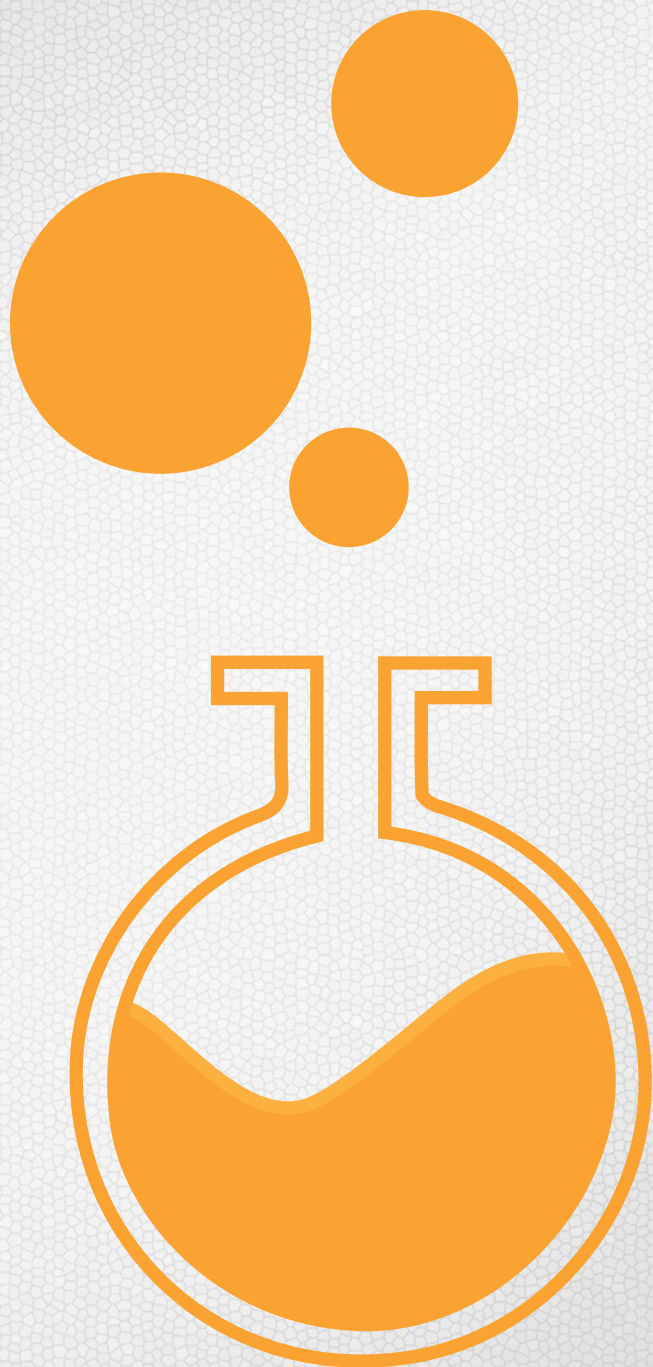


Univerza v Ljubljani
Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo



KEMIJSKE ZNANOSTI 2016



19.-21. 9. FAKULTETA ZA KEMIJO IN KEMIJSKO TEHNOLOGIJO

Organizator prireditve in založnik zbornika:

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani

Kraj prireditve:

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani
Večna pot 113, 1000 Ljubljana

Urednik zbornika:

Jakob Kljun

Organizacijski odbor:

Sara Drvarič Talian, Aljaž Gaber, Marina Klemenčič, Jakob Kljun, Aleš Ručigaj

Naklada:

50 izvodov

Publikacija je dostopna na spletu:

www.fkkt.uni-lj.si oziroma na elektronskem naslovu: jakob.kljun@fkkt.uni-lj.si

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

54(082)(0.034.2)

KEMIJSKE znanosti 2016 [Elektronski vir] / [organizator prireditve Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo ; urednik Jakob Kljun]. - El. knjiga. - Ljubljana : Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2016

Način dostopa (URL): www.fkkt.uni-lj.si oziroma na elektronskem naslovu: jakob.kljun@fkkt.uni-lj.si

ISBN 978-961-6756-70-9 (pdf)

1. Kljun, Jakob 2. Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo (Ljubljana)
286368512

DNEVI KEMIJSKIH ZNANOSTI

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo



V preteklem letu smo na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo prvič organizirali spoznavno konferenco **Kemijske znanosti 2015**, kjer so doktorski študenti FKKT lahko predstavili svoje delo s predstavitvijo posterjev. Glede na pozitiven lanskoletni odziv in z željo, da še naprej krepimo medsebojno povezovanje med različnimi področji raziskovalnega dela na fakulteti, smo zaposleni ob podpori vodstva fakultete, študentskega sveta ter študentske organizacije FKKT letos pripravili večdnevni dogodek, ki smo ga poimenovali "**Dnevi kemijskih znanosti 2016**".

V času med 19. in 21. septembrom 2016 se je na fakulteti zvrstilo več dogodkov: podobno kot lani je v obliki razstave posterjev potekala konferenca **Kemijske znanosti 2016**. Letos je na njej sodelovalo 35 udeležencev, ki so svoje raziskovalno delo predstavili s posterji. Program smo obogatili z več različnimi srečanji namenjenimi mladim: preko **javnih poljudnoznanstvenih predavanj** so za obiskovalce različnih generacij mladi doktorandi ter študentje zaključnih letnikov doktorskega študija predstavili svoja raziskovalna področja. Za študente prve in druge bolonjske stopnje smo v tem času organizirali **predstavitve raziskovalnih področij kateder** na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo, za starejše študente in mlajše doktorande pa smo namenili enodnevni dogodek - **Znanstveni inkubator**, na katerem je bilo govora o načinih pridobitve podoktorskih projektov, štipendij kot tudi zagonu raziskovalnih skupin. Gostili smo znanstvenike, ki so predstavili lastne izkušnje, pridružili pa so se nam tudi člani komisij za ocenjevanje vlog na razpisih.

Celotno srečanje je omogočilo **druženje več generacij znanstvenikov** in **alumnov FKKT** z živahno diskusijo ob manjših prigrizkih, ki smo ga sklenili ob pikniku po koncu srečanja.

Z namenom lažjega delovanja smo mladi, vključeni v organizacijo dogodkov, ki jih pripravljamo v sodelovanju s Fakulteto za kemijo in kemijsko tehnologijo, ustanovili društvo, ki smo ga poimenovali **Društvo raziskovalcev FKKT UL - Cutting edge**. Upamo, da bomo z dogodki, ki jih pripravljamo, privabili čim več aktivnih članov in tako skupaj pripomogli tako h kvalitetnemu raziskovalnemu kot tudi pedagoškemu delu na fakulteti.

Vljudno torej vabljeni k sodelovanju!

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
Društvo raziskovalcev FKKT UL - Cutting edge

DNEVI KEMIJSKIH ZNANOSTI 2016

19.-21. 9. FAKULTETA ZA KEMIJO IN KEMIJSKO TEHNOLOGIJO



URA	PONEDELJEK, 19.9.	TOREK, 20.9.	SREDA, 21.9.
8:00-9:00	KONFERENCA KEMIJSKE ZNANOSTI 2016 - POSTAVITEV PLAKATOV		
9:00-10:00	(1. NADSTROPJE FKKT)	ZNANSTVENI INKUBATOR (PREDAVALNICA B) MOBILNOST ŠTUDENTOV IN RAZISKOVALCEV	
10:00-10:30	OTVORITEV DNI KEMIJSKIH ZNANOSTI 2016 (PREDAVALNICA 1)	a) Ministrstvo za izobraževanje, znanost in šport (Obzorja 2020) b) Univerzitetna služba UL za evropske projekte c) ARRS (COST) d) CMEPIUS (Erasmus+in Euraxess) e) Javni sklad RS za razvoj kadrov in štipendije f) Q&A	KATEDRA ZA KEMIJSKO PROCESNO, OKOLJSKO IN BIOKEMIJSKO INŽENIRSTVO IN KATEDRA ZA BIOKEMIJO
10:30-12:00	KONFERENCA KEMIJSKE ZNANOSTI (1. NADSTROPJE FKKT)		KATEDRA ZA ANORGANSKO KEMIJO IN KATEDRA ZA ORGANSKO KEMIJO (PREDAVALNICA 1) (PREDAVALNICA 2)
12:00-12:30	KATEDRA ZA FIZIKALNO KEMIJO IN KATEDRA ZA ANALIZNO KEMIJO	SLOVENSKE ZGODBE Z DELA V TUJINI a) Urša Opara Krašovec (FE, UL) – ocenjevalka MSCA razpisov b) Nejc Hodnik (KI) – dobitnik MSCA podoktorskega projekta c) Boštjan Genorio (FKKT, UL) – raziskovalec na Rice University in Argonne National Laboratory (ZDA) d) Marina Klemenčič (FKKT, UL) – podoktorska raziskovalka na University of Umea, Švedska e) Angelina Sekirnik (ACIES BIO) - vodja projektov f) Q&A	ODMOR (1. NADSTROPJE FKKT)
12:30-14:00	(PREDAVALNICA 1)	(PREDAVALNICA 2)	POLJUDNOZNANSTVENA PREDAVANJA (PREDAVALNICA 1) 12:30-13:00 : ALJAŽ GABER: KAKO POZDRAVITI RAKA POMEN RAZISKOVANJA TARČNIH MOLEKUL 13:00-13:30 : TEA LENARČIČ: EVOLUCIJA NAUK PRETEKLOSTI V DOBRO PRIHODNOSTI 13:30-14:00 : MARTIN GAZVODA: REAKCIJE PRIPAJANJA KOT UČINKOVITO SINTEZNO ORODJE
14:00-15:00			ODMOR (1. NADSTROPJE FKKT) / OBČNI ZBOR DRUŠTVA ALUMNI FKKT
15:00-15:30		POGOSTITEV	ZAKLJUČEK S PODELITVIJO NAGRAD (1. NADSTROPJE FKKT)
15:30-17:00			PIKNIK Z ALUMNI (TRAVNIK ZA FAKULTETO)

KAZALO:

<i>MATIJA GATALO:</i>	Povečanje stabilnosti PtCu ₃ /C ORR elektrokatalizatorja z dekoracijo ali dopiranjem z zlatom	1
<i>MIHA DREV:</i>	Večkratna C–H aktivacija kot orodje za pripravo poliheteroariliranih benzenov	3
<i>MARKO TRAMPUŽ:</i>	Modeliranje procesa šaržne kristalizacije učinkovine: Vpliv hitrosti ohlajanja in cepitve na porazdelitev velikosti delcev	5
<i>EVA PUŠAVEC KIRAR:</i>	Elementarni baker kot katalizator reakcij 1,3-dipolarnih cikloadicij med azometin imini in inoni	7
<i>URŠA TOMAŽIN:</i>	Priprava enaminonskih ligandov in nadaljna tvorba kompleksov	9
<i>VALERIJA KOVAČ:</i>	Skrajšane oblike prionskega proteina	11
<i>BRIGITA HOČEVAR:</i>	Katalitična pretvorba lignocelulozne biomase v goriva in kemikalije z visoko dodano vrednostjo	13
<i>MIHA GRILC:</i>	Razvoj tehnoloških procesov od pretvorb fosilnih virov do četrte generacije biogoriv in kemikalij na osnovi biomase	15
<i>TINA SKALAR:</i>	Priprava in preučevanje mikrostruktur LSCM materialov perovskitnega tipa kot anodni material v SOFC	17
<i>NATALIJA RAVBER:</i>	Vpliv akrilamida in akrilne kisline na lastnosti PSA hidrogelov	19
<i>ANA BIJELIĆ:</i>	Reaction mechanism and kinetics of lignin-derived monomer model compound eugenol hydrodeoxygenation over noble metal catalysts	21
<i>KLAUDIJA SAPAČ:</i>	Razvoj in uporaba inovativne metode mešanega učenja na doktorskem študiju	23
<i>MATEJA PRESEČNIK:</i>	Oligomerna stanja in alosterična regulacija katepsina C	25
<i>ANJA KERŠ:</i>	Testikani pospešijo celjenje <i>in vitro</i> modela rane	27
<i>MAJA MORI:</i>	Vpliv sinteznih parametrov na učinkovitost katalizatorja na osnovi cinkovega oksida za reakcijo sinteze metanola	29
<i>JAKOB KLJUN:</i>	Protirakavi organorutenijevi kompleksi piridin- <i>N</i> -oksidnih ligandov	31
<i>ALJAŽ GABER:</i>	Priprava monomernih mutant in stabilizacija dimerne oblike zunajcelične domene proteina EpCAM	33
<i>MARKO RADAK:</i>	Spremljanje nekaterih težkih kovin v padavinah na območju termoenergetskih objektov	35
<i>ŠPELA HAJDUK:</i>	Nanostrukturirani modificirani materiali na osnovi ZnO za namene fotoelektrokemijskega razcepa vode	37
<i>JERNEJA KLADNIK:</i>	Sinteza potencialnih antagonistov pregnanskega X-receptorja in blokatorjev napetostno odvisnih kalijevih kanalov z basedoksifenskim ogrodjem	39
<i>MATIJA URŠIČ:</i>	Vpliv kemijske strukture na biološko aktivnost organorutenijevih spojin s kisikovimi ligandi in pta	41

<i>JURE CERAR:</i>	Obravnava strukture tekočega <i>n</i> -butanola s simulacijo molekulske dinamike in rentgenskim sipanjem	43
<i>KATJA GORIČAN:</i>	Sinteza in iskanje novih modifikatorjev človeškega katepsina K	45
<i>IGOR BOŠEVSKI:</i>	Razvoj sistema za čiščenje odpadnih voda, ki vsebujejo antibiotične učinkovine	47
<i>NEJC PETEK:</i>	Sinteza novih (<i>S</i>)-7-(1-aminoetil)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinov	49
<i>DAVID BAJEC:</i>	Preučevanje sposobnosti samoceljenja na osnovi Diels-Alder reakcije v epoksidnih smolah	51
<i>MARKO ŠKVARČA:</i>	Adsorpcija timulin fumarata na aktivno oglje	53
<i>URŠKA ČERNE:</i>	Priprava fuzijskega nanotelesa M33-mCherry za detekcijo proteina MLKL	55
<i>MARJAN LUKEŽIČ:</i>	Matematično modeliranje odvoda dima in toplote iz dnevnega prostora	57
<i>ANITA KOTAR:</i>	Strukturni vpogled v interakcije med G-kvadrupleksom in poliaromatskim ligandom	59
<i>MATEJ ČEHOVIN:</i>	Hidrodinamična kavitacija kot hibridni postopek čiščenja in priprave vode	61
<i>BOŠTJAN ŽENER:</i>	Fotokatalitska aktivnost tankih plasti TiO ₂	63
<i>SEBASTIJAN RIČKO:</i>	Razvoj visoko učinkovitega organokatalizatorja na osnovi kafa-1,3-diaminskega ogrodja	65
<i>BRUNO ALEKSANDER MARTEK:</i>	Prikondenzirani pirazini kot substrati v reakciji aktivacije C–H vezi	69
<i>HELENA BRODNIK:</i>	Sekvenčna “one-pot” Pd-katalizirana reakcija za sintezo 8-heteroarilkinolinov	69

Povečanje stabilnosti PtCu₃/C ORR elektrokatalizatorja z dekoracijo ali dopiranjem z zlatom

Matija Gatalo^{*,1,2}, Primož Jovanovič², Jan-Philipp Grote³, Francisco Ruiz-Zepeda²,
Nejc Hodnik², Goran Dražič², Marjan Bele², Miran Gabersček^{1,2}

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Odsek za kemijo materialov, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, SI-1001 Ljubljana, Slovenija

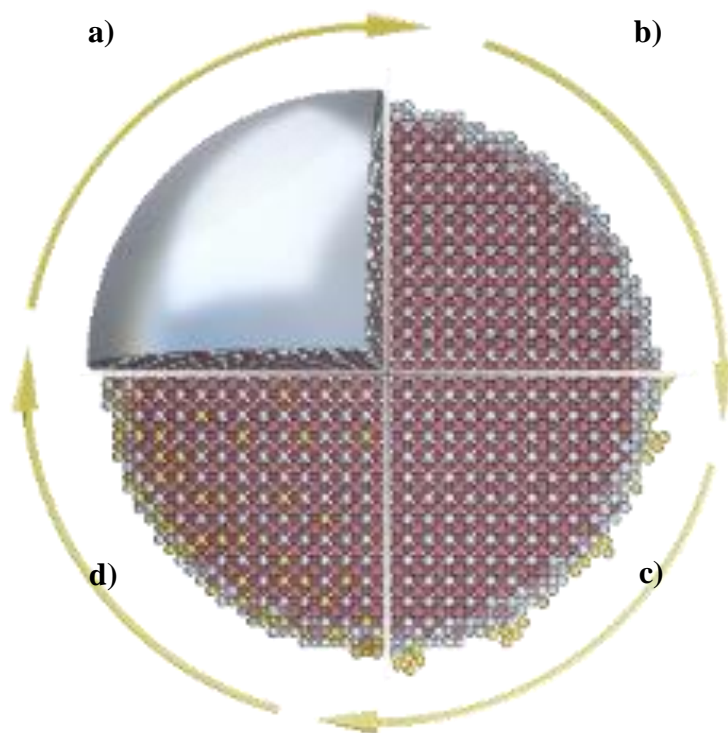
³ Odsek za heterogeno katalizo in reakcijsko inženirstvo, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, SI-1001 Ljubljana, Slovenija

⁴ Max-Planck-Institut für Eisenforschung GmbH, Max-Planck Str. 1, 40237 Düsseldorf, Nemčija

Povzetek

Medtem ko so vozila, ki uporabljajo gorivno celico s protonsko prevodno membrano (PEFMC), že komercialno dostopna, pa njihov najpomembnejši del – elektrokatalizator – še vedno vsebuje prevelike količine izjemno dragocene platine. Če želimo elektrokatalizator poceniti, je potrebno izboljšati kinetiko počasne reakcije redukcije kisika (ORR).¹ Izboljšanje je mogoče doseči z znanim principom legiranja platine z drugimi kovinami prehoda. Poleg splošno znanih degradacijskih mehanizmov, ki jih najdemo v konvencionalnih PEMFC elektrokatalizatorjih,² pa na nestabilnost zlitin vpliva še izluževanje manj žlahtne kovine, kar ima negativen vpliv na aktivnost elektrokatalizatorja za ORR po daljšem času njegovega delovanja.³

V pričujočem prispevku predstavljamo učinkovito strategijo, pri kateri z dodatkom le 1%_{atomske} zlata k PtCu₃/C ORR elektrokatalizatorju zmanjšamo hitrost dveh ključnih degradacijskih mehanizmov – korozije ogljikovega nosilca in izluževanja manj žlahtne kovine. Kljub dodatku neaktivnega zlata ostane celokupna aktivnost elektrokatalizatorja za ORR praktično nespremenjena.⁴ Zlato sicer lahko dodamo na dva različna načina, ki vodita do različnih struktur: (i) z zlatom dekorirani oziroma (ii) z zlatom dopirani aktivni delci PtCu₃/C ORR elektrokatalizatorja. Dekoracijo z zlatom dosežemo preko galvanske izmenjave površinskega bakra, ki se nahaja na izbranih področjih površine PtCu₃ nanodelcev, s soljo zlatega prekursorja. Dopiranje z zlatom pa dosežemo z nadaljnjo termično obdelavo z zlatom dekoriranega PtCu₃/C elektrokatalizatorja.



Slika 1: (a) Modelni prikaz urejenega PtCu₃ nanodelca s (b) Pt segregacijo, (c) dekoracijo z zlatom in (d) dopiranjem z zlatom.

Zahvala

Zahvaljujemo se Slovenski Raziskovalni Agenciji za finančno pomoč (Raziskovalni program P2-0393). Delo je bilo delno narejeno v okviru projekta NATO Science for Peace Project EAP.SFPP 984825 – “DURAPEM“. Posebna zahvala gre tudi grafičnemu oblikovalcu Jaka Birsi.

Reference

1. Debe, M. K. *Nature* **2012**, *486* (7401), 43–51.
2. Meier, J. C.; Galeano, C.; Katsounaros, I.; Witte, J.; Bongard, H. J.; Topalov, A. a; Baldizzone, C.; Mezzavilla, S.; Schüth, F.; Mayrhofer, K. J. J. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2014**, *5*, 44–67.
3. Hodnik, N.; Jeyabharathi, C.; Meier, J. C.; Kostka, A.; Phani, K. L.; Rečnik, A.; Bele, M.; Hočevar, S.; Gaberšček, M.; Mayrhofer, K. J. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (27), 13610–13615.
4. Gatalo, M.; Jovanovič, P.; Polymeros, G.; Grote, J.-P.; Pavlišič, A.; Ruiz- Zepeda, F.; Šelih, V. S.; Šala, M.; Hočevar, S.; Bele, M.; Mayrhofer, K. J. J.; Hodnik, N.; Gaberšček, M. *ACS Catal.* **2016**, 1630–1634.

Večkratna C–H aktivacija kot orodje za pripravo poliheteroariliranih benzenov

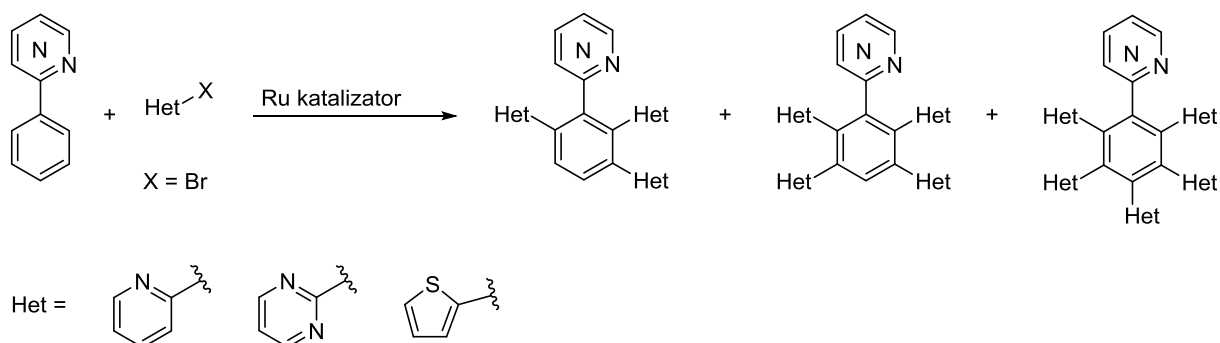
Miha Drev, U. Grošelj, J. Svete, B. Štefane, F. Požgan*

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Priprave biarilnih in multiarilnih sistemov so s sinteznega vidika zanimive, saj jih najdemo v naravnih produktih,¹ farmacevtskih učinkovinah, agrokemikalijah in funkcijskih materialih.² Takšne sisteme lahko pripravimo z neposredno funkcionalizacijo C–H vezi enostavnih gradnikov v prisotnosti kovin prehoda kot katalizatorjev. Tak način sinteze je zaželen predvsem z ekonomskega in ekološkega vidika, saj se sintezne poti za aril-aril sisteme občutno skrajšajo

V naših raziskavah smo že pokazali, da je katalitski sistem rutenijev-karboksilat primeren za direktno ariliranje fenilpiridinov in fenilpirimidinov.³ V nadaljevanju raziskav smo uporabili večkratno C–H aktivacijo in nadaljnjo funkcionalizacijo za pripravo multiariliranih sistemov, ki v svoji strukturi vsebujejo predvsem dušikove heterocikle (piridin, pirimidin), pa tudi tiofenske heterocikle. Reakcije smo izvajali v prisotnosti rutenijevega katalizatorja. Uspeli smo pripraviti manjšo serijo heteroaril-substituiranih benzenov, ki bodo služili kot polidentatni ligandi za izbrane kovine prehoda (Ru, Pd, Ir).



Shema 1: Sinteza poliheteroariliranih benzenov.

Reference

1. K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4442–4489.
2. J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359–1470.

3. a) F. Požgan, P. H. Dixneuf, Ruthenium(II) Acetate Catalyst for Direct Functionalisation of sp^2 -C-H Bonds with Aryl Chlorides and Access to Tris-Heterocyclic Molecules, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1737–1743, b) B. Štefane, J. Fabris, F. Požgan, C–H Bond Functionalization of Arylpyrimidines Catalyzed by an in situ Generated Ruthenium(II) Carboxylate System and the Construction of Tris(heteroaryl)-Substituted Benzenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3474–3481.

Modeliranje procesa šaržne kristalizacije učinkovine: Vpliv hitrosti ohlajanja in cepitve na porazdelitev velikosti delcev

Marko Trampuž*, Blaž Likozar

Odsek za katalizo in reakcijsko inženirstvo, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1001 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

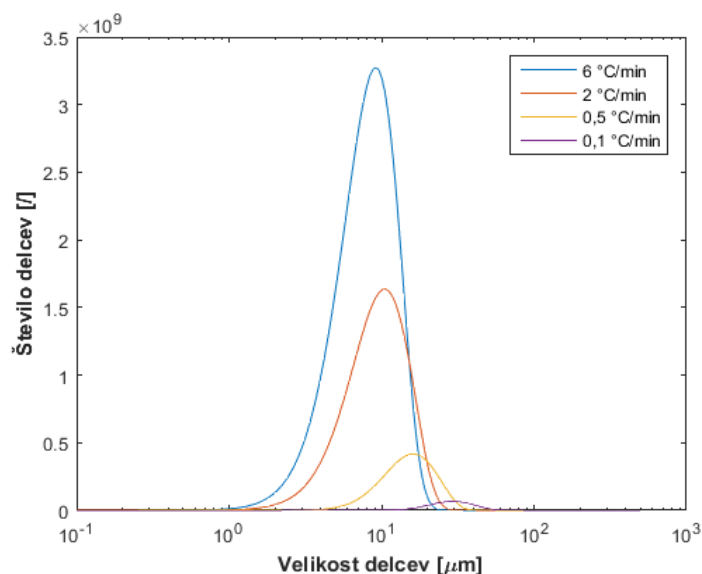
Kristalizacija je najpomembnejši proces za separacijo in čiščenje učinkovin in vmesnih produktov v farmacevtski industriji. Zaradi številnih kritičnih procesnih parametrov, ki lahko vplivajo na lastnosti končnega produkta, je vedno večji poudarek namenjen kontroli kristalizacijskega procesa, kar zahteva poglobljeno razumevanje elementarnih procesov kristalizacije. V zadnjih letih se zato tako industrija kot tudi akademska sfera veliko ukvarjata z razumevanjem procesa kristalizacije preko razvoja matematičnih modelov. Le-ti postajajo vedno močnejše orodje pri razvoju, optimizaciji in kontroli procesov, saj z njimi lahko pridobimo informacije, ki jih ne moremo pridobiti eksperimentalno. Dodatna prednost modeliranja, ki pa je za farmacevtsko industrijo ključnega pomena, je tudi skrajšanje časa razvoja procesa in posledično nižji stroški.^{1,2}

Za razvoj našega modela kristalizacije izbrane farmacevtske učinkovine smo se odločili za obravnavo kristalizacije iz raztopine z ohlajanjem in z dodatkom kristalov cepiva. Ključna procesa, ki potekata tekom kristalizacije, sta tvorba jeder in rast kristalov in slednja sta odvisna od stopnje prenasíčenja raztopine (razlike med dejansko in ravnotežno koncentracijo topljenca). Pri razvoju našega modela kristalizacije smo tako upoštevali kinetična zapisa za tvorbo jeder in rast kristalov v odvisnosti od prenasíčenja ter ustrezne časovno odvisne masne, toplotne in populacijske bilance. Pri tem je najbolj pomembna populacijska bilanca (enačba 1), saj z njo opišemo spreminjanje števila in velikosti nastalih delcev tekom procesa.³

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} + G \frac{\partial n(L, t)}{\partial L} = B(L) - D(L) \quad (1)$$

Aglomeracije in razpada kristalov, ki pogosto vplivata na porazdelitev velikosti delcev na industrijski skali, nismo upoštevali. Kinetični konstanti hitrosti tvorbe jeder in rasti kristalov ter ravnotežno koncentracijo topljenca (topnost) v odvisnosti od temperature smo ocenili na osnovi objavljenih vrednosti za podobne spojine. Parcialno diferencialno enačbo populacijske bilance smo z diskretizacijo porazdelitve velikosti delcev pretvorili na 316 navadnih diferencialnih enačb po postopku, ki ga je uvedel Marchal⁴ in modificiral Abbas.⁵ Sistem enačb za vse velikostne razrede, skupaj z masno in toplotno bilanco za šaržni reaktor, pa smo rešili v programu MATLAB s pomočjo vgrajene funkcije za Runge–Kutta metodo.

Pri izvedbi simulacije poteka kristalizacije nas je zanimal predvsem vpliv različne hitrosti ohlajanja, različne količine dodanih kristalov cepiva in časa, kdaj dodamo cepivo, na število in porazdelitev velikosti delcev. Vpliv hitrosti ohlajanja prikazuje Slika 1, kjer vidimo, da večja hitrost ohlajanja vodi v tvorbo večjega števila manjših delcev. Ravno obraten vpliv pa ima količina dodanega cepiva, saj večji delež cepiva vodi v manjše število večjih delcev. Ugotovili smo tudi, da ima cepivo, ne glede na njegovo količino, vpliv na končno porazdelitev velikosti le, če je dodano dovolj zgodaj. Če je dodano prepozno, tj. ko že pride do homogene tvorbe jeder, ima ključen vpliv na porazdelitev velikosti delcev sama hitrost ohlajanja.



Slika 1: Primerjava števila in porazdelitve velikosti delcev pri različnih hitrostih ohlajanja brez dodatka cepiva.

V prihodnosti bodo za izbran kristalizacijski sistem pridobljeni eksperimentalni kinetični in ravnotežni podatki, čemur bo sledila potrditev in morebitna nadgradnja modela.

Zahvala

Avtorja se zahvaljujeta dr. Dušanu Tesliču, dr. Vesni Stergar in Pavlu Drnovšku iz podjetja Lek, d.d. za strokovno in finančno podporo pri študijah modeliranja procesa kristalizacije.

Reference

1. Myerson, A. S. *Handbook of Industrial Crystallization*, 2. ed.; Butterworth-Heinemann, 2001.
2. Tung, H. H.; Paul, E. L.; Midler, M.; McCauley, J. A. *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*, 1. ed.; Wiley, 2009.
3. Mersmann, A. *Crystallization Technology Handbook*, 2. ed.; CRC Press, 2001.
4. Marchal, P.; David, R.; Klein, J. P.; Villermaux, J. *Chem. Eng. Sci.* **1988**, *43*, 59–67.
5. Abbas, A.; Romagnoli, J. A. *Sep. Purif. Technol.* **2007**, *53*, 153–163.

Elementarni baker kot katalizator reakcij 1,3-dipolarnih cikloadicij med azometin imini in inoni

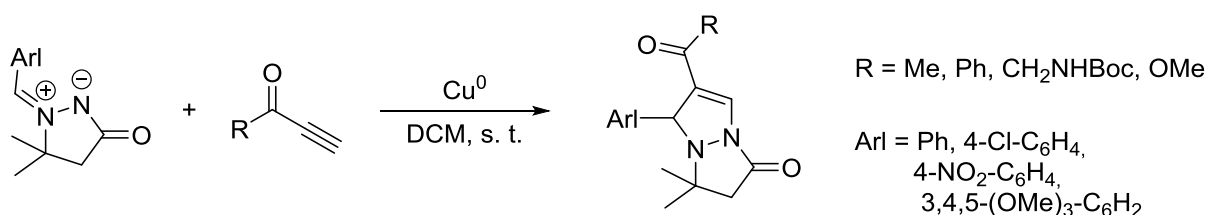
Eva Pušavec Kirar¹, Uroš Grošelj¹, Franc Požgan^{1,2}, Bogdan Štefane^{1,2}, Jurij Svete^{*,1,2}

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Center Odličnosti EN-FIST, Trg osvobodilne fronte 13, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Reakcije, ki potekajo selektivno in z dobrimi izkoristki pod blagimi pogoji, lahko uvrščamo med »klik« reakcije.¹ Pogosto lahko mednje uvrstimo reakcije 1,3-dipolarnih cikloadicij, ki so eno najpomembnejših orodij za sintezo petčlenskih heterocikličnih sistemov. Najbolj raziskane so morda reakcije med organskimi azidi in terminalnimi acetileni, katalizirane z bakrovimi(I) katalizatorji. Zanje je že bilo ugotovljeno, da jih, poleg bakrovih(I) soli in bakrovih(II) soli v prisotnosti reducenta, učinkovito katalizira tudi elementarni baker.² Tokrat je bil elementarni baker prvič uporabljen kot katalizator reakcij 1,3-dipolarnih cikloadicij med *N,N*-cikličnimi azometin imini in terminalnimi acetileni z acilno skupino v neposredni bližini trojne C-C vezi (inoni).³



Shema 1: Reakcija med terminalnim acetilenom in azometin iminom, katalizirana z elementarnim bakrom.

Reakcije med azometin imini in inoni v prisotnosti bakrovega prahu v diklorometanu so potekle regioselektivno in z odlično konverzijo (nad 92%) pri sobni temperaturi, zato jih lahko štejemo med »klik« reakcije. Na hitrost reakcije je vplivalo več dejavnikov, tudi velikost površine bakrovega katalizatorja in prisotnost bakrovih oksidov na njej. Kadar smo uporabili večje delce bakra (granule namesto prahu), je bila reakcija precej počasnejša kot v prisotnosti enake mase manjših delcev, očiščena površina (z vodno raztopino hidrazina ali žveplove kisline) pa je reakcijo pospešila.

Prednost uporabe elementarnega bakra kot katalizatorja, v primerjavi z bakrovimi solmi, je njegova dostopnost (poleg bakrovega prahu so uporabni tudi na primer opilki in žice) in enostavna izolacija produktov (filtracija za odstranitev katalizatorja in po potrebi »flash«

kromatografija). Produkti reakcij, pirazolo[1,2-*a*]pirazolidinoni, so večinoma močno fluorescentni in tako imajo potencial za uporabo kot fluorescentni označevalci.

Zahvala

Zahvala gre Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije za financiranje preko sklada P1-0179.

Reference

1. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
2. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
3. E. Pušavec Kirar, U. Grošelj, G. Mirri, F. Požgan, G. Strle, B. Štefane, V. Jovanovski, J. Svete, *J. Org. Chem.*, v tisku, DOI: 10.1021/acs.joc.6b00945.

Priprava enaminonskih ligandov in nadaljna tvorba kompleksov

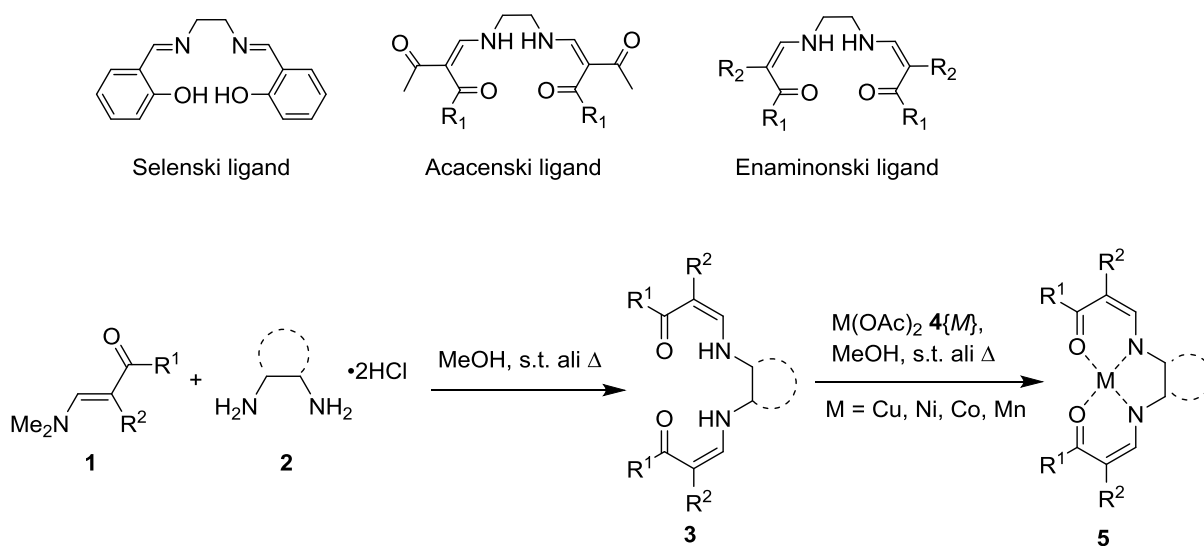
*Urša Tomažin¹, Uroš Grošelj¹, Franc Požgan¹, Bogdan Štefane¹, Jurij Svete^{*1,2}*

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² EN-FIST Center Odličnosti, Trg Osvobodilne fronte 13, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

V katalizi uveljavljene Schiffove baze, acacenski in salenski ligandi¹ vsebujejo pogosto uporabljen štirivezni vezavni motiv N₂O₂. Med bolj poznanimi je Jacobsenov katalizator,² ki se uporablja za enantioselektivno tvorbo epoksidnega obroča. Koordinacijske lastnosti sorodnih enaminonskih ligandov so ostale slabše raziskane. Z menjavo diaminskega dela in skupin R¹ ter R² na enaminonskem ligandu (Shema 1), se spreminjajo oblika, velikost in elektronske lastnosti vezavnega mesta. Blagi reakcijski pogoji, dobri izkoristki reakcij in obilo raznolikih izhodnih spojin, omogočajo pripravo strukturno raznovrstnih ligandov. Pri reakcijah med formamid acetali in spojinami z aktivnimi CH₂ skupinami se tvorijo dimetilaminski derivati **1**, ki z diamin dihidrokloridi **2** pod blagimi reakcijski pogoji tvorijo enaminonske ligande **3**. Nekateri izmed njih nato s kovinskimi ioni **4**, tvorijo ustrezne koordinacijske komplekse **5**.



Shema 1: Struktura in priprava enaminonskih ligandov ter kompleksov.

Zahvala

Zahvala gre javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije za finančno podporo preko sklada P1-0179.

Reference

1. B. Weber, E.-G. Jäger, Structure and Magnetic Properties of Iron (II/III) Complexes with $N_2O_2^{2-}$ Coordinating Schiff Base Like Ligands, *Eur. J. Inorg. Chem*, **2009**, 465-477.
2. T. P. Joon, E. N. Jacobsen, Privileged Chiral Catalysis, *Science*, **2003**, 299, 1691-1693

Skrajšane oblike prionskega proteina

Valerija Kovač¹, Iva Hafner Bratkovič², Vladka Čurin Šerbec*¹

¹ Služba za razvojno-raziskovalno dejavnost, Zavod RS za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana

² Laboratorij za biotehnologijo, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana

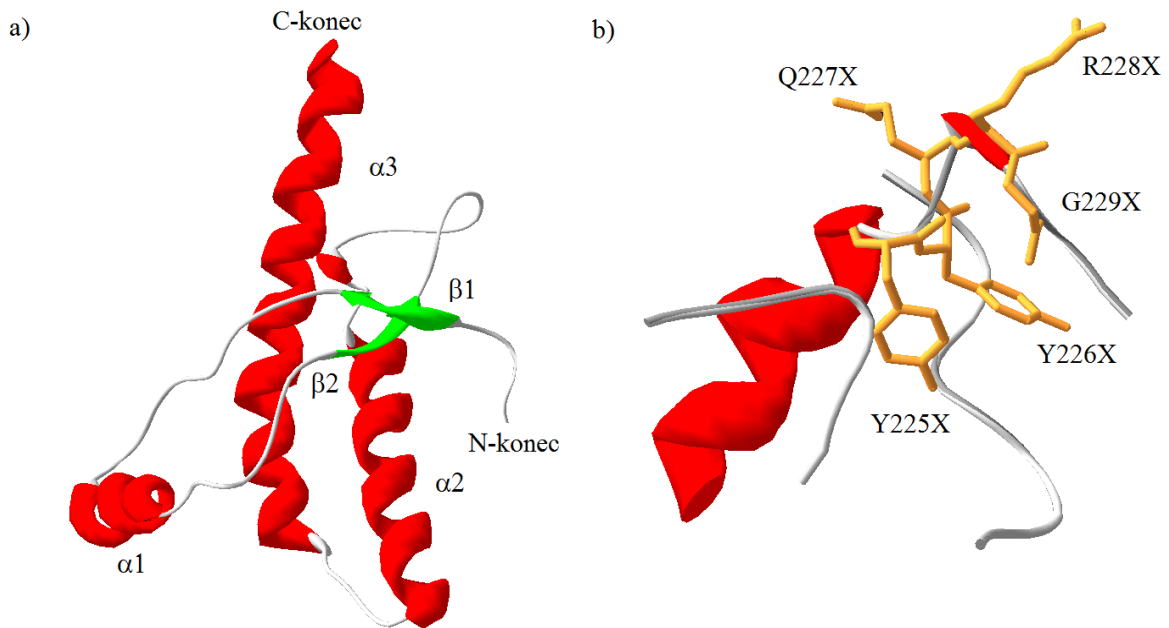
Povzetek

Prionske bolezni spadajo v skupino nevrodegenerativnih, bolezni za katere ne poznamo zdravila. Pojavijo se zaradi pomnoževanja in agregacije patološke oblike prionskega proteina, PrP^{Sc}. Ta nastane iz celične oblike prionskega proteina, PrP^C, ki je prisoten v večini celic, kjer je na celično membrano vezan z glikozil-fosfatidilinozitolnim (GPI) sidrom. Biološke vloge PrP^C zaenkrat ne poznamo, se pa spremeni, ko se ob nespremenjeni primarni strukturi spremeni njegova sekundarna in tridimenzionalna struktura. Pri tem nastane PrP^{Sc}, ki ima, glede na celično obliko, povečan delež β -ploskev. Takšne molekule so nagnjene k agregaciji v možganih, ki povzroči poškodbo nevronov in izgubo njihove funkcije.

Vloga vezave prionskega proteina (PrP) na celično membrano preko GPI sidra ni jasna. Na modelih transgenskih miši, ki izražajo samo skrajšane oblike PrP so pokazali, da te pospešijo tvorbo in pomnoževanje prionov.¹ Poleg tega povečajo možnost za prenos prionskih bolezni med vrstami.²

Skrajšane oblike PrP so na C-koncu skrajšane molekule, ki posledično nimajo GPI sidra. Nastanejo zaradi nesmiselnih mutacij ali s proteolitsko razgradnjo z ADAM proteazami. Enega izmed teh proteinov smo prvič opisali in opredelili z monoklonskim protitelesom V5B2, ki specifično prepozna skrajšano obliko PrP. Konča se z aminokislinskima ostankoma Tyr225 in Tyr226, zato smo ga poimenovali PrP226*.³ Obstaja tudi klinična študija, v kateri so opisali osebi, oboleli za Gerstmann-Sträussler Scheinker-jevim sindromom (GSS). Določili so, da je pri obeh osebah prišlo do akumulacije skrajšanih oblik PrP, ki se na C-koncu zaključita s Tyr226 in Gln227.⁴ Študija je dokaz, da skrajšane oblike prionskih proteinov lahko povzročijo nastanek bolezni *in vivo*.

Vpletenost skrajšanih oblik PrP v nastanek prionskih bolezni in njihovo prenosljivost je velika. Da bi pojasnili vlogo skrajšanih oblik PrP v nastanku in prenosljivosti prionskih bolezni, smo določili njihove termodinamske lastnosti ter analizirali kinetiko tvorbe amiloidnih agregatov. Ugotovili smo, da imajo skrajšane oblike prionskega proteina podobne termodinamske in kinetske lastnosti kot neskrajšana oblika, kar je pogosta lastnost dednih patoloških oblik PrP.



Slika 1: Tridimenzionalna struktura a) divjega tipa prionskega proteina (PDB ID: 1HJM) ter b) označena mesta vnesenih nesmiselnih mutacij (C-konec strukture s PDB ID: 2LSB).

Zahvala

Za sofinanciranje znanstvenega dela se zahvaljujem Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, ki v programu nacionalnega programa usposabljanja mladih raziskovalcev financira moj podiplomski študij. Zahvaljujem se tudi ZTM, ki mi omogoča, da lahko izpolnjujem načrtani program usposabljanja.

Reference

1. Rangel, A.; Race, B.; Phillips, K.; Striebel, J.; Kurtz, N.; Chesebro, B., Distinct patterns of spread of prion infection in brains of mice expressing anchorless or anchored forms of prion protein. *Acta neuropathologica communications* **2014**, *2* (1), 8.
2. Race, B.; Phillips, K.; Meade-White, K.; Striebel, J.; Chesebro, B., Increased infectivity of anchorless mouse scrapie prions in transgenic mice overexpressing human prion protein. *J Virol* **2015**, *89* (11), 6022-32.
3. Kosmač, M.; Koren, S.; Giachin, G.; Stoilova, T.; Gennaro, R.; Legname, G.; Čurin Šerbec, V., Epitope mapping of a PrP(Sc)-specific monoclonal antibody: identification of a novel C-terminally truncated prion fragment. *Mol Immunol* **2011**, *48* (5), 746-50.
4. Jansen, C.; Parchi, P.; Capellari, S.; Vermeij, A. J.; Corrado, P.; Baas, F.; Strammiello, R.; van Gool, W. A.; van Swieten, J. C.; Rozemuller, A. J., Prion protein amyloidosis with divergent phenotype associated with two novel nonsense mutations in PRNP. *Acta Neuropathol* **2010**, *119* (2), 189-97.

Katalitična pretvorba lignocelulozne biomase v goriva in kemikalije z visoko dodano vrednostjo

Brigita Hočevar¹, Miha Grilc¹, Blaž Likozar^{*,1}

¹ Odsek za katalizo in reakcijsko inženirstvo, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

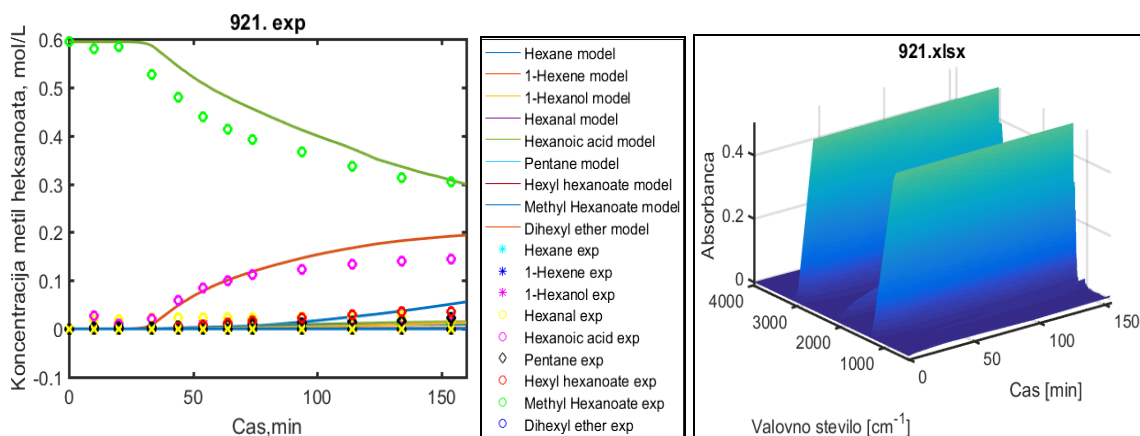
Vse večja izraba fosilnih goriv, njihove omejene zaloge in skrb za okolje vodijo v iskanje alternativnih virov goriv. Kot edini vir ogljikovodikov, poleg nafte, ima velik potencial za okolju prijazno pridobivanje goriv ali kemikalij z visoko dodano vrednostjo nekonvencionalna lignocelulozna biomasa. Lignocelulozna biomasa je sestavljena iz treh osnovnih enot, lignina, celuloze in hemiceluloze, te pa so sestavljene iz različnih monomerov, ki vsebujejo v funkcionalnih skupinah vezan kisik. Prav ta kisik predstavlja iz vidika goriva slabost, saj znižuje kalorično vrednost potencialnega goriva. Po drugi strani pa funkcionalne skupine omogočajo pretvorbo molekul v osnovne ter specialne kemikalije. Selektivno odstranjevanje kisika tako predstavlja glavni izziv pri pretvorbi biomase.^{1,2}

Delo je usmerjeno k celostni predelavi biomase, kjer se v začetnem koraku z različnimi kombinacijami vodnih in organskih topil pridobiva ekstraktive, te pa z nadgradnjo pretvarja v oksidante, polifenole, flavonoide in farmacevtske učinkovine. Z alkalno hidrolizo v naslednji stopnji iz biomase odstranimo hemicelulozo, ki predstavlja osnovo za pridobivanje furfurala. Naslednji korak pri pretvorbi biomase je tako imenovan »organosolv« proces, kjer iz mešanice ločimo lignin, tako ostane samo še celuloza. Lignin, še posebej pa celuloza predstavljata najbolj obetavni komponenti biomase, primerni za nadgradnjo.³

Ekperimentalni del obsega raziskave na več modelnih komponentah. Kot modelna komponenta za ligninski del biomase je bil izbran evgenol, ki je bil katalitsko hidroleksigeniran s pomočjo rutenijevega katalizatorja na ogljiku v prisotnosti vodikove atmosfere. Kot glavna produkta hidroleksigenacije evgenola sta bila detektirana p-propilcikloheksanol in p-propilcikloheksan. Za celulozni del biomase so bile izvedene študije hidroleksigenacije posameznih funkcionalnih skupin na verigi C₆, ki v obliki glukoze predstavlja osnovno enoto celuloze. Kot modelne komponente so bile vzete: karboksilna skupina, hidroksilna skupina na C₁ – C₃ mestu, keton na C₂ in C₃ mestu, aldehyd dolžine verige C₆, metilni ester, ter eter in ester dolžine verige C₁₂. Reakcije hidroleksigenacije so potekale v heksadekanu in dodekanu kot topilu, v prisotnosti trdnega katalizatorja, ki je bil NiMo/γ-Al₂O₃ in z nadtlakom vodika (50 bar). Reakcije so potekale v temperaturnem območju med 225 in 275 °C. Proces je potekal v zaprtem šaržnem sistemu.

Plinski produkti so bili v obeh primerih, tako pri evgenolu kot C₆ modelnih komponentah, detektirani s pomočjo FTIR (Fourier Transformation Infrared Spectroscopy) analize in plinske kromatografije (GC SRI). V nekaterih primerih je bila zaznana prisotnost

CO in CO₂, kar pomeni da so bile poleg deoksigenacije in hidrogenacije prisotne tudi reakcije dekarbonilacije in dekarboksilacije. Tekoča faza je bila analizirana s pomočjo plinske kromatografije. Pred samo analizo so bili vzorci reakcijske mešanice raztopljeni v heptanu.



Slika 2: Hidrodeoksigenacija metil heksanoata: eksperimentalno določene koncentracije reaktanta in produktov s pripadajočimi modelnimi vrednostmi ($T = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_{\text{H}_2} = 50\text{ bar}$, katalizator NiMo/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$) ter plinska faza, določena s FTIR analizo

Na podlagi eksperimentalno pridobljenih vrednosti je bila razvita reakcijska shema katalitske hidrodeoksigenacije posameznih funkcionalnih skupin ter razvit matematični mikrokinetični model, ki vsebuje transportne pojave skozi plinsko in tekočo fazo do katalizatorja, kinetiko adsorbcije in desorbcije na površini katalizatorja ter kinetiko kemijske reakcije na površini katalizatorja. Primer eksperimentalno določenih vrednosti komponente (metil heksanoata) in izračunane modelne vrednosti, so prikazane na sliki 1, kjer vidimo da se metilni ester v večini pretvarja v kislino, med nastalimi produkti pa so še heksil heksanoat in pentan, iz rezultatov plinske faze pa vidimo da ima glavni prispevek metan (vrh pri valovnem številu 1300 in 3000 cm^{-1}), nastaja pa tudi CO (vrh pri valovnem številu 2000 cm^{-1}).

Zahvala

Zahvaljujem se Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) za omogočeno predstavljeno raziskovalno delo v okviru programa P2-0152 Kemijsko reakcijsko inženirstvo in financiranje raziskovalnega programa za mlade raziskovalce (MR 38259).

Reference

1. Pasangulapati, V.; Ramachandriya, K. D.; Kumar, A.; Wilkins, M. R.; Jones, C. L.; Huhnke, R. L. *Bioresour. Technol.* **2012**, *114*, 663–669.
2. Deng, W.; Zhang, H.; Xue, L.; Zhang, Q.; Wang, Y. *Chinese J. Catal.* **2015**, *36* (9), 1440–1460.
3. Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2411–2502.

Razvoj tehnoloških procesov od pretvorb fosilnih virov do četrte generacije biogoriv in kemikalij na osnovi biomase

Miha Grilc¹, Matej Huš¹, Uroš Novak¹, Ana Obradović¹, Andraž Pavličič¹, Andrej Pohar¹, Blaž Likožar*¹, Janez Levec¹

¹ Odsek za katalizo in reakcijsko inženirstvo, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Raziskovalno delo Odseka za katalizo in reakcijsko inženirstvo na Kemijskem inštitutu je tradicionalno vpeto v načrtovanje in optimizacijo **procesov pretvorbe surovin fosilnega izvora** v kemikalije in goriva z višjo dodano vrednostjo. Inovativni pristopi k izboljšanju učinkovitosti procesa pogosto vključujejo poseg v ravnotežne reakcije z *in-situ* odstranjevanjem produktov, s čimer je možno doseči višje konverzije reaktantov in dobitke želenih produktov od ravnotežnih. Primer za to je razvoj procesa parnega reforminga metana s sorpcijo s CaO v reaktorju s strnjenim slojem (*insitu* sorpcija CO₂) ali sinteza metanola v multifunkcijskem reaktorju z velikim temperaturnim gradientom (*insitu* kondenzacija metanola)¹.

Zaradi omejenih virov fosilnih goriv ter vedno večje tendence družbe po njihovi postopni zamenjavi z obnovljivimi viri, se je del odseka posvetil pretvorbi biomase v biogoriva, platformne in specialne kemikalije. V okviru **prve generacije biogoriv** se je raziskovala pretvorba rastlinskih olj v biodizel s procesom homogene, heterogene in encimske transesterifikacije v šaržnem, kontinuirnem in membranskem reaktorju. Razvit je bil matematični model, ki je vključeval fenomene termodinamike, fluidne mehanike, transportnih pojavov in reakcijske kinetike za vsak posamezen triglicerid, diglicerid, monoglicerid in ester maščobnih kislin.²

Načrtovanje procesov **druge generacije biogoriv** je obsegalo utekočinjanje lignocelulozne biomase v polihidroksilnih alkoholih in nadaljnjo katalitsko hidroleoksisenacijo do tekočega goriva z zgornjo kalorično vrednostjo do 39 MJ kg⁻¹, kar je primerljivo z bencinskim ali dizelskim gorivom. Kemijska kinetika hidroleoksisenacije (HDO), dekarbonilacije in dekarboksilacije, hidrogenacija in hidrokrekinga je bila spremljana na osnovi novo razvitega modela združkov, ki temelji na znanih reakcijskih mehanizmi in reakcijskih poteh. Hidroleoksisenacija se je izkazala kot obetaven pristop zmanjšanja deleža kemijsko vezanega kisika in posledično zvišanja kalorične vrednosti produkta v utekočinjenem lesu. Ujemanje rezultatov modela z eksperimentalnimi vrednostmi potrjuje smotrnost uporabe kinetike združkov pri obravnavi realnih in kompleksnih surovin iz biomase, saj je mogoče z enostavnimi modeli in nizkim številom parametrov zagotoviti zanesljivo napoved poteka procesa nadgradnje v širokem območju reakcijskih pogojev.³

Tretja generacija pretvorb biomase obsega izrabo alg za tvorbo biomase kot take, še posebej pa maščob in olj, ki jih alge lahko proizvedejo. Mar3bio projekt (ERA-NET) bo obsegal tako izolacijo učinkovin z visoko dodano vrednostjo iz rjavih, rdečih in zelenih mikroalg, kot tudi (energijsko) izrabo preostale biomase.

Kot **četrto generacijo biogoriv** nekateri uvrščajo goriva, ki kot surovino uporabljajo CO₂, ki se ga zajame na samem mestu nastanka. V to kategorijo procesov lahko uvrstimo razvoj procesa sinteze metanola (v okviru projekta MefCO₂, Horizon 2020). Ta kot surovino koristi CO₂, ki je emitiran iz termoelektrarn, ter njegove redukcije z vodikom, ki se ga pridobiva z elektrolizo v času viškov električne energije v omrežju.



Slika 3: Reaktorji za (a) parni reforming s sorpcijo CO₂ na CaO, (b) transesterifikacijo rastlinskih olj, (c) utekočinjanje in visokotlačno HDO biomase, (d) sintezo metanola iz dimnih plinov termoelektrarn;

Zahvala

Zahvaljujemo se Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, ki je omogočila raziskovalno delo v okviru programa P2-0152 Kemijsko reakcijsko inženirstvo.

Reference

- (a) Obradović, A.; Levec, J., Countercurrent gas–solid trickle flow reactor with structured packing: Hydrodynamics and CaO–CO₂ reaction. *AIChE J.* **2015**, *61* (5), 1601-1612; (b) Perko, D.; Pohar, A.; Levec, J., Hydrogenation of CO₂ and CO in a high temperature gradient field between catalyst surface and opposite inert cool plate. *AIChE J.* **2014**, *60* (2), 613-622.
- Likožar, B.; Levec, J., Transesterification of canola, palm, peanut, soybean and sunflower oil with methanol, ethanol, isopropanol, butanol and tert-butanol to biodiesel: Modelling of chemical equilibrium, reaction kinetics and mass transfer based on fatty acid composition. *Applied Energy* **2014**, *123*, 108-120.
- (a) Grilc, M.; Likožar, B.; Levec, J., Hydrodeoxygenation and hydrocracking of solvolysed lignocellulosic biomass by oxide, reduced and sulphide form of NiMo, Ni, Mo and Pd catalysts. *Applied Catalysis B: Environmental* **2014**, *150–151* (0), 275-287; (b) Grilc, M.; Likožar, B.; Levec, J., Simultaneous Liquefaction and Hydrodeoxygenation of Lignocellulosic Biomass over NiMo/Al₂O₃, Pd/Al₂O₃, and Zeolite Y Catalysts in Hydrogen Donor Solvents. *ChemCatChem* **2016**, *8* (1), 180-191.

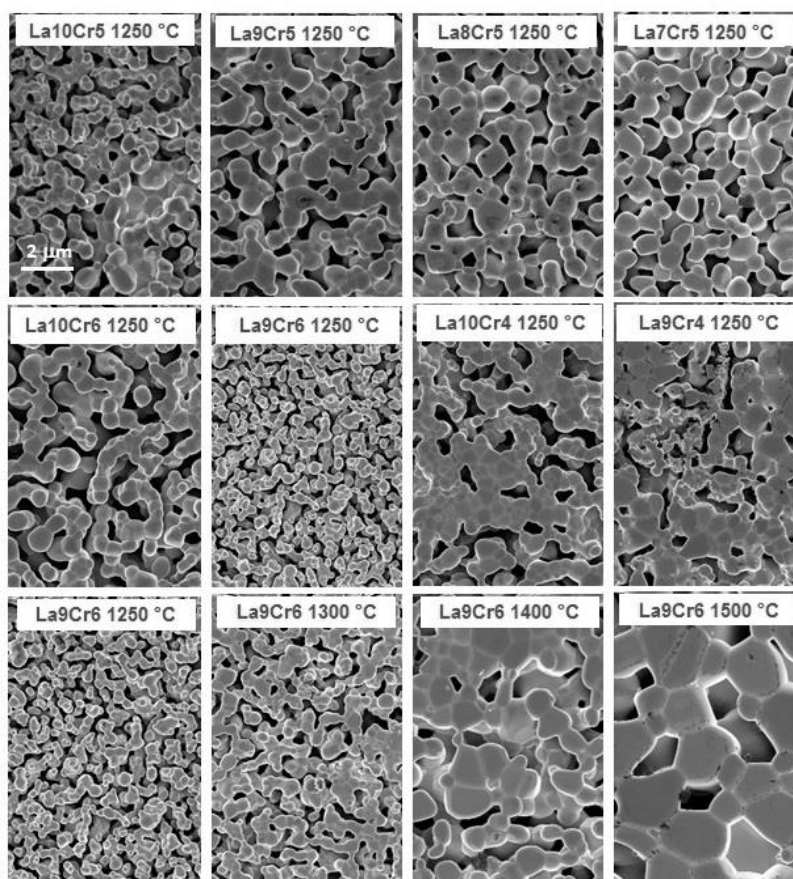
Priprava in preučevanje mikrostruktur LSCM materialov perovskitnega tipa kot anodni material v SOFC

Klementina Zupan*, Marjan Marinšek, Tina Skalar

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Do nedavnega je razvoj na področju anodnih materialov visokotemperaturnih gorivnih celic temeljil na osnovi niklja in cirkonijevega oksida, stabiliziranega z itrijem. Ni-YSZ material je dobro katalitsko aktiven za reakcije oksidacije v gorivni celici. Ponaša se z visoko elektronsko in ionsko prevodnostjo, mehansko trdnostjo ter temperaturnim razteznostnim koeficientom, ki je podoben ostalim materialom v celici. Zamenjava Ni-YSZ materiala z drugimi anodnimi materiali za gorivne celice je upravičena predvsem zaradi prisotnosti nezaželenih reakcij pri katerih pride do izločanja ogljika in sulfurizacije. Ena od možnih zamenjav so oksidne spojine perovskitnega tipa lantan-stroncij-mangan-krom oksidi (LSCM).



Slika 1: SEM slike vseh vzorcev po sintranju pri 1250 °C in vzorca La₉Cr₆ sintranega pri 1250 °C, 1300 °C, 1400 °C and 1500 °C.

Anodni materiali LSCM so bili pripravljene s karbonatno metodo koprecipitacije. Sintetizirane so bile različne sestave keramike $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{Mn}_y\text{Cr}_{1-y}\text{O}_{3\pm\delta}$ (x od 0 do 0,3 in y od 0,4 do 0,6). Cilj tega dela je bila kvantitativna analiza različno pripravljenih mikrostruktur (različna sestava in temperatura sintranja) s programom *Axiovision 4.8* ter spremljanje razvoja faz z rentgensko praškovo analizo in Rietveldovim prilagajanjem.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujemo programski skupini P1-0175 Sinteza, struktura, lastnosti snovi in materialov za finančno pomoč.

Reference

1. Atkinson, A.; Barnett, S.; Gorte, R.J.; Irvine, J.T.D.; McEvoy, A.J.; Mogensen, M.; Singhal, S.C.; Vohs, J., Advanced anodes for high temperature fuel cells. *Nat. Materials*. **2004**, 3, 17-24.
2. Hurokawa, H.; Shoklaper, T.Z.; Jacobson, C.P.; De Jonghe, L.C.; Visco, S.J., Ceria nanocoating for sulphur tolerant Ni-based anodes of solid oxide fuel cells. *Electrochem.Solid State*. **2007**, 100, 135-138.
3. Zupan, K.; Marinšek, M., Combustion Derived $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{Mn}_{0,5}\text{Cr}_{0,5}\text{O}_{3\pm\delta}$ ($x = 0.20, 0.25$) Perovskite: Preparation, Properties, Characterization. *Materials and technology*. **2014**, 48, 885-891.
4. Sang, B.H.; Pyeong-Seok, C.; Yoon, H.C.; Dokyol, L.; Jong-Heun, L., Preparation of $\text{La}_{0,75}\text{Sr}_{0,25}\text{Cr}_{0,5}\text{Mn}_{0,5}\text{O}_{3-\delta}$ fine powders by carbonate coprecipitation for solid oxide fuel cells. *J. Power Sources*. **2010**, 195, 124-129.

Vpliv akrilamida in akrilne kisline na lastnosti PSA hidrogelov

Natalija Ravber¹, Urška Šebenik¹, Matjaž Krajnc^{*1}

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Lepila, občutljiva na pritisk, oz. PSA (pressure sensitive adhesive) lepila so viskoelastični polimeri, katere lahko prilepimo na različne podlage zgolj s kratkotrajnim pritiskom prsta. Od njihove pojave na trgu se je njihova uporaba zelo razširila – od vsakodnevne uporabe pri pakiranju, avtomobilskih delih, električnih vezjih, igračah pa vse do uporabe v biomedicinskih elektrodah, prevojih za celjenje ran in obližih za transdermalno dostavo zdravilnih učinkovin. Zahteve za uporabo PSA lepil v medicinske namene so zelo stroge, saj mora biti zagotovljena lepljivost tako na suho kot tudi na vlažno kožo, odstranljivost iz površine kože mora biti čim manj boleča in dražeča, hkrati pa na koži ne smejo ostati ostanki lepila. Zato so se v zadnjem času kot medicinski PSA precej razmahnil hidrogelni polimeri, ki se hkrati lahko uporabljajo kot sistemi za dostavo zdravilnih učinkovin. Pri PSA hidrogelih so izredno pomembne tako mehanske kot tudi lepilne lastnosti ^{1,2}.

Hidrogeli so tridimenzionalni, zamreženi polimeri, ki nabreknejo v vodi in jo zadržijo vsaj 20 % svoje lastne teže, medtem pa obdržijo strukturo. Po navadi ima visoka stopnja nabrekanja za posledico slabe mehanske lastnosti, zato je za medicinske aplikacije PSA lepil potrebno najti pravo razmerje med prej omenjenima lastnostma. Mehanske lastnosti se lahko izboljšajo s kopolimerizacijo hidrofilnih monomerov z manj hidrofilnimi monomeri. Rezultat le-takšne kopolimerizacije pa je poleg izboljšanih mehanskih lastnosti tudi ohranjeno dobro nabrekanje ³.

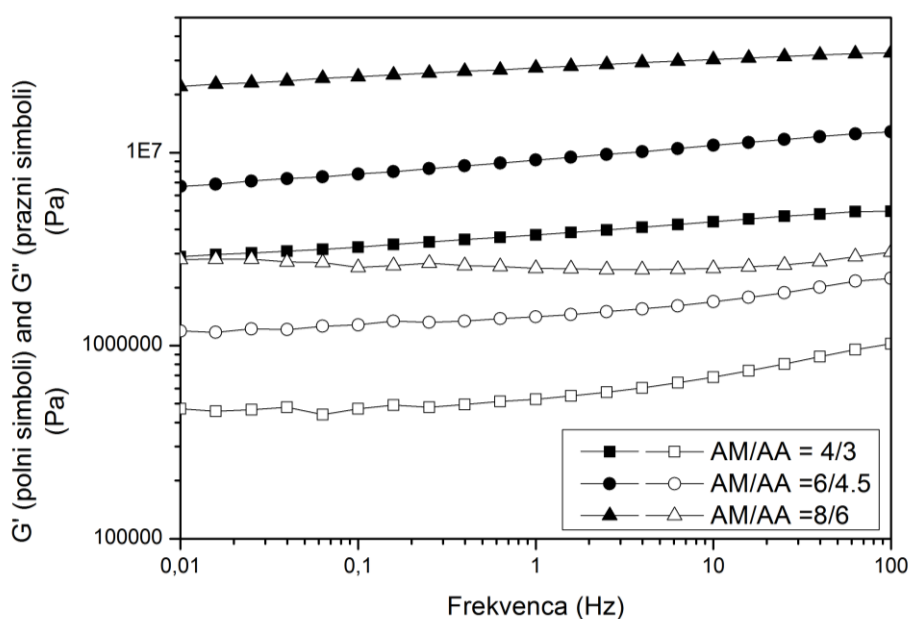
Namen teh raziskav je bil najti ustrezno razmerje med koncentracijama akrilamida in akrilne kisline v PSA formulaciji, ki bi hkrati omogočalo dobro nabrekanje v vodi in ustrezne reološke ter lepilne lastnosti.

Pri šaržni emulzijski kopolimerizaciji smo uporabljali: surfmer na osnovi glukoze, butil poliglukozidni ester maleinske kisline (BGMAH), n-butil akrilat (n-BA), akrilamid (AM) in akrilno kislino (AA) kot monomere, N,N'-metilenbisakrilamid (BIS) kot zamreževalo, amonijev persulfat (APS) kot iniciator, rhodasurf ON-870 (RS) in aerosol EF-800 (EF-800) kot emulgatorja ter natrijev karbonat (Na₂CO₃) kot sredstvo za nevtralizacijo. Pri vseh sintezah smo uporabljali destilirano deionizirano vodo (DDI).

V steklen reaktor smo najprej zatehtali surfmer BGMAH, vodotopne monomere (AM in AA), zamreževalo, vodo in emulgatorje ter z Na₂CO₃ uravnali pH med 5,5 in 6,0. Nato smo dodali n-BA in pričeli s segrevanjem reakcijske mešanice. Ko je le-ta dosegla želeno temperaturo 75 °C, smo dodali iniciator in nato mešali še 90 min.

Z reometrom smo določili reološke lastnosti pripravljenih PSA hidrogelov. Izmerili smo silo odlepljanja po FINAT FTM1 testu. Spremljali smo nabrekanje pripravljenih polimernih diskov v vodi in raztopini nikotina.

Pri raziskavah smo se najprej osredotočili na primerno razmerje med AM in AA, da bodo hidrogeli dobro nabrekli v vodi in hkrati ohranili reološke lastnosti. Na podlagi rezultatov nabrekanja, je takšno razmerje $AM/AA = 4/3$ ut% glede na celotno maso monomerov. Nato smo večali vsebnost AM in AA v PSA formulaciji, a pri tem obdržali njuno medsebojno optimalno razmerje. Pri tako pripravljenih PSA hidrogelih smo ugotovili, da je strižni modul (G') višji od elastičnega (G'') čez celotno frekvenčno območje, kar pomeni, da se pripravljene diski obnašajo bolj kot geli. Prav tako smo opazili, da večja kot je vsebnost AM in AA v PSA formulaciji, višji je strižni in elastični modul in da se oba modula zelo malo spreminjata čez frekvenčno območje (Slika 1).



Slika 1: Odvisnost strižnega in elastičnega modula od frekvence za različne vsebnosti AM in AA v PSA formulaciji, merjeno pri $\gamma = 0.001$.

Zahvala

Za finančno podporo se zahvaljujemo Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

Reference

1. Satas, D., *Handbook of pressure-sensitive adhesive technology*. Van Nostrand Reinhold: 1982.
2. Venkatraman, S.; Gale, R., Skin adhesives and skin adhesion: 1. Transdermal drug delivery systems. *Biomaterials* **1998**, *19* (13), 1119-1136.
3. Don, T.-M.; Huang, M.-L.; Chiu, A.-C.; Kuo, K.-H.; Chiu, W.-Y.; Chiu, L.-H., Preparation of thermo-responsive acrylic hydrogels useful for the application in transdermal drug delivery systems. *Materials Chemistry and Physics* **2008**, *107* (2–3), 266-273.

Reaction mechanism and kinetics of lignin-derived monomer model compound eugenol hydrodeoxygenation over noble metal catalysts

Ana Bjelić^a, M. Grilc^a, B. Likozar^{a,*}

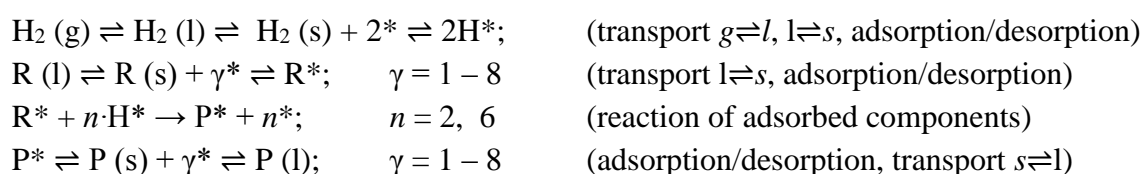
^a Department of Catalysis and Chemical Reaction Engineering, National Institute of Chemistry, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana, Slovenia, tel. +386 14760281, e-mail: blaz.likozar@ki.si

Abstract

A representative lignin-based component eugenol was used in our work for the investigation of HDO mechanism and operating conditions effect on the yield and product composition in a slurry reactor over noble metal catalysts supported on carbon. Based on the gas and liquid phase analysis and product distribution, the mechanism of eugenol HDO is proposed. The emphasis of our work was the development of a microkinetic model able to predict a system behavior avoiding any assumption regarding the reaction limiting step, and therefore providing more precise kinetic parameter estimations.

HDO of eugenol was performed in 300 ml autoclave (Parker/Autoclave Engineers) in the batch regime. Varying parameters were the temperature (225–325 °C), pressure (3–7 MPa), agitation speed (100–1000 min⁻¹) and catalyst to eugenol mass ratio (1–7 wt%). Gas samples were analyzed immediately after sampling by using CG (Gas Chromatography) and FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), while liquid samples were analyzed by GC–FID (Gas Chromatography with Flame Ionization Detector) and GC–MS (Gas Chromatography with Mass Spectrometer detector).

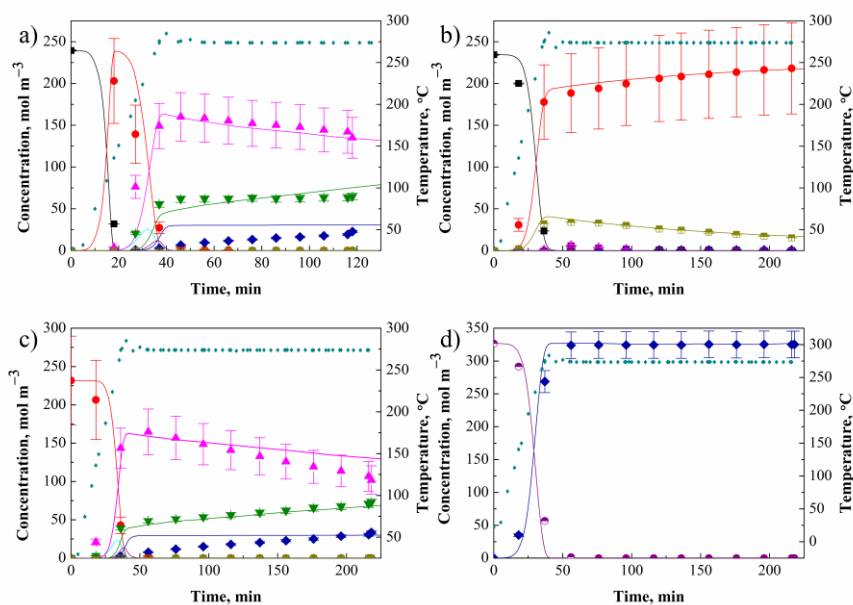
A microkinetic model has been developed to describe experimental results based on mass balance of each component according to proposed reaction pathway network. The following steps were taken into account:



R represents reactants (eugenol or intermediates), *P* represents product (end product or downstream intermediates), *g* refers to gas phase, (*l*) refers to liquid phase, (*s*) refers to concentration on the catalyst surface, * refers to the adsorbed state of component.

Regarding the GC and GC-MS analysis of liquid phase indicates that eugenol HDO proceeds through the following steps: eugenol → 2-methoxy-4-propylphenol → 2-methoxy-4-propylcyclohexanol → 4-propylcyclohexanol → propylcyclohexane, yielding 2-methoxy-4-propylcyclohexanol and 4-propylcyclohexanol as the dominant products, as methoxy group removal from the first is relatively slow.

Product evolution at moderate applied conditions are shown in Figure 1.



Elevating temperature from 225 to 275 °C, deoxygenated product yield raised from 24 wt% (of which 89 % belongs to mono-oxo compounds) to 63 wt% (of which 59 wt% belongs to mono-oxo compounds), while the temperature elevating from 275 to 325 °C resulted in 100 wt% of deoxygenated products with ~ 97 wt% of oxygen free compounds. Pressure increase, however, leads to an increase in hydrogenated product yield. Namely, under high hydrogen pressure, more catalyst surface becoming covered by hydrogen atoms favoring thus hydrogenation reactions over deoxygenation, while lower pressure has a beneficial impact on deoxygenation reactions.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the financial support of Slovenian Human Resources Development and Scholarship Fund through the Scholarships for study of nationals of Western Balkan states in the Republic of Slovenia (JR 177). Authors also gratefully acknowledge the financial support of Slovenian Research Agency (ARRS) through the Program P2-0152 Reference

References

1. Furimsky, E.; Massoth, F. E., *Catal. Today* **1999**, 52 (4), 381.
2. De, S.; Saha, B.; Luque, R., Hydrodeoxygenation processes: Advances on catalytic transformations of biomass-derived platform chemicals into hydrocarbon fuels. *Bioresource Technology* **2015**, 178, 108-118.

Razvoj in uporaba inovativne metode mešanega učenja na doktorskem študiju

Klaudija Sapač¹, Mojca Šraj¹, Mitja Brilly¹, Franc Lobnik², Matjaž Lobnik³, Žiga Šubic³, Andreja Žgajnar Gotvajn⁴

¹ Fakulteta za gradbeništvo in geodezijo, Univerza v Ljubljani, Jamova cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva 101, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

³ Piktorama d.o.o., Izanska cesta 34 b, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

⁴ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

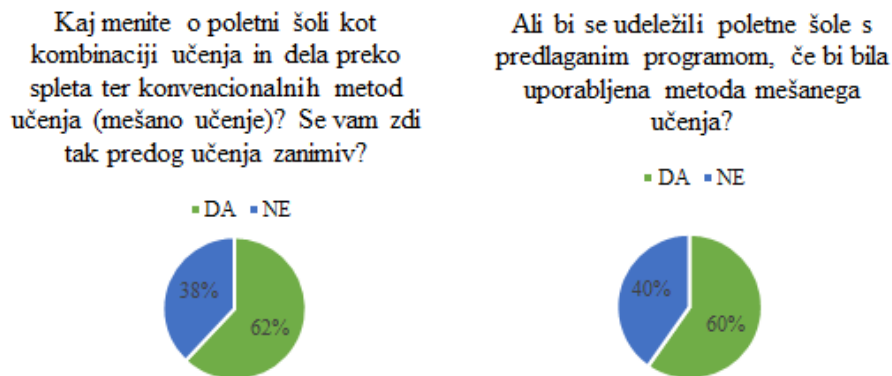
Povzetek

Uporaba informacijsko-komunikacijskih tehnologij (v nadaljevanju IKT) v izobraževalnih procesih na visokošolskih študijih je neizogibna. Povpraševanje po visokošolskem izobraževanju se je tako v Sloveniji kot po svetu znatno povečalo, prav tako pa se je povečalo število različnih visokošolskih študijev, ki ponujajo izobraževanje s pomočjo IKT, saj ima uporaba IKT v procesu učenja veliko prednosti in lahko doprinese k večji kvaliteti študija. Vendar pa je za uresničitev slednjega treba IKT v procesu izobraževanja ustrezno oziroma pravilno uporabiti.¹ Uporaba IKT je lahko omejena le na ustrezno pripravo učnega gradiva, lahko pa ga uporabimo za t.i. mešano učenje (ang. *blended learning*) ali celo v celoti podprto učenje na daljavo. V zadnjih letih se mnogi pedagogi nagibajo k metodi mešanega učenja. Izraz mešano učenje predstavlja različne možnosti učenja, ki kombinirajo učenje na daljavo preko digitalnih medijev (ang. *distance learning*) s klasičnim učenjem, pri katerem so učenci in učitelj fizično prisotni v istem prostoru (ang. *face-to-face learning*).²

V prispevku predstavljamo in povzemamo uspešno aplikacijo metode mešanega učenja na nivoju doktorskega študija pri poletni šoli varstva okolja, ki je preko učenja na daljavo potekala med 27. junijem in 3. julijem 2016, kot klasično učenje pa v učilnici med 4. julijem in 17. julijem 2016. Poletne šole v Ljubljani se je udeležilo 20 udeležencev iz 7 različnih evropskih držav in prav toliko različnih univerz. Nekaj študentov se je udeležilo samo prvega dela poletne šole, ki je potekalo na daljavo preko video predavanj in reševanja testov.

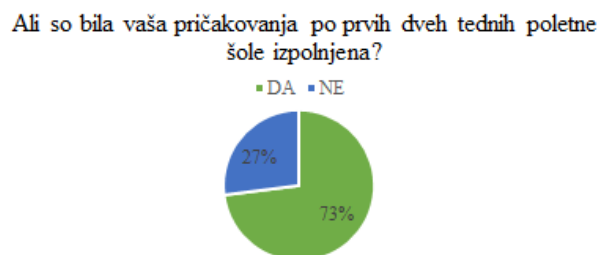
Izbira ciljne skupine (doktorskih študentov) temelji na preliminarnih raziskavah in analizah preteklih poletnih šol. V začetku leta 2015 smo med doktorskimi študenti različnih študijev izvedli anketo o uporabi metode mešanega učenja pri izobraževalnem procesu na nivoju doktorskega študija. Anketiranci so pred izpolnjevanjem ankete pregledali predviden program poletne šole interdisciplinarnega področja varstva okolja. Od 154 vprašanih jih je kar 74 % odgovorilo, da bi se udeležili poletne šole s predlaganim programom, kar 93 % pa jih je bilo mnenja, da so posneta predavanja, ki si jih lahko ogledajo preko spleta ob njim ustreznem

času, velika prednost poletne šole. Spraševali smo jih tudi po mnenju o uporabi kombinacije učenja na daljavo s klasičnimi metodami (t.i. mešano učenje) na poletni šoli (slika 1).



Slika 4: Rezultati preliminarnе raziskave o uporabi mešanega učenja na nivoju doktorskega študija

Uspešnost uporabe metode mešanega učenja na poletni šoli varstva okolja smo preverjali na različne načine. Študenti so po drugem tednu poletne šole izpolnili prvo anketo, kjer smo jih med drugim spraševali o izpolnjenih pričakovanjih glede poletne šole (slika 2). Po zaključku poletne šole pa so izpolnili še drugo anketo. Ta se je navezovala na klasično učenje v učilnici. Nenazadnje je za potrditev uspešnosti potrebno tudi pozitivno mnenje učiteljev, zato smo vprašalnike razposlali tudi vsem predavateljem, ki so sodelovali na poletni šoli.



Slika 5: Rezultati prve ankete o uporabi mešanega učenja na nivoju doktorskega študija

Zahvala

Zahvaljujemo se programu Erasmus+, ki je finančno podprl projekt Erasmus+ KA2-HE-14/15 Environmental Protection and Natural Disasters ter omogočil izvedbo mednarodne poletne šole z uspešno uporabljeno metodo mešanega učenja. Pri projektu sodelujejo Univerza v Ljubljani, Univerza BOKU z Dunaja, Univerza v Brescii in Piktorama d.o.o.

Reference

1. Sarkar, S. The Role of Information and Communication Technology (ICT) in Higher Education for the 21st Century. *The Science Probe*. **2012**. 1, 30–40.
2. Friesen, N. Report: Defining Blended Learning. **2012**. Pridobljeno na: http://learningspaces.org/papers/Defining_Blended_Learning_NE.pdf (30. 1. 2015).

Oligomerna stanja in alosterična regulacija katepsina C

Mateja Presečnik¹, Brigita Lenarčič^{1,2}, Marko Novinec¹

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Inštitut Jožef Stefan, Jamova cesta 39, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

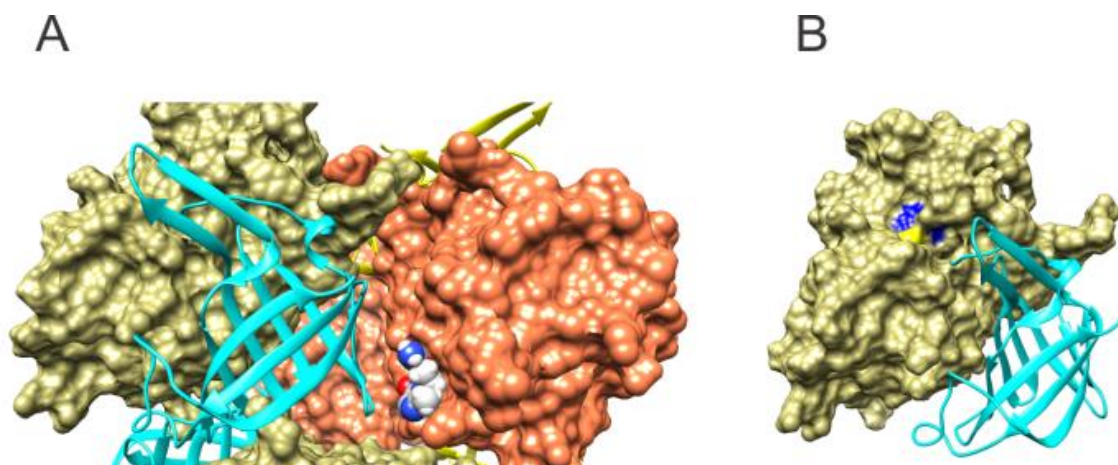
Povzetek

Katepsin C (dipeptidil-peptidaza I) je lizosomska cisteinska proteaza, ki so ji sprva pripisovali zgolj vlogo nespecifične proteinske razgradnje v lizosomih. Znanstvene študije so pokazale, da prekomerno delovanje encima povzroči številna vnetna bolezenska stanja,¹ pomanjkanje encimske aktivnosti pa se odraži v redkih avtoimunih boleznih, kot sta Papillon-Lefèvre-ov in Haim-Munk-ov sindrom.² Katepsin C je torej pomembna tarča pri razvoju zdravil, iskanje inhibitorjev aktivnosti tega encima pa hitro razvijajoče se raziskovalno področje.³

Rezultat našega dosedanjega dela sta dve obliki rekombinantnega proteina, in sicer izraženi v bakterijskem in sesalčjem ekspresijskem sistemu. Posebnost katepsina C znotraj družine cisteinskih proteaz je njegova tetramerna aktivna oblika. Po naših preliminarnih raziskavah, se protein, izražen v sesalčjem ekspresijskem sistemu, po postopku aktivacije sestavi v tetramer, medtem ko ostane protein, izražen v bakterijskem ekspresijskem sistemu, dimer. Zaradi tetramerne strukture in različnih oligomernih stanj obeh oblik proteinov, smo predpostavili, da je katepsin C alosterično reguliran encim. Iskanje in testiranje alosteričnih inhibitorjev smo začeli z računalniško preiskavo površine proteina in nato na potencialna alosterična mesta na encimu z računalniškim programom Dock 6 umestili več knjižnic spojin. Najbolje ovrednotene spojine smo eksperimentalno analizirali z uporabo sintetičnih substratov in našli nekaj kandidatov, ki izkazujejo kinetične lastnosti skladne z alosterično inhibicijo, vendar pa so za natančnejšo opredelitev mehanizma potrebne dodatne raziskave. Ob testiranju spojine bamnidazol smo predpostavili, da se veže na N-končno mesto monomerne enote in tako prepreči sestavljanje encima v tetramer (Slika 1A). Zaradi primerjave in lažje karakterizacije mehanizma inhibicije smo analizo izvedli na obeh oblikah encima. Aktiven katepsin C je sestavljen iz aktivne domene (lahka in težka veriga) ter dodatne domene, poimenovane izključitvena domena. Preučevanja sestavljanja encima v tetramer smo se lotili tudi z vidika priprave rekombinantnega encima brez izključitvene domene (CatCΔEx). Glede na znanstvene objave, ki opisujejo pomembnost te domene pri zvijanju encima v aktivno obliko,⁴ smo sklepali, da konstrukt brez te ne bo aktiven. Po uspešnem izražanju in izolaciji v bakterijskem ekspresijskem sistemu smo proCatCΔEx uspešno aktivirali z dodatkom pepsina. ProCatCΔEx se za razliko od celega katepsina C ni aktiviral ob dodatku katepsina L.⁵ Posebnost aktivnega CatCΔEx je njegova endoproteazna aktivnost, ki smo jo uspešno izmerili s fluorimetrično razgradnjo sintetičnega substrata ZFR-AMC, s katerim merimo aktivnost drugih endoproteaz (katepsin K in L). CatCΔEx prav tako cepi elastin in denaturiran kolagen (želatino), nismo pa zaznali aktivnosti ob merjenju razgradnje nativnega kolagena.

Endoproteazno aktivnost lahko razložimo z odsotnostjo izključitvene domene, ki bi sterično ovirala vezavo substratov za mestom P2 v aktivnem mestu (Slika 1B). Po testiranju različnih sintetičnih substratov smo ugotovili, da encim preferenčno cepi substrate z aminokislinami Leu, Phe in Pro na mestu P2. Encim substrata ne cepi, če je na tem mestu aminokislina valin.

Zbrani rezultati nam bodo v pomoč pri razlagi procesa oligomerizacije in iskanju alosteričnih mehanizmov pri kathepsinu C.



Slika 1: Struktura kathepsina C in molekulska umestitev bamnidazola. A) Približani monomerni enoti tetramera (svetlo zelene in kaki barve) prikazani s površinami. Izključitvena domena ene izmed enot je prikazana s trakom svetlo modre barve. Spojina bamnidazol je na sliki vezana na mesto med dvema podenotama in pobarvana po hetero atomih. B) Monomerna podenota tetramera kathepsina C, z označeno katalitično diado Cys 234 (rumeno) – His 381 (modro) (PDB 1K3B).

Zahvala

Zahvaljujem se celotni katedri za biokemijo, za pomoč pri delu. Posebna zahvala gre mentorju Marku Novincu in Brigiti Lenarčič.

Reference

1. Pham, C.T.N., Ley, T.J., Dipeptidyl Peptidase I Is Required for the Processing and Activation of Granzymes A and B in Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, 96, 8627–32.
2. Hart, T.C., Hart, P.S., Michalec, M.D., Zhang, Y., Firatli, E., Van Dyke, T.E., et al., Haim-Munk Syndrome and Papillon-Lefèvre Syndrome Are Allelic Mutations in Cathepsin C. *J. Med. Genet.* **2000**, 37, 88–94.
3. Furber, M., Tiden, A.K., Gardiner, P., Mete, A., Ford, R., Millichip, I., et al., Cathepsin C Inhibitors: Property Optimization and Identification of a Clinical Candidate. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2357–67.
4. Cigić, B., Dahl, S.W., Pain, R.H., The Residual Pro-Part of Cathepsin C Fulfills the Criteria Required for an Intramolecular Chaperone in Folding and Stabilizing the Human Proenzyme. *Biochemistry.* **2000**, 39, 12382–90.
5. Dahl, S.W., Halkier, T., Lauritzen, C., Dolenc, I., Pedersen, J., Turk, V., Turk, B., Human Recombinant Pro-Dipeptidyl Peptidase I (Cathepsin C) Can Be Activated by Cathepsins L and S but Not by Autocatalytic Processing. *Biochemistry.* **2001**, 40, 1671–78.

Testikani pospešijo celjenje *in vitro* modela rane

Anja Kerš,¹ Brigita Lenarčič,^{1,2} Miha Pavšič*,¹

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Inštitut Jožef Stefan, Odsek za biokemijo, molekularno in strukturno biologijo, Jamova cesta 39, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

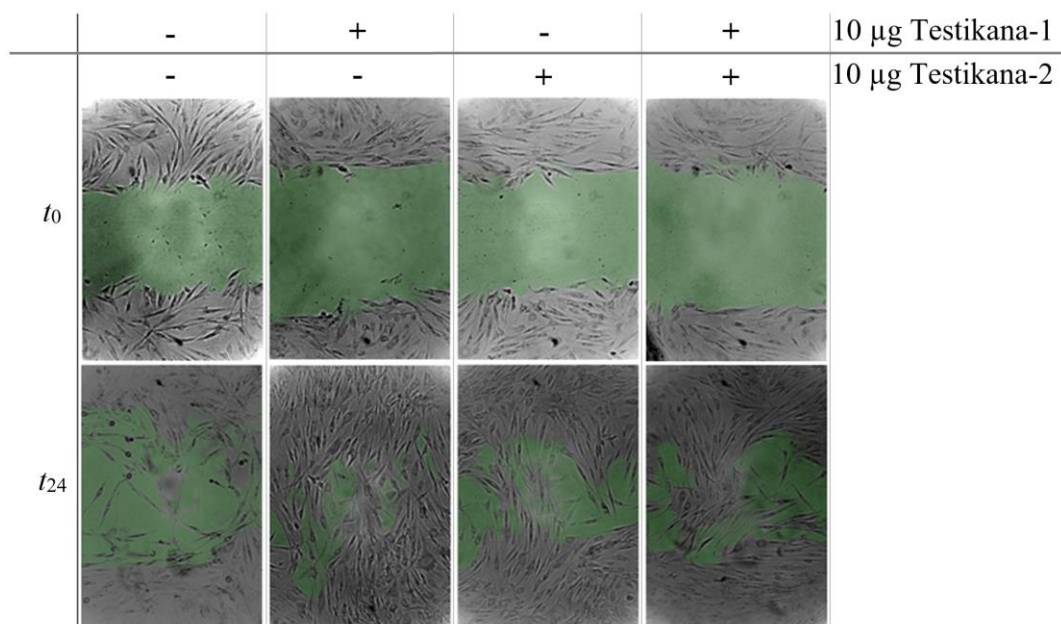
Povzetek

Osrednji proces celjenja ran je usklajeno gibanje celic, ki ga lahko razdelimo v tri faze: latentno, migracijsko in rekonstrukcijsko. Z vidika čimprejšnje vzpostavitve neprekinjene bariere je eden ključnih dogodkov migracija celic na mesto vrzeli, kar v končni fazi vodi do ponovne vzpostavitve kontaktne inhibicije. Za celjenje epitelijskih celic je ključna migracija fibroblastov, vsidranih v zapleteno mrežo zunajceličnega matriksa, ki se v procesu celjenja aktivno preureja. Pri tem sodelujejo različne zunajcelične molekule, na primer rastni dejavniki, citokini, glikoproteini in proteoglikani.¹

Skupina proteoglikanov je zelo pestra, vanjo pa uvrščamo tudi testikane. Gre za večdomenske proteoglikane, ki jih na podlagi strukturne sorodnosti uvrščamo v družino SPARC/BM-40/osteonektin.² Zaradi modularne zgradbe predvidoma opravljajo številne različne naloge. Nedavne študije kažejo, da mednje sodi tudi regulacija celične migracije in proliferacije maligno transformiranih celic.³

Naše dosedanje delo je temeljilo na proučevanju migracije fibroblastov. Zanimalo nas je, kako na njihov migracijski potencial vpliva eksogeni dodatek rekombinantnega testikana-1 ali testikana-2. Za oceno hitrosti migracije fibroblastov v *in vitro* pogojih smo izvedli test hitrosti zapiranja vrzeli v celičnem monosloju.⁴ Konfluentni celični monosloj smo poškodovali, nato pa celicam dodali testikan-1, testikan-2 ali kombinacijo obeh. Hitrost zapiranja vrzeli smo spremljali z invertnim svetlobnim mikroskopom in s pomočjo kamere zabeležili stanje ob različnih časovnih intervalih. Mikroskopske slike smo analizirali s programom ImageJ.⁵

Slika 1 povzema preliminarne rezultate naših študij, ki kažejo, da je migracija fibroblastov na mesto s poškodbo povzročene vrzeli pospešena, ko sta prisotna testikan-1 ali testikan-2. Na podlagi dosedanjih ugotovitev lahko sklepamo, da imata testikan-1 in testikan-2 na površini celic enega ali več vezavnih partnerjev, ki po vezavi testikana preko še neznane signalne poti sproži/jo pospešeno migracijo celic. Da bi razjasnili delovanje eksogenih testikanov moramo najprej poiskati vezavne partnerje, identificirane interakcije okarakterizirati in jih nato umestiti v okvir celičnega dogajanja.



Slika 1: Hitrost zapiranja vrzeli. Razvidno je, da celice vrzeli zapolnijo hitreje če sta prisotna eden ali oba testikana. Z oznako t_0 so prikazane mikroskopske slike, posnete po poškodbi celičnega monosloja; ob istem času smo medij za gojenje celic obogatili s testikanom. Mikroskopske slike, označene s t_{24} , prikazujejo stanje po 24 urah. Vse slike smo posneli pri 100-kratni povečavi.

Zahvala

Zahvaljujem se svojemu mentorju doc. dr. Mihi Pavšiču za strokovne nasvete in podporo ter Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije za finančno podporo (številka projekta 37408).

Reference

1. Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V., The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research* **2009**, 37, 1528–1542.
2. Alliel, P. M., Perin, J.-P., Jolles, P., & Bonnet, F. J., Testican, a multidomain testicular proteoglycan resembling modulators of cell social behaviour. *European Journal of Biochemistry* **1993**, 350, 347–350.
3. Yang, J., Yang, Q., Yu, J., Li, X., Yu, S., & Zhang, X., SPOCK1 promotes the proliferation, migration and invasion of glioma cells through PI3K/AKT and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *Oncology Reports* **2016**, 35, 3566-3576.
4. Liang, C.-C., Park, A. Y., & Guan, J.-L., In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. *Nature Protocols* **2007**, 2, 329–333.
5. Schneider, C. A., Rasband, W. S., & Eliceiri, K. W., NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods* **2012**, 9 671–675.

Vpliv sinteznih parametrov na učinkovitost katalizatorja na osnovi cinkovega oksida za reakcijo sinteze metanola

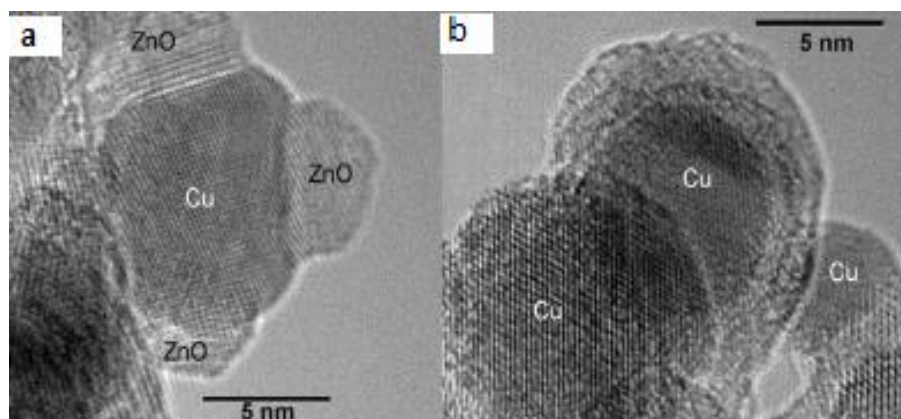
Maja Pori², Goran Dražić², Blaž Likozar², Zorica Crnjak Orel², Marjan Marinšek*¹

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Kemijski Inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana

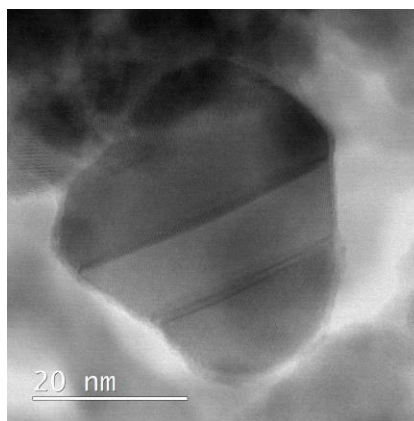
Povzetek

Komercialno se katalizatorji za sintezo metanola (CH_3OH) pripravljajo z metodo koprecipitacije vodne raztopine Al, Zn, Cu nitratov, pri čemer se kot sredstvo za obarjanje uporablja natrijev karbonat (NaCO_3). Sintetizirani hidrokarbonati se segrevajo pri temperaturah 300 – 500 °C v mešane kovinske okside. Aktivnost katalizatorja se doseže z redukcijo bakrovega oksida (CuO) v kovinski baker (Cu) v vodiku (H_2).¹ Po redukciji so nastali Cu nanodelci sferični z velikostjo okoli 10 nm, njihova površina pa je deloma ali v celoti prekrita z ZnO nanodelci (Slika 1a) ali pa so Cu nanodelci v direktnem kontaktu sami s seboj (Slika 1b). Njihova površina je tako manj dostopna za absorpcijo reakcijskih molekul, posledično pa je tako pripravljen material slabše katalitsko aktiven.²



Slika 6. TEM posnetek mikrostrukture $\text{Cu/ZnO/Al}_2\text{O}_3$ katalizatorja.²

S kontroliranim nanašanjem Cu nanodelcev na površino predhodno pripravljenih cink oksidnih (ZnO) delcev je aktivna površina Cu nanodelcev bolj dostopna za vezavo reakcijskih molekul, posledično pa je aktivnost sintetiziranega materiala za reakcijo sinteze CH_3OH , v primerjavi z komercialnim katalizatorjem, višja. Cu nanodelce smo na površino predhodno sintetiziranega ZnO nosilca nanašali z metodo fotokemijske depozicije pod UV svetlobo³ in z metodo breztokovnega nanašanja z dimetilamin boranom (DMAB) kot redukcijskim sredstvom.⁴ Z omenjenima metodama smo na površino ZnO delcev nanašali Cu nanodelce različnih oblik (oktaedri, prisekani oktaedri, sferični in bodičasti delci), velikosti (5–350 nm) in ter določili katera morfologija in velikost Cu nanodelcev je najugodnejša za reakcijo sinteze CH_3OH .



Slika 7: Prisekan oktaeder katalizatorja pripravljenega z metodo breztokovnega nanašanja.

Rezultati so pokazali, da so najaktivnejši Cu nanodelci velikosti 5-20 nm. Aktivnost v tem območju raste z zmanjševanjem velikosti nanodelcev Cu. Z zmanjševanjem velikosti pada koordinacijsko število atomov Cu v nanodelcih, sočasno pa se center prepovedane cone premakne bolj proti Fermijevev nivoju, posledično pa so valenčni elektroni Cu atomov bolj prosti za vezavo. Nad velikostjo 20 nm je koordinacijsko število Cu v nanodelcih konstantno, povečevanje velikosti Cu nanodelcev pa na katalitsko aktivnost nima več vpliva. Poleg specifične površine Cu je katalitska aktivnost odvisna tudi od specifične površine ZnO, saj se mesta za absorpcijo reakcijskih molekul nahajajo na ZnO in Cu. Ključno je uravnoteženo razmerje med aktivnimi mesti obeh faz, ki ga dosežemo z optimalno koncentracijo nanašenih Cu nanodelcev.

Reference

1. Baltés, C., Vukojević, S., Schuth, F., Correlations between synthesis, precursor, and catalyst structure and activity of a large set of CuO/ZnO/A₂O₃. *J. Catal.* **2008**, 258, 334-344.
2. Kasatkin, I., Kurr, P., Kniep, B., Trunschke, A., Schlögl, R., Role of lattice strain and defects in copper particles on the activity of CuO/ZnO/A₂O₃ catalysts for methanol synthesis. *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7465-7468.
3. Jung, S., Jeon, S., Yong, K., Fabrication and characterization of flower-like CuO-ZnO heterostructure nanowire arrays by photochemical method. *Nanotechnology.* **2011**, 22.
4. Jagannathan, R., Xiong, L., Sun, L., Liu, Y., Li, W., Electroless plating of copper at a low pH level. *IBM J Res Dev.* **1993**, 37, 117-124.

Protirakavi organorutenijeji kompleksi piridin-*N*-oksidnih ligandov

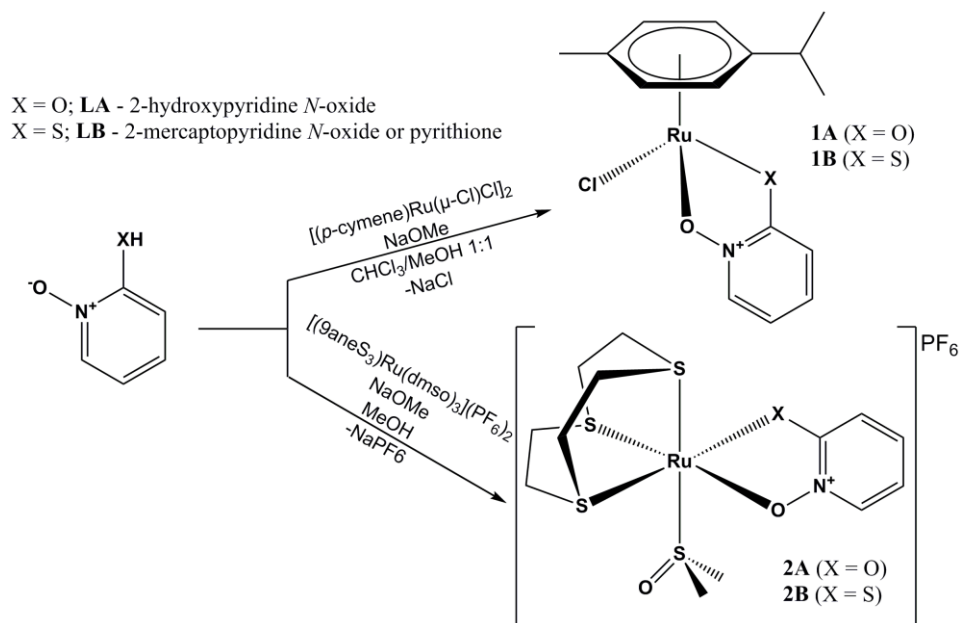
Jakob Kljun¹, Špela Peršič¹, Tea Lanišnik Rižner², Iztok Turel^{*1}

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

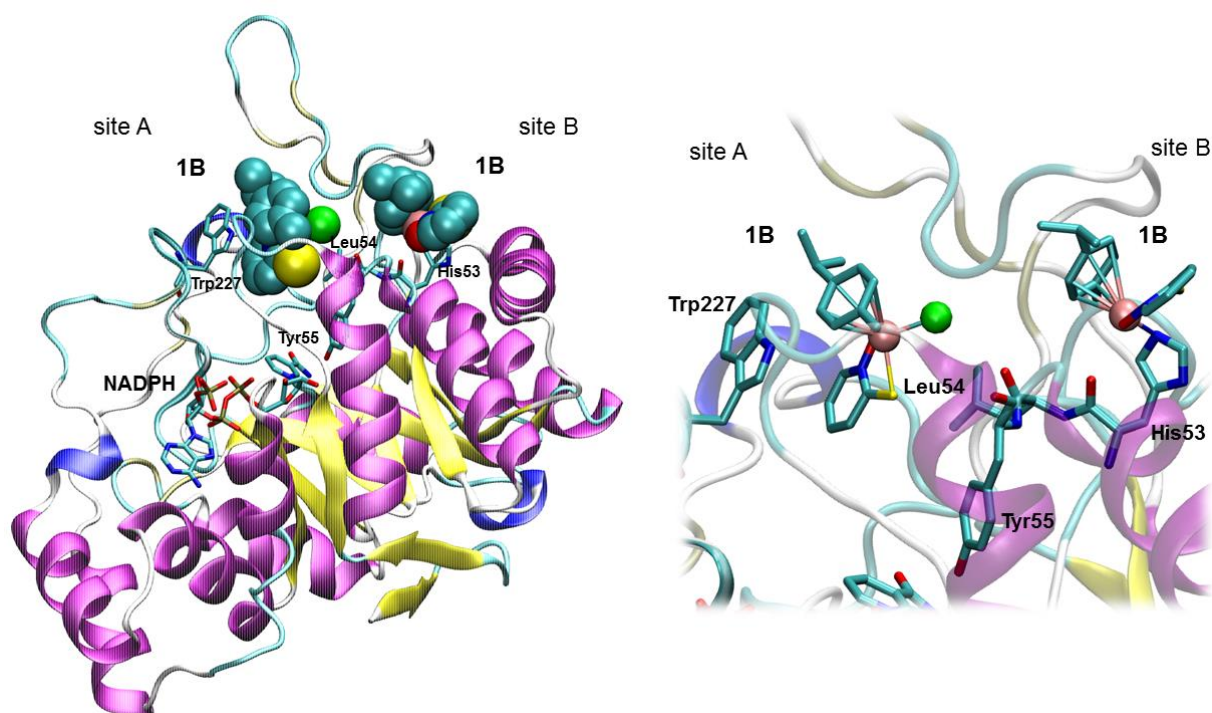
Povzetek

Pripravili smo štiri koordinacijske spojine rutenija s klinično uporabljenim cinkovim ionoform piritinom in njegovim kisikovim analogom 2-hidroksipiridin *N*-oksidom (Slika 1). Spojine smo ovrednotili kot zaviralce encimov aldo-keto reduktaz 1C (AKR1C), ki so validirane tarče za razvoj učinkovin za zdravljenje raka na dojki.¹



Shema 1: Reakcijska shema in strukturne fomule spojin **1A**, **1B**, **2A** in **2B**.

Organokovinski spojin **1A** in **1B** selektivno zavirata encima AKR1C1 in AKR1C3. Kinetična študija in simulacije sidranja nakazujejo mešan tip inhibicije, ki sestoji iz hitrega reverzibilnega in počasnega ireverzibilnega koraka. V prvi stopnji gre za vezavo prve molekule spojine **1B** v vezavno mesto A holoencima, čemur sledi kovalentna vezava druge molekule spojine **1B** pri kateri pride do substitucije klorido liganda z eno izmed nukleofilnih stanskih verig proteina v bližini aktivnega mesta (predpostavljamo vezavo na His53; vezavno mesto B; Slika 2).²



Slika 2: Vizualizacija vezave molekul spojine **1B** v vezavno mesto encima AKR1C1. Levo – struktura celotnega proteina s prostorskim modelom zaviralca **1B**; desno – bližji pogled na vezavni mesti A in B.

Spojina 1B in prost ligand piriton poleg zaviranja encimov AKR1C izkazujeta tudi visoko toksičnost na MCF-7 (rak na dojki) celični liniji z EC_{50} vrednostmi v nizkem mikromolarnem območju.

Zahvala

Zahvaljujem se ARRS za financiranje podoktorskega projekta Z1-6735 in mentorju prof. I. Turelu za podporo pri raziskovalnem delu.

Reference

1. Lanišnik Rižner, T.; Penning, T. M., Role of aldo-keto reductase family 1 (AKR1) enzymes in human steroid metabolism. *Steroids* **2014**, *79*, 49-63.
2. Kljun, J.; Anko, M.; Traven, K.; Sinreih, M.; Ude, Ž.; Codina, E. E.; Stojan, J.; Lanišnik Rižner, T.; Turel, I., Pyrithione-based ruthenium complexes as inhibitors of aldo-keto reductase 1C enzymes and anticancer agents. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (11791-11800), manuscript under revision.

Priprava monomernih mutant in stabilizacija dimerne oblike zunajcelične domene proteina EpCAM

Aljaž Gaber¹, Tomaž Žagar, Živa Moravec, Miha Pavšič¹, Brigita Lenarčič^{*.1.2}

¹ Katedra za biokemijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

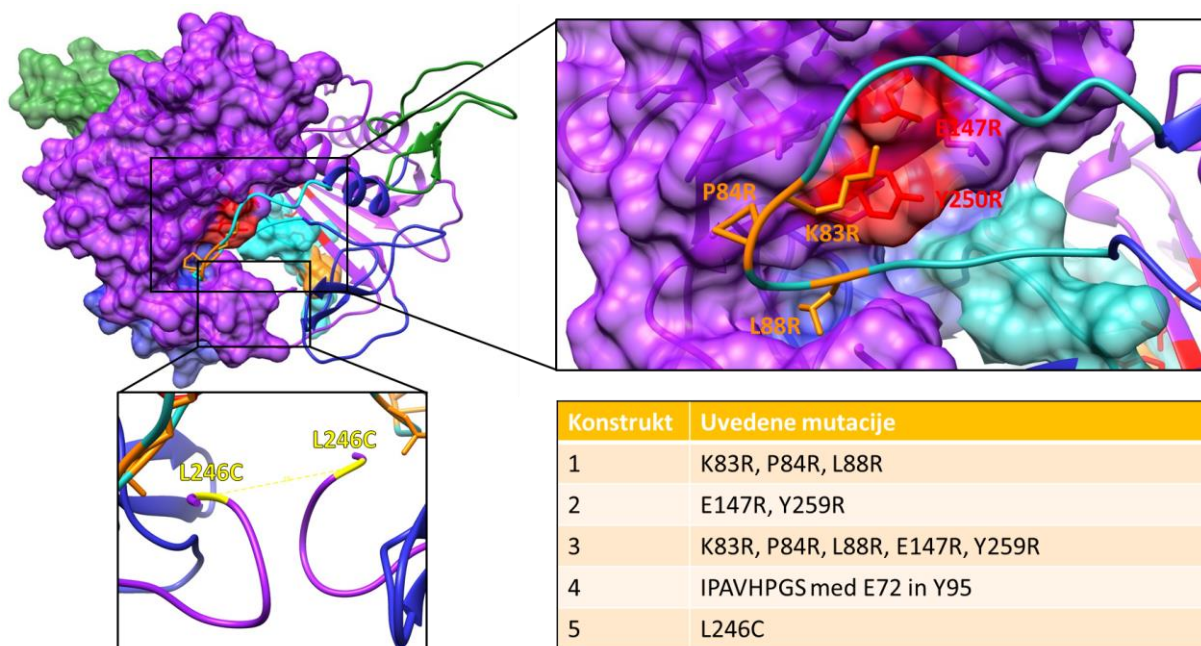
² Odsek za biokemijo in molekularno ter strukturno biologijo, Inštitut Jožef Štefan, Jamova cesta 39, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

EpCAM, transmembranski glikoprotein tipa I se izraža na celičnih membranah epitelijskih celic, sodeluje pri pravilnem razvoju epitelijskih tkiv¹ in se povečano izraža pri številnih karcinomih.² V celicah nahaja v najmanj dveh oligomernih stanjih. Kristalna struktura dimera zunajcelične domene in eksperimenti s proteinom v raztopini nakazujejo, da se protein na celici nahaja v obliki dimerov, pri čemer poleg zunajceličnega dela pri dimerizaciji najverjetneje sodelujeta tudi transmembranski α -vijačnici. Dodatno je iz strukture mogoče sklepati, da je obstoj dimerne oblike predpogoj za nastanek homofilnih celičnih stikov, ki se tvorijo z nastankom višjih oligomernih oblik.³ Po drugi strani raziskave proteolitične razgradnje proteina, s katero je regulirana njegova vloga v signalizaciji in izražanju onkogenov kažejo, da je cepitveno mesto dostopno le v monomerni obliki.⁴ Oligomerno stanje proteina EpCAM je tako neposredno povezano s funkcijo molekule, vendar pa je sam proces oligomerizacije v celicah do sedaj še slabo raziskan.

Predpogoj za raziskovanje oligomernega stanja v celicah je sposobnost razločevanja in karakterizacija posameznih oligomernih stanj v izoliranih oblikah. Na osnovi analize kristalne strukture dimera zunajcelične domene proteina EpCAM smo pripravili: (1) več monomernih mutant, (2) več različnih konstruktov z namenom stabilizacije dimerne oblike (Slika 1). Vse oblike smo izrazili, preverili njihovo pravilno zvitje z merjenem spektrom cirkularnega dikroizma (CD) in z analizo potovanja med kromatografijo z ločevanjem po velikosti (SEC) skleпали o njihovem oligomernem stanju. Rezultati potrjujejo, da smo uspeli pripraviti tako proteine, ki niso sposobni dimerizacije, kot tudi proteine pri katerih sta podenoti stabilno povezani s kovalentno vezjo.

V nadaljnjih študijah bo nove oblike proteina EpCAM mogoče uporabiti za analizo oligomernega stanja na celični membrani in razložiti vlogo oligomerizacije pri proteolitični razgradnji. Z natančnejšim razumevanjem poteka oligomerizacije bo mogoče boljše pojasniti vlogo proteina v procesih celične adhezije in regulacije izražanja onkogenov.



Slika 8: Struktura dimera zunajceličnega dela proteina EpCAM z označenimi mesti mutacij. Ena podenota je prikazana kot površina, druga pa kot trak. Zanka tiroglobulinske domene, ki je ključna za dimerizacijo, je označena s svetlo modro barvo. Preostali del tiroglobulinske domene je sicer označen z modro, N- in C-končni domeni pa z zeleno oziroma vijolično barvo. Posamezne skupine mutiranih aminokislinskih ostankov so označene z oranžno, rdečo, rumeno oz. svetlo modro barvo.

Zahvala

Zahvaljujem se doc. dr. Mihi Pavšiču za usmeritev in pomoč pri raziskovalnem delu, mentorici prof. dr. Brigiti Lenarčič za možnost opravljanja doktorskega dela in vso podporo, Vidu Pužu in dr. Bojanu Šaracu za pomoč pri izvedbi meritev spektrov CD, ter študentom Tomažu Žagarju in Živi Moravec za izvedbo poskusov v sklopu njihovih diplomskih nalog.

Reference

- Slanchev, K.; Carney, T. J.; Stemmler, M. P.; Koschorz, B.; Amsterdam, A.; Schwarz, H.; Hammerschmidt, M. The Epithelial Cell Adhesion Molecule EpCAM Is Required for Epithelial Morphogenesis and Integrity during Zebrafish Epiboly and Skin Development. *PLoS Genet.* **2009**, *5* (7), e1000563.
- Trzpis, M.; McLaughlin, P. M. J.; de Leij, L. M. F. H.; Harmsen, M. C. Epithelial Cell Adhesion Molecule: More than a Carcinoma Marker and Adhesion Molecule. *Am. J. Pathol.* **2007**, *171* (2), 386–395.
- Trebak, M.; Begg, G. E.; Chong, J. M.; Kanazireva, E. V.; Herlyn, D.; Speicher, D. W. Oligomeric State of the Colon Carcinoma-Associated Glycoprotein GA733-2 (EpCAM/EGP40) and Its Role in GA733-Mediated Homotypic Cell-Cell Adhesion. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (3), 2299–2309.
- Tsaktanis, T.; Kremling, H.; Pavšič, M.; von Stackelberg, R.; Mack, B.; Fukumori, A.; Steiner, H.; Vielmuth, F.; Spindler, V.; Huang, Z.; et al. Cleavage and Cell Adhesion Properties of Human Epithelial Cell Adhesion Molecule hEpCAM. *J. Biol. Chem.* **2015**, jbc.M115.662700.

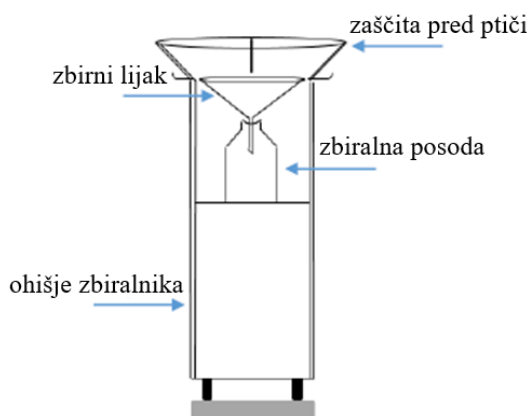
Spremljanje nekaterih težkih kovin v padavinah na območju termoenergetskih objektov

Marko Radak, Andreja Žgajnar Gotvajn

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Z izgorevanjem fosilnih goriv v termoenergetskih objektih (TO), se posledično v atmosfero poleg drugih onesnažil emitirajo tudi težke kovine. Atmosfera predstavlja njihov glavni transportni medij do terestričnega in vodnega okolja, kjer se mokro ali suho deponirajo in akumulirajo, kar pa lahko predstavlja povečano škodljivo tveganje za zdravje ljudi in okolja. V Sloveniji se v okviru državne merilne mreže poleg monitoringa kakovosti zraka in kakovosti padavin izvaja še dopolnilne meritve na določenih vplivnih območjih. Monitoring se izvaja z namenom ugotavljanja količine in sestave komponent padavin ter možnih vplivov na žive organizme. Izvaja se tudi modeliranje kakovosti zraka z namenom napovedi ali ocene koncentracij onesnažil na z monitoringom nezajetih lokacijah. Vzorčenje padavin in vzorčna mesta morajo biti v skladu z GAW (Global Atmosphere Watch) in EMEP (European Monitoring and Evaluation Programme).^{1,2} Vzorčenje poteka z “bulk” vzorčevalniki (Slika 1).



Slika 9: Primer “bulk” vzorčevalnika³

Pri ugotavljanju znatnosti prispevka TO s koncentracijami težkih kovin na okolje, smo z vzorčenimi in obdelanimi podatki ugotavljali in sklepali na prispevke onesnažil z holističnim pristopom ob sklicevanju na meteorološke (roža vetrov, količine padavin ipd.) in topografske značilnosti območja TO (časovno obdobje 2000-2013) ter tabele prispevkov posameznih virov emisij PM₁₀⁴ pridobljene s statističnim modelom PCA (principle component analysis). Razgibanost terena in območne neprevetrenosti povzročijo neenakomernost porazdelitve koncentracij onesnažil. Veter in zračni tokovi močno vplivajo na onesnaženje zraka, saj le-ta transportira in dispergira onesnažila na različna območja. Kritično točko predstavljajo neprevetrena območja, ki onesnažila zadržujejo in jih podvržejo procesom nastanka

sekundarnih onesnažil. Poznavanje prevladujočih vetrov je zato pomemben faktor pri določevanju območij, ki so pretežno obremenjena zaradi nekega vira emisij. Drug pomemben faktor, ki vpliva na koncentracije in gibanje onesnažil je topografija s svojo sestavo in reliefom. Značilen pojav je temperaturna inverzija, ki v določeni meri preprečuje transport onesnažil in povzroči njihovo akumulacijo nad določenimi območji.



Diagram 1: Letne povprečne koncentracije Pb na merilnih mestih termoenergetskega objekta v obdobju 2000-2013⁵

Na diagramu 1, je primer gibanja trenda koncentracij Pb na merilnih mestih v okolici TO. V splošnem je v prvih nekaj letih 13-letnega obdobja spremljanja podatkov zaznati precejšen trend nižanja koncentracij Pb in nato značilnega ohranjanja vrednosti od leta 2005-2006 naprej. Precejšen padec vrednosti lahko pripišemo implementaciji IPPC direktive (96/61/EC)⁶, ki je ena izmed ključnih direktiv EU na področju okolja in uporabi BAT tehnologij. Pri ugotavljanju onesnaženja določenih območij je potrebno upoštevati celosten pogled na vse možne vire onesnaževanja obravnavanega območja ob upoštevanju prej omenjenih dejavnikov.

Zahvala

Vodji OOK, EIMV, Rudiju Vončini se zahvaljujem za omogočeno delo ter uporabo podatkov.

Reference

1. World Meteorological Organisation (WMO): Manual for the GAW Precipitation Chemistry Programme, 2004
2. Norwegian Institute for Air Research: EMEP Manual for Sampling and Chemical Analysis, 2001.
3. Elektroinštitut Milan Vidmar, interni podatki
4. MKO, Agencija Republike Slovenije za Okolje: Poročilo o kakovosti zraka za leto 2010, [http://www.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/poro%C4%8Dila%20in%20publikacije/LETNO 2010.pdf](http://www.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/poro%C4%8Dila%20in%20publikacije/LETNO%202010.pdf), 2010, 3. 2. 2014.
5. EIMV, oddelek za okolje, <http://www.okolje.info/>, 14. 2. 2014.
6. Direktiva sveta 96/61/ES z dne 24. 9. 1996 o celovitem preprečevanju in nadzoru onesnaženja.

Nanostrukturirani modificirani materiali na osnovi ZnO za namene fotoelektrokemijskega razcepa vode

Nanostructured ZnO Based Materials Using Carbon Nitrides As Efficient Sensitizers for Enhanced Photoelectrochemical Water Splitting

Špela Hajduk^{1,2}, Sean P. Berglund³, Fatwa F. Abdi³, Zorica Crnjak Orel², Menny Shalom^{*4}

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

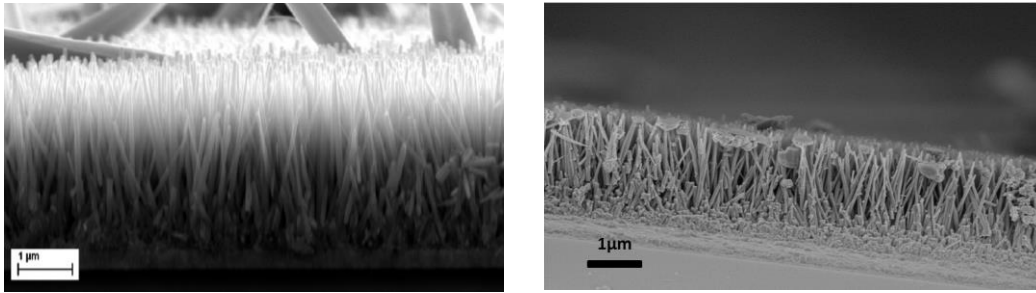
³ Institute for Solar Fuels, Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie GmbH, Hahn-Meitner-Platz 1, 14109 Berlin, Germany

⁴ Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam, Germany

Povzetek

Fotoelektrokemijski razcep vode z uporabo polprevodniških kovinskih oksidov (t.i. fotoelektrod) zagotavlja okolju prijazno in obnovljivo pretvorbo in proizvodnjo O₂ ter H₂. Med fotoanodnimi materiali velja cinkov oksid (ZnO) za enega najbolj obetavnih fotokatalizatorjev. Vendar pa neokrnjena ZnO elektroda ponavadi trpi zaradi omejene površine, manjše učinkovitosti zajemanja svetlobe, nezadovoljive ločitve para elektron-luknja in širokega pasu vrzeli (3.37 eV) [1-4]. Vendar, če le omenimo prednosti, kot so svetlobna absorpcija fotoanodnih materialov in rast različnih možnih nanostrukturiranih površin ter morfologij, so to ključni dejavniki za oblikovanje fotoelektrokemijskih sistemov za razkroj vode [5]. Zaradi širokega pasu vrzeli, ki ga ima večina polprevodniških kovinskih oksidov, običajno v ta namen poskušamo izboljšati fotokatalitsko aktivnost polprevodniških materialov in tako znižati širino pasu vrzeli. V ta namen se uporabljajo različni materiali (kovinski oksidi, plemenite kovine, sulfidi, ogljikovi nitridi itd.), ki znižajo energijo vrzeli materiala in doprinesejo k učinkovitosti.

V zadnjih letih je bilo ogromno pozornosti usmerjene na "metal-free" polprevodnike, in sicer ogljikove nitride (C₃N₄) z energijo vrzeli 2,7 eV. Ti polprevodniki kažejo veliko perspektivo na področju fotokemije in pri aplikacijah fotokatalize [6,7,8]. Z namenom znižati energijo pasu vrzeli ZnO in tako zvišati učinkovitost celotnega sistema, smo pripravili "hibridne filme" ZnO/C₃N₄ z "in situ" načinom rasti delcev cinkovega oksida na prevodnem FTO steklu. Nato smo na površino plasti ZnO deponirali na različne načine prekursorje ogljikovih nitridov.



Slika 10: Delci cinkovega oksida (levo) in modificirani cinkov oksid z ogljikovim nitridom (desno).

V naši raziskavi smo predstavili vpliv različne morfologije delcev cinkovega oksida in doprinos modifikacije ZnO z ogljikovim nitridom. V našem primeru se je za najbolj obetavnega izkazal C_3N_4 kompleks CM (cyanuric acid-melamine), ki smo ga z metodo potapljanja nanесли na ZnO elektrodo in tako dobili zelo tanko plast C_3N_4 na površini ZnO.

Reference

1. Y.K. Su, S.M. Peng, L.W. Ji, C.Z. Wu, W.B. Cheng, C.H. Liu, *Langmuir* 26 (2010) 603–606.
2. K. Takanezawa, K. Hirota, Q.S. Wei, K. Tajima, K. Hashimoto, *J. Phys. Chem. C* 111 (2007) 7218–7223.
3. Y.C. Mao, H. Yang, J.X. Chen, J. Chen, Y.X. Tong, X.D. Wang, *Nano Energy* 6 (2014) 10–18.
4. L. Li, T.Y. Zhai, Y. Bando, D. Golberg, *Nano Energy* 1 (2012) 91–106.
5. C. Zhang, M. Shao, F. Ning, S. Xu, Z. Li, M. Wei, D.G. Evans, X. Duan, *Nano Energy* 12 (2015) 231–239.
6. Y. Zheng, Y. Jiao, J. Chen, J. Liu, J. Liang, A. Du, W. Zhang, Z. Zhu, S. C. Smith, M. Jaroniec, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011).
7. S. Yan, Z. Li, Z. Zou, *Langmuir* 25 (2009).
8. X. C. Wang, K. Maeda, X. F. Chen, K. Taanabe, K. Somen, Y. D. Hou, X. Z. Fu, M. Antonietti, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009).

Sinteza potencialnih antagonistov pregnanskega X-receptorja in blokatorjev napetostno odvisnih kalijevih kanalov z bazedoksifenskim ogrodjem

Jerneja Kladnik¹, Tihomir Tomašič^{*,1}

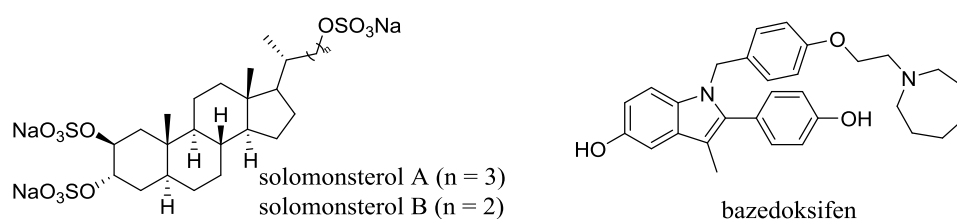
¹ Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Rak – kompleksen patološki proces – ima svoj izvor v spremenjenem genomu, ki se izraža v nenormalni rasti avtonomnih celic brez fiziološke vloge.¹

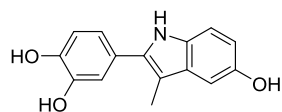
Pregnanski X-receptor (PXR) uvrščamo med jedrne receptorje, ki regulira izražanje encimov metaboličnih reakcij faze I in faze II ter transporterjev, kateri igrajo pomembno vlogo pri metabolizmu, razstrupljanju in eliminaciji protirakavih učinkovin. Preveliko izražanje teh proteinov vodi v razvoj rezistence in interakcij med zdravilnimi učinkovinami ter posledično v zmanjšano učinkovitost kemoterapije.^{2,3} Tudi napetostno odvisni kalijevi kanali tipa 1.3 (Kv1.3) in 1.5 (Kv1.5) igrajo pomembno vlogo pri proliferaciji in migraciji normalnih ter rakavih celic, saj so izraženi v mnogih trdnih ter krvnih tumorjih.⁴

Naš cilj je bil sinteza novih biološko aktivnih spojin, ki bi delovale antagonistično na PXR in hkrati blokirale kanale Kv1.3 ter Kv1.5. S tem bi preprečili povečan metabolizem kemoterapevtikov in zmanjšali nenadzorovano delitev rakavih celic. Kot spojini vodnici smo pri sintezi spojin uporabili solomonsterola A in B, ki sta bila izolirana iz morske spužve *Theonella swinhoei*.⁵ Zaradi zahtevne sinteze steroidnega skeleta solomonsterolov smo se odločili za sintezo steroidomimetikov z bazedoksifenskim skeletom.

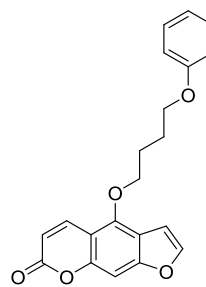


Slika 1: Strukturi spojin vodnic – solomonsterol A in B ter steroidomimetk bazedoksifen.

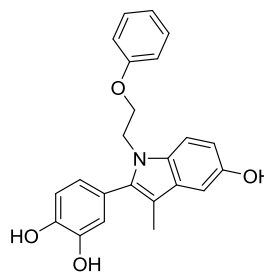
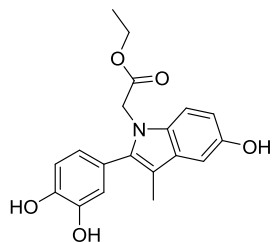
Po začetni sintezi bazedoksifenskega skeleta smo na indolni dušik spojine KZH-137, ki deluje antagonistično na PXR, uvajali različne lipofilne substituentne, pri čemer smo oponašali selektivni, nizkonanomolarni blokator Kv1.3 PAP-1. Na ta način smo želeli sicer primarno izboljšati blokado Kv, vendar smo pričakovali tudi antagonistično delovanje na PXR, saj smo ohranili večino strukture KZH-137. Z uvajanjem dodatnih funkcionalnih skupin smo poskušali izboljšati delovanje na posamezni tarči oziroma doseči delovanje na treh tarčah hkrati z isto molekulo. Na koncu smo dobili dva potencialna antagonista PXR in blokatorja Kv1.3 ter Kv1.5.



Antagonist PXR: KZH-137



Blokator Kv1.3: PAP-1



potencialna antagonista PXR in blokatorja Kv1.3 in Kv1.5

Slika 2: Na podlagi spojini KZH-137 in PAP-1, ki delujeta zaviralno na različne tarče, smo sintetizirali dve novih potencialni učinkovini, s katerimi smo želeli doseči učinek na vse tarče hkrati.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Tihomirju Tomašiču, mag. farm., za izjemno vodstvo, velikodušno podporo, uporabne nasvete, odlično opravljeno pedagoško delo in vselej nudeno strokovno pomoč pri raziskovalnem delu.

Raziskava je bila podprta s strani Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (Program P1-0208) in EU FP7 projekta MAREX: Exploring Marine Resources for Bioactive Compounds: From Discovery to Sustainable Production and Industrial Applications (Projekt FP7-KBBE-2009-3-245137).

Reference

1. Črne-Findrle, N.; Zorec, R. Lastnosti neoplastičnih celic, invazivnost in metastaziranje. In *Temelji patološke fiziologije*, 2. izdaja; Ribarič, S.; UL MF, Inštitut za patološko fiziologijo: Ljubljana, 2011.
2. Zhuo, W.; Hu, L.; Lv, J.; Wang, H.; Zhou, H.; Fan, L., Role of pregnane X receptor in chemotherapeutic treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* **2014**, *74*, 217-27.
3. Chen, T., Overcoming drug resistance by regulating nuclear receptors. *Adv Drug Deliv Rev* **2010**, *62*, 1257-64.
4. D'Amico, M.; Gasparoli, L.; Arcangeli, A., Potassium Channels: Novel emerging Biomarkers and Targets for Therapy in Cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* **2013**, *8*, 53-65.
5. Keren, R.; Lavy, A.; Mayzel, B.; Ilan, M., Culturable associated-bacteria of the sponge *Theonella swinhoei* show tolerance to high arsenic concentrations. *Front Microbiol* **2015**, *6*, 154.

Vpliv kemijske strukture na biološko aktivnost organorutenijevih spojin s kisikovimi ligandi in pta

Sara Seršen¹, Jakob Kljun¹, Matija Uršič¹, Tanja Lipeč¹, Walter Berger², Iztok Turel^{*,1}

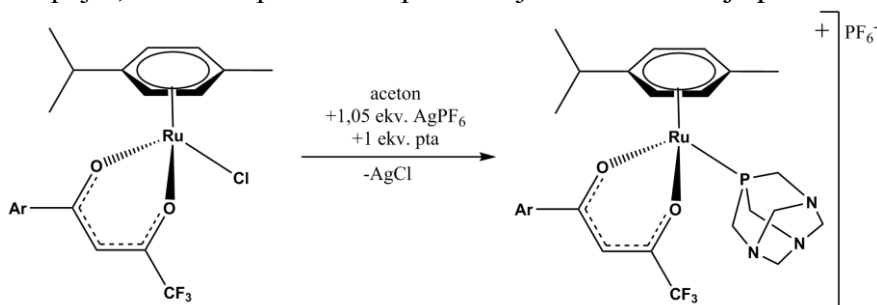
¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Department of Medicine I, Institute of Cancer Research and Comprehensive Cancer Center, Medical University Vienna, Borschkegasse 8a, A-1090 Vienna, Austria.

Kemoterapija je eno izmed ključnih orodij pri zdravljenju raka. Glavna ali pomožna učinkovina mnogih kemoterapij so cisplatin in druga platinska zdravila. Kljub njihovi široko razširjeni uporabi in učinkovitosti so pogosti stranski učinki, kar je vodilo raziskave v smeri novih zdravil na osnovi kovin. Dve stabilni oksidacijski stanji in dokaj enostavna sinteza organorutenijevih spojin nam omogočata preprosto širjenje knjižnice spojin in posledično raziskovanje vpliva strukture na biološko aktivnost spojin.¹

Uporaba diketonatnega ogrodja ponuja mnoge možnosti za strukturno modifikacijo s ciljem kar najugodnejših fizikalno-kemijskih lastnosti novih spojin. Osredotočili smo se na ligande, ki vsebujejo elektron-akceptorsko skupino -CF₃ in razne elektron-donorske arilne skupine. CF₃ skupina je znana po svoji pomembni vlogi pri interakcijah zdravilo-receptor. Na drugi strani diketonatnega ogrodja so bili kot substituenti uporabljeni petčlenski, šestčlenski in policiklični aromatski sistemi. Za tretje vezavno mesto centralnega rutenijevega iona je bila izbrana molekula pta. Ta je bila izbrana z namenom preprečitve hidrolize kompleksov, ki poteka pri klorido analogih, in povečanja topnosti zaradi tvorbe kationskega kompleksa.

Organorutenijevi kompleksi izražajo biološko aktivnost skozi drugačne mehanizme kot znani platinski kompleksi, saj DNK pogosto ni glavna tarča teh spojin. Mnogo aspektov delovanja rutenijevih učinkovin je neznan ali le delno razumljen. Študije so pokazale več različnih načinov delovanja strukturno sorodnih kompleksov.² Da bi bolje razumeli vlogo strukturnih sprememb, smo pripravili serijo kompleksov. Pripravljene spojine smo celostno fizikalno-kemijsko okarakterizirali in preverili stabilnost spojin v vodnih raztopinah s pomočjo NMR in UV spektroskopije. Klorido kompleksi, ki so služili kot izvorni kompleksi za pripravo pta spojin, so že bili predhodno predstavljeni.³ Pretvorba je prikazana na Sliki 1.



Slika 11: Splošna shema sinteze pta kompleksov iz klorido prekurzorjev

Na pripravljenih šestih kompleksih so bili izvedeni različni biološki testi. Klasični test citotoksičnosti je pokazal, da so pta vsebujoči kompleksi v vseh primerih boljši ali vsaj

ekvivalentni svojim klorido analogom. Nadaljnji testi so pokazali, da pta kompleksi delujejo po različnih poteh in drugače vplivajo na celični cikel kot klorido analogi. Najbolj bistvena razlika je popolna odsotnost tvorbe reaktivnih kisikovih zvrsti, kar se kaže v manjših poškodbah DNK in induciranju celične smrti, čeprav so pta kompleksi bolj učinkoviti. To nakazuje na njihovo cistostatično in ne citotoksično aktivnost. Vse kaže na to, da preprečitev hidrolize spremeni način delovanja predstavljenih kompleksov. Pomemben rezultat so tudi testi v prisotnosti inhibitorja glutation sintaze BSO, pri katerih že manjša količina inhibitorja močno ojača aktivnost kompleksov (Tabela 1). To kaže na močno zaščitno aktivnost glutationa proti rutenijevim kompleksom. Natančen mehanizem te zaščite je pomembna tarča za nadaljnje raziskave.⁴

Tabela 1: Sensitizacija celic človeškega raka na jajčnikih CH1 proti izbranim rutenijevim kompleksom z BSO.

Spojina	Faktor sensitizacije z BSO pri	
	10 μ M	25 μ M
1	3,4	5,0
2	11,0	10,8
3	24,0	11,6
5	26,9	16,1
6	4,3	9,4
RAPTA-C	>25	>25

Zahvala

Posebna zahvala gre prof. dr. Turelu in prof. dr. Bergerju za vzpostavitev in koordinacijo mednarodnega sodelovanja. Zahvaljujemo se Javni agenciji za raziskovalno dejavnost republike Slovenije (ARRS) in COST programu CM1105 za financiranje in omogočanje raziskovalnega dela.

Reference

1. (a) Barry, N. P.; Sadler, P. J., Exploration of the medical periodic table: towards new targets. *Chem Commun (Camb)* **2013**, 49 (45), 5106-31; (b) Antonarakis, E. S.; Emadi, A., Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, 66 (1), 1-9; (c) Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **1969**, 222 (5191), 385-386.
2. Kandioller, W.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; Bartel, C.; Skocic, M.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Keppler, B. K., Maltol-Derived Ruthenium-Cymene Complexes with Tumor Inhibiting Properties: The Impact of Ligand-Metal Bond Stability on Anticancer Activity In Vitro. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15 (45), 12283-12291.
3. Seršen, S.; Kljun, J.; Požgan, F.; Štefane, B.; I., T., Novel organoruthenium(II) β -diketonates as catalysts for ortho-arylation via C-H activation. *Organometallics* **2013**, 32 (2), 609-616.
4. Seršen, S.; Kljun, J.; Kryeziu, K.; Panchuk, R.; Alte, B.; Körner, W.; Heffeter, P.; Berger, W.; Turel, I., Structure-Related Mode-of-Action Differences of Anticancer Organoruthenium Complexes with β -Diketonates. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, 58 (9), 3984-3996.

Obravnava strukture tekočega *n*-butanola s simulacijo molekulske dinamike in rentgenskim sipanjem

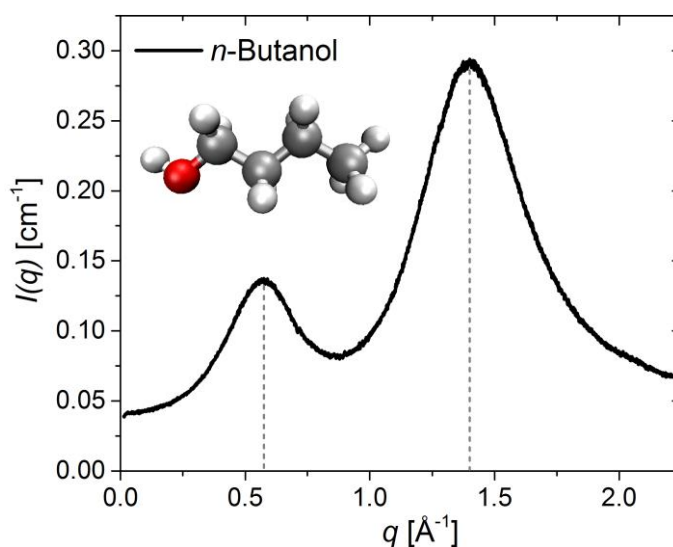
Jure Cerar¹, Andrej Lajovic², Andrej Jamnik¹, Matija Tomšič^{*,1}

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija.

² Neodvisni raziskovalec.

Povzetek

Z računalniškimi simulacijami modelnih kemijskih sistemov dobimo smiselne in uporabne rezultate le tedaj, ko polja sil (angl. »*Force Field*«), ki jih modeli vključujejo, dovolj dobro popišejo dejanske razmere v realnih sistemih. Za določeno vrsto realnih sistemov je pogosto na voljo več različnih modelov, ki za obravnavo njihovih strukturnih lastnosti običajno niso neposredno parametrizirani. V okviru obsežne raziskave lastnosti enostavnih organskih tekočin skušamo zato preizkusiti, kako dobro različni dostopni modeli polja sil popišejo njihove strukturne lastnosti. V tem delu prikazujemo rezultate za modelni tekoči *n*-butanol pri temperaturi 25 °C, ki smo ga predhodno že podrobno preiskovali s simulacijo Monte Carlo in modelom TraPPE-UA.⁶ Kriterij za sodbo, kako dobro se določeni modeli obnesejo, je primerjava med izračunanimi intenzitetami rentgenskega sipanja modelnih sistemov in eksperimentalnimi sipalnimi funkcijami, ki smo jih dobili z merjenjem ozkokotnega rentgenskega sipanja (SAXS; angl. »*Small-Angle X-Ray Scattering*«) *n*-butanola. Obravnavali smo modele GROMOS96-54a7,¹ CHARMM27,² OPLS/AA,³ AMBER03⁴ in TraPPE-UA⁵ ter izvedli simulacije molekulske dinamike (MD; angl. »*Molecular Dynamics*«). Na ta način smo za vsak modelni sistem pridobili več neodvisnih konfiguracij simulacijske škatle, po metodi dopoljenega sistema⁷ izračunali njihovo povprečno rentgensko sipanje ter izračunane intenzitete sipanja primerjali z eksperimentalnimi rezultati. Rezultati so pokazali, da vsaj v kvalitativnem smislu vsi preizkušeni modeli uspejo napovedati osnovne karakteristike sipalnih krivulj, vendar pa med njimi obstajajo kvantitativne razlike. S pomočjo simulacij molekulske dinamike smo pridobili tudi različne parske porazdelitvene funkcije in prostorsko vizualizirali medsebojno orientacijo sosednjih molekul butanola. Statistična obdelava rezultatov simulacij preizkušanih modelov nam je razkrila tudi določene razlike pri popisu vodikovih vezi v modelnem butanolu.



Slika 1: Eksperimentalna sipalna krivulja SAXS *n*-butanola z dvema karakterističnima sipalnima vrhovoma.

Reference

- Schmid, N.; Eichenberger, A. P.; Choutko, A.; Riniker, S.; Winger, M.; Mark, A. E.; van Gunsteren, W. F., Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7. *European Biophysics Journal* **2011**, *40* (7), 843-856.
- Bjelkmar, P.; Larsson, P.; Cuendet, M. A.; Hess, B.; Lindahl, E., Implementation of the CHARMM Force Field in GROMACS: Analysis of Protein Stability Effects from Correction Maps, Virtual Interaction Sites, and Water Models. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2010**, *6* (2), 459-466.
- Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J., Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (45), 11225-11236.
- Wang, J. M.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A., Development and testing of a general amber force field. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25* (9), 1157-1174.
- Chen, B.; Potoff, J. J.; Siepmann, J. I., Monte Carlo calculations for alcohols and their mixtures with alkanes. Transferable potentials for phase equilibria. 5. United-atom description of primary, secondary, and tertiary alcohols. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105* (15), 3093-3104.
- Tomšič, M.; Jamnik, A.; Fritz-Popovski, G.; Glatter, O.; Vlček, L., Structural properties of pure simple alcohols from ethanol, propanol, butanol, pentanol, to hexanol: Comparing Monte Carlo simulations with experimental SAXS data. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (7), 1738-1751.
- Lajovic, A.; Tomšič, M.; Jamnik, A., The complemented system approach: A novel method for calculating the x-ray scattering from computer simulations. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133* (17), 174123.

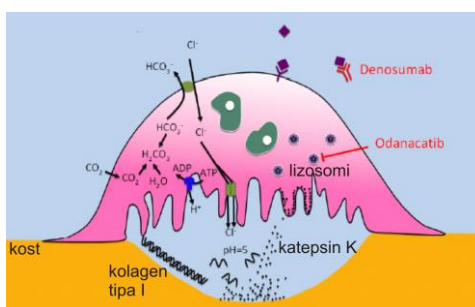
Sinteza in iskanje novih modifikatorjev človeškega katepsina K

Tjaša Goričan,¹ Nejc Petek,¹ Jurij Svete,¹ in Marko Novinec*¹

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

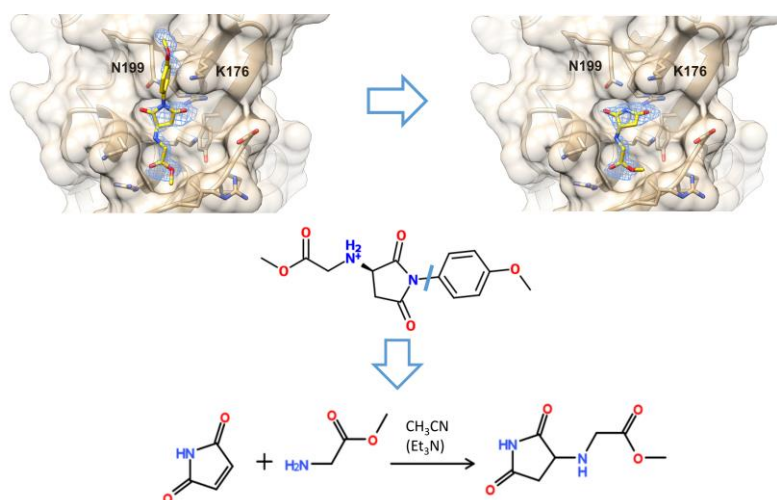
Katepsin K je monomerni encim in spada v družino papainu podobnih peptidaz, ki jih pri človeku imenujemo tudi cisteinski katepsini.¹ Zanj je značilna široka substratna specifičnost, pri čemer je sposoben na večih mestih vzdolž molekule cepiti kolagen tipa I, ki je njegov naravni substrat.^{1,2} Največ katepsina K se izraža v kosteh, in sicer v celicah osteoklastih, ki v procesu kostne resorpcije odstranjujejo staro in poškodovano kostno tkivo (Slika 1).² Ta cisteinski katepsin predstavlja tarčo za zdravljenje bolezni, povezanih s kostmi, kot so npr. osteoporoza, osteoartritis in metastaze na kosteh.¹ Poleg tega je povečana aktivnost tega encima povezana s številnimi boleznimi. Je edina papainu podobna peptidaza, za katero so poznani mehanizmi alosterične regulacije, pri čemer poznamo nekaj naravnih in nekaj umetnih alosteričnih modifikatorjev katepsina K.³⁻⁵



Slika 12: Prikaz resorpcijske lakune, t.j. izoliranega okolja med osteoklastom (roza) in površino kosti (rumeno), v katerem poteka kostna resorpcija. Osteoklasti zakisajo to izolirano okolje in v resorpcijsko lakuno izločajo encime, med njimi tudi katepsin K, ki cepi molekulo kolagena tipa I na večih mestih.

Namen našega dela je razviti nove alosterične modifikatorje človeškega katepsina K in jih nato podrobno okarakterizirati ter vzpostaviti eksperimentalni sistem za testiranje učinkov spojin na aktivnost katepsina K v celični kulturi. Z uporabo različnih substratov smo testirali učinke spojin na encimsko aktivnost katepsina K. Eno od testiranih spojin smo predhodno sintetizirali na osnovi kristalne strukture že znanega alosteričnega modifikatorja, vezanega v alosterično mesto katepsina K (Slika 2). Preostale testirane spojine lahko razdelimo v dve skupini. V eni skupini so spojine, za katere je bilo preko računalniškega modeliranja predpostavljeno, da bodo imele vpliv na encimsko aktivnost katepsina K, v drugi skupini pa so izbrane spojine, sintetizirane na Katedri za organsko kemijo, med katerimi so večinoma različno substituirani piroglutamati in piridini. Spojine, ki so imele učinek na encimsko aktivnost katepsina K, smo okarakterizirali s kinetičnimi meritvami in testirali njihovo citotoksičnost. Spojino, ki se je izkazala kot najprimernejša, smo testirali v gojišču celic, ki

smo jih predhodno diferencirali do osteoklastom podobnih celic, in nato v kulturi teh celic. Dokazali smo, da se sintetizirana spojina z višjo afiniteto veže na katepsin K in da močnejše inhibira kolagenolitično aktivnost v primerjavi z izhodno spojino. Identificirali smo nove alosterične modifikatorje človeškega katepsina K, ki imajo potencial za nadaljnji razvoj do spojin, ki bi bile uporabne v medicinske ali raziskovalne namene. Med njimi smo odkrili spojino, ki bi jo lahko uporabili kot osnovo za iskanje novih naravnih alosteričnih modifikatorjev katepsina K, in spojino, ki deluje po sedaj še neznanih mehanizmih. Poleg tega smo dokazali prisotnost katepsina K v gojišču diferenciranih celic in v tako vzpostavljenem eksperimentalnem sistemu testirali najprimernejšo spojino ter pokazali, da je slednja inhibirala aktivnost cisteinskih katepsinov, sproščenih iz osteoklastom podobnih celic.



Slika 13: Priprava spojine Su-Gly-O-Me (metil (R)-(2,5-dioxopiperidin-3-il)glicinat) na osnovi kristalne strukture že znanega alosteričnega modifikatorja, vezanega v alosterično mesto katepsina K.

Zahvala

Največja zahvala gre mentorju doc. dr. Marku Novincu za pomoč in številne koristne nasvete pri raziskovalnem delu. Zahvalila bi se tudi prof. dr. Juriju Svetetu in Nejcju Petku za pomoč pri sintezi spojine.

Reference

1. Novinec, M. in Lenarčič, B., Papain-like peptidases: structure, function, and evolution. *Biomol Concepts*, **2013**. 4(3). 287-308.
2. Novinec, M. in Lenarčič, B., Cathepsin K: a unique collagenolytic cysteine peptidase. *Biol Chem*, **2013**. 394(9). 1163-1179.
3. Novinec, M., Korenč, M., Caflisch, A., Ranganathan, R., Lenarčič, B. in Baici, A., A novel allosteric mechanism in the cysteine peptidase cathepsin K discovered by computational methods. *Nat Commun*, **2014**. 5. 3287.
4. Li, Z., Kienetz, M., Cherney, M.M., James, M.N. in Bromme, D., The crystal and molecular structures of a cathepsin K:chondroitin sulfate complex. *J Mol Biol*, **2008**. 383(1). 78-91.
5. Aguda, A.H., Panwar, P., Du, X., Nguyen, N.T., Brayer, G.D. in Bromme, D., Structural basis of collagen fiber degradation by cathepsin K. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2014**. 111(49). 17474-17479.

Razvoj sistema za čiščenje odpadnih voda, ki vsebujejo antibiotične učinkovine

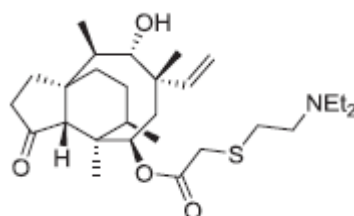
Igor Boševski^{*1}, Janez Cerkovnik¹, Andreja Žgajnar Gotvajn¹

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Široka raba antibiotikov v gospodarski panogi reje živali je eden izmed virov emisije teh snovi v okolje, ki zaradi svoje večinoma dobre obstojnosti predstavljajo pomemben potencial za okoljsko kontaminacijo. Tu ne gre za neposredne toksične učinke, pač pa pojav bakterijske rezistence. Raziskave¹ kažejo, da prisotnost antibiotikov v vodnem okolju neposredno vodi do pojava visokega deleža na antibiotike odporne bakterije. V blatu biološke čistilne naprave se prav tako pojavljajo na antibiotike odporne bakterije MRSA (Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*), predvsem v prvih stopnjah biološkega čiščenja.²

Namen študije je razviti učinkovit sistem za razgradnjo in detoksifikacijo odpadne vode, ki vsebuje biološko težko razgradljive, obstojne antibiotične učinkovine. Kot modelno molekulo smo izbrali obstojni veterinarski antibiotik tiamulin³, diterpenski antibiotik, ki se v veterinarski medicini uporablja za zdravljenje in preventivo pri dizenteriji, pljučnici in mikoplazmatskih okužbah pri prašičih in perutnini. Strukturna formula je podana na Sliki 1.

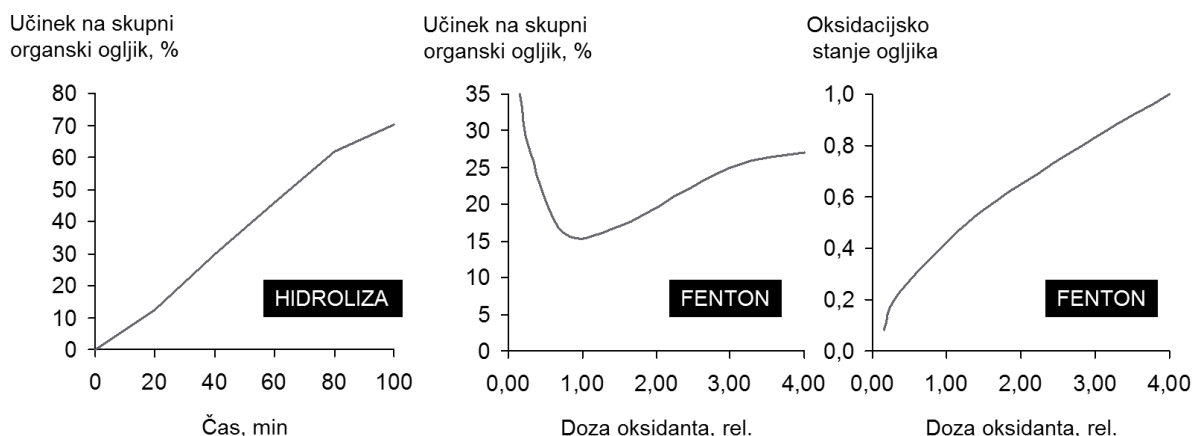


Slika 1: Modelna antibiotična učinkovina z visoko obstojnostjo v okolju: Tiamulin.⁴

Modelno raztopino antibiotika smo obdelovali z različnimi oksidacijskimi tehnikami (ozon, Fentonov reagent, ozon v kombinaciji s peroksidom), kot tudi s klasično hidrolizo, ter ob tem spremljali učinek na TOC (skupni organski ogljik) in KPK (kemijsko potrebo po kisiku), predvsem pa nas je zanimalo zmanjšanje strupenosti na mikroorganizme aktivnega blata, ter seveda biorazgradljivost. Ob tem smo iskali najmanjšo dozo oksidanta, ki prinaša zadovoljiv učinek v smislu zmanjšanja strupenosti na mikroorganizme aktivnega blata in povečanje biorazgradljivosti. Dobljene učinke smo obravnavali tudi skozi vidik spremembe strukture molekule, kar smo spremljali z masno spektrometrijo.

Primerjava nekaterih izsledkov raziskave je podana v Sliki 2. Relativna doza oksidanta je izražena kot razmerje med množino dodanega oksidanta (mol O₂) in množino kisika iz

kemijske potrebe po kisiku v preiskovani raztopini. Oksidacijsko stanje ogljika je izračunano iz razmerja med TOC in KPK, ter tako kaže potek oksidacije ogljika v molekuli antibiotika.



Slika 2: Potek hidrolize in oksidacije s Fentonovim reagentom glede na TOC in oksidacijsko stanje ogljika v molekuli Tiamulina.

Sprememba strupenosti Tiamulina na mikroorganizme aktivnega blata je neposredno povezana s spremembo strukture molekule in sicer zadostujejo že relativno majhne doze oksidanta. Za doseganje optimalnega, ekonomičnega delovanja realnega sistema čiščenja torej nikakor ni potrebna popolna mineralizacija z oksidantom, pač pa razgradnja molekule do stopnje, ki nima več antibiotičnih lastnosti.

V nadaljevanju študije nameravamo podrobneje raziskati še biorazgradljivost in uporabnost metod v pogojih realnega matriksa komunalne odpadne vode in aktivnega blata iz biološke čistilne naprave.

Reference

1. Daojin Y.; Xiuli Y.; Yufang M.; Bing Y.; Honglin Z.; Jian L.; Yifan H. Effects of administration mode of antibiotics on antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* in aquatic ecosystems. *Chemosphere* 76(7), **2009**, 915–920.
2. Börjesson S. Antibiotic Resistance in Wastewater, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and antibiotic resistance genes. Ph.D. Dissertation, Linköping University, Sweden, 2009
3. *Tiamulin, Summary report*; Committee for veterinary medicinal products. European Medicines Agency, Aug 1, 1999; No EMEA/MRL/578/99-FINAL
4. Alistair, B.A.; Boxall, D.W.; Koplín, B. HS.; Tolls, J. Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environmental Science & Technology*. **2003**, 37(15), 286A-294A.

Sinteza novih (S)-7-(1-aminoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidinov

Nejc Petek,¹ Uroš Grošelj,¹ Franc Požgan,^{1,2} Bogdan Štefane,^{1,2} Jurij Svete^{1,2,*}

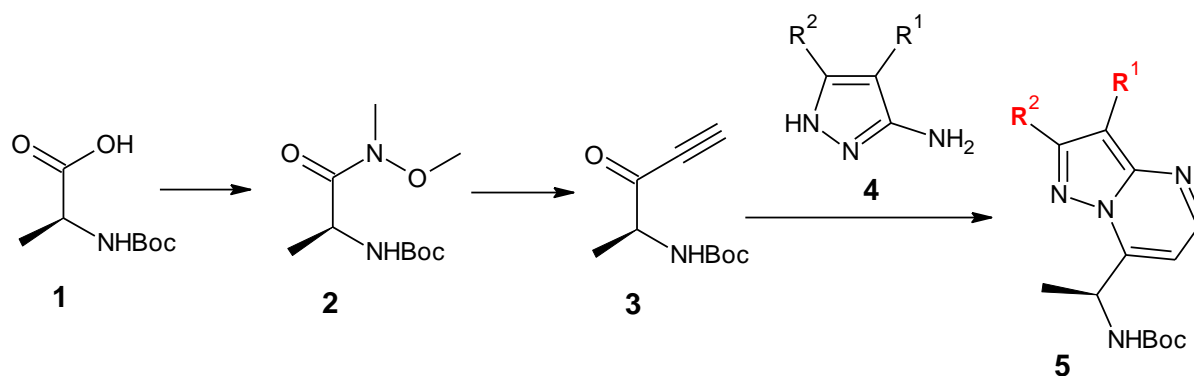
¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² EN-FIST Center odličnosti, Trg osvobodilne fronte 13, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

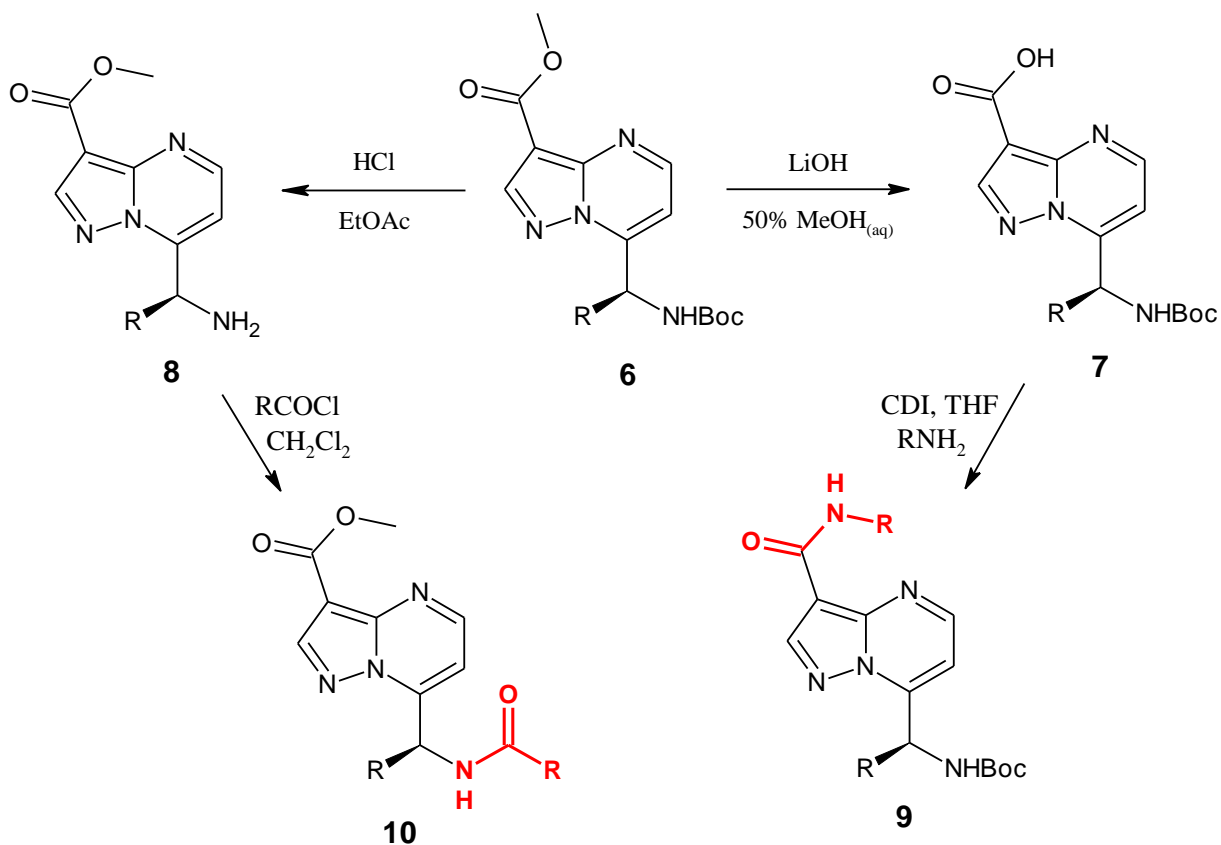
(S)-7-(1-aminoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidini so uporabni kot ligandi, baze in katalizatorji v asimetrični sintezi, saj so enantiomerno čisti amini. So tudi biološko aktivne spojine, ki oponašajo strukturo purina. Z določenimi stranskimi skupinami je struktura podobna peptidom.

Sintetizirali smo več novih pirazolo[1,5-a]pirimidinov z različnimi substituenti. Najprej smo pripravili 1,3-dielektrofilni inon **3** iz (S)-Boc-alanina (**1**) preko Weinrebovega amida **2**.¹ Inon **3** reagira s 5-aminopirazoli **4** do ciljnih produktov **5**. Nastanejo tudi intermediati ter 5-(1-aminoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin. Ciljne produkte smo od ostalih komponent reakcijske zmesi ločili s kolonsko kromatografijo in karakterizirali z NMR spektroskopijo. Za sintezo smo uporabili 5-aminopirazole z različnimi substituenti na mestih 3 in 4. Pripravili smo jih po znanih literaturnih postopkih iz komercialno dostopnih spojin.² Na ta način smo pripravili produkte **5** z variabilnima skupinama, izkoristki sinteze pa se razlikujejo glede na substituentne.



Shema 1: Sinteza 7-(1-aminoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidinov **5**.

Iz pirazolo[1,5-a]pirimidina **6** smo s hidrolizo estera pripravili prosto kislino **7** z acidolitsko odščito pa tudi prost amin **8**. Iz teh dveh intermediatov smo nato pripravili amide **9** in **10**, bodisi z amidiranjem ali z N-aciliranjem.



Shema 2: Sinteza pirazolo[1,5-*a*]pirimidinov **7**, **8**, **9** in **10**.

Reference

- Šenica, L.; Petek, N.; Grošelj, U.; Svete, J.; A Four-step Synthesis of Novel (*S*)-1-(heteroaryl)-1-aminoethanes from (*S*)-Boc-alanine. *Acta Chim. Slov.* **2015**, *62*, 60-71.
- Qiu, Y.; Belema, M.; Yang, X.; Zusi, F. C.; Pitts, W. J.; Pyrazolopurine-based tricyclic compounds and pharmaceutical compositions comprising same. U.S. Patent 7, 329, 668, Februar 12, 2008.

Preučevanje sposobnosti samoceljenja na osnovi Diels-Alder reakcije v epoksidnih smolah

David Bajec¹, Žiga Štirn¹, Aleš Ručigaj¹, Urška Šebenik*¹

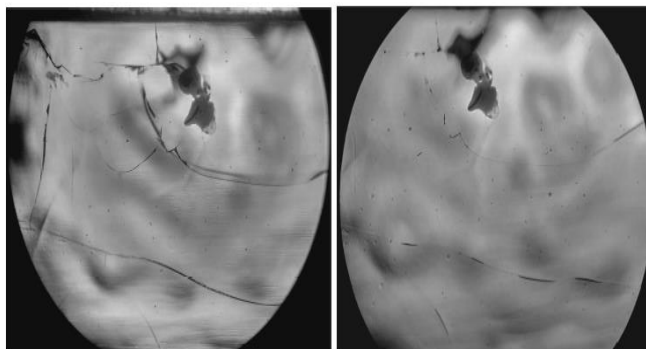
¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Kemijsko samoceljenje na podlagi Diels-Alder (DA) reakcije je možno zaradi reverzibilnosti reakcije.¹ Po pojavu razpoke v materialu je le tega potrebno segreti nad temperaturo retro Diels-Alder (rDA) reakcije, da se ravnotežje pomakne v smer reaktantov in razpadejo v materialu prisotni DA adukti, ki med seboj povezujejo polimerne verige. Nato sledi segrevanje materiala pri temperaturi poteka DA reakcije, da se lahko polimerne verige ponovno povežejo preko nastajajočih DA aduktov.

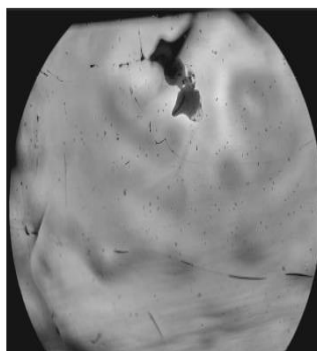
Tian in sodelavci² so leta 2009 pripravili epoksidni material s sposobnostjo samoceljenja nastalih razpok v materialu na podlagi DA reakcije med furanskimi in maleimidnimi skupinami. Za namen karakterizacije samoceljenja smo pripravili enak material z *N,N'*-(4,4'-difenilmetan) bismaleimidom (BMI) iz epoksidnega monomera s furansko skupino *N,N'*-diglicidil-furfuril-amin (DGFA) in zamreževala anhidrida 1,2-cikloheksan dikarboksilne kisline. Pripravili smo še material, ki je vseboval *N*-fenil maleimid (FMI) in material, ki ni vseboval maleimida. Samoceljenje nastalih razpok v materialu smo spremljali vizualno pod optičnim mikroskopom. Pri karakterizaciji smo se osredotočili predvsem na reverzibilnost DA in rDA reakcij v materialu, ki je pogoj za uspešno kemijsko samoceljenje. Uporabili smo diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC), infrardečo (IR) spektroskopijo in dinamično mehansko analizo (DMA). Za samoceljenje je bilo potrebno segrevanje pri temperaturi nad temperaturo rDA reakcije: 20 minut na 140 °C, ki mu je sledilo 24-urno segrevanje pri temperaturi DA reakcije (80 °C). Razpoke so v vseh treh pripravljenih materialih izginile že pri segrevanju nad temperaturo steklastega prehoda (T_g) na 140 °C. Izginotje razpok je torej posledica fizikalnega samoceljenja, ki ga omogoča povečana gibljivost polimernih verig v materialih, kot so ga opisali Wool in sodelavci,³ saj so razpoke izginile tudi pri materialu, ki ni vseboval maleimida. Kemijsko samoceljenje je tako potrebno zgolj za obnovitev mehanskih lastnosti materiala. Potek rDA reakcije v obeh materialih z maleimidom smo spremljali z DSC tehniko po poteku DA reakcije v materialih. Potrdili smo, da med segrevanjem na 80 °C v materialu poteče DA reakcija, saj je na termogramu bil viden značilen endotermen vrh rDA reakcije. Reverzibilnost DA in rDA reakcije smo potrdili tudi z IR spektroskopijo s spremljanjem karakterističnega vrha transmittance prostih maleimidnih skupin v IR spektru pri 694 cm^{-1} .⁴ Z DMA tehniko in metodo dvotočkovnega vpetja (*dual cantilever*) smo spremljali elastični modul obeh materialov z maleimidoma in ugotovili, da je modul višji, kadar so v materialu prisotni DA adukti in nižji po poteku rDA reakcije, ko v večini ni več prisotnih DA aduktov. Po ponovnem poteku DA reakcije se elastični modul

zopet poviša, s čimer smo potrdili obnovitev mehanskih lastnosti materiala po kemijskem samoceljenju.



(a) Pred segrevanjem.

(b) Po 20 minutah na 140 °C.



(c) Po 24 urah na 80 °C.

Slika 1: Samoceljenje polimernega materiala z BMI kot je bilo vidno pod optičnim mikroskopom (povečava: 40x), primerjava pred segrevanjem (a), po poteku rDA reakcija (b) in po poteku DA reakcije (c).

Reference

1. Liu, Y.-L.; Chuo, T.-W., Self-healing polymers based on thermally reversible Diels-Alder chemistry. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 2194–2205.
2. Tian, Q.; Yuan, Y. C ; Rong, M. Z.; Zhang, M. Q., A thermally remendable epoxy resin. *J. Mater. Chem.*, **2009**, 19, 1289–1296.
3. Wool, R. P.; O'Connor K. M., A theory crack healing in polymers. *J. Appl. Phys.* **1981**, 52, 5953–5963.
4. Bai, N.; Simon, G. P.; Saito K., Characterisation of the thermal self-healing of a high crosslink density epoxy thermoset. *New J. Chem.* **2015**, 39, 3497–3506.

Adsorpcija timulin fumarata na aktivno oglje

Marko Skvarča^{*1}, Gabriela Kalčikova¹, Igor Boševski¹, Ana Paula Carvalho², Andreja Žgajnar Gotvajn¹

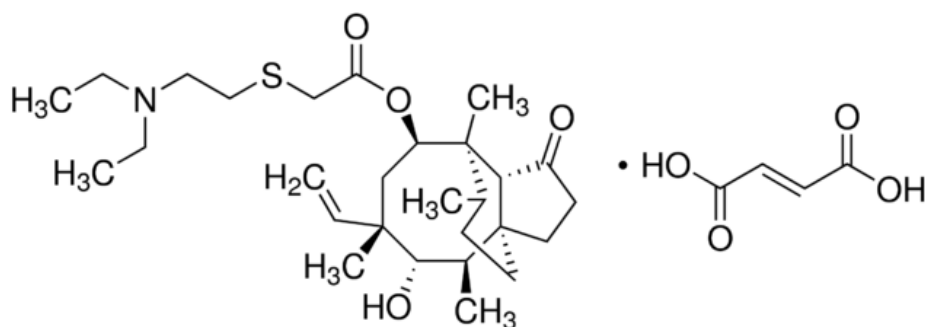
¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Departamento de Química e Bioquímica, Ed. C8, Campo Grande, 1749-016 Lisboa, Portugal

Povzetek

Adsorpcija je separacijske procesna tehnika pri kateri se snov v tekoči, plinasti, trdi fazi veže na površino običajno trdega ali tekočega materiala. Ta snov se imenuje adsorbent in tvori atomski ali molekularni film adsorbata. Analogen proces je absorpcija, pri kateri se adsorbant vgradi (akumulira) v adsorbent. Akumulacija snovi na gram adsorbenta je običajno majhna, zato se uporabljajo materiali z veliko poroznostjo.¹

Namen dela je bil preučiti možnost odstranjevanja farmacevtske učinkovine tiamulin fumarata (THF) iz odpadne vode z adsorpcijo na aktivno oglje. V ta namen smo pripravili modelno odpadno vodo, ki je vsebovala 100 mg/LTHF. Uporaba tiamulin fumarata je v veliki meri omejena na gram-pozitivne mikroorganizme (staphylococci, streptococci, clostridia, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix*, *Listeria*) in mikoplazmo (bakterije brez celične stene). Deluje tako, da zavira sintezo beljakovin na ribosomske ravni. Zdravilo se uporablja za zdravljenje in preprečevanje griže, pljučnice in okužb z mikoplazemskimi organizmi pri prašičih in perutnini. Preko prebavnega trakta se v okolje izloči od 0,3 % do 0,5 % odmerjene doze.²⁻⁴



Slika 1: Struktura tiamulin fumarata.

Izvedli smo šaržne poskuse adsorpcije. Pri poskusih smo uporabili oglje, pripravljeno s pirolizo iz odpadnega lesa jablane (bioogljje) ter isto oglje, aktivirano s kemijskim postopkom. Učinkovitost obeh smo primerjali s komercialnim ogljem. Koncentracije oglja so se gibale od 0,125 g/L do 10 g/L, medtem ko je koncentracija timulin fumarata v poskusih adsorpcije znašala 100 mg/L. Volumen testne mešanice je znašal 25 mL. Koncentracije timulin fumarata smo med eksperimentom spremljali z merjenem koncentracije raztopljenega organskega ogljika (DOC) po predhodni filtraciji vzorca.

Oglje proizvedeno z pirolizo ni izkazalo adsorpcijskih lastnosti, medtem ko je oglje po kemijski aktivaciji zelo učinkovito adsorbiralo tiamulin fumarat (od 40 % do 95 % začetne koncentracije). Komercialno oglje je izkazalo slabše adsorpcijske karakteristike kakor aktivirano oglje, proizvedeno s pirolizo in nato aktivirano. S preliminarnimi poskusi smo tako potrdili uporabnost biooglja proizvedenega iz odpadnega materiala za odstranjevanje okoljsko problematične farmacevtske učinkovine iz odpadnih vod.

Reference

1. Pevec, M., Adsorpcija bisfenola A med Fentonovo oksidacijo, Diplomsko delo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani **2010**.
2. Krasucka, D.; Mitura, A.; Cybulski, W.; Kos, K., Tiamulin Hydrogen Fumarate - Veterinary uses And HPLC method Of determination in premixes and medicated feeding stuffs. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* **2010**, 67, 682–685.
3. KRKA, TIAMULIN KRKA predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice 10 g/100 g, **2016**.
4. Anderson, M.D., Rossi, R.T., Fermenta Animal Health Company, 1994, Environmental Assessment, supplement to NADA, **2002**, 139-472, Dengard® (Tiamulin) premikses.

Priprava fuzijskega nanotelesa M33-mCherry za detekcijo proteina MLKL

Katja Hrovat Arnež,¹ Urška Černe¹, Ernest Šprager¹, Gregor Gunčar*¹

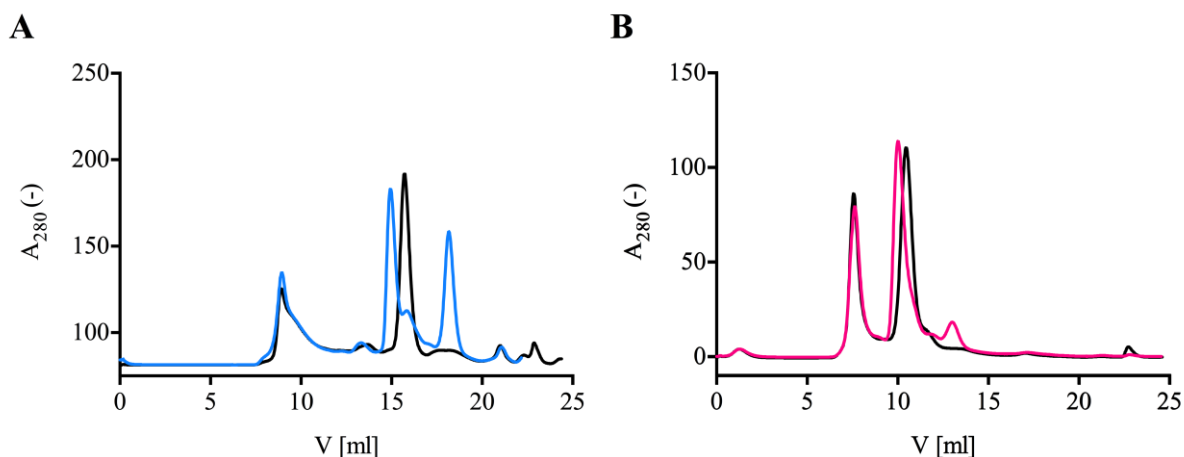
¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Nekroptoza je uravnana oblika celične smrti z morfološkimi značilnostmi nekroze. Udeležena je pri mnogih bolezenskih stanjih, kot so kronično vnetje črevesja, poškodba jeter, ateroskleroza, vnetje možganov ter vnetje kardiovaskularnega sistema.¹ Protein MLKL je glavna efektorska molekula nekroptoze. Njegovo povečano izražanje je ključnega pomena za potek nekroptoze. Znano je, da nizka vsebnost MLKL pri raku jajčnikov zmanjša možnost preživetja pacientov, saj je v tem primeru nekroptoza onemogočena.² Zato MLKL lahko predstavlja potencialni biomarker raka jajčnikov.

Nanotelesa so najmanjši fragmenti protiteles, ki prepoznajo antigen. V fuziji z različnimi označevalci ali fluorescenčnimi proteini predstavljajo zanesljivo orodje za detekcijo različnih antigenov *in vivo*.³

Za detekcijo proteina MLKL smo z reakcijo PCR pripravili zaporedje za fuzijska proteina, sestavljena iz nanotelesa M33, povezovalca ter fluorescenčnega proteina mCherry ali encima APEX2.⁴ Fuzijska proteina M33-mCherry in M33-APEX2 smo pripravili v bakterijskem ekspresijskem sistemu z izolacijo iz inkluzijskih telesc ter renaturacijo. Vezavo med MLKL in fuzijskima proteinoma smo potrdili s kromatografijo z ločevanjem po velikosti (slika 1A: M33-APEX2 in slika 1B: M33-mCherry).



Slika 1: (A) Vezava M33-APEX2 na MLKL potrjena s kromatografijo z ločevanjem po velikosti. Sprememba elucijskega volumna iz 15,7 ml (črna; M33-APEX2) na 14,9 ml (modra) prikazuje nastali kompleks med M33-APEX2 in MLKL. (B) Vezava M33-mCherry na MLKL potrjena s kromatografijo z ločevanjem po velikosti. Sprememba elucijskega volumna iz 10,5 ml (črna; M33-mCherry) na 10,0 ml (roza) prikazuje nastali kompleks med M33-mCherry in MLKL.

Zahvala

Zahvaljujem se doc. dr. Gregorju Gunčarju za odlične ideje in zanimive znanstvene diskusije ter študentoma Urški Černe in Ernestu Špragerju za nadpovprečno dobro opravljeno laboratorijsko delo, natančnost in navdušenost nad projektom.

Reference

1. Kaczmarek, A.; Vandenabeele, P.; Krysko, D. V., Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity* **2013**, *38* (2), 209-23.
2. He, L.; Peng, K.; Liu, Y.; Xiong, J.; Zhu, F. F., Low expression of mixed lineage kinase domain-like protein is associated with poor prognosis in ovarian cancer patients. *OncoTargets Ther.* **2013**, *6*, 1539-43.
3. Muyldermans, S., Nanobodies: natural single-domain antibodies. *Ann. Rev. Biochem.* **2013**, *82*, 775-97.
4. Lam, S. S.; Martell, J. D.; Kamer, K. J.; Deerinck, T. J.; Ellisman, M. H.; Mootha, V. K.; Ting, A. Y., Directed evolution of APEX2 for electron microscopy and proximity labeling. *Nature methods* **2015**, *12*, 51-54.

Matematično modeliranje odvoda dima in toplote iz dnevnega prostora

Marjan Lukežič^{1,*} in Simon Schnabl¹

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

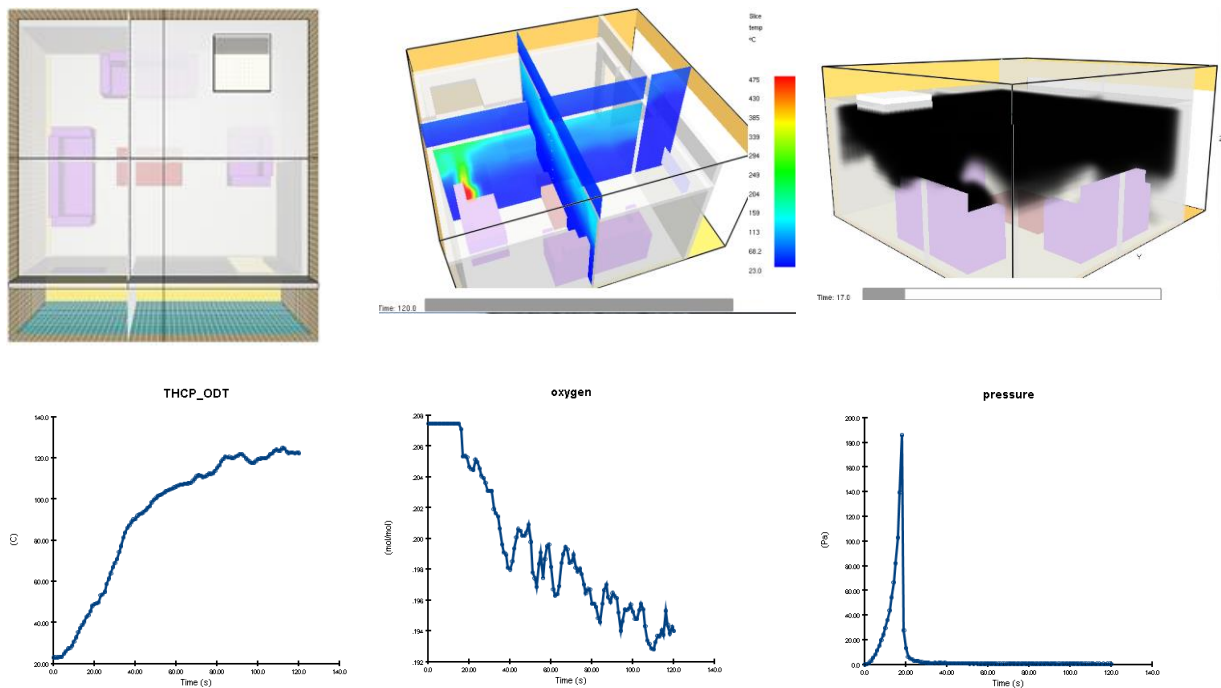
Povzetek

Požarni scenarij predstavlja opis poteka požara od vžiga do polno razvitega požara. Vsak požarni scenarij mora zajeti dve pomembni komponenti: značilnosti požara in lastnosti objekta. V konkretnem primeru, gre le za požarni scenarij v dnevni sobi. Ob izdelavi požarnega scenarija moramo pri opredelitvi značilnosti požara upoštevati: vir vžiga (vrsta, temperatura, energijska vrednost), začetno rast požara (vrste in lastnosti materialov), čas do požarnega preskoka, polno razvit požar (jakost, trajanje), pojemanje požara (količina razpoložljivega goriva). Značilnosti objekta so lastnosti objekta in vplivajo na čas evakuacije uporabnikov. Zahteve za sisteme za odvod dima in toplote je treba definirati v fazi izdelave študije požarne varnosti.

Pri numeričnem modeliranju odvoda dima in toplote iz prostora smo uporabili pristop z numeričnim dinamičnim modeliranjem tekočin; pristop s CFD modelom (Computer Fluid Dynamic). Pristop temelji na reševanju ohranitvenih Navier-Stokesovih enačb na velikem številu opazovanih volumnov. Problematično je, da mora biti časovni korak za izračun čim krajši. Dimenzije opazovanega prostora so relativno velike (nekaj metrov). Čas simulacije naj bi bil dolg vsaj nekaj minut. Posledica vseh teh predpostavk je, da potrebujemo za izračun zmogljive računalniške gruče. Zelo pomembna je izbira optimalne mreže končnih volumnov opazovanega prostora; izbere se glede na maksimalni toplotni tok, ki ga ustvari vir vžiga. Poleg tega je potrebno nastaviti začetne parametre prostora (začetna temperatura, relativna vlaga, tlak v prostoru).

V konkretnem primeru imamo v opazovanem scenariju več sedežnih elementov, mizo in vrata. Na steni je nameščena tudi klimatska naprava, ki vpahuje zrak s temperaturo 20 °C. Z namenom simulacije procesa gorenja trdnih materialov v programskem orodju FDS (Fire Dynamics Simulator) se določijo naslednje fizikalne lastnosti vsem materialom v opazovanem prostoru: emisivnost (ϵ (brezdimenzijski parameter)), gostota materiala (ρ (kg/m³)), specifična toplotna kapaciteta (c_p (kJ/(kgK))), toplotna prevodnost (λ (W/(mK))).

V opazovanem prostoru imamo nad mizo niz navideznih termočlenov s pomočjo katerih merimo temperaturo na različnih višinah. Na stropu imamo vgrajeno loputo, ki je povezana s termočlenom in se odpre, ko termočlen doseže temperaturo 65 °C.



Slika 1: Slike prikazujejo tloris dnevnega prostora, temperaturni profil, razvoj dima ter rezultate, ki jih dobimo iz virtualnih merilnih senzorjev.

Ugotovitve, ki jih dobimo na izhodu s pomočjo modeliranja (Slika 1) so sledeče: temperatura niza termočlenov v prostoru narašča v opazovanem času simulacije; tlak v začetni fazi požara izjemno hitro narašča, v trenutku, ko se odprejo vrata pa strmo pade; koncentracija kisika relativno hitro pada zaradi omejenega opazovanega volumna; vpliv klimatske naprave z vpihom hladnega zraka, zaradi hitrega razvoja požara ni izrazit.

Prednosti modela so, da omogoča, spoznavanje osnovnih zakonitosti požarnega inženirstva; vpliv prezračevanja na razvoj požara; analiziramo lahko kje je optimalna lokacija za postavitev lopute; ker kako vpliva oblika in velikost lopute na hitrost odvajanja dima in toplote.

Reference

1. https://github.com/firemodels/fdssmv/tree/development/Manuals/FDS_User_Guide.
2. Gissi E., My fire simulation book, <http://www.emanuelegissi.eu/>.
3. <http://www.thunderheadeng.com/pyrosim/tutorials/>.

Strukturni vpogled v interakcije med G-kvadrupleksom in poliaromatskim ligandom

Anita Kotar¹, Baifan Wang¹, Arun Shivalingam², Jorge Gonzalez-Garcia², Ramon Vilar²
in Janez Plavec^{*,1,3,4}

¹ NMR center, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana, Slovenija

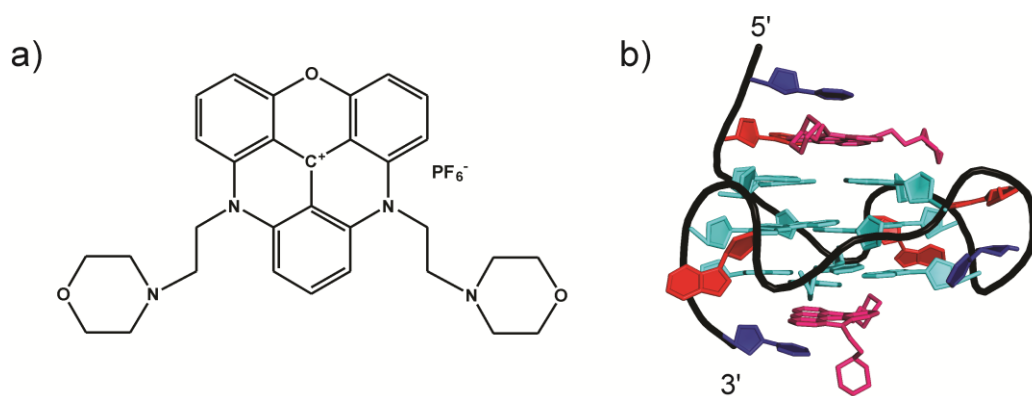
² Oddelek za kemijo, Imperial College London, South Kensington, London SW7 2AZ, Združeno kraljestvo

³ EN-FIST Center odličnosti, Trg OF 13, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁴ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, 1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Z gvanini bogata DNA zaporedja se lahko zvijejo v strukture znane kot G-kvadrupleksi, za katera so pokazali, da so povezana s številnimi osnovnimi biološkimi procesi kot so ekspresija genov, replikacija in telomerna biologija. Veliko struktur G-kvadrupleksov je bilo opisanih v *in vitro* pogojih, medtem ko je njihov obstoj v celicah težje dokazljiv. Kot selektivna optična sonda za detekcijo G-kvadrupleksov v celicah se je pokazala mala molekula DAOTA-M2 (Slika 1a).¹ Planarni poliaromatski obroč DAOTA-M2 lahko interagira z drugimi aromatskimi sistemi, kot so gvanini v zunanjih G-kvartetih G-kvadrupleksov. Pokazali so, da se življenjska doba fluorescence DAOTA-M2 zelo spremeni po vezavi na G-kvadruplekse v primerjavi z vezavo na eno ali dvoverižne nukleinske kisline.^{1,2} S pomočjo NMR spektroskopije smo dobili vpogled v strukturne in mehanistične podrobnosti interakcij med G-kvadrupleksom in ligandom DAOTA-M2. Kot modelni G-kvadrupleks smo uporabili zaporedje iz *c-myc* protoonkogenega, ki v prisotnosti K⁺ ionov tvori dobro definiran paralelni G-kvadrupleks.^{3,4} Pokazali smo, da so za vezavo na G-kvadrupleks odgovorne predvsem π - π interakcije med poliaromatskim obročem liganda in gvaninskimi preostanki v obeh zunanjih G-kvartetih ter da je stehiometrija vezave 1:2. Dve vezavni mesti se med seboj razlikujeta v afiniteti do DAOTA-M2 in dinamičnem obnašanju liganda. Pridobljene strukturne informacije o kompleksu med DAOTA-M2 in G-kvadrupleksom so omogočile boljše razumevanje interakcij, ki so povezane z edinstvenimi fluorescentnimi lastnostmi DAOTA-M2.



Slika 1: a) Kemijska struktura liganda DAOTA-M2. b) Model kompleksa med DAOTA-M2 in G-kvadrupleksom (PDB ID: 5LIG). DAOTA-M2 je označena z vijolično, gvanini s ciano, adenini z rdečo in timini z modro barvo.

Reference

1. Shivalingam A., Izquierdo M. A., Marois A. L., Vysniauskas A., Suhling K., Kuimova M. K., Vilar R., *Nat. Commun.* **2015**, 6: 9178.
2. Shivalingam A., Vysniauskas A., Albrecht T., White A. J., Kuimova M. K., Vilar R., T., *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 4129-4139.
3. Mathad R. I., Hatzakis E., Dai J., Yang D., *Nucleic Acids Res.* **2011**, 39, 9023-9033.
4. Trajkovski M., Morel E., Hamon F., Bombard S., Teulade-Fichou M. P., Plavec J., *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7798-7807.

Hidrodinamična kavitacija kot hibridni postopek čiščenja in priprave vode

Matej Čehovin^{*,1,2}, Boris Kompare^{1,†}, Alojz Medic², Andreja Žgajnar Gotvajn³

¹ Fakulteta za gradbeništvo in geodezijo, Inštitut za zdravstveno hidrotehniko, Univerza v Ljubljani, Hajdrihova 28, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

² MAK CMC tehnologija vode d.o.o., Tbilisijska ulica 81, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

³ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

[†] dr. Boris Kompare, univ. dipl. inž. grad., redni profesor za področje Okoljsko inženirstvo, preminil oktobra 2014

Povzetek

Do sedaj opravljene raziskave avtorjev in ostalih raziskovalcev [1, 2] so pokazale, da je hidrodinamična kavitacija (HK) lahko učinkovit samostojen ali hibridni postopek za obdelavo pitne, odpadne in tehnološke vode. Energija, ki se sprosti pri nastanku, širjenju, krčenju in implozivnem sesedanju kavitacijskih mehurčkov (Slika 1) v tekočini lahko sproža: (i) nastanek mehanskih sil zaradi ekstremnih temperatur ter pulzacij tlakov in hitrosti, ki so zadostne, da pride do poškodb in smrti mikroorganizmov (dezinfekcija); (ii) nastanek močnih in visoko reaktivnih kemijskih spojin (npr. HO• in HOO• ter H₂O₂), ki reagirajo z organskimi onesnažili; (iii) izboljššan snovni prenos sočasno uporabljenih sredstev, kot so npr. oksidanti (Cl₂, ClO₂, O₃, H₂O₂, UV svetloba...) in zvišuje njihovo učinkovitost pri odstranjevanju organskih onesnažil [3]. V nekaterih primerih je učinek HK lahko tolikšen, da je možno uporabo ostalih sredstev za obdelavo vode bistveno zmanjšati [3, 4] ali predhodno obdelavo celo izvesti povsem brez le-teh [2].



Slika 1: Kavitacijski oblak v reakcijski komori pri čiščenju vode, onesnažene z organskimi onesnažili.

Prednosti uporabe HK kot hibridnega postopka so izrazite predvsem v primerih, ko je za učinkovit potek reakcij ali obdelave potreben drugačen mehanizem, kot ga je zmožen opraviti primarni postopek čiščenja. Takšen primer je obdelava povratnega ali odpadnega blata na

bioloških čistilnih napravah, kjer hidrodinamična kavitacija lahko služi kot stopnja predobdelave, ki bistveno izboljša stopnjo biološke razgradljivosti [1]. Nadalje se lahko s hidrodinamično kavitacijo bistveno izboljša učinke ozoniranja povratnega blata, ki omogoča povečevanje kapacitet čiščenja na bioloških čistilnih napravah zaradi povečane biorazgradljivosti tako obdelanega blata, zmanjšanje količine le-tega ter sočasno zmanjševanje koncentracij mikroonesnažil in težkih kovin [1, 5].

Namen dela je bil preučiti uporabnost HK za obdelavo pitne in procesne (industrijske) vode kot hibridnega postopka z naprednimi oksidacijskimi procesi (AOP) za izboljšano odstranjevanje izbranih organskih onesnažil. Pri postopku H_2O_2/UV ter dozah H_2O_2 med 1 in 12 mg L^{-1} ter UV svetlobe med 300 in 2800 mJ cm^{-2} , se je odstranjevanje huminske kisline izboljšalo za 5-15 %, obarvanost zaradi prisotnosti barvila metilen-modro za 5-20 % in odstranjevanje metaldehida (pesticida) za okoli 10 %. Učinek HK je bil izražen predvsem v pogojih relativno slabe prepustnosti vzorca za UV svetlobo ($UVA_{254} > 0,050 \text{ cm}^{-1}$), kar nakazuje potencial njene uporabe pri fotolitskih procesih z visoko obarvanostjo ter vsebnostjo aromatskih in (poli-)cikličnih spojin. Pri ozoniranju in postopku H_2O_2/O_3 je bila učinkovitost hibridnega postopka opazna predvsem v pogojih nizkega razmerja med dozami uporabljenih oksidantov in koncentracijo onesnažil, kar nakazuje na izboljšan snovni prenos uporabljenih oksidantov ob souporabi hidrodinamične kavitacije.

Z nadaljnjimi raziskavami želimo razširiti obseg raziskovanja na odpadne vode in blato iz bioloških procesov ter preučiti možnost prenosa postopka v večje merilo («scale-up»), s čimer bi ga bilo možno uporabiti tudi v realnih obratovalnih pogojih kot ekonomičen in okolju prijazen hibridni postopek.

Zahvala

Operacijo delno financira Evropska unija, in sicer iz Evropskega socialnega sklada (Mladi raziskovalci iz gospodarstva, št. P-MR10/30).

Reference

1. Dular, M., Griessler-Bulc, T., Gutierrez-Aguirre, I., Heath, E., Kosjek, T., Krivograd Klemenčič, A., Oder, M., Petkovšek, M., Rački, N., Ravnikar, M., Šarc, A., Širok, B., Zupanc, M., Žitnik, M., Kompare, B., Use of hydrodynamic cavitation in (waste)water treatment. *Ultrason. Sonochem.* **2016**, 29, 577–588.
2. Cvetković, M., Grego, M., Turk, V., The efficiency of a new hydrodynamic cavitation pilot system on *Artemia salina* cysts and natural population of copepods and bacteria under controlled mesocosm conditions. *Mar. Pollut. Bull.* **2015**, 105, 341–350.
3. Prajapat, A.L., Gogate, P.R., Intensified depolymerization of aqueous polyacrylamide solution using combined processes based on hydrodynamic cavitation, ozone, ultraviolet light and hydrogen peroxide. *Ultrason. Sonochem.* **2016**, 31, 371–382.
4. Maslak, D., Weuster-Botz, D., Combination of hydrodynamic cavitation and chlorine dioxide for disinfection of water. *Eng. Life Sci.* **2011**, 11, 350–358.
5. Hwang, B.K., Son, H.S., Kim, J.H., Ahn, C.H., Lee, C.H., Song, J.Y., Ra, Y.H., Decomposition of excess sludge in a membrane bioreactor using a turbulent jet flow ozone contactor. *J. Ind. Eng. Chem.* **2010**, 16, 602–608.

Fotokatalitska aktivnost tankih plasti TiO₂

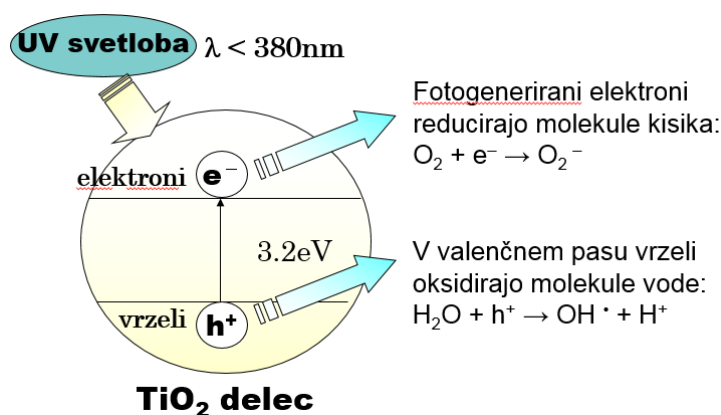
Boštjan Žener^{1,*}, Romana Cerc Korošec¹

¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Titanov dioksid (TiO₂) je bela anorganska snov, ki se nahaja v treh kristalnih modifikacijah: anatasni, rutilni in brookitni. Zaradi svojih lastnosti se TiO₂ vse pogosteje uporablja kot fotokatalizator za okoljevarstvene aplikacije in v proizvodnji sončnih celic.¹

Heterogena kataliza je obetavna tehnika za razgradnjo organskih onesnaževal. Pri osvetljevanju z UV/vidno svetlobo pride do vzbuditve elektronov iz valenčnega v prevodni pas, pri čemer dobimo proste elektrone in vrzeli. Elektroni in vrzeli migirirajo na površino delcev. Elektroni reducirajo molekule kisika, pri čemer nastanejo superoksidni radikali, vrzeli pa oksidirajo molekule vode, pri tem pa nastanejo hidroksidni radikali. Nastali radikali so zelo reaktivni in v večstopenjskih procesih razgadijo organska onesnaževala do enostavnih mineralnih snovi, CO₂ in vode.^{2,3}

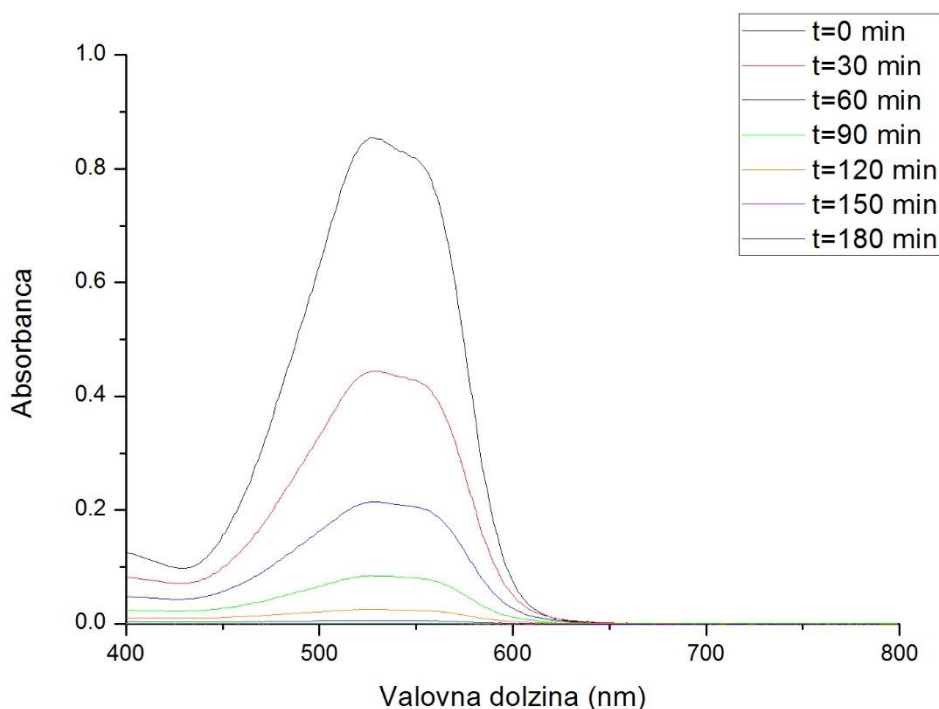


Slika 1: Shema fotokatalitske reakcije.

TiO₂ smo pripravili po sol-gel postoku iz prekursorja TiCl₄. V sol smo dodali tudi žveplovo kislino in hidroksipropil celulozo (HPC). Žveplova kislina ima dve funkciji: predstavlja vir žvepla, ki se vgrajuje v kristalno strukturo TiO₂, omogoča pa tudi stabilizacijo sola. Dopiranje z žveplom zmanjša širino prepovedanega pasu TiO₂, kar pomeni, da fotokatalitske reakcije lahko potekajo tudi pri osvetljevanju z vidno svetlobo. HPC poveča viskoznost sola in omogoča nastanek debelejših plasti. Ker pri nadaljnji termični obdelavi razpade, na njenem mestu ostanejo pore, ki zagotavljajo večjo aktivno površino fotokatalizatorja. Po sintezi smo pripravljeno sol nanesli na objektna stekelca s tehniko potapljanja (*dip coating*). Takšne tanke plasti so po nanosu amorfne, zato jih je potrebno še termično obdelati, da sprožimo kristalizacijo TiO₂. Temperatura termične obdelave je zelo

pomembna, saj lahko z njo vplivamo na velikost nanodelcev in posledično na fotokatalitsko aktivnost tankih plasti.⁴

Fotokatalitsko aktivnost tankih plasti smo določevali s spremljanjem razgradnje organskega barvila *Plasmocorinth B* z UV-Vis spektroskopijo. To je organska molekula, ki ima absorpcijski maksimum pri približno 526 nm. Stopnjo razgradnje smo določevali z nižanjem višine maksimuma ob različnih časih osvetljevanja. Rezultati so pokazali, da je fotokatalitska aktivnost tankih plasti pod UV in vidno svetlobo odvisna od prostornine dodane H₂SO₄ (količine dopiranega žvepla). Tanke plasti smo analizirali še s termično analizo, vrstično elektronsko mikroskopijo in rentgensko difrakcijo.



Slika 2: Absorpcijski spektri Plasmocorintha B ob različnih časih osvetljevanja v minutah.

Zahvala

B. Žener se zahvaljujem ARRS-ju za finančna sredstva, ki so mi omogočila doktorski študij. Lepa hvala tudi programski skupini P1-0134.

Reference

1. Addamo, M., Bellardita, M., Di Paola, A., Palmisano, L., Chem. Commun. **2006**, 47, 4943.
2. Bischoff, B. L., Anderson, M. A., Chem. Mater. **1995**, 7, 1772.
3. Fujishima, A., Zhang, X., Comptes Rendus Chimie **2006**, 5, 750-760
4. Peng, T., Zhao, D., Dai, K., Shi, W., Hirao, K., J. Phys. Chem. B **2005**, 109, 4947–4952

Razvoj visoko učinkovitega organokatalizatorja na osnovi kafa-1,3-diaminskega ogrodja

*SEBASTIJAN RIČKO*¹, *BOGDAN ŠTEFANE*¹, *JURIJ SVETE*¹, *UROŠ GROŠELJ*^{*,1}

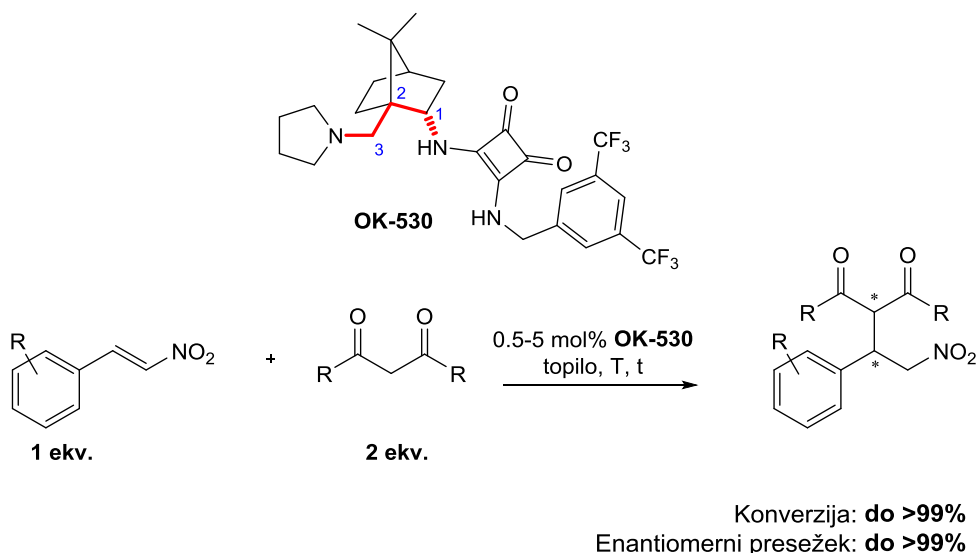
¹ Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Ker na področju organokatalize ni splošnih katalizatorjev je potreba po sintezi novih in specifičnih organokatalizatorjev stalno prisotna. Pri njihovi sintezi je smiselno izhajati iz cenovno ugodnih molekul kiralnega bazena, kot je npr. kafa.

Tekom doktorskega dela sem razvil sintezne metodologije za pripravo novih kiralnih 1,2-, 1,3- in 1,4-diaminskih gradnikov iz kafe. Te gradnike sem v eni stopnji pretvoril v ustrezno funkcionalno raznolike bifunkcionalne organokatalizatorje. Njihovo učinkovitost sem preveril v asimetrični reakciji *Michaelove* adicije 1,3-dikarbonilnih nukleofilov na *trans*- β -nitrostirene. Organokatalizator na osnovi 1,3-diamino-skvaramidnega ogrodja **OK-530** se je izkazal za izredno učinkovitega. Z njim so reakcije potekale z odličnimi konverzijami in enantiomernimi presežki (do >99%).

Ogrodje **OK-530** predstavlja nov privilegiran 1,3-diaminski kiralni gradnik na osnovi kafe, kar je zelo pomembno saj je večina uspešnih bifunkcionalnih organokatalizatorjev osnovanih na 1,2-diaminskih kiralnih gradnikih.¹⁻⁴



Shema 1: Organokatalizirana *Michaelova* adicija

Reference

1. Grošelj, U.; Ričko, S.; Svete, J.; Stanovnik, B., Synthesis of 2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-3-((dimethylamino)methyl)camphor organocatalysts. *Chirality*, **2012**, *24*, 412-419.
2. Grošelj, U.; Sevšek, A.; Ričko, S.; Golobič, A.; Svete, J., Stanovnik B., Synthesis and Structural Characterization of Novel Camphor-derived Amines. *Chirality*, **2012**, *24*, 778-788.
3. Ričko, S.; Golobič, A.; Grošelj, U.; Svete, J.; Stanovnik, B., Synthesis of Novel Camphor-Derived Bifunctional Thiourea Organocatalysts. *Chirality*, **2015**, *27*, 39-52.
4. Rios, R. (Ed.), *Stereoselective Organocatalysis*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2013**

Prikondenzirani pirazini kot substrati v reakciji aktivacije C–H vezi

Bruno Aleksander Martek^{*}, Franc Požgan, Uroš Grošelj, Jurij Svete, Bogdan Štefane^{*}

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Neposredna katalitska funkcionalizacija C–H vezi postaja vse bolj uporabna sintetska metoda za tvorbo C–C vezi v prisotnosti katalitskih količin organokovinskih kompleksov.¹ Zaradi uporabe majhnih količin organokovinskih reagentov je tovrstna sintetska metoda privlačna tako iz ekonomskega kot tudi okoljskega vidika. Prav tako, večina organokovinskih reagentov ni komercialno dostopnih, oziroma so zelo dragi.² Zaradi vsega naštetega je v zadnjih letih vse več poudarka na neposredni funkcionalizaciji C–H vezi.^{3,4} Prednost neposredne funkcionalizacije C–H vezi, v primerjavi s tradicionalnimi reakcijami pripajanja, je uporaba nefunkcionaliziranih substratov, ki jih nadalje pretvorimo do želenih produktov.² Pri reakcijah C–H aktivacije se predvsem uporabljajo paladijevi, rodijevi in rutenijevi katalizatorji.⁵

Z reakcijo C–H aktivacije smo neposredno funkcionalizirali 2,3-difenilkinoksalin ter uspešno sintetizirali nekaj izbranih mono- in diariliranih produktov z dobrimi izkoristki.

V prisotnosti Ru(II)–kompleksa smo neposredno funkcionalizirali še dibenzo[*a,c*]fenazin. Omenjeno spojino lahko obravnavamo kot analog 2,3-difenilkinoksalina. S tem smo želeli preveriti, kako dodatna vez med fenilnima obročema in posledično rigidnost celotnega sistema vplivata na odstotek pretvorbe izhodne spojine do želenih produktov.

Pri navedenih pretvorbah smo kot organokovinski kompleks uporabili [RuCl₂(*p*-cimen)]₂, PPh₃ kot fosfinski ligand, PivOH kot ko-ligand, K₂CO₃ kot bazo in toluen kot topilo.

Reference

1. Arockiam, P. B.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Ruthenium(II)-catalyzed selective monoarylation in water and sequential functionalisations of C–H bonds. *Green Chem.* **2013**, *15*, 67–71.
2. Achermann, L.; Vicente, R.: Ruthenium-Catalyzed Direct Arylations Through C–H Bond Cleavages. In *Topics in Current Chemistry: C–H Activation*; 1 ed.; Vol 292.; Yu, J. -Q.; Shi, Z., Ed.; Springer: Berlin Heidelberg, 2010; 211–229.
3. Arockiam, P. B.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. C–H Bond Functionalization in Water Catalyzed by Carboxylato Ruthenium(II) Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6629–6632.
4. Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Ruthenium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation and Functionalization. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918.

5. Štefane, B.; Fabris, J.; Požgan, F. C–H Bond Functionalization of Arylpyrimidines Catalyzed by an in situ Generated Ruthenium(II) Carboxylate System and the Construction of Tris(heteroaryl)-Substituted Benzenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3474–3481.

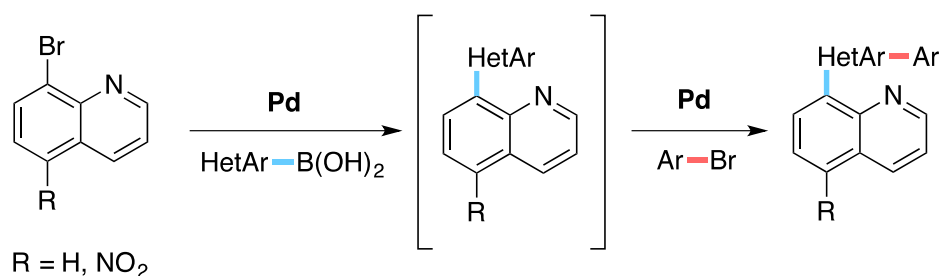
Sekvenčna "one-pot" Pd-katalizirana reakcija za sintezo 8-heteroarilkinolinov

Helena Brodnik, Uroš Grošelj, Franc Požgan, Jurij Svete in Bogdan Štefane*

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Večna pot 113, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Povzetek

8-Arilkinolini predstavljajo pomembno skupino heterocikličnih spojin, katerih ogrodje je v veliki meri prisotno v številnih naravnih spojinah z zanimivimi biološkimi lastnosti.¹ Hkrati je kinolinski skelet pogosto del mnogih farmacevtskih učinkovin.² Kot primer, nitroksolin (8-hidroksi-5-nitrokinolin) in nekaj njegovih derivatov se je izkazalo kot potencialni inhibitor katepsina B.³ Da bi nadalje raziskali odvisnost med strukturo in učinkovitostjo spojine, smo s paladij-kataliziranimi reakcijami sintetizirali vrsto 8-heteroarilkinolinov.⁴



Shema 1: Sekvenčna »one-pot« Pd-katalizirana reakcija za tvorbo 8-(hetero)arilkinolinov.

Z dvostopenjsko »one-pot« katalizirano Suzuki–Miyaura reakcijo pripajanja s sledečo neposredno C–H aktivacijo je bilo mogoče pripraviti poliarilne sisteme, brez potrebne vmesne izolacije intermediatov z dobrimi izkoristki.

Reference

1. J. P. Michael, Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166–187.
2. C. Q. Huang, K. Wilcoxon, J. R. McCarthy, M. Haddach, D. Grigoriadis, C. Chen, Synthesis and SAR of 8-Arylquinolines as potent corticotropin-Releasing factor₁ (CRF₁) receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3375–3379.
3. I. Sosič, B. Mirković, K. Arnez, B. Štefane, J. Kos, S. Gobec, Development of New Cathepsin B Inhibitors: Combining Bioisosteric Replacements and Structure-Based Design To Explore the Structure-Activity Relationships of Nitroxoline Derivatives, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 521–533.
4. H. Brodnik, F. Požgan, B. Štefane, Synthesis of 8-heteroaryl nitroxoline analogues via one-pot sequential Pd-catalyzed coupling reactions, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 1969–1981.

