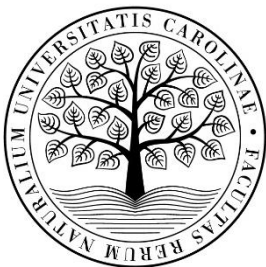




Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 21 (2022/2023)

Série 3



Chemie je všude: je ve vodě, je v půdě, je ve vzduchu a je i v nás samotných. Veškeré materiály jsou tvořeny chemickými látkami, chemické reakce nám každodenně pomáhají s tvarováním světa kolem nás a biochemické reakce nás vlastně utvářejí: katalytické reakce umožňují každodenní běh našich těl, neurotransmitery jsou nositeli našich emocí a naše DNA může dát vzniknout novým generacím. Avšak bez porozumění tajemným nebezpečnostvům s chemií spojeným jsme jí vydáni napospas, proto stojí za to ji poznat blíže a hlouběji, aby se stala naším dobrým sluhou, a ne obávaným pánem.

Proč řešit KSICHT?

Milí řešitelé, KSICHT je zde již 21. rokem proto, aby vám ukázal různá zákoutí chemie a přivedl vás k jejich objevování. V průběhu školního roku k vám doputují čtyři brožurky s úlohami z různých oblastí chemie, při jejichž řešení se naučíte mnoho nového a navíc si užijete kopu srandy, protože úkoly jsou mnohdy poněkud... neortodoxní. Prostřednictvím našeho seriálu se pak můžete seznámit s některými velkými chemickými tématy, která se vám pokusíme předestřít stravitelně, zábavně a užitečně. V letošním ročníku to bude seriál s názvem *Virální chemie*. V neposlední řadě můžete v každé brožurce sledovat osudy skutečně neohroženého komiksového hrdiny, a sice Zajíčka chemika.

Za normální situace pořádá KSICHT v průběhu ročníku dva výlety, na kterých je možné se setkat s ostatními řešiteli, s organizátory a autory úloh. Celý ročník je zakončen týdenním soustředěním na Přírodovědecké fakultě UK, kde si mimo jiné vyzkoušíte práci v laboratořích a vyslechnete přednášky předních českých a světových vědců. Kapacitu tohoto soustředění máme pro 30 řešitelů, rozhodovat bude celkové umístění po 4. sérii.

Mimo to úspěšní řešitelé mohou mít na vybraných vysokých školách odpuštěné přijímací zkoušky a získat motivační stipendium¹.

¹ Více informací najdete na webových stránkách KSICHTu.

**Termín pro odeslání řešení 3. série:
20. 2. 2023**

Elektronicky (PDF)	Papírově
http://ksicht.natur.cuni.cz/odeslani-reseni	KSICHT Přírodovědecká fakulta UK Hlavova 2030 128 43, Praha 2

Jak řešit KSICHT?

<http://ksicht.natur.cuni.cz/>

V každé brožurce je pro vás připraveno 5 úloh k vyřešení. Jsou mezi nimi zábavné hříčky i opravdové oříšky. Pokuste se poradit si s nimi, jak nejlépe umíte, ale pokud je nevyřešíte všechny, nic se nestane. Budeme rádi, pokud nám pošlete odpovědi byť jen na část úkolů, které úloha obsahuje. Dbejte však, aby vaše odpovědi byly srozumitelné a aby bylo zřejmé (zejména u výpočtů), jak jste k řešení dospěli.

Každou úlohu vypracujte **samostatně** na list formátu A4, na němž bude uvedeno **vaše jméno, název a číslo úlohy**. V případě, že posíláte úlohy přes webový formulář (námi preferovaný způsob odeslání), uložte každou úlohu do samostatného souboru PDF². Pro kreslení chemických vzorců doporučujeme používat programy dostupné zdarma: MDL ISIS/Draw, ChemSketch (freeware s povinnou registrací) nebo Chemtool.

Vypracované řešení úlohy odešlete organizátorům nejpozději do data uvedeného na této stránce elektronicky nebo papírově (rozhoduje čas na KSICHTím serveru či datum poštovního razítka).

Autoři poté vaše řešení opraví, ohodnotí je a pošlou vám je zpět společně s následující brožurkou a dalšími úlohami k řešení. Řešitelé, kteří získají alespoň 50 % bodů z celého ročníku, obdrží certifikát o úspěšném absolvování semináře.

Vaše umístění ve výsledkové listině je také kritériem pro účast na závěrečném soustředění, detaily k přihlašování uvedeme v brožurce čtvrté série.

V případě jakýchkoliv dotazů se na nás neváhejte obrátit na e-mail ksicht@natur.cuni.cz nebo v případě dotazu ohledně úlohy napište autorovi úlohy na jmeno.prijmeni@ksicht.natur.cuni.cz.

² Neposílejte naskenovaná řešení s výjimkou obrázků, text bývá špatně čitelný.

KSICHTí desatero řešení úloh

Vzhledem k tomu, že se opakovaně někteří řešitelé dopouští neodpustitelných či méně závažných prohřešků, kvůli kterým zbytečně přicházejí o body, vytvořili jsme pro Vás seznam zásad, kterých je dobré se držet.

1. Jen jeden KSICHT řešiti budeš.
2. Nebudeš si zoufat, že nevyřešíš všechno a správně.
3. Nebudeš se klanět Güghlu ni jiným vyhledávačům. Informaci svou si vždy ověříš³.
4. Nezkopíruješ W^ki^pe^diⁱ českou ni anglickou ni v jazyku jiném psanou⁴.
5. Pamatuj na den odeslání, že ti má být svatý. Čtyři týdny řešiti budeš, dne (před)posledního odesláno mítí budeš.
6. Rukopis vlastnoruční nenaskenuješ, ale do obálky vložíš a poštou odešleš.
7. Neudáš výsledek bez výpočtu.
8. Neopíšeš nadbytek čísl z kalkulatoru svého⁵.
9. Nepožádáš o řešení bližního svého.
10. KSICHTí jméno důsledně šířiti budeš.

Výlet s KSICHTem

Pozor, pozor! I letos se bude konat jarní výlet s KSICHTem. Místo a termín budou upřesněny. Prosíme zájemce, aby se včas zaregistrovali na stránkách KSICHTu⁶, a to co nejdříve, počet míst je omezen! Informace k výletu budeme na webu průběžně aktualizovat.

³ Smyslem korespondenčního semináře je také dát vám příležitost naučit se vyhledávat, třídit a kriticky vyhodnocovat dostupné informace. Proto můžete k řešení používat jakékoli tištěné i elektronické zdroje, se kterými je ale třeba správně zacházet – více v další poznámce.

⁴ Odevzdání textu získaného pomocí Ctrl+C, Ctrl+V není řešením úlohy. Tím má být vaše vlastní formulace odpovědi na otázky v úloze, kterou jste sestavili na základě informací dostupných klidně i na Wikipedii. Zejména u internetových zdrojů je třeba každý zdroj kriticky zhodnotit: zdaleka ne každá stránka, příspěvek na blogu či diskusním fóru obsahuje pravdivé informace.

⁵ Tzv. kalkulačový syndrom: „Svět byl stvořen za 6,9999999999942 dní.“ Toto není ani správná, ani přesná hodnota.

⁶ <http://ksicht.natur.cuni.cz/akce-ksichtu>

Úvodníček

Milé KSICHTáčky, milí KSICHTáci,

přiblížilo se pololetí, a to pro nás ani pro Vás neznamená nic jiného než další sérii KSICHTu! Soudě podle počtu i úrovně doručených řešení se nám zatím vzájemně dařilo plnit jeho místy zábavnou, místy soutěžní nebo vzdělávací úlohu. Na Vás je nyní posoudit, jak si vedeme ve třetí sérii!

První úlohu, anorganickou a experimentální, si pro Vás opět připravila KSICHTí prvoautorka. Svá řešení pište, jak jste zvyklí, nejen k poskytnutí zpětné vazby ale můžete nově využít i *Neviditelné písmo*. Dejte přitom však pozor na roztoky, které mohou při zahřívání nepříjemně prskat. Určitě si ale poradíte i s nimi, a v takovém případě na Vás čeká další mezioborová úloha. Pokud jste si někdy kladli otázku na směr cesty, můžete se s námi vydat na C3, C4 a CAM (nebo snad KAM?). Takto zašifrovaný výlet do biochemie tentokrát nebude dlouhý, ale zato propracovaný. Na dlouhou, dalekou, a dokonce dávnou cestu se s Vámi naopak vydává náš další prvoautor. Zabrousíte společně do historie, ale protože chemické, nebude suchá ani nudná, ale naopak *Šokující*. Stejně tak nebudete muset ovládat historická data, zajímají nás naopak Vaše osobní názory. Ty se budou hodit i v *Optimalizační* úloze, kde dáte historii sbohem a budete se moci zamyslet nad velmi současnými problémy chemického průmyslu. Pokud mezi *Šokující* historií a *Optimalizační* výzvou vidíte souvislost v podobě molekuly NH_3 , jste na správné cestě. Udržet v běhu chemické továrny není snadné; mimo předchozí dva příspěvky se podobnou úvahou inspirovala i dnešní poslední úloha na téma *Buněčná elektrárna*, která si navíc klade sugestivní otázku *a jak ji rozbít*. Kterému z těchto dvou mezioborových témat se věnovat dřív, už je jenom na Vás!

Na závěr se mi prosím dovolu omluvit za neobvykle lehkou obálku s Vašimi řešeními druhé série. Vaše velmi pěkná *Mechanistická* řešení dodáme společně s řešeními této aktuální série, až se autor úlohy dostatečně vyskáče mezi několika evropskými státy.

S jakýmikoliv jinými potížemi se na nás neváhejte obrátit! Dotazy týkající se úloh směřujte na jednotlivé autory, technická a další podpora je Vám k dispozici prostřednictvím ksicht@natur.cuni.cz.

Jako vždycky se těšíme na Vaše řešení, a začínáme se těšit i na jarní výlet a červnové soustředění! Buďte s námi u toho!

Za všechny KSICHTy zdraví

Vojta Laitl

Seriál: Virální chemie

Autor: Karel Berka

3. díl: Chemie proti virům

V předchozích dílech seriálu jsme se zabývali viry samotnými a tentokrát se podíváme na to, jak se jim naopak můžeme bránit. Naše těla se umí virům bránit s pomocí komplexní imunitní odpovědi, ve které je můžeme podpořit vakcínací nebo ji mimikovat pomocí monoklonálních protilátek. Ale v předchozích dílech bylo už dost biologie, a tak je načase zaměřit se na trochu medicínální chemie, a to na antivirotika.

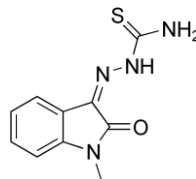


Antivirotika

Světová zdravotnická organizace (WHO) dělí léčiva do jednotlivých kategorií podle takzvané anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv (ATC)⁷. Látky proti virům označujeme jako antivirotika. Ty mají v ATC kódu označení J05, přičemž v této skupině jsou především takzvaná přímo působící antivirotika, která působí systemicky⁸, s kódem J05A. Podle databáze Drugbank máme v této kategorii aktuálně 92 látek z celkem 198 antivirotických látek⁹. Antivirotika můžeme rozdělit podle jejich mechanismu účinku, a hlavně chemické struktury, do dvanácti skupin, které si na následujících stranách představíme.

J05AA Thiosemikarbazony

Jde o organické sloučeniny síry se vzorcem $\text{H}_2\text{NC}(\text{S})\text{NHN}=\text{CR}_2$. Příkladem antivirotika využívající tuto strukturu je **metisazon** (na obrázku vpravo¹⁰), který funguje díky inhibici syntézy mRNA a proteinů, zejména u virů neštovic. Během pokusů v 60. letech 20. století vykazoval slibné výsledky i proti infekci pravými neštovicemi.



⁷ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

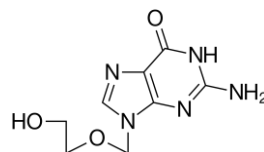
⁸ tj. v celém těle

⁹ <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT000066>

¹⁰ Zvýrazněný text v odstavci bude v tomto textu vždy popisek přiloženého obrázku vedle dotyčného odstavce.

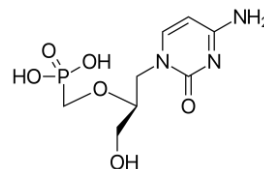
J05AB Nukleosidy a nukleotidy, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy

Největší skupinou antivirotik jsou deriváty nukleových kyselin. Mechanismus účinku spočívá v „oblbnutí“ RNA nebo DNA polymerázy viru, kde se jednotlivé deriváty inkorporují pomocí těchto enzymů do vznikajících virových genomů; tím je jejich vznik, a tedy i šíření viru zablokováno. Patří sem například známý **aciclovir**, který není cizí ani teenagerům z léčby oparů způsobovaných dsDNA virem *Herpes simplex* coby ZoviraxTM.



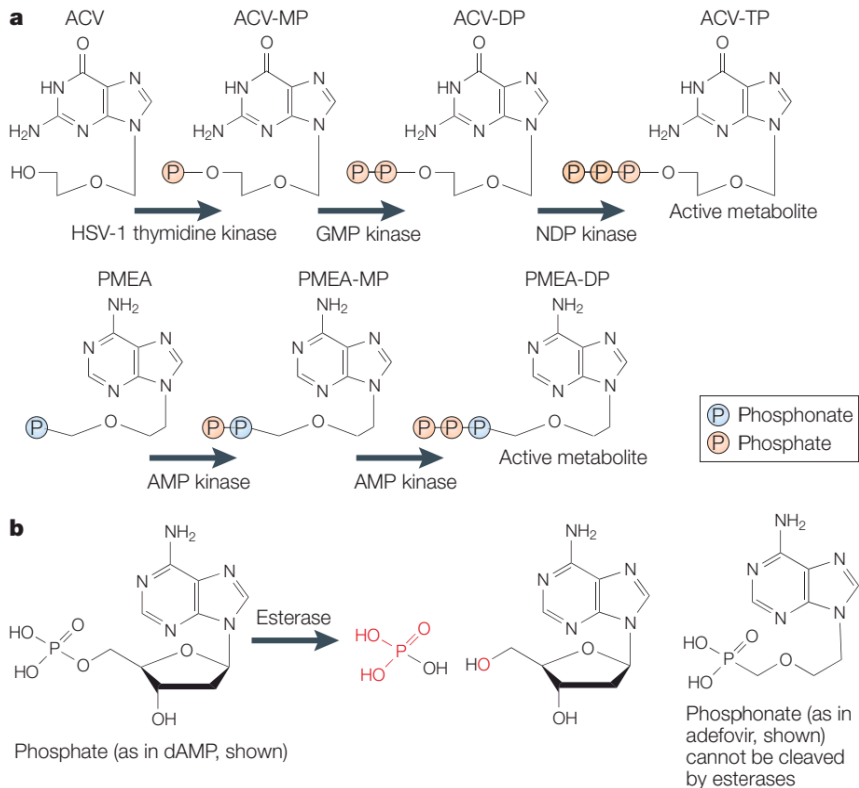
Tato skupina léčiv má nicméně také největší českou stopu představovanou profesorem **Antonínem Holým** z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR a jeho skupinou. Od roku 1968 se zabývali přípravou a testováním acyklických derivátů nukleosidů, na kterou navázali spoluprací s belgickým lékařem Erikem De Clercqem a americkým podnikatelem Johnem C. Martinem. Postupně systematicky připravili a vyzkoušeli tisíce látek, přičemž tři (cidofovir, adefovir a tenofovir) se následně díky farmaceutické firmě *Gilead Sciences* dostaly do klinické praxe.

První z těchto látek byl derivát cytosinu **cidofovir**, který byl úspěšně registrován FDA roku 1996 společností Gilead pod značkou VistideTM jako léčivo proti cytomegalovirovému zánětu oční rohovky u pacientů s AIDS. Posléze se ale ukázalo, že je účinný i proti dalším dsDNA virům¹¹, takže je často používán jako léčivo poslední volby u častých obstrukčních infekcí DNA virů – např. adenoviry, herpes viry, či papillomaviry.



Biologicky aktivní modifikované nukleosidy jsou v organismu aktivovány fosforylací, ale po fosforylaci pak už nejsou schopny procházet buněčnou membránou. Proto se vyvíjejí jako takzvaná proléčiva, která se v organismu následně metabolizují na trifosfáty (viz obrázek 1), a mimikují tak aktivované nukleotidy, které se zainkorporují polymerázami do DNA/RNA řetězce. Tam následně zablokují replikaci, a tím zabrání dalšímu šíření virů.

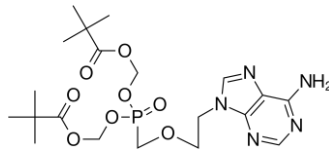
¹¹ Holý A: Antiviral acyclic nucleoside phosphonates structure activity studies. *Antiviral Res.* 71, 248-253, 2006



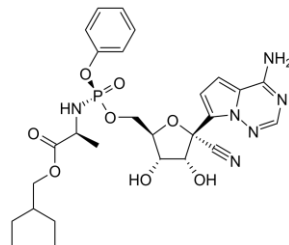
Obrázek 1. Fosforylace acyklických nukleosidových fosfonátů. Analogy nukleosidů se aktivují trojkrokovou fosforylací na trifosfátové metabolity, nositele léčivé aktivity. V první řádce a) je taková metabolická cesta popsána u acicloviru. První fosforylační krok je nicméně úzkým hrdlem této biotransformace, a tak takto připravené látky pak mají nižší aktivitu. U fosfonátů (viz druhý řádek s PMEA - *adefovirem*), kde je mezi hydroxylovým kyslíkem a fosfátem jeden alifatický uhlík navíc, nedochází k napadání a rozkladu esterázami (viz b); tyto deriváty proto také vydrží v oběhu mnohem déle a stačí pak jen jedna tableta léčiva denně.

Převzato z De Clercq E, Holý A: Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 928-940, 2005.

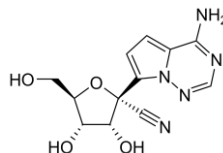
Derivát adeninu adefovir se do buněk dostává ve formě proléčiva **adefovir dipivoxilu** prodáváným proti chronické hepatitidě B coby HepseraTM.



Z novějších variant nukleosidů se poslední dobou hovoří často například o derivátu adeninu **remdesiviru**, původně vyvíjenému proti virům ebola a Marburg. Ukázalo se, že působí také proti koronavirům. Znáám je i pod obchodním názvem VekluryTM a byl prvním lékem s účinkem proti viru SARS-CoV-2. V průběhu klinických zkoušek Solidarity¹² se ale ukázalo, že u hospitalizovaných pacientů je jeho efekt limitovaný, a proto nebylo jeho použití doporučováno. U nehospitalizovaných pacientů se ale osvědčil, když zabránil u 87 % hospitalizaci¹³. Dnes remdesivir doporučován k léčbě COVID-19 zase je¹⁴.



Metabolit remdesiviru označovaný **GS-441524**, který je zachytitelný v lidské plasmě po podávání remdesiviru, se ukázal účinným proti kočičím koronavirům způsobujícím závažnou infekční peritonitidu koček. I když doposud není registrován, je veterinárně načerno používán. Jeho deuterovaná forma¹⁵ od čínské firmy Vigonvita označovaná jako VV116 se aktuálně ukázala v klinické zkoušce účinná proti COVID-19^{16,17}.



¹² <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

¹³ Gottlieb RL, et al.: Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New Eng. J. Med.* 386 (4): 305–315, 2022.

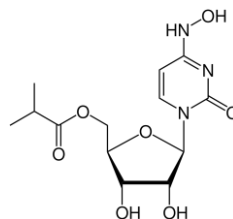
¹⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>

¹⁵ deuterace totiž legálně obchází patent firmy Gilead Sciences

¹⁶ Xie Y, et al.: Design and development of an oral remdesivir derivative VV116 against SARS-CoV-2. *Cell Res* 31, 1212–1214, 2021

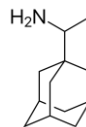
¹⁷ Cao Z, et al.: VV116 versus Nirmatrelvir–Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19. *New Eng. J. Med.* 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2208822

Poslední molekulou z této rodiny léčiv, kterou zmíníme, je **molnupiravir** (prodáváný společností Merck coby LagevrioTM). Je proléčivem tvořícím *N*⁴-hydroxycytidin, který inhibuje replikaci RNA virů včetně SARS-CoV-2 tím, že v jejich replikaci dělá cílené chyby. Má totiž dva tautomery; jeden z nich se váže jako cytidin (C) a druhý jako uridin (U), takže generuje v replikaci mutace, které vir mohou zahubit. Objevují se ale obavy, že u imunokompromitovaných pacientů, nebo při nízkém dávkování může léčba molnupiravirem rychle generovat nové varianty viru.



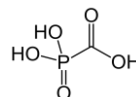
J05AC Cyklické aminy

Mezi tato antivirotika patří především deriváty adamantanu jako například **rimantadin** (prodáváný od roku 1993 pod obchodním názvem FlumadinTM). Ten se používá k léčbě a prevenci infekce způsobené virem chřipky A. Rimantadin brání replikaci viru tím, že zablokuje přenos protonů skrz M2 transmembránový kanál na obálce chřipkového viru A, čímž zabrání viru v rozbalení do buňky.¹⁸ A když se virus nemůže dostat do buňky, tak ji samozřejmě nenakazí. Rezistence na rimantadin pak vznikla mutacemi M2 transmembránového kanálu, který zmutoval do té míry, že vazba rimantadinu je neúčinná, přičemž kanál sám zůstane aktivní. Bohužel jsou dnes v podstatě všechny sezónní chřipky typu A na rimantadin již rezistentní, a na jejich léčbu se tak používají především inhibitory neuraminidázy (viz níže J05AE)¹⁹.



J05AD Deriváty kyseliny fosfonové

Deriváty kyseliny fosfonové jako například **foskarnet** (prodáváný od roku 1991 pod obchodním názvem FoscavirTM) se používají především k léčbě virových infekcí z čeledi *Herpesviridae*, jako například cytomegalovirus (CMV), ale také herpes simplex typu 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2). Inhibují jejich DNA polymerázy tím, že napodobují pyrofosfát (PP_i, anion difosforečné kyseliny).



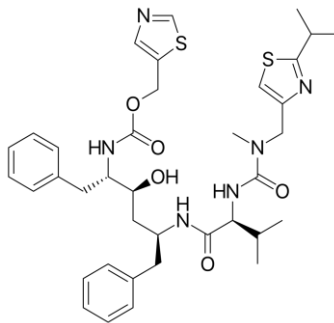
¹⁸ Vorobjev YN: An effective molecular blocker of ion channel of M2 protein as anti-influenza A drug. *J.Biomol. Struct.Dynamics*. 39 (7): 2352–2363, 2020.

¹⁹ <https://www.cdc.gov/flu/treatment/antiviralresistance.htm>

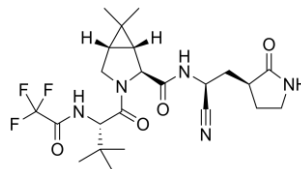
J05AE Inhibitory proteáz

Většina virů vytváří polyproteiny, které se po translaci štěpí specifickými virovými proteázami na jednotlivé funkční proteiny. Inhibitory proteáz tomuto procesu zabráňují, a blokuji tím tvorbu nových virových částic.

Jedním z nich je **ritonavir** (prodáváný je od roku 1996 pod názvem NorvirTM) používaný k léčbě HIV/AIDS.



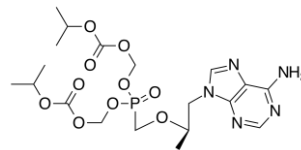
Ritonavir se také používá v kombinaci s dalšími léky k léčbě hepatitidy C a COVID-19, protože navíc inhibuje enzym cytochrom P450 3A4, který metabolizuje i jiné inhibitory proteáz. Kombinace umožňuje snížit dávky obou léků. Jedna z těchto kombinací s **nirmatrelvirem** (inhibitorem 3C-like proteázy SARS-CoV-2) je od roku 2021 prodávána pod názvem PaxlovidTM.



J05AF Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

Analogy nukleosidů nemusí působit jen na DNA/RNA polymerázu, ale u retrovirů mohou zablockovat i reverzní transkriptázu, která přepisuje RNA viru do DNA hostitele.

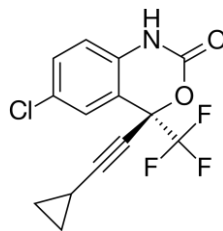
Příkladem je antiretrovirální proléčivo **tenofovir disoproxil** (prodáváný pod obchodním názvem VireadTM), který se dnes používá jako lék k léčbě chronické hepatitidy B a k prevenci a léčbě HIV/AIDS. Může být použit i k prevenci HIV/AIDS u osob s vysokým rizikem před expozicí a po poranění jehlou nebo jiné potenciální expozici. Prodává se samostatně nebo v kombinacích, jako je emtricitabin/tenofovir (TruvadaTM) či efavirenz/emtricitabin/tenofovir (AtriplaTM). Tenofovir-disoproxil schválil FDA pro léčbu HIV v roce 2001 a pro léčbu chronické hepatitidy B roku 2008.



Patent na tenofovir²⁰ podaný Holým v roce 1984 se ještě nezmiňuje o potenciálním využití sloučeniny pro léčbu infekce HIV, které bylo objeveno teprve o rok dříve. Roku 1985 popsal Antonín Holý s Erikem De Clercqem účinek tenofoviru proti HIV v buněčné kultuře²¹. Krátce poté začal společně s Gilead Sciences zkoumat potenciál tenofoviru pro léčbu pacientů s HIV. V roce 1997 výzkumníci z Gileadu a University of California prokázali, že tenofovir vykazuje u člověka anti-HIV účinky, pokud je podáván subkutánní injekcí²². Původní forma tenofoviru měla omezený potenciál pro široké využití, protože po orálním podání nebyla absorbována. Tým lékařské chemie v Gileadu pak vyvinul proléčivo tenofovir-disoproxil.

J05AG Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

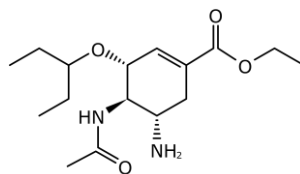
Reverzní transkriptázu nicméně neinhibují jen nukleosidová analoga, ale byly vyvinuty i další strukturně odlišné látky. Jeden příklad za všechny je **efavirenz** (prodáváný pod obchodním názvem SustivaTM), což je antiretrovirový lék používaný k léčbě a prevenci HIV/AIDS. A jak jsme zmínili výše, často se kombinuje – například v kombinaci efavirenz/emtricitabin/tenofovir (AtriplaTM, viz výše).



J05AH Inhibitory neuraminidázy

Inhibitory neuraminidázy jsou skupinou látek blokujících virový enzym neuraminidázu, která štěpí kyselinu sialovou²³. Virové neuraminidázy jsou nezbytné pro rozmnožování chřipky, neboť usnadňují vypuzení viru z hostitelské buňky. Jsou běžně používaným typem antivirotek proti chřipce.

Příkladem je například **oseltamivir** (prodáváný od roku 1999 pod obchodním názvem TamifluTM) používaný k léčbě a prevenci chřipky A a chřipky B vyvinutý Gilead Sciences z kyseliny šikimové (dle japonského badyánu zvaného šikimi (シキミ) *Illicium anisatum*).



²⁰ Holý A, Rosenberg I: 9-(phosponylmethoxyalkyl) adenines, the method of preparation and utilization thereof. 1985 <https://patents.google.com/patent/US4808716>

²¹ De Clercq E, Holý A, Rosenberg I: Therapeutic application of phosphonylmethoxyalkyl adenines. 1985 <https://patents.google.com/patent/US4724233A>

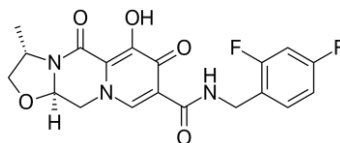
²² tj. pod kůží – podobně se podává inzulin známým EpiPenemTM

²³ součást glykoproteinů na povrchu lidských buněk

J05AJ Inhibitory integrázy

Inhibitory integrázy jsou skupinou antiretrovirových léků určených k blokování účinku virové integrázy – enzymu, který vkládá virový genom do DNA hostitelské buňky. Protože integrace je zásadním krokem při replikaci retroviru, může její zablokování zastavit další šíření viru. Inhibitory integrázy byly původně vyvinuty pro léčbu infekce HIV, ale uplatnily se i u jiných retrovirů. Vzhledem k tomu, že inhibitory integrázy cílí na odlišný krok v životním cyklu retroviru než inhibitory reverzní transkriptázy či proteázy, mohou být užívány v kombinaci s jinými typy léků proti HIV, aby se minimalizovala adaptace viru. Jsou také užitečné při záchranné léčbě pacientů, jejichž virus zmutoval a získal rezistenci na jiné léky.

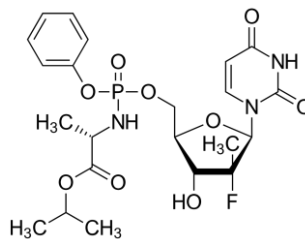
Příkladem inhibitorů integrázy je **cabotegravir** (prodáváný pod názvem VocabriaTM) se strukturou karbamoylpyridonu. Je od roku 2020 schválen k léčbě HIV/AIDS v Evropě podle Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA). V prosinci 2021 schválil FDA cabotegravir (pod obchodním názvem ApretudeTM) i pro preexpozici profylaxi u rizikových osob.



J05AP Antivirotika k léčbě infekce HCV

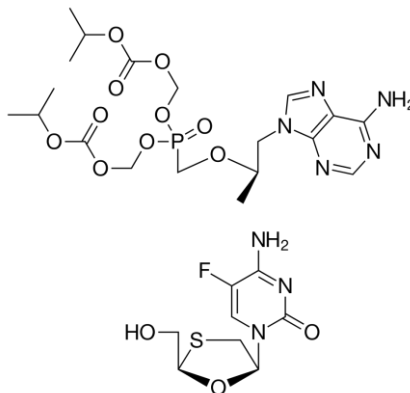
Další skupinou jsou látky určené k léčbě infekce hepatitidy C. Tyto látky směřují na různé proteiny těchto virů.

Například nestrukturní protein 5B (NS5B) je virovou RNA-dependentní RNA polymerázou. Ta která má klíčovou funkci pro replikaci virálního pozitivního vlákna RNA coby templátu ke katalýze polymerizace ribonukleosidových trifosfátů (rNTP) v průběhu RNA replikace. Na tento enzym lze tedy směřovat nukleotidové analogy, jako například **sofosbuvir**, prodáváný pod obchodním názvem SovaldiTM k léčbě hepatitidy C.



J05AR Antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace

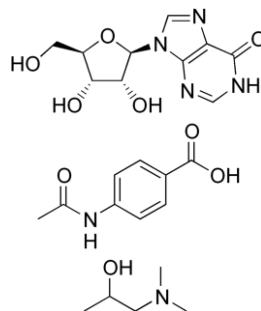
Vzhledem k tomu, že dávky látek potřebných k léčbě HIV infekce jsou velice často toxické a současně vedou k tvorbě mutací způsobující resistenci, přešlo se po úvodních náhradách jednoho léčiva za druhé k léčbě kombinací jednotlivých léčiv, která se vzájemně podporují. Takovou kombinací je například směs **emtricitabinu** s tenofovirem (respektive s naším starým známým **tenofovir disoproxilem**), prodáváná pod obchodním názvem TruvadaTM.



J05AX Další antivirotika

Poslední skupina antivirotik je směsí různých struktur látek bez jednotícího strukturního motivu.

V českých podmínkách je nejznámější **inosin pranobex**, který je kombinací inosinu a soli kyseliny acetamidobenzoové a dimethylaminoisopropanolu v poměru 1:3. Inosin pranobex sám o sobě nemá žádný účinek na virové částice, místo toho působí jako imunostimulant.



Závěr

Jak jsme v tomto krátkém přehledu viděli, strukturně se antivirotika poměrně liší, přičemž nejvíce zastoupené jsou různé analogy nukleosidů a nukleotidů využívající rozdílů mezi lidskými a virovými proteiny. Poměrně často se také dá stejným antivirotikem mířit na podobnou skupinu virů (například více RNA nebo DNA virových rodin). Nesmíme ale zapomínat na to, že viry se proti antivirotikům brání tím, že jejich replikace není bezchybná, a inherentně tak u nich vznikají mutace. Pokud se posléze ukáže, že vir s mutací je antivirotikem ve svém šíření inhibován méně, začne se v populaci šířit jako rezistentní kmen či varianta. Je proto neustále nutné přicházet s novými antivirotiky. Tak doufám, že s nějakými časem přijdete i Vy.

Zadání úloh 3. série 21. ročníku KSICHTu

Úloha č. 1: Neviditelné písmo

(9 bodů)

Autorka: Marie Mrvová



A tak nakonec padlo podezření na osoby, od nichž by se špionážní činnost očekávala nejméně – na babky kořenářky. Tři sta myslivců provedlo zátah lesa. V jejich síti uvízlo dvanáct vyplašených stařenek s uzlíčky léčivých bylin. Která z nich je trhala s úmyslem uzdravit nemocné a která z nich s úmyslem poškodit monarchii? To byla otázka, před kterou stála rakouská protišpionážní

služba. A tu se dostává do této velké mezinárodní aféry náš Jára Cimrman, který působil tehdy v Benešově jako přírodní lékař. O této jeho činnosti se dosud málo vědělo. My sami jsme byli překvapeni, jakých úspěchů na tomto poli dosáhl. Objevil například řadu originálních receptur, kterými zjednodušil bylinné léčení. Jen tak namátkou: zácpa se tehdy léčila směsí řepíku, pampelišky, zeměžluče a hořce. Cimrmanovi stačil na zácpu rozrazil. Na manželské problémy ordinoval s úspěchem potměchuť a vstavač polní. Není tedy divu, že to byl právě on, koho rakouská kontrarozvědka požádala o odbornou expertizu. Cimrman se podíval každé stařence do ranečku. Ve všech našel běžné léčivé byliny. Z jednoho se však vysypaly pouze lopuchové listy hustě popsané neviditelným písmem. Cimrman, kterého lopucha zajímala jen z lékařského hlediska, se ženy zeptal: „To je proti Uhrům?“ a stařena, hrdě pozvednuvši hlavu, odpověděla: „Jak proti Uhrům, tak proti Rakušákům!“ To už k ní přistoupil jeden ze špionážních důstojníků, sňal jí z obličeje falešné vrásky, otrhal bradavice, jednu pravou, a řekl: „Kuncová, vaše hra již skončila.“

(Zdeněk Svěrák, Ladislav Smoljak: Němý Bobeš)

Jak jste z názvu úlohy a úryvku textu jistě poznali, v této úloze se budeme věnovat neviditelnému písmu. Abyste ji zvládli vyřešit celou, musíte nejprve provést první pokus, s jehož pomocí budete moci provést pokus druhý. Pokusy nejsou složité, a ani k nim nebudete muset shánět speciální chemikálie. Budou stačit běžně dostupné látky.

1. Pokus

Pomůcky:

- sklenička
- nůž
- prkénko
- polévková lžíce
- štětec
- přiložený papír (označený číslem 1 v příloze brožury)

Chemikálie:

- 5 tablet železa (prodávají se jako doplněk stravy s železem a vitamíny v mnoha lékárnách i supermarketech. Mohu doporučit tablety značky Mivolis, které se prodávají v DM drogerii.)
- peroxid vodíku 3% (prodává se jako dezinfekce v každé lékárně)

Postup:

Tablety železa na prkénku rozkrájejte na malé kousky a ty rozdrťte pomocí nože nebo jiného tvrdého nástroje. Drt' vsypejte do 200ml nádoby (sklenička, hrnek), přidejte 30 ml (2 polévkové lžíce) vody a zamíchejte. Přidejte přibližně 100 kapek 3% roztoku peroxidu vodíku. Štětcem rovnoměrně rozetřete vzniklou suspenzi po přiloženém papíře a sledujte, co se stane.

Měl by se objevit text, který vám poodhalí, jakou látku budete potřebovat k dalšímu pokusu; více informací naleznete níže. Pokud se text neobjeví, zkuste použít jiné tablety železa nebo si pohrajte s koncentracemi jednotlivých složek suspenze. Kdyby se vám i tak text nezobrazil, vyfot'te přiložený papír v takové podobě, v jaké ho máte, pošlete nám jej na e-mail a my vám pošleme potřebnou nápovědu.

1. K jakým barevným změnám na přiloženém papíře došlo?
2. Napište rovnici reakce, ke které došlo.

Nápověda: sloučeninu, kterou je papír napuštěn, lze nalézt v seznamu „éček“ pod trojčíferným číslem, které lze získat odečtením čísla 3 z každé číslice posledního trojčíslí jednoho z možných roků narození fiktivní postavy Jára Cimrmana.

3. Jakou funkci má v reakci peroxid vodíku?

4. Jaký triviální název se používá pro produkt, který v reakci vzniká? K čemu se tato látka používá?
5. K čemu se sloučenina, kterou je napuštěn papír, používá v průmyslu? Napište alespoň 2 použití.
6. Která známá kyselina je přítomna v tabletách použitých v tomto pokusu? K čemu tato kyselina slouží?
7. Vyfoťte se s výsledkem pokusu a aktuální KSICHTí brožurkou, fotku nám zašlete na e-mail: marie.mrvova@ksicht.natur.cuni.cz.

Zatímco v prvním pokusu by se vám měl odkrýt původně neviditelný text, v druhém pokusu si sami zkusíte napsat viditelný text použitím neviditelného (bezbarvého) inkoustu. K pokusu budete mimo jiné potřebovat látku, jejíž název jste odhalili provedením prvního pokusu. Jde o běžně prodávané léčivo v tabletách.

2. Pokus

Pomůcky:

- 30–50ml nádoba (malá zavařovačka, sklenička, mistička – nesmí sloužit ke konzumaci potravin)
- sklenička
- polévková lžíce
- štětec
- přiložený papír (označený číslem 2 v příloze brožury)
- mikrovlnná trouba

Chemikálie:

- 1 tableta léčiva
- ½ čajové lžičky hydroxidu sodného (můžete ho sehnat jako čisticí prostředek, koupit ve specializovaných prodejnách nebo o něj poprosit svého učitele chemie ve škole)

Bezpečnostní pokyny:

Pozor, hydroxid sodný je silná žíravina, po celou dobu experimentu proto pracujte v *ochranných rukavicích* a pomůcky, které jste k pokusu použili, pečlivě umyjte (také v rukavicích).

Postup:

V přibližně 30–50ml nádobě rozpustíte tabletu léčiva v 20 ml vody (1,5 polévkové lžíce). Vzniklým roztokem zkuste pomocí štětce něco napsat či nakreslit na část přiloženého papíru. Dále pak přidejte k roztoku $\frac{1}{2}$ čajové lžičky hydroxidu sodného a zamíchejte. Nádobu s roztokem vložte do větší nádoby (větší skleničky nebo hrnku) a ohřejte v mikrovlnné troubě po dobu 5 sekund na maximální výkon. Můžete zkusit i nahřát papír nad svíčkou, pracujte ale opatrně, protože roztok může při zahřívání vystříknout! Vzniklým roztokem zkuste pomocí štětce něco napsat či nakreslit na druhou (nepopsanou) část přiloženého papíru.

8. Jakou látkou mohl být přiložený papír napuštěn?

Nápověda: tato látka se používá jako Lewisova kyselina v různých organických reakcích.

9. Jaká účinná látka v léčivu reaguje s hydroxidem sodným v druhé části pokusu? Na co se rozkládá?

10. Proč došlo po přidání hydroxidu sodného k roztoku léčiva k výrazným barevným změnám na přiloženém papíře? K jakým barevným změnám došlo?

Nápověda: k části barevných změn došlo z podobných důvodů jako v prvním pokusu.

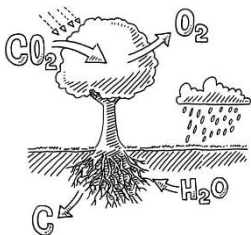
11. Zapište chemickými rovnicemi všechny (minimálně čtyři) reakce, ke kterým v pokusu došlo.

12. Vyfoťte se s výsledkem pokusu a aktuální KSICHTí brožurkou, fotku nám též zašlete na e-mail: marie.mrvova@ksicht.natur.cuni.cz.

Úloha č. 2: C3, C4 a CAM nebo snad KAM?

(8 bodů)

Autorka: Veronika Vetyšková



Je všeobecně známým faktem, že stačí, když na rostlinu zasvítlí sluníčko, a je hned spokojená. Avšak s tím slunečním svitem to není tak jednoduché. Vzhledem k tomu, že rostliny nemají nožičky a nemůžou prostě třeba odejít z pouště do jiného podnebného pásu, tak si v průběhu evoluce vybudovaly různé mechanismy, jak se s nepřízní podnebí vypořádat. Dle způsobu fixace CO_2 je můžeme dělit na C3, C4 a CAM rostliny.

V této úloze se budeme zabývat tím, jak se dělí fotosyntetizující rostliny dle své fixace oxidu uhličitého. Věřím, že slovo fotosyntéza není pro nikoho z vás novým pojmem. Zjednodušeně řečeno jde o přeměnu jednoduchých látek, jako je voda a oxid uhličitý, na glukózu. Začneme tedy něčím jednodušším.

1. Zapište správně vyčíslenou sumární rovnici fotosyntézy. Rovnice by měla obsahovat základní složky, tedy oxid uhličitý, kyslík, glukózu a vodu.

Nyní se pojďme zaměřit na dvě poměrně zajímavé molekuly, a to na oxid uhličitý a glukózu. Kyslíku a vodě se můžeme věnovat jindy.

2. Nakreslete vzorec oxidu uhličitého. Jaký bude mít molekula tvar a vazebný úhel? Proč je právě tento vazebný úhel pro oxid uhličitý výhodný?
3. Jak se nazývá tuhý oxid uhličitý? Napadá vás něco, k čemu byste jeho tuhou variantu využili? Můžete se nechat inspirovat třeba i na vánočním večírku.
4. Nyní se budeme věnovat glukóze. Nakreslete struktury L- i D-glukózy ve Fischerově projekci a pomocí Haworthova vzorce. Ve druhém případě nezapomeňte správně označit alfa- a beta- variantu. Všechny varianty správně pojmenujte.

Fotosyntézu můžeme rozdělit na takzvanou světelnou a temnostní fázi. Světelná fáze se uskutečňuje v chloroplastech.

5. Co to vlastně je chloroplast? Nakreslete jej a vyznačte všechny jeho důležité části.

Tak a teď se konečně dostaneme k C3 rostlinám. Pro C3 rostliny platí, že prvním detekovatelným produktem její fotosyntézy je tříuhlíkatá sloučenina, konkrétně 3-fosfoglycerát.

6. U C3 rostlin dochází ke vzniku 3-fosfoglycerátu za použití určitého enzymu. Tento enzym uveďte jak zkratkou, tak i celým názvem. Uvažovaný proces se nazývá fotospirace, neboli světelné dýchání rostlin.

Enzym se kromě této reakce podílí také na jiné reakci fotosyntetizujících C3 rostlin. Napovědět by vám mohl celý jeho název. Obě tyto reakce запиšte vzorci a nezapomeňte všechny vzniklé produkty pojmenovat.

I přesto, že je náš tajemný enzym poměrně dost známou a propracovanou molekulou, je třeba uznat, že C3 rostliny nefixují CO₂ tím nejlepším způsobem. Mají totiž tu nevýhodu, že v atmosféře je nízká koncentrace (parciální tlak) CO₂ v porovnání s O₂. U C3 rostlin proto dochází ke ztrátě 20–40 % zachyceného CO₂, což obecně není příliš výhodné.

Pokud byste nicméně chtěli takovou C3 rostlinu najít, tak to rozhodně nebudete mít vůbec těžké. Patří sem totiž většina rostlin mírného pásu.

7. Proč vlastně máme v mírném pásu převážně C3 rostliny?

Už víme, že C3 rostliny nefixují CO₂ úplně neefektivněji. Které jsou tedy ty efektivnější? Jde o C4 rostliny a asi nebude překvapivé, že u nich vzniká čtyřuhlíkatý produkt, oxalacetát. C4 rostliny je snadné najít například v tropech. Pokud byste chtěli najít nějakou u nás pěstovanou C4 rostlinu, tak je to například kukuřice.

8. U C4 rostlin je akceptorem CO₂ fosfoenolpyruvát a vzniká čtyřuhlíkatý oxalacetát. Co se s tímto produktem děje poté? A proč C4 rostliny fixují CO₂ efektivněji?

Nyní se přesuneme ještě do teplejších krajín. A KAM že jsme se to dostali? Do pouště. Nacházejí se tu totiž například sukulenty, které se řadí mezi CAM rostliny.

Zkratka CAM pochází z anglického *Crassulacean Acid Metabolism*. CAM rostliny mají metabolismus hodně podobný C4 rostlinám. Fotosyntéza je však u nich oddělena časově. Můžeme tedy říci, že se tyto rostliny naprosto skvěle adaptovaly na suché prostředí, ve kterém se vyskytují. CAM rostliny využívají pro svůj metabolismus vakuoly. V noci si v těchto vakuolách uchovávají určité látky, které poté využívají přes den. Ve dne pak mají k dispozici dostatek světla, a mohou tedy vyrábět energii.

Sedíte v biologických laboratořích a chystáte se mikroskopovat rostlinnou buňku rostliny, která je zástupcem CAM. Vlevo na parapetu je rostlina, ze které získáte první preparát, vpravo je úplně stejná rostlina. Z ní si vytvoříte druhý preparát. Bylo vám řečeno, že jedna z těchto rostlin vznikla řízkováním té druhé a je tedy mladší.

9. Jak poznáte pomocí mikroskopování vakuol, která z rostlin je starší?

Úloha č. 3: Šokující

(10 bodů)

Autor: Vít Novotný



„Tak tohle už je vážně trochu moc!“ zastříhá Zajiček Chemik pobouřeně dlouhýma ušima, odkládaje bulvární plátek. Však i svět chemie skýtá propletené, hluboké, a chceme-li, i trochu šokující příběhy. Odvyprávějme spolu se Zajičkem jeden z nich: zabrousíme do chemických i historických témat, občas se začervenáme, zamyslíme, nahlédneme do svědomí, a snad se i pobavíme.

Ale nejdřív si Zajiček dopřeje něco dobrého k jídlu.

Ještě že se urodilo! Těžko si však představit intenzivní zemědělství bez hnojiv. Jedním z důležitých prvků, které je do půdy třeba dodávat, je dusík.

1. Jakými přirozenými cestami se dusík do půdy dostává? Který enzym je „branou“, přes níž dusík do půdy vchází? Jmenujte tři průmyslová hnojiva.

Dusičnany, na které jste pravděpodobně narazili, jsou oxidační činidla, a tudíž také důležité složky výbušnin. Před příchodem 20. století je bylo nutné získávat z přírodních zdrojů.

2. Dusičnan je oxidačním činidlem ve střelném prachu. Je možné jím oxidovat i v roztoku, stejně jako je možné například chromanem vyoxidovat jod z jodidu? Stručně zdůvodněte. Zajiček si tuhle otázku položil zcela mimoděk jednou na procházce horkým letním dnem, kráčeje po úplně *suché cestě*.
3. a) Jak se nazývali řemeslníci, kteří dusičnany („ledky“) získávali v období do 19. století?
b) Popište, jakým způsobem tuto cennou surovinu získávali.
c) Jak poznali, že jde o dusičnan, a nikoliv o jinou sůl (třeba překrystalizovanou sůl kuchyňskou)? Nápoděda se skrývá v samotném slově *ledek*, případně znaménku disociační (rozpuštěcí) entalpie těchto solí.
4. Najděte souvislosti mezi Druhou tichomořskou válkou a městečkem Humberstone. Kdy Humberstone a jemu podobné osady zažívaly svůj největší rozmach a kdy tato šťastná perioda skončila?

Tím se dostáváme k hlavnímu protagonistovi dnešního příběhu, Fritzovi Haberovi, který dokázal *získat chléb ze vzduchu*, jak o něm prohlásil jeho současník Max von Laue. Snížení cen potravin není ale zdaleka jediným z jeho počinů, s nimiž si ho dnes spojujeme.

5. Pod jakým přízviskem je Fritz Haber pravděpodobněji známější? Haber vystudoval humanitně zaměřené gymnázium. Kdo nebo co pravděpodobně Habera přivedlo k oboru chemie?

V roce 1906 získal Haber doktorát z fyzikální chemie, aniž by, jak prohlásil, navštívil jedinou přednášku z fyzikální chemie vyjma těch, na nichž přednášel sám. Zabýval se hlavně chemickou technologií, elektrochemií, a především chemií plynné fáze, kde ho proslavil vynález syntézy amoniaku.

6. Napište rovnici výroby amoniaku a uveďte změnu entalpie pro tento proces. Na které straně rovnice je větší látkové množství částic? V jakém jsou skupenství?

Pro lepší porozumění procesu výroby si nejprve ujasněme následující termíny.

7. a) Vyslovte Le Chatelierův princip.

b) Vyberte správné možnosti, jimiž doplníte následující tvrzení: Bomba ležící již 80 let na dně Labe je *termodynamicky/kineticky* stabilní. Bez velmi silné iniciace se tento systém nezmění. Po dostatečné aktivaci ale dojde k uvolnění velkého množství energie, *termodynamicky/kineticky* je tudíž nestabilní.

Alfa substituovaný naftalen je produktem reakce řízené *termodynamicky/kineticky*. Bez ohledu na stabilitu produktu je rychlejší tohoto produktu dosáhnout, tedy je třeba nižší aktivační energie.

Směs dusíku a vodíku je *termodynamicky/kineticky* stabilní, začne reagovat až po dodání velké aktivační energie.

8. Aktivační energie je dodána ve formě tepla. Kam se na základně výše provedených úvah posune rovnováha reakce při velkém zahřátí nutném pro rozložení trojné vazby molekuly dusíku? Kam je posunuta rovnováha, je-li reakční směs stlačena? Vysvětlete s ohledem na Le Chatelierův princip. Tlak, kterého museli inženýři dosáhnout, byl v té době bezprecedentní. O řádově jaký násobek tlaku v pneumatice osobního auta jde?

9. Aktivační energii je možné snížit vhodným katalyzátorem. Haber použil ve své laboratorní aparatuře osmiový katalyzátor. S přihlédnutím k dnešním cenám vyčíslete poměr ceny osmia ku ceně zlata (uveďte zdroj použitých cen). Až po zakoupení procesu firmou BASF byl chemickým inženýrem Carlem Boschem vynalezen jiný katalyzátor. Jaký?

Zajíčkovi se ulevilo. S osmiovým katalyzátorem by se za hnojenou mrkev opravdu nedoplátil. Zase štěstí. Vždyť takový katalyzátor zkoušeli už před Haberem v úplně stejné snaze pánové slavných jmen, nevyjímaje samotného

Le Chateliera! Na katalytických účincích se totiž podílely i nečistoty obsažené ve vodním plynu, který průmyslově použil Bosch místo čistého vodíku v laboratoři.

10. Jaká je souvislost mezi současnou zvýšenou cenou zemního plynu a cenou hnojiv?

Hezké, hezké, říká si Zajíček. Chce to ale víc romantiky! Haber se již jako ředitel nově vzniknuvšího *Institutu císaře Viléma pro fyzikální chemii a elektrochemii* spřátelil s Albertem Einsteinem, kterému se zrovna rozpadal vztah s první manželkou. Pojal roli prostředníka mezi rozhádanými partnery.

11. Jak se Einsteinova manželka jmenovala? Podařilo se manželství udržet?

S příchodem války ale vztah těchto přátel silně ochladl. Haber se ve válce angažoval za německou vlast, mimo jiné je podepsán pod Manifestem 93. Komunitou vědců v Anglii a Francii byl za signatáře považován též Einstein, což ho významně kompromitovalo.

12. Jaký byl Einsteinův postoj k válce? Patřil mezi signatáře Manifestu? Vyberte si alespoň jeden z bodů Manifestu a vyvráťte jej z hlediska historické správnosti (uznána bude jakákoliv validně odůvodněná odpověď, hodnocena je především kvalita argumentace).

Zajíček se propracoval k nejkontroverznější části Haberova života – aktivitě za první světové války. Vzduch totiž zvládal přeměnit nejen na chléb, nýbrž i na výbušniny a jed.

13. a) Kdy a kde byl poprvé nasazen bojový plyn? O jaký šlo?

b) Bojové plyny se postupně dále zdokonalovaly. Nejrozšířenějším bojovým plynem byl fosgen. Jaké je jeho využití v průmyslu? Jinou bojovou látkou je takzvaný LoSt. Co zkratka označuje a pod jakými jinými názvy je tato látka známá?

c) Srovnajte účinky látky LoSt a fosgenu. Jak se projeví otrava, jaký je mechanismus účinku obou látek?

Zatímco Haber účinnost plynu oslavoval, a dokonce byl povýšen na hodnost kapitána, jeho žena Clara si v zoufalství nad manželovými činy vzala život; 13letý syn Hermann ji našel umírající. Sám Haber hned v následujících dnech odjel rozšiřovat chemickou válku i na východní frontu.

14. Claire Haber, Hermannova dcera, byla stejně jako babička Clara vzdělanou vědkyní. Čemu se ve svém výzkumu věnovala? Jak skončila její kariéra?

To je síla, říká si Zajíček. Jakkpak by to asi vypadalo, kdyby tenkrát Le Chatelier měl o něco znečištěnější katalyzátor... Těžko si představit rozruch, který v roce

1920 vyvolala Švédská královská akademie, když Haber obdržel za syntézu amoniaku Nobelovu cenu pro rok 1918.

Vývoj bojových látek byl Versailleskou smlouvou Německu zakázán, do Haberova portfolia však nadále patřily pesticidy.

15. Do historie se zapsal hlavně jeden z nich. Jak je látka obecně známa? Nazvěte ji i chemicky a popište mechanismus jejího účinku na buněčné dýchání.

Paradoxem se tak stalo náboženské prostředí Haberovy rodiny.

Bezútěšné ekonomické situaci Německa se Haber pokusil vzdorovat extrakcí zlata z mořské vody, avšak bez úspěchu. Tři měsíce po Hitlerově nástupu k moci Fritz Haber na svůj post rezignoval. Jak uvedl ve své rezignaci, nesouhlasil s rasovou politikou, která stála pozice mnoho jeho kolegů. Následně sám odešel ze země. Útočiště mu poskytla anglická Cambridge. V exilu, pouze v doprovodu osobního lékaře, Haber též zemřel.

Zajíček zase nevěřicně stříhá dlouhýma ušima. Co si o tom má myslet? Náruživý nacionalista nakonec zapuzen vlastním národem, geniální vědec, nositel Nobelovy ceny, jehož objevy zmírnily hlad i zabíjely? Dodnes nese několik vědeckých pracovišť (v Německu i Izraeli) jeho jméno...

16. Pomozte Zajíčkovi vytvořit si názor. Podle vlastního uvážení zvažte libovolné aspekty Haberova života a proveďte diskuzi z libovolného úhlu pohledu v rozsahu alespoň odstavce. Ohodnocena bude každá relevantně zpracovaná odpověď s přihlédnutím ke kvalitě argumentace a nápaditosti úhlů pohledu, které Zajíčkovi nabídnete.

Úloha č. 4: Optimalizační, část I.

(11 bodů)

Autor: Jan Stoklasa, Jakub Krieger



Vážený účastníku,

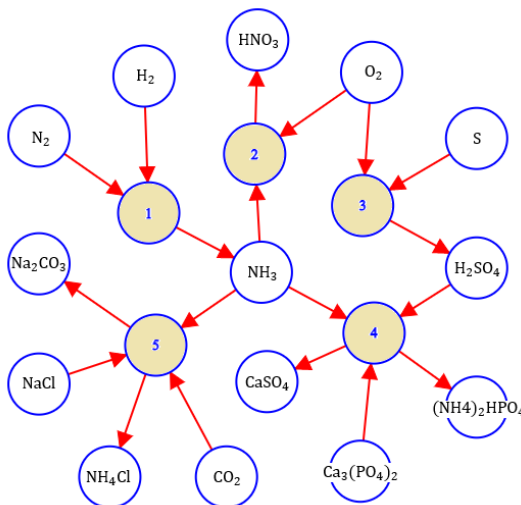
právě ses stal ředitelem velké chemické fabriky. A protože jsou peníze až na prvním místě, bude Tvým úkolem postavit tu neoptimálnější chemickou fabriku a dosáhnout co největšího zisku Tvé korporace.

Postavit takovou chemickou fabriku není žádná hračka. Bude potřeba na to jít krůček po krůčku. Ještě než se do toho pustíte, bylo by dobré zoptimalizovat úvodní text.

1. Vysvětlete, proč slovo *neoptimálnější* významově nedává smysl.

Kde začít? Prvně byste si asi měli rozmyslet, co vlastně budete vyrábět.

2. Na obrázku 1 je schematicky znázorněno 5 chemických procesů. Přiřaďte k číslům 1–5 jména procesů z nabídky: *Houův proces* (anglicky *Hou's process*), *Haberova–Boschova syntéza*, *výroba fosfátového hnojiva*, *Ostwaldův proces*, *kontaktní proces*.



Obrázek 1. Schéma výrobních procesů znázorněné orientovaným grafem

3. Napište úplné vyčíslené sumární rovnice procesů 1–5. Všimněte si, že u některých reakcí chybí voda – tu do rovnic zahrňte také.

Kolik to všechno bude stát? Udělali jsme část práce za Vás a vypsali jsme důležitá data do tabulek 1 a 2. Pro ty z Vás, kteří mají v plánu pracovat v nějakém tabulkovém editoru (což vřele doporučujeme), jsme potřebná data zapsali do Google tabulek²⁴.

Tabulka 1: Vybrané chemické procesy a jejich provozní parametry²⁵

Číslo procesu	Náklady na energii (Kč / kg produktu)	Cena reaktoru (mld Kč)	Kapacita reaktoru (t produktu / den)
1	20	75	1200
2	20	5	500
3	25	100	750
4	0,1 (za kg $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$)	1,5	450 (t $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$)
5	1 (za kg Na_2CO_3)	2	550 (t Na_2CO_3)

Tabulka 2: Tržní ceny chemikálií. Cenu vody považujte za zanedbatelnou, tj. 0 Kč.

Chemikálie	Tržní cena (Kč/kg)	Chemikálie	Tržní cena (Kč/kg)
N_2	10	NaCl	2
H_2	180	CO_2	40
NH_3	230	HNO_3	250
S	80	$(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4$	220
O_2	4	CaSO_4	250
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	32	Na_2CO_3	159
H_2SO_4	150	NH_4Cl	240

Tabulka 3: Poptávky NH_3 vybraných českých chemických fabrik. Vzdálenosti jsou udávány jako nejkratší možná vzdálenost za využití legálních pozemních komunikací pro motorová vozidla těžší 3,5 t.

Odběratel	Unipetrol Litvínov	Spolchemie Ústí	Synthesia Pardubice	Precheza Přerov	CHEZA Valmez
Vzdálenost (km)	120	160	270	460	520
Poptávka NH_3 (t/den)	300	200	50	150	100

4. Na základě vzdáleností uvedených v tabulce 3 odhadněte, u jakého českého města (s počtem obyvatel větším než 20000) se nachází pozemek Vaší fabriky.

Ted' už ale pojďme počítat. Vezmeme to hezky postupně, každou položku zvlášť. Aby to nebylo moc abstraktní, ukážeme si to na procesu 1 – syntéze

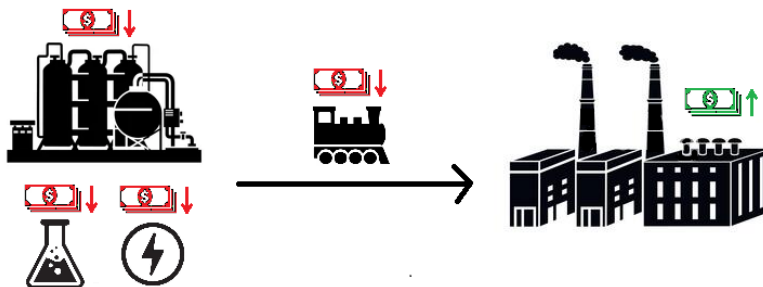
²⁴

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1Ki2yy0Pr3yYghi6oJC3PP9kzQz6Z5HONfKkrGzVXztQ/edit?usp=sharing>

²⁵ Hodnoty v tabulkách 1,2 a 3 u většiny případů neodpovídají realitě.

amoniaku –, a budeme zatím uvažovat pouze jednoho odběratele – Unipetrol Litvínov.

Vášim úkolem bude s pomocí tabulek 1, 2 a 3 vypočítat, kolik zaplatíte za náklady a příjmy. A které že to jsou?



Obrázek 2. Schéma nákladů a příjmů

Nejprve budete muset postavit reaktor (**R**). Abyste v něm mohli něco vyrobit, budete potřebovat vstupní chemikálie (**C**) a energii na chod reaktoru (**E**). Nakonec budete muset transportovat vyrobené produkty k odběrateli (**T**). Odběratel Vám pak zaplatí za splnění objednávky (**O**).

5. a) Vypočítejte, jaké množství výchozích látek budete potřebovat pro výrobu 1 kg amoniaku.
- b) Vypočítejte, kolik korun denně zaplatíte za nákup výchozích látek, pokud budete dovážet amoniak Unipetrolu Litvínov, který denně poptává 300 tun amoniaku, viz tabulka 3.
- c) Kolik korun zaplatíte denně za energii potřebnou k výrobě amoniaku, pokud budete denně dovážet 300 tun amoniaku Unipetrolu Litvínov?
- d) Vypočítejte denní cenu za dopravu amoniaku do Unipetrolu Litvínov. Budete používat dopravu, která stojí 0,8 Kč / (kg km). To znamená, že uvést 1 kg chemikálie do vzdálenosti 1 km stojí 0,8 Kč.
- e) Posledním výdajem je nákup reaktoru. Abyste mohli tento výdaj poměřovat s ostatními, vyjádřete cenu reaktoru připadající na jeden den. Uvažujte, že reaktor poběží 10 let.
- f) Kolik Vám Unipetrol denně zaplatí? Uvažujte, že tržní cena chemikálií je pro všechny stejná.
- g) Nyní sečtěte všechny náklady a příjmy. Jaká je celková denní balance? Je kladná, nebo záporná?

Výborně, teď vidíte, jak na tom budete s jedním odběratelem. Proč se ale zastavit u jednoho? Je na čase rozjet výrobu ve velkém.

6. Kterým odběratelům budete dovážet amoniak, abyste měli největší denní zisk? Kolik bude Váš celkový denní zisk činit? Do výpočtu uveďte, kolik celkem zaplatíte denně za vstupní suroviny (**C**), energie (**E**), transport (**T**), reaktor (**R**) a kolik Vám zaplatí odběratelé (**O**). Ve své fabrice můžete mít pro každý proces maximálně jeden reaktor.

Než se vrhneme na další optimalizování, zůstaneme ještě chvíli u amoniaku. Jeho syntéza se provádí za vysokého tlaku a vysoké teploty.

7. Vysvětlete, proč při syntéze amoniaku zvyšujeme tlak a teplotu.

Nápověda: u každé z těchto veličin je důvod jiný.

Než půjdete na trh, stálo by za to se ještě porozhlédnout, jak je na tom konkurence.

8. Najděte v České republice jakoukoliv chemickou továrnu. Napište její **celý** název. Zjistěte, jestli daná chemická továrna vykázala v roce 2021 zisk nebo ztrátu a kolik to bylo. Uveďte zdroj²⁶.

Teď, když víte, jaké názvy mají ostatní továrny, je na čase přijít s něčím neotřelým pro Vaši nadějnou začínající továrnu.

9. Vymyslete Vaši fabrice reprezentativní název splňující legislativní nároky pro název obchodní korporace sídlící v České republice.

Jakožto správní podnikatelé jistě chápete, že čím více toho vyrobíte, tím více peněz vyděláte. Dalším logickým krokem tedy je rozšířit Vaši výrobu na další chemikálie.

Na to si už ovšem budete muset počkat. Aby byla co „*neoptimálnější*“ i tato úloha, rozdělili jsme ji do dvou částí, a na druhou z nich se můžete těšit ve 4. sérii.

²⁶Optimálním zdrojem informací jsou účetní závěrky společností za daný rok, které můžete dohledat ve Sbírce listin dostupné na <https://or.justice.cz/ias/ui/rejstrik>. Dobře mohou posloužit také tiskové zprávy dané společnosti.

Úloha č. 5: Buněčná elektrárna a jak ji rozbít

(14 bodů)

Autoři: Martin Nováček a Ivana Holpuchová



*“Roses are red,
It's hot as hell,*

Mitochondria is a powerhouse of the cell.”

Každý z nás asi už ve škole slyšel, že „mitochondrie je elektrárna buňky“. Jak ale taková elektrárna (a že je to hodně zvláštní elektrárna!) funguje a co to vůbec znamená, že „produkuje energii“? Na to se podíváme v této úloze.

Podobně jako si my můžeme pomocí elektřiny doma rozsvítit, uvařit vodu nebo nabít počítač, i buňka má svou univerzální formu energie.

1. Která chemická látka tuto formu energie představuje?

Představa elektrárny je samozřejmě poměrně hrubé zjednodušení, ale pro účely této úlohy to bude stačit. Na začátek se nicméně podívejme na případy, na které toto zjednodušení úplně dobře nesedí.

2. Existují v lidském těle nějaké buňky, které mitochondrie nemají? Pokud ano, jaké? Jak by takové buňky mohly získávat energii?

Ale teď už se pojďme podívat na naši elektrárnu (nejlépe si ji představme jako jadernou nebo tepelnou). Prvním krokem pro fungování správné elektrárny je dostatek paliva a primární okruh, který toto palivo zpracovává. V mitochondrii je tímto „primárním okruhem“ Krebsův cyklus. Jeho „palivo“ je produkováno několika různými procesy.

3. O jaké „palivo“ jde? Jaké biochemické procesy v lidském těle ho produkují? Uveďte aspoň dva.

4. Je zajímavé, že dva z procesů produkujících „palivo“, které v lidském těle probíhají, jsou velice podobné některým krokům Krebsova cyklu. Uveďte aspoň jeden z těchto procesů.

V elektrárnách slouží primární okruh k produkci páry, a nejinak (i když opět metaforicky) tomu je i v případě Krebsova cyklu.

5. Co je touto „párou“? A pokud využijeme stejné analogie, co by asi byly „parovody“?

Buněčná „elektrárna“ ale v dalším bodě začne připomínat spíše elektrárnu přečerpávací – místo aby pára sama roztáčela turbínu, začne pohánět čerpadla, která nám následně pumpují vodu do přehrady!

Těmito „čerpadly“ je dýchací řetězec, který naši „páru“ používá, aby pumpoval protony z jedné části mitochondrie do jiné (do „přehrady“). Jak taková „přehrada“ v mitochondrii vypadá?

6. Načrtněte mitochondrii. V obrázku vyznačte a pojmenujte skutečnými názvy:

- „hráz přehrady“,
- obě její strany,
- „čerpadlo“ (souhrnně, netřeba rozkreslovat jednotlivé části),
- směr čerpání,
- „vodu“.

7. Co se stane s vyčerpanou „párou“ poté, co projde celým „čerpadlem“? A jaký velice výrazný vzorec chování kvůli tomu děláme?

Než se přesuneme dál, podívejme se ještě na chvíli na „čerpadlo“. Má totiž různé zajímavé komponenty, které se od sebe docela výrazně liší.

8. Jaké jsou jednotlivé komponenty tohoto „čerpadla“ a jaké jsou jejich jednotlivé funkce? Které z těchto komponent prochází skrz celou membránu a které jsou pouze na ní nebo v ní? Proč tomu tak je?

Když teď máme načerpanou „vodu“, asi by bylo vhodné ji nějak využít a vyprodukovat nějakou „energii“. Využijeme k tomu enzym známý jako ATP syntáza²⁷.

9. ATP syntázu lze připodobnit k lidské technologii, které? Jak taková ATP syntáza funguje? Jakou roli v tom hraje „voda“?

10. Jak celý proces funguje z fyzikálního (energetického) hlediska? Kde je na začátku procesu uložena (jaká) energie, v co přechází a kde se ukládá?

Jak již bylo zmíněno, produktem, který „elektrárna“ produkuje, je „elektrina“. To ale není úplně přesný popis, protože tato nasyntetizovaná látka má kromě ukládání energie ještě spoustu dalších zajímavých funkcí.

11. K čemu se v lidském těle využívá tato látka? Uveďte aspoň dvě další využití.

Když elektrárna funguje, je to super. Hypoteticky se ale může objevit nepřátelský sabotér, který má za úkol elektrárnu zničit. Existuje samozřejmě

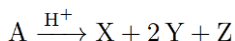
²⁷ Pro lepší pochopení doporučujeme shlédnout video s vizualizací ATP syntázy, např. <https://www.youtube.com/watch?v=kXpzp4RDGJI>.

obrovské množství způsobů, jak toho dosáhnout, my se podíváme na některé obzvláště zajímavé.

První, který zmíníme, je „zablokování primárního okruhu“, ke kterému vede například otrava fluoroacetátem. Ten se přirozeně vyskytuje v některých bobovitých rostlinách a používá se jako rodenticid. V případě otravy se stane součástí modifikované molekuly našeho „paliva“, která se normálně zařadí do Krebsova cyklu. V určitém bodě ale začne působit problémy.

12. O jaký bod jde a co přesně se v něm stane?

Dalším možným znefunkčněním je „zablokování čerpadla“. Konkrétně to například způsobuje jedna nechvalně proslulá plynná látka (X), která inhibuje komplex IV dýchacího řetězce. Jedna z možností, jak se tímto plynem otrávit, je skrze konzumaci určité látky (A), což se vám může stát při pojídání semínek např. meruňky (nebo, pokud nemáte ve zvyku konzumovat pecky po kilech, třeba používáním alternativních doplňků stravy). Když tak učiníte, dojde ve vašem žaludku k následující souhrnné reakci:



13. Identifikujte látky A, X, Y a Z.

Asi nejšilenější věcí, která se vám může s naší elektrárnou podařit provést, je ale „protržení přehrady“, například za pomoci dinitrofenolu.

14. Nakreslete strukturu 2,4-dinitrofenolu. Jaké jeho strukturní vlastnosti mohou způsobit „protržení hráze“ a jak k němu dochází?

„Přehrada“ nám ukládala obrovské množství energie. Po tom, co se protrhne, se veškerá energie uvolní. Mimochodem právě tohle plýtvání energií je důvod, proč se i přes nebezpečnost požití této látky v některých kruzích používá jako přípravek na hubnutí.

15. V jaké formě se energie uvolní? Co to má společného s tím, jak se celá otrava projevuje? A proč vede zneužívání látky k hubnutí?

Řešení úloh 2. série 21. ročníku KSICHTu

Úloha č. 1: Ksichtologická

(10 bodů)

Autor: Tomáš Heger

1. Kůže na povrchu tváře se skládá z epidermis (pokožky), dermis (škáry) a hypodermis (podkožní tkáň).

V epidermis je známou látkou třeba melanin (slouží k pigmentaci a ochraně před UV zářením) nebo keratin (slouží k ochraně, rohovatění buněk a tvorbě odolné vrstvy). U dermis jde například o kolagen či jiné typické látky pojivové tkáně. Tyto mají svou funkci především ve spojování různých částí těla i kůže. V případě podkožní tkáně jde pak o různé zásobní tuky, které jsou v ní uchovávány a slouží jako zásobárna energie.

2. a) Primárním pracovním parametrem byla elektronegativita prvku, která byla aproximovaná pomocí délky vlasů, tj. čím delší vlasy má daná osoba, tím větší má její prvek elektronegativitu. Mezi tvářemi je pouze jeden obličej s vousy, a stejně tak mezi prvky je pouze jediný z nich kapalný za standardních podmínek. Můžeme tedy vydedukovat, že tyto dvě vlastnosti jsou spojené, tedy že plnovous je parametr pro kapalné skupenství. Dále šlo poukázat na to, že všechny slečny reprezentují prvky běžně se vyskytující v plynném skupenství, tedy že parametry typické pro ženskou tvář (menší nos, méně hranatá brada,...) určují plynné skupenství. Je ale možné najít i jiné parametry, budou-li dávat smysl.
- b) Jde o látku číslo 6, neboli 12-Crown-4. Nejsou v ní zakreslené atomy vodíku. Tento crown-ether dokáže selektivně vázat lithné ionty, a tak se používá k jejich vychytávání nebo třeba při jejich fázovém přenosu.
- c) Látka 1 – chloristan lithný, látka 2 – fluorid sírový, látka 3 – (S_A)-3-brom-3-chlor-1-fluorpropadien-1-olát lithný (stereochemie není vyžadovaná), látka 4 – bromid fosforylu, látka 5 – síran lithný, látka 6 – 1,4,7,10-tetraoxacyklododekan lithia (12-Crown-4), látka 7 – dichlorid karbonylu, látka 8 – (bílý) fosfor. Lze uznávat i alternativní smysluplná řešení, založená především na záměně jednotlivých halogenů.
3. Sloučeniny helia jsou záležitostí extrémních podmínek a jsou velmi vzácné. Lze je ale připravit, a v souladu s tím, jak v periodické soustavě roste elektronegativita, by ji helium mělo mít skutečně obří. Jde zároveň o plyn, a tak by ho musela zobrazovat nejspíše slečna připomínající princeznu Lociku.

Poznámka: S elektronegativitou to není tak jednoduché, existuje více způsobů jak ji určovat, a sloučeniny helia jsou skutečně bizarní. Proto bude alternativně uznána i odpověď, že helium má podobu plešaté slečny, protože jeho elektronegativita jakožto vzácného plynu je neexistující. Ale vy teď už víte, že to není pravda :).

4. a) Při výpočtu je potřeba nejdříve správně převést jednotky tlaku a teploty: $p_1 = 228 \text{ Torr} = 30,4 \text{ kPa}$, $p_2 = 169 \text{ kPa}$. Vzhledem k tomu, že oba tlaky budeme dosazovat do zlomku vůči sobě, nemusíme si lámat hlavu s SI jednotkami, protože jejich rozměry se vzájemně vykrátí. Důležité je pouze dosadit ve stejných jednotkách.

$$T_1 = 25^\circ\text{C} = 298,15 \text{ K}, T_2 = 75^\circ\text{C} = 348,15 \text{ K}$$

Následně dosadíme do Clausiovy–Clapeyronovy rovnice. Ta dokáže z tlaků sytých par za daných teplot určit výparnou entalpii a obráceně. S její pomocí určíme ΔH_{vap} (předpokládáme, že je nezávislá na teplotě).

$$\ln \frac{p_2}{p_1} = \frac{\Delta H_{vap}}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

$$\Delta H_{vap} = \frac{RT_1T_2}{T_2 - T_1} \cdot \ln \frac{p_2}{p_1} = 29,6 \text{ kJ/mol}$$

- b) Při přepočtu na průměr septa: $d = \frac{o}{\pi} = \frac{\Delta H_{vap}}{1,5 \text{ kJ} \cdot \pi} = 6,28 \text{ mm}$

Tato velikost kroužku v nose je naprosto reálná a můžeme ji běžně vidět.

5. a) Účinnou látkou v případě Vistabelu je botulotoxin, vysoce jedovatý neurotoxin. Při aplikaci naprosto minimálního množství do svalové tkáně blokuje uvolnění neurotransmiterů, konkrétně acetylcholinu, který řídí stahování svalů v dané oblasti. Ty poté zůstávají povolené pod kůží, která se jeví jako hladká. Celý tento efekt je pouze dočasný, po několika měsících blokáda neurotransmiterů zvolna vyprchá.
- b) Tetanospasmin, produkováný bakteriemi *Clostridium tetani*, funguje na trochu jiném principu než botulotoxin. Blokuje totiž inhibiční mechanismy pro přenos neurotransmiterů. Zjednodušeně řečeno zabraňuje ukončení přenosu signálu. Kvůli tomu jsou např. svaly permanentně napjaté a v křeči, což je přesně opačný účinek, než jakého se dosahuje botoxem/Vistabelem.
6. Jakákoliv smysluplná odpověď se počítá.

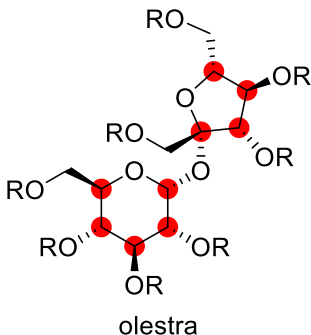
Otázka 1 – 0,75 bodu, 2 – 4,5 bodu, 3 – 1 bod, 4 – 1,75 bodu, 5 – 1,5 bodu, 6 – 0,5 bodu. Celkem 10 bodů.

Problem n°2: Cholestra

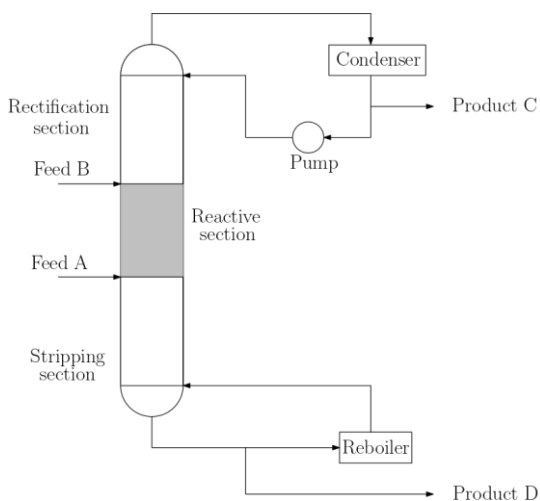
(9 points)

Author: Jakub Nierostek

- Chiral atoms are marked in red.



- Olestra is a glycolipid with a sucrose backbone, onto which fatty acids are attached.
- Attached fatty acids make the molecule too big for transferring through the intestinal wall and entering the bloodstream.
-

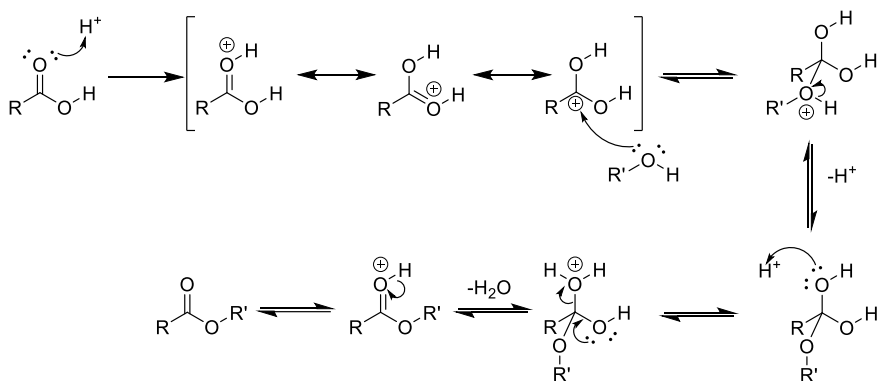


Rectification is useful for separating liquids with similar boiling points. Inside the rectification section, the rising vapour continuously condenses on the

condenser wall and is then reheated and vaporised back by the hot vapour rising from below. During each vaporization-condensation cycle, the ratio of the more volatile compound increases according to Raoult's law.

Reactive distillation combines a chemical reaction inside a reactor with a subsequent distillation step. It is used industrially for many types of reactions, such as esterification, hydrogenation or hydrolysis reactions, as well as many others.

5.



6. The main hypothesis is that the rats consuming both high-calorie chips and Olestra chips could not correctly associate sensory properties (taste, smell) of the chips with their high caloric rate and therefore overate. According to an alternative hypothesis, rats consuming both high-calorie chips and Olestra chips were able to discriminate between them and were therefore exposed to increased sensory variety. This increased variety could have then led to the increased consumption.

7. True, False, True, True, False, True

Question 1 – 1 point, 2 – 0.5 points, 3 – 0.5 points, 4 – 1.5 points, 5 – 1.5 points, 6 – 2 points, 7 – 1.5 points. Nine points in total.

CORRECTION: We have mistakenly published evaluation criteria, where the points add up to 8.5, not 9 points. Solutions were corrected following the previously published criteria, with each participant receiving 0.5 points free.

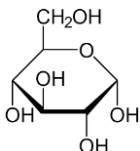
Úloha č. 3 Dentální

(9 bodů)

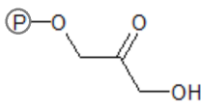
Autor: Jakub Krieger

1. Nejčastěji zmiňovanou bakterií ústní dutiny je *Streptococcus mutans*. V ústní dutině ovšem najdeme i další druhy streptokoků, například *Streptococcus sorbinus*.
2. Glykolýza

A: glukóza

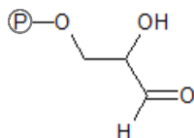


B: dihydroxyacetonfosfát (DAP)

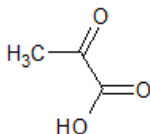


(P v kroužku představuje fosfát, tedy PO_3^{2-} skupinu)

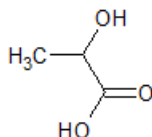
C: glyceraldehydfosfát (GAP)



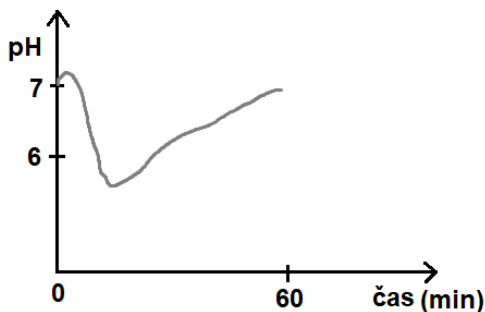
D: kyselina pyrohroznová



E: kyselina mléčná



3. a) Jde o glykoproteiny bohaté na prolin²⁸. Dále u mucinů je adheze spojena s obsahem serinu, threoninu a asparaginu²⁹.
 - b) Jde o dextrany – polymery složené z glukózových jednotek vázaných převážně $\alpha(1-6)$ glykosidovými vazbami. V anglické literatuře se také setkáme s pojmem EPS, neboli exopolysacharidy.
 - c) Tvorbu dextranů katalyzuje enzym glykosyltransferáza (též glukansacharasa).
4. a) Hydroxyapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, popřípadě $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.
 - b) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}) (\text{s}) + 7 \text{H}_3\text{O}^+(\text{aq}) \rightarrow 5 \text{Ca}^{2+}(\text{aq}) + 3 \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{aq}) + 8 \text{H}_2\text{O} (\text{l})$.
Bude uznána i rovnice
 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}) (\text{s}) + 4 \text{H}_3\text{O}^+(\text{aq}) \rightarrow 5 \text{Ca}^{2+}(\text{aq}) + 3 \text{HPO}_4^{2-}(\text{aq}) + \text{H}_2\text{O}(\text{l})$.
Nicméně vzhledem k $\text{pK}_{\text{A}2}$ kyseliny fosforečné ($\text{pK}_{\text{A}2} = 7,20$) bude v okolí fyziologického pH převažovat iont H_2PO_4^- . Úplná disociace na iont PO_4^{3-} není zcela správně, protože fosforečnan je v této formě málo rozpustný, a je upřednostněna zpětná reakce – jeho zabudovávání do apatitu.
5. Fluoridové ionty reagují s vápenatými ionty rozpuštěnými v zubním plaku za vzniku precipitátů CaF_2 . Z precipitátů CaF_2 na povrchu zubu se při poklesu pH uvolňují fluoridové ionty, kterými se nasycuje prostředí tekutiny plaku. Tyto fluoridové ionty pak mohou nahrazovat hydroxidové skupiny v hydroxyapatitu v zubní sklovině za vzniku fluorapatitu $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$, který je méně náchylný na nízké pH.
6. Stephenova křivka vypadá přibližně takto:

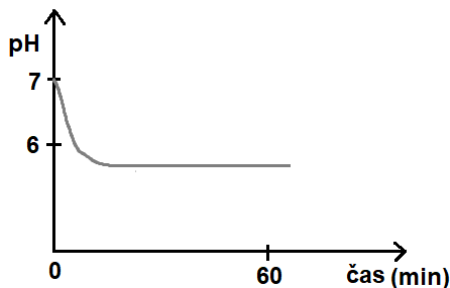


²⁸ Například zde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2550531/>

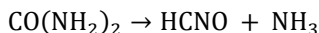
²⁹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874918303782?via%3Dihub>

Pro hodnocení je důležitý pouze obecný tvar: pokles pH na minimum a následný návrat na původní hodnotu. Graf musí mít popsané osy.

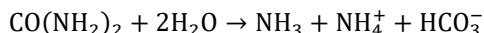
7. Pokud zamezíme toku slin, sníží se pH v důsledku vzniku kyseliny mléčné, a následně se zůstane na této hodnotě, jelikož není nic, co by vznikající kyselinu odplavovalo.



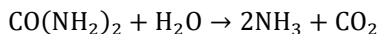
8. Močovina. Ve vodném prostředí se rozkládá podle rovnice³⁰:



Při katalýze ureasou dochází k rozkladu podle rovnice:



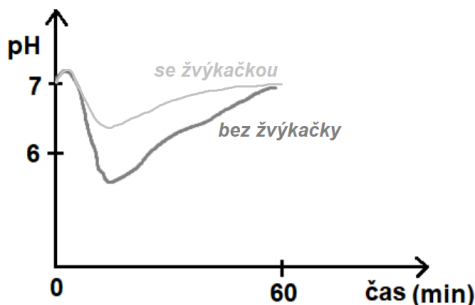
Uznána bude i rovnice:



9. Ureasa se nachází mnohých bakterií, rostlin a hub, nikoliv však u člověka. Přesto budou tato řešení uznávána. Žvýkání zvyšuje pH slin³¹. Lze tedy očekávat, že pokles pH bude nižší a návrat do normálního pH bude rychlejší.

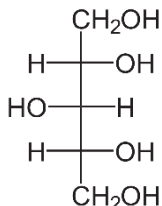
³⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995377/>

³¹ Např. zde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12950965/>



Situace je komplikovanější, pokud jde o žvýkačky s cukrem. Diskuze o vlivu žvýkaček s cukrem jsou vítány, ale nejsou vyžadovány pro udělení bodů.

10. a) Xylitol, Fischerova projekce níže:



Haworthovu projekci xylitolu nelze nakreslit, jelikož netvoří cyklickou formu.

b) Bakterie přijímají xylitol pomocí fruktozového fosfotransferázového systému a fosforylují ho na xylitol-5-fosfát. Ten ale dále neumí metabolizovat, a tak se v nich hromadí; při větších množstvích je pro ně pak toxický.

11. Body budou udělovány za správně popsany graf a na fotku poslanou mail uvedený v zadání.

U některých jedinců po konzumaci potravin pH pokleslo, jak předvíдалa teorie. U jiných však pH naopak stoupl, což mohlo být způsobeno zvýšenou produkcí slin a jejich vysokou pufrací kapacitou.

12. Body budou udělovány za jakoukoli smysluplnou diskuzi.

Otázka 1 – 0,3 bodu, 2 – 1,8 bodu, 3 – 1,2 bodu, 4 – 0,9 bodu, 5 – 0,45 bodu, 6 – 0,3 bodu, 7 – 0,6 bodu, 8 – 0,3 bodu, 9 – 0,6 bodu, 10 – 1,05 bodu, 11 – 1 bod, 12 – 0,5 bodu. Celkem 9 bodů.

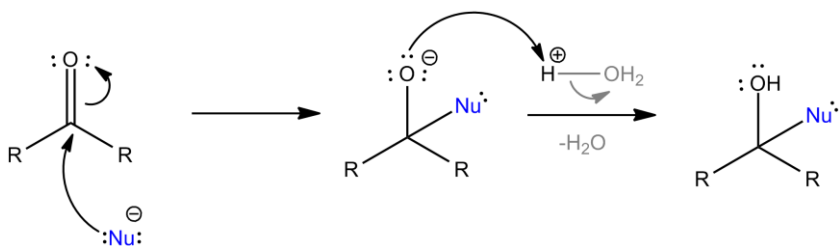
Úloha č. 4: Mechanistická**(12 bodů)**

Autor: Vojtěch Laitl

1. V prvním reakčním kroku dochází k ataku karbonylové skupiny nukleofilem a posunu elektronů vazby C=O na elektronegativní atom kyslíku. Ten ve druhém kroku přijímá pravděpodobně z molekuly rozpouštědla vodíkový proton.

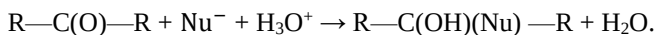
Nu^- označuje nukleofilní částici, v tomto případě navíc dostatečně silný nukleofil, který dobře interaguje s výrazně elektrofilní karbonylovou skupinou. Typicky jde o formálně záporně nabitě alkylové nebo arylové zbytky v organohorečnatých (R-MgBr^+) nebo organolithných (R-Li^+) činidlech, obdobně by mohl reagovat například amidový ion (NH_2^-). V řešení se objevovala řada správných alternativ, nelze však uznat slabě nukleofilní halogenidové ionty (výjimkou je F^- , který za určitých se za určitých podmínek v tomto smyslu adovat může. Byl uznáván, pokud jej řešitelé uvedli s ještě alespoň jedním správným příkladem).

2. Správně doplněný mechanismus má například následující podobu:



Přenášený vodíkový proton pochází pravděpodobně z vodné kyseliny, jak naznačujeme šedou barvou. Můžeme si všimnout, že pro vyřešení mechanismu by nebylo nutné uvádět všechny volné elektronové páry všech částic. V organické chemii se tak jeho zápis někdy zkracuje uvedením pouze těch, které se do reakce skutečně zapojují.

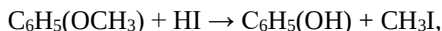
3. Tato otázka se ukázala složitější, než jak autor zamýšlel. Pokud předpokládáme, že vyměněný proton pochází z vodné kyseliny, H_3O^+ jako výše, musíme tento zdroj vodíku do rovnice uvést. Sumární rovnici obecně zapisujeme tak, že ze známého mechanismu vyloučíme součtem jeho kroků *všechny* meziprodukty. Správný výsledek má například následující tvar:



Nic nám ale nebrání zvolit si pro zápis strukturní vzorce namísto symbolických, ztráta informace o struktuře tedy není hlavním nedostatkem sumárních rovnic.

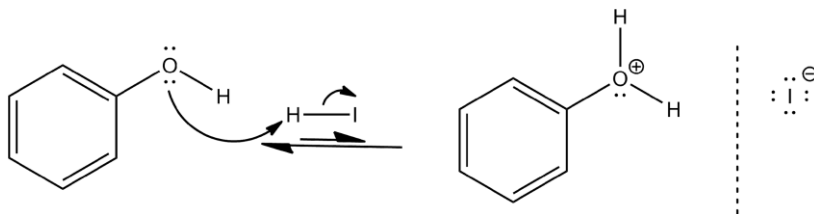
Z hlediska syntetické chemie přesto nejde o vhodný zápis, protože může – jako zde – postrádat důležité informace. V našem případě totiž musejí oba kroky reakce (viz otázka 1) probíhat odděleně, aby vodná kyselina nerozkládala volný nukleofil. Mimo to řešitelé správně uváděli, že bez informace o meziproduktech ztrácíme přehled o jednotlivých krocích mechanismu, jejich vlastnostech nebo podmínkách.

4. Kyslík fenolové, respektive fenyletherové skupiny, má z hlediska Lewisovy acidobazické teorie takzvaný amfifilní charakter – může se chovat jako Lewisova kyselina (elektrofil) i jako Lewisova zásada (nukleofil). V prostředí velmi silné kyseliny se projeví jeho bazický charakter, který je hnací silou rozpadu fenylmethyletheru na fenol a methyljodid, jak zapíšeme buď sumární rovnici



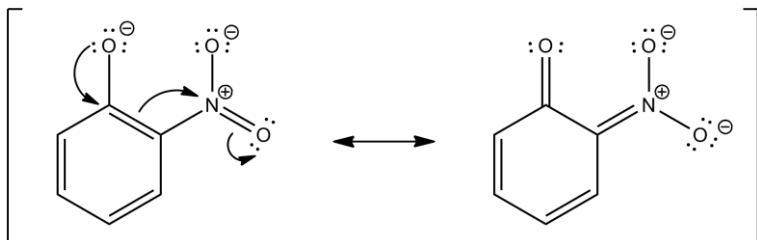
nebo s využitím mechanismu v otázce 10. Reakci probíhající v opačném směru nemá význam uvažovat, protože pro její průběh by fenol musel hypoteticky odevzdat vodíkový proton silné kyselině (viz mechanismus v otázce 10 myšleně probíhaný zprava doleva).

Tato reakce je kvůli pH prostředí neprůchozí; v závislosti na podmínkách může naopak probíhat protonizace produktu:



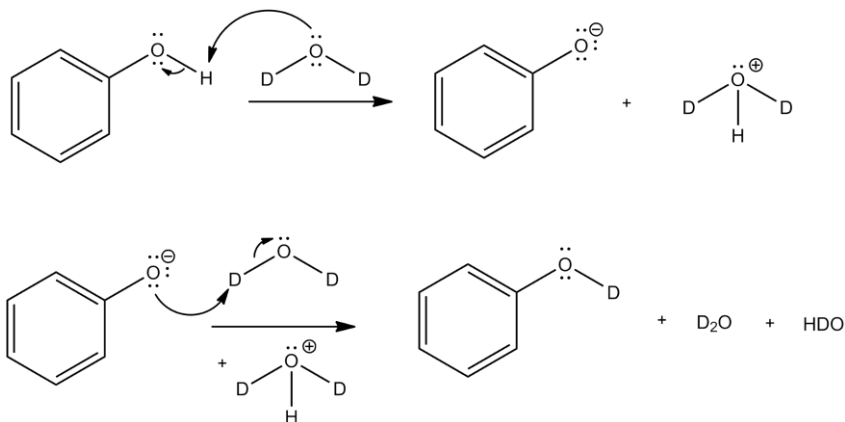
5. Naznačenou interakcí je vodíková vazba (vodíkový můstek). V závislosti na vazebné geometrii jde o vazbu intramolekulární (*o*-nitrofenol) nebo intermolekulární (*p*-nitrofenol). Tato odlišnost má mimo vibrační energie vazeb vliv například i na teplotu tání. Intermolekulární vodíková vazba v *p*-nitrofenolu posiluje mezimolekulové interakce v pevné fázi, a tato sloučenina má tedy výrazně vyšší bod tání (~ 114 °C) než *o*-nitrofenol (45 °C).
6. Znázornění vodíkové vazby ukazuje, že atom vodíku je kromě fenolového kyslíku přitahován i k jiným elektron-donorním atomům (v tomto případě atomům kyslíku nitroskupin). Vodíková vazba tedy O—H vazbu oslabuje a snižuje její vibrační energii, a tedy vlnočetu.

7. Broenstedova kyselina je tím silnější, čím stabilnější je její anion. V případě *o*- a *p*-nitrofenolu je jeho anion stabilizován resonancí s elektron-akceptorním atomem dusíku NO₂-skupiny, jak ukazuje příklad resonančních struktur:



K podobnému posílení kyselého charakteru dochází u *p*-nitrofenolu nebo pokud bychom do poloh 1 a/nebo 4 navázali například kyanoskupinu nebo jiný derivát karbonylu (acetyl, formyl, zbytek esteru karboxylové kyseliny...). Substituenty vykazující pouze indukční efekt nejsou vhodnou volbou, tato vlastnost je svou silou v porovnání s resonančními efekty až druhořadá.

8. V prvním kroku dochází ke vzniku fenolátového iontu přenosem vodíkového protonu (H⁺) na molekulu deuterované vody. V druhém kroku reaguje fenolátový ion s další molekulou deuterované vody, která je jako rozpouštědlo ve velkém nadbytku, a přijme od ní deuteriový kation (D⁺). Jako vedlejší produkty naznačujeme těžkou a polotěžkou vodu (HDO), které mohou vzniknout vzájemnou neutralizací OD⁻ a D₂HO⁺. Zápis tohoto procesu v mechanismu nepožadujeme, a správné doplnění má tedy například následující podobu:

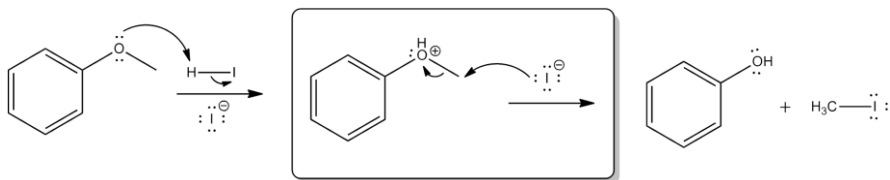


9. Jednoznačným kritériem, podle kterého se můžeme rozhodnout, je přítomnost ostrého intenzivního píku s vlnočtem $\nu \approx 3500\text{cm}^{-1}$, který pozorujeme ve spektrech aromatického produktu. Porovnáním s tabulkou vidíme, že jde o vibraci hydroxylové skupiny. Ta je z uvažované dvojice látek přítomná pouze v molekule fenolu, a umožňuje tak jeho jednoznačné přiřazení.

Zajímavé je také pozorování jasně rozlišeného absorpčního pásu C—H valenční vibrace aromátu kolem 3000cm^{-1} . Ve spektrech reaktantu je přítomen také, překrývá se s ním však pás odpovídající C—H vibracím alkyly, —CH₃ skupiny v postranním řetězci.

Pomocí uvedených pozorování lze reaktant uvažované přeměny jednoznačně ztotožnit s anisolem a produkt s fenolem, jak odpovídá výše uvedené souhrnné rovnici.

10. Jak jsme uvedli v zadání, klíčovým krokem reakce je protonizace etherové skupiny, po níž následuje obnovení blízkého elektronového okolí atomu kyslíku a uvolnění produktů:



Označený reakční intermediát bychom mohli pojmenovat jako ion fenylmethyloxonia. Všimneme si, že obsahuje podstatné strukturní motivy charakteristické jak pro aromatický reaktant, tak pro produkt. Jeho odlišení od reakční směsi obou těchto látek tedy skutečně umožňuje až experiment s časovým rozlišením.

Otázka 1 – 1,5 bodu, 2 – 1 bod, 3 – 1,5 bod, 4 – 1,5 bodu, 5 – 0,75 bodu, 6 – 0,75 bodu, 7 – 1,25 bodu, 8 – 1 bod, 9 – 1,25 bodu, 10 – 1,5. Celkem 12 bodů.

Úloha č. 5: O kočkách a myších**(12 bodů)**

Autorka: Karolína Fárníková

1. Frekvenci kmitání známe a v základním stavu bude $n = 0$. To dosadíme do vzorečku pro harmonický oscilátor a vyjde nám hodnota ZPVE:

$$ZPVE = \hbar \omega \left(n + \frac{1}{2} \right) = \hbar \cdot 2\pi f \cdot \left(n + \frac{1}{2} \right) = 1,0546 \cdot 10^{-34} \cdot 2\pi \cdot 70 \cdot \left(0 + \frac{1}{2} \right) \\ = 2,319 \cdot 10^{-32} \text{ J}$$

2. Nejprve si spočítáme silovou konstantu „molekuly“ kočka–myš.

$$\omega = 2\pi f = \sqrt{\frac{k}{\mu}} \rightarrow k = (2\pi f)^2 \mu = (2\pi f)^2 \frac{m_K m_M}{m_K + m_M} = (2\pi \cdot 70)^2 \frac{5 \cdot 0,02}{5 + 0,02} \\ = 3853 \text{ N/m}$$

Tuto silovou konstantu využijeme pro výpočet frekvence kmitání „molekuly“ myš–myš.

$$2\pi f = \sqrt{\frac{k}{\mu}} \rightarrow f = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\frac{m_M m_M}{m_M + m_M}}} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\frac{m_M}{2}}} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{3853}{\frac{0,02}{2}}} \\ = 98,8 \text{ Hz}$$

Frekvence pro vibraci „molekuly“ myš–myš je vyšší než pro kočka–myš, můžeme tedy usoudit, že s nižší redukovanou hmotností se zvyšuje frekvence kmitání, tudíž kmitání reálných molekul bude mít několikanásobně vyšší frekvenci.

3. Pro výpočet pomocí modelu částice v krabici (1) potřebujeme několik parametrů. Velikost hrany krabice L je $12,44 \cdot 10^{-10} \text{ m}$, m_e je hmotnost elektronu, h Planckova konstanta a n_i je hlavní kvantové číslo. V 3D se pracuje s třemi nezávislými kvantovými čísly, pro výpočet energie třetího excitovaného stavu je potřeba spočítat čtvrtou nejnižší kombinaci $n_x^2 + n_y^2 + n_z^2$, což je (1,1,3). Základní stav má kombinaci hlavních kvantových čísel (1,1,1). Pro zjištění barvy laseru, která by tento přechod umožňovala, musíme spočítat rozdíl energií třetího excitovaného stavu a základního stavu, přičemž energie se dá spočítat pomocí vlnové délky záření (2).

$$(1) E_i = \frac{h^2}{8L^3 m_e} (n_x^2 + n_y^2 + n_z^2)$$

$$(2) E_{0 \rightarrow 3} = E_3 - E_0 = \frac{h^2}{8L^2 m_e} [(n_{3,x}^2 + n_{3,y}^2 + n_{3,z}^2) - (n_{0,x}^2 + n_{0,y}^2 + n_{0,z}^2)] \\ = \frac{hc}{\lambda} \lambda =$$

$$\frac{8L^2 m_e c}{h \left[(n_{3,x}^2 + n_{3,y}^2 + n_{3,z}^2) - (n_{0,x}^2 + n_{0,y}^2 + n_{0,z}^2) \right]} = \frac{8 \cdot (12,44 \cdot 10^{-10})^2 \cdot 9,109 \cdot 10^{-31} \cdot 2,999 \cdot 10^8}{6,626 \cdot 10^{-34} (11-3)} = 638 \text{ nm}$$

Vlnová délka vyšla 638 nm, což odpovídá červené barvě.

4. Napišeme si Arrheniovy rovnice pro 20 °C (293 K) a 25 °C (298 K). Ty navzájem podělíme a vyjádříme si aktivační energii.

$$k = A e^{\frac{-E}{T_1 R}} = A e^{\frac{-E}{293 R}}$$

$$1,5k = A e^{\frac{-E}{T_1 R}} = A e^{\frac{-E}{298 R}}$$

$$\rightarrow \frac{1}{1,5} = \frac{2}{3} = e^{\frac{-E}{293 R} + \frac{E}{298 R}} = e^{\frac{E(293-298)}{R \cdot 293 \cdot 298}} \rightarrow E = \frac{\ln(\frac{2}{3}) \cdot R \cdot 293 \cdot 298}{293-298} = 58871 \text{ J/mol} = 58,9 \text{ kJ/mol}$$

Když už známe hodnotu aktivační bariéry, můžeme spočítat hmotnost syrového hovězího masa. To obsahuje zhruba 250 kcal/100 g (Kalorické Tabulky, hovězí maso průměr), což odpovídá 1046 kJ/100 g. Když podělíme naši aktivační energii energetickou hodnotou masa a vynásobíme 100, získáme potřebné množství masa na vylákání kočky z krabice.

$$\frac{58,9}{1046} \cdot 100 = 5,63 \text{ g}$$

Na překonání bariéry bude stačit pouze 5,63 g masa.

5. Nejprve si spočítáme srážkovou podmínku. K tomu potřebujeme znát poloměr myši (0,035 m) a poloměr kočky (0,175 m), z čehož si dopočítáme parametr σ_{AB} .

$$\sigma_{AB} = \pi(r_M + r_K)^2 = \pi(0,035 + 0,175)^2 = 0,1385 \text{ m}^2$$

Dále si musíme převést aktivační energii z kcal/mol na J/mol, kdy 11,95 kcal/mol se rovná 49999 J/mol. Poslední neznámou ve vzorečku je redukováná hmotnost.

$$\mu_{AB} = \frac{m_K m_M}{m_K + m_M} = \frac{5 \cdot 0,02}{5 + 0,02} = 0,0199 \text{ kg}$$

Nyní už můžeme dosadit do vzorce pro výpočet rychlostní konstanty.

$$k = N_A \sigma_{AB} \sqrt{\frac{8k_B T}{\pi \mu_{AB}}} e^{\frac{-E_a}{RT}}$$

$$= 6,022 \cdot 10^{23} \cdot 0,1385 \cdot \sqrt{\frac{8 \cdot 1,381 \cdot 10^{-23} \cdot 283}{\pi \cdot 0,0199}} e^{\frac{-49999}{8,314 \cdot 283}}$$

$$= 34821 \text{ m}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

6. Ve Wienově posunovacím zákoně se vyskytuje vlnová délka, která je vyzařována v nejvyšší intenzitě, v našem případě se jedná o zelenožlutou barvu, která má zhruba 570 nm, a Wienova konstanta. Kromě toho se tam nachází i termodynamická teplota, kterou jsme schopni vyjádřit a spočítat.

$$\lambda_{max} = \frac{b}{T} \rightarrow T = \frac{b}{\lambda_{max}} = \frac{2,898 \cdot 10^{-3}}{570 \cdot 10^{-9}} = 5084K$$

*Otázka 1 – 2 body, 2 – 2 body, 3 – 2 body, 4 – 2 body, 5 – 2 body, 6 – 2 body.
Celkem 12 bodů.*

Zajíček chemik

