



Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 17 (2018/2019)

Série 4

Termín pro odeslání řešení 4. série:

6. 5. 2019

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

Anketa

Milí řešitelé, jsme rádi, že se účastníte KSICHTu. Snažíme se, aby vám řešení úloh nepřineslo jen pochvalu vyučujícího chemie, protože jste řešili úlohy zrovna z jeho předmětu, ale aby vám seminář přinášel co nejvíce znalostí, možností k zamyšlení a snad i trochu zábavy. Potřebujeme proto znát váš názor. Byli bychom velmi rádi, kdybyste si našli chvílku na zodpovězení několika málo otázek¹. Předem vám děkujeme za pomoc a přejeme vám hodně úspěchů nejen při řešení úloh KSICHTu.

Závěrečné soustředění KSICHTu

Od 16. do 21. června se v Praze na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy uskuteční soustředění KSICHTu. Na programu budou přednášky z různých oblastí chemie a práce v laboratoři. Laboratorní úlohy se budeme snažit sestavit tak, aby si na své přišel jak začátečník, tak i zkušený chemik. Samozřejmě nebudou chybět ani hry na odreagování. Ubytování a strava budou hrazeny. Máme kapacitu pro 30 účastníků, pokud se vás přihlásí víc, bude rozhodovat počet bodů po čtvrté sérii. Máte-li zájem, neváhejte se přihlásit² bez ohledu na to, jak si ve výsledkové listině stojíte, nejpozději do 13. 5. Podrobnosti o soustředění zveřejníme na odkazované stránce v květnu, kdy vás rovněž budeme informovat e-mailem.

¹ <http://ksicht.natur.cuni.cz/anketa>

² <http://ksicht.natur.cuni.cz/akce-ksichtu>

Úvodníček

„Milé řešitelky, milí řešitelé,“

pravil jako jeden muž (a žena) nastoupený kolektiv autorů a rozhlédl se po zaplněné třídě. „Usaďte se prosím pohodlně ve svých lavicích, vytáhněte si povolené zdroje informací, k tomu i něco k pití a především si zkontrolujte, že jste podepsaní na všech stranách řešení. Co nevidět totiž začne letošní závěrečný test z kšichtologie.“ Mezi řešiteli zesílil nezřetelný šum útržků hovorů a šustění papírů, který po chvíli přerušil Pavel Řezanka: „Jistě jste všichni během roku bedlivě studovali náš seriál a tak vám několik prostinkých příkladů na spektroskopické metody nebude činit žádný problém.“ Chvilí se odmlčel, aby dal prostor projevům zoufalství vycházejícím především ze zadních lavic a poté začal diktovat zadání. Hned po něm se ujal slova Martin Balouch. Tedy, jeho znělé zvolání „A dopr**le!“ sice zprvu vzbudilo mezi soustředěnými řešiteli ve ztichlé učebně záchvěv bujarého veselí. Po chvíli se ale vyjasnilo, že se jedná o začátek další úlohy a že k smíchu to nakonec asi příliš nebude, neboť se jedná o úlohu z fyzikální chemie. Jisté zadostiučinění pro humanitněji zaměřené řešitele naštěstí přišlo hned vzápětí. Se svou úlohou se totiž dostavil i oblíbený hostující autor z Cambridge, Adam Práda. Během jeho přednesu sice došlo k politováníhodnému incidentu, kdy ve zvláště vypjaté chvíli několik studentek pod vlivem Adamovy *upper received pronunciation* upadlo do hypnotického tranzu a zapomnělo, kdo a kde jsou, kolega Balouch ale naštěstí bryskně zasáhl a pomocí dobře mířeného, avšak nepublikovatelného zvolání je opět rychle přivedl do české reality. Na svou úlohu totiž, držíce svazek podezřele vyhlížejících větvíček, již netrpělivě čekali Štefan Malatínek s Pavlem Měrkou, jejichž zvláštně rozšířené zorničky bedlivě skenovaly veškeré dění ve třídě. Papíry se začaly rychle plnit zadáním a než se někteří pomalejší pořádně rozkoukali, už před nimi stál s poslední úlohou Adam Svítok, aby jim přednesl svou komplexní úlohu o čtvercích. Nebo to byla čtvercová úloha o komplexech? To nechám již na vašem vkusu. Nyní již máte všechny potřebné indicie k tomu, abyste zmíněné úlohy do určeného data vyřešili a odeslali nám je k závěrečnému vyhodnocení. Výsledky závěrečné zkoušky a informace k červnovému třídnímu výletu vám budou včas oznámeny na vývěsce u kabinetu chemie.

Za celý autorský kolektiv vám k tomu přeji mnoho zdaru a těším se zas brzy na viděnou,

Honza Havlík

Zadání úloh 4. série 17. ročníku KSICHTu

Úloha č. 1: Hena

Autor: Pavel Řezanka

(10 bodů)

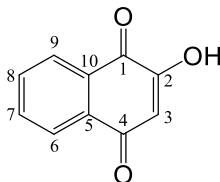
*Ke klisně z faraonových spřežení tě, moje láska, přirovnám.
Náušnice zdobí líc tvé, tvé hrdlo korále.
Zlaté náušnice uděláme ti se stříbrnými přívěsky!*

*Dokud král na svém lůžku hoduje, vůni vydává můj nard.
Svazkem myrhy je mi milý můj, když na mých prsou spočívá.
Trsem heny je mi milý můj na vinicích v En-gedi.*



Starý zákon, Šalomounova píseň písní, 1; 9-14

„Hena,“ zapřemýšlel Zajíček, „o té už jsem někde četl.“ I nelenil, zavřel Bibli a začal hledat, jaká látka je zodpovědná za barevnost heny. Netrvalo dlouho a našel strukturu látky **H**.



Obrázek 1. Struktura látky **H**

1. Pojmenujte látku **H** systematickým i triviálním názvem. Pokud nenajdete triviální český název, použijte anglický.

Zajíčka udivilo, že látka **H**, která byla poprvé připravena v roce 1870, byla pojmenována naftalinová kyselina.

2. Vysvětlete, proč byla látka **H** takto pojmenována, i když ve své struktuře nemá karboxylovou funkční skupinu.

Dále Zajíčka zaujalo použití heny. Mimo jiné našel, že ji lze použít místo opalovacího krému jako ochranu před slunečním zářením.

3. Vysvětlete, co se děje s látkou **H** po nanesení na kůži (tj. proč na ní drží a nesmyje se například vodou) a k čemu následně dochází po ozáření slunečním zářením.

Nejznámější použití heny je pro malování na různé části těla.³

³ Varování: Ačkoli je malování henou bezpečné, často se k ní přimíchává například *para*-fenyldiamin, který způsobuje tmavší odstín (tzv. černá hena). Tato látka může být silným alergenem a na kůži se pak mohou objevit puchýře.

4. Pro aplikaci heny se také někdy používá termín „tetování“. Je tento termín správný? Diskutujte.
5. V Evropě se malování henou rozšířilo na konci minulého století. Co/kdo a kdy toho byl/o příčinou?

6. Látka **H** také nalezla uplatnění v kriminalistice. K čemu se používá?

„No a teď bych mohl látku **H** z heny získat,“ pomyslel si Zajíček. A jak si pomyslel, tak také udělal.

Listy heny usušil, nadrtl a následně vytvořil jejich suspenzi ve vodě, kterou míchal několik hodin při 70 °C. Poté upravil pH suspenze na 7,5 hydrogenuhličitane sodným.

7. V jaké formě byla látka **H** po úpravě pH? Co by se stalo, kdyby před následujícími kroky nebylo pH upraveno?

Suspenze byla následně zfiltrována. Výsledný roztok byl okyselen a látka **H** byla extrahována do diethyletheru.

8. Proč bylo pH roztoku změněno na kyselé před extrakcí?

Po odpaření rozpouštědla byla látka **H** přečištěna sloupcovou chromatografií a následnou rekrystalizací z ledové kyseliny octové.

Pro ověření, zda Zajíček skutečně izoloval látku **H**, použil NMR (obrázky 2-5).

9. Přiřaďte signály v ^1H (**a** až **e**) a ^{13}C NMR (**A** až **I**) spektrech příslušným atomům. Výsledek zašlete jako tabulku. Vzor tabulky je uveden níže. Pokud na daný atom uhlíku není vázán atom vodíku, doplňte do tabulky znak pomlčky, viz tabulka 1. Nezapomeňte rovněž popsat i svůj myšlenkový postup. Za správně vyplněnou tabulku, ale bez odvození, nebude otázka hodnocena plným počtem bodů.

Tabulka 1. Přiřazení signálů z NMR spekter

Číslo atomu ⁴ ve struktuře látky H	Písmeno signálu v ^1H NMR spektru	Písmeno signálu v ^{13}C NMR spektru
1	—	
...		
10	—	

Doporučený postup řešení naleznete níže. Odpovědi na níže uvedené pokyny jsou rovněž bodovány.

⁴ Atom vodíku navázaný na atomu uhlíku je označený stejným číslem jako daný atom uhlíku. Řádek v tabulce by mohl například být „6 **a B**“, tj. na atomu s číslem 6 (viz obrázek 1) by byl navázaný atom vodíku, který je v ^1H NMR spektru (obrázek 2) označený písmenem **a** a samotný atom uhlíku by odpovídal signálu, který je v ^{13}C NMR (zde APT) spektru (obrázek 3) označen písmenem **B**.

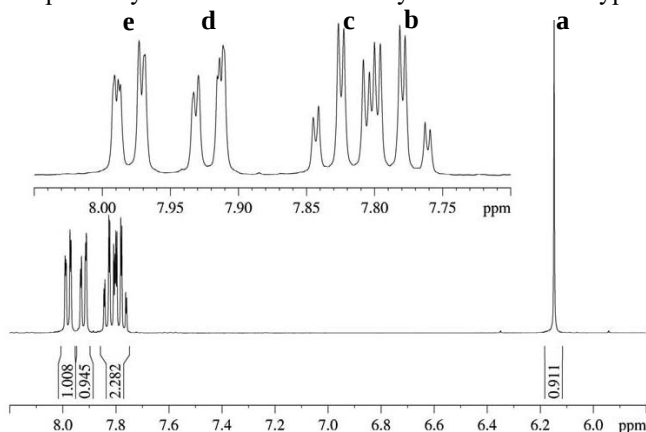
- a) V ^1H NMR spektru (obrázek 2) přiřaďte singlet označený písmenem **a** příslušnému číslu ve struktuře látky **H**.
- b) Na základě multiplicity⁵ v ^1H NMR spektru (obrázek 2) rozhodněte, kterým číslům atomů odpovídají dvojice signálů **b**, **c** a **d**, **e**.

Poznámka: V případě aromatického systému je ve spektru pozorovatelné štěpení i přes 4 vazby, tj. v pozici *meta*, které má však významně jinou hodnotu interakční konstanty.

- c) V ^{13}C NMR spektru (obrázek 3) identifikujte na základě chemických posunů signály náležící karbonylovým skupinám, tj. číslům atomů **1** a **4** a identifikujte skupiny signálů odpovídající buď CH skupinám, nebo kvartérním atomům uhlíku.
- d) Pomocí HSQC spektra⁶ (obrázek 4) přiřaďte příslušná písmena signálů odpovídající atomům vodíku signálům odpovídajícím atomům uhlíku, tj. vytvořte pět dvojic, přičemž každá dvojice bude obsahovat malé a velké písmeno.

Poznámka: Je výhodné použít například pravítko ke spuštění kolmice od příslušného signálu k tzv. krosniku, tj. konturovanému signálu v ploše grafu⁷.

- e) Pomocí HMBC spektra (obrázek 5) dokončete přiřazení jednotlivých signálů příslušným číslům atomů uvedeným v obrázku 1 a vyplňte tabulku.

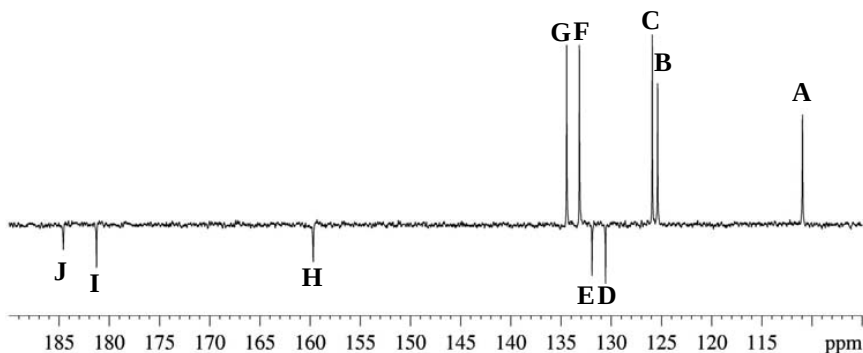


Obrázek 2. ^1H NMR spektrum látky **H** v DMSO- d_6 včetně výřezu v oblasti od 7,75 do 8 ppm; hodnoty pod jednotlivými signály odpovídají počtu atomů vodíku, tj. každý ze signálů **a**, **b**, **c**, **d**, **e** odpovídá jednomu atomu vodíku ve struktuře látky **H**.

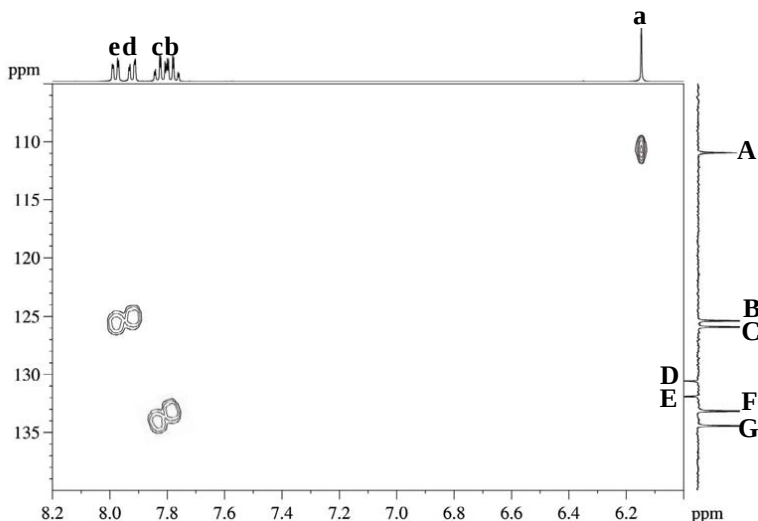
⁵ Viz 2. díl letošního seriálu o NMR.

⁶ Jeden z typů 2D NMR spektra. Více viz 3. díl letošního seriálu o NMR.

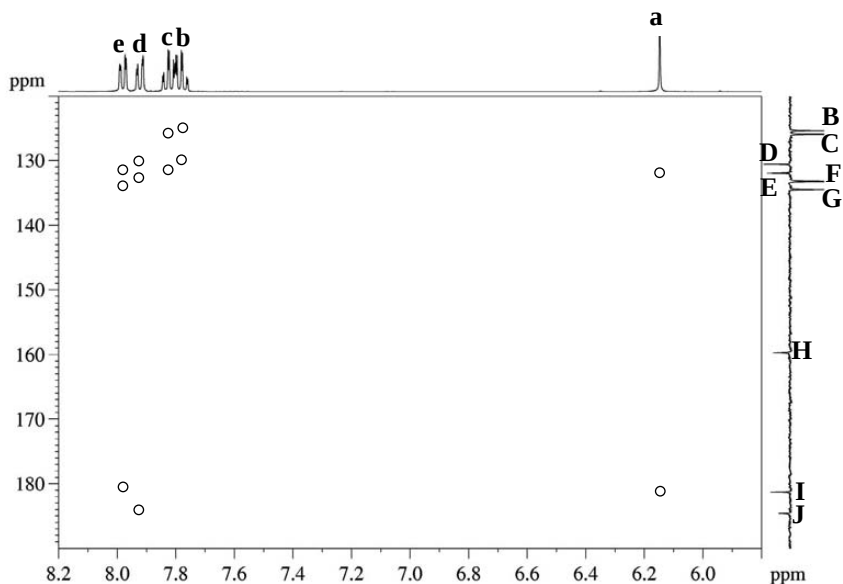
⁷ Viz obrázek 9b ve 3. dílu letošního seriálu o NMR



Obrázek 3. APT spektrum látky **H** v DMSO- d_6 ; APT spektrum je speciální případ ^{13}C NMR spektra, ve kterém jsou signály atomů uhlíku nesoucí lichý počet atomů vodíku (tj. CH a CH_3 skupiny) kladné (nad osou) a signály atomů uhlíku nesoucí sudý počet atomů vodíku (tj. kvartérní atom uhlíku a CH_2 skupina) záporné.



Obrázek 4. ^1H - ^{13}C HSQC spektrum látky **H** v DMSO- d_6 ; v tomto korelačním spektru odpovídají krosípky (konturové signály) v ploše grafu interakcím atomů uhlíku s přímo navázanými atomy vodíku.



Obrázek 5. ^1H - ^{13}C HMBC spektrum látky **H** v DMSO- d_6 ; v tomto korelačním spektru odpovídají krosníky (v zájmu přehlednosti byly upraveny a nahrazeny kroužky) v ploše grafu interakcím atomů uhlíku s atomy vodíku vzdálenými právě přes tři vazby.⁸

⁸ Tj. ve spektru bude například krosník pro systém **H**-C-C-**C**. Na tom, zda je mezi atomy uhlíku vazba jednoduchá nebo dvojná, nezáleží.

Úloha č. 2: Popcorn

(12 bodů)

Autor: Martin Balouch



„A do pr**le.“ Typický pach spáleniny a „píp“ mikrovlnky nastavené na 3 minuty mě probralo z letargie. Běžím k mikrovlnce ještě zachránit, co se dá. Otvírám dvířka, vyndám sáček a rychle ho otevřu. Velký černý spečený útvar vzdáleně připomínající, že ještě před několika sekundami se mohlo jednat o nadýchané škrobové „polštářky“, mě příliš nepřekvapil. Část nespálených popcornů mě lehce potěšila, ale to, že přes tu spoušť bude na dně sáčku ještě několik nevypuklých zrníček, mě zaujalo natolik, že jsem se rozhodl celému problému podívat na zoubek.

1. Dá se popcorn připravit z jakékoliv kukuřice? Svou odpověď stručně zdůvodněte.

Popcorn se prodává s různými příchutěmi (slaný, máslový, sýrový). Kukuřice samotná však chuť po sýru samozřejmě nemá.

2. Stručně popište, jakým způsobem se dodává popcornu příchut'.

K celému problému pukání popcornu v mikrovlnné troubě se dá postavit z pohledu chemické kinetiky. Nejjednodušší model má analogii v radioaktivním rozpadu: máme kukuřičné zrn (Z), které se kinetikou 1. řádu „rozpadá“ (mění) na popcorn (P). Tomuto ději přísluší rychlostní konstanta k_1 .

3. Napište rovnici reakce tohoto modelu.

4. Vypočítejte pomocí tohoto modelu, za jak dlouho vypuká 70 % kukuřičných zrn. Rychlostní konstantu uvažujte $1 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$.

Náš model zatím nedokáže popsat ono v úvodu zmíněné pálení popcornu. Tento nedostatek obratně vyřešíme zavedením následné reakce 1. řádu, při které nám z popcornu (P) vzniká spálený popcorn (S) s rychlostní konstantou k_2 . Vyjádření závislosti koncentrace meziproductu (P) na čase vyjadřuje rovnice (1),

$$N_P(t) = \frac{k_1 \cdot N_{Z0}}{k_2 - k_1} \cdot (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad (1)$$

kde N_P značí počet popcornů, N_{Z0} počet zrn na začátku a t čas, jak dlouho reakce běží.

V pytlíku, který podle údaje na obalu obsahoval 100 g kukuřice, jsem napočítal celkem 23 nevypuklých zrn a 145 nespálených vypuklých popcornů. Bohužel jsem nebyl schopen určit počet spálených popcornů. Jelikož se mi nechťelo počítat množství zrn v novém balení, a navíc jsem další balíček popcornu neměl, našel jsem si na internetu údaj: HTS je přibližně 350 g.

5. Vypočítejte počet zrn, které jsem spálil.

Nyní již můžeme dopočítat poslední neznámý parametr modelu.

6. Vypočítejte rychlostní konstantu reakce spalování popcornu k_2 .

Dostáváme se k vrcholu našeho modelu, a tudíž k jeho schopnosti optimalizovat výrobu popcornu.

7. Vypočítejte čas, za který bych měl podle sestaveného modelu získat maximální počet vypukavých a nespálených popcornů. Je toto nastavení (za předpokladu funkčnosti modelu) ideální? Diskutujte.

Poznámka: pokud jste nevypočetili k_2 , použijte $k_2 = 7 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

Nyní si vyzkoušíte aplikaci modelu na svou konkrétní mikrovlnou troubu.

Postup experimentu:

- 1) Sežňte alespoň 3 stejná balení popcornu.
- 2) Jeden balíček popcornu rozřízněte a spočítejte počet zrn v něm. Uvažujte, že i další dva balíčky budou mít stejný počet zrn.
- 3) „Spalte“ druhý balíček popcornu.

Upozornění: Pokus provádíte na vlastní riziko. Při dlouhém zahřívání může dojít k uhoření nebo zahoření papíru, nenechte troubu běžet bez dozoru. Sáček otvírejte opatrně, unikající pára je velmi horká. Autor úlohy ani organizátoři semináře neručí za případné újmy experimentátora a škody v domácnosti, jako například znehodnocení trouby spáleným olejem a kukuřicí.

- 4) Získejte ze spáleného balíčku potřebné informace.
 - 5) Vypočítejte rychlostní konstanty modelu a čas ideální pro získání maximálního množství nespálených popcornů.
 - 6) Ověřte na třetím balíčku popcornu, že model funguje. Stručně diskutujte svá zjištění, experimentální výsledky můžete porovnat s metodou, kterou pro dosažení ideálního vypukání doporučuje výrobce.
8. Uveďte všechny naměřené a vypočtené veličiny modelu. Bylo úpravou času přípravy dosaženo zlepšení? Bylo dosaženo ideálního stavu?

Sestavili jsme model, udělali jsme si popcorn a snad jsme i našli nejlepší podmínky jeho přípravy. Pokud se vám optimalizace nezdařila, všechno jste spálili a máte stále chuť na popcorn, pak možná přemýšlíte o nákupu hotového popcornu. To ale nemusí být úplně neekonomičtější řešení. 1,5 litru slaného popcornu v nejmenovaném kině v obchodním centru v Praze stojí 109 Kč.

9. Odhadněte v procentech marži obchodníka, který v kině prodává popcorn. Uveďte všechny příjmy a výdaje, se kterými počítáte a uveďte také zdroje těchto dat.

Ať už si na závěr úlohy dáte popcorn nebo jdete umýt mikrovlnou troubu od té spoušti, co jste napáchali, vraťme se ještě velmi krátce do fyzikální chemie.

10. Odvoďte rovnici (1).

Task 3: Cambridge admission interview

(14 points)

Author: Adam Práda

You are not sure why exactly, whether for fun or because of your ambitions, but you decided to apply to the Natural Sciences undergraduate course at the University of Cambridge. Now you are waiting outside of your interview room and thinking: “Oh god, what have I done.” Suddenly the door opens and you are invited to sit down at a desk, where two professors are already waiting for you.



Note: Parts of the question in square brackets are there to complete the story, please replace them with your answers to the examiners' questions to the best of your ability. **Answers to this question may be submitted in English, Czech or Slovak languages, but English is strongly encouraged.** Bearing in mind the geographical location of the author, who will be marking your answers, it would be incredibly helpful if you submitted your answers electronically. (Drawings can be done by hand and then scanned and inserted as figures into your document.)

Examiner 1: “Hello, how are you today?”

1. You: [answering in a culturally acceptable manner]

Examiner 1: “In your application you stated that you wish to pursue a degree in chemistry. Which other subjects do you intend to do in the first year of the Natural Sciences tripos?”

2. You: [easily answering, because you read through the website carefully and thought about this before]

Examiner 1: “Very well then. As you know, all scientists need a strong background in mathematics. Let's begin there. If you have a function, it is incredibly useful to be able to sketch its graph to understand its behaviour in different regimes. Sketch the following function:”

$$f(x) = \frac{1}{1 - e^{-a/x}}, x \in \mathcal{R}, a > 0$$

3. a) You: [sketching]

Examiner 1: “This function has three main regimes. Write down simpler functions that approximate this function in the three regimes and the conditions under which these approximations are valid.”

b) You: [struggling for a bit, but with a bit of help from the examiner finally arriving at the right answer]

Examiner: “Since we’re at it, let’s draw one more function. Here you go:”

$$g(x) = \ln \left[\left(\frac{\sin x}{x} \right)^2 \right], x \in \mathcal{R}$$

4. You: [drawing a wonderful sketch]

Examiner 1: [being impressed]

Examiner 2: “That sounds like enough maths for today. Shall we dig into chemistry now? Let’s start with something simple. Sketch the structures of the following compounds: 3-(2'-chlorocyclobutyl)butan-2-ol, 3-(3'-carbamoylcyclohexyl)-4-ethoxyhexa-5-ynoic acid, (*tert*-butyl)(5-methylhex-2-yn-4-yl)ether.”

5. You: [taking your time, but eventually drawing]

Examiner 2: “All these structures that you have drawn do not actually represent what the molecules look like, rather the connections between the atoms. Molecules are three-dimensional objects and it is important to think about them like that. What are the shapes of the following molecules? H₂O, CH₄, HNO₃, H₂SO₄, DMSO, CH₂=CH₂, (CH)₆. Is there any difference in the shape between CO₂, NO₂ and SO₂? If so, why?

6. You: [drawing shapes of the molecules (and naming the shapes as well, since your 3D drawing abilities are questionable) as well as carefully explaining the shapes of the dioxides]

Examiner 2: “Now that we know the beasts that we’re dealing with, let’s see, what they can do. Consider the reactions of propene with HBr and with Br₂. What are the products? Sketch the graph of the free energy on the reaction coordinate for this reaction. On your sketch, label the reactants, products and the intermediate and give the structure of the intermediates of both reactions.

7. You: [Some bits you know, some bits you guess and hope it goes well.]

Examiner 2: “If we instead react cyclohexene with HBr and Br₂, how many products do we expect in each case? What are their structures?”

8. You: [Dignity goes out of the window, but show must go on...]

Examiner 1: "Don't be mistaken, there is more to chemistry than drawing structures. Shall we look at some more physicsy problems? Consider a unimolecular single-step reaction of molecule A into molecule B in solution. How is equilibrium defined for a chemical reaction? Write down the expression for the equilibrium constant of this reaction.

9. You: [Could be worse.]

Examiner 1: "Now write down an expression for the reaction rate of both the forward and backward reactions. How is the equilibrium constant related to the rate constants?"

10. You: [Sweating, but eventually getting there.]

Examiner 1: "Since you already practised drawing reaction coordinates, why don't you draw one for this reaction as well. Assuming that the activation energy for the forward reaction stays the same, how is your drawing different, if the equilibrium favours A and if it favours B?"

11. You: [Copying your previous reaction coordinates with some alterations, trying not to make it too obvious.]

Examiner 2: "I am afraid that our time is up. Do you have any questions?"

12. You: [dead silent (but in your answers, send us a question that you would ask)]

Examiner 2: "In that case, it was very nice meeting you and you will hear from us about your results in about a month. Goodbye and have a safe trip home."

You: "Goodbye."

This task was inspired by experience of the author and his friends, but does not reflect faithfully a real admission process of the University of Cambridge.

Úloha č. 4: Alkaloidní No. 2**(10 bodů)**

Autoři: Štefan Malatínek, Pavel Měrka

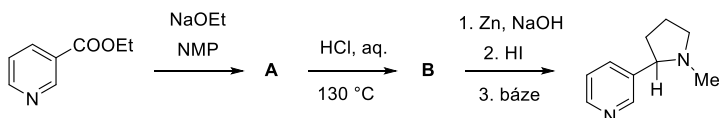


V minulé úloze jsme se seznámili s alkaloidy. Už víme, že se jedná o přírodní látky obsahující alespoň jeden atom dusíku, které mají více méně bazický charakter. Jsou biosyntetizovány v žijících organismech, a podle toho, z čeho jsou vytvářeny, je R. Hegnauer rozdělil do 4 skupin. Alkaloidy, které pocházejí z aminokyselin a mají atom dusíku obsažený v cyklu, se nazývají pravé. Alkaloidy, jejichž dusík je mimo cyklus, se označují jako protoalkaloidy. U pseudoalkaloidů dusík nepochází z aminokyselin. A do poslední skupiny patří všechny ostatní alkaloidy, které nemají známý původ. V této úloze se podíváme na pravé alkaloidy, konkrétně na ty, které jsou odvozeny od aminokyselin ornithinu.

1. Ornithin je neproteinogenní aminokyselina (tzn. není součástí proteinů), která pochází z jiné biogenní aminokyseliny. Napište názvy aminokyselin, ze kterých vzniká ornithin u živočichů a rostlin.
2. Napište nám příklad alespoň jednoho zástupce každé z prvních tří skupin, do kterých rozdělujeme alkaloidy podle Hegnauera.

Kromě jiných alkaloidů pochází z ornithinu i nikotin, jehož biosyntéza byla uvedena v minulé úloze. V té vystupuje nikotinová kyselina, která je syntetizována z kyseliny asparagové. V této úloze jej zkusíme syntetizovat. Chemická syntéza nikotinu vychází z esteru nikotinové kyseliny, který v prvním kroku podléhá Claisenově kondenzaci. Produkt **A** je pak hydrolyzován za vzniku produktu **B**.

3. Navrhněte meziprodukty **A** a **B** a nakreslete strukturu látky se zkratkou NMP.



Dalším zástupcem, který patří do rodiny alkaloidů odvozených od ornithinu, je kokain. Kokain je možné izolovat z listů *Erythroxylum coca*, které můžete vidět v úvodním obrázku. Ke kokainu se váže například tato zajímavá historka. Pan J. S. Pemberton smíchal extrakt z listů *E. coca* s kolovým sirupem (*Cola acuminata*, zdroj kofeinu) a výsledný produkt nazval Coca-Cola. Zajímavý fakt je také použití kokainu jako prvního lokálního anestetika. Aby to však fungovalo, je potřeba poměrně vysokých dávek kokainu, což ale vede k mnoha vedlejším účinkům (toxicita, návykovost, ...). Původně se takto kokain používal jako domněle neškodná náhrada morfinu, u kterého bylo nebezpečí vzniku závislosti známo

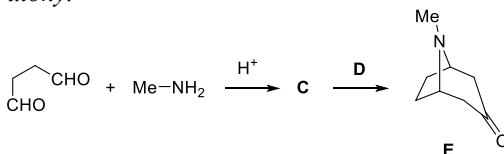
dříve. Proto bylo potřeba navrhnout látku, která by měla anestetické vlastnosti a nebyla návyková, resp. toxická.

- Vedle Coca-Coly existoval i jiný nápoj, který taktéž obsahoval kokain. Napište, který to byl.
- Vysvětlete pojem lokální anestetikum a stručně vysvětlete mechanismus jeho působení.
- Napište nám názvy alespoň dvou lokálních anestetik strukturně odvozených od kokainu. Nakreslete také jejich struktury a najděte, co mají společné, tzv. farmakofoř.

Pozn.: Jako farmakofoř se označuje soubor vlastností molekuly, které jsou nezbytné pro interakci s cílovým receptorem. Význam tohoto konceptu tkví ve skutečnosti, že jeden receptor je schopen vázat do stejného místa různé látky, které sdílejí určité vlastnosti (dokonce je možné vytvořit více farmakofořů pro jeden receptor). Jako soubor vlastností označujeme skupinu atomů, které jsou například schopné elektrostatické interakce, π - π interakce (stacking), nebo fungují jako akceptory či donory vodíkové vazby.

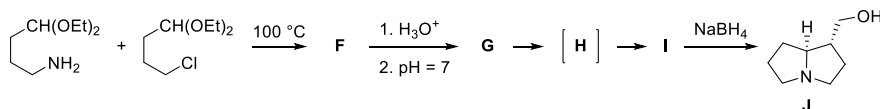
Z chemického hlediska kokain obsahuje tropanový skelet, podobně jako jiné alkaloidy, například (–)-hyoscyamin a (–)-skopolamin. Biosyntéza kokainu se podobá biosyntéze nikotinu, ovšem s *N*-methylpyrroliovým kationtem zde nereaguje nikotinová kyselina, ale dvě molekuly AcSCoA. Tropanový skelet je možné velmi elegantně syntetizovat pomocí (již známé) Mannichovy reakce.

- Navrhněte meziprodukt **C** a činidlo **D**. Napište také mechanismus obou kroků. *Pozn.: S tím, jak má vypadat mechanismus, jsme se seznámili v poslední otázce předchozího dílu úlohy.*



Další skupinou alkaloidů odvozených od ornithinu jsou pyrrolizidinové alkaloidy. Tyto alkaloidy byly izolovány z rostlin rodu *Senecio*. Pyrrolizidinový skelet je biosyntetizován z intermediátu homospermidinu, který vzniká z putrescinu. Putrescin je velice dobře známý svou charakteristickou „vůní“ a vzniká při procesu, podle kterého dostal jméno.

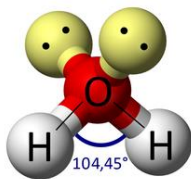
- Při kterém významném procesu vzniká putrescin?
- Nakreslete struktury meziproduktů **F** až **I** syntézy alkaloidu **J**.



Úloha č. 5: Zakomplexované čtverce

(11 bodů)

Autor: Adam Svítok



Neměli bychom soudit knihu podle obalu. Přesto si první názor na člověka vytváříme podle jeho vzhledu. A většinou si na vzhledu dáme více či méně záležet. Molekulám na vzhledu záleží ještě více. Zaujímají symetrické tvary jako je oktaedr nebo tetraedr. Některé dokonce preferují čtverec, tvar známý i malým dětem.

Vzhled lidí nemůžeme předpovědět z jejich jména. U molekul však vzhled můžeme poměrně dobře předpovídat použitím několika přístupů jako je teorie VSEPR, teorie krystalového pole a „chemická intuice“. Při určování tvaru molekul je ale nutná obezřetnost. Všechny nástroje jsou jen pomůckou, skutečný tvar molekuly je však výsledkem několika vlivů. Čtverec je známý geometrický tvar. Ale kolik molekul lze opravdu označit za čtvercové?

1. Od čeho je odvozena zkratka VSEPR?

Teorie VSEPR předpokládá u molekul tvar, který minimalizuje vzájemné odpuzování mezi elektrony ve vazbách, mezi elektrony ve vazbách a volnými elektronovými páry a mezi volnými elektronovými páry.

2. Dvojice vazba-vazba, vazba-volný elektronový pár a volný elektronový pár-volný elektronový pár seřaďte sestupně podle velikosti odpuzování podle teorie VSEPR.

3. a) Jaké možné tvary předpovídá teorie VSEPR pro čtyři substituenty (atomy či elektronové páry) kolem centrálního atomu?

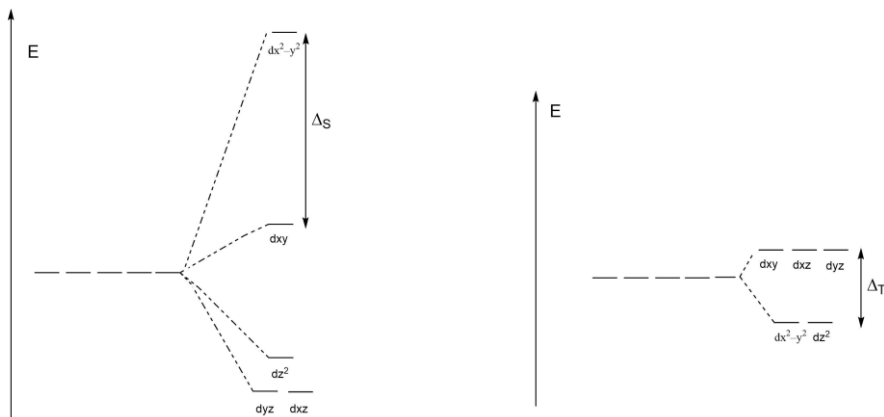
b) Přiřaďte tyto tvary běžným molekulám CH_4 , NH_3 , H_2O a HF .

Většinu čtvercově-planárních sloučenin v chemii představují komplexní sloučeniny d-prvků. Sloučeniny p-prvků upřednostňují strukturu tetraedru. Jak to již bývá, existují i výjimky.

4. Uveďte příklad čtvercově-planární molekuly obsahující pouze p-prvky.

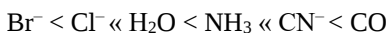
Čtvercově-planární tvar je typický pro komplexy d-prvků s konfigurací valenční vrstvy centrálního atomu nd^8 a koordinačním číslem centrálního atomu 4. Toto pozorování lze ozřejmit s pomocí teorie krystalového pole. Tato teorie popisuje komplexy d-prvků překvapivě dobře. A to i přesto, že koordinační vazbu s kovalentním charakterem považuje za zcela iontovou. Teorie považuje ligandy za bodové náboje, které různě interagují s orbitály centrálního atomu dle jejich polohy v prostoru. Interakci s těmito orbitály dochází ke štěpení původně degenerovaných hladin orbitalů na několik hladin o různé energii. Štěpení závisí na tvaru molekuly.

Na následujícím obrázku je uvedeno štěpení pro molekuly tvaru tetraedru a čtverce. Energie se porovnává s energií degenerovaných orbitalů v homogenním kulovém elektrickém poli:



Energetický rozdíl mezi hladinami orbitalů závisí na několika faktorech. Rozdíl hladin Δ_T v poli tetraedru je poměrně nízký, vždy nižší než energie párování elektronů (energie potřebná k umístění dvou elektronů s opačným spinem do jednoho orbitalu). Energetický rozdíl Δ_S mezi nejvyššími hladinami čtverce je vysoký, mnohem vyšší než energie párování elektronů.

Energetické rozdíly závisejí i na centrálním atomu. Velikost energetického rozdílu se ve skupinách periodické tabulky postupně zvyšuje směrem dolů. Významný vliv mají i přítomné ligandy. Výčet ligandů seřazený podle rostoucí schopnosti štěpit energetické hladiny se označuje jako spektrochemická řada. Zde je uvedena její část:



5. a) Do uvedeného schématu zakreslete zaplnění orbitalů osmi elektrony v poli tetraedru a čtverce.
- b) Vysvětlete, proč právě komplexy s konfigurací valenční vrstvy centrálního atomu nd^8 vykazují čtvercový tvar.

Poznámka: Konfigurace valenční vrstvy centrálního atomu nd^8 není nezbytná, aby komplex zaujal čtvercový tvar. Čtvercový tvar je běžný pro konfigurace nd^6 – nd^9 . V této úloze jsou ale zvoleny komplexy tak, aby pravidlo nd^8 platilo (s výjimkou úkolů 7 a 8).

6. Komplexy s konfigurací valenční vrstvy centrálního atomu nd^8 vykazují čtvercový tvar z důvodu elektronových vlivů. Jaký jiný efekt může vynutit čtvercový tvar?

Ne každý komplex s konfigurací valenční vrstvy centrálního atomu nd^8 je čtvercový. Typický atom s touto konfigurací je Ni^{II} . Díky rozdílnému počtu nespárovaných elektronů v krystalovém poli čtverce a tetraedru lze stanovit strukturu komplexu měřením magnetického momentu. Pro komplex $[Ni(CN)_4]^{2-}$ byl změřen magnetický moment $\mu = 0$ BM a pro komplex $[NiCl_4]^{2-}$ $\mu = 2,9$ BM (BM je Bohrov magneton).

7. Vypočítejte počet nespárovaných elektronů v obou komplexech pomocí vztahu $\mu = \sqrt{n(n+2)}$ BM. V této rovnici n představuje počet nespárovaných elektronů.
8. a) Na základě výsledku z předchozí úlohy a dosud uvedených informací určete, který z daných komplexů je čtvercový, který tetraedrický a proč.
b) Na základě dosud uvedených informací zdůvodněte, proč u komplexů Pd^{II} pro koordinační číslo 4 téměř není znám tetraedrický tvar na rozdíl od Ni^{II} .

Čtvercový tvar komplexů umožňuje jejich využití v medicíně či katalýze. Protože se nad a pod rovinou čtverce nachází volný prostor, ke kovu mají snadný přístup další ligandy. Při využití čtvercového komplexu je nutné dbát na existenci geometrických izomerů s různými fyzikálními i chemickými vlastnostmi. Strukturu čtvercových komplexů s různými ligandy nemůžeme jednoznačně určit z jejich sumárního vzorce. V případě čtvercových komplexů typu $[MA_2B_2]$ je možnost vzniku izomerů *cis* a *trans*.

9. a) Nakreslete prostorový vzorec *cis* a *trans* izomeru komplexu $[PtCl_2(NH_3)_2]$.
b) Jaký je medicínální význam *cis* izomeru tohoto komplexu a jaký je jeho triviální název?
10. Kolik geometrických izomerů lze očekávat u následujících komplexů: $[Ni(CN)_4]^{2-}$, $[Rh(PPh_3)_3Cl]$, $[FeCl_2(Ph_3AsO)_2]$, $[PtBrCl(NH_3)py]$?

Katalytické využití má např. komplex $[IrCl(CO)(PPh_3)_2]$ a jeho deriváty díky jejich schopnosti reverzibilně vázat vodík a kyslík.

11. Reverzibilně je vázán kyslík také v proteinu důležitém pro život mnoha organismů, v hemoglobinu. Je hem (bez navázaného kyslíku) čtvercový komplex? Pokud ne, vysvětlte proč.

Nadšený chemik charakterizoval derivát čtvercového komplexu $[IrCl(CO)(PPh_3)_2]$, který získal po izolaci ze směsi derivátů. Sledovaný derivát se lišil od daného komplexu substitucí na aromatických jádrech. Pomocí elementární analýzy určil následující složení: $w(C) = 53,78\%$, $w(H) = 4,41\%$, $w(Cl) = 3,69\%$ a $w(P) = 6,45\%$. ^{31}P NMR spektrum tohoto komplexu obsahovalo jen jeden pik, jehož chemický posun se od chemického posunu původního komplexu

$[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ lišil minimálně. Ve ^{13}C NMR spektru bylo nalezeno 6 píků. Z experimentu DEPT bylo zjištěno, že komplex neobsahuje CH_2 skupiny.

12. a) Elementární analýzou nebyl stanoven hmotnostní podíl Ir a O (který touto metodou stanovit nelze). S využitím známých údajů dopočítejte hmotnostní procenta těchto prvků v komplexu.

b) Vypočtete sumární vzorec zkoumaného derivátu.

13. Nakreslete strukturu zkoumaného derivátu včetně správného prostorového rozložení ligandů kolem centrálního atomu.

14. Jaký je oxidační stav atomu Ir v tomto komplexu? Jaký je obecně nejvyšší pozorovaný oxidační stav atomu Ir?

Nadšený chemik prezentoval svůj komplex jako svůj první čtvercově-planární komplex, dokud se lépe nezamyslel nad jeho tvarem.

15. Komplex $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ a jeho deriváty jsou běžně označovány za čtvercově-planární. Má komplex $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ tvar čtverce? Je planární?

Řešení úloh 3. série 17. ročníku KSICHTu

Task 1: Chemists Know

(11 points)

Authors: Štefan Malatínek and Štefan Stanko

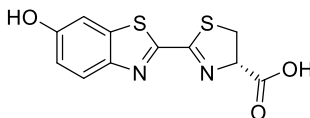
1. Snow is composed of many crystals of ice. When passing through an ice crystal, the light becomes scattered (changes its direction). Since this happens many times in many different directions, the original direction of the incoming light is lost. The scattering is elastic, so the wavelength of the light is not changed. The outgoing light contains all the frequencies of the incoming white light, which means that it is white as well.
2. The resolution of an optical microscope is limited by the physics of diffraction, and any features on a length scale below the wavelength of light are difficult to resolve.

Bonus 1: The expression shows the Hamiltonian operator for harmonic oscillator acting on a wave function. It is equal to $E\Psi$ and this relation is called the Schrödinger equation.

3. Saccharin, which is used as an artificial sweetener in food industry.

Bonus 2: Glove box.

4. Pressure and temperature affect the phase in which water exists. The transition from liquid to gas is called evaporation; the transition from a gas to a liquid is called condensation. A supercritical fluid is a substance above its critical pressure and temperature.
5. The purpose of glowing of fireflies is mate selection. The main responsible compound is firefly luciferin.



6. The Avogadro constant defines the number of particles in one mole of a material. Previously, one mole of a substance was an amount containing the same number of elementary entities as there are atoms in 0.012 kg of ^{12}C . The new definition fixes the numerical value of the Avogadro constant, and one mole of a substance is equal to exactly $6.02214076 \cdot 10^{-23}$ elementary entities. The motivation behind the redefinition is to make the elementary constants independent of each other and to define units only in relation to those constants.

Bonus 3: The girl is drawing the Fourier Transform.

7. The symbol α defines the orientation of the group on C1 (down in Haworth projection).

D labels the orientation of a group on the C5 carbon in Fisher projection.

Pyranoside means that the framework is derived from the structure of the organic compound pyran.

Bonus 4: Scanning tunnelling microscopy (just three people have answered correctly).

8. $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$.

9. The Pauli Exclusion Principle states that two fermions within one quantum system cannot have the same set of quantum numbers – they must differ at least in one quantum number.

10. Ozone, O_3 , is a gas found in its highest concentration in the ozone layer of the stratosphere. In nature it is formed from atmospheric oxygen, O_2 , by the action of UV light and electrical discharges. The ozone layer is important because it absorbs UV light, which is harmful to many organisms including humans.

11. A sigma bond is formed as a result of a head-on overlap of orbitals with the highest electron density on the direct line between nuclei whereas a pi bond is formed when orbitals overlap side-on.

Bonus 5: It is a Molecular Orbital diagram. Bond order is calculated as follows:

$$\text{B.O.} = \frac{(\text{number of bonding electrons} - \text{number of antibonding electrons})}{2}$$

Hence from the MO diagram in the video:

$$\text{B.O.} = \frac{6 - 2}{2} = 2$$

12. If the concentration, pressure, temperature, composition or volume of a system in equilibrium is changed, the equilibrium of the system will shift to counteract the change.

Bonus 6: Protein.

13. NMR (nuclear magnetic resonance) spectrometer.

Bonus 7: There are two important gases in the NMR machine which play important role: helium and nitrogen. Helium gases is used to cool the electromagnet, which is kept in the superconducting state. A strong enough magnetic field can only be generated by high electric currents in superconductors, which are superconductive only at very low temperatures.

Nitrogen helps to keep helium in the liquid form as long as possible, because helium is too expensive. For more information check the second part of this year's serial.

14. Crystallization is a process where:

- i. a desired compound, less soluble at a low temperature, will precipitate from a solution of (several) compounds after cooling
- ii. a compound, that will precipitate from a solution upon slow evaporation of the solvent at room temperature – this process may take several days or weeks.

Column chromatography is a method for separation of compounds from mixtures by their different partitioning between the mobile and the stationary phase. Crystallization is a much easier and faster process in a practical manner of speaking.

15. At dawn and twilight, sunlight hits the atmosphere at a large angle making its optical path in the air longer. From the Rayleigh law, shorter wavelengths (blue light) are scattered more than longer wavelengths (red light). The longer the light travels through air, the more visible this effect becomes.

16. Thin-layer chromatography.

17. Any reasonable answer was marked as correct.

Bonus 8: The speed of sound and consequently the frequency of sound is higher in He than in air due to the lower density of He. To achieve a deeper voice (lower pitch), a compound with higher density than that of air has to be used, for example SF₆.

Question 1 – 1.5 pt, 2 – 0.6 pt, 3 – 0.3 pt, 4 – 0.6 pt, 5 – 0.6 pt, 6 – 0.6 pt, 7 – 1.0 pt, 8 – 0.1 pt, 9 – 0.3 pt, 10 – 1.0 pt, 11 – 0.3 pt, 12 – 0.3 pt, 13 – 0.3 pt, 14 – 0.9 pt, 15 – 0.6 pt, 16 – 0.2 pt, and 17 – 1.8 pt. 11 points in total.

Úloha č 2. Nemrznúca zmes a jed v jednom**(10 bodů)**

Autor: Matúš Drexler

Poznámka: Molalita sa niekedy označuje písmenom b alebo $\underline{m}$. V tomto riešení budem používať $\underline{m}$.

$$1. \text{ NaCl} = \text{A}$$

$$M(\text{A}) = 58,44 \text{ g/mol}$$

$$\rho = 1,205 \text{ g/cm}^3$$

$$m(\text{A}) = 15,2159 \text{ g}$$

$$V = 100 \text{ ml}$$

$$c(\text{A}) = \frac{m}{V \cdot M} = 2,604 \frac{\text{mol}}{\text{dm}^3}$$

$$w(\text{A}) = \frac{m(\text{A})}{\rho \cdot V} = 0,1263$$

$$\underline{m}(\text{A}) = \frac{m(\text{A})}{M(\text{A}) \cdot (\rho \cdot V - m(\text{A}))} = 2,473 \frac{\text{mol}}{\text{kg}}$$

$$c(\text{Na}^+) = c(\text{Cl}^-) = c(\text{A})$$

$$2. \text{ } 273,15 \text{ K a } 373,15 \text{ K}$$

3. Cesty solíme, aby sme znížili teplotu mrznutia/topenia vody, a tým zabránili ich namŕznaniu. Táto metóda je účinná len v obmedzenom teplotnom rozsahu.

4. Koligatívne vlastnosti, (kryoskopia a ebulioskopia).

5. K_e – ebulioskopická konštanta

K_k – kryoskopická konštanta

$$K_k = \frac{R \cdot T_{(\text{nbv})}^2 \cdot M}{\Delta H_{(\text{tuhnutia})}} \quad (\text{všetky údaje vo vzorci sú pre čisté rozpúšťadlo})$$

$$K_e = \frac{R \cdot T_{(\text{nbv})}^2 \cdot M}{\Delta H_{(\text{vyp})}} \quad (\text{všetky údaje vo vzorci sú pre čisté rozpúšťadlo})$$

$$\Delta T_{\text{var}} = K_e \cdot \underline{m} \cdot i$$

$$\Delta T_{\text{topenia}} = K_k \cdot \underline{m} \cdot i$$

$$[T] = \text{K}$$

$$[M] = \text{kg/mol}$$

$$[R] = \text{J/(K} \cdot \text{mol)}$$

$$[\Delta H_{\text{tuh}}] = \text{J/mol}$$

$$[\Delta H_{\text{vyp}}] = \text{J/mol}$$

$$[\underline{m}] = \text{mol/kg}$$

6. Tieto vlastnosti sú obmedzené na neprchavé (preklad: netěkavé) látky.

7. NaCl – A, H₂O – B

$$M(B) = 0,018 \text{ kg/mol}$$

$$R = 8,3145 \text{ J/(K}\cdot\text{mol)}$$

$$T_{\text{nbv}} = 373,15 \text{ K}$$

$$T_{\text{nbt}} = 273,15 \text{ K}$$

$$\Delta H_{\text{tuh}} = 334\,000 \text{ J}\cdot\text{kg} \cdot (-M(B)) \Rightarrow 6012 \text{ J/mol}$$

$$\Delta H_{\text{vyp}} = 40\,660,4 \text{ J/mol}$$

$$K_k = 1,857 \text{ K}\cdot\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$K_e = 0,513 \text{ K}\cdot\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$i = 2$$

$$\Delta T_{\text{top}} = K_k \cdot \underline{m} \cdot 2 = 9,19 \text{ K} \Rightarrow -9,19 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$\Delta T_{\text{var}} = K_e \cdot \underline{m} \cdot 2 = 2,53 \text{ K} \Rightarrow 102,53 \text{ }^\circ\text{C}$$

8. Osmotický tlak. Tlak na stenu pletív a tkanív je *Turgor*. Osmotický tlak je tlak, ktorý je potrebný na zastavenie toku rozpúšťadla zo zriedenejšej časti roztoku do roztoku koncentrovanejšieho oddeleného polopriepustnou membránou (napríklad bunečnou stenou). Bunka musí vydržať tlak vody, ktorá sa snaží dostať do cytosolu. V destilovanej vode bunka praskne.

9. Koligatívne vlastnosti nezávisia na type látky, ale len na počte (jej) častíc v roztoku (s ohľadom na disociácie). To sa dalo využiť na meranie ich molárnych hmotností.

10. Osmotický tlak sa využíva pri odsol'ovaní (znižovaní koncentrácií rozpustených solí a častíc) v reverznej osmóze, kde vodu tlačíme proti jej osmotickému tlaku cez polopriepustnú membránu. Po prekročení tlaku, ktorý je rovný tlaku osmotickému, budeme na opačnej strane membrány pozorovať priesak vody ochudobnenej o soľ – pitnej vody.

11. $\pi = i \cdot c \cdot R \cdot T$ (analogia ku $p \cdot V = n \cdot R \cdot T$), tento vzťah sa taktiež nazýva van't Hoffova rovnica

π – osmotický tlak

i – počet častíc na ktoré daná látka disociuje (taktiež známy ako van't Hoffov koeficient)

c – koncentrácia danej látky v jednotke mol/m³

R – molárna plynová konštanta

T – termodynamická teplota

12. Izotonický roztok je roztok s rovnakým osmotickým tlakom, aký má krvná plazma.

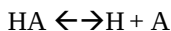
$$R = 8,3145 \text{ J/(K}\cdot\text{mol)}$$

$$T = 310,15 \text{ K}$$

$$c(\text{NaCl}) = 155 \text{ mol/m}^3$$

$$\pi = 2 \cdot c(\text{NaCl}) \cdot R \cdot T = 799,4 \text{ kPa}$$

13. Ako prvé je nutné si vypočítať množstvo osmoticky aktívnych častíc v roztoku (pre jednoduchosť budeme označovať H^+ ako H a A^- ako A).



Pričom platí:

$$K_a = \frac{[\text{H}] \cdot [\text{A}]}{[\text{HA}]} = 10^{-4.765}$$

$$c(\text{HA}) = [\text{HA}] + [\text{A}] = 0,100 \text{ mol/dm}^3$$

a pre vysokú koncentráciu platí nábojová bilancia

$$[\text{H}] = [\text{A}]$$

Dostávame vzťah:

$$K_a = \frac{[\text{A}]^2}{c(\text{HA}) - [\text{A}]}$$

Toto je kvadratická rovnica pre $[\text{A}]$, ktorej iba jeden koreň má fyzikálny zmysel. Riešením dostávame rovnovážne koncentrácie všetkých troch možných foriem látky, ktorých súčet tvorí koncentráciu osmoticky aktívnych častíc.

$$[\text{A}] = [\text{H}] = 0,0013156 \text{ mol/dm}^3 \Rightarrow [\text{HA}] = c(\text{HA}) - [\text{A}] = 0,0986844 \text{ mol/dm}^3$$

$$\sum c(\text{aktívnych častíc}) = [\text{A}] + [\text{H}] + [\text{HA}] = 101,3156 \text{ mol/m}^3$$

$$T = 295,15 \text{ K}$$

$$R = 8,3145 \text{ J/(K}\cdot\text{mol)}$$

Pre výpočet osmotického tlaku sa teraz ponúka, ako najvýhodnejší postup, využiť vzorec.

$$\pi = R \cdot T \cdot \sum c(\text{aktívnych častíc}) = 248\,630,98 \text{ Pa (pozor na jednotky } [c] = \text{mol/m}^3)$$

$$p = \pi / 100000 = 2,4863 \text{ bar}$$

$$p = \pi / 101325 = 2,4538 \text{ atm}$$

$$p = \pi \cdot 760 / 101325 = 1864,88 \text{ Torr}$$

Správne tlak namerala skupina B.

14.

$R = 8,3145 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$	$T = 37 \text{ }^{\circ}\text{C} = 310,15 \text{ K}$
$m(\text{A}) = 0,357 \text{ 006 kg}$	$V(\text{celkové}) = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
$\pi = 10 \text{ 314 968,7 Pa}$	$\rho(\text{A, pri } c(\text{A})) = 1 \text{ 160 kg}\cdot\text{m}^{-3}$
$\Delta H_{\text{tuh}}(\text{H}_2\text{O}) = 6,012 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta H_{\text{vyp}}(\text{H}_2\text{O}) = 40,6664 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$T_{\text{nbv}} = 373,15 \text{ K}$	$T_{\text{nbt}} = 273,15 \text{ K}$
$M(\text{H}_2\text{O}) = 0,018 \text{ kg/mol}$	

$$\pi = i \cdot c \cdot R \cdot T = i \cdot \frac{m(\text{A})}{M(\text{A}) \cdot V} \cdot R \cdot T \Rightarrow M(\text{A}) = i \cdot \frac{m(\text{A})}{\pi \cdot V} \cdot R \cdot T$$

Súbežne platí, že: $M(\text{A}) = M(\text{Y}) + y \cdot M(\text{Br})$ $y = \text{oxidačný stav Y,}$
 lebo YBr_y

Medzi i a y existuje vzťah:

	i	y
YBr_y	1 (nedisociujúca látka)	nevieme
YBr	2 (disociujúca látka)	1
YBr_2	3 (disociujúca látka)	2
YBr_3	4 (disociujúca látka)	3

Po vyjadrení $M(\text{Y})$ a dosadením za $M(\text{A})$ dostávame

$$M(\text{Y}) = i \cdot \frac{m(\text{A})}{\pi \cdot V} \cdot R \cdot T - y \cdot M(\text{Br})$$

A skúšam teraz pre jednotlivé možnosti/riadky tabuľky (napr $i = 2$ a $y = 1$), pre $i = 1$ úloha nemá fyzikálne riešenie.

$M(\text{Y}) = 0,03909 \text{ kg/mol} \Rightarrow \text{Y} = \text{K (draslík)}$ a $M(\text{A}) = 0,119 \text{ kg/mol}$

$$c(\text{A}) = \frac{m(\text{A})}{V(\text{celkové}) \cdot M(\text{A})} = 2000 \frac{\text{mol}}{\text{m}^3}$$

$$m(\text{celkové}) = V(\text{celk}) \cdot \rho(\text{A, pri } c(\text{A})) = 1,74 \text{ kg}$$

$$m(\text{vody}) = m(\text{celkové}) - m(\text{A}) = 1,383 \text{ kg}$$

$$\underline{m(\text{A})} = \frac{m(\text{A})}{M(\text{A}) \cdot m(\text{vody})} = 2,169 \frac{\text{mol}}{\text{kg}}$$

$$K_k = \frac{R \cdot T_{(\text{nbt})}^2 \cdot M}{\Delta H_{(\text{tuhnutia})}} = 1,857 \text{ K}\cdot\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1} \quad K_e = \frac{R \cdot T_{(\text{nbv})}^2 \cdot M}{\Delta H_{(\text{vyp})}} = 0,515 \text{ K}\cdot\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta T_{\text{top}} = K_k \cdot \underline{m} \cdot 2 = 8,06 \text{ K}$$

$$\Delta T_{\text{var}} = K_e \cdot \underline{m} \cdot 2 = 2,23 \text{ K}$$

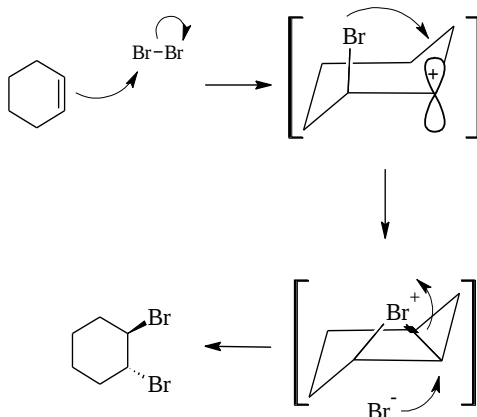
$$w = \frac{m(\text{A})}{m(\text{celkové})} = 0,205$$

Otázka 1 – 0,67 bodu, 2 – 0,22 bodu, 3 – 0,22 bodu, 4 – 0,22 bodu, 5 – 0,67 bodu, 6 – 0,22 bodu, 7 – 0,89 bodu, 8 – 0,67 bodu, 9 – 0,22 bodu, 10 – 0,44 bodu, 11 – 0,44 bodu, 12 – 0,67 bodu, 13 – 1,78 bodu a 14 – 2,67 bodu.

Úloha č. 3: Týden v organické laboratoři**(9 bodů)**

Autorka: Zuzana Osifová

1. Po přidání tmavě červeného roztoku bromu k nenasycenému uhlovodíku dochází k jeho bromaci. Jelikož jsou bromované deriváty cyklohexenu bezbarvé látky, nebude se vzorek obarvovat. Reakce je vysvětlena níže včetně mechanismu. Ke značení mechanismů se v organické chemii používá systém zahnutých šipek, kdy šipka ukazuje směr toku elektronů.

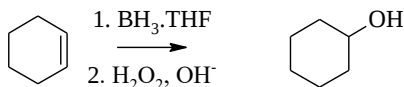
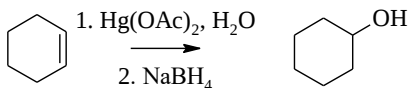


Nejprve dochází k posunu elektronů z dvojné vazby na polarizovaný atom bromu v molekule Br_2 . Tvoří se vazba C-Br a odstupuje bromidový anion. Jelikož je teď jeden uhlík pouze trojvazný (přišel o „jednu vazbu“ rozpadem té dvojné, ale žádnou novou nevytvořil), ponese nyní kladný náboj – vytváří se tedy karbokation. Karbokation se však okamžitě přesmykuje na bromoniový ion znázorněný ve schématu. Následně ho atakuje nukleofilní bromidový anion a dochází ke vzniku dibromovaného uhlovodíku. Všimněte si ale, že se bromidový anion může k molekule navázat pouze z jedné (spodní) strany, protože ta druhá (horní) je stíněna objemným bromoniovým iontem. V takovémto případě vždy získáte *trans*-produkt.

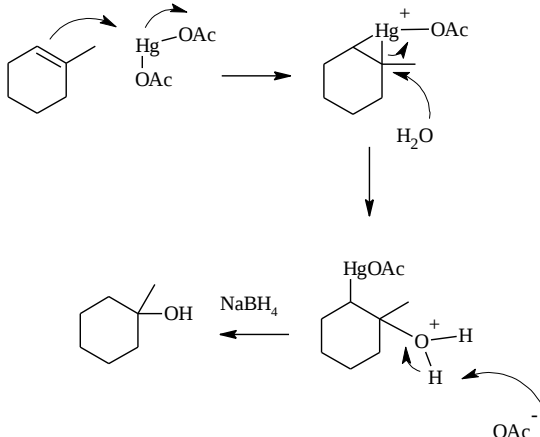
V případě alkanu se za běžných podmínek nestane nic. Bromace nasycených uhlovodíků je možná radikálovým mechanismem a lze ji vyvolat například třepáním zkumavkou u zdroje jasného světla (zářivka v digestoři).

2. Probíhá elektrofilní adice bromu na násobnou vazbu.

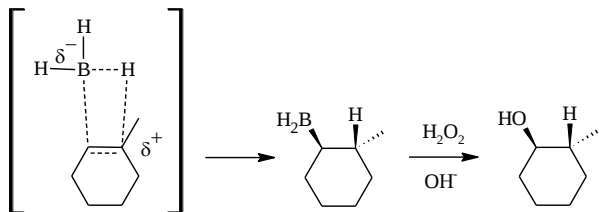
3. Reakční schémata hydratace jsou obě dvoukroková.



4. V prvním kroku je reakce velice podobná tvorbě halogenhydrinu. Vytváří se merkuriniový kation, který je následně štěpen vodou. Nukleofilní atak vody probíhá na více substituované vazbě C-Hg. Následná redukce tetrahydridboritanem sodným probíhá nejspíše radikálovým mechanismem.

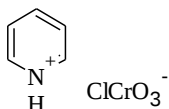


Při hydroboraci se nejprve vytváří komplex mezi boranem a alkenem. Tvorba tohoto komplexu je elektronově a stericky specifická. Atom boru se koordinuje k méně substituovanému uhlíku, protože pak se může vytvořit parciální kladný náboj na více substituovaném atomu uhlíku. Parciální náboj je stabilizován obdobně jako v karbokationtech. Navíc pak nedochází ke sterické repulzi mezi borem a methylovým uhlíkem. Z uvedeného schématu je zřejmé, že vzniká trans-produkt.



5. Regioselektivitu této reakce popisuje Markovnikovovo pravidlo

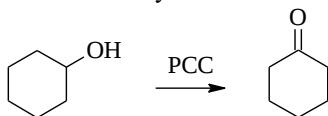
6. PCC je zkratka pro **Pyridinium ChloroChromát**



7. Poprvé bylo připraveno přidáním pyridinu do studeného roztoku oxidu chromového v kyselině chlorovodíkové. Jednalo se o nehodu.

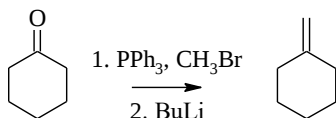
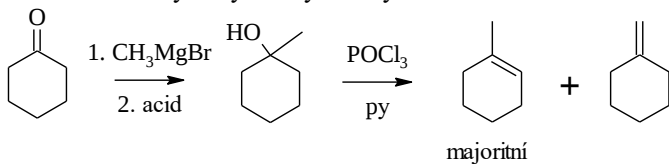
8. PCC je toxické kvůli přítomnosti chromu v oxidačním čísle +VI.

9. Úplné reakční schéma oxidace cyklohexanolu:



Sekundární alkoholy se běžnými oxidačními činidly oxidují pouze do stádia ketonu.

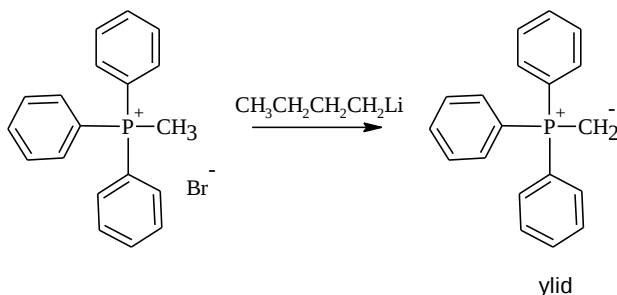
10. Reakční schémata syntézy methylidencyklohexanu:



Při adici Grignardova činidla dochází ke tvorbě terciárního alkoholu, který následně dehydratuje na alken. Nicméně při dehydrataci mohou vznikat dva produkty – více substituovaný alken (Zajcevův produkt, termodynamicky stabilní) a méně substituovaný alken (Hofmannův produkt, kinetický). Poměr těchto produktů je ovlivněn reakčními podmínkami.

Oproti tomu Wittigova reakce poskytuje výhradně méně substituovaný methyлідencyklohexan.

11. Meziprodukt se nazývá ylid a vypadá pro tento případ následovně:



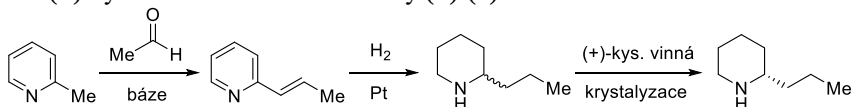
12. Grignardova činidla se působením protických rozpouštědel (voda, kyseliny, alkoholy ale i vzdušná vlhkost) rozkládají. Proto je potřeba zamezit přístupu vody i vlhkosti do aparatury. Karboxylové funkční skupiny se chrání esterifikací, hydroxylové pak použití silylchloridů (OTMS chránicí skupina).
13. Cyklohexan má jeden typ chemicky i magneticky ekvivalentních vodíků, v ¹H NMR spektru tedy bude mít jediný signál. Cyklohexen má tři typy chemicky i magneticky ekvivalentních vodíků a poskytuje v ¹H NMR spektru tři signály.

Otázka 1 – 1 bod, 2 – 0,2 bodu, 3 – 1 bod, 4 – 1 bod, 5 – 0,2 bodu, 6 – 0,4 bodu, 7 – 0,4 bodu, 8 – 0,2 bodu, 9 – 0,8 bodu, 10 – 1,2 bodu, 11 – 1 bod, 12 – 0,6 bodu a 13 – 1 bod. Celkem 9 bodů.

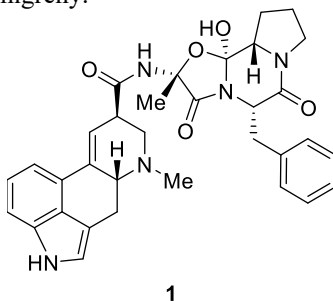
Úloha č. 4: Alkaloidní**(9 bodů)**

Autoři: Štefan Malatínek a Pavel Měrka

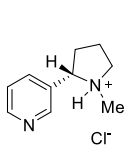
1. Označení alkaloidy pochází z latinského *alkali*, což v překladu znamená alkálie, resp. zásady, protože mají mírně bazický charakter. Původně arabsky القلية / *al-qalya*, rozpustná část rostlinného popela.
2. Hercule Poirot: Pět malých prasátek.
3. Syntéza (+)-(S)-koniinu. V prvním kroku je odtržen vodík methylové skupiny α -pikolinu, následuje nukleofilní adice na karbonylový uhlík acetaldehydu a eliminuje se voda. V druhém kroku se dvojná vazba a pyridinové jádro hydrogenuje vodíkem na platině. V posledním kroku se krystalizací s (+)-kyselinou vinnou získá žádaný (+)-(S)-koniin.



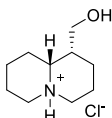
4. Alkaloid **1** se nazývá Ergotamin, obsahuje 6 chirálních center a řadíme ho k tzv. námelovým alkaloidům. Ergotamin má analgetické účinky. Selektivně se váže na serotoninové receptory, které jsou lokalizované v cévních stěnách, a tím je aktivuje. Jejich aktivace vede ke stažení cév, a tím ke snížení průtoku krve, čeho se využívá při léčbě migrény.



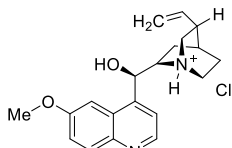
5. Hydrochlorid budou tvořit alkaloidy **3**, **4** a **6**. Za stabilní lze považovat soli, které spontánně zcela nehydrolyzují s vodou a vzdušnou vlhkostí. pK_b těchto alkaloidů tedy nesmí být výrazně vyšší než $pK_b = 7$. Hodnoty pK_b úzce souvisí s hybridizací na atomu dusíku. Z uvedených alkaloidů jsou schopny tvořit hydrochlorid jen ty s sp^3 hybridizovaným atomem dusíku.



3

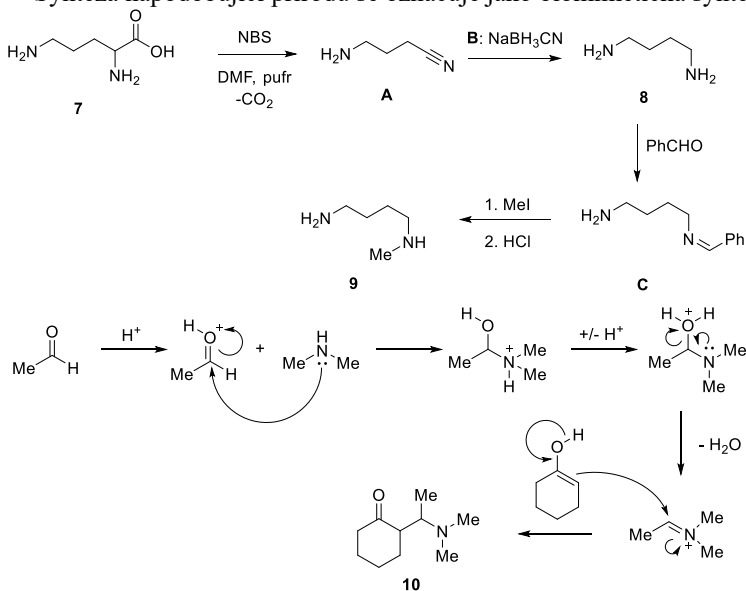


4



6

6. Sloučenina **7** se nazývá ornithin a také je po něj pojmenovaný cyklus, ornithinový cyklus neboli močový cyklus. Látka **8** se nazývá putrescin.
7. Enzym E2 je specifický, protože dokáže monometylovat jenom jednu amino skupinu. Pokud by byl putrescin **8** vystavený působení MeI, získali byste směsku různě methylových produktů. Reakce putrescinu **8** s benzaldehydem umožní vznik produktu **C**, který je možné methylovat jenom do prvního stupně. Následná hydrolýza poskytne žádaný produkt **9**. Syntéza napodobující přírodu se označuje jako biomimetická syntéza.



8. Mechanismus vzniku produktu **10**. Dimethylamin bude atakovat acetaldehyd, protože aldehydy jsou obecně reaktivnější než ketony. Důležitý krok pro nukleofilní atak dimethylaminu na acetaldehyd je protonace aldehydu. Stejně tak cyklohexanon musí být nejdříve naprotonován.

Otázka 1 – 0,2 bodu, 2 – 0,1 bodu, 3 – 0,5 bodu, 4 – 1 bod, 5 – 1,2 bodu, 6 – 0,3 bodu, 7 – 2,1 bodu a 8 – 3,6 bodu. Celkem 9 bodů.

Úloha č. 5: NMR trochu jinak**(7 bodů)**

Autor: Zdeněk Moravec

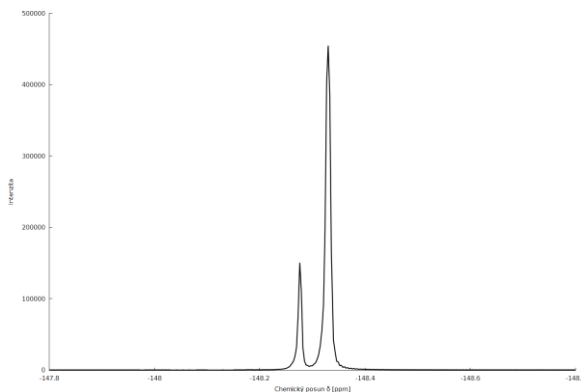
1. Jádru ^{32}S má jaderný spin 0, takže je NMR neaktivní. Pro ostatní jádra jsou rezonanční frekvence uvedeny v tabulce. Měřit nebude možné jádra ^{50}V , ^{107}Ag a ^{197}Au , protože mají rezonanční frekvenci pod spodní hranicí sondy. Hodnoty rezonančních frekvencí můžeme najít v tabulkách v NMR publikacích, příp. se dají vypočítat z hodnoty gyromagnetického poměru:

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B$$

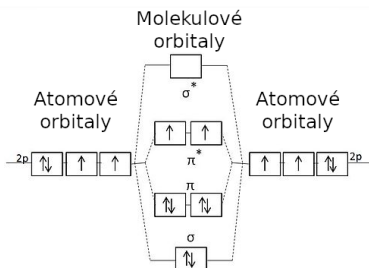
kde γ je gyromagnetický poměr daného jádra a B je magnetická indukce. Rezonanční frekvence je přímo úměrná magnetické indukci.

Jádro	Rezonanční frekvence [MHz]	
	1 T	5 T
^{15}N	4,314	21,570
^{31}P	17,236	86,180
^{27}Al	11,094	55,470
^{50}V	4,245	21,225
^{107}Ag	1,723	8,615
^{197}Au	0,729	3,645

2. Žádná chemikálie není dokonale čistá, takže i deuterovaná rozpouštědla pro NMR obsahují malé množství nedeuterovaných molekul, v případě CDCl_3 jde o CHCl_3 , který poskytuje ^1H NMR signál.
3. Štěpení signálu je způsobeno stejným mechanismem jako u CHCl_3 , rozdíl je způsoben tím, že deuterium má jaderný spin 1. Proto nepozorujeme dva signály s poměrem intenzit 1:1, ale tři signály s poměrem intenzit 1:1:1. Počet signálů můžeme spočítat pomocí vztahu $2nI + 1$, kde n je počet jader a I jejich spin. Pro CDCl_3 je tedy $n = 1$ a $I = 1$, tedy: $2 \cdot 1 \cdot 1 + 1 = 3$
4. Izotopologa jsou látky lišící se izotopovým zastoupením prvků. V případě dichlormethanu náleží singlet majoritnímu izotopologu $^{12}\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a satelity izotopologu $^{13}\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Izotopologa se liší chemickým posunem (většinou je ale rozdíl velmi malý). Poměr intenzit signálů je dán izotopovým zastoupením $^{12}\text{C}:^{13}\text{C}$ v přírodním uhlíku, který činí přibližně 99:1. Jaderný spin ^{12}C je 0 a ^{13}C je $\frac{1}{2}$, proto je signál izotopologa $^{13}\text{CH}_2\text{Cl}_2$ štěpený.
5. Přírodní bor je směsí dvou stabilních izotopů, ^{10}B a ^{11}B , jejich zastoupení je zhruba 20 a 80 %. Tomu odpovídá i spektrum, které obsahuje dva signály s poměrem intenzit přibližně 1:4, viz obrázek níže.



6. Pološířka signálu (FWHM, *Full Width at Half Maximum*) je šířka signálu v polovině jeho výšky. Běžně se používá pro porovnávání šířky signálu, nejen v NMR aplikacích.
7. Paramagnetické látky jsou přitahovány externím magnetickým polem a zesilují ho. Nelze je ale trvale zmagnetovat. Paramagnetismus je způsoben přítomností nepárových elektronů ve struktuře materiálu.
8. Elektronová konfigurace atomu kyslíku je $1s^2 2s^2 2p^4$, při vzniku molekuly kyslíku se elektrony z p-orbitalů rozmístí do molekulových orbitalů podle následujícího schématu:



V protivazebných π -orbítech jsou dva nespárované elektrony, které způsobují jeho paramagnetismus. Ten je potom důvodem zrychlení relaxačních procesů v systému a tím i rozšíření NMR linií.

Ozon je diamagnetický, takže rozšíření linií způsobovat nebude.

Otázka 1 – 1,5 bodu, 2 – 0,5 bodu, 3 – 1,5 bodu, 4 – 1 bod, 5 – 0,5 bodu, 6 – 0,5 bodu, 7 – 0,5 bodu a 8 – 1 bod. Celkem 7 bodů.

Seriál: Spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR)

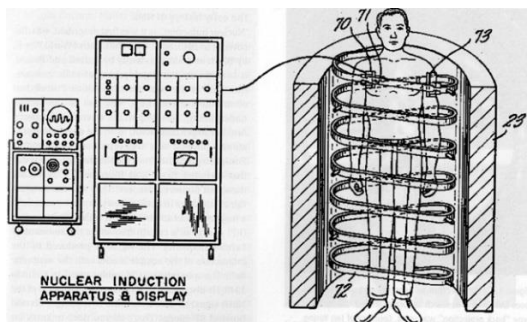
4. díl: Magnetická rezonanční tomografie

Autor: Pavel Řezanka

Tento poslední díl seriálu bude zaměřen na magnetickou rezonanční tomografii (MRI, *magnetic resonance imaging*), která se využívá v lékařství pro zobrazování měkkých tkání. Je to tedy metoda doplňková k rentgenu, který naopak slouží k zobrazování částí těla s vyšší hustotou, například kostí.

Historie MRI

MRI je zobrazovací technika převážně používaná pro lékařské aplikace. Je založena na principech nukleární magnetické rezonance, která se jako analytický nástroj začala používat v padesátých letech 20. století, kdy byla také udělena Nobelova cena za fyziku za rozvoj nových metod pro přesná měření jaderného magnetismu a s tím spojené objevy (1952 – Felix Bloch a Edward Mills Purcell). V roce 1971 Raymond Damadian zjistil, že se relaxační čas jader vodíku liší pro jednotlivé tkáně a je odlišný i pro nádory, a tak přišel s myšlenkou využít tuto skutečnost ke zjišťování nemocí. V roce 1974 si Raymond V. Damadian nechal patentovat aparaturu (obrázek 1) a metodu pro detekci nádoru v tkáni.



Obrázek 1. Aparatura na měření MRI⁹

Vývoj pokračoval rychlým tempem dál, o čemž svědčí Nobelova cena za chemii v roce 1991 (Richard R. Ernst – za příspěvek k rozvoji vysoce rozlišitelné nukleární magnetické rezonance) a Nobelova cena za fyziologii nebo lékařství v roce 2003 (Paul Lauterbur a Sir Peter Mansfield – za objevy ve vztahu k magnetické rezonanční tomografii). Na přelomu tisíciletí už bylo ve světě přibližně 10 000 MRI přístrojů (obrázek 2) a jejich počet stále roste.

⁹ Damadian R. V.: *Ger. Offen.* DE 2946847; *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 200577.

Princip MRI

Průběh MRI experimentu je totožný s NMR experimentem, viz předchozí díly tohoto seriálu. Jako aktivní jádro se ale v tomto případě používá pouze jádro vodíku (^1H), protože je v těle zastoupeno nejvíce (lidské tělo obsahuje přibližně 63 % vody a atomy vodíku jsou přítomny i v organických molekulách).



Obrázek 2. MRI přístroj o síle 3 Tesla (tj. 130 MHz pro ^1H)

Jak bylo vysvětleno v 1. dílu tohoto seriálu, jádra vodíku v magnetickém poli o magnetické indukci B_0 začnou vykonávat precesní pohyb s frekvencí ω . Ta závisí kromě intenzity magnetické indukce také na gyromagnetickém poměru jádra γ (rovnice 1).

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1)$$

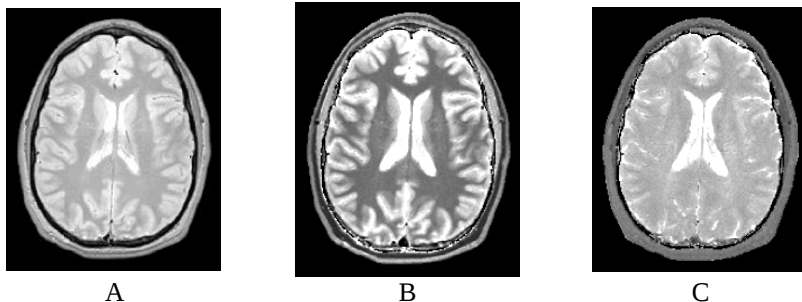
Při MRI vyšetřeních se obvykle používají magnetická pole o indukci 0,5 až 3 Tesla (pro srovnání, magnetické pole Země má velikost 10^{-4} T). Vyšší intenzity, kterých by šlo dosáhnout (NMR spektrometry běžně využívají pole 21 T), se nepoužívají pro své nežádoucí účinky na člověka (nevolnost, ztráta orientace atp.).

MRI snímek je získán aplikací série elektromagnetických pulzů, což umožňuje získat snímky z různých částí těla. Výsledkem jsou 2D nebo 3D snímky, které zobrazují jádra atomů vodíku v různých částech těla. Tímto postupem je získán černobílý snímek, ve kterém stupeň šedi/jas jednotlivých pixelů odpovídá hustotě atomů vodíku (obrázek 3A).

Další typy snímků využívají T_1 (obrázek 3B) a T_2 (obrázek 3C) relaxační procesy, ke kterým dochází po ukončení radiofrekvenčního měřicího pulzu, kdy se systém vrací zpět do rovnováhy. (viz 1. díl tohoto seriálu). T_1 proces, také označovaný jako spin-mřížková (longitudinální, podélná) relaxace, je analogií tepelného vyzařování známého z klasické fyziky, kdy se energie rozptyluje do okolní tkáně. T_2 proces, též spin-spinová (transversální, příčná) relaxace, nemá v klasické fyzice obdobu a představuje rozptyl energie mezi samotnými jádry. Zjišťováním T_1 a T_2 relaxačních časů atomů vodíku lze tedy vytvořit T_1 - a T_2 -vážené

snímky, ve kterých je stupeň šedi/jas jednotlivých pixelů úměrný relaxačním časům.

Protože různé typy tkání obsahují rozdílné koncentrace látek (iontů, organických molekul, ...), lze díky T_1 - a T_2 -váženým snímkům identifikovat různé druhy tkání (tabulka 1) a lze i u tkáně jednoho typu rozeznat zdravý a patologický stav.



Obrázek 3. MRI snímky lidského mozku; A – hustota jader vodíku; B – T_1 -vážený snímek; C – T_2 -vážený snímek¹⁰

Tabulka 1. Relaxační časy T_1 a T_2 pro jednotlivé části těla

Typ tkáně	T_1 (ms)	T_2 (ms)
tuková tkáň	240-250	60-80
neokysličená krev	1350	50
okysličená krev	1350	200
mozkomíšní kapalina, voda	4200-4500	2100-2300
šedá hmota mozková	920	100
bílá hmota mozková	780	90
játra	490	40
ledviny	650	60-75
svaly	860-900	50

Kontrastní látky pro MRI

Kontrastní látky jsou chemické substance, které jsou zavedeny do určitého orgánu nebo oblasti, aby umožnily zobrazit rozdíl mezi různými tkáněmi nebo mezi normální a abnormální tkání. MRI kontrastní látky jsou po podání schopny vyvolat změny v relaxačních časech.

Pozitivní kontrastní látky (na snímcích způsobují zesvětlení dané oblasti) způsobují zkrácení T_1 relaxačního času (tj. zvýšení intenzity signálu na T_1 -vážených snímcích). Jsou to typicky komplexy molekul o malé molární hmotnosti s iontem

¹⁰ Fletcher L. M., Barsotti J. B., Hornak J. P.: *Magn. Reson. Med.* **1993**, 29, 623.

gadolinitým, manganatým nebo železitým. Všechny tyto prvky mají nespárované valenční elektrony a dlouhé relaxivity (viz níže). Kontrastní látky obsahující Gd^{3+} jsou většinou používány pro centrální nervovou soustavu a celkové vyšetření, komplexy s Mn^{2+} pak pro vyšetření jater.

Negativní kontrastní látky (na snímcích způsobují ztmavnutí dané oblasti) jsou malé agregáty částic často nazývané SPIO (*superparamagnetic iron oxide*). Tyto látky přednostně způsobují spin-spinovou relaxaci (nehomogenity v magnetickém poli), což má za následek zkrácení T_1 a T_2 relaxačních časů. Nanočástice SPIO a USPIO (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide*) mají obvykle jádro z krystalického oxidu železitého, které obsahuje tisíce atomů železa, jejich povrch může být pokryt polymerem (dextranem, polyethylenglykolem). SPIO částice způsobují velmi vysoké T_2 relaxivity. USPIO částice menší než 300 nm způsobují značný T_1 relaxační a T_2 vážený efekt a jsou proto používány přednostně.

Zvláštní skupinou negativních kontrastních látek jsou deriváty perfluorovaných uhlovodíků, protože sterickým efektem vytěsňují atomy vodíku (respektive molekuly, v nichž jsou přítomny), které jsou nutné pro získání MRI signálu. Taková oblast se pak na snímku jeví jako tmavá.

Příklady kontrastních látek pro MRI

Komplexy makrocyclů s ionty kovů patří do skupiny pozitivních kontrastních látek, které jsou také označovány jako T_1 -kontrastní látky. Jejich historie sahá do roku 1946, kdy byly použity železité ionty k urychlení relaxace protonových jader ve vodě¹¹. V současné době se ale nejpoužívanějšími kontrastními látkami staly gadolinité komplexy. Ion Gd^{3+} má totiž sedm nespárovaných valenčních elektronů a je tudíž silně paramagnetický. Jeho nevýhodou je vysoká toxicita volného iontu, podávané množství (0,1 až 0,3 mmol kg^{-1}) je totiž přibližně stejné jako LD_{50} (0,1 až 0,2 mmol kg^{-1}). Je proto nutné, aby komplex s gadolinitým iontem byl termodynamicky i kineticky stálý a nedisocioval na volné Gd^{3+} . Dále musí být komplex velmi dobře rozpustný ve vodě, neboť se dávkuje v koncentraci 0,5 mol dm^{-3} , a zároveň musí mít nízkou iontovou sílu, aby pacient neutrpěl osmotický šok, tj. bolestivý a nebezpečný stav způsobený pohybem vody přes buněčné membrány v důsledku změny koncentrace iontů v okolí buněk. Toho lze dosáhnout buď vhodnou volbou ligandu nebo vytvořením stabilního iontového páru mezi kontrastní látkou a vhodným komplementárním iontem.

Kromě těchto podmínek je třeba připravit komplex, který má požadovanou biodistribuci (v rámci organismu se zakoncentruje v požadované oblasti), a umožňuje tak zobrazit tkáň určitého typu. To lze docílit například volbou

¹¹ Bloch F., Hansen W. W., Packard M.: Phys Rev 1946, 69, 127

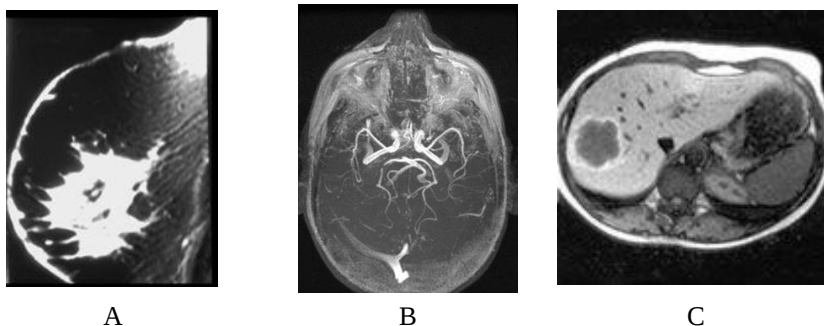
celkového náboje komplexu (ovlivnění vylučování z organismu) a zavedením hydrofilních nebo hydrofobních skupin. Nejnovější generace kontrastních látek je navržena tak, že obsahuje biomolekulu (sacharid, peptid), díky níž je celý komplex cíleně dopraven do specifického typu tkáně, což vede ke zvýšení intenzity signálu v dané oblasti a umožní provést vyšetření s nižší dávkou kontrastního činidla, která se jinak pohybuje řádově v gramech.

Podle místa účinku se kontrastní látky dělí na tři typy:

Nízkomolekulární a hydrofilní látky, které po aplikaci putují z cév do mezibuněčného prostoru a používají se nejčastěji v diagnostice nádorů (obrázek 4A).

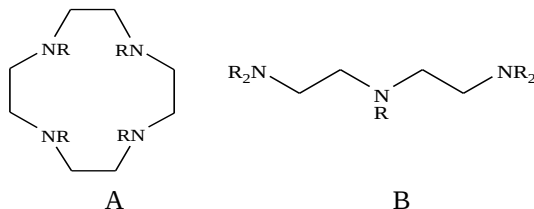
Látky s větší molekulovou hmotností, které působí intravaskulárně a jsou používány hlavně v MRI angiografii (zobrazování cév, obrázek 4B).

Orgánově specifické kontrastní látky, které jsou aktivně nebo pasivně směřovány pouze k určitému typu tkáně (obrázek 4C).



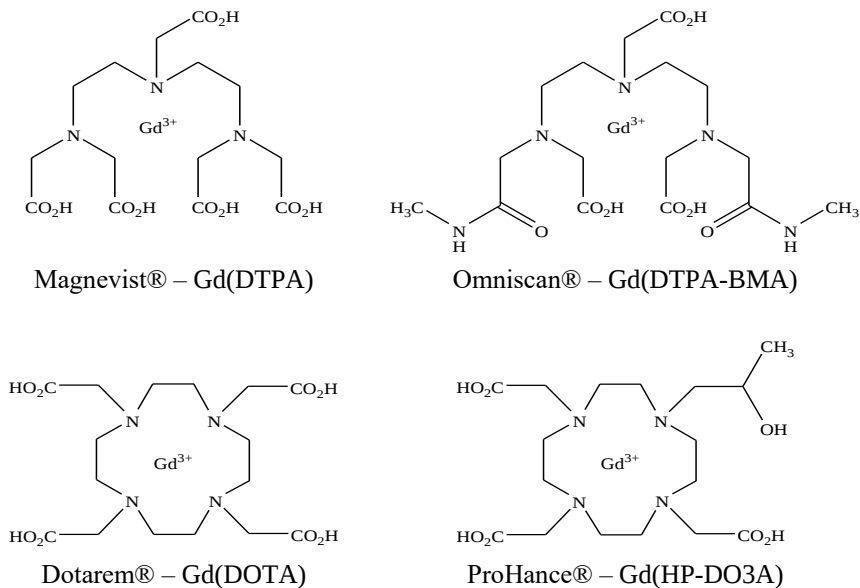
Obrázek 4. MRI snímky za použití různých typů kontrastních látek; A – detekce nádoru v prsu; B – angiografický snímek hlavy; C – zjišťování poškození jater

Ligandy využívané pro vytvoření komplexu s gadolinitým komplexem jsou znázorněny na obrázku 5. Jedná se buď o cyklické nebo lineární aminy.



Obrázek 5. Obecné struktury ligandů vhodných pro přípravu kontrastních látek; A – 1,4,7,10-tetrazacyklododekanový skelet; B – diethylentriaminový skelet

Substituenty jsou většinou další donorové skupiny, například acetátové, acetamidové, fosfonátové a fosfinátové, neboť gadolinitý ion má koordinační číslo 8 nebo 9 a z důvodu jeho toxicity je třeba vytvořit co nejstabilnější komplex. Příklady kontrastních látek používaných v praxi, jejichž základem jsou výše uvedené struktury (obrázek 5), jsou uvedeny na obrázku 6.



Obrázek 6. Některé komplexy Gd³⁺ komerčně používané v klinické praxi jako MRI kontrastní látky

Matematický popis relaxivity

Jak již bylo řečeno výše, kontrastní látky zvyšují relaxační rychlost atomů vodíku. Tato vlastnost se nazývá relaxivita (rovnice 2).

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,d}} + r_i[\text{Gd}], \text{ kde } i = 1, 2 \quad (2)$$

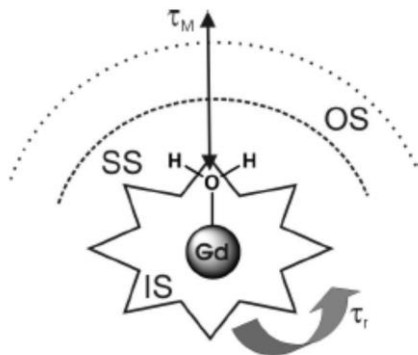
$T_{i,obs}$ je pozorovaná relaxační rychlost, $T_{i,d}$ je diamagnetický příspěvek, r_i je relaxivita a $[\text{Gd}]$ je koncentrace gadolinia v roztoku. Převrácená hodnota druhého členu je $T_{i,p}$, což je paramagnetický příspěvek (rovnice 3).

$$\frac{1}{T_{i,p}} = r_i[\text{Gd}], \text{ kde } i = 1, 2 \quad (3)$$

Koncentrace gadolinia se obvykle udává v mmol dm^{-3} , takže relaxivita je vyjadřována v $\text{mmol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$ a u současných používaných kontrastních látek se pohybuje kolem $5 \text{ mmol}^{-1} \text{dm}^3 \text{s}^{-1}$.

Matematické vyjádření mechanismů magnetické relaxace ve vodných roztocích paramagnetických látek popisuje Bloembergenova-Solomonova-Morganova teorie.

Jako model pro tuto teorii slouží roztok gadolinitého komplexu (obrázek 7), ve kterém jsou znázorněny tři typy molekul vody podle toho, jak jsou ovlivňovány paramagnetickou látkou. Jedná se o molekuly vody přímo koordinované na komplex gadolinia (vnitřní sféra), molekuly interagující s komplexem (druhá sféra) a molekuly vody neovlivněné komplexem (vnější sféra).



Obrázek 7. Schematické zobrazení kontrastní látky v roztoku; IS – vnitřní sféra; SS – druhá sféra; OS – vnější sféra; τ_M – residenční čas molekuly vody ve vnitřní sféře; τ_r – rotační korelační čas

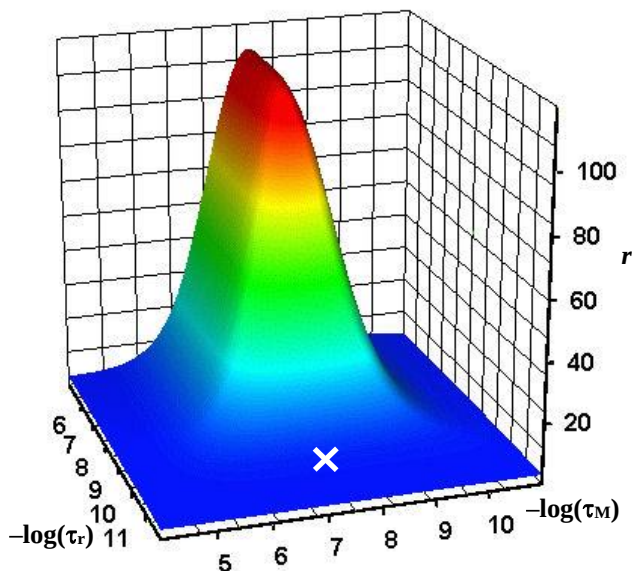
Celková relaxace je pak vyjádřena jako součet dílčích relaxací (rovnice 4), přičemž tyto relaxace závisí mimo jiné na residenčním čase molekuly vody ve vnitřní sféře¹² (τ_M), rotačním korelačním času¹³ (τ_r), koncentraci gadolinitého komplexu a na počtu molekul vody v první a druhé sféře.

$$r_i = r_i^{\text{IS}} + r_i^{\text{SS}} + r_i^{\text{OS}}, \text{ kde } i = 1, 2 \quad (4)$$

¹² Residenční čas molekuly odpovídá době, kterou molekula vody setrvává v blízkosti gadolinitého iontu, tj. ve vnitřní sféře.

¹³ Rotační korelační čas odpovídá rychlosti, kterou se komplex v roztoku otáčí kolem své osy. Zvýšení hodnoty tohoto parametru lze tedy například dosáhnout navázáním makrocylu na makromolekulu, například připojením makrocylů na dendrimer nebo na vhodnou biomolekulu.

Tyto a další proměnné je nutno optimalizovat, aby bylo dosaženo vysoké relaxivity, a tím i lepší kvality MRI snímků. Kontrastní látky používané v současnosti mají relaxivitu kolem $5 \text{ mmol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, zatímco teoretická optimální hodnota, které by bylo možné dosáhnout úpravou parametrů, je 20krát vyšší (obrázek 8).

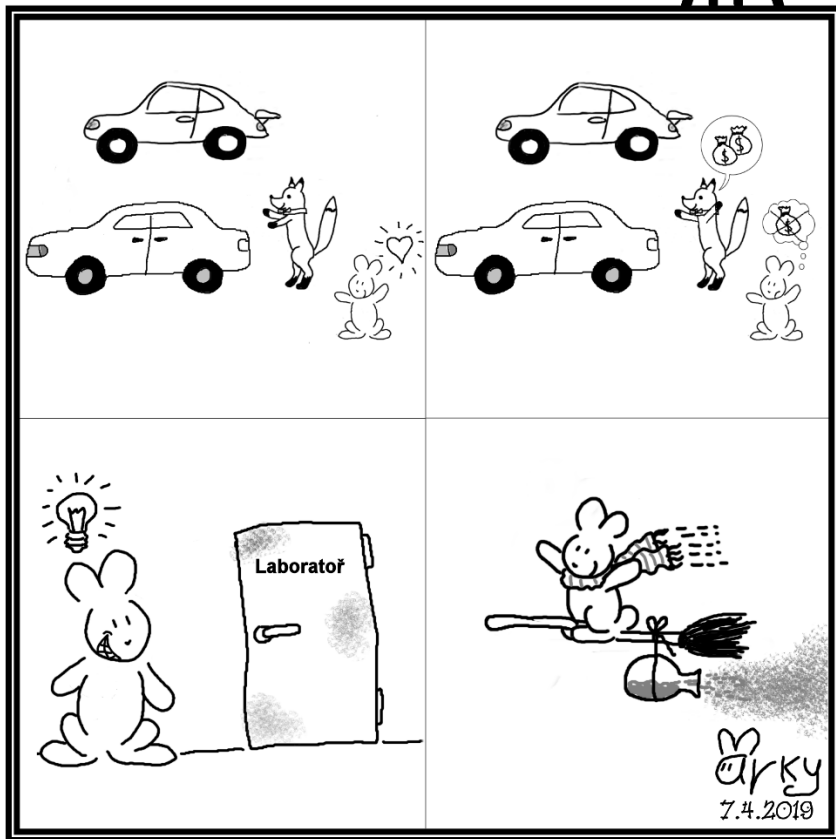


Obrázek 8. Simulace teoreticky dosažitelné relaxivity v závislosti na τ_r a τ_M ; simulace byla provedena při 0,5 T a 37 °C; křížek označuje oblast klinicky používaných kontrastních látek¹⁴

Jak je vidět z obrázku 8, problémem je příliš dlouhý residenční čas molekuly vody ve vnitřní sféře (tj. pomalá výměna molekul vody) a krátký rotační korelační čas. Oba dva tyto parametry závisejí na struktuře molekuly, a lze je proto měnit návrhem kontrastní látky. Residenční čas molekuly vody ve vnitřní sféře lze jednak měnit velikostí makrocyclu a také, což je účinnější, lze měnit postranní řetězce připojené k atomům dusíku. Čím jsou totiž postranní řetězce objemnější, tím rychleji je voda vypuzována.

¹⁴ Šedinová M.: *Bakalářská práce*. Univerzita Karlova, Praha 2005.

Zajíček chemik



CC BY-NC-SA 4.0