

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/177



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0179
Naslov programa	Sinteze in transformacije organskih spojin. Novi reagenti v stereoselektivni in regioselektivni sintezi aminokislin kot intermediatov v organski sintezi Synthesis and Transformations of Organic Compounds. New Reagents in Stereoselective and Regioselective Synthesis of Amino Acids as Intermediates in Organic Synthesis
Vodja programa	8284 Jurij Svete
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	14061
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.04 Kemija
Družbeno-ekonomski cilj	09. Izobraževanje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	1 Naravoslovne vede 1.01 Matematika

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

V okviru programa P10179 smo študirali nove sintezne metode in pristope za pripravo funkcionaliziranih heterocikličnih spojin, ki vsebujejo terpensko, etilaminsko, amino kislinsko, dipeptidno, amino alkoholno in sorodne strukturne enote. Naša metodologija je vključevala predvsem sintezne pristope, ki temeljijo na primarni pripravi ustrezno funkcionaliziranih (acikličnih) prekursorjev, ki ji nato sledi gradnja heterocikličnega obroča kot ključni korak sinteze ciljnega tipa spojin. Priprava prekursorjev je temeljila na pretvorbi komercialno dostopnih izhodnih spojin po literaturnih postopkih oziroma po lastnih postopkih temelječih na splošnih principih organske sinteze. Za gradnjo heterocikličnih sistemov pa smo uporabljali predvsem dve splošni metodologiji: a) ciklokondenzacije reagentov enamionskega tipa z različnimi dinukleofili in b) [2+2], [3+2] in [4+2] cikloadicije, zlasti 1,3-dipolarne cikloadicije azometin iminov na različne acetilene in olefine. Tematike raziskovalnega dela so zajemale naslednje sklope:

- 1.) Nove metode in reagenti za sintezo funkcionaliziranih heterocikličnih spojin.
- 2.) Nove metode in reagenti v stereoselektivni in asimetrični sintezi.
- 3.) Kombinatorna sinteza heterocikličnih spojin.
- 4.) Sinteza novih heterocikličnih sistemov.
- 5.) Nekovalentna organokataliza

Razvili smo nove sintezne metode in reagente za pripravo funkcionaliziranih heterocikličnih spojin, ki vsebujejo terpensko, etilaminsko, amino kislinsko, dipeptidno, amino alkoholno in sorodne strukturne enote. Za gradnjo končnih heterocikličnih sistemov po ciklokondenzacijski in cikloadicijski metodologiji smo predlagali in razvili nove ključne reagente za njihovo pripravo. Razvili smo splošne, enostavne in selektivne metode za sintezo različnih heterocikličnih sistemov, npr. pirolov, pirazolov, piridinov, pirimidinov in njihovih kondenziranih analogov. Omeniti velja tudi sintezo polisubstituiranih benzenov na osnovi formalnih [2+2] cikloadicij enamionov na elektronsko revne acetilene. V kontekstu funkcionaliziranih heterociklov, pa smo razvili metode za pripravo različnih tipov pirazolovih analogov histamina, pirazolidinonskih peptidomimetikov in terpenov. Razvili smo stereoselektivno sintezo pirazolo[1,2-a]pirazolskih analogov peptidov z variabilno amino kislinsko sekvenco in konfiguracijo. Večino navedenih sinteznih metod smo razvijali tudi naprej v smeri aplikacije v kombinatorni sintezi. Na področju novih heterocikličnih sistemov smo razvili dve metodi in sintetizirali prve predstavnike perhidropirazolo[1,5-c]pirimidina kot doslej neznanega nasičenega heterocikličnega sistema. Na osnovi kafe in sorodnih terpenov smo pripravili vrsto potencialnih organokatalizatorjev za asimetrične aplikacije.

ANG

In the frame of the P10179 program novel synthetic methods and approaches for the preparation of heterocycles functionalized with terpene, ethylamine, amino acid, dipeptide, amino alcohol, and related structural elements, were studied. Our methodology included synthetic approaches based on primary preparation of suitably functionalized (acyclic) precursors from commercially available starting materials, followed by heterocyclization as the key step of the synthesis. Two general approaches were used for the construction of the heterocyclic rings:

- a) cyclocondensations of enamione-type reagents with various dinucleophiles and
- b) [2+2], [3+2] and [4+2] cycloadditions, with emphasis on 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine imines on various acetylenes and olefins.

Within this context, the following achievements can be pointed out:

- 1.) New methods for the synthesis of functionalized heterocyclic compounds.
- 2.) New methods and reagents in stereoselective and asymmetric synthesis.
- 3.) Combinatorial synthesis of heterocyclic compounds.
- 4.) Synthesis of new heterocyclic systems.

5.) Non-covalent organocatalysis.

Novel synthetic methods and reagents for the preparation of heterocyclic compounds that are functionalized with terpene, ethylamine, amino acid, dipeptide, amino alcohol and related structural motifs. For the construction of final heterocyclic systems by cyclocondensation and cycloaddition methodology new reagents and key-intermediates were proposed and developed. General, simple, and selective methods for the synthesis of various heterocyclic systems, e.g. pyrroles, pyrazoles, pyridines, pyrimidines, and their fused analogues were developed. Synthesis of polyfunctionalized benzenes via formal [2+2] cycloadditions of enaminones to electron-poor acetylenes has to be pointed out. Within the context of functionalized heterocycles, methods for the preparation of several types of the pyrazole analogues of histamine, pyrazolidinone-based peptide mimetics, and terpenes were developed. We also developed a stereoselective synthesis of pyrazolo [1,2-a]pyrazole-based peptide analogues with tunable amino acid sequence and configuration. Most of these synthetic methods were further extended towards application in combinatorial synthesis. In the field of the synthesis of new heterocyclic systems, two synthetic methods were developed and the first representatives of perhydropyrazolo[1,5-c]pyrimidine as a novel saturated heterocyclic system. Based on camphor and related terpenes, a series of potential organocatalysts for application in asymmetric synthesis were prepared.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

Funkcionalizirane heterociklične spojine z amino kislinim, dipeptidnim in sorodnimi strukturnimi elementi predstavljajo pomembno skupino organskih spojin (peptidomimetiki) s potencialno biološko aktivnostjo. Zato ne preseneča, da je v zadnjem času z razvojem genomike, proteomike in visoko zmogljivih tehnik biološkega testiranja spojin močno narastlo zanimanje za nove organske molekule, ki bi zaradi potencialnih inhibitornih učinkov lahko služile kot spojine vodnice za razvoj novih učinkovin. Razvoj kombinatorne kemije je sicer tehnično in izvedbeno omogočil hitro in učinkovito sintezo velikega števila spojin, vendar pa je hkrati nastopil problem zaradi pomanjkanja čim bolj splošnih in enostavnih sinteznih metodologij, orientiranih k čim večji raznovrstnosti produktov in selektivnosti pretvorb (selectivity and diversity oriented synthesis). Namen raziskovalnega programa je bila študija in razvoj novih reagentov in sinteznih metod za pripravo novih funkcionaliziranih heterocikličnih spojin z amino kislinim, peptidnim in sorodnimi strukturnimi elementi s poudarkom na kemo-, regio- in stereoselektivnosti pretvorb in raznovrstnosti produktov (selectivity and diversity oriented synthesis). Posebna pozornost je bila namenjena študiju reakcij enaminonov z elektronsko revnimi acetileni, saj je to področje praktično neraziskano in zato ponuja široke možnosti sinteznih aplikacij. Poleg tega smo nameravali uporabo novih reagentov in sinteznih metod razširiti tudi na področje paralelne/kombinatorne sinteze v raztopini in na trdnem nosilcu. Izvedba programa jo temeljila na uporabi predhodno pridobljenih lastnih znanj na področju organske sinteze, heterociklične kemije, kemije amino kislin, kemije 3-dimetilaminopropenoatov in sorodnih enaminonov, ter kemije regio- in stereoselektivnih 1,3-dipolarnih cikloadicij kiralnih azometin iminov in kiralnih dipolarofilov. Glede na zgoraj navedena izhodišča so bili prvotno zastavljeni naslednji raziskovalni cilji:

- 1) Razvoj novih metod in reagentov za sintezo funkcionaliziranih heterocikličnih spojin.
- 2) Aplikacija novih metod in reagentov v sintezi funkcionaliziranih heterocikličnih spojin.
- 3) Razvoj novih metod in reagentov v stereoselektivni in asimetrični sintezi.
- 4) Razvoj metod za kombinatorno sintezo heterocikličnih spojin.
- 5) Razvoj metod za sintezo novih heterocikličnih sistemov in sinteza reprezentativnih spojin.

Glede na zgoraj naštete cilje je bil prvotni raziskovalni program v celoti realiziran:

ad 1) Razviti so bili različni funkcionalizirani reagenti in ključni intermediati, predvsem beta-keto esterskega, enamionskega in azometin iminskega tipa za uporabo v organski in heterociklični sintezi.

ad 2) Razvite so bile sintezne metode za pripravo analogov histamina, polifunkcionaliziranih benzenov, pirollov, pirazolov, piridinov, pirimidinov in njihovih kondenziranih analogov, funkcionaliziranih terpenov, ipd.

ad 3) Sinteze metode so bile nato aplicirane v stereoselektivni sintezi pirazolo[1,2-a]pirazolskih analogov peptidov z variabilno konfiguracijo, v sintezi 2,5-diketopiperatinskih kiralno solvatacijskih reagentov za določevanje enantiomerne sestave z NMR, v sintezi nekovalentnih organokatalizatorjev na osnovi imidazolidinona in kafre, v Cu(I) kataliziranih cikloadicijah azometin iminov na terminalne acetilene, ipd.

ad 4) Osnovne sintezne metode smo razširili na sintezo kombinatrnih knjižnic novih 1,4- in 1,6-dihidropiridinov, aminoetil funkcionaliziranih pirazolov (pirazolovih analogov histamina) in njihovih konformacijsko omejenih analogov, alfa-aminometiliden piroglutaminskih kislin, polisubstituiranih pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karboksamidov, ipd.

ad 5) Razvili smo dve metodi za sintezo 1,6-disubstituiranih tetrahidropirazolo[1,5-c]pirimidin-2,7(1*H*,3*H*)-dionov in sintetizirali prve predstavnike tega doslej neznanega nasičenega heterocikličnega sistema.

Prvi sklop raziskav programa je bila uporaba funkcionaliziranih karboksilnih kislin (bodisi komercialno bodisi sintezno dostopnih), ki smo jih z Masamune-Claisen kondenzacijo lahko pretvorili v ustrezne funkcionalizirane beta-keto estre. Le ti so se izkazali kot izvrstni prekursorji za pripravo funkcionaliziranih enamionov kot vsestranskih reagentov v heterociklični sintezi. Omenjene reagente smo uporabljali za pripravo ustrezno funkcionaliziranih heterocikličnih spojin s ciklokondenzacijskimi in cikloadicijskimi metodami. Ta sintezni pristop je bil na primer uporabljen v sintezi več tipov pirazolovih analogov histamina (npr. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7151-7162; *Synthesis*, **2011**, 2822-2832; *Tetrahedron*, **2013**, 69, 11092-11108).

Drugi sklop je bila sinteza (S)-1,6-dialkil-2,5-diketopiperazinov in študija odvisnosti njihovih kiralno solvatacijskih lastnosti od njihove strukture. Rezultati te sistematične študije so pokazali najprimernejši substitucijski vzorec na podlagi katerega je bila nato izvedena aplikacija omenjenih reagentov za enostavno določanje enantiomerne čistote alfa-acilamino estrov z ¹H NMR (npr. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1364-1371; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 629-640).

Tretji sklop je bila študija reakcij enamionov z elektronsko revnimi acetileni, ki preko formalnih 2+2 cikloadicij vodijo do različnih butadienskih derivatov in heterocikličnih sistemov. Sintaza je uporabna za enostavno pripravo različnih polifunkcionaliziranih heterociklov pa tudi benzenovih derivatov, ki sicer niso lahko dostopni (npr. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 2359-2369; *Tetrahedron*, **2012**, 68, 516-522; *Current organic chemistry*, **2011**, 15, 2530-2539; *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4346-4356)

Četrty sklop so predstavljale študije 1,3-dipolarnih cikloadicij 5-substituiranih 4-benziloksikarbonilamino-3-pirazolidinon-1-azometin iminov na terc-butyl akrilat in terc-butyl metakrilat, ki so vodile do racemnih, pravokotno zaščitenih heterocikličnih dipeptidov pirazolo [1,2-a]pirazolskega tipa s predvidljivo konfiguracijo. Omenjene gradnike smo lahko selektivno odščitili, bodisi na N- ali na C-terminalu, kar je omogočilo vgradnjo heterocikličnih dipeptidov v oligopeptide. S sklapljanjem delno zaščitenih racemnih gradnikov z enantiomerno čistimi amino kislinскими derivati ter s sledečo kromatografsko ločbo diastereomerov smo pripravili tudi neracemne heterociklične tripeptide. Omenjena sintezna metoda omogoča enostavno in stereokemijsko napovedljivo pripravo pirazolo[1,2-a]pirazolskih peptidomimetikov s kombinacijo zgolj štirih tipov široko dostopnih izhodnih spojin: glicinskega derivata,

aldehida/ketona, hidrazin hidrata in alfa,beta nenasičenega estera. Pirazolidinonski skelet je bil tudi uporabljen v sintezi aza-deoksa analogov (R)-cikloserina (npr. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9729-9735; *Tetrahedron*, **2013**, 69, 6648-6665; *Helvetica Chimica Acta*, **2014**, 97, 245-267). Peti sklop raziskav so bile aplikacije sinteznih metod za pripravo kombinatornih knjižnic funkcionaliziranih heterociklov. Razvili smo sinteze kombinatornih knjižnic na osnovi različnih heterocikličnih skeletov kot so piridini, 1,4- in 1,6-dihidropiridini, pirazoli in njihovi kondenzirani analogi, na primer polisubstituirani pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karboksamidi. Skupna značilnost (prednost) omenjenih raztopinskih metod je enostavnost izolacije in visoka celokupna čistota knjižnic, praviloma >>80/80 (npr. *Journal of combinatorial chemistry*, **2009**, 11, 500-507; *Molecules*, **2012**, 17, 5363-5384; *ACS combinatorial science*, **2012**, 14, 513-519; *Molecular diversity*, **2013**, 17, 731-743; *Tetrahedron*, **2014**, 70, 8267-8279).

Šesti sklop raziskav je bil posvečen strukturno mehanističnim študijam aktivnosti prolinolskih in imidazolidinonskih organokatalizatorjev, pa tudi k sintezi ustrezno funkcionaliziranih derivatov kafe in študiji njihovih organokatalitskih lastnosti. S sinteznega stališča so bile razvite dragocene sintezne poti, ki omogočajo dostop do novih potencialnih organokatalizatorjev na osnovi kafe in sorodnih terpenov. Na tej osnovi bomo gradili in načrtovali nadaljnje študije, ki bodo usmerjene predvsem v optimizacijo katalitskih aktivnosti omenjenih spojin (npr. *Helvetica Chimica Acta*, **2014**, 97, 751-796; *Helvetica Chimica Acta*, **2013**, 96, 1815-1821; *Chirality*, **2012**, 24, 307-317; *Chirality*, **2012**, 24, 412-419; *Chirality*, **2012**, 24, 778-788; *Helvetica Chimica Acta*, **2009**, 92, 1-13).

Sedmi sklop raziskav pa je bil posvečen predvsem razvoju sinteznih metod in sintezi novih heterocikličnih sistemov. V tem kontekstu smo razvili dve metodi za sintezo 1,6-disubstituiranih tetrahidropirazolo[1,5-c]pirimidin-2,7(1*H*,3*H*)-dionov in sintetizirali prve predstavnike doslej neznanega nasičenega heterocikličnega sistema (npr. *Synthesis*, **2013**, 45, 639-650; *Synthesis*, **2013**, 45, 3404-34012).

V letu 2014 sta se programski skupini priključila še dr. Bogdan Štefane in dr. Franc Požgan, ki sta prvotno zastavljeni program dopolnila z naslednjimi tematikami:

- Reakcije BF₂-kelatov in fluorescenčne študije.
- Sinteza in ovrednotenje nizko molekularnih organskih molekul kot potencialnih inhibitorjev encimov.
- Modifikacije površin in njihove aplikacije v elektroniki.
- C-H aktivacija oz. funkcionalizacija C-H vezi.
- Direktno ariliranje (hetero)aromatov.
- Kompleksi z rutenijem in njihova uporaba v organski in heterociklični sintezi.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

Program je bil v polnosti realiziran, kar kvantitativno ilustrirajo spodaj navedeni podatki:

1. Regio in stereoselektivne [2+2] cikloadicije enaminonov in sorodnih spojin na elektronsko revne acetilene. (11 člankov).
2. Regio in stereoselektivne [3+2] cikloadicije 3-pirazolidinon-1-azometin iminov. (4 članki).
3. Sinteza funkcionaliziranih heterocikličnih sistemov (pretežno 3-pirazolidinonov). (5 člankov).
4. Sinteze pirazolovih analogov histamina. (5 člankov).
5. Sinteza visoke učinkovitosti: kombinatorna sinteza, diverzitetna sinteza, paralelna sinteza. (5 člankov).
6. Sinteza N-Alkil-2,5-diketopiperazinov in njihova uporaba kot kiralnih solvatacijskih reagentov v NMR spektroskopiji. (2 članka).
7. Sinteza heterocikličnih analogov peptidov. (2 članka).

8. Sinteza vinilognih peptidov na osnovi enamionov. (1 članek).
9. Sinteza kiralnih pirazolidin-3-onov iz alfa-amino kislin. (1 članek)
10. Kovalentna organokataliza z derivati prolinola in imidazolidinona. (5 člankov).
11. Sinteza enamionov iz alfa amino kislin in njihova uporaba v sintezi heterociklov. (1 članek)
12. Nekovalentna organokataliza z derivati kafe. (2 članka)
13. Sinteza funkcionaliziranih derivatov kafe. (1 članek).
14. Sinteza in ovrednotenje nenaravnega substrata za encime AKRIC. (2 članka).
15. Sinteza in ovrednotenje nizko molekularnih organskih molekul kot potencialnih inhibitorjev encimov. (3 članki).
16. Študija tvorbe kvadrupleksa cdiGMP in analiza s pomočjo fluorescence. (1 članek).
17. Nova sintezna strategija za oddaljeno C-H vrivanje Rh-karbenoidov
18. Reakcije BF₂kelatov in fluorescenčne študije. (1 članek).
19. Mehanistične študije polarnih Diels-Alderjevih reakcij na 2H-piran-2-onih. (1 članek).
20. Modifikacije silanskih površin z aminosilani in njihove aplikacije v CMOS elektroniki. (3 članki).
21. Funkcionalizacija C-H vezi arilpirimidinov katalizirana z rutenijevim(II) karboksilatoma. (1 članek).
22. Priprava multidentatnega dušikovega liganda in njegovega kompleksa z rutenijem. (1 članek).
23. Direktno ariliranje heteroatomov substituiranih s prosto hidroksi alkilno skupino s paladijevim katalizatorjem v nizkih koncentracijah. (1 članek)
24. Ru(II) diacetat kot zelo aktiven katalizator za direktno ariliranje C-H vezi z aril kloridi. (1 članek).
25. Direktno ariliranje tiofenov na mestu 5 katalizirano s paladijem v nizkih koncentracijah. (1 članek)

V okviru tega programa je bilo v zadnjem petletnem obdobju objavljenih:

1. preko 80 člankov
2. 3 pregledni članki
3. 22 plenarnih in vabljenih predavanj
4. 14 predavanj na tujih univerzah
5. 5 patentov in
6. 1 patentna prijava
7. 6 doktorskih disertacij (od tega 1 x somentorstvo)
8. 50 diplom (stari predbolonjski programi)
9. 19 diplom na bolonjski stopnji

Opomba. V tem poročilu je zajeto tudi delo dr. Bogdana Štefaneta in dr. Franca Požgana, ki sta se leta 2014 in s l. 1. 2015 tudi za obdobje 2015-2019 vključila v našo programsko skupino.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Bistvenih vsebinskih sprememb raziskovalnega programa glede na prvotni načrt in prvotno zastavljene cilje ni bilo. Tako je bil prvotno zastavljeni program v obdobju 2009-2014 v polnosti realiziran. V letu 2014 pa se je raziskovalni program dopolnil s prihodom dr. Franca Požgana in dr. Bogdana Štefaneta v programsko skupino, ki sta v programsko vsebino prinesla nove tematike:

- a) Sinteza in ovrednotenje nizko molekularnih organskih molekul kot potencialnih inhibitorjev encimov.
- b) Reakcije BF₂kelatov in fluorescenčne študije.

- c) Modifikacije površin za aplikacije v elektroniki.
 d) Funkcionalizacija C-H vezi (hetero)aromatov.
 e) Direktno ariliranje heteroaromatov.
 f) Oddaljeno C-H vrivanje Rh-karbenoidov.
 g) Priprava multidentatnih ligandov in njegovih kompleksov.

Te nove tematike so lepo dopolnile že prej zaokroženo celoto prvotnega programa, vendar pa se bo njihov pomen izrazil v sedanjem programskem obdobju 2015-2019.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	1639215	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Priprava polisubstituiranih isokromanov z adicijo orto-2 litiiranih ariloksiranov na enaminone
		ANG	Preparation of polysubstituted isochromanes by addition of ortho-2 lithiated aryloxiranes to enaminones
	Opis	SLO	Opisana je priprava polisubstituiranih isokromanov z adicijo ortolitiiranih ariloksiranov na enaminone
		ANG	Preparation of polysubstituted isochromanes by addition of ortho2 lithiated aryloxiranes to enaminones is described
	Objavljeno v	American Chemical Society.; Journal of organic chemistry; 2013; Vol. 78, no. 21; str. 11059-11065; Impact Factor: 4.638; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.55; A': 1; WoS: EE; Avtorji / Authors: Salomone Antonio, Perna Filippo Maria, Sassone Francesca Claudia, Falcicchio Aurelia, Bezenšek Jure, Svete Jurij, Stanovnik Branko, Florio Saverio, Capriati Vito	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	36122373	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	K raznovrstnosti usmerjena (diversity-oriented) sinteza 1-substituiranih 4-aril-6-okso-1,6-dihidropiridin-3-karboksamidov
		ANG	Diversity-oriented synthesis of 1-substituted 4-aryl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxamides
	Opis	SLO	Enostavna petstopenjska k raznovrstnosti usmerjena paralelno-kombinatorna sinteza ciljnih spojin temelji na primarni dvostopenjski pripravi ustreznih 4-toziloksi in 4-kloropiridonov (diverzifikacija na N(1)). Sledi Suzuki-Miyaura 4-ariliranje (diverzifikacija na C(4)), hidroliza estra in amidiranje (diverzifikacija na karboksamidnem dušiku). Ustrezni reakcijski pogoji za Suzuki-Miyaura 4-ariliranje so bili ugotovljeni na kombinatornen način.
		ANG	A simple five-step diversity-oriented combinatorial synthesis starts with two-step preparation of 4-tosyloxy- and 4-chloropyridones (diversification at N(1)). This is followed by Suzuki-Miyaura 4-arylation (diversification at C(4)), hydrolysis of the ester group, and in amidation (diversification at carboxamide nitrogen). Suitable reaction conditions for Suzuki-Miyaura 4-arylation determined by combinatorial screening.
	Objavljeno v	American Chemical Society; ACS combinatorial science; 2012; Vol. 14, no. 9; str. 513-519; Impact Factor: 4.933; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.66; A': 1; WoS: DW, DX, DY; Avtorji / Authors: Baškovč Jernej, Dahmann Georg, Golobič Amalija, Grošelj Uroš, Kočar Drago, Stanovnik Branko, Svete Jurij	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		

3.	COBISS ID		1695535	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sinteza vinilognih peptidov na osnovi enaminonov	
		ANG	Synthesis of enaminone-based vinylogous peptides	
	Opis	SLO	Sintetizirali smo prve predstavnike novega tipa vinilognih peptidov z vinilnim fragmentom vrinjenim v peptidno C-N vez. Ciljne spojine smo pripravili iz ininskih intermediatov, ki so lahko dostopni iz Boc-amino kislin. Pripajanje na 'C-terminalu' smo dosegli z 1,4-adicijo amino estra, medtem ko je pripajanje na 'N-terminalu' zahtevalo začasno zaščito acidolitsko labilnega enaminonskega fragmenta. S ciklizacijo inona s hidroksilaminom, acidolitsko odstranitvijo Boc skupine, aciliranjem amina in hidrogenolitsko odščito enamina v prisotnosti GlyOMe smo pripravili tripeptide z vinilognim amidom kot osrednjo enoto.	
		ANG	The synthesis of a novel type of vinylogous peptides with the vinyl fragment inserted into the peptide C-N bond was developed. Title compounds were prepared via ynone intermediates that are easily available from Boc-amino acids. Coupling at the 'C-terminal' was achieved by 1,4-addition of amino esters, whereas coupling at the 'N-terminal' required temporary protection of the acidolytically labile enamino moiety. Thus, cyclisation of the ynone with hydroxylamine, acidolytic removal of the Boc group, acylation of the free amine, and hydrogenolytic deprotection of the enamino moiety in the presence of GlyOMe led to the tripeptides with vinylogous amide as the central building block.	
	Objavljeno v	Wiley-VCH; European journal of organic chemistry; 2014; Vol. 2014, no. 15; str. 3067-3071; Impact Factor: 3.154; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.55; A': 1; WoS: EE; Avtorji / Authors: Šenica Luka, Grošelj Uroš, Kasunič Marta, Kočar Drago, Stanovnik Branko, Svete Jurij		
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
4.	COBISS ID		34061573	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Oddaljena C-H funkcionalizacija	
		ANG	Remote C-H functionalization	
	Opis	SLO	Opisana je oddaljena C-H funkcionalizacija	
		ANG	Remote C-H functionalization is described	
	Objavljeno v	Wiley-VCH; Angewandte Chemie; 2010; Vol. 49, no. 23; str. 3964-3968; Impact Factor: 12.730; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.761; A'': 1; A': 1; WoS: DY; Avtorji / Authors: Wang Jingxin, Štefane Bogdan, Jaber Deana, Smith Jacqueline A. I., Vickery Christopher, Diop Mouhamed, Sintim Herman O.		
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
5.	COBISS ID		1608495	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Paralelna sinteza 7-heteroarilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karboksamidov.	
		ANG	Parallel synthesis of 7-heteroaryl-pyrazolo [1,5-a]pyrimidine-3-carboxamides	
	Opis	SLO	Razvita je bila hitra, enostavna in učinkovita štiristopenjska paralelna sinteza 7-heteroarilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karboksamidov. Komercialno dostopna 2-acetilpiridin in acetilpiazin smo z N,N-dimetilformamid dimetilacetalom pretvorili v ustrezna (E)-3-(dimetilamino)-1-(heteroaril) prop-2-en-1-one. Sledila je ciklizacija s 5-amino-1H-pirazol-4-karboksilatov do metil 7-heteroarilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karboksilatov. S sledečo hidrolizo estrske funkcije in kombinatornim amidiranjem karboksilnih kislin z 12 primarnimi in sekundarnimi alifatskimi amini smo	

		pripravili knjižnico 24 ciljnih spojin z dobrimi izkoristki in čistostjo.
	ANG	A simple and practical four-step protocol for the parallel synthesis of 7-heteroaryl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamides was developed. The synthesis starts with transformation of commercially available 2-acetylpyridine and acetylpyrazine with N,N-dimethylformamide dimethylacetal into the corresponding (E)-3-(dimethylamino)-1-(heteroaryl)prop-2-en-1-ones followed by cyclisation with methyl 5-amino-1H-pyrazole-4-carboxylate to give methyl 7-heteroarylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylates. Hydrolysis of the ester group and subsequent amidation of the so formed carboxylic acids with 12 primary and secondary aliphatic amines furnished a library of 24 title compounds in good overall yields and purity.
Objavljeno v		Kluwer;Kluwer/ESCOM; Molecular diversity; 2013; Vol. 17, no. 4; str. 731-743; Impact Factor: 2.544;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.666; A': 1; WoS: DW, DX, DY; Avtorji / Authors: Ahmetaj Sizana, Velikanje Nina, Grošelj Uroš, Šterbal Ines, Prek Benjamin, Golobič Amalija, Kočar Drago, Dahmann Georg, Stanovnik Branko, Svete Jurij
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7.Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	34085381 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry ANG 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry
	Opis	SLO Vodenje organizacijskega odbora in organizacija simpozija 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, Slovenia, September 20-23, 2009. ANG Chair of local organizing committee and organizing the symposium 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, Slovenia, September 20-23, 2009.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	2009; Avtorji / Authors: Stanovnik Branko, Svete Jurij
	Tipologija	3.25 Druga izvedena dela
2.	COBISS ID	1657647 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Sinteza analogov peptidov na osnovi pirazolo[1,2-a]pirazola ANG Synthesis of pyrazolo[1,2-a]pyrazole-based analogues of peptides
	Opis	SLO Plenarno predavanje o sintezi peptidomimetikov na osnovi pirazolo[1,2-a]pirazola. Sintezni metodologija omogoča pripravo peptidomimetikov z variabilno amino kislinsko sekvenco in stereokemijo, vezavo heterocikličnih dipeptidov v oligonukleotide in pripravo neracemnih peptidomimetikov. ANG Plenary lecture on the synthesis of pyrazolo[1,2-a]pyrazole-based peptide mimetics. This methodology enables the synthesis of peptidomimetics with tunable amino acid sequence and configuration, incorporation of heterocyclic dipeptides in oligopeptides, and preparation of non-racemic peptidomimetics.
	Šifra	B.04 Vabljeni predavanja
	Objavljeno v	s. n.]; Abstracts of the conferences and communications; 2013; Str. 4; Avtorji / Authors: Svete Jurij

	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeni predavanja)	
3.	COBISS ID	33302021	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Učinkovita sinteza montelukasta
		ANG	Efficient synthesis for the preparation of montelukast
	Opis	SLO	Opisna je učinkovita sinteza montelukasta
		ANG	Efficient synthesis for the preparation of montelukast is described
	Šifra	F.32	Mednarodni patent
	Objavljeno v	European Patent Office; 2009; Avtorji / Authors: Kidemet Davor, Benkič Primož, Kljajić Alen, Štefane Bogdan	
Tipologija	2.23 Patentna prijava		
4.	COBISS ID	34321157	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Od [beta]dimetilamino[alfa]acilamino[alfa][beta]didehidro kislinskih derivatov in sorodnih enaminonov preko heterociklov do heterocikličnih amino kislin
		ANG	From [beta]-dimethylamino-[alpha]-acylamino-[alpha],[beta]-didehydro acid derivatives and related enaminones via heterocycles and heterocyclic amino acids to indole alkaloids
	Opis	SLO	Opisana je pretvorba [beta]dimetilamino[alfa]acilamino[alfa][beta]didehidro kislinskih derivatov in sorodnih enaminonov preko heterociklov do heterocikličnih amino kislin
		ANG	Transformation from [beta]dimethylamino[alpha]acylamino[alpha],[beta] didehydro acid derivatives and related enaminones via heterocycles and heterocyclic amino acids to indole alkaloids is described
	Šifra	B.04	Vabljeni predavanja
	Objavljeno v	ICSPF (International Charitable Scientific Partnership Foundation); Sodobne aspekte kemije heterociklov; 2010; Str. 161-171; Avtorji / Authors: Stanovnik Branko	
Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)		
5.	COBISS ID	1616687	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sinteza in struktura reaktivnih intermediatov v organokatalizi - iminium soli: kaj smo se naučili?
		ANG	Synthesis and structures of reactive intermediates of organocatalysis - the iminium salts: what have we learned?
	Opis	SLO	Vabljeni predavanja o rezultatih raziskav na področju strukture in aktivnosti reaktivnih intermediatov v organokatalizi z diarilprolinol etri
		ANG	Invited lecture on the results of the study on structure and activity of reactive intermediates of organocatalysis with focus on diarylprolinol catalysis
	Šifra	B.04	Vabljeni predavanja
	Objavljeno v	s. n.]; Book of abstracts; 2013; Str. BDSHC-10; Avtorji / Authors: Grošelj Uroš	
Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeni predavanja)		

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine^Z

Krkinge nagrade za posebne dosežke v znanosti:

Dr. Črt Malavašič (2011)
 Dr. Jernej Baškovč (2012)
 Dr. Jure Bezenšek (2013)
 Dr. Uroš Uršič (2009)

Krkinge nagrade za raziskovalne naloge:

Jože Mužerlin (2014)
 Dr. Ana Novak (2013)
 Jaka Glavač (2013)
 Ožbej Zupančič (2013)
 Bojana Črček (2012)
 Ana Testen (2012)
 Benjamin Prek (2011)
 Tanja Koleša (2010)
 Dr. David Kralj (2009)

Rezultat delovanja RRP 18 – Organska sinteza (vodja J. Svete) v Centru Odličnosti EN-FIST (2011-2014) so bili štiri domači patenti in ena patentna prijava ter nakup raziskovalne opreme v skupni vrednosti več kot 60.000 Eur.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti²

SLO

Rezultati vseh raziskav so bili objavljeni v mednarodnih strokovnih časopisih z IF. Prav tako smo o njih poročali na mednarodnih kongresih in simpozijih. O pomenu dosedanjih raziskav pričajo tudi povabila za plenarna in vabljeni predavanja po svetu in na raznih univerzah, povabila za pisanje preglednih člankov v mednarodno priznanih revijah in zbornikih ter odločitev mednarodnega znanstvenega odbora za organizacijo mednarodnega simpozija 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry na Bledu septembra 2009. Rezultati raziskav temeljno prispevajo k razvoju področja organske kemije ter organske sinteze, heterociklične kemije, kombinatorne kemije, medicinske kemije in kemije materialov. Glede na tematiko izvedenih raziskav pa je pomemben prispevek k razvoju področja organske kemije in kemije na splošno, posebej pa še na področju modernih sinteznih metod, ki vključujejo katalizo s kovinami prehoda, organokatalizo, stereoselektivno in asimetrično sintezo, kombinatorno in diverzitetno sintezo, C-H aktivacijo in 'cross-coupling' reakcije. V smislu interdisciplinarnosti pa rezultati raziskav raziskovalnega programa vsekakor vplivajo tudi na razvoj drugih temeljnih znanosti, kot so farmacija, molekularna biologija, biokemija, medicina, materiali itd. Rezultati raziskav raziskovalnega programa so bili publicirani v mednarodni literaturi in predstavljeni na domačih in mednarodnih znanstvenih konferencah, s tem pa vplivajo na razvoj bazičnih in aplikativnih raziskav in industrijskega raziskovanja.

ANG

Results of all research mentioned in this report are published in international scientific journals with IF. The results were also reported as plenary and invited lectures at international congresses and symposia and various universities and in the form of review articles in international journals and books. International scientific committee of the Blue Danube Symposia decided to give the organization of the 13th Blue Danube Symposium to our group. The research work that was performed within the scope of the programme fundamentally contribute to the development of organic chemistry and organic synthesis, heterocyclic chemistry, combinatorial chemistry, medicinal chemistry, and material science. Regarding the topics of the performed investigations, the contribution to the development of organic chemistry and chemistry is important, especially in the field of modern synthetic methods including transition-metal catalysis, organocatalysis, stereoselective and asymmetric synthesis, combinatorial and diversity-oriented synthesis, C-H activation and cross-coupling reactions. In terms of interdisciplinarity, the research results issued from this programme also influence development of other related fundamental sciences, like pharmacy, molecular biology, biochemistry, medicine, material science, etc. In summary, the research results published in

international literature and presented at scientific meetings have an impact on the development of basic and applicative research, as well as industrial investigations.

9.2.Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

O kvaliteti in pomenu raziskav priča dejstvo, da praktično vsi diplomanti in doktorandi dobijo zaposlitev v slovenski farmacevtski industriji, mnogi med njimi na vodilnih mestih predvsem v raziskovalnih oddelkih. Pomen izvedenega raziskovalnega programa se odraža predvsem na področju človeških virov, saj bodo študenti kemije, ki so v okviru programa končali šolanje študenti kemije, z nadaljnjo zaposlitvijo, tako v industriji kot tudi v raziskovalnih inštitucijah in državni upravi, dejavno prispevali k družbeno-ekonomskemu in kulturnemu razvoju Slovenije. Drug pomemben aspekt pomena raziskovalnega programa je povezan tudi s sodelovanjem celotne programske skupine in njenih posameznih raziskovalcev s kemijsko in farmacevtsko industrijo v Sloveniji in Evropi. Ta vključenost v sodelovanje z gospodarstvom pa seveda temelji na kompetentnosti programske skupine in jasno dokazuje relevantnost izvedenega programa. Z rezultati sodelovanja s kemijsko in farmacevtsko industrijo v Sloveniji in Evropi je nakazan in dokazan tudi pomen našega raziskovalnega programa za družbeno-ekonomski razvoj Slovenije in Evrope. Poleg tega je bila programska skupina vključena tudi v delovanje centra odličnosti EN-FIST v okviru projektnih skupin RRP11 in RRP18, ki je v zadnjih treh letih poleg številnih objav v mednarodnih revijah realizirala pet patentov in eno patentno prijavo. Ta usmeritev v ravnotežje in sinergijo med temeljno in aplikativno noto raziskav torej prispeva k družbeno-ekonomskemu in kulturnemu razvoju Slovenije znatno prispeva tudi k razumevanju splošne in specifične problematike industrijskega razvoja, hkrati pa omogoča boljšo opremljenost raziskovalnih laboratorijev matične raziskovalne institucije. Poleg tega publikacija rezultatov v mednarodnih znanstvenih publikacijah, kot tudi predstavitev raziskovalnih rezultatov v obliki vabljenih predavanj, ustnih referatov in posterjev na domačih in mednarodnih znanstvenih konferencah vidno prispeva k mednarodni promociji slovenske znanosti in s tem tudi Slovenije na splošno.

ANG

The quality of research is proven by the following facts: all diploma students and Ph. D. students are easily employed in slovenian pharmaceutical industry, many among them are on the most important positions in research units. The importance of the performed research programme primarily reflects in the field of human resources, considering the fact that, within the program's framework, many chemistry students concluded their studies. With their further employment, both in industry and in research institutions, and state administration, they actively contribute to socio-economic and cultural development of Slovenia. Another significant aspect of the importance of the research programme is related to the collaboration of the entire programme group, as well as its individual researchers with the chemical and pharmaceutical industries in Slovenia and across Europe. This involvement in co-operation with the economy is, of course, based on programme group competences and clearly demonstrates the relevance of the performed programme. The results of the collaboration with the chemical and pharmaceutical industries in Slovenia and Europe indicates and validates the importance of our research programme for Slovenia's and Europe's socio-economic development. In addition, the programme group is also involved in the performance of the EN-FIST center of excellence in the frameworks of project groups RRP11 and RRP18, which in the last three years, in addition to numerous international publications, earned five patents and one patent application. The above-mentioned policy of keeping the balance and synergy between the basic and applied aspects of research contributes to Slovenia's socio-economic and cultural development, as well as better understanding of general and specific issues of industrial development, while at the same time enables significant improvements in research laboratory equipment of the parent institution. In addition, the publication of research results in international scientific journals, as well as presentations of the research results at the international and national scientific conferences in the form of invited lectures, oral, and poster presentations also contribute to international promotion of Slovenian science and thereby of Slovenia in general.

10.Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	19
bolonjski program - II. stopnja	0
univerzitetni (stari) program	50

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
29400	Črt Malavašič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31859	Jure Bezenšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31949	Ana Novak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
34601	Benjamin Prek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29401	Jernej Baškovč	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

- Mag.** - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
29400	Črt Malavašič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
31949	Ana Novak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
31859	Jure Bezenšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
29401	Jernej Baškovč	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
34601	Benjamin Prek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
B - gospodarstvo
C - javna uprava
D - družbene dejavnosti
E - tujina
F - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
		<input type="text"/>		

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
B - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
C - študent – doktorand iz tujine
D - podoktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

Franc Požgan (vodja projekta):

Bilateralno sodelovanje: Slovenija – Bosna in Hercegovina (2012+2013). Kemijsko raziskovanje fenolnih kislin iz nekaterih rastlin iz družine Lamiaceae in njihova modifikacija z namenom povečanja biološkega delovanja / Chemical investigation of phenolic acids from species belonging to the family Lamiaceae and searching for enhanced biological activity via their modifications.

Bogdan Štefane (sodelujoči v projektu):

Projekt J7-5497 (vodja dr. Igor Muševič): Selektivni in hiperobčutljivi mikrokapacitivni senzorski sistem za ciljno detekcijo molekul v atmosferi (2013-2017).

Branko Stanovnik, Jurij Svete:

Neformalno mednarodno sodelovanje z:

- Z Univerzo v Urbinu z raziskovalno skupino prof. Orazia Antonia Attansija na adicijah enamino estrov (1998-).

- Z Univerzov Bariju z raziskovalno skupino prof. Saveria Floria na sintezi oksaziridinov iz enamino estrov (2000-).

- Z Univerzo v Ulmu z raziskovalno skupino prof. Gerharda Maasa na (2+2) cikloadicijah elektronsko revnih acetilenov na enamino ketone in enamino estre.

(2006-).

- Z Univerzo v Aalenu z raziskovalno skupino prof. Willija Kantlehnerja na (2+2) cikloadicijah elektronsko revnih acetilenov na enamino ketone in enamino estre.

(1999-).

- Z Univerzo v Pardubicah z raziskovalno skupino prof. dr. Petra Šimuneka na kemiji enamionov.

(2006-)

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Branko Stanovnik:

Vodenje raziskovalnega projekta z s farmacevtskim podjetjem Krka d.d. (2009-2014)

Jurij Svete:

Vodenje raziskovalnega projekta z Boehringer-Ingelheim Pharma, Biberach, Nemčija (2009-2014)

Bogdan Štefane:

Vodenje več raziskovalnih projektov s farmacevtskima podjetjema Krka d.d. in Lek-Sandoz d.d. (2009-2014)

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Postopki opisani v patentih so primerni za uvedbo v proizvodnjo, če bi obstajal ustrezen interes. Sicer pa rezultati raziskovalnega programa predstavljajo dobro osnovo za nadaljnje razširitve raziskav v smeri aplikacij.

To potrjuje tudi sodelovanje programske skupine z industrijskimi partnerji kot tudi patentne objave programske skupine. Vendar pa je tehnološka zrelost temeljnih rezultatov programske skupine na dokaj osnovnem nivoju, zato so možnosti za hitro implementacijo v praksi verjetno zelo majhne, oziroma bi zahtevale velik časovni in finančni vložek. Res pa je, da novi vodja programa (JS) že dlje časa resno razmišlja o možnosti, da bi na osnovi tistega dela rezultatov, ki rezultira v pripravi novih spojin lahko kreirali/katalogizirali knjižnico/banko spojin programske skupine in omenjeno knjižnico ponudili na globalnem trgu, zlasti kot vzorce za različna testiranja pa tudi kot specialne kemikalije. To pa bi lahko organizacijsko izvedli le preko spin-off podjetja, ki bi izšlo iz matične raziskovalne institucije. Pri tem pa se je treba zavedati, da je podobnih komercialnih ponudnikov na trgu že veliko (tudi zaradi globalne konsolidacije kemijske in farmacevtske industrije v zadnjih sedmih letih), kar pomeni da je povpraševanje in s tem dobičkonosnost težko oceniti oziroma predvideti. Glede na izkušnje drugih skupin in glede na informacije potencialnih interesentov, predvsem pa glede na zelo hudo konkurenco (zlasti azijskih ponudnikov) menim, da je trenutno potrebna previdnost in zadržanost pri tovrstnih investicijah, oz. da takšno spin-off pojetje samo po sebi najverjetneje ne bi bilo dovolj dobičkonosno za samostojno preživetje na trgu. Bi pa to lahko bilo koristno dopolnilo k neki osnovni samostojni dejavnosti.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

ŠENICA, Luka, GROŠELJ, Uroš, KASUNIC, Marta, KOCAR, Drago, STANOVNIK, Branko, SVETE, Jurij. Synthesis of enamionone-based vinylogous peptides. European journal of organic chemistry, 2014, 3067-3071. doi: 10.1002/ejoc.20140203. [COBISS.SI-ID 1695535]
Razvili smo sintezo in sintetizirali ter strukturno okarakterizirali prve predstavnike novega tipa vinilognih peptidov z vinilnim fragmentom vrinjenim v peptidno C–N vez. Ciljne spojine smo pripravili iz inonskih intermediatov, ki so lahko dostopni iz Boc-amino kislin. Pripajanje na 'C-terminalu' smo dosegli z 1,4-adicijo amino estra, medtem ko je pripajanje na 'N-terminalu' zahtevalo začasno zaščito acidolitsko labilnega enamionskega fragmenta. Zato je bilo potrebno razviti novo zaščitno skupino izoksazolskega tipa. S hidrogenolitsko odščito enamina v prisotnosti GlyOMe smo pripravili tripeptide z vinilognim amidom kot osrednjo enoto. Sintezna metoda omogoča enostavno pripravo vinilognih amidov in njihovo vključitev v oligopeptide.

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Monatshefte fuer Chemie. Svete, Jurij (član uredniškega odbora 2014-). Wien; New York: Springer, 1968-. ISSN 0026-9247. [COBISS.SI-ID 1914628]

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni;
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe

- ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
kemijo in kemijsko tehnologijo

Jurij Svete

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

18.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/177

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

- ¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)
- ¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)
- ¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)
- ¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

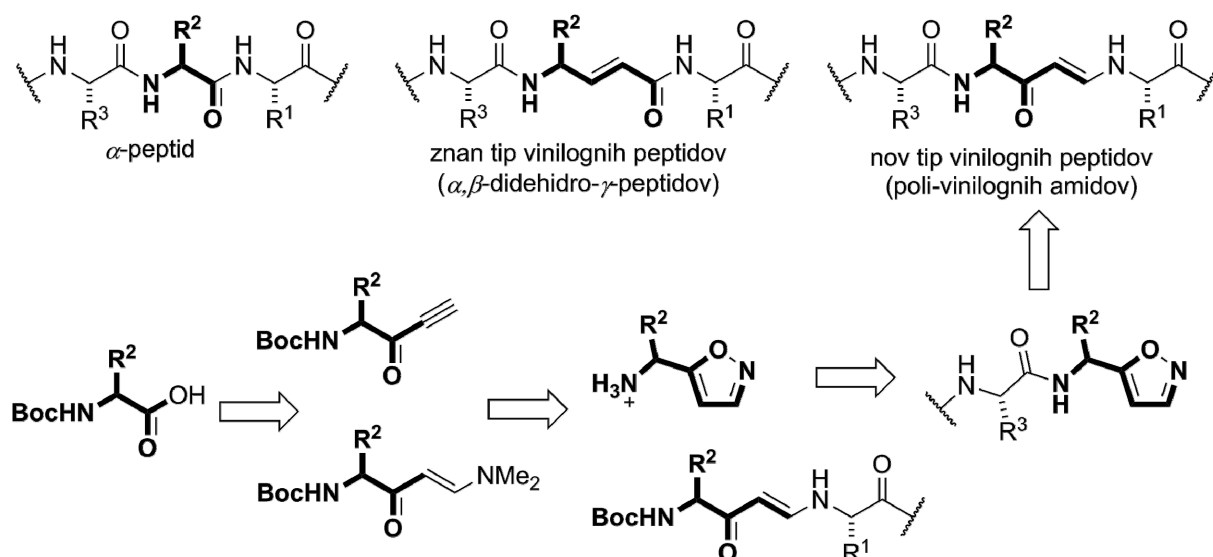
Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b
7D-DC-46-83-A8-F0-2F-B2-D4-72-D2-CF-C1-28-DC-B6-C5-61-3B-D0

Priloga 1

VEDA: 1.04 Kemija

Področje: 1.04.04 Organska kemija

Dosežek 1: Sinteza vinilognih peptidov na osnovi enaminonov, Vir: *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3067-3071



Modifikacija primarne strukture peptidov je ena od najbolj pogosto in uspešno uporabljenih strategij za pripravo analogov peptidov pri iskanju novih spojin vodnic v medicinski kemiji. Navkljub številnim znanim modifikacijam (peptoidi, azapeptidi, karbapeptidi, beta-, gama-, in delta-peptidi, ipd.) pa so vinilogni peptidi literaturno skoraj neznan. Znanih je le nekaj primerov, ki imajo vinilni C=C fragment vključen med C=O in alfa-C atom, medtem ko so vinilogni peptidi z vinilnim fragmentom vrinjenim v peptidno vez neznan, kar nas je motiviralo k razvoju sinteze novega tipa vinilognih peptidov. Ciljne spojine smo pripravili iz inonskih intermediatov, ki so lahko dostopni iz Boc-amino kislin. Pripajanje na 'C-terminalu' smo dosegli z 1,4-adicijo amino estra, medtem ko je pripajanje na 'N-terminalu' zahtevalo začasno zaščito acidolitsko labilnega enaminonskega fragmenta. Zato je bilo potrebno razviti novo zaščitno skupino izoksazolskega tipa. S hidrogenolitsko odščito enaminona v prisotnosti GlyOMe smo pripravili tripeptide z vinilognim amidom kot osrednjo enoto. Sintezni metoda omogoča enostavno pripravo vinilognih amidov in njihovo vključitev v oligopeptide.

Novi vinilogni peptidi so po razviti sintezni metodi lahko dostopni iz ustreznih alfa amino kislin in jih je mogoče enostavno vgrajevati v oligopeptide. Uporabni bi lahko bili v različnih aplikacijah, npr. v medicinski kemiji, biološki kemiji in biokemiji kot 'tool compounds' in tudi v kemiji materialov.