655 cm⁻¹ epoxide O-C-O) and NMR spectra (doublet at 0.98 ppm, 3H singlet at 1.36 ppm, 3H sharp singlet at 2.9 for epoxide group, 1H sharp singlet for ethylene proton) support the structure I. On catalytic hydrogenation I gives a β -lactone II, and further hydrogenation gives III and IV are obtained from II. The structure of I is confirmed by these and some other derivatives confirm structure I.

1972

C-67 Лактон А 222

NEW TYPE OF SESQUITERPENE LACTONES ISOLATED FROM *ARTEMISIA ANNUA* L. - OZONIDE OF DIHYDRO-ARTEANNUIN

D. Jeremić, A. Jokić, A. Behbud and M. Stefanović (Inst. of Chem., Fac. of Sci., Univ. of Belgrade and Inst. for Chem., Technol. and Metallurgy, Belgrade, Yugoslavia)

The ozonide of dihydroarteannuin (Arteannuin not yet isolated, but presented with formula IV), has been obtained from purified CHCl₃ extract of *Artemisia annua* L. (Belgrade area, Yugoslavia), and its structure elucidated on following evidence.

I II III IV

I (mp 146°C) has M⁺ at m/e 382, 1470 of very relative intensity, M⁺, and the analysis, after catalytic hydrogenation, correspond to C₁₅H₂₀O₅. Fragments in mass spectrum correspond to 236 (M⁺-HCOOH), 150 (M⁺-HOOC-CH₂-), 104 (M⁺-HOOC-CH₂-O-), 78 (M⁺-HOOC-CH₂-O-CH₂-), 52 (M⁺-HOOC-CH₂-O-CH₂-O-), 26 (M⁺-HOOC-CH₂-O-CH₂-O-CH₂-). IR and NMR spectra are also in agreement with the structure I. In 60 Mc NMR spectrum (CHCl₃ solution) the singlet (3H) from 1.47 to 2.1 ppm (1H) moves from 5.8 to 6.10 ppm with J=3 Hz) support the structure I. On catalytic hydrogenation a crystalline product was obtained of the most probable structure III.

Слика 10. Апстракт са 8-ог међународног симпозијума о хемији природних производа у Њу Делхију (1972) на којима је А. Јокић приказао претпостављене структуре артеануина А и артеануина Б, изоловане из *A. annua* L.

Phytochemistry, 1975, 14, 1873

Лактон А
1975QUERCETAGETIN 6,7,3',4'-TETRAMETHYL ETHER: A NEW FLAVONOL FROM *ARTEMISIA ANNUA*

MIODRAG DJERMANOVIĆ, ALEKSANDAR JOKIĆ, SLOBODAN MLADENOVIĆ and MILUTIN STEFANOVIĆ

Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Belgrade, Belgrade and Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy, Belgrade, Yugoslavia

(Received 6 February 1975)

Key Word Index—*Artemisia annua*; Compositae; quercetagein 6,7,3',4'-tetramethyl ether.

Plant. *Artemisia annua* L., voucher No. 220-a. Faculty of Sciences, Department of Botany, Belgrade. Source. South of Belgrade. Previous work. *Artemisia* ketone and iso-*artemisia* ketone [1], *pontica* epoxide [2], arteannuin B [3], arteannuin A [4].

4. Jeremić, D., Jokić, A., Behbud, A. and Stefanović, M., presented at the 8th Int. Symp. on *Chemistry of Natural Products*, New Delhi (1972) 222; full experimental data will be published soon.

Слика 11. Рад групе М. Стефановића у којем се задњи пут помиње артеануин А

ИЗОЛОВАЊЕ АНТИМАЛАРИКА АРТЕМИЗИНИНА У КИНИ

У време када су радили на идентификацији лактона А и Б Стефановић и Јеремић нису знали да се биљка из које су они изоловани вековима користи у традиционалној кинеској медицини, углавном за лечење грозница, о чему постоје писани и археолошки трагови у Кини, наведени на Слици 12.

У другој половини 1960^{их}, приближно у време када су Стефановић и Јеремић започињали фитохемијска истраживања, НР Кина пролази кроз буран период. У земљи се догађа Културна револуција коју је организовао Мао Цедунг са циљем да се очува комунистичка идеологија чишћењем остатака капиталистичких традиционалних елемената. Истовремено, Кина учествује врло активно у Вијетнамском рату на страни својих северновијетнамских савезника. Рат се води у мочварним џунглама Вијетнама врло погодним за развој комараца (*Anopheles*), преносилаца протозое *Plasmodium falciparum*, изазивача маларије, која је

у међувремену постала резистентна на дотадашње антималярике, пре свега *хлорокин*. Маларија је представљала огроман проблем за обе заражене стране, чак и више него противничко оружје. У Кини је, на молбу северновијетнамских савезника покренут тајни Пројекат 523 са циљем проналажења новог лека против маларије. Циљ овог пројекта је био да се нађе нови лек на који изазивач маларије *P. falciparum* није отпоран. Мобилисано је више од 60 институција и преко 500 научника различитих струка широм Кине. У књигама које су објављене много касније (Jinfang, 2013; Rao, 2017) кинески аутори су детаљно приказали реализацију Пројекта 523 и откриће лека против маларије - артемизинина у Кини.

Кључну улогу у открићу овог једињења је одиграла Ту Јоујоу (Tu Youyou) из Института за кинеске лековите сировине Кинеске академије за традиционалну медицину из Пекинја, која је 1969. год. укључена у Пројекат 523 као руководилац истраживачке групе за борбу против маларије, састављене од фитохемичара, фармацеута и фармаколога (Слика 13).

Artemisia annua = Qing hao (Ћинг хао) = плаво-зелена биљка



Традиционална кинеска медицина

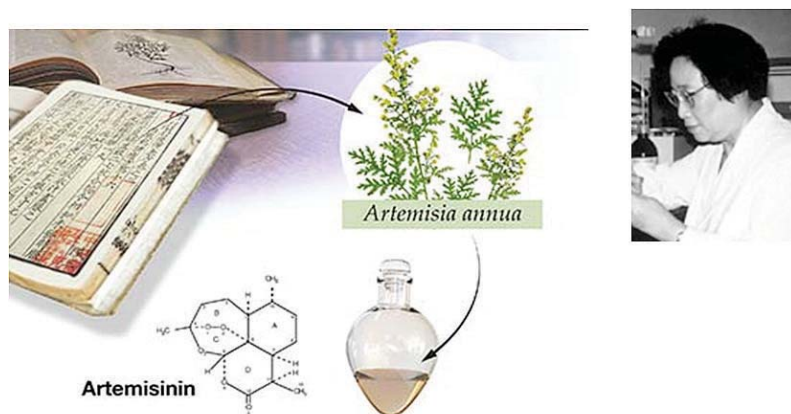
168 п.н.е. Рецепти за лечење 52 болести, споменик Мауангдиј Хан династије: против хемороида

340. Zhou Hoi Bei Ji Fang, Упутство са рецептима за ургентан (engl. emergency) третман, аутор Ђе Ханг: против грознице

1596. Ben Cao Gang Mu, Compendium Materia Medica, аутор Ли Шизен: против маларијне грознице

1798. Weng Bin Tiao Bian, Књига о грозницама

Слика 12. Примена *Artemisia annua* (кинески Qinghao) у традиционалној кинеској медицини

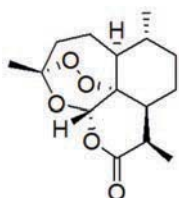


Слика 13. Ту Јоујоу из Института за кинеске лековите сировине Кинеске академије за традиционалну медицину из Пекинга је ангажована 1969. године у оквиру Пројекта 523

Истраживања је започела биљним препаратима против маларије и грозница познатим из традиционалне кинеске медицине. У првој фази испитивања разматрано је више од 2000 биљних препарата, а након тога број потенцијалних антималярика је сведен на 640. На мишевима је испитано више од 380 екстраката (из ~ 200 кинеских биљака), а најбоље се показао екстракт *Artemisia annua* L. Након више безуспешних покушаја са препаратима у облику чајева, Ту Јоујоу је 4. октобра 1971. издвојила неутралан (Et₂O) екстракт који је био 100 % ефикасан против паразита у мишевима зараженим са *Plasmodium berghei* и мајмунима зараженим са *P. cynomogi*.

Активна супстанца, у облику кристалног једињења молекулске тежине 282 Da, молекулске формуле C₁₅H₂₂O₅, Т.Т. 156 – 157 °C изолована је 1972. године. Ово једињење је названо артемизинин према латинском имену биљке или њингхао-су (*qinghao-su*), према кинеском називу, где су значи „основни елемент”. Потребно је да се истакне да је молекулска формула артемизинина (M⁺, m/z 282,1472) иста као и молекулска формула артеануина А (M⁺, m/z 282,1470) који је група М. Стефановића изоловала у Београду из исте биљне врсте крајем 1970. године !!!

Структура артемизинина одређена је у Кини 1975. године (Слика 14):



Слика 14. Структура антималярика артемизинина одређена у Кини 1975. године. Касније се показало да ендопероксидна група представља фармакофор, то јест да од ње углавном потиче биолошка активност против маларије.

У одређивању ове структуре су учествовала три института:

1. Институт за кинеске лековите сировине,

Кинеска академија за традиционалну кинеску медицину из Пекинја

2. Институт за органску хемију из Шанјаја, Кинеска академија наука

3. Институт за биофизику из Пекинја, Кинеска академија наука

Према књизи кинеских аутора (Z. Jianfang, 2013: pp.62-64) у Кини је изоловање артемизинина држано у тајности све док 1976. год. није стигла информација да је фитохемичар из Југославије (М. Стефановић, *примедба аутора*) изоловао супстанцу сличну једињењу *ћингхаосу* из друге врсте рода *Artemisia* (што није тачно, јер се радило о истој врсти, *примедба аутора*). Због тога је Национална академија кинеске традиционалне медицине препоручила Министарству здравља да се кинески резултати везани за *ћингхаосу* што пре публикују. После тога, у периоду 1977 - 1980. појавила су се четири рада о артемизинину у кинеским научним часописима. Први научни рад о артемизинину са његовим спектралним подацима, кристалном анализом и осталим физичко-хемијским константама објављен је 1977. године на једној страни (Co-Operative Research Group on Qinghaosu, 1977) (Слика 15).

Рад потписује анонимна група аутора (*Co-Operative Research Group on Qinghaosu*), што је последица Културне револуције у којој је свака индивидуалност била потискивана. Интересантно је напоменути да Кинези држе у тајности антималяричну активност артемизинина све до 1979. године, када су објавили први рад на ту тему у кинеском часопису на енглеском (Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group, 1979). Приближно две године након тога вест о проналаску новог лека против маларије се проширила светом.

На основу идентичних спектралних података јасно је да је артеануин А изолован у Београду крајем 1970. године у ствари артемизинин изолован у Кини приближно две године касније. На слици 16. приказано је поређење структура артеануина А изолованог у Београду 1970. године и артемизинина (*ћингхаосу*) изолованог у Пекингу 1972. год.

Обе предложене структуре садрже исти 4-секокадинански скелет, али се разликују по распореду атома кисеоника на фрагменту C(4)-O-C(5)-C(6). Уколико

(a) 一种新型的倍半萜内酯——青蒿素
青蒿素结构研究许可证

我们从菊科植物 *Artemisia annua* L. 中分离出的一种结晶。定名为青蒿素，是无色针状结晶，熔点 156—157°C， $[\alpha]_D^{25} = +66.3^\circ$ (C = 1.64, 氯仿)，高分辨质谱 (m/e 282.1472 M^+) 及元素分析 (C63.72%, 7.86%) 表示其分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ 。根据 X-射线数据及化学分析，证明其为一种新型的倍半萜内酯，共有左列的相对构型。

又成为原来的萜基。
青蒿素经采用 X-射线单晶衍射方法，确定了其晶体结构。

结晶学参数：空间群 $D_2 - P_{2121}$ ，晶胞参数 $a = 24.098 \text{ \AA}$ ， $b = 9.468 \text{ \AA}$ ， $c = 6.399 \text{ \AA}$ ，密度：实验 $d_s = 1.30 \text{ 克/厘米}^3$ ，计算 $d_c = 1.294 \text{ 克/厘米}^3$ ，单胞中分子数 $Z = 4$ 。

衍射强度数据是由 Philips 四圆衍射仪收集，采用石墨单色器 ($2\theta_0 = 26.6^\circ$)， $\text{CuK}\alpha$ 辐射 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)，收到了 θ 小于 58° 的全部强度数据，独立的衍射点为 810 个，可观察的衍射点 619 个。

利用符号相加法得到相角，经 t_F 公式修正，由此获得 E 图，应用傅里叶合成法作电子密度函数的逼近，获得了全部非氢原子的结构信息，确定了青蒿素的分子结构 (图 1)。

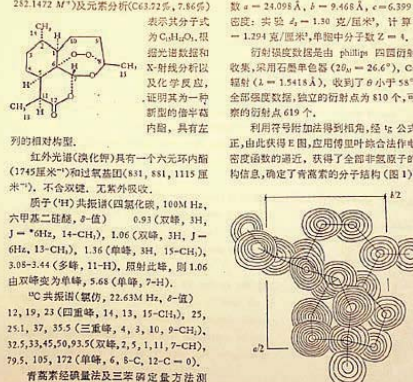


图 1 青蒿素晶体结构三轴电子密度叠合图

本文 1976 年 2 月 23 日收稿。
* 250MHz；数据，100MHz；H，仪器较小。

(6) A NOVEL TYPE OF SESQUITERPENE LACTONE - QINGHAOSU
Co-Operative Research Group On Qinghaosu
[Ke Xue Tong Bao 1977, 22, 142]

We isolated from *Artemisia annua* L. a new crystalline compound, which was given the name "Qinghaosu". It is colorless and it has the following properties: melting point 156-157°C, $[\alpha]_D^{25} = +66.3^\circ$ (c 1.64 chloroform). HRMS m/e 282.1472 (M^+) and microanalysis (C, 63.72%, H, 7.86%). From these data, we can derive the molecular formula to be $C_{15}H_{22}O_5$. Based on its spectral data, X-ray diffraction study and chemical reactivity pattern, it was shown to be a novel-type sesquiterpene lactone, having the relative structure and configuration given in the Figure. Its IR spectrum (KBr) revealed that it contains a six-member-ring lactone (1745 cm^{-1}) and peroxy group (831, 881, 1115 cm^{-1}). It does not display UV absorption due to olefinic bonds.

Proton NMR (CCl_4 , 100 MHz, $(\text{Me}_2\text{Si})_2\text{O}$ in d value): 0.93 (d, 3H, J = 6Hz, * 14- CH_3), 1.06 (d, 3H, J = 6 Hz, 13- CH_3), 1.36 (s, 3H, 15- CH_3), 3.08-3.44 (m, 11-H, irradiation on this proton causes signal at 1.06 ppm to change from doublet to singlet), 5.68 (s, 7-H).

^{13}C NMR (CHCl_3 , 22.63 MHz, d values): 12, 19, 23 (q, 14, 13, 15- CH_3), 25, 25.1, 37, 35.5 (t, 4, 3, 10, 9- CH_2), 32.5, 33, 45, 50, 93.5 (d, 2, 5, 1, 11, 7- CH), 79.5, 105, 172 (s, 6, 8-C, 12-C=O).

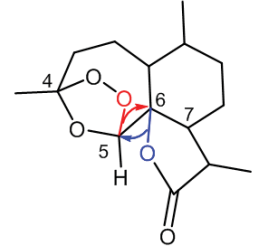
Iodometric analysis and quantitative reaction with triphenylphosphine proved that qinghaosu contained a peroxy group. When qinghaosu was hydrogenolysed with Pd/ CaCO_3 at ambient temperature and at atmospheric pressure, or treated with base, it lost its peroxy moiety. Carbonyl group in the lactone could be reduced by sodium borohydride or DIBAL-H to hemiacetal. When this hemiacetal was oxidized with chromium trioxide it reverts to the original lactone.

The structure of qinghaosu was confirmed by analysis with X-ray diffractometry. Crystallographic parameters: space group $D_2 - P_{2121}$, unit cell parameter $a = 24.098 \text{ \AA}$, $b = 9.468 \text{ \AA}$, $c = 6.399 \text{ \AA}$, density: experimental $d_s = 1.30 \text{ g/cm}^3$, calcd. $d_c = 1.294 \text{ g/cm}^3$, number of molecules in unit cell $Z = 4$.

Diffraction intensity data was collected by Philips four-circle diffractometer, using graphite monochromator ($2\theta_0 = 26.6^\circ$). $\text{CuK}\alpha$ irradiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), collected all intensity data for θ less than 58° with 810 individual diffraction point and 619 observable diffraction point. The phase was evaluated by 'symbol addition method'. It was refined using tg formula to obtain the E graph. Applying Fourier Synthesis on the electron density function, we obtained all structural information of non-hydrogen atom, and hence obtained the structure of qinghaosu (Figure 1)....

This article was received on 20 Feb 1976

Слика 15. Први рад о артемизину објављен у кинеском часопису 1977. године (а); превод истог рада на енглески (б)

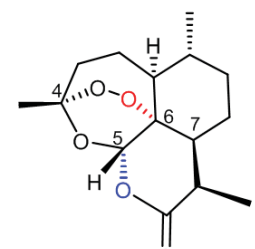


Arteannuin A
Д. Јеремиф, М. Стефановић
и сарадници

- Изолован крајем 1970.
- Предложена структура 1971.
- Приказано на конференцији 1972.

Главни докази
Хемијски, IR, ^1H NMR, HR MS, микроанализа

→



Artemisinin (Qinghaosu)
Co-op. Res. Group on Qinghaosu

- Изолован 1972.
- Идентификован 1975.
- Објављено 1977.

Главни докази
Хемијски, IR, ^1H и ^{13}C MHz NMR, HR MS, дифракција X-зрака, микроанализа

Слика 16. Поређење структура артеануина А изолованог у Београду 1970. године и артемизинина (ћингхаосу) изолованог у Пекингу 1972. године

атоми кисеоника на C-5 и C-6 у озонидној структури артеануина А међусобно замене места добија се ендопероксидна структура коју су предложили кинески аутори на основу поузданијих доказа, међу којима су и дифракција X-зрака и ^{13}C NMR, које није било могуће у то време добити у Београду.

ЕПИЛОГ

Проналазак антималярика артемизинина, једног од првих природних пероксида, изазвао је праву револуцију у лечењу маларије, о чему говори више хиљада публикација о артемизинину које су се у међувремену појавиле. На основу свега изнетог, очигледно је да је

артемизинин по први пут изолован у Београду, приближно две године пре него што је то учињено у Кини, што је мало познато у свету. Међутим, мада је објекат фитохемијских истраживања која су се одвијала приближно у исто време исти, *Artemisia annua*, две групе са различитих континената имале су различите приступе. Док су истраживања која су се одвијала у Београду била чисто фитохемијска и имала за циљ изоловање и хемијску идентификацију секундарних метаболита биљака са акцентом на нова једињења, кинески приступ је био циљано изоловање састојака са одређеном биолошком активношћу („bioactivity guided isolation”). Гледано уназад, без обзира што озонидна структура предложена у Београду није била потпуно тачна, остаје чињеница да је највећи део молекула (скелет секо-4-кадианског типа)

Д. Јеремић коректно одредио са много скромнијом аналитичком опремом у односу на ону коју су имали на располагању у Кини. Према томе, свакако је велики пропуст што ова озонидна структура није објављена ни у једном научном часопису, са изузетком извода саопштења у Њу Делхију (Jeremić et al., 1972, Слика 10). Поред тога, према истраживањима кинеских аутора које је започела Ту Јоујоу, други састојак овог екстракта, епокси лактон, артеануин Б, који су београдски аутори идентификовали и објавили, није без значаја у вези антимаљаричног дејства екстракта *A. annua*. Ово једињење, заједно са још два састојка ове биљке, артеануинском киселином и кумарином скополетином, синергистички појачава антимаљарично дејство артемизинина.

До истог закључка о одговору на питање „Ко је први изоловао артемизинин?“ дошао је и аналитичар Вилијам Бернс (William Burns) са Империјал колеџа из Лондона. У свом блогу из 2008. године (Burns, 2008) под насловом „QINGHAOSU PROJECT – Milutin Stefanović and Artemisinin” он врло детаљно описује резултате своје опсежне истраге о томе ко је први открио артемизинин. Бернс закључује да је артеануин А у ствари артемизинин и да је велика грешка што то Стефановић није публиковао, такође наводећи горе-поменути рад (Djerđmanović et al., 1975) у коме се ово једињење задњи пут помиње (Слика 17).

Бернс такође наставља даље, тврдећи је то откриће вредно Нобелове награде и да би је требало доделити Ту Јоујоу и Џоу Вејшану (Zhou Weishan) из Кине, и Милутину Стефановићу чија је група прва изоловала артемизинин у Београду (Слика 18).

Седам година касније, 2015. године, Нобелова награда за физиологију или медицину додељена је кинеској научници Ту Јоујоу, чија је група изоловала артемизинин у оквиру Пројекта 523, за њен допринос у развоју нове терапије против маларије. Нобелову награду она дели са Вилијамом Кембелом (William C. Campbell) и Сатоши Омуром (Satoshi Ōmura) којима је награда додељена за њихова открића у вези терапије инфекције изазване паразитима - ваљкастим црвима (Слика 19).

О открићу артемизинина у Београду одржано је 2016. године предавање (С. Милосављевић) на великој међународној конференцији Азијског фитохемијског друштва у Токушими (Јапан), а проширени део тог предавања је објављен у специјалном издању часописа *Natural Products Communications* (Vajs et al., 2017). Такође, у *Хемијском прегледу* недавно објављен је чланак на исту тему под насловом „Прича о артемизинину” (Djordjević et al., 2023).

Инспириран проналаском артемизинина, Богдан Шолаја, сарадник М. Стефановића, је посветио велики део свог научноистраживачког рада синтези потенцијалних антимаљарика – 1,2,4,5-тетраоксана.

По повлачењу М. Стефановића и Д. Јеремића, почетком 1990^{их}, Лабораторија за инструменталну анализу (ЦИА) потпуно преузима фитохемијска истраживања и проширује их и на флору Црне Горе и Македоније. До 2023. године испитано је 127 дивљерастућих биљних врста (из 12 фамилија) из Србије, Црне Горе и Македоније, и из њих је изоловано више стотина једињења што је представљено у прегледном раду (Djordjević, 2023). Многа од њих су показала значајне *in vitro* различите биолошке активности.

QINGHAOSU PROJECT

SA TURSDAY, MAY 3, 2008

Milutin Stefanovic and Artemisinin 青蒿素

Blog posted by William Burns, Imperial College-trained biotech writer and policy analyst.

2008

The next artemisinin reference I've found came out in 1975. In a short note submitted to the journal *Phytochemistry* on 6 February 1975 and published later that year, Stefanovic mentions a chemical he calls "arteannuin A". The note itself is, unfortunately, not about arteannuin A, but another, unrelated, chemical found in *Artemisia annua*.

But what's interesting is the reference attached to the arteannuin A, which I've scanned here. The first part cites the [New Delhi abstract](#). The second part is more tantalizing: "full experimental data will be published soon." Alas, Stefanovic never published that data. In my view, a mistake of historic proportions because of course "arteannuin A" is artemisinin.

4. Jeremić, D., Jokić, A., Benbud, A. and Stefanović, M., presented at the 8th Int. Symp. on Chemistry of Natural Products, New Delhi (1972) 222; full experimental data will be published soon.

Слика 17. Закључак В. Бернса да је артеануин А изолован у Београду у ствари артемизинин који је нешто касније изолован у Кини; на дну је копија фусноте 4 из рада приказана такође на Слици 11 (Djerđmanović et al., 1975)

QINGHAOSU PROJECT

SA T U R D A Y , M A Y 3 , 2 0 0 8

Milutin Stefanovic and Artemisinin 青蒿素

2008

Who should get the Nobel Prize?

I thought I'd wrap up today's discussion with this provocative question, which I'll discuss in more detail in later posts.

My citation would be: For their analytical work leading to the discovery of artemisinin.

Based on the record of published scientific works, two Chinese scientists should get the prize. They are: [Tu Youyou 屠呦呦](#) and [Zhou Weishan 周維善](#).

But, as a Nobel can go to three people, I'd give the final third of the prize to [Milutin Stefanovic](#). He may not have known the chemical could cure malaria, but he beat the Chinese to the printing press.

There's a precedent for this: [Jerome Horwitz](#) gets the credit for developing the anti-HIV drug AZT, even though he synthesized the chemical long before HIV came on the scene. Like Stefanovic, he could never have dreamed his chemical would later help millions of people.



Tu Youyou



Zhou Weishan



Milutin Stefanović

Слика 18. Образложење В. Бернса из 2008. године зашто би Нобелову награду за откриће артемизинина требало да поделе Ту Јоујоу, Џоу Вејшан и Милутин Стефановић



Нобелова награда за физиологију или медицину 2015



Youyou Tu

Prize share: 1/2



Satoshi Ōmura

Prize share: 1/4



William C. Campbell

Prize share: 1/4



Слика 19. Нобелову награду за физиологију или медицину 2015. године деле Ту Јоујоу (1/2) Сатоши Омуре (1/4) и Вилијам Кембел (1/4)

CONTEMPORARY PHYTOCHEMICAL RESEARCH OF OUR FLORA

Vlatka VAJS, Center for Chemistry, University of Belgrade, Institute for Technology and Metallurgy

A brief overview of the phytochemical investigations of wild-growing (spontaneous) flora of Serbia under the leadership of Professor Milutin Stefanović in a period of approximately two decades (starting in 1970) at the Institute of Chemistry of the Faculty of Sciences and Mathematics of the University of Belgrade (today's Faculty of Chemistry) and the Department of Organic Synthesis of the Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy in Belgrade (today's Center for Chemistry/ICTM) under the guidance of professor Milutin Stefanović is presented. The year 1969 is significant for the initiation of phytochemical investigations in our country, when the equipping of the Instrumental Analysis Laboratory with the modern analytical instruments, such as ¹H NMR, MS, UV/Vis and IR spectrometers and gas chromatographs, required for modern phytochemical research, was completed. In 1970, Professor M. Stefanović, together with Dr. D. Jeremic, head of the newly founded instrumental laboratory, began phytochemical research on the *Artemisia* genus from the large Asteraceae family. In further work, until the beginning of the 1990s, these studies were limited mainly to that family and to a few representatives from another large family - Apiaceae. A total of ca. 20 plant species were investigated and more than 100 compounds were isolated and characterized using the modern spectroscopic methods, most of them isolated for the first time, mainly sesquiterpene lactones, flavonoids and coumarins. Beyond any doubt, the most significant was the discovery of the antimalarial drug, sesquiterpene lactone artemisinin from *Artemisia annua*, which is also presented separately in this text.

Keywords: phytochemistry, Asteraceae, Apiaceae, antimalarial, artemisinin

ЛИТЕРАТУРА

- Behbud, A. (1971). *Hemijsko ispitivanje nekih domaćih Artemisia*. Doktorska teza, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Beogradu.
- Burns, W. (2008). Qinghaosu Project, <http://qinghaosu.blogspot.com/>
- Co-Operative Research Group on Qinghaosu (1977). A novel type of sesquiterpene lactone – qinghaosu. *Chinese Science Bulletin*, 22, 142. <https://www.scienceopen.com/document?vid=914f2319-4c8c-4104-917f-86247daa893e>
- Djermanović, M., Jokić, A., Mladenović, S., & Stefanović, M. (1975). Quercetagetin 6,7,3,4'-tetramethyl ether: a new-flavonol from *Artemisia annua*. *Phytochemistry*, 14 (8), 1873. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0031942275853179>
- Dorđević, I., Vajs, V., & Milosavljević, S., (2023). Priča o artemizininu. *Hemijski pregled*, 64 (2), 21 – 31.
- Dorđević, I. (2023). *Pola veka fitohemije na Studentskom trgu*. Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet, Beograd.
- Gajić, M. (1975). *A. annua* L. u: M. Josifović, urednik, *Flora SR Srbije* VII, SANU, str. 125.
- Jeremić, D., Jokić, A., Behbud, A., & Stefanović, M. (1972). New Type of sesquiterpene lactone isolated from *Artemisia annua* L. – ozonide of dihydroarteannuin, 8th *International Symposium of the Chemistry of Natural products*, In: C-56 Terpenoids (222), February 1972. New Delhi (India).
- Jeremić, D., Jokić, A., Behbud, A., & Stefanović, M. (1973). A new type of sesquiterpene lactone isolated from *Artemisia annua* L. – Arteannuin B” *Tetrahedron Letters*, 32, 3039 – 3042. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901963142>
- Jianfang, Z (Ed.) (Translated by Arnold K.) (2013). *A Detailed Chronological Record of Project 523 and the Discovery and Development of Qinghaosu (Artemisinin)*. Strategic Book Publishing, Houston TX 77065. WWW.sppra.com.
- Leppard, D. G., Rey, M., Dreiding, A., & Grieb, R. (1974). The structure of Arteannuin B and its acid hydrolysis product. *Helvetica Chimica Acta*, 57 (3), 602-615. <https://doi.org/10.1002/hlca.19740570314>
- Milosavljević, S., V. Bulatović, V., & Stefanović, M. (1999). Sesquiterpene lactones from the Yugoslavian wild growing plant families Asteraceae and Apiaceae. *Journal of Serbian Chemical Society*, 64 (7-8), 397-442. <https://doi.org/10.2298/JSC9908397M>
- Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group (1979). Antimalarial studies of qinghaosu. *Chinese Medical Journal* (English edition), 92(12), 11–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/117984/>
- Rao, Y., Zhang, D., & Li, R. (2017). *Tu Youyou and the Discovery of Artemisinin: 2015 Nobel Laureate in Physiology or Medicine*. World Scientific Publishing. <https://www.amazon.in/Tu-Youyou-Discovery-Artemisinin-Physiology-ebook/dp/Bo1M8KAY3H>
- Stefanović, M., Jokić, A., Behbud, A., & Jeremić, D. (1972). New Type of sesquiterpene lactone isolated from *Artemisia annua* L. – arteannuin epoxide. In: C-56 Terpenoids (221), 8th *International Symposium of the Chemistry of Natural products*, February 1972. NewDelhi (India).
- Uskoković, M. R., Williams, T. H., & Blount, J. F. (1974). The Structure and absolute configuration of Arteannuin B. *Helvetica Chimica Acta*, 57 (3), 600-602. <https://doi.org/10.1002/hlca.19740570313>
- Vajs, V., Jokić, A., & Milosavljević, S. (2017). Artemisinin Story from the Balkans. *Natural Products Communications*, 12 (8), 1157 - 1160. <http://dx.doi.org/10.1177/1934578X1701200802>

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

ПОШТАРИНА ПЛАЋЕНА КОД ПОШТЕ
11200 БЕОГРАД 2

ПРИМАЛАЦ:

ШТАМПАНА СТВАР