

# Zeno Simon fondatorul Școlii de chimie teoretică la Timișoara

## (Zeno Simon – founder of the Theoretical Chemistry School in Timișoara)

ADRIAN CHIRIAC<sup>a\*</sup>, LUDOVIC KURUNCZI<sup>b</sup>, MIRCEA MRACEC<sup>b</sup>, ȘTEFAN RÁDULY<sup>a</sup>, ZOLTAN SZABADAI<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Universitatea din Timișoara, Facultatea de Chimie, Biologie, Geografie*

<sup>b</sup>*Institutul de Chimie al Academiei Române din Timișoara*

<sup>c</sup>*Universitatea de Medicină și Farmacie din Timișoara*

This deferential paper is an appraisal of the scientific career of Professor Zeno Simon, Correspondent Member of the Romanian Academy, considered the founder of the computational chemistry school in Timișoara, presented by former students and colleagues on the occasion of his 80<sup>th</sup> birthday. The material starts with the description of the years spent in Bucharest between 1952 and 1966 by the brilliant student, young researcher and PhD Zeno Simon. The main topics approaches in this period by the future professor covered the theoretical calculation of some kinetic parameters for monomolecular reactions using quantum chemical methods, and the modeling of certain cellular events, as difference on self/non-self recognition. In 1966 he has returned in the city of his birth, Timișoara, where Zeno Simon's versatility and scientific interest guided him through a research Institute (Institute of Chemistry Timișoara of the Romanian Academy) and two universities (the West University Timișoara and the University of Medicine and Pharmacy Timișoara), obtaining shortly, in 1979, the title of Professor and PhD tutor in chemistry. Besides the previous scientific domains, he addressed the very new research field at the time, the biological activity-molecular structure relationships, and also the application and development of quantum chemical methods. Throughout the years, in the vast majority of the cases, the Professor voluntarily gathered around him and prepared many young and enthusiastic students, researches and teachers, working together with them, creating, in time, a powerful group of computational chemistry, unique in Romania, with internationally remarkable scientific results. The large number of intensively cited papers and books, developed under the guidance of the Professor, is a testimony of the scientific viability of his group and the talent and remarkable perseverance with which was led.

*Keywords:* Quantum chemistry, Computational chemistry, QSAR, MTD (minimal Topological Difference) – Method, Zeno Simon

Cu 50 de ani în urmă, Zeno Simon revenea în orașul său natal. Doctor în chimie și tânăr cercetător cu remarcabile rezultate în cercetările întreprinse în domeniile de chimie cuantică și biochimie, se formase și se afirmase sub directa îndrumare a magistrului său, profesorul Ilie Murgulescu, creatorul Școlii de chimie fizică din România de nivel mondial, formator și tutore științific al unui grup de cercetători de mare valoare și performanță.

În dorința de a dezvolta o chimie fizică modernă și în alte centre universitare, nu numai la Universitatea și în Institutul de Chimie Fizică din București, Academicianul I.G.Murgulescu a decis ca din puternicul nucleu de cercetare pe care l-a creat și l-a condus, să trimită pe Z. Simon la Timișoara și pe Ion Schneider la Iași, doi dintre tinerii săi

colaboratori de mare perspectivă pentru cariera academică performantă [1,2]. Z. Simon era recomandat pe baza unei consistente activități științifice din perioada 1957-1965 (40 lucrări științifice cu aproximativ 290 de non-autocitări) și studii doctorale finalizate. Pentru dezvoltarea ulterioară a chimiei timișorene, această decizie, „bine chibzuită”, s-a dovedit benefică. După cinci decenii de activitate academică în centrul universitar Timișoara, pe baza operei sale științifice și a îndrumării profesional-științifice consacrată generațiilor de studenți, masteranzi, doctoranzi și colaboratori, se poate afirma, cu deplină îndreptățire, că Zeno Simon, membru corespondent al Academiei Române, este fondatorul chimiei fizice teoretice

moderne, părintele chimiei computaționale la Timișoara [2].

Pentru prima oară în România, s-a creat un grup de cercetare în domeniul relațiilor cantitative structură chimică – activitate biologică (QSAR), care a dobândit o recunoaștere la nivel mondial. Domeniul acesta s-a bucurat de o deosebită importanță, începând cu anii 60-70 ai secolului trecut, deoarece și-a asumat strategia pentru dezvoltarea designului molecular, orientată spre proiectarea unor compuși cu proprietăți prestabilite (pesticide, medicamente, odoranți) mult mai eficiente decât abordarea SAR. Aceasta se baza pe stabilirea și interpretarea corelațiilor cantitative semnificative dintre parametrii structurali și efectul biologic, în acord cu mecanismul interacțiunii efector-receptor, susținut de datele experimentale. Evaluările calitative ale acestor interacțiuni (SAR) deveniseră ineficiente, prin gradul mare de hazard, prin costurile mari de sinteză și testare a unui număr foarte mare de structuri chimice alternative, presupus a fi active.

### Succintă prezentare biografică

Zeno Virgil Gheorghe SIMON s-a născut în anul 1935, la Timișoara. După absolvirea Liceului C.D. Loga din Timișoara (1952), a urmat cursurile Facultății de Chimie de la Universitatea din București (1952-1957) pe care a absolvit-o cu succes, remarcându-se ca un student eminent, pasionat pentru studiu și cercetare. Sub conducerea Tatianei Oncescu, titularul disciplinei de fotochimie, a elaborat lucrarea de diplomă. După obținerea licenței, a fost angajat la Centrul de Cercetări de Chimie Fizică creat de profesorul I.G. Murgulescu, parcurgând toate treptele de cercetător atestat. În anul 1965, și-a susținut teza de doctorat care a avut ca temă studiul cinetic al proceselor monomoleculare, sub conducerea magistrului său, profesorul Ilie Murgulescu.

În anul 1966, a fost transferat la Centrul de Chimie, baza din Timișoara a Academiei Române și numit, prin concurs, conferențiar la disciplina de chimie fizică a Universității din Timișoara. În perioada 1966-1977, a funcționat la Facultatea de Fizică, secția Fizică-Chimie a Universității bănețene, devenind profesor la aceeași disciplină și conducător de doctorat (1971) în domeniile cinetică cuantică și biochimie moleculară.

Între 1977-1997, a fost profesor, șef al disciplinei de biofizică, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Timișoara. A avut o contribuție decisivă la înființarea și acreditarea noii Facultăți de

Farmacie, în calitate de coordonator al programului de învățământ și în recrutarea unor cadre didactice de certă valoare (1991-1995).

Revine ca profesor la Universitatea de Vest din Timișoara, la Facultatea de Chimie, Biologie, Geografie și de coordonator al Centrului de Excelență QSAR. Reconstituie și dezvoltă activitatea de cercetare a grupului timișorean QSAR și chimie cuantică, prin integrarea colegilor cu care inițiaseră cercetările în premieră națională cu 2 decenii înainte și le continuase în condiții vitrege. În scurt timp, în acest colectiv, au fost cuprinși și mulți tineri, doctoranzi și doctori dintr-o nouă generație, formați și îndrumați profesional-științific de Zeno Simon. Datorită unor situații conjuncturale, care s-au produs în învățământul românesc, a fost obligat să își reconfirme prin 3 concursuri, într-o perioadă de 25 de ani (!), poziția de profesor universitar pe care a obținut-o la vârsta de 35 de ani, în același centru universitar.

Din anul 2000, devine director al Institutului de Chimie „Coriolan Drăgulescu” al Academiei Române, Filiala Timișoara.

Ca urmare a operei și a reputației științifice, consacrate pe plan național și internațional, a dobândit calitatea de membru corespondent al Academiei de Științe Medicale (1994) și, din 1997, de membru corespondent al Academiei Române.

A fost distins de două ori cu premiul „Gheorghe Spacu” al Academiei Române pentru lucrările din domeniul reacțiilor monomoleculare fotochimice (1965) și pentru cartea „Modelling of Cancer Genesis and Cancer Prevention” (CRC Press, Boca Raton, USA, 1993). A primit Premiul Ministerului Învățământului (1967) pentru lucrări științifice în domeniul chimiei.

A participat la numeroase conferințe naționale și internaționale (Germania, Franța, Bulgaria, Ungaria s.a.). A avut colaborări internaționale cu Institutul ZIMET din Jena (Germania), Astra Zeneca (Suedia), Universitatea din Bremen, pe teme de modele matematice pentru reglaj celular și relații structură activitate biologică.

### Școala de chimie de la Timișoara

Chimia românească își are începuturile la sfârșitul secolului al XIX-lea la Universitatea din Iași (ctitori fiind profesorii Ștefan Micle, Petre Poni, Constantin Istrati, Anastase Obreja) apoi și la Universitatea din București (ctitori-G.G. Longinescu, Ștefan Minovici). După Marea Unire, în deceniile 2 și 3 ale secolului al XX-lea, a fost creată Școala de Chimie de la Universitatea din Cluj de către

profesorii Adrian Ostrogovici, Gheorghe Spacu, Ion Tănăsescu și Dan Rădulescu.

Ca urmare a condițiilor geopolitice de la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea, învățământul universitar românesc și cercetarea științifică din domeniul chimiei la Timișoara s-a dezvoltat de-abia în deceniile 4 și 5 din secolul trecut, în cadrul Institutului Politehnic (înființat în 1920) și la Institutul Agronomic (pe nucleul Facultății de Științe, refugiată de la Cluj în 1940 în orașul de pe Bega). Așa se explică faptul că în „Istoria Chimiei”, apărută în 1967, la capitolul consacrat chimiei românești, Școala de chimie timișoreană nu este menționată, deși în proces de formare, cuprindea remarcabile personalități științifice (I. G. Murgulescu, C. Drăgulescu, G. Ostrogovici ș.a. [3]).

În Timișoara, începuturile învățământului universitar de chimie, destinat pregătirii inginerilor chimiști, sunt datorate eforturilor conjugate ale profesorilor C. Drăgulescu și I. G. Murgulescu, a căror strânsă prietenie și colaborare dăinuia încă din vremea studenției lor, la Facultatea de Chimie de la Universitatea din Cluj. Cadre didactice de mare prestigiu, în cadrul Institutului Agronomic (din 1940), din Institutul Politehnic (din 1933), mobilizate de C. Drăgulescu și I.G. Murgulescu, profund atașați de învățământul universitar bănățean, au militat cu insistență și eficiență pentru crearea unei Școli de inginerie chimică în Vestul României. În 1948, a fost înființată și își începe activitatea Facultatea de Chimie Industrială la Institutul Politehnic din Timișoara, cu misiunea de a pregăti specialiștii necesari unei industrie chimice naționale care începuse să se dezvolte după anii 1950. În calitate de rectori ai I.P.T., I.G. Murgulescu (1947-1949) și C. Drăgulescu (1956) au contribuit esențial la dezvoltarea și afirmarea noii facultăți.

Cu vasta sa experiență profesională, profesorul I.G. Murgulescu s-a implicat direct în dezvoltarea și modernizarea cursului, laboratorului și a tematicii de cercetare în domeniul chimiei fizice. Se poate afirma că în anii în care a fost cadru didactic la Timișoara (1933-1949), el a introdus fundamentele chimiei teoretice moderne în România pe care le-a dezvoltat și consolidat în anii următori, cu ajutorul unor colaboratori străluciți pe care i-a format și i-a promovat cu maximă exigență în toate centrele universitare din țară. O primă direcție de cercetare, abordată de către magistrul, în domeniul chimiei teoretice, în cadrul colectivului timișorean, pe care l-a constituit, a fost studiul influenței solventului asupra cineticii de reacție [4]. Remarcabile sunt și cercetările colectivului condus de profesorul G. Ostrogovici în domeniul nomenclurii din chimie

și cele referitoare la extinderea și aprofundarea studiului stereochemiei compușilor organici.

Academicienii C. Drăgulescu și I.G. Murgulescu au reușit, în 1951, să înființeze Baza de Cercetări din Timișoara a Academiei Române. Devenind conducătorul acestei unități de cercetare, C. Drăgulescu, pe baza unei bune cunoașteri a potențialului de specialiști disponibili și a direcțiilor prioritare de cercetare științifică în chimia teoretică cu aplicații tehnologice de interes pentru industria națională, a dezvoltat, pe lângă catedrele de profil de chimie din Facultatea de Chimie timișoreană, a format și organizat noi colective dedicate cercetărilor de chimie anorganică și analitică, de chimie a coloranților. Rezultatele valoroase obținute de aceste colective au determinat reorganizarea unității de cercetare ca Centru de Chimie din Timișoara (din 1966), la care a deținut funcția de director până la sfârșitul vieții sale (1977). În această calitate, profesorul C. Drăgulescu a fost secondat de dr. Radu Vâlceanu care, oficial sau neoficial, în calitate de secretar științific, a fost mâna sa dreaptă. Au fost valorificate contribuțiile originale obținute prin: studii ample ale compușilor chelatici, noi metode fizico-chimice de analiză cantitativă și cele privitoare la echilibrele chimice în care sunt implicați aceștia în procese de extracție cu solvenți neapoși; sinteza și caracterizarea farmacologică a unor combinații complexe cu oligoelemente, optimizări de tehnologii pe bază de studii ale proceselor fundamentale de interes pentru industria chimică națională [5]. Cercetările colectivului de chimie anorganică și analitică, conduse de C. Drăgulescu și apoi de dr. Septimia Policec, cu contribuția majoră a colaboratorului dr. Emil Petrovici, au fost încununuate prin publicarea a două tratate de referință în literatura de specialitate. În primul, intitulat „Introducere în chimia anorganică modernă” s-a realizat o expunere sistematică, modernă, asupra structurii atomice pe baza mecanicii cuantice și o prezentare calitativă explicită a legăturii chimice în cadrul teoriei orbitalelor moleculare și a teoriei câmpului de liganzi. Al doilea tratat, „Chimie structurală modernă. Chimia Coordinanței 8” este un tratat amplu, exhaustiv, care sistematizează, conform unui concept propriu, un material bibliografic de mare interes teoretic și aplicativ privitor la complecși cu cifra de coordonare opt. Ambele tratate se mențin ca surse bibliografice de referință.

Sunt de consemnat și studiile teoretice ale lui D. Purdela privind semnalul RMN al atomului de fosfor în compușii organiofosforici, precum și tratatul foarte apreciat al autorilor D. Purdela și R. Vâlceanu, „Chimia compușilor organici ai fosforului și ai acizilor lor” (tradus în limba rusă).

Până la sfârșitul anilor 1960, și la Timișoara preocupările pentru cercetări de chimie teoretică au fost dirijate și subordonate, excesiv, imperativului “învățământ-cercetare-productie”. Anul 1966 reprezintă un an de referință, de reviriment pentru cercetarea în domeniul modern al chimiei teoretice, chimia computațională, indiscutabil determinată de venirea la Timișoara a dr. Zeno Simon. El devine fondatorul și conductorul unui grup de cercetare în Chimia Cuantică și în QSAR.

În prezent, principalele colective din Timișoara în care se fac cercetări în domeniul chimiei teoretice activează la Institutul de Chimie al Academiei Române și la catedrele de Chimie de la Universitatea de Vest și de la Facultatea de Inginerie Chimică și Protecția Mediului.

O grupare de chimiști teoreticieni de la Departamentul de Chimie-Biologie de la Universitatea de Vest din Timișoara, condusă de conf. dr. M. Putz studiază prioritar teme legate de definirea electronegativității prin funcționale, densitate, precum și teme legate de QSAR. Până în prezent, M. Putz și colaboratorii au publicat peste 90 de lucrări primare și reviewuri, cu peste 140 de citări în literatura de specialitate.

## ZENO SIMON. O viață dedicată științei

### 1. Perioada bucureșteană. Studenția. Afirmarea în cercetare, doctoratul.

După studiile liceale timișorene, absolventul liceului C.D.Loga, Zeno Simon a luat drumul spre București, pentru a studia biochimia, știința și cercetarea pasionându-l de timpuriu. În pofida dificultăților datorate „dosarului personal” (origine socială „nesănătoasă”, aviz medical negativ), Zeno Simon a reușit la concursul de admitere cu un remarcabil succes, clasându-se pe primul loc. Excepționala pregătire a candidatului a impresionat comisia de admitere și a determinat aprecierea și recomandarea profesorului Ilie Murgulescu pentru studiul chimiei la Facultatea de Chimie a Universității din București.

Studentul eminent Z. Simon a profitat, din plin, de șansa de a audia și a studia cursurile susținute de profesori eminenti, șefi de Școală, precum și de tinere cadre didactice pasionate pentru chimia modernă, în plină afirmare. Peste ani, își aduce aminte [1] cu multă prețuire și recunoștință de profesorul Gheorghe Spacu la Chimia Anorganică, de profesorul Ilie Murgulescu la Chimie Fizică, de conferențiarul V. Segescu la Fizica Teoretică. O mare atracție pentru chimia cuantică i-a fost produsă de

cursul și seminariile conferențiarului V. Em. Sahini care l-a inițiat, iar, apoi, studiind temeinic cărțile fundamentale ale lui L. Pauling, C.A. Coulson și Streitwieser [6,7], a fost stimulat să exerseze cu ”osardie” metoda orbitalelor moleculare pentru studiul structurii unor molecule organice.

Sub conducerea Tatianei Oncescu, pe atunci lector titular la disciplina Fotochimie, a elaborat lucrarea de diplomă “Studiul cinetic al descompunerii termice a difenil diazometanului”.

După obținerea licenței, a fost încadrat, pentru scurt timp la Catedra de Chimie Fizică a Universității din București și apoi a fost angajat la Centrul de Cercetări de Chimie Fizică creat de I.G. Murgulescu. Acesta i-a încredințat ca temă studiul teoretic și experimental al cineticii reacției monomoleculare de izomerizare *cis-trans* a maleatului de metil în faza gazoasă. Constatând că, evident, este mai aplecat pentru cercetările teoretice decât pentru cele experimentale, tânărul licențiat s-a reorientat spre studiul cineticii acestei reacții, realizând calculul energiei ei pe baza metodei orbitalelor moleculare.

În colaborare cu profesorul A.T. Balaban, a elaborat un număr mare de lucrări științifice în care metodele chimiei cuantice s-au aplicat pentru studii referitoare la structura și reactivitatea unor compuși organici.

### 2. Părintele chimiei computaționale la Timișoara

În anul 1965, după susținerea doctoratului, Zeno Simon vine la Timișoara unde a fost primit cu multă disponibilitate, datorită „palamaresului” științific care îl recomanda, de către profesorul Ioan Curea, Rectorul Universității și profesorul C. Drăgulescu, directorul Centrului de Cercetări Chimice. Ambele instituții - Universitatea nou înființată din 1964, Centrul de Cercetări, în prezent Institutul de Chimie al Academiei Române, create de C. Drăgulescu – erau preocupate, în acea vreme, de formarea și consolidarea unor colective de cercetare capabile să abordeze tematici moderne de cercetare în chimie, precum și de formarea unor generații de profesori și ingineri în domeniul chimiei, cu competențe profesionale temeinice.

În anul 1966, a fost încadrat conferențiar de chimie-fizică la Secția de Fizică-Chimie a Facultății de Fizică și angajat cu jumătate de normă la Centrul de Chimie. Din 1970, a fost promovat profesor și a obținut calitatea de îndrumător de doctorat.

La începutul șederii în Timișoara, a finalizat cercetările pe care le inițiasse la sfârșitul perioadei bucureștene, axate pe aplicații de chimie fizică la biologia moleculară: metode fizico-chimice pentru

biosinteza de macromolecule și reglaj celular. Urmare a colaborărilor cu S. Ruckenstein și D. Fărcaș, specialist în computere și cu Claude Nicolau, director la un nou înființat institut bucureștean, au fost publicate mai multe articole științifice în reviste cu bună vizibilitate internațională.

În 1966, la propunerea profesorului C. Drăgulescu și a Dr. Radu Vâlceanu, secretarul științific, a fost înființat un mic grup de chimie cuantică sub conducerea lui Zeno Simon. Tema de cercetare inițial abordată: aplicarea chimiei cuantice la compuși organofosforici și la coloranți. Pe lângă această direcție principală de cercetări, care a furnizat majoritatea articolelor științifice publicate, au fost reluate și continuate cercetările în domeniul reglajului celular și al interacțiilor specifice în sisteme biologice. Mulți dintre tinerii cercetători interesați de chimie cuantică au participat la cursurile susținute benevol de Z. Simon, consacrate aplicării metodei orbitalelor moleculare (HMO-Hückel), tratării cuantochimice a stabilității și reactivității, relațiilor structură-proprietăți spectrale, în special pentru compuși organici ai fosforului și pentru coloranți organici.

Lista de lucrări științifice a profesorului Zeno Simon conține peste 350 articole și cărți publicate, în mare parte în reviste și în edituri de prestigiu din țară și din străinătate, care acoperă domenii distincte inter- și transdisciplinare de aplicare a chimiei computaționale. Vom prezenta contribuțiile originale ale profesorului încadrate în domeniile de cercetare pe care le-a abordat, simultan, pe parcursul a 5 decenii de viață științifică.

### Chimie cuantică

În anii III, IV și V de facultate, studentul Zeno Simon a acordat un interes prioritar studiului chimiei cuantice, chimiei teoretice cu aplicații la dinamica intramoleculară la procese unimoleculare. La sfârșitul celor 5 ani de studii universitare, a devenit primul și pe atunci unicul cercetător din țară care cunoștea metoda orbitalelor moleculare și care s-a străduit să acumuleze experiență în aplicarea metodei HMO la moleculele organice pentru studiul proceselor din interiorul moleculelor care se produc la absorbția/emisia de lumină și în cursul reacțiilor chimice. Lista de lucrări științifice atestă faptul că în anii 1957-1959, Z. Simon era primul și cel mai performant cercetător care aplica metoda HMO la probleme de studii structură-reactivitate în chimia organică.

Pentru teza de doctorat, elaborată sub îndrumarea științifică a profesorului Ilie Murgulescu, a studiat cinetica reacției de izomerizare *cis-trans* a maleatului de metil în faza gazoasă. Calculul energiei de activare și a factorului preexponențial le-a realizat pe baza aplicării metodei HMO. Desi, pentru calculele laborioase efectuate a putut folosi doar un calculator mecanic (o "bătrână râșniță") și un calculator electric de primă generație, a reușit să obțină pentru cei doi parametri cinetici valori calculate concordante cu cele obținute din studiile cinetice experimentale [8, 9]. Rezultatele au fost publicate în *Zeitschrift für Physikalische Chemie* [10]. A urmat calculul energiei de activare pentru reacția de descompunere a ciclobutanului în două molecule de etilenă, folosindu-se de intersecții ale curbelor de potențiale empirice, potențiale de repulsie van der Waals și curbe Morse pentru energii de legătură [12,13].

În perioada bucureșteană, colaborând cu profesorul A.T. Balaban, a elaborat un număr mare de lucrări în care a aplicat metode cuantochimice pentru studiul stabilității și interpretarea spectrelor unor molecule de compuși organici, lucrări care au beneficiat de un număr important de citări în literatura de specialitate. Aceste lucrări au reprezentat contribuții cu caracter prioritar în cercetarea chimică românească prin care s-au explicat caracteristicile din spectrele electronice și RMN ale substanțelor studiate [14-17]. Ca urmare, Zeno Simon s-a afirmat în cercetarea românească din anii 1957-1964, ca pionier și promotor în aplicarea chimiei cuantice la probleme de chimie organică.

După venirea la Timișoara, primele aplicații de calcule cuantochimice au fost cele pentru molecule de heterocicli cu atom de fosfor, cu posibil caracter aromatic [18,19]. Împreună cu A. Balint, M. Mracec și R. Vâlceanu s-au extins rezultatele obținute cu HMO, utilizând o metodă mai modernă, *Pariser-Parr-Pople* [20]. Calculele efectuate au arătat că există o participare puternică și extinsă a mai multor orbitale 3d ale atomului de fosfor pentavalent și trivalent în cicluri de fosfor, formal aromatice. Ele ofereau argumente pentru un alt model al implicării atomului de fosfor în cicluri formal aromatice, care se deosebea de modelul Fukui și de modelul Dewar, construite pe baza calculelor HMO, care propuneau o interacție slabă între atomii de P și C [20-23]. Acest grup de lucrări a avut un număr apreciabil de citări în literatura de specialitate.

Z. Simon și colaboratorii Maria și Mircea Mracec au continuat studiile cuantochimice începute pentru compuși organofosforici (derivati ai ciclofosfazenei [23], prin metode simple HMO și *Del Re* și avansate (CNDO/2, *ab initio*). 16 lucrări au fost consacrate calculelor de structuri electronice în diferite clase de

substanțe: derivați de uree și tiouree [24], derivați ai acidului fenilacetic, săruri de diazoniu aromatice, arilamide ale acidului oxalic, arene trifluorometilate derivate de la dinitroaniline N-substituite. S-au utilizat metodele Del Re pentru electronii sigma, varianta omega-HMO pentru electronii  $\pi$ , MOSP (metoda MO cu parametrizare specifică [25]). S-a dedus că tratarea sigma  $\sigma + \pi$  pentru interpretarea reactivității din spectrele electronice este benefică în cazul seriilor de molecule cu diferențe de structură limitate.

Pe măsură ce cursurile și seminariile de chimie cuantică, voluntar conduse de profesorul Z. Simon, s-au extins și au cuprins tot mai mulți participanți, numărul de cadre didactice și de cercetători, de studenți masteranzi și doctoranzi a crescut și mulți i-au devenit colaboratori. S-au efectuat studii cuantochimice în colaborare cu R. Nutiu, Rodica Iagher, G. Ciuhandu pentru derivați ai acidului dilitoric [26], calcule cu metoda Pariser-Parr-Pople [20], calcule cu metoda Del Re [27], calcule de moment dipol [28] și extinderea metodei Del Re la compușii fosforului trivalent [20]. S-au mai efectuat studii cuantochimice pentru derivați tiazolidinici și chelați ai acestora cu  $(\text{Co}^{+3})$  [29-30], purin-N-oxizi și derivați de uree și tiouree [24]. Cu F. Kerek și G. Ostrogovici a fost studiat mecanismul izomerizării *syn-anti* în sisteme iminice [31]. Z. Simon și A. Chiriac au aplicat regula Woodward-Hoffmann pentru a studia posibilitatea obținerii ciclurilor triatomice ( $\text{C}_3\text{H}_4\text{PH}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_4\text{NH}$ ) și stabilitatea acestora [32]. Metodele de calcul MNDO/PM3. DFT + PCM, *ab initio* PCM au fost folosite pentru tratarea generală a specificității în interacții din sisteme biochimice enzimă-substrat (forțe intermoleculare, energii de hidratare [33,34]). Cercetările efectuate de doctoranzi și de tinerii colaboratori (E. Seclăman, F. Eleneș, T. Sulea, L. Kurunzi, Liliana Păcureanu) sub îndrumarea profesorului Z. Simon au fost valorificate prin 8 lucrări publicate în reviste de prestigiu [35]. Cu grupul format din F. Eleneș, E. Scelanu, Z. Simon s-au elaborat 3 lucrări care au rezultat din cercetările legate de predicția interacțiilor în partiția octanol-apă, echilibrele protolitice și comportarea cromatografică pentru diferiți coloranți monoazoici [36]. În cadrul unui contract de cercetare echipele de cercetare conduce de Academicianul O. Popescu și Academicianul Z. Simon au efectuat calcule pentru energiile de disociere în soluție apoasă a punților saline implicate în interacții mediate de peptidoglicani [37]. Z. Simon și grupul coordonat de Mircea și Maria Mracec, cu participarea Liliane Păcureanu [38] au aplicat diferite metode semiempirice avansate de calcule cuantochimice

pentru derivați amfetaminici și heterociclici cu N, P, As, Sb, Bi implicați în sisteme biologice. De asemenea, cu colaborarea lui L. Saity și Otiliei Costișor s-au studiat cu metode cuantochimice stabilitatea ionului de cobaltihexamină în soluție apoasă [39].

### Aplicații de chimie fizică în biologia moleculară

Interesul pentru studiul biochimiei, manifestat încă din anii de liceu, după asumarea unei cariere dedicate cercetării, s-a transformat și a rămas o preocupare statornică pentru studii teoretice în acest domeniu. Paralel cu aplicarea metodelor cuantochimice pentru studiul reacțiilor unimoleculare, la îndemnul lui A.T. Balaban, a aprofundat studiul temeinic al fundamentelor și al noutăților revoluționare (în special în citologie) apărute în anii 60 ai secolului trecut, în domeniul biologiei moleculare. Ca urmare, aplicând metode din matematică și din chimia fizică la probleme din biologia moleculară, a abordat trei direcții distincte de cercetare:

(i) aplicarea metodelor chimice și analiza ecuațiilor diferențiale pentru procese model în procesul de diferențiere celulară;

(ii) calculul probabilistic pentru doza letală în efectul agentului alchilant la nivel celular;

(iii) teorie pentru recunoaștere între moleculele biologice pentru self/non-self în imunologie.

Au rezultat trei lucrări științifice publicate în anul 1965, în *Journal of Theoretical Biology*.

Dintre lucrările legate de biologia moleculară apărute în perioada anilor 1957-1965, de un real succes s-au bucurat cele care conțineau contribuții originale referitoare la:

- modelul de stări staționale pentru diferențiere celulară;

- calculul probabilistic pentru doza letală de agent alchilant;

- recunoașteri între molecule implicate biologic.

Aceste lucrări au fost realizate prin colaborarea lui E. Ruckenstein [40], Ilie Bădilescu [41] și au întrunit un număr semnificativ de non-autocitări. Din păcate, o serie dintre temele inițiate de acest grup de cercetare (teoria stărilor staționare în reglaj celular, relația dintre specificitatea interacțiunilor și mărimea biomoleculilor) au fost limitate de tehnica rudimentară de calcul disponibilă. Grupe mari de cercetători care au dispus de mijloace de calcul superioare au reluat și dezvoltat aceste teme.

Din colaborările în probleme de reglaj și de diviziune celulară cu D. Fărcaș [42,43], specialist în computere la IFA-Măgurele și cu A. Cristea [44], au fost elaborate modele matematice pentru diviziunea celulară care permiteau predicții pentru unele relații între viteza de diviziune și mărimea (medie) a unor celule și evidențierea unor regularități ale homeostazei celulare [45].

În perioada 1966-1977, ca profesor la Universitatea din Timișoara, Z. Simon a continuat și a dezvoltat cercetările în probleme de modelare a ciclului celular, colaborând cu colegii A. Chiriac și S. Ráduly [46] și a stabilit o colaborare pe termen lung cu W.A. Knorre de la Institutul ZIEMA din Jena [47]. Împreună cu acești colaboratori s-au publicat 26 lucrări în domeniul care propune modele pentru reglajul creșterii diviziunii celulare, în revistele *Studia Biophysica* (Berlin) și *Tissue Kinetics* [48]. Z. Simon, S. Ráduly, A. Chiriac și M. Mracec au propus, pe bază de considerente cinetice, o schemă de tratament chimioterapic cu două sau mai multe combinații, pentru eliminarea unei fracțiuni cât mai mari de celule canceroase.

Un articol în care se explică cele trei clase de abundență ARN, mesager în eucariote, a apărut în prestigioasa revistă *Nature* (1975) [49].

În anii '70, Z. Simon și colaboratorii au acordat o atenție prioritară problemei interacțiilor specifice din sisteme biologice. Ideea de bază a fost că echilibrele de asociere-disociere între o moleculă efector și un situs receptor să fie tratată prin considerarea unor interacții, care se produc, simultan, și pe capacitatea moleculei efector de a diferenția corect receptorul țintă de un număr mare de receptori falși. Pe această bază, a fost calculată lungimea teoretic necesară pentru specificitate, în imunologie. Lucrările în colaborare cu V. Gheție au fost publicate în *Studia Biophysica* (Berlin) și *Revue Roumaine de Biochimie* [50].

Problematika specificității antigen-anticorp și a complementarității prin „potrivire sterică” între receptor și efector a fost amplu prezentată în *Angewandte Chemie* (1974) [51].

Tematica privind autoreglarea genelor a fost abordată de Z. Simon pentru prima oară în 1965, prin elaborarea unui model cu triggeri de gene interelate cu cel puțin două stări staționare, bazat pe un control negativ represor-genă operator. Acest model se folosea de datele existente referitoare la reglajul activității genelor de procariote [52]. În 1986, împreună cu I. Niculescu-Duvăz, elaborează un nou model bazat pe inserția unei proteine-activator cu o secvență-activator aparținând aceleiași gene [53].

În perioada celor 20 de ani, în care a activat la Institutul de Medicină din Timișoara, a realizat o

colaborare fructuoasă cu profesorul G.I. Mihalaș și grupa acestuia de calculatoriști de la disciplina de Informatică Medicală, realizând studii analitice și de simulare (8 lucrări publicate). Numărul de proteine per celulă a coincis ca ordin de mărime cu cel determinat experimental [54]. Cel mai mare succes obținut prin această colaborare cu I. G. Mihalaș a fost elaborarea unui model de trigger de gene interelate (P53-MDM2) [55].

În cadrul unui contract de colaborare cu academicianul O. Popescu, ca responsabil al unei echipe numeroase de tineri colaboratori de la Institutul de Chimie al Academiei (L. Kurunczi, Liliana Păcureanu, Simona Muntean, L. Saity, V. Careja) a participat la cercetări referitoare la interacții mediate prin peptidoglicani [56]. Acest grup de cercetare, îndrumat de Z. Simon, a dezvoltat cercetările anterioare printr-o tratare generală a specificității în interacțiile biochimice și a siguranței de funcționare a sistemelor biologice, bazată pe diferența de afinități între perechea enzimă-substrat corectă și perechile concurente false [57]. Pentru studii în domeniul imunologie, pe teme de modele pentru apărarea imunitară, a colaborat cu C. Tatu [58].

### **Relații structură chimică-activitate biologică**

Dr. Radu Vâlceanu, secretar științific la Baza de Cercetări Chimice din Timișoara, a inițiat și a dezvoltat cu un grup de colaboratori (Dănilă Purdela, Gheorghe Ilia ș.a) Școala de chimie a compușilor organofosforici, cea mai importantă din România. Acest grup a adoptat o strategie de cercetare, care îmbină eficient caracterul experimental-aplicativ cu studii bazate pe teorii și metode ale chimiei teoretice moderne de structură și reactivitate chimică. În laboratoarele de chimie ale Institutului de Chimie din Timișoara s-au sintetizat compuși organici ai fosforului (COF), în special pesticide, care se pretau pentru transfer tehnologic la faze de pilot și de producție.

Cu scopul de a prezice pentru sinteziști structuri COF din clasa esterilor acidului fosforic și acidului fosforic cu activitate anticolinesterazică puternică, s-a folosit metoda corelațiilor multiple (MLR). Cercetările teoretice au fost favorizate de studiile anterioare referitoare la specificitatea interacțiilor și complementaritatea între „receptor” și „efector”, precum și de integrarea în colectiv a unor tineri specialiști în programarea și utilizarea computerelor autohtone care au fost construite și funcționau în Timișoara, la acea vreme [59].

La sugestia lui Radu Vâlceanu, un competent și veritabil manager al cercetării în chimia timișană, în 1972 au fost inițiate cercetări de QSAR în cadrul I.C., aplicate pentru corelarea toxicității unor derivați ai acidului fosforic, evaluate cantitativ și calitativ, cu influența unor factori structurali precum hidrofobicitatea și constantele de substituent de efect electronic. Inițial, colectivul care a abordat acest domeniu a fost alcătuit din Z. Simon, Z. Szabada, A. Chiriac și R. Vâlceanu. Primele lucrări au apărut în *Studia Biophysica* (Berlin) și în *Revue Roumaine de Chimie* (1973). În scurt timp, cercetările s-au extins cuprinzând cadre didactice și cercetători de la Secția de Fizică Chimie a Universității, de la Facultatea de Chimie Industrială, de la I.C.L și de la alte instituții din Timișoara. Chiar dacă nu a existat o structură organizată, legal constituită, Grupul de QSAR și Chimie Cuantică s-a format și a funcționat la nivel de centru universitar [60].

În perioada anilor 1973-1980, în acest grup de cercetare s-au integrat deplin și cu contribuții consistente Aurel Balint, Mircea și Maria Mracec (Centrul de Cercetări Chimice), Ioan Moțoc, Dan Ciubotariu, Ștefan Holban (Institutul Politehnic). Se poate considera că cei menționați au constituit o primă generație de QSAR-iști și de cuantochimiști, căreia i-au urmat, în continuare, încă două generații.

Cu șansa de fi beneficiat de înțelegerea și sprijinul unor rectori, de la Universitate și de la Institutul de Medicină din Timișoara, care au apreciat cercetarea științifică performantă și munca celor care erau dedicați acesteia, a fost posibilă tipărirea Preprinturilor Seria Chimie de la U.V.T., timp de peste 25 de ani și apariția în R.F.G. și în Anglia a două cărți fără a fi dedicate politic. Aceste apariții au permis atestarea priorității contribuțiilor originale, menținerea și consolidarea prestigiului științific al grupului timișorean QSAR, la nivel mondial.

La începutul anilor 1970, predominau acele studii QSAR, care corelau descriptorii structurali "clasici" (hidrofobicitatea, constante de substituent, refracție moleculară, volum molecular) și se propuneau modele și parametri de geometrie moleculară insuficient de relevant. Nu exista, încă, o metodă de cuantificare pentru "potrivirea" sterică a moleculelor efector în situsul receptor al enzimei care determină efectul biologic (în acord cu mecanismul „cheie în broasca" admisă). O primă soluție pentru rezolvarea problemei a constituit-o elaborarea metodei diferenței sterice minime (MSD), ulterior dezvoltată ca metoda diferenței topologice minime (MTD). Metoda se bazează pe descrierea structurii spațiale a moleculelor efector printr-o „hipermoleculă". Aceasta era "construită" printr-o rețea tridimensională rezultată prin suprapunerea moleculelor din seria

QSAR, astfel încât nodurile acesteia să corespundă aproximativ cu pozițiile atomilor din geometria structurii moleculelor efector. S-au atribuit valori distincte (+1, 0, -1) corespunzând la trei tipuri de noduri: noduri favorabile pentru efectul biologic, noduri irelevante (neutre, situate în exteriorul receptorului) și respectiv noduri defavorabile [61, 62].

Colectivul s-a lărgit prin participarea și colaborarea cercetătorilor și cadrelor didactice tinere, pe măsură ce au dobândit pregătirea prin cursurile și seminariile organizate de profesorul Z. Simon. De la studiile QSAR de început pentru compuși cu activitate anticolinesterazică (pesticide organofosforice, carbamați) cercetările s-au extins la numeroase serii biologice active [63].

În colaborarea cu A. T. Balaban, Z. Simon, I. Moțoc și D. Ciubotariu au reușit să dezvolte metoda MTD, incluzând reguli bazate pe intuiție chimică și considerente de ordin topologic în rafinarea algoritmului de atribuire a valorilor pentru nodurile hipermoleculii: considerente de conectivitate, de teoria grafurilor (metoda SIBIS), metoda Monte Carlo [64].

Colaborările cu I.I. Bădilescu, T. Racovițan [65], Mracec, I. Niculescu-Duvăz [66,67] etc., la care s-au alăturat tineri doctoranzi, au condus la creșterea aplicabilității metodei MTD în Design Molecular.

Prin colaborare cu M. Bohl de la Institutul ZIMET – Jena, metoda MTD s-a aplicat în studii QSAR privind activități de tip hormonal pentru derivați steroidici, valorificate în 7 lucrări științifice [68]. Z. Simon a avut o importantă contribuție și la colaborarea, în cadrul proiectului European TEMPUS, cu grupul de cercetare al profesorului B. Jastorff de la Universitatea din Bremen, prin care s-au făcut studii QSAR pentru derivați c-AMP, activatori ai protein kinazei, cu implicații pentru proiectarea sintezei unor clase de medicamente [69].

Profesorul Z. Simon apreciază [1] că cel mai prolific domeniu de cercetare pe care l-a abordat a fost cel al relațiilor cantitative structură chimică-activitate biologică. Cele 84 de lucrări QSAR, bazate pe metoda MTD, au validat această metodă prin aplicarea la o multitudine de serii de compuși cu diferite tipuri de interacții efector-receptor și de răspunsuri biologice: pesticide organofosforice, carbamați, agliconi cardiotonici, odoranți, steroide (clasa cea mai studiată - 13 lucrări), retinoizi, derivați de hidrocarburi aromatice policiclice (PAH) cancerigene [70].

Pe parcursul anilor (peste 4 decenii), la grupul care a fundamentat și a aplicat, pentru întâia oară, metoda MTD/MTD – Z. Simon, Z. Szabada, A. Chiriac, D. Ciubotariu, Ș. Holban – s-au adăugat, cu contribuții valoroase, T. Sulea, L. Kurunzi,



I.G. Mihalas, T.I. Oprea, C. Bologa, S. Muresan, E. Șeclăman, D. Hădăruța, ș.a. care au elaborat teze de doctorat la Zeno Simon și au aplicat metoda diferențelor topologice minime pentru studii QSAR. În ultimul deceniu (după anul 2000), cercetările s-au concentrat, prioritar, pentru perfecționarea metodei MTD [71]. Au rezultat 21 de lucrări publicate în reviste reprezentative, din țară și din străinătate: corelația structură-proprietăți odorante la alcooli cicloalifatici [72], dezvoltarea variantei PLS a metodei MTD, aplicarea comparativă cu metoda CoMFA ș.a. Prima lucrare MTD-PLS [73] a fost continuată și dezvoltată printr-o versiune finală, care a realizat cartarea receptorului acetilcolinesterazei în hidroliza esterilor acidului acetic [74]. Se remarcă numărul mare de lucrări QSAR consacrat procesului de absorbție colorant-fibră, elaborată de echipa condusă de dr. Simona Funar-Timofei, sub îndrumarea lui Z. Simon.

Un număr important dintre absolvenții de elită din universitățile timișorene au învățat să aplice metode de calcul ale chimiei cuantice, iar alții s-au integrat în grupul QSAR. Din păcate, nu puțini dintre aceștia au plecat din țară din cauza condițiilor precare de existență, a lipsei perspectivelor de dezvoltare în profesie pe măsura valorii și a performanței științifice (doctorate strălucite, lucrări științifice ISI, burse de studii postdoctorale: I. Moțoc, T. Sulea, S. Muresan, T.I. Oprea, C. Bologa, M. Olah, G. Balea ș.a. Totuși, alături de "garda veche", ei au păstrat relații active de colaborare și împreună cu noile generații de qusariști și cuantochimiști au asigurat continuitatea și competitivitatea valorică a Grupului de Chimie Cuantică și QSAR, timp de peste 4 decenii [75].

Pe lângă misiunea asumată de fondator și conducător al Grupului de Chimie Cuantică și QSAR, profesorul Z. Simon a fost unul dintre principalii animatori ai vieții științifice în comunitatea chimiștilor din Centrul Universitar Timișoara. În activitatea sa academică, el a avut un rol excepțional ca formator profesional științific al multor generații de studenți, masteranzi și doctoranzi (peste 30 de teze de doctorat finalizate). De asemenea, este neîndoiește că acreditarea noii Facultăți de Farmacie la Institutul de Medicină din Timișoara a beneficiat, în măsură decisivă, de autoritatea științifică și de activitatea sa de coordonator prin conceperea planului de învățământ, organizarea procesului de învățământ și, îndeosebi, de modul în care a selectat, cu multă exigență, un valoros colectiv de cadre didactice. Toți cei incadrați îndeplineau, pe deplin, condițiile pentru a ocupa prin concurs postul de conferențiar. În scurt timp aceștia au fost promovați pe post de profesor universitar,

justificând afirmația mentorului: „am avut mână bună” când mi-am ales colaboratorii [1].

În anul 2005, profesorul Zeno Simon, membru corespondent al Academiei Române, s-a pensionat. În prezent, ocupă funcția onorifică de director al Institutului de Chimie din Timișoara. Chiar și după pensionare, Z. Simon a continuat să elaboreze și să publice lucrări din domeniile chimiei teoretice: 3 în 2007, 1 în 2008, 1 în 2009, 2 în 2010, 3 în 2011, 1 în 2014 [76,77]. În anul bicentenarului Darwin, i-a apărut cartea „Chimia și viața” [78].

În ultimii ani, Z. Simon s-a preocupat și de politica științei, stimulat de colegul său profesorul P. Frangopol, publicând în *Curierul de Fizică, Revista de Politică Științei și Scientometrie* articole consacrate problemelor legate de cercetarea și învățământul superior din România, în epoca de tranziție prelungită, precum și articole dedicate unor chimiști timișoreni cu contribuții importante la dezvoltarea cercetării și învățământului universitar din orașul de pe Bega (C. Drăgulescu, R. Vâlceanu) [79].

Activitatea academică, didactică și științifică a lui Zeno Simon este prodigioasă: profesor dedicat pentru 30 de promoții de studenți, formator de specialiști certificați valoric, creativi, de certa valoare, în domeniile chimie cuantică și QSAR, fondator și șef de Școală de cercetare în aceste domenii. Opera științifică a profesorului Z. Simon, realizată în peste 5 decenii de viață, total consacrată cercetării științifice în domenii moderne ale chimiei teoretice, este impresionantă. Cele 326 lucrări științifice au fost publicate în reviste de mare prestigiu științific precum *Nature*, *J.Comput.-Aided Molec. Des.*, *Quantum Struct.-Act.Relat.*, *MATHCH.*, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, *Mol. Cris. Liq. Cris.*, *Studia Biophysica* (Berlin), *J. Theoret. Biol.*, *Rev. Roum. Chim.* ș.a. Z. Simon este autor și coautor la 29 de tratate de specialitate, cursuri, caiete de lucrări și cărți de popularizare. Dintre acestea menționăm lucrările indicate în bibliografie la pozițiile [62], [64], [80-84].

Cele 350 lucrări științifice, având ca autor sau coautor pe profesorul Z. Simon, cu 1200 citări (600 nonautocitări) au indice de impact și factorul Hirsch 15.

Profesorul Zeno Simon, membru corespondent al Academiei Române, reprezintă un exemplu de excepție, de succes deplin, de confirmare și afirmare a valorii creației sale științifice la nivel mondial, prin propriile forțe, chiar dacă nu întotdeauna condițiile în care a muncit i-au fost favorabile. Intuiția și încrederea magistrului, academicianul I.G. Murgulescu, în talentul și puterea neobișnuită de muncă a discipolului său, au

fost pe deplin răsplătite prin abnegația și totala dăruire a acestuia pentru știință [85].

## Bibliografie

- [1] Z. Simon, "O stea de NU prea mare mărime", Ed. Marineasa, Timișoara, 2014
- [2] P. T. Frangopol, *Zeno Simon Părintele Chimiei Computaționale la Timișoara*, în "Mediocritate și excelență. O radiografie a științei și învățământului în România", vol.3, Ed. Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 192-197 (2008).
- [3] Magda Petrovan, M. Herscovici, "Istoria chimiei", Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1967.
- [4] E. Segal, *Academicianul I.G. Murgulescu dascăl de excepție și creator de știință*, Discurs de Recepție la Academia Română, Ed. Academiei Române, București, 10-11, 2012.
- [5] „Academicianul Drăgulescu, 100 de ani de la naștere”, Ed. C. Becherescu, R. Minea, Ed. Monografii, Timișoara, 2007: D. Becherescu, *Coriolan Drăgulescu – Fondator al Școlii timișorene de chimie*, 8-22; Otilia Costișor, *Institutul de Chimie Timișoara al Academiei Române*, 23-37; Septimia Policec, *Academicianul Coriolan Drăgulescu – Promotor al științei și cercetării chimiei anorganice*, 32-40; A. Chiriac, *Academicianul Coriolan Drăgulescu ctitor al chimiei la Universitatea de Vest din Timișoara*.
- [6] A. Chiriac, Z. Simon, *Coriolan Drăgulescu ctitor al învățământului și al cercetării de chimie în Banat*, Rev. Politica Științei și Scientometrie-Seria Nouă, vol. 2(1), 52-56 (2013).
- [7] L. Pauling, "The Nature of Chemical Bond", N. Y. Cornell University, 1965; A. Streitwieser, "Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", N.Y. Interscience, 1961; C.A. Coulson, "Valence", Oxford University Press, London, 1961.
- [8] I. G. Murgulescu, Z. Simon, *Calculations of preexponential factors of some unimolecular reactions*, Stud.Cercet.Chim., 10, 11-30 (1962).
- [9] I. G. Murgulescu, Z. Simon, *Kinetic studies of cis-trans isomerisation (II). Activation energy calculation for stilbene and azobenzene derivatives*, Rev. Roum. Chim., 11, 21-28 (1966).
- [10] I. G. Murgulescu, Z. Simon, *Kinetic study of thermal cis-trans isomerisation for some  $\square$ ,  $\square$ -disubstituted ethylene derivatives*. Z. Phys.Chem. (Leipzig), 221, 29-38 (1962)
- [11] I. G. Murgulescu, Z. Simon, *Preexponential coefficient and activation energy for the unimolecular decomposition of cyclobutan* Stud. Cercet. Chim., 10, 31-37 (1962).
- [12] Z. Simon, *Kinetic studies of cis-trans isomerisation (III). Photochemical isomerisation*, Rev.Roum.Chim., 11, 35-45 (1966).
- [13] Z. Simon, *Activation energy calculations for unimolecular reaction, the preexponential coefficient of unimolecular reduction*, Stud. Cercet. Chim., 14, 173-234 (1966).
- [14] Z. Simon, A.T. Balaban, *Study by the Hückel method of electron spectra for pentaatomic pentacyclic aromatic and heterocyclic compounds*, Rev.de Chimie, Acad.RPR, 8, 199-203 (1963).
- [15] A.T. Balaban, Z. Simon, *Aromaticity (IV). Aromaticity of five membered rings containing nitrogen heteroatoms*, Rev.Roum.Chim., 7, 119-130 (1964).
- [16] A.T. Balaban, Z. Simon, *Aromaticity (V). Stability of monocyclic aromatic compounds*, Rev. Roum. Chim., 8, 1059-1092 (1965).
- [17] A. T. Balaban, Z. Simon, *Aromaticity constants*, Tetrahedron, 18, 318-319 (1965).
- [18] R. Vâlceanu, A. Balint, Z. Simon, *MO calculations for heterocycles with phosphorus (II). Trivalent phosphorus*, Anal. Univ. Timișoara, Ser. Mat. Fiz., 6, 337-344 (1968).
- [19] R. Vâlceanu, A. Balint, Z. Simon, *Hückel Molecular Orbital Calculations for Phosphabenzen*, Nature, 217, 61-62 (1968)
- [20] Z. Simon, M. Mracec, *Dewar versus Fukui P-atom model in Pariser-Par-Pople calculation for heterocycle with phosphorus and nitrogen*, Rev. Roum. Chim., 16, 449-454 (1971).
- [21] R. Vâlceanu, A. Balint, Z. Simon, *Hückel Molecular Orbital Calculations for Phosphorus Heterocycles (I). Tetracoordinated Phosphorus Atoms* Re. Roum. Chim., 13, 147-164 (1998)
- [22] R. Vâlceanu, A. Balint, Z. Simon, *Hückel molecular orbitals calculations for phosphorus heterocycles (I), Tetracoordinate pentavalent phosphorus phosphazene*, Rev. Roum. Chim., 13, 535-559 (1968); R. Vâlceanu, A. Balint, Z. Simon, C. Renția, C. Unterweger, *HMO calculation in phosphorus tetracoordinated P as heteroatom*, Rev.Roum.Chim., 13, 1516-1532 (1968).
- [23] C. Mihart, M. Mracec, Z. Simon, *Molecular Orbital Studies for Cyclophosphazene Derivatives*, Rev. Roum. Chim., 28 (1), 3-13 (1983).
- [24] Aurelia Boldea, C. Drugărin, M. Mracec, Z.

- Simon, *New urees and thiourees derivatives* (I). *Synthesis, IR and UV spectra of some ureea and thioureea derivatives, with possible physiologic effects*, Rev.Roum.Chim., 22, 401-405 (1977).
- [25] R. Bacaloglu, Ilse Bacaloglu, Z. Simon, *Molecular Orbital Calculations with Specific Parametrization MOSP*, Rev.Roum.Chim, 37 (7), 819-827 (1992)
- [26] Rodica Iagher, R. Nuțiu, M. Mracec, Z. Simon, *Dilituric Acids* (XIV). *MO studies for 5-nitrobarbituric-N-phenyl- and N-alkylsubstituted acids*, Anal.Univ.Timisoara, Ser. Fiz. Chim., 11, 73-81 (1973).
- [27] M. Mracec, S. Ráduly, Z. Simon, Aurelia Boldea, C. Drugărin, *New ureea and thioureea derivatives* (II). *HMO and Del Re molecular orbital calculation*, Rev.Roum.Chim., 22, 401-405 (1977).
- [28] R. Nuțiu, L. Kurunczi, Z. Simon, *Electric moments of dilituric acid*, Rev. Roum. Chim., 14, 1435-1440 (1969); R. Vâlceanu, Z. Simon, L. Kurunczi, *Quantum chemical calculations for dipole moments of phosphorus compounds*, Rev. Roum. Chim., 34, 377-385 (1989).
- [29] L. Kurunczi, R. Vâlceanu, Z. Simon, *Del Re calculations for phosphorus compounds. Parameterization and Results*, Rev. Roum. Biochim., 36, 473-480 (1991).
- [30] E. Catrina, Z. Simon, Z. Szabadai, G. Catrina, *Electronic Spectra of Cobalt (+3) thiazolidinic chelates*, Rev. Roum. Chim., 21, 1037-1049 (1976).
- [31] F. Kerek, G. Ostrogovici, Z. Simon, *Mechanism of the uncatalysed syn-anti isomerisation in imine sistem* (IV). *Theoretical study of influence of substituents*, J.Chem.Soc.B, 541-544 (1971).
- [32] M. Mracec, Ana Maurer, Septimia Policec, Z. Simon, *Formation and stability of metal chelates with ligands and donors atoms of the 6-Group*, Rev. Roum. Biochim., 14, 117-122 (1977).
- [33] R. Vâlceanu, A. Chiriac, Z. Simon, *Stability of the three membered heterocycles* (1). *Considerations concerning thermodynamic stability and conservation orbital symmetry*, Rev. Roum. Chim., 18, 1353-1359 (1973).
- [34] Liliana Păcureanu, Z. Simon, *DFT plus PCM calculations for pairing specificity of Watson-Crick type bases in aqueous solutions*, Intern. J. Quant. Chem., 110, 1296-1306 (2010).
- [35] Liliana Păcureanu, L. Kurunczi, Z. Simon, *Quantum chemistry approaches to ligand receptor interactions in Timișoara*, Rev. Roum. Chim., 56, 289-291 (2011).
- [36] A. Salló, Sărândan, E. Seclăman, E. Crășmareanu, F. Eleneș, Z. Simon, *Lipophicity evaluation of some monoazoic dyes and series of arylamines by means of partition coefficients and RP-TLC*, Anal. West. Univ. Timișoara, Ser. Chem., 12, 1453-1466 (2003).
- [37] O. Popescu, I. Checiu, P. Gherghel, Z. Simon, G. N. Misevici, *Quantitative and qualitative approach of glycan-glycan interactions in marine sponges*, Biochimie, 85, 181-188 (2003); S. Munteanu, L. Kurunczi, V. Careja, Z. Simon, *Dissociation energies in water solution for saline bonds implied in interactions mediated peptidoglycans*, Rev. Roum. Chim., 52, 1111-1114 (2007)
- [38] Liliana Păcureanu, M. Mracec, Z. Simon, *Aromatic heterocycles* (XII). *Semiempirical study for Diels-Adler cycloaddition reaction of substitute phosphabenzene*, Central Eur. J. Chem., 2, 34-51 (2004).
- [39] L. Saity, V. Careja, S. Munteanu, K. Tudose, Otilia Costișor, Z. Simon, *Quantum chemistry computation of stability constants of cobaltohexamine ion in aqueous solution*, Rev. Roum. Chim., 52, 299-300 (2007)
- [40] E. Ruckenstein, Z. Simon, *Regulation and Synthesis processes in the living cell* (I,II,III), Theoret. Biol., 289,299,314 (1966).
- [41] I. Bădilescu, Stela Botiș-Simon, Z. Simon, *Response of some seeds of different ploidy towards alkylating agents of some common sphytoxica*, Rev.Roum.Biochim., 4, 279-285 (1967).
- [42] Z. Simon, S. Rosin, *Kinetic aspects of normal mielopoiesis and of restoration by bone marrow infusion*, Rev.Roum.Med.Int., 5, 71-79 (1968)
- [43] D. Farcăș, Z. Simon, *Behaviour of a cell model studied on an electronic digital computer*, Studia Biophys.(Berlin), 2, 339-346 (1967); *Computer study of a competition situation within a cell model*, Studia Biophys.(Berlin), 6, 143 (1968).
- [44] Z. Simon, A. Chiriac, *Cell regulation model with some non-steady state assumption*, Radiobiolog., Biol.Molec., 2, 135-154 (1968); *Theoretic evaluation for the length of the pre-synthetic (G1)-period*, Studia Biophys.(Berlin), 10, 1-8 (1968).
- [45] Z. Simon, *Specific interaction between molecules and the concept of complementary relations*, Rev.Roum.Biochim., 5, 233-236 (1968).
- [46] A. Chiriac, Z. Simon, *Model for the mitotic cell cycle with account of decay process*, Studia

- Biophys. (Berlin), 27, 219-224 (1971); *Theoretic Study of cell volume as determined by synthesis and decay*, Studia Biophys.(Berlin), 28, 197-204 (1971).
- [47] W. A. Knorre, H. Müller, Z. Simon, *Simulation of Cell Cycle Model of Slowing Growing E.*, Mikrobiologie, 13 (2), 133-139 (1973); W. Aknorre, F. Berger, Z. Simon, *Multistability in metabolic systems*, Studia Biophys.(Berlin), 49, 81-86 (1975).
- [48] Z. Simon, *Semiquantitative cell cycle model for slow growing of Escherichia coli*, Cell Tissue, 1, 377-381 (1968).
- [49] Z. Simon, *Messenger RNA abundance and gene regulation in eukariote*, Nature, 255, 171-172 (1975).
- [50] Z. Simon, V.Gheție, *Molecular Size and specificity in immunology*, Rev.Roum.Biochim, 8, 261-269 (1971).
- [51] Z. Simon, *Specific interactions, intermolecular forces, steric requirements and molecular size*, Angew. Chem. Int. Ed, 13, 719-1729 (1974); Angew. Chem., 86,802-814 1984.
- [52] Z. Simon, *Multisteady state model for cell differentiation*, J. Theor. Biol., 8, 258-263 (1965); *Triggers and interrelate operons and gene activation degrees in mammalian an cell*, Studia Biophys.(Berlin), 20, 139-145 (1970).
- [53] G. I. Mihalas, I. Niculescu-Duvăz, Z. Simon, *Trigger with position control for gene activity regulation*, Studia Biophys.(Berlin), 2, 399 (1985).
- [54] Z. Simon, G. I. Mihalas, *Steroid hormone regulation and gene autoactiviton. Analytical and computer-simulation studies*, Rev. Roum. Biochim., 28, 173-183 (1991); *Trigger solubility product of calcium phosphate containing formation. A Computer simulation study*, Rom. J. Biophys., 2, 155-162 (1992).
- [55] G. Balea, Z. Simon, G. I. Mihalas, E. Popa, *Possible oscillatory behaviour in P53-MDM2 interation. Computer simulation*, J.Biol.Syst., 8, 21-29 (2000).
- [56] V. Careja, M. Banda, L. Saity, C. Bologa, M. Mracec, Z. Simon, *Possible saline bonds in peptidoglycan interaction. Step considerations and sulphat and carbonate solubilities*, Proc. Roum. Acad. Series B, 3, 187-190 (2000).
- [57] Z. Simon, E. Șeclaman, Liliana Păcureanu, *Specificity in biochemical interactions and reliability of biological system*, Rev. Roum. Chim., 50, 311-321 (2005).
- [58] Z. Simon, C. A. Tatu, *Immunologic tolerance self-nonsel self discrimination versus costimulatory factors and seconds signal*, Medical Hypothesis, 51(1), 1-3 (1998); Z. Simon, *Probabilistic estimation of accuracy in immunologic defence and tolerance to self*, Proc. Roum. Acad. Sci.,Ser. B, 254 (2000)
- [59] Z. Simon, A. Chiriac, I. Moțoc, S. Holban, D. Ciubotariu, Z. Szabadai, *Receptor Mapping Strategy of Standard for Correlation with Minimal Steric Difference*, Studia Biophys. (Berlin), 55, 217-221 (1976).; Z. Simon, Z. Szabadai, *Minimal steric difference parameter and the importance of steric fit in structure-biological activity correlations*, Studia Biophys.(Berlin), 39, 123-132 (1973); R. Vâlceanu, A. Chiriac, Z. Szabadai, Z. Simon, *Multiple Structure Correlations of Organic Phosphorus Compounds*, Studia Biophys. (Berlin), 51, 183 (1975); *Multiple Correlations in Anticholinesterasic Activity of Organic Phosphorus Compounds*, Rev. Roum. Biochim., 10, 239-252 (1973).
- [60] A. Chiriac, D. Ciubotariu, Z. Simon eds. "*Relații Cantitative Structură Chimica-Activitate Biologică. (QSAR).Metoda MTD*", Ed. Mirton Timișoara, 2002
- [61] Z. Simon, A. Chiriac, S. Holban, D. Ciubotariu, G. I. Mihalas, "*Minimum Steric Difference. The MTD-Metod for QSAR Studies*", Research Studies Press, Ltd.J.Wiley Letchworth, 1984.
- [62] Z. Simon, *Stereochemical and informational aspects in QSAR and MTD*, Rev. Roum. Chim., 32, 36-49 (1987).
- [63] A. Chiriac, D. Ciubotriu, Z. Simon, Z. Szabadai, R. Vâlceanu, *Structure-activity correlation in phenyl methyl carbamates. In vitro anticholinesterazic activity*, Rev. Roum. Biochim., 12, 143-147 (1976)
- [64] A.T. Balaban, A. Chiriac, I. Motoc, Z. Simon, "*Steric Fit in Quantitative Structure-Activity Relations*", Lecture Notes Nr.15, Springer, Heidelberg, 1980; Z. Simon, *Steric Fit in QSAR. The MTD and SIBIS methodes. Critique and perspectives*, MATCH, 13, 357-369 (1982); Z. Simon, A.T. Balaban, D. Ciubotariu, T. S. Balaban, *QSAR for carcinogenesis by polycyclic hydrocarbons energy, minimal steric differences and topological indices*, Rev. Roum. Chim., 30, 985-1000 (1985); A.T. Balaban, I. Niculescu-Duvăz, Z. Simon, *Topological aspects in QSAR for biologically active molecules*, Acta Pharm. Jugosl., 37,7-36 (1986).
- [65] I. Bădilescu, T. Crăescu, I. Niculescu-Duvăz, Z. Simon, *(XX) Steric fit analysis in aromatic nitrogen mustard area*, Neoplasma, 27, 713-718 (1980); Z. Simon, I. I. Bădilescu, T. Racovițan,

- Mapping the DHFR receptor with MTD*, J. Theor. Biol. 66, 485 (1977).
- [66] I. Niculescu-Duvăz, Z. Simon, N. Voiculescu, *QSAR Applications in Chemical Carcinogenesis Genesis. QSAR Analysis for Class of Carcinogenesis Inhibitors Retinoids*, Carcinogenesis, 9(5), 476-486 (1985); I. Niculescu-Duvăz, C. Stihl, T. Străescu, Z. Simon, *Potential anticancer agents (XX.2). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) in aromatic nitrogen mustards area*, Neoplasma, 27, 271-278 (1980).
- [67] A. Chiriac, D. Ciubotariu, Simona Funar-Timofei, L. Kurunczi, Maria Mracec, M. Mracec, E. Șeclăman, Z. Simon, *QSAR and 3D-QSAR in Timisoara. 1972-2005*, Rev. Roum. Chim., 51, 79-99 (2006).
- [68] Z. Simon, M. Bohl, *QSAR in gesagenic steroids by the MTD Method*, Quant.Struct.Act.Relat., 11, 23 (1992).: M. Bohl, Z. Simon, A. Vlad, G. Kaufmann, K. Pousold, *MTD calculations of quantitative structure-activity relationship of steroid binding to progesterone receptor*, Z. Naturforsch., 42c, 985-940 (1987).
- [69] T. I. Oprea, D. Ciubotariu, T. Sulea, Z. Simon, *Comparative analysis by the minimal steric difference (MTD) and comparative molecular field analysis (CoMFA) methods of steroids to carrier proteins*, Quant.Struct.Act.Relat., 12, 21-26 (1993); S. Muresan, C. Bologa, A. Chiriac, B. Jastorff, L. Kurunczi, Z. Simon, *Comparative QSAR structure-activity relations by MTD for binding of c-AMP derivatives to protein kinase receptors*, Quant. Struct. Act. Relat., 14, 242 (1995); S. Mureșan, C. Bologa, B. Jastorff, Z. Simon, G. Năray-Szabó, *Competitive QSAR study with electronic and steric parameters for c-AMP derivatives with larges substituents in positions 2, 6 and 8*, J. Molec. Struct. (Theochem.), 342, 161 (1995).
- [70] A. Chiriac, D. Ciubotariu, Z. Simon ed., *“Relații Cantitative Structură Chimică-Activitate Biologică (QSAR). Metoda MTD”*, Ed. Mirton, Timișoara, 2002.
- [71] A. Chiriac, M. Mracec, T. Oprea, L. Kurunczi, Z. Simon, *“Quantum Biochemistry and Specific Interactions. The QSAR and Quantum Group of Timișoara”*, Ed. Mirton, Timisoara, 2003.
- [72] I. Moțoc, F. Kerek, J. Miklós, M. Parnet, Z. Simon, *Stereochemical theory of olfaction. A quantitative study*, Canad.J.Pharm.Sci., 14, 96-101 (1999); D. Hădărugă, S. Mureșan, C. Bologa, Z. Simon, *QSAR cycloaliphatic alcohols with qualitatively defined sandalwood odor characteristics*, Quant.Struct.Act.Relat., 18, 223 (1999).
- [73] Simona Timofei, L. Kurunczi, W. Schmidt, Z. Simon, *Steric and electronic effects in dye-cellulose interactions by MTD CoMFA in approaches SAR*, Envir.Res., 13, 219 (2002); Simona Timofei, W. Schmidt, L. Kurunczi, Z. Simon, A. Sallo, *A QSAR study of the absorption of cellulose fiber of antraquinone wet dyes*, Dyes and Pigments, 24, 267-279 (1994).
- [74] L. Kurunczi, M. Olah, T. Oprea, C. Bologa, Z. Simon, *MTD-PSL-2 Mapping ligand receptor interactions acetic acid ester hydrolysis*, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 42, 841 (2002).
- [75] T. Sulea, L. Kurunczi, T.I. Oprea, Z. Simon, *MTD-ADJ: A multiconformational minimal topologic difference for determining bioactive conformer using adjusted biological activities*, J. Comput. Mol. Des., 12, 133-143 (1998); S. Mureșan, T. Sulea, D. Ciubotariu, L. Kurunczi, Z. Simon, *Van der Waals intersection envelope volume as a possible basis for steric interaction in CoMFA*, Quant. Struct. Act. Relat., 32, 25-42 (1996); T.I. Oprea, L. Kurunczi, Z. Simon, *MTD-PLS: A PLS bases variant of the MTD method. A 3-D QSAR analysis of receptor affinities for a series of halogenated dibenzodioxin and biphenyl derivatives*, SAR QSAR
- [76] S. Timofei, W. Schmidt, L. Kurunczi, Z. Simon, *Review of the CoMFA approach in dye-cellulose*, Dyes and Pigments, 47, 5-16 (2000).
- [77] A. Chiriac, P.T. Frangopol, Z. Simon, *Computational and quantum chemistry studies for QSAR*, Internet.J.Chem.Modelling, 5, 335-345 (2013).
- [78] Z. Simon, A. Chiriac, *“Chimia și viața la bicentenarul Darwin”*, Ed. Univ. de Vest, Timișoara, 2009 .
- [79] Z. Simon, A. Chiriac, *Chimia teoretică și computațională la Timișoara. Trecut, Prezent, Viitor*, Rev.Politica Științei și Scientometrie, vol. 2 (1), 53-56 (2013); A. Chiriac, Z. Simon, *Coriolan Drăgulescu ctitor al învățământului și cercetării de chimie în Banat*, Rev.Politica Științei și Scientometrie. Vol.2(1), 53-56 (2013)
- [80] N. Voiculescu, I. Niculescu-Duvăz, A.T. Balaban, Z. Simon, *“Modelling of Cancer Genesis and Prevention”*, CRC-Press, Boca Raton. Florida, 1991.
- [81] N. Voiculescu, I. Moțoc, Z. Simon, *“Specific Interaction and Biological Recognition Process”*, CRC-Press, Boca Raton, Florida, 1993.

- [82] Z. Simon, “*MTD and hyperstructure approaches in 3-D QSAR in Drug Design. Theory, Methods, Applications*”, H. Kubinyi ed., ESCOM, Leyden, 1993.
- [83] M. Olah, M. Mracec, L. Ostopovici, R. Rad, A. Bora, D. Hădărugă, M. Banda, Z. Simon, Maria Mracec, T.I. Oprea, *WOMBA, World of Molecular Bioactivity in “Chemoinformatics and Drug Discovery*”, T.I. Oprea ed. J.Wiley VHC, N.Y, 223-239, 2004.
- [84] Z. Simon, I. Moțoc, “*Steric Effects in Drug Design*”, Ed. Charton @ I. Moțoc eds, Springer, 94-105 (1983).
- [85] Zeno Simon, *Radu Vâlceanu așa cum l-am cunoscut*, Revista Academica, **XIII**(152), 72 (2003).

---

Autor corespondent: adrianchiriac40@yahoo.ro