



Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 3 (2004/2005)

Série 1



Korespondenční seminář
probíhá pod záštitou
Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy
Hlavova 2030
128 43 Praha 2

Prosíme všechny vyučující chemie, aby zadání KSICHTu předali svým studentům, potenciálním řešitelům KSICHTu. Děkujeme.

Milí příznivci chemie i ostatních přírodovědných oborů!

Právě držíte v rukou zadání úloh Korespondenčního Semináře Inspirovaného Chemickou Tematikou, KSICHTu. Už třetím rokem pro Vás, středoškoláky, KSICHT připravují studenti Přírodovědecké fakulty UK a VŠCHT.

Jak KSICHT probíhá?

Korespondenční seminář je soutěž, při níž si Vy (řešitelé KSICHTu) dopisujete s námi (autory) a naopak. Vy nám pošlete řešení zadaných úloh, my vše opravíme a ohodnotíme a zašleme Vám je zpátky s příloženým autorským řešením a pěti úlohami nové série. To všechno se za celý školní rok čtyřikrát zopakuje.

Proč řešit KSICHT?

V rámci tohoto semináře se zdokonalíte nejen v chemii samotné, ale i v mnoha dalších užitečných schopnostech. Za všechny jmenujme zlepšení logického myšlení, schopnosti vyhledávat informace, třídít je a zařazovat je do kontextu. Ačkoli to zní možná hrozivě, nebojte, ono to půjde vlastně samo.

Na doprovodných akcích, které se konají během celého roku, se seznámíte s dalšími řešiteli KSICHTu a námi, studenty vysokých škol. Máte šanci rozšířit si své obzory, dozvědět se informace o vysokých školách a o průběhu vysokoškolského studia, ale taky možnost se bavit a užít si. Uvidíte, že chemici nejsou suchaři v bílých pláštích, jak si možná někteří myslí. Na konci školního roku pořádáme odborné soustředění, kde si vyzkoušíte práci v laboratoři, seznámíte se s moderními přístroji a poslechnete si zajímavé přednášky. A hlavně pro úspěšné řešitele jsou připraveny hodnotné ceny!

Jaké úlohy na Vás čekají?

Úlohy se týkají různých odvětví chemie a snažíme se, aby si v nich každý z Vás přišel na své. Jsou tu úlohy hravé i pravé lahůdky, jejichž vyřešení už dá práci. Nechceme jen suše prověřovat Vaše znalosti, procvičíte si i chemickou logiku. Pokud nezvládnete vyřešit všechny úlohy, vůbec to nevádí, byli bychom moc rádi, kdybyste si z řešení úloh odnesli nejen poučení, ale hlavně abyste se při řešení KSICHTu dobře bavili. Jak se nám naše snažení daří, to už musíte posoudit sami.

KSICHT Vám přináší s každou sérií i seriál, čtení na pokračování. V letošním ročníku na Vaše přání o **léčivech a jejich přípravě (historie a současnost)**. Dozvíte se spoustu zajímavých a užitečných informací, které pak můžete použít nejen při řešení úloh KSICHTu, ale i při dalším studiu chemie.

Jak se tedy můžete stát řešiteli KSICHTu?

Není nic jednoduššího! Stačí jen na adresu

KSICHT

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy

Hlavova 2030, 128 43 Praha 2

(nebo v elektronické podobě na ksicht@iglu.cz) zaslat řešení dále uvedených úloh.

Jako každým rokem sestavujeme databázi Vás, řešitelů. Prosíme Vás proto, abyste pokud je to jen trochu možné, provedli registraci po Internetu (<http://ksicht.iglu.cz/prihlaska.php>). Velmi nám tím usnadníte papírování.

Pokud nemáte přístup k Internetu, napište nám s řešením na zvláštní papír **jméno a příjmení, kontaktní adresu, e-mail, školu**, na níž studujete, a **ročník**, ve kterém studujete – studenti víceletých gymnázií, uveďte prosím ročník čtyřletého gymnázia, který je ekvivalentní tomu Vašemu.

Každou úlohu vypracujte na zvláštní papír, uveďte Vaše jméno, název a číslo úlohy! Každou úlohu totiž opravuje jiný člověk. Řešení pište čitelně, vězte, že nemůžeme považovat za správné něco, co nelze přečíst.

Do řešení také pište všechny Vaše postupy, kterými jste dospěli k výsledku, neboť i ty budujeme. Uveďte raději více než méně, protože se může stát, že za strohou odpověď nemůžeme dát téměř žádné body, ačkoli je správná.

KSICHT na Internetu

Informace o semináři, zadání a řešení úloh všech sérií (samozřejmě ne řešení aktuální série), průběžné výsledky a nejnovější informace (např. i errata tištěné podoby série) můžete nalézt na Internetu na adrese <http://ksicht.iglu.cz>. Zde naleznete i kontakty na nás, autory úloh. Neváhejte se na nás kdykoli obrátit, jsme tu pro Vás. Úlohy na Internetu jsou obohaceny o barevné obrázky a o užitečné odkazy, které se Vám budou při řešení jistě hodit.

Na Internetu, přesněji na adrese <http://www.hofyland.cz>, sídlí také diskusní fórum **Nerozpuštěný křeček**. Tématem hovoru nebývá vždy jen chemie. Proto neváhejte a připojte se do diskuse.

KSICHT hledá

Už dlouho potřebují naše webové stránky péči šikovného grafika nebo grafičky. Nenašel by se někdo ochotný pomoci mezi Vámi? Ozvěte se! Adresa je dobře známá: ksicht@iglu.cz

Soutěž

Vyhlašujeme velkou soutěž o hodnotnou cenu! KSICHT potřebuje logo! Popusťte uzdu fantazie, kreslete, malujte, zkrátka tvořte, odměna Vás nemine. Své návrhy posílejte e-mailem nebo poštou spolu s Vaším řešením série.

Výlet

POZOR, POZOR! Zakroužkujte si v kalendáři víkend od 12. do 14. listopadu! Blíží se další výlet s KSICHTem, tentokrát do Hlinska v Čechách. Příjemně strávíte pár dní s autory a ostatními řešiteli KSICHTu. Počítá se s příjezdem v pátek večer a odjezdem v neděli v poledne. Všechny bližší informace se postupně budou objevovat na našich webových stránkách. Určitě přijďte, čeká na Vás jako obvykle spousta zábavy, radovánek a dokonce jsme připravili pro každého z Vás několik dárků!

Prosíme potenciální zájemce, aby dali vědět e-mailem, nebo písemně na adresu KSICHTu do 29. 10. Potřebujeme vědět, pro kolik lidí máme zajistit ubytování. Případné dotazy pište Michalovi na mrezanka@seznam.cz.

Pokud se rozhodnete zúčastnit, tak nám v pátek (12. 11.) můžete předat i Vaše řešení.

Novinka

Máte starosti zdali k nám Vaše řešení dorazilo? Potom je tady pro Vás, ale samozřejmě i pro ostatní, nová služba KSICHTu! Napište nám, že máte zájem využívat tuto službu, a až nám dojde Vaše řešení, pošleme Vám e-mail.

Úvodníček

Vážení a milí!

Začal nový školní rok a soukolí KSICHTu se opět roztáčí. Úlohy jsou přichystány a už jen čekají na své řešitele.

Nejprve ale malé ohlédnutí za loňským ročníkem. Řešitelům Aristotelových žvlů jistě chybí návod, jak vypočítat objem antiprismatu. Autoři si s ním dali práci, a tak se původně krátké autorské řešení rozrostlo na celou kapitolku, kterou ale kvůli rozsáhlosti najdete až v sérii druhé.

A co jsme pro Vás připravili v letošním ročníku? Samozřejmě čtyři série úloh a seriál o léčivech a jejich přípravě, jehož autorem je Martin Kuchař. V druhé a třetí sérii Vás čeká úloha na pokračování a ve čtvrté opět naleznete osmisměrku. Ale Vás teď jistě nejvíc zajímá první série. Tak tedy... Jako každý rok začínáme úlohou plnou tajů alchymie. Vyjedete si na exkurzi do severních Čech a Vysokých Tater. A jelikož druhá výprava směřuje do zahraničí, bude i celá úloha psaná cizím jazykem. Ale nelekejte se, slovník na to (snad) potřebovat nebudete. Dále si kromě vajíčka na měkko uvaříte pěknou organickou sloučeninu a nakonec se podíváte do nitra buňky.

Těším se na další setkání ve druhé sérii a doufám, že se s některými z Vás shledám na KSICHTím výletě. Za autory a organizátory Vám přeji hodně štěstí při řešení úloh. A teď hurá do toho!

Pavel Řezanka

1. série úloh 3. ročníku KSICHTu

Série bude ukončena **12. 11. 2004**, úlohy je třeba odeslat nejpozději v tento den (rozhoduje datum poštovního razítka).

Úloha č. 1: Baron Krohneman**(5 bodů)**

autor: Michal Řezanka, Pavel Řezanka



Kordón vojáků svou nehybností ostře kontrastoval s vlnami vzrušení, co chvíli se přelévající shromážděným davem. Občas někdo vykřikl dlouho očekávanou větu: „Už jedou,“ zatím to ale byly plané poplachy. A když se konečně přece jen objevili, podívaná, kterou skýтали, byla spíš tísnivá. Shrbená postava na katovské káře, to vůbec nebyl ten oslnivý baron, jak ho tolik let znali. Několik měsíců ve vězení a výslechy učinily své. Otrhaný a notně zašpiněný vojenský kabátec – památka na nezdařený pokus

o útěk v uniformě – i neupravené vlasy a vousy jako by neměly nic společného s někdejším panem Christianem Wilhelmem baronem Krohnemanem.

Jediným mostem mezi vyzlacenou minulostí a příštím okamžikem byla šibenice. I na ní zářilo zlato. Falešné, kočičí, aby všem shromážděným připomínalo, že zde splatí nejvyšší cenu za své podvody falešný alchymista.

1. V předcházejícím textu se píše, že baron Krohneman byl alchymista. Co to vlastně je alchymie?
2. Stěžejním symbolem nejenom alchymie byl od pradávných dob symbol urobora (viz obrázek). Pokuste se vysvětlit, proč byl tak důležitý a jaký měl význam.
3. Alchymisté se pokoušeli o výrobu kamene mudrců (lat. *Lapis Philosophorum*), elixíru života, transmutaci a mnoho dalšího. Komu se poprvé skutečně podařilo provést transmutaci ve zlato (tedy přeměnu nějakého jiného prvku ve zlato)? Kdy se tak stalo?
4. Co myslíte, existují i v dnešní moderní době, kdy je chemie uznávanou přírodní vědou, alchymisté?
5. Nakreslete obrázek s alchymistickou tematikou. Může například vyobrazovat jednoduchou aparaturu, zátiší v alchymistické laboratoři nebo alchymistu samotného. Vaši fantazii, formátu a volbě techniky se meze nekladou.

Úloha č. 2: Exkurze**(10 bodů)**

autor: Jan Kotek, Zbyněk Rohlík



Nadějný student František opět jednou uklízel pokojík. Krom nepárové ponožky, zapomenutého kousku čokolády a krabice od bot se sbírkou lišejníků našel také prachovničku se žlutým práškem. Vzpomněl si, že mu ji věnoval jeden Hodný Technolog, když byli kdysi na exkurzi v jakémsi severočeském chemickém závodě. Zavzpomínal, jak projížděli rozsáhlým areálem skrytým napolo v lesích a lukách s řadami stovek podivných plastových nádob s tmavou vířící a chrochtající břečkou a kilometry pulzujících hadic vedoucích přímo do země u těch nádob a jinde zase ven. V jedné části areálu pak stály obrovské zásobníky na H_2SO_4 , HNO_3 a HF , nedaleko budova s několika obřimi ocelovými válci obsahujícími hmotu připomínající kaviár (někdo se jim zmiňoval o jakýchsi iontoměničích). Pak zase pro změnu viděli cisterny s čpavkem, velký „zahušťovák“ a hromady odpadního kamence. František si bohužel nepamatoval, co to bylo za provoz, a už zcela zasklil, co by mohl být zač ten žlutý prášek. Ne nadarmo se ovšem František účastnil Chemické olympiády, ne nadarmo úspěšně řešil i náročné úlohy v KSICHTu! Chopil se sady zkumavek a základních chemikálií (které doma zůstaly i přes nedávnou maminčinu křížovou výpravu do sklepa) a pustil se do analýzy. Nezvolil ale sirovodíkový způsob analýzy, spíše orientační zkoušky.

- Žlutý prášek (X) nebyl znatelně rozpustný ve vodě, v draselném louhu ani v organických rozpouštědlech (líh, aceton, toluen), dobře rozpustný byl naopak v kyselině sírové, chlorovodíkové a dusičné.
- Při zahřívání ve zkumavce se jeho barva měnila nejprve do oranžovočervená (A), silnějším zahříváním přešla do tmavohněda až černá (B). (Navlhčený univerzální indikátorový papírek vložený do ústí zkumavky při žhání se zbarvil do zelenomodra.)
- Vyžíhaný preparát byl dobře rozpustný v konc. HNO_3 na žlutý roztok, z nějž volným odpařováním po čase vykristalovala zářivě žlutá látka (C) dobře rozpustná ve vodě, acetonu i lihu. (Krytá zkumavka C jednou František roztíral v pološeru a zdálo se mu, že vidí v misce jakoby slabé záblesky, ale to ho nejspíš šálil zrak, ne?)
- Z roztoku látky C se přidávkem peroxidu vodíku srážela světle žlutá sraženina (D).
- Roztok látky C v lihu okyselený zředěnou H_2SO_4 (pokus o srážení či co...) zapomněl František vylít. Jaké bylo jeho překvapení, když ve zkumavce

ponechané na okenním parapetu našel za dva dny roztok téměř odbarvený a na dně zelené krystaly (*E*)! (Zápach obsahu zkumavky Františkovi připomněl přípravu draselnochromitého kamence z dichromanu.)

- Přídavkem sody k roztoku *C* žluté zbarvení zintenzívnělo (*F*).
- Nakonec Františka napadlo udělat boraxovou perličku (oxidační) – byla slabě žlutavá. František už po provedených experimentech tušil, která bije, a proto vytáhl kapesní UV lampičku a na perličku posvítíl....

1. Identifikujte látku *X* a látky *A* – *F*, vyjádřete popsání chemické procesy chemickými rovnicemi. Jaká látka vznikne, budeme-li roztok *C* srážet vodným amoniakem? Jaká látka vznikne tepelným rozkladem *D*?
2. Šálil Františka zrak při roztírání krystalů *C*, nebo lze podivné záblesky nějak racionálně vysvětlit? A co se stalo, když František posvítíl na boraxovou perličku UV lampičkou?
3. Ve kterém závodě byl František na exkurzi? U kterého severočeského města se tento závod nalézá?
4. Popište stručně technologický postup získávání látky *X* v tomto závodě. Jakou roli mají v procesu H_2SO_4 , HNO_3 , HF a NH_3 ? Používaný iontoměnič je měnič kationtů (katex) nebo aniontů (anex)? Jaké ionty se na něm dělí? Jaký kamence je odpadním produktem procesu? Zdá se vám tento technologický postup ekologicky přijatelný?

Úloha č. 3: Menší organická syntéza

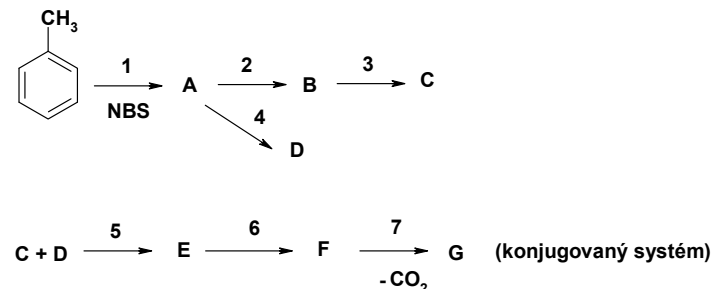
(7 bodů)

autor: Ondřej Kunderát



V této úloze si ukážeme, že cesta od látek relativně jednoduchých k látkám složitějším nemusí být příliš složitá. Často bývá výrazně jednodušší, než by se při prvním pohledu zdálo. Pro úspěšné vyřešení úlohy doporučuji nehlédat v zadání nějaké vychytralosti, nezapomínat na elektronové rozdělení ve sloučeninách (tj. na elektrofilní a nukleofilní centra) a speciálně Vám chci připomenout Claisenovu kondenzaci, jejíž obdobu při řešení využijeme.

Nakreslete vzorce sloučenin příslušejících k písmenům *A* – *G* a pojmenujte je. Dále se pokuste zodpovědět na několik otázek v zadání. Hodně štěstí!



1. Toluén reaguje s NBS (*N*-bromsukcinimid) při vystavení UV záření. Obdobná sloučenina vzniká při reakci toluenu s chlorem při 120 °C.
2. Sloučenina *A* se nechá reagovat s lithiumpfenylidem ($\text{Li}^+\text{C}_6\text{H}_5^-$) za vzniku sloučeniny *B*. Jak byste z benzenu připravili zmíněný lithiumpfenylid (je to obdoba přípravy Grignardových činidel)?
3. Sloučenina *C* (sumárního vzorce $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$) se připraví oxidací látky *B*.
4. Nejprve se nechá látka *A* reagovat s hořčíkem v bezvodém prostředí, poté se provede reakce při teplotě okolo -80 °C s pevným CO_2 . Vzniklá sraženina se okyselí. Sloučenina *D* je derivátem známé organické kyseliny. Odhadněte, jaká bude kyselost této sloučeniny vzhledem k oné známé organické kyselině, a své tvrzení zdůvodněte.
5. Látka *D* se převede na její ester, který se s NaOH a $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ chová obdobně jako ethylacetoacetát. Až poté se do reakční směsi začne přidávat sloučenina *C*. Okyselením získáme produkt *E*.
6. Vzniklá sloučenina *E* velmi snadno ztrácí vodu – vzniká látka *F* o sumárním vzorci $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Jeví tato sloučenina nějakou izomerii? Pokud ano, jakou?
7. Po převedení látky *F* na její sodnou sůl se na ni působí elektrickým proudem, „odpadá“ CO_2 a vzniká velmi konjugovaná sloučenina *G* se šesti fenylovými skupinami ve své struktuře.

Úloha č. 4: Ako použiť teplomer namiesto buzoly (13 bodov)

autor: Viliam Koliwoška



Aj keď sa prázdniny skončili, každý z nás si rád zaspomína na čas strávený s priateľmi na kúpalisku, pri mori alebo na horách. To vám poviem, zdolať taký Gerlach alebo jemu podobných reprezentantov veľhôr Slovenska nie je nič jednoduché. Verte mi, človek pri takom namáhavom výstupe pekne vyhladne. My sme však boli vybavení solídnu zásobou jedla, pitia a samozrejme plynovým varičom. A po namáhavom výstupe sme si dopriali kráľovský obed – vajíčko na mäkko.

Ako správni turisti sme si už pred odchodom zistili, že najvýhodnejšie asi bude naobedovať sa v kampe s nadmorskou výškou 2000 m n.m.

1. Vypočítajte hodnotu atmosférického tlaku v našom campe. Predpokladajte, že vzduch má teplotu 25,0 °C (rovnakú ako v nížine) a pre výpočet tlaku vzduchu p vo výške h možno použiť barometrický vzorec (1)

$$p = p^0 e^{-Mgh/RT_{sur}} \quad (1)$$

Vo vzorci $p^0 = 101\,325$ Pa je tlak vzduchu pri hladine mora a za M dosadíte efektívnu molovú hmotnosť vzduchu $M = 28,95$ g.mol⁻¹. Konštanty g a R asi nemusím zvlášť predstavovať a T_{sur} je teplota okolia (v tomto prípade je to aj teplota vzduchu, ktorú poznáme ($T = T_{sur}$)).

Poznámka: ak máte chuť, skúste si barometrický vzorec aj odvodiť, nie je to zložitá.

Celí natešení správnym výsledkom sme sa rozhodli, že pred obedom ešte vypočítame teplotu varu vody v našom kampe.

2. a) Vypočítajte teda teplotu varu vody pri danom tlaku. V chemických tabuľkách (ktoré si ako správni chemici určite vždy nosíte so sebou) možno zistiť, že pri 100 °C má štandardná výparná entalpia vody hodnotu 40,7 kJ.mol⁻¹ a predpokladajte, že v danom teplotnom intervale nezávisí od teploty.
 - b) V odbornej literatúre ďalej zistíte, čo je to Troutonovo pravidlo.
 - c) Vypočítajte molárnu entropiu vyparovania vody pri jej normálnom bode varu.
 - d) Prečo sa voda nechová podľa Troutonova pravidla?

Pri výpočtoch sme už veru riadne vyhladli a tak sme sa rozhodli, že sa konečne najeme. Jeden z organikov poznamenal, že vajce na mäkko sa varí asi

3 minúty (to vie fakt asi každý). A v tom sme si uvedomili, že tento časový údaj platí pre kuchynský sporák s teplotou vody 100 °C a nie pre naše podmienky. Ak sme si chceli pochutnať na vajíčku na mäkko (a nie na tvrdo alebo skončiť so salmonelózou v nemocnici), museli sme vypočítať čas uvarenia vajíčka v našich podmienkach. Jeden člen biochemickej sekcie našej výpravy (ktorý dovtedy len s úžasom sledoval našu fyzikálnochemickú debatu) nám poradil, že aktivačná energia ireverzibilnej denaturácie vaječných proteínov je blízka hodnote 75 kJ.mol⁻¹ a nezávisí od teploty.

3. Vypočítajte reakčný čas varenia vajíčka v daných podmienkach. Predpokladajte, že predexponenciálny faktor v Arrheniovej rovnici nezávisí od teploty a že reakčný čas (potrebný na nevratnú premenu) je nepriamoúmerný rýchlostnej konštanty chemickej reakcie pri danej teplote (vypočítanej pomocou Arrheniovej rovnice).

Po výživnom a chutnom obede sme sa rozhodli, že si doprajeme aj nejaký ten EtOH. A čo padne človeku na horách lepšie ako trochu vareného vína? Pred nami sa však vynoril ďalší problém. Budeme mať na jeho zohriatie dostatok paliva v horáku? Potrebovali sme zohriať 9,0 litrov vína (predpokladaná spotreba pre 6 ľudí, biochemici abstinovali). Naš varič obsahoval čistý bután.

4. Vypočítajte hmotnosť butánu potrebného na zohriatie vína (jeho hustota bola pri 25 °C asi 0,98 g.cm⁻³) z teploty 25 °C na 65 °C. Predpokladajte, že tepelná kapacita vína 3,77 J.K⁻¹.g⁻¹ bola v rámci nášho experimentu konštantná. Štandardná spaľovacia entalpia butánu je $\Delta_c H^0_{298} = -2878$ kJ.mol⁻¹. Predpokladajte, že na ohriatie vína sa využije len 50% reakčného tepla.

(Ak máte k dispozícii pyknometer a dobré váhy, skúste hustotu vína stanoviť presnejšie, ale počítajte s hodnotou 0,98 g.cm⁻³)

Nakoniec všetko dobre dopadlo, víno sme ohriali, vypili a rozhodli sme sa vrátiť domov. Jemne spoločensky naladení sme po pol hodine zistili, že sme zabľúdili. A najhoršie bolo, že nikto z nás nemal kompas alebo buzolu. Všetko sa už zdalo byť stratené, keď tu náš kolega fyzikálny chemik vytiahol z batohu svoj teplomer a šibalsky ním zamával nad hlavou. Mal super nápad. Keď už nemôžeme určiť našu polohu, môžeme aspoň (podľa teploty varu vody) zistiť nadmorskú výšku miesta, na ktorom sme práve boli.

5. Vypočítajte nadmorskú výšku, v akej sme boli, ak teplota varu vody bola 96,0 °C. Teplota okolitého vzduchu bola 25,0 °C.

Po stanovení nadmorskej výšky sa nám podarilo nájsť na mape príslušnú vrstevnicu a aj cestu domov. Cestou sme ešte našli peknú pivnicu, ale na to sme už teplomer nepotrebovali. A to už je ale iný príbeh...

Úloha č. 5: Objev citrátového cyklu**(14 bodů)**

autor: Helena Handrková



Krebsův cyklus byl objeven roku 1937. Jeho výjimečnost spočívá především v jeho universalitě – je společný téměř všem eukaryotním buňkám a poskytuje důležité meziproducty pro klíčové metabolické dráhy.

Tím spíše si zaslouží tento objev náš obdiv, vezmeme-li v úvahu, jaké metody byly v roce 1937 k dispozici. Řada pokusů s rozmixovanými živočišnými tkáněmi se prováděla již od začátku 20. století a zjistilo se, že tato suspence je schopna odbarvovat methylenovou modř a za aerobních podmínek vzniká CO₂. Ve směsi byla prokázána přítomnost jednoduchých organických kyselin – fumarové, jablečné, jantarové a citrónové.

Později Albert Szent-Györgyi poukázal na to, že přídavek fumarové, jablečné nebo jantarové kyseliny zvyšuje spotřebu kyslíku více, než by bylo třeba k jejich oxidaci. Navrhl proto hypotézu, že tyto látky mají katalytický účinek na oxidaci energeticky bohatých sloučenin. Dále pozoroval, že naopak přídavek malonové kyseliny má inhibiční efekt, což si však vysvětlit nedovedl.

Hans Krebs zopakoval tyto pokusy se shodnými výsledky, jako vzorek tkáně použil rozmixovaný prsní sval holuba. Kromě již zmíněných kyselin použil také citronovou, α-oxoglutarovou, isocitronovou a *cis*-akonitovou kyselinu (tedy látky strukturně co nejbližší) a pozoroval rovněž překvapivě vysoký nárůst spotřeby kyslíku. Zjistil také, že přídavek kyseliny malonové vede ke hromadění kyseliny jantarové a snížené spotřebě kyslíku.

Naproti tomu inhibice arseničnanem způsobovala hromadění 2-oxoglutarové kyseliny a spotřeba kyslíku byla dvakrát menší než po přidavku (stejněho látkového množství) malonátu.

Krebs provedl další pokus za anaerobních podmínek a pozoroval vznik citrátu po přidavku oxalacetátu, zatímco jiné organické kyseliny tento efekt neměly.

Katalytické působení těchto kyselin mohl nejnázne vysvětlit kruhový sled reakcí. Vzhledem ke strukturní a funkční provázanosti zmiňovaných látek se řešení přímo nabízelo. Krebsova hypotéza úspěšně prošla dalšími navrženými experimenty a v dnešní době o její platnosti nikdo nepochybuje.

Výsledky Krebsova pokusu: měření intenzity respirace na vzorku rozmixovaného prsního svalu holuba.

1. Napište sumární rovnici citrátového cyklu.

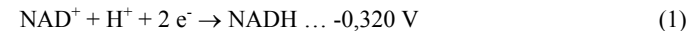
- Uveďte příklad životaschopné eukaryotní buňky, která nemá enzymy Krebsova cyklu.
- V které části buňky děj probíhá?
- K jaké reakci (např. komplexotvorné, acidobazické ...) dochází při odbarvování methylenové modři?
- Vypočítejte, jaká je teoretická spotřeba kyslíku při oxidaci 3 mmol citrónové kyseliny na vodu a CO₂. Výsledek uveďte v jednotkách mol a ml O₂ za standardních biochemických podmínek. Vysvětlete, proč se tato teoretická spotřeba tolik liší od té, kterou naměřil Hans Krebs (údaje uvádí tabulka 1).
- Které reakce cyklu malonát a arseničnan inhibují a o jaké typy inhibice jde?
- Napište sumární rovnice oxidace kyseliny citrónové na a) kyselinu jantarovou, b) na kyselinu α-oxoglutarovou. Jsou tyto rovnice v souladu s pozorovaným snížením spotřeby kyslíku v přítomnosti malonátu a arseničnanu?
- Poslední reakce cyklu (oxidace malátu) má ΔG° = 7,1 kcal/mol (za standardních biochemických podmínek). Jaký musí být poměr koncentrací malát/oxalacetát, aby reakce probíhala při neutrálním pH žadaným směrem?
- Do cyklu nikde nevstupuje molekulární kyslík. Proč dostaneme různé výsledky podle toho, zda provedeme pokus v aerobních či anaerobních podmínkách? Jaké látky oxidují meziproducty citrátového cyklu *in vivo*?
- Vysvětlete, proč z ostatních meziproductů cyklu v anaerobních podmínkách nevzniká citrát.
- Co je to „malý Krebsův cyklus“ a kdo a kdy jej objevil?

Tabulka 1. Spotřeba kyslíku za čas

čas (min)	Spotřeba kyslíku (mmol)	
	bez přidavku citrátu	+3 mmol citrátu
30	29	31
60	47	68
90	51	87
120*	53	93

* V čase 120 min se experiment nachází dostatečně blízko rovnováhy.

Nápověda: poměr koncentrací [NAD⁺]/[NADH] = 10, hodnoty elektrodových potenciálů za standardních biochemických podmínek jsou uvedeny u rovnic (1) a (2).



Poznámka: je zcela na vás, zda dáte při psaní vzorců přednost nedisociovaným či iontovým formám kyselin.

Seriál – Farmakochemie

autor: Ing. Martin Kuchař

Seriál třetího ročníku KSICHTu se Vás pokusí seznámit s farmakochemií¹, jakožto podoborem farmacie zabývající se studiem chemických léčiv (chemoterapeutik). V prvním díle se zaměříme na látky, které se používají v léčbě nemocí způsobených viry. Ve druhém díle budeme líčit choroby způsobené bakteriemi, ve třetím eukaryotickými organismy a ve čtvrtém se budeme zabírat látkami potlačujícími autoimunitní reakci.

Farmakochemie I

Historie léčiv

První etapa, stará jako lidstvo samo, vycházela z čistě empirických poznatků. Využívala přírodní látky buď v čisté podobě (žvýkání různých částí rostlin) nebo ve formě mastí a odvarů. V této době trvající zhruba do 16. století bylo zjištěno obrovské množství poznatků o účincích přírodních látek. Kromě kurativního použití ale bylo objeveno i psychotropní a toxické působení různých materiálů. Tyto přírodní látky se označují jako *léčiva 1. generace*.

Druhá etapa byla ovlivněna především rozvojem alchymie. Pravděpodobně nejvýznamněji se v této době prosadil známý alchymista Paracelsus, jehož posláním, jak říkal, nebyla transmutace látek ve zlato, ale hledání nových léků proti nemocem. Uměle připravené léky pokládal za rovnocenné s přírodními. Formuloval vztah mezi toxicitou a dávkou a zavedl nový obor iatrochemie (řec. *iatros*, lékař). V této době byla zavedena do praxe řada látek na bázi těžkých kovů (rtuť, arsen) a různých solí.

Další etapa na přelomu 18. a 19. století byla ve znamení izolace čistých přírodních látek (organické kyseliny, glycerol, morfin). V 19. století se začaly přírodní látky izolovat průmyslově (chinin) a do výroby byly zavedeny první syntézy, např. kyselina salicylová, acetanilid. Tyto látky se obvykle označují jako *léky 2. generace*. Významným mezníkem ve farmaceutické chemii byla Knorrova syntéza **fenazonu (1)** (antipyren) v roce 1883 (Schéma 1). V této době se přišlo na to, že biologickou aktivitu mají i analoga mateřské sloučeniny. Zjednodušováním původní struktury se zjistilo, že pro terapeutickou účinnost je nezbytný určitý strukturální prvek, jehož vynecháním se aktivita ztrácí. Začaly se tedy cíleně připravovat léčiva obměnou struktury již známých léčiv a vznikla *léčiva 3. generace*.

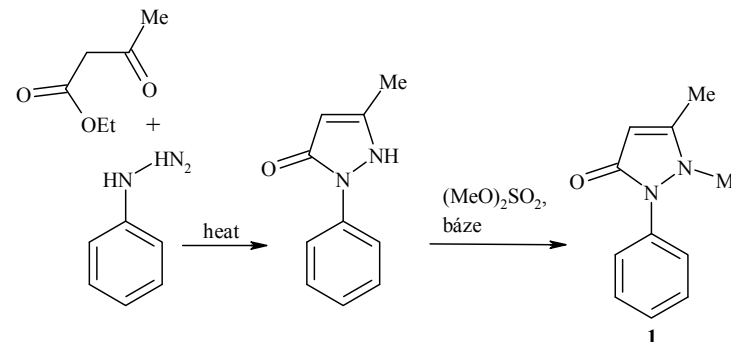


Schéma 1. Knorrova syntéza fenazonu

V polovině 20. století se začalo využívat poznatků o vztazích mezi účinkem a chemickou strukturou. Biologická aktivita se začala předpovídat u navržených a dosud nesyntetizovaných látek. Takto vznikl obor označovaný QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) a byla připravena *léčiva 4. generace*.

V posledních letech se v některých případech začíná uplatňovat také metoda kombinatoriální chemie, kdy je možné v krátké době připravit a otestovat na biologickou aktivitu až desetitisíce nových látek, *látek nové generace*.

Léky s antivirovým účinkem

Jak všichni víme, viry jsou tvořeny pouze vláknem DNA nebo RNA a proteinovým obalem, nemají buněčnou stěnu, cytoplazmatickou membránu a ani vlastní metabolismus. Při léčbě tedy nelze použít známé postupy jako u buněčných mikroorganismů. Například inhibicí syntézy buněčné stěny nebo změnou permeability buněčné membrány. Mezi virové onemocnění patří například spalničky, hepatitida, vzteklna, dětská obrna atd. Donedávna se předpokládalo, že proti virovým infekcím lze bojovat pouze imunizací (očkovaním). V současné době se však objevila řada účinných chemoterapeutik. Značné úsilí se vynakládá k hledání účinných látek v boji s virem HIV, kde již z principu je imunizace vyloučena.

První mechanismus účinku antivirotik je inhibice procesu adsorpce viru na buňku a jeho průniku přes buněčnou membránu. Aby mohl virus proniknout přes buněčnou membránu potřebuje nižší hodnoty pH na povrchu membrány. K inhibici se používají bazické deriváty adamantanu, které zvyšují pH na povrchu membrány. V klinické praxi se používá **adamantín (2)**, který se připravuje z **adamantanu (3)** bromací, Ritterovou reakcí s acetonitrilem a následnou bazickou hydrolyzou (Schéma 2).

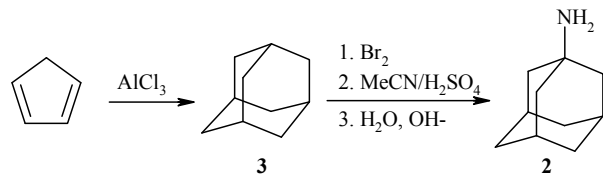
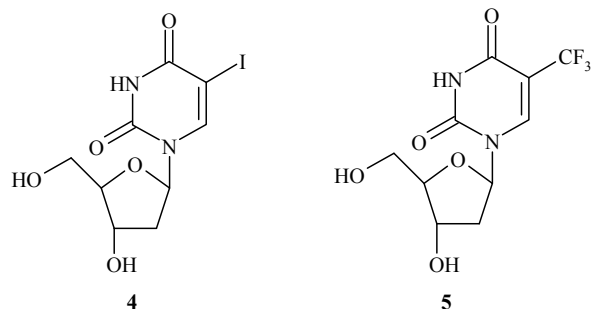


Schéma 2. Syntéza adamantinu

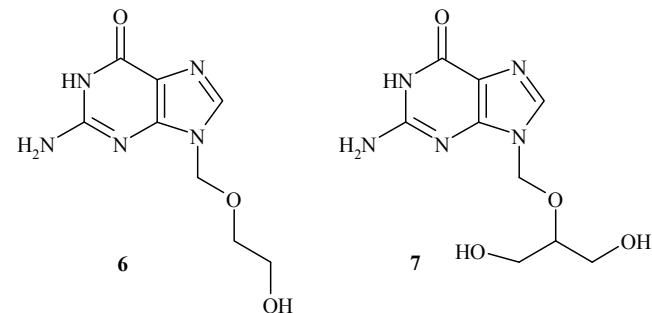
Druhou velkou skupinou antivirotik jsou inhibitory syntézy nukleových kyselin virů. Jedná se o pozměněné nukleové báze, které se zabudovávají do nukleové kyseliny viru a tím dojde k zabránění replikace. Těto metody lze využít jen díky vyšší rychlosti replikace virové DNA, virová kinasa je asi 30 až 100krát rychlejší. Jedná se tedy o kineticky řízenou inhibici. V současné době bylo již připraveno a testováno na biologickou aktivitu několik tisíc derivátů nukleosidů.

Mezi v klinické praxi používaná antivirotika na bázi nukleosidových antimetabolitů patří **idoxuridin** (2'-deoxy-5-joduridin, známý jako Perplex, **4**) a **trifluridin** (2'-deoxy-5-(trifluormethyl)uridin, známý jako Viroptic, **5**) se používají při léčbě onemocnění vyvolaném virem Herpes simplex (Obr. 1).



Obr. 1. Nukleosidová antivirotika

Zajímavými příklady jsou **aciklovir** (**6**, známý jako Herpesin, Zovirax) a **ganciklovir** (**7**, známý jako Cymeven, Cytoven), ve kterých je k bázi místo cukerné složky navázan acyklický polyol. (Obr. 2). Aciklovir je účinným prostředkem při léčbě onemocnění způsobené herpetickými viry. Ganciklovir se pro svoji vysokou účinnost a zároveň vyšší toxicitu používá pouze v případech ohrožující život pacienta, např. při onemocnění AIDS.



Obr. 2. Nukleosidová antivirotika s navázaným acyklickým polyolem

Další skupinou látek inhibující syntézu virové DNA jsou sodné soli fosfonoalkanových kyselin. Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibici DNA-polymerasy. Tyto látky jsou účinné proti herpetickým virům, hepatitidě typu B, cytomegalovirům a retrovirům. Příkladem této skupiny je **foscarnet** (**8**, známý jako Foscavir). Základem syntézy je Arbuzovova reakce triethyl-fosfitu s ethyl-chlorformiátem (Schéma 3).

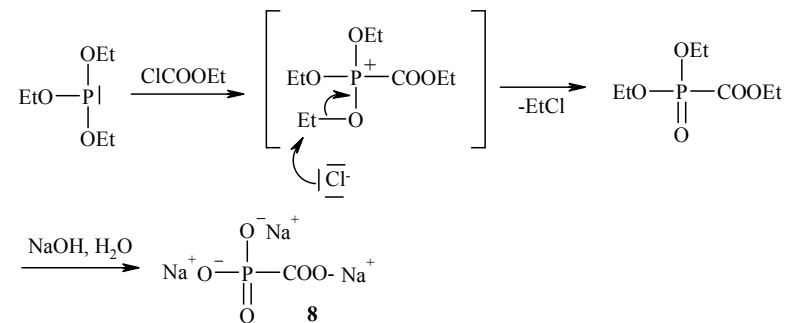


Schéma 3. Fosfonoalkanové inhibitory DNA-polymerasy

Antiretroviretika, virus HIV

Vzhledem k rozsáhlému výskytu infekce virem HIV, se v poslední době intenzivně studuje životní cyklus tohoto retroviru. Přestože v současné době není v klinické praxi žádný přípravek, který by infekci HIV vyléčil, je k dispozici řada léků, které mají antiretrovirovou aktivitu. Při léčbě se využívá vhodné kombinace dostupných inhibitorů reverzní transkriptasy a virové proteinasy. Mezi inhibitory reverzní transkriptasy patří **zidovudin** (**9**, známý jako Azt, Retrovir). Zidovudin snižuje množství HIV viru a prodlužuje dobu, kdy nemá onemocnění klinické

příznaky. Syntéza zidovudinu vychází z **thymidinu (10, schéma 4)**, který je výchozím substrátem i pro další analoga jako **stavudin (11, známý jako Zerit)**.

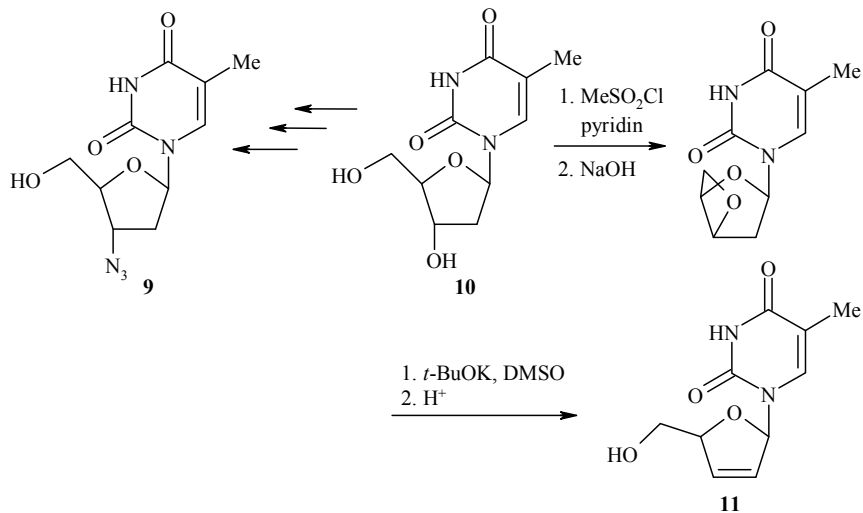
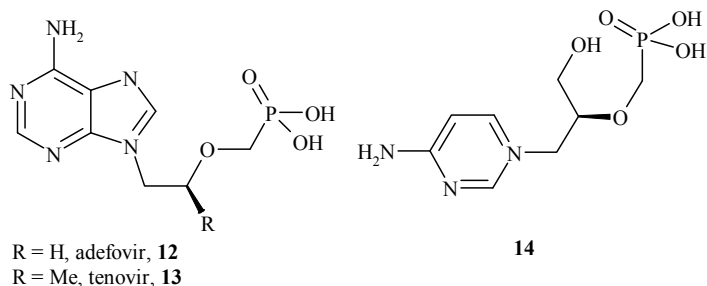


Schéma 4. Inhibitory reversní transkriptasy

Mezi další inhibitory reverzní transkriptasy patří deriváty adeninu, např. **adefovir (12)**, **tenofovir (13, známý jako Viread)** a deriváty cytosinu, např. **cidofovir (14, známý jako Vistide)**. Tyto látky (Obr. 3) byly připraveny skupinou A. Holého na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR². Kromě antiretrovirové aktivity vykazují také účinnost proti hepatitidě B.



Obr. 3. Inhibitory reversní transkriptasy

Mezi nenukleotidové inhibitory reversní transkriptasy patří deriváty benzoxazinu. Zástupce této skupiny, **efavirenz (15, Schéma 5, známý jako Stocrin, Sustiva)**, byl jako první použit v klinické praxi.

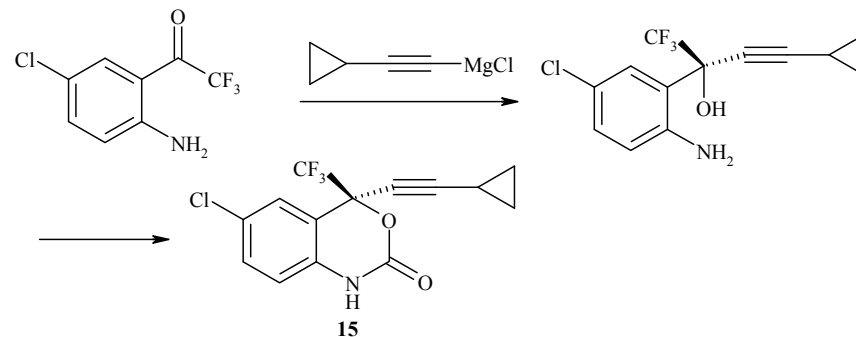


Schéma 5. Nenukleosidové inhibitory reversní transkriptasy

Druhou skupinou látek jsou inhibitory HIV-proteasy, která dokončuje vývoj viru HIV odštěpením proteinové části jeho kapsidy. V roce 1995 se do klinické praxe dostal **saquinavir**³.

Literatura

1. František Hampl, Jaroslav Paleček: *Farmakochemie* Praha (2002)
2. A. Holý et al: *J. Med. Chem.* 42, 2064 (1999)
3. K. E. B. Parkes et al: *J. Org. Chem.* 59, 3656 (1994)