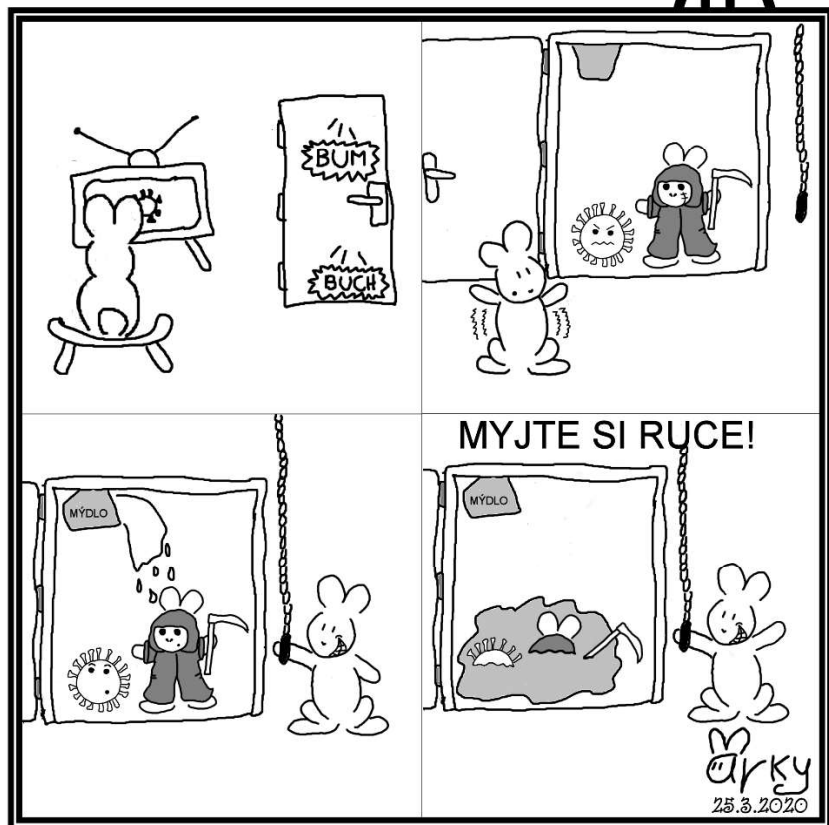


Zajíček chemik



Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 18 (2019/2020)

Série 4

Návrh materiálů

Ale chemie není jen organická a medicínální. Další oblastí zájmu je materiálová chemie, která se také snaží přijít s co nejlepším složením materiálu pro předpokládané použití, případně přijít s levnější, nebo ekologičtější variantou. Opět se jedná o problém optimalizace vícero parametrů – třeba při přípravě betonu je možné přemýšlet nad efektem různých poměrů a příměsí (např. vajec⁵²). Urychlení materiálového výzkumu použitím dat místo tradičního přístupu pokus-omyl si slibuje i americká *Material Genome Initiative*.⁵³ Ta si vytyčila cíl shromažďovat data a využívat použitelná k materiálovému výzkumu podobně jako sekvenování genomů urychlilo výzkum biologický a medicínální.

Na co se ale mnohdy zapomíná je naprostá většina všech provedených experimentů – ty, které nevyjdou. Do publikací se nedostanou, tam projdou většinou jen ty reakce, které podpořily hlavní hypotézu. Aby se strojové učení dalo správně použít, potřebuje i výsledky negativních experimentů. Jejich doplnění umožňuje zlepšit predikce a za použití elektronických laboratorních deníků je možné i tyto neúspěchy využít ke zlepšování návrhů nových materiálů – např. katalyticky aktivních MOFs (*metal-organic frameworks*).⁵⁴

Závěr

Sebraná data uspořádaná do databází již dnes pomáhají doplňovat chybějící informace, a šetřit tak čas a peníze za experimenty. Současná chemie poháněná daty dokáže predikovat vlastnosti látek, vybírat, které molekuly má smysl zkoušet např. při návrhu léčiv, navrhovat jejich efektivní syntézy, a také vybírat podmínky pro přípravu funkčních materiálů. Ke zlepšování dnes dochází především díky získávání a ukládání dat v nebyvalé míře – např. Bayer dnes testuje stovky tisíc molekul denně díky robotizaci testů, a nachází tak více látek vhodných k dalšímu použití.⁵⁵ Ani dnes ale není snadné se ke kvalitním datům dostat – tzv. otevřená data, která by byla přístupná a použitelná pro kohokoliv, stále nejsou rozšířeným standardem, a jejich získávání je nadále extrémně zdlouhavé a komplikované. Na případu situace s COVID19 se dá ukázat, že sdílení otevřených dat neuvěřitelně akceleruje výzkum – vesměs všechna získaná data a publikované články týkající se COVID19 jsou otevřená, a rychlost, s jakou jeho výzkum běží, je neporovnatelná s čímkoliv, s čím jsme se doposud setkali. Otevřenost a spolupráce by nás tak mohly zachránit.

⁵² <https://doi.org/10.1016/j.cscm.2016.09.003>

⁵³ <https://www.mgi.gov/>

⁵⁴ <https://doi.org/10.1038/nature17439>

⁵⁵ <https://www.research.bayer.com/en/automated-search-for-active-ingredients-with-robots.aspx>

Termín pro odeslání řešení 4. série:

18. 5. 2020

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 otázek¹. Předem vám děkujeme za pomoc a přejeme vám hodně úspěchů nejen při řešení úloh KSICHTu.

Závěrečné soustředění KSICHTu

Jak jistě víte, svět nyní prochází poměrně značnými turbulencemi, které mají vliv na úplně všechno. Nejinak tomu je i u KSICHTu. Proto vám musíme oznámit, že závěrečné soustředění v červnovém termínu nebudeme moci uskutečnit – jednak by vás nejspíš nepustili ze škol, jednak bude u nás na Přírodovědecké fakultě ještě v běhu výuka v rámci prodlouženého semestru. Budeme se snažit vyjednat posunutí soustředění na konec srpna, případně začátek září. Nyní vám však nemůžeme slíbit vůbec nic, sami nevíme, jak to bude dál. Až budeme vědět víc, informace vám hned pošleme.

Potvrzení o úspěšném absolvování KSICHTu

Vzhledem k tomu, že k vám tato brožurka neletí poštou, nebylo možné k ní pro maturanty přiložit potvrzení o úspěšném absolvování KSICHTu kvůli promíjení přijímacích zkoušek. Podařilo se nám však domluvit se studijním oddělením, že jim bude stačit, když jim za KSICHT dodáme seznam úspěšných řešitelů – maturantů (tj. řešitelů majících po třetí sérii alespoň 50 % bodů). Vy poté podáte žádost o prominutí přijímacích zkoušek a na studijním oddělení si následně vše dají dohromady. Vy, kteří máte diplomy z loňského ročníku, je ale, prosím, na studijní pošlete sami!

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

Úvodníček

Drahé řešitelky, drazí řešitelé!

Jistě jste zaznamenali, že se nacházíme v komplikované době, kdy je často nezbytné hledat nová a neotřelá řešení. Mnohá odvětví lidské činnosti přestala ze dne na den prakticky existovat, a je proto jen na nás, abychom takřkajíc pozvedli jejich pochodeň. Ano, tušíte správně. Zdrčení zprávou o odložení olympijských her, rozhodli jsme se je uspořádat alespoň korespondenční formou. V této sérii proto všichni společně absolvujeme sportovní utkání v postmoderním pětiboji.

První disciplínou bude Zeměplošský maraton. Cílem zápasu je bezpečně proklídkovat ulicemi Ankh-Morporku, přejít suchou nohou po hladině řeky Ankh a po cestě zpět bez újmy na zdraví přežít konzumaci výtečné uzenky Kolíka Aťsepicnu. K tomu vám dopomáhej velká A'Tuin.

Případní přeživší postoupí po nezbytné regeneraci do druhé části utkání, ve které bude prověřen jejich smysl pro rovnováhu pod parou, v páru, v páře a za připažení. To vše za předpokladu použití standardní reakční entalpie, standardní entropie, a standardní modré rozpisky.

Jako třetí je nachystán závod proti *fake news* na čas. Při něm mají soutěžící za úkol postupně vyvracet všechny nepravdivé zprávy, které jim budou soupeři na mediálním hřišti stavět do cesty. Vítězem se stává ten, který jich v daném čase vyvrátí nejvíce. (Poznámka autora: S přípravou tohoto závodu nám obětavě vypomohla Vysoká škola života.)

Protože náš pětiboj není moderní, ale postmoderní, rozhodli jsme se udělit drahé kovy soutěžícím již v průběhu samotného závodu. Konkrétně půjde o palladium a vaším úkolem bude zjistit, k čemu by vám něco takového mohlo být dobré, a proč jsme vám raději nedali nějaký jiný, tradičnější kov.

Jako poslední na vás čeká klasická, takřka královská sportovní disciplína, široce rozšířená od jihoamerických slumů až po švýcarské velehory: sportovní doping. Běžné snahy o získání síly či zvýšení rychlosti nám však přišly poměrně fádni. Cílem této disciplíny proto bude rozšiřování vědomí do dalších dimenzí. Úkolem sportovců bude obsadit co nejvíce dimenzí najednou a setrvat v nich po dobu alespoň 5 minut, aniž by je sežral duhový drak.

Doufáme, že vás naše korespondenční olympiáda zaujme, a budeme se těšit na společné setkání snad v již méně výjimečných časech.

Za autorský kolektiv

Honza Havlík

reaktivity dvou zároveň přítomných skupin, použití nevhodných rozpouštědel). Rozhodovací funkce, které mají posoudit proveditelnost možných syntetických sekvencí, upřednostňují kratší postupy a snaží se vyhnout reakcím s nízkou selektivitou. Výsledkem je program, schopný navrhnout syntetické postupy, na které by člověk pravděpodobně nepřišel.

Při testu, jehož cílem bylo vylepšit syntézy několika léčiv a jedné významné přírodní látky, identifikoval v několika případech již zavedený postup, mezi dalšími návrhy byly ale nové, což může pomoci obejít patentová omezení. Tyto syntézy se ukázaly jako dobře proveditelné (časová náročnost, čistota) a ve všech případech byly významným zlepšením: méně reakčních a purifikačních kroků. Vyšší výtěžek a lepší reprodukovatelnost mají i ekonomický přínos.⁴⁸

V původní publikaci přišli Corey a Wipke (1969) mj. se zásadní poznámkou, že zatímco uživatel-člověk má možnost vložit do řešení problému nově získané poznatky i svou kreativitu, navrhovaný systém by měl umožnit vlastní učení i samotnému stroji.⁴⁹ V současnosti se ukazuje, že systémy schopné vlastního učení mohou lépe pracovat s velkým množstvím dat, kterým člověk rozumí jen málo. To platí i pro chemické reakce: zatímco v učebnici se můžeme o nějaké reakci dočíst jako o široce uplatnitelné, skutečnost je často výrazně složitější. Reakce může v přítomnosti jiné funkční skupiny probíhat odlišným mechanismem, za určitých podmínek vykazovat odlišnou selektivitu, výtěžek může být citlivý na hodnotu pH či přítomnost nečistot atp. Než abychom se snažili takto komplexní realitě porozumět a počítači pak předali tyto vědomosti jako databázi „doporučených“ reakcí s jejich omezeními, může být výhodnější vyvinout program tak, aby se rovnou sám učil z existujících dat.⁵⁰

V roce 2018 byl představen takovýto systém, schopen samostatně získat informace z databáze a vybrat jen ty reakce, které se vyskytují opakovaně. Neuronová síť, trénovaná na velkém množství publikovaných reakcí, pak v kombinaci s rozhodovacími Monte Carlo algoritmy provádí retrosyntetickou analýzu a z navržených postupů vybere ty nejlépe proveditelné. Takovýto systém zvládne navrhnout postup pro větší počet molekul a výrazně rychleji, než konvenční systémy založené na identifikovaných pravidlech (viz výše).⁵¹

⁴⁸ <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2018/03/06/retrosynthesis-here-it-comes>

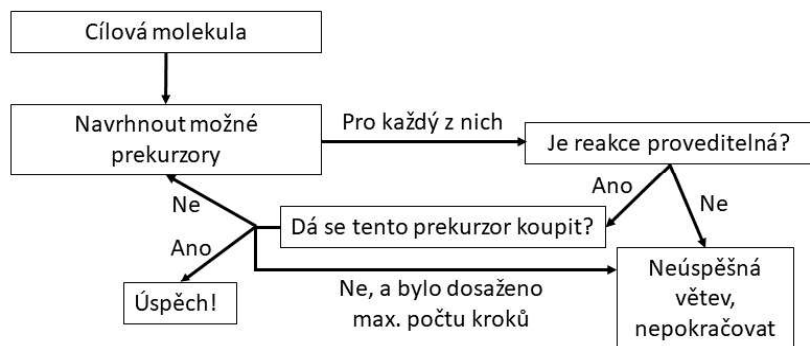
⁴⁹ *On the other hand, the system should allow considerable opportunity for "internal learning" by the machine.*

⁵⁰ <https://doi.org/10.1038/d41586-018-03774-5>

⁵¹ <https://doi.org/10.1038/nature25978>

- strategií, jak postupovat směrem k těmto reaktantům, ve spojení s pravidly pro hodnocení navržených kroků nebo větví postupu (kritéria nižšího počtu kroků, vyšší selektivity apod.).⁴⁶

Protože u komplexnějších molekul prudce narůstá počet vazeb k rozpojení a jejich možných pořadí, je důležité soustředit se jen na ty větve, které dále vedou k rozumně připraveným prekurzorům. Jejich složitost lze překvapivě jednoduše odhadovat jako délku řetězce identifikátoru SMILES. Podobně lze použít funkce zohledňující počet atomů, cyklů a chirálních center v molekule.



Obrázek 1. Zjednodušené schéma retrosynetického algoritmu, kde všechny úspěchy a neúspěchy jsou u molekul zaznamenávány a algoritmus využívá těchto výsledků pro návrh dalšího postupu.

Za přibližně půl století, které od této publikace uplynulo, se technologie v mnoha ohledech významně vyvinula. Další nutností je schopnost vytěžit maximum užitečných informací z dat uložených v existujících databázích.

Za všechny systémy, které byly v tomto směru v průběhu let vyvinuty, uveďme nedávno představený program Chematica.⁴⁷ Pracuje se souborem pravidel pro reaktivitu funkčních skupin za různých podmínek, v přítomnosti dalších molekul ad., která na začátku definuje člověk na základě dat získaných z literatury. Pečlivý záznam o selektivitě a o reakcích za málo obvyklých kombinací reaktantů a podmínek je zásadní, aby program nenavrhol postupy, které na první pohled vypadají rozumně, ale obsahují chemické chyby (např. opomenutí rozdílné

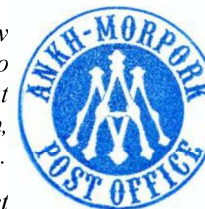
Zadání úloh 4. série 18. ročníku KSICHTu

Úloha č. 1: Ankh-Morporská

(8 bodů)

Autorka: Lucie Kubíčková

Toto je Ankh-Morpork, město tisíce překvapení (jak se praví v Průvodci městem Cechu obchodníků). Je třeba říkat ještě něco víc? Obrovské město, domov skoro milionu lidí, největší z měst Zeměplochy, rozkládající se po obou stranách řeky Ankh, vodní cesty tak blátivé, že vypadá, jako by tekla dnem vzhůru.



Muži ve zbrani, Terry Pratchett

Vítejte v Ankh-Morporku! Na vaši procházce městem vás bude provázet vůbec první ankh-morporský průvodce, čaroděj Mrakoplaš. Než se ale pustíte do prohlídky města, je dobré průvodce trochu poznat. Jak by podle vás Mrakoplaš odpověděl na následující otázku?

1. Proč je nesmyslný strach z výšek?

Teď, když jste se seznámili s průvodcem, se můžete vydat na cestu. Procházíte Jílovou ulicí, kde potkáváte skupinu kněží, kteří poskakují po ulici, buší při tom do bubínků a pokřikují. S jedním z nich se dáváte do řeči. Představí se vám jako Qu a vypráví o tom, jak vyvíjel vybuchující žebračkové misky, modlitební bubínky se skrytým nožem, nouzový přenosný prokrastinátor, časové bomby, a taky explodující mandalový prach.

2. Představte si, že jste mnichem žijícím vysoko v horách v Tibetu. Popište, jak byste si mohli z dostupných zdrojů připravit explodující mandalový prach. Uvažujte, že je to směs ledku, síry a uhlí a že mnich není nijak časově omezen.

Konečně dorážíte ke své první zastávce, kterou je budova Cechu alchymistů. Z výkladu se dozvídáte, že největší objev, jaký kdy alchymisté udělali, byla osmocelulóza, která dala vzniknout filmovému pásu a následně i zeměplošskému filmovému průmyslu.

3. Napište název látky, která je v našem světě ekvivalentem osmocelulózy (viz Pohyblivé obrázky, Terry Pratchett). Jak byste tuto látku připravili?

Vaší další zastávkou je Pseudopolský dvůr, působiště Noční hlídky. Ankh-Morpork je multikulturní město, a proto nejsou v hlídce jen lidé, ale také trpaslíci, trollové, vlkodlaci, chrličé, skřítci, zombie, upíři, golemové a taky jeden Igor. Igoři jsou velmi dobří chirurgové, šikovné ruce se u nich dědí z generace na generaci... Doslova.

⁴⁶ <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00087>

⁴⁷ <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.02.002>

4. Jaký problém související s reakcí imunitního systému na transplantovanou tkáň by museli Igoři řešit v našem světě? Popište, k čemu při této reakci dochází.

Následně přicházíte do Sluneční svatyně chorých draků. Zde roli průvodce převezme lady Sibyla Berankinová. Vypráví vám o oblíbeném domácím zvířeti Ankh-Morporské smetánky, bahenních dracích. Dozvídáte se, že nejraději jedí uhlí.

5. Představte si bahenního draka, který jí pouze uhlí. Modelujme si jeho metabolismus tak, že 75 % sežraného uhlí spálí na CO₂ a zbytek zpracuje na biologicky využitelné organické látky. Dračí metabolismus není ideální. Spalováním drak přemění na biologicky využitelnou formu jen 63 % energie z uhlí, zbytek se přemění na teplo, které ohřívá vzduch v okolí draka. Zároveň vzniká zpracováním uhlí na organické látky methan jako vedlejší produkt, který draci vydechují. Nakonec stačí drakům jen třením zubů vyrobit jiskru a chrlí plamen. Jaká bude teplota plamene poté, co drak sežral 1 kg uhlí?

Potřebná data a předpoklady:

- výhřevnost uhlí: 25 000 kJ kg⁻¹
- teplota okolního vzduchu před a po trávení: 25, respektive 84 °C
- složení vzduchu v okolí draka: 5 % methan, 10 % CO₂, zbytek běžný vzduch (20 % O₂ + 80 % N₂)
- tabulky termochemických dat látek:
<https://old.vscht.cz/fch/prikladnik/prikladnik/tab/latky.html>
- popis termodynamických veličin používaných v tabulkách:
<https://old.vscht.cz/fch/prikladnik/prikladnik/tab/velic.html>
- Spalování methanu v přebytku vzduchu považujte za adiabatický děj.

Lehce ožehlí opouštíte draky a míříte k řece. Cestou potkáváte pouličního prodávče masových pirohů a uzenek, Kolíka Atšepicnu. Jedním z mála, kdo dokáže jíst Kolíkovy uzenky opakovaně, je i Mrakoplaš. Daří se mu to proto, že čarodějové obecně věří v šanci milion ku jedné, protože jevy s takovou pravděpodobností se stanou vždy.

6. Mrakoplaš si u Kolíka koupil tři uzenky. Zjistěte, zda bude Mrakoplaš s Kolíkovými uzenkami spokojen, tj. zda šance, že sní alespoň jednu dobrou uzenku, je milion ku jedné $\pm 10^{-6}$.

Uvažujte následující vzájemně nezávislé předpoklady:

- Pravděpodobnost, že Kolík prodává včerejší uzenky (které nejsou dobré), je 98 %.
- Pravděpodobnost, že Kolík ráno sežene maso (uzenky jsou dobré), je 0,001.

Organická syntéza

Další oblastí chemie, pro kterou najdeme celé knihovny publikovaných záznamů a jejich indexů, je organická syntéza. Pokud chceme v dnešní době dohledat, jakými způsoby se již někdo pokoušel o syntézu nějaké molekuly a máme-li přístup například do komerčních databází Reaxys⁴¹ či SciFinder⁴² (viz 2. díl našeho seriálu), můžeme pomocí webového rozhraní zadat strukturu cílové molekuly a software pro nás najde publikace, kde se taková molekula či její syntéza vyskytla. Množství dostupných informací o syntetických reakcích by bylo škoda nevyužít, a tak výzkumné týmy již nějakou dobu věnují úsilí vývoji programů schopných předpovídat produkty reakcí a přicházet s návrhy syntetických postupů.

Dovolíme si nyní stručnou odbočku k podstatě úvah o totálních syntézách organických molekul, tj. syntézách z jednoduchých, dostupných reaktantů bez využití biologických procesů. Tento obor zažil prudký vzestup od 60. let 20. století, kdy Elias J. Corey⁴³ přišel s konceptem retrosyntetické analýzy.⁴⁴ Při tomto myšlenkovém postupu se cílová struktura rozpojováním vazeb převádí na jednodušší molekuly, jako by podstupovala inverzní syntetické reakce. Takto získané prekurzory jsou v dalším kroku podrobeny stejnému postupu, který se opakuje, dokud nedojdeme k velmi jednoduchým reaktantům (nebo k takovým, které se dají snadno koupit). Jelikož v každém kroku vybíráme, kterou z existujících vazeb myšlenkově rozpojíme, vzniká větvený strom mnoha možných postupů, z nichž jen některé jsou rozumně proveditelné.

Již v roce 1969 Corey a W. Todd Wipke představili způsob, kterým by se tento úkol dal předat počítači.⁴⁵ Program LHASA (*Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis*) měl za úkol přijmout zadání, vytvořit grafický strom s co největším počtem reakcí, vedoucích k cíli (ale s žádnými chemicky nemožnými), průběžně vytvářet výstup, přijímat možné úpravy zadání, a výsledné návrhy seřadit podle předběžného odhadu proveditelnosti. Podobné nástroje se dnes souborně označují jako *Computer-Assisted Synthesis Planning* (CASP) a vedle algoritmu (obr. 1), který pro zadanou cílovou strukturu generuje syntony (reaktanty), pracují s těmito součástmi:

- knihovnou pravidel, podle kterých se navrhuje rozpojení vazeb,
- databází molekul, které není třeba dále analyzovat (dostupných reaktantů),

⁴¹ <https://www.elsevier.com/solutions/reaxys/how-reaxys-works/synthesis-planner>

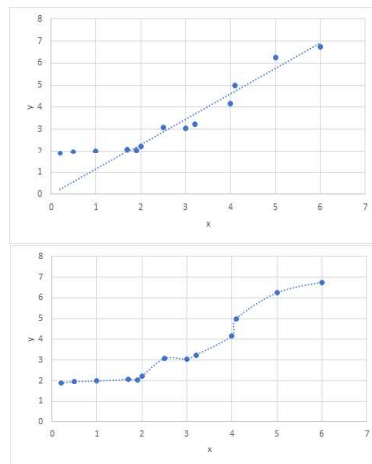
⁴² <https://www.cas.org/support/training/scifinder/reaction-searching>

⁴³ držitel Nobelovy ceny za chemii (1990) za vývoj teorie a metodologie organické syntézy

⁴⁴ <https://doi.org/10.1002/anie.199104553>

⁴⁵ <https://doi.org/10.1126/science.166.3902.178>

Takováto data můžeme proložit různými křivkami. Pokud použijeme příliš jednoduchou funkci (třeba jenom lineární, $y = kx$, obrázek nahoře), dochází k jevu označovanému jako *underfitting*, kdy zvolená funkce popisuje data pouze v hrubých obrysech (v příkladu na obrázku nezachycuje trend v horní části grafu), a pro známá x bude predikovat y také jen přibližně a s chybou. Na druhou stranu můžeme mít *overfitting*, kdy popíšeme existující data včetně šumu a náhodných vlivů tak přesně, že proložení křivkou nejen nemá fyzikální význam, a predikce nového bodu může být nesmyslná (obrázek dole).³⁸



Nemáme zde sice prostor dále probírat jednotlivé typy strojového učení, ale online literatura na toto téma je dostatečně rozsáhlá, proto čtenáře odkazujeme na ni a zde se zaměříme na chemické aplikace.

Návrh léčiv

Jednou z největších a nejdůležitějších oblastí současného (bio)chemického výzkumu je vývoj nových látek často směřující k medicínskému použití. Vývoj léčiv, jak dnes bolestně pociťujeme, není příliš rychlým. Od nalezení první účinné látky k jejímu uvedení na trh je zapotřebí mnoho testování. Ale protože jsou dnes k dispozici i experimentální platformy na testování tisíců vzorků za hodiny, je možné testovat celé knihovny chemikálií, ale i tyto metody testování mohou pracovat pouze s molekulami, které už existují a z nich vybrat ty nevhodnější pro další kroky optimalizace, což je algoritmizovatelný problém.³⁹ Navíc použitím dostupných dat z takto masových experimentů je možné trénovat QSAR modely a navrhnout látky zcela nové a doposud nenasyntizované.⁴⁰

³⁸ Doporučujeme článek z kolekce *Nature Methods*, uvozený citátem o úskalích příliš velkého počtu zvolených parametrů: *With four parameters I can fit an elephant and with five I can make him wiggle his trunk*. (John von Neumann)

<https://www.nature.com/articles/nmeth.3968>

³⁹ Schneider, P., Walters, W.P., Plowright, A.T. et al. Rethinking drug design in the artificial intelligence era. *Nat Rev Drug Discov* (2019). <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0050-3>

⁴⁰ Zhavoronkov, A., Ivanenkov, Y.A., Aliper, A. et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 37, 1038–1040 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0224-x>

- Pravděpodobnost, že Kolík podniká nějaký obchod, který je výhodnější než uzenky, je 66 %.
- Šance, že uzenka od rána vydržela v dobrém stavu, je 0,05.

Jelikož vám kručí v břiše, tak se zastavujete v hospodě U Prokopnutého bubnu. Mrakoplaš se tam hrozně opil a následkem toho spadl do řeky Ankh. Vaše uvažování také nebylo příliš jasné, na Mrakoplaše jste úplně zapomněli a přespali jste v hostinci. Naštěstí řeka Ankh příliš neteče.

7. Jak hustá musí být řeka Ankh, pokud Mrakoplaš během noci postupně klesl jen do hloubky 50 cm? Uvažujte, že mágové z katedry silnoproudé magie naměřili data o závislosti viskozity řeky Ankh na teplotě. Závislost popisuje rovnice č. 1, kde A a B jsou neznámé koeficienty.

Tabulka 1. Dynamická viskozita řeky Ankh při různých teplotách

T [K]	η [Pa s]
280	759,8
290	750,8
300	742,6
310	734,9
320	727,8
330	721,2

$$\ln(\eta) = A + \frac{B}{T} \quad (1)$$

Doplňující předpoklady:

- Teplota Ankh v noci je 18 °C a noc trvá přesně 8 hodin.
- Mrakoplaše aproximujte kuličkou o poloměru 0,5 m a hustotě 985 kg m⁻³.
- Závislost dynamické viskozity na rychlosti klesání v , čase t , poloměru r , objemu kuličky V a hustotách ρ popisuje rovnice č. 2:

$$\eta = \frac{V(\rho_{\text{kulička}} - \rho_{\text{kapalina}})t}{6\pi r v} \quad (2)$$

Ráno jste Mrakoplaše z řeky vylovili a odvedli ho zpátky na Neviditelnou univerzitu. Předtím, než se s vámi rozloučil, vám ještě vyprávěl o tom, jak moc je pro mágy důležité číslo osm. Zmínil se o oktávu, Bel-Shamharothovi, Penízovi a taky o osmé barvě duhy – barvě kouzel, kterou nazýval oktarínovou a popisoval ji jako takovou zeleno-fialovou.

8. Jak si představujete oktarínovou barvu?

Úloha č. 2: Rovnovážná**(8 bodů)**

Autor: Richard Veselý

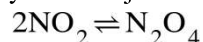


Ačkoliv někdy nad reakcemi uvažujeme tak, že se všechny reaktanty přeměňují na produkty, téměř nikdy to není pravda. Někdy se dokonce reakce zdánlivě zastaví ve fázi, kdy jsou v reakční směsi přítomny reaktanty i produkty v nezanedbatelném množství. Krásné je, že lze celkem jednoduše dopředu odhadnout, kolik reaktantů a

produktů bude přítomno v rovnováze (tedy když se reakce „zastaví“). Stejně tak lze odhadnout, co je potřeba pro posunutí rovnováhy směrem, kterým chceme, a to je velmi cenné umění, kterému se snad naučíte v této úloze.

Pro usnadnění řešení této úlohy jsem připravil doprovodný text². K úspěšnému zvládnutí úlohy není třeba jej číst, ale může vám pomoci s pochopením pro vás možná dosud neznámých konceptů.

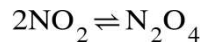
Jednou z typických rovnovážných reakcí je dimerizace oxidu dusičitého



1. Aby tato reakce nebyla příliš abstraktní, trochu si ji přiblížíme. Napište, (i) zda jde za teploty 25 °C a standardního tlaku o plyny nebo kapaliny, (ii) jakou barvu má monomer oxidu dusičitého NO₂ a (iii) jakou barvu má jeho dimer N₂O₄ (iv). Jakou barvu by měla reakční směs, kdyby v ní převažoval monomer?

Tím se naskytá otázka: „Jakou barvu by měl obsah láhve naplněné oxidem dusičitým při teplotě 298 K a tlaku jeden bar? Nebo například při teplotě 600 K a tlaku 40 bar?“

2. Základním pravidlem, které nám může pomoci při odpovídání na tyto otázky, je takzvaný Le Chatelierův princip.
 - a) Stručně tento princip vysvětlete.
 - b) Jaký vliv bude mít zvýšení tlaku na rovnovážné složení směsi, probíhá-li zvrtná reakce



- c) Jaký vliv bude mít zvýšení teploty na rovnovážné složení této směsi, víte-li, že jde o exotermickou reakci?
- d) Jak se bude měnit barva reakční směsi s tlakem a teplotou?

Na to, jak lze tento kvalitativní odhad vyčíslit, se podíváme dále.

Tento rozdíl si můžeme ukázat na příkladu algoritmu rozpoznávajícího obrázky. Představme si nyní, že máme spoustu fotek obličejů mužů a žen a chceme algoritmus, který nám rozdělí fotky do dvou skupin: na muže a ženy. V případě algoritmu „pod dohledem“ nejdříve ukážeme algoritmu několik příkladů, jak vypadá žena a jak vypadá muž, a tento algoritmus se pak snaží u dalších fotek určit, zda jde o muže nebo ženy. V případě algoritmu „bez dohledu“ pouze předložíme algoritmu velké množství fotek a zadáme mu úkol, ať rozdělí fotky do dvou skupin podle nějakého rysu. Pokud budeme mít štěstí, rozdělí nám fotky na muže a ženy a dostaneme stejný výsledek jako v případě provedení „pod dohledem“. Může ale nastat i případ, kde si algoritmus najde jiné rozdělovací znaky, které by člověka nenapadly.

Jedním z nejslavnějších případů algoritmu pracujícího „pod dohledem“ a zároveň ještě na základě člověkem zadaných pravidel, byl algoritmus Deep Blue vyvinutý americkou společností IBM za jediným účelem: aby hrál šachy lépe než člověk, což vyvrcholilo dvěma zápasy algoritmu Deep Blue s tehdejšími mistry světa Gary Kasparovem v letech 1996 a 1997. Zatímco první soubor na 6 partií ještě Kasparov vyhrál, při druhém utkání nezvládl vzdorovat mezitím vylepšenému soupeři.³⁷ Deep Blue fungoval tak, že na několik tahů dopředu počítal všechny možné situace, které mohou nastat, a měl „pod dohledem“ natrénováno rozpoznávání, které tahy má smysl použít.

Systemy pracující „bez dohledu“ jsou často ty, které zpracovávají obrovská množství dat bez předem jasných zákonitostí. Jde např. o dnes rozšířený cílený marketing, kdy algoritmy na základě množství dat nasbíraných o milionech lidí (prohlížení stránek, místo bydliště, sociální status, politické preference ad.) nabízejí reklamu nebo třeba příspěvky na Facebooku tak, aby s nimi uživatel s co největší pravděpodobností interagoval (kliknul, rozhodl se pro nákup). Člověk u takto komplikovaných jevů už není schopen nastavit pravidla, a proto je použití algoritmů bez dohledu z pohledu marketingu výhodnější.

Všechny tyto algoritmy mohou být použity dvěma základními způsoby. Na jednu stranu zde máme **třídění**, které jsme si už ukázali na příkladu fotek mužů a žen, může ale jít i o třídění látek na toxické a netoxické, vhodné či nevhodné pro léčbu určité nemoci a tak dále. Druhou variantou je **regrese**, kde hledáme takovou funkci, která nám popíše závislost hledané veličiny na jedné nebo mnoha dalších (například na molekulové hmotnosti, log *P*, počtu určitých typů atomů, struktuře molekuly, počtu donorů a akceptorů vodíkových můstků, a podobně).

² <https://bit.ly/3aUu1KV>

³⁷ <https://www.scientificamerican.com/article/20-years-after-deep-blue-how-ai-has-advanced-since-conquering-chess/>

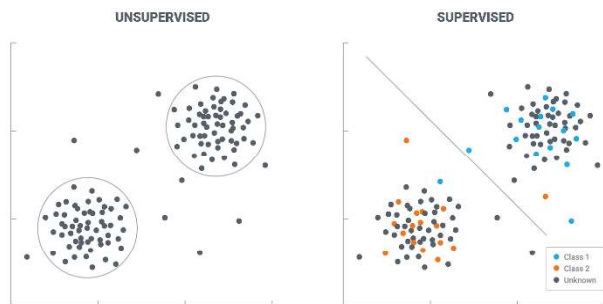
substituentu (informace, jak je substituent velký) a k_1 až k_5 jsou regresní konstanty, které pro QSAR model stanovujeme. Pokud tedy máme dostatek látek se známým partičním koeficientem a LD_{50} a připravíme novou látku, jejíž partiční koeficient vypočítáme nebo změříme, můžeme na základě strukturních podobností se známými látkami (přes σ a E_s) odhadnout toxicitu této nově připravené látky.

Aby byly odhadované hodnoty co nejpřesnější, je pro regresi takového modelu potřeba velké množství známých dat — běžně se udává nutnost použití alespoň 5 až 10 hodnot na každý parametr, ale jak je vidět z Hanschovy rovnice, některé vlastnosti se dají vypočítat nezávisle, např. z kvantově chemických výpočtů. Tak se mimochodem začal kvantovou chemií zabývat český nestor kvantové chemie Rudolf Zahradník: snažil se vypočítat parametry pro své QSAR rovnice.³⁶

QSAR modely jsou dnes široce používány a v chemickém prostředí se s nimi setkáváme na každém kroku: jsou to ony “computed properties”, které se objevují ve všech databázích a programech typu PubChem, či ChemDraw.

Ještě novějším a komplikovanějším přístupem k predikci neznámých vlastností látek je **strojové učení** (*machine learning*), kde již lidé neurčují přesnou podobu rovnice, jako byla např. Hanschova rovnice, ale je ponecháno na počítači, jaké rovnice použije a jak odhadne hledané hodnoty. Výhodou těchto počítačem řízených modelů je vyšší přesnost odhadů, často ale na úkor pochopení, proč model vlastně funguje. Nyní si zkusíme vysvětlit, jak tyto metody fungují.

Existuje velké množství metod strojového učení, které se dají dělit různými způsoby. Jedno z nejdůležitějších rozdělení je podle toho, zda algoritmus pracuje „pod dohledem“ (*supervised*) nebo „bez dohledu“ (*unsupervised*).



³⁶ <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/3187/3163>

3. Velmi užitečným parametrem, který popisuje rovnovážné složení, je takzvaná rovnovážná konstanta. Napište výraz pro rovnovážnou konstantu dimerizace oxidu dusičitého

- v závislosti na parciálním tlaku monomeru v rovnováze P_{NO_2} , parciálním tlaku dimeru v rovnováze $P_{N_2O_4}$ a standardním tlaku P°
- v závislosti na molárním zlomku monomeru v rovnováze x_{NO_2} , molárním zlomku dimeru v rovnováze $x_{N_2O_4}$, standardním tlaku P° a celkovém tlaku systému v rovnováze P_{sys} .

4. Z předchozí otázky je vidět, že existuje vztah mezi molárním zlomkem monomeru nebo dimeru, celkovým tlakem systému a rovnovážnou konstantou. Znáte-li tlak v systému a rovnovážnou konstantu reakce, můžete spočítat, kolik které formy bude v reakční směsi.

- Za předpokladu, že je rovnovážná konstanta dané reakce $K = 10$, vypočtete molární zlomek dimeru, pokud je v systému tlak (i) 0,1 bar; (ii) 1 bar; (iii) 10 bar.
- Jak se mění molární zlomek dimeru s rostoucím tlakem systému, P_{sys} (roste/klesá)?
- Je výsledek v souladu s Le Chatelierovým principem?

Když už víme, jak spočítat rovnovážné složení pomocí rovnovážné konstanty, nabízí se otázka, jak získat rovnovážnou konstantu.

5. Rovnovážnou konstantu je možné stanovit pomocí standardní reakční Gibbsovy energie $\Delta_r G^\circ$, kterou lze spočítat se znalostí standardní reakční entalpie $\Delta_r H^\circ$, a standardní reakční entropie $\Delta_r S^\circ$. Pro dimerizaci oxidu dusičitého při teplotě $T = 298$ K je standardní reakční entalpie $\Delta_r H^\circ = -57,2$ kJ mol⁻¹ a standardní reakční entropie $\Delta_r S^\circ = -175,8$ J K⁻¹ mol⁻¹.

- Spočítejte standardní reakční Gibbsovu energii $\Delta_r G^\circ$ při teplotě 298 K.
- Spočítejte rovnovážnou konstantu při stejné teplotě.
- Vypočtete molární zlomky monomeru a dimeru
 - při tlaku 0,1 bar
 - při tlaku 10 bar.

Změna tlaku neovlivní hodnotu rovnovážné konstanty, pouze rovnovážné složení. Jiné je to však s teplotou, protože jak je patrné z výrazu pro standardní reakční Gibbsovu energii, její hodnota (a tedy i hodnota rovnovážné konstanty) na teplotě závisí.

6. Za předpokladu, že standardní reakční entalpie $\Delta_r H^\circ$ a standardní reakční entropie $\Delta_r S^\circ$ dimerizace oxidu dusičitého nezávisí na teplotě, spočítejte pro teploty $T_1 = 200$ K a $T_2 = 400$ K :

- standardní reakční Gibbsovu energii.
- rovnovážnou konstantu.
- rovnovážné složení pro tlak 0,01 bar.
- rovnovážné složení pro tlak 100 bar³.
- Jsou vaše výsledky v souladu s odhadem z otázky 2?

Jak jste si mohli všimnout, v otázkách 5 a 6 jste vlastně používali ty samé vzorce. Dobrým cvičením k získání lepší intuice pro rovnováhu je spočítat rovnovážné složení směsi pro různé teploty a tlaky a pro různé hodnoty $\Delta_r H^\circ$ a $\Delta_r S^\circ$. K tomu velmi dobře poslouží tabulkový procesor.

7. V šabloně⁴ jsou dva listy; první obsahuje tabulky k tutoriálu⁵, který není nutné vyplňovat, a na druhém najdete otázku č. 7, kterou budete mít za úkol vyplnit a poslat. Vaším úkolem bude následující:

- vyplnit řadu pro výpočet standardní reakční Gibbsovy energie v závislosti na teplotě a zadaných $\Delta_r H^\circ$ a $\Delta_r S$ a řadu pro výpočet rovnovážné konstanty z vypočtené $\Delta_r G^\circ$ a teploty.
- vyplnit pole pro výpočet $\Delta_r G^\circ$ a rovnovážné konstanty. Poté vyplňte řadu pro výpočet rovnovážného složení směsi⁶ v závislosti na tlaku a již vypočtené rovnovážné konstantě.

Po vyplnění se vám automaticky vykreslí odpovídající grafy veličin, které počítáte. Stáhněte svou vyplněnou šablonu jako pdf soubor, pojmenujte ho⁷

Prijmeni_Jmeno_Rovnovazna a pošlete na richard.vesely@ksicht.natur.cuni.cz.

Vřele poté doporučuji změnit parametry ve žlutých buňkách a zkoušet, jak budou vypadat dané grafy. Jak se bude například měnit rovnovážná konstanta endotermické reakce s teplotou?

8. Pro odhadnutí toho, jak se bude měnit rovnováha s teplotou, se hodí umět odhadnout standardní reakční entropii a standardní reakční entalpii zkoumané reakce. Vysvětlíte, jak byste mohli dojít k tomu, že dimerizace oxidu dusičitého bude exotermická a její standardní reakční entropie bude záporná, pouze na základě vyčíslené rovnice reakce a znalosti fyzikálních vlastností monomeru a dimeru.

³ Při této teplotě a tlaku bude pravděpodobně oxid dusičitý v kapalně fázi, pro účely této úlohy však tento fakt zanedbejte.

⁴ <https://bit.ly/34pww5m>

⁵ <https://bit.ly/2Vk9bxP>

⁶ Zadaná data se vztahují k reakci z otázky 6.

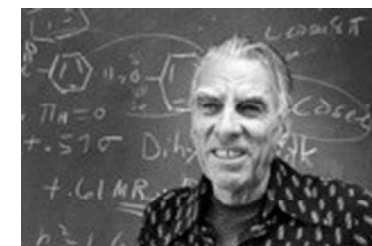
⁷ Body budou uděleny i za správný název souboru.

neznámých prvků na základě Mendělejevovy periodické tabulky prvků z roku 1869. Pravidlo triád je v podstatě základem dnes používané techniky “read-across”, která je používána Evropskou chemickou agenturou (ECHA) k odhadování toxikologických a fyzikálně chemických vlastností u dostatečně podobných látek spadajících do stejné kategorie.³¹

Dalším kamínkem k dnešním predikcím byly první studie o narkotických účincích látek od Overtona³² a Meyera³³ z přelomu 19. a 20. století. Tito autoři přišli se vztahem mezi hydrofobními vlastnostmi těkavých látek a jejich narkotickými účinky. Tento vztah byl posléze kvantifikován do rovnice:

$$\log 1/C = 0,94 \log P + 0,87, (n = 51, r^2 = 0,943),$$

kde C je koncentrace, která navodí narkózu, $\log P$ je partiční koeficient oktanol/voda, n je počet látek v sérii a r^2 je koeficient determinace, který udává, jak dobře regresní model popisuje původní data. Říká nám tedy, jaký podíl variability závisle proměnné zvolený regresní model vysvětluje, a může nabývat hodnot od 0 (nekorelace s nezávislou proměnnou) do 1 (korelace s nezávislou proměnnou).



Corwin Hansch

Tím bylo započato hledání kvantitativních vztahů mezi strukturou a funkcí, tzv. QSAR (z angl. *quantitative structure-activity relationship*).³⁴ Za zakladatele tohoto oboru je pokládán Corwin Hansch (1918–2011), který v roce 1964 stanovil, že k předpovědi biologických vlastností na základě fyzikálně chemických parametrů je možné používat obecnou rovnici, nyní tzv. Hanschovu:³⁵

$$\log C = k_1 \cdot (\log P)^2 + k_2 \cdot \log P + k_3 \cdot \sigma + k_4 \cdot E_s + k_5,$$

kde C je námi hledaná hodnota, např. toxicita (udávaná např. jako LD₅₀, tedy dávka způsobující smrt v 50 % případů), $\log P$ je partiční koeficient oktanol-voda (pro větší množství molekul je vztah parabolický), σ je Hammettova konstanta pro substituenty (můžeme chápat jako míru kyselosti), E_s je sterická konstanta

³¹ https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf

³² Overton E.: *Vierteljahresschr. Naturforsch. Ges. Zuerich* 44, 88-135 (1899). “*Es stellt dies nur einen speziellen Fall einer ziemlich allgemeinen Regel vor, die dahin lautet, dass je länger die Kohlenstoffkette, um so weniger die spezifische Wirkung eines besonderen Atoms oder einer besondern Atomgruppe hervortritt.*”

³³ Meyer H.: *Arch. Experim. Pathol. Pharmacol.* 42,109 (1899).

³⁴ Dearden J.C.: *Int. J. QSPR* 1(1), 1-44 (2016).

³⁵ Hansch C., Fujita T.: *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1616 (1964).

reaktanty), a to má dopad na kvalitu průzkumu možných kombinací reaktantů a podmínek, který je cílem takových experimentů. Pokud s využitím strojového učení (viz dále) budeme s daty získanými na takto málo reprezentativním vzorku hledat optimální kombinace parametrů a navrhovat další experimenty, dojdeme ke slabším výsledkům, než kdyby jako podklad sloužily výsledky náhodného výběru z množiny všech možných reakcí.

Dodejme, že k nižší spolehlivosti a důvěryhodnosti publikovaných dat a metod přispívají i případy úplné fabrikace (neexistujících) dat,²⁴ záměrné manipulace s daty, duplikace (recyklování) obrazových dat,²⁵ či kopírování (krádeže) z cizích prací,²⁶ ke kterým stále dochází ve znepokojivé míře. Na tomto místě jen odkážeme na platformu PubPeer,²⁷ která slouží k recenzování již vydaných publikací a kde byla vznesena a následně potvrzena či vyvrácena řada podezření na porušení pravidel vědecké etiky.²⁸ Zájemce o tuto oblast ale odkážeme na populární přednášku²⁹ a vrátíme se k hlavnímu tématu našeho seriálu se zaměřením na to, k čemu nám data mohou být užitečná.

Předpovědi vlastností látek

Vědci se již od počátku snažili o kvantifikaci chemických vlastností látek a jejich následné předpovědi. Již Joseph Louis Gay-Lussac (1778–1850), známý čtenářům více svými hrátkami s ideálním plynem, v roce 1809 optimisticky prohlásil, že “nejspíš nejsme už příliš daleko od doby, kdy budeme schopni vypočítat většinu chemických vlastností a dějů”. Trvalo to sice jen další dvě staletí, ale dnes toho skutečně schopni jsme a spíš už jen ladíme přesnost těchto předpovědí, protože tolik dat, jako máme dnes, nikdy dříve nebylo k dispozici.

Předpovídání vlastností látek na základě jejich struktury má dlouhou historii, neboť již v roce 1816 máme doloženy první předpovědi fyzikálně chemických vlastností minerálů na základě jejich složení. Johann Wolfgang Döbereiner ve svém dopise Goethovi zmínil, že si všiml tzv. **pravidla triád** (v originále *Dreiheit*)³⁰ u minerálu celestinu (sírán strontnatý), jehož hustota (3,96 g/cm³) je zhruba průměrem hustoty síranů vápenatého (2,964 g/cm³) a barnatého (4,502 g/cm³). V podstatě šlo o první predikci fyzikálně chemických vlastností prvků pomocí regrese. Posléze byly podobným způsobem předpovězeny vlastnosti několika dříve

²⁴ <https://www.nature.com/articles/news020923-9>

²⁵ <https://doi.org/10.1128/mBio.00809-16>

²⁶ <https://ct24.ceskatelevize.cz/domaci/3069108-financnik-dospiva-ziskal-titul-judr-opsanim-cizi-prace-tvrdi-slovensky-list>

²⁷ <https://pubpeer.com/>

²⁸ <https://doi.org/10.1126/science.341.6146.606>

²⁹ <https://slideslive.com/38891083/podvody-ve-vede-a-veda-o-podvodech>

³⁰ <https://doi.org/10.1007/s00897990326a>

Úloha č. 3: Lehce nedovařená netopyří polévka⁸

Autoři: Martin Balouch, Karel Berka, Adam Tywoniak

(14 bodů)

So last year 37,000 Americans died from the common Flu. It averages between 27,000 and 70,000 per year. Nothing is shut down, life & the economy go on. At this moment there are 546 confirmed cases of CoronaVirus, with 22 deaths. Think about that!



[@realDonaldTrump](https://twitter.com/realDonaldTrump/status/1237027356314869761), 3:47 odp. 9. 3. 2020⁹

"We need to remember that with decisive, early action, we can slow down the #coronavirus and prevent infections. Among those who are infected, most will recover. Of the 80,000 reported #COVID19 cases in #China, more than 70% have recovered and been discharged"

[@DrTedros](https://twitter.com/DrTedros) (generální ředitel WHO, pozn. autora)

[@WHO](https://twitter.com/WHO/status/1237050035197693954), 5:18 odp. 9. 3. 2020¹⁰

Musíme ale být velmi kritičtí, co se týče testování léků (...). Včera se objevila extrémně zajímavá zpráva, že nově schválený lék proti chřipce Favipiravir, který útočí na stejný enzym jako Remdesivir firmy Gilead, tak se ukázal jako účinný. Je to ale jen zpráva od autorit, ne studie. Nemáme výsledky, nebyly zveřejněny. Kdyby se tohle potvrdilo, bylo by to skvělé.

(prof. Jan Konvalinka, biochemik, 19. 3. 2020)¹¹

Koronavirus COVID-19 byl 11. 3. 2020 označen za celosvětovou pandemii. A jelikož náš seriál je o sběru, třídění a zpracování informací, předkládáme vám nejprve několik zaručených rad proti koronaviru, které se šíří e-mailovou komunikací mezi českými seniory.

1. Jak souvisí název úlohy s pandemií koronaviru?
2. Vaším úkolem je u každého z tvrzení a)-d) označit, zda je pravdivé, a pokud ne, tak ho stručně opravit.
 - a) Tento virus Wuhan není odolný vůči teple, zahyne při teplotě 26-27 stupňů C. Proto pijte více horké vody. Můžete poradit přátelům a příbuzným, aby pili více horké vody, aby se zabránilo infekci. Chodte častěji na slunce, pijte horkou vodu.

⁸ Ilustrační obrázek: <https://facebook.com/hnuti.nevim/>

⁹ <https://twitter.com/realdonaldtrump/status/1237027356314869761>

¹⁰ <https://twitter.com/WHO/status/1237050035197693954>

¹¹ https://www.irozhlas.cz/zivotni-styl/zdravi/koronavirus-covid-19-epidemie-pandemie-nakaza-radiozurnal-koronavir-remdesivir_2003190730_gak

- b) Je dostatečně velký (průměr virové buňky je asi 400-500 nm), takže ji může filtrovat jakákoli běžná maska (nejen model N95). Pokud však infikovaná osoba kýchne, virus se rozšíří na vzdálenost asi 3 metry, než spadne na zem a tam zůstane.
- c) Virus může zůstat aktivní na tkáni, oděvu 6 až 12 hodin. Běžné prací prostředky by měly virus zabít. U zimních oděvů, které nelze často prát, se doporučuje dát je na slunce, aby se viry zabily.
- d) Pijte několik doušek vody každých 15 minut. PROČ? I když virus vstoupí do úst ... pitná voda nebo jiné tekutiny je dostanou do jícnu a žaludku. Jakmile je tam, ACIDY v žaludku jej zabijí. Pokud nebudete pít dostatek vody, virus může proniknout do dýchacích cest a vstoupit do plic.

Věříme, že všem z vás je zřejmé, že řetězové maily nejsou nejlepším zdrojem informací. Mnohem vhodnějším zdrojem jsou vědecké články.

3. Naleznete článek v impaktovaném časopise (většina současného výzkumu o COVID19 je tzv. otevřená, takže se ke článkům snadno dostanete) týkající se vývoje antivirotik nebo testování jejich účinnosti proti novému koronaviru, uveďte jeho **název, odkaz**, přes který se k němu snadno dostaneme (povinně), celý **název časopisu**, ve kterém byl vydán, a v rozsahu maximálně 500 znaků (bez mezer) napište, **co bylo v článku vyzkoumáno**.

V rámci přípravy na současnou situaci se nejedna domácnost zásobila dezinfekčními prostředky, někdy také čistým isopropylalkoholem. Pokud za několik let najdete v komoře otevřené balení isopropylalkoholu, měli byste si vzhledem k jeho chemické povaze dát dobrý pozor.

4. Uveďte, jaké riziko nastává při jeho dlouhodobém skladování, a ke stručné odpovědi uveďte důvěryhodný zdroj informace.

Když se nový vir objeví, jedním z nejrychlejších způsobů, jak získat lék na danou nemoc, je vyzkoušet látky, které již fungují na podobná onemocnění. K tomuto účelu skvěle poslouží databáze DrugBank (drugbank.ca), kde najdete přehled o používaných léčivech.

výsledků charakterizace sloučenin, a také použitím správných a jednoznačných identifikátorů (v dřívějších dobách názvosloví, dnes zejména registrační číslo CAS, PubChem ID a SMILES). Ty usnadňují i pozdější hledání molekul a reakcí napříč publikacemi.

Inteligentní ukládání experimentálních záznamů i dat ve strukturované, prohledatelné a snadno exportovatelné podobě usnadňují i elektronické laboratorní deníky, kde se shromažďují všechny informace k dotyčné látce od její syntézy až k jednotlivým charakterizačním technikám.²⁰

Ke zlepšení situace mohou přispět všechny strany zapojené do publikačního procesu: redakce časopisů požadují od autorů dodržení vysokých standardů dokumentace, recenzenti v peer-review pak mají dodržení těchto zásad zohlednit při hodnocení celkové kvality odevzdaného manuskriptu. Někdy se přes všechnu snahu a dodržení zásad dobré praxe nepodaří zjistit důvod odlišnosti: v takovém případě se výsledek nedá považovat za ověřený, aniž by ale nutně šlo o prokazatelné pochybení prvního týmu.

Do odlišné kategorie se řadí případy, kdy jeden tým trvá na platnosti svých tvrzení, která později někdo vyvrátí, protože původní argumentace obsahovala logickou chybu, nebo se opírala o data předvybraná tak, aby odpovídala očekávanému výsledku.²¹ Toto zkreslování může být neúmyslné a souvisí s jevy, rozpoznanými nejprve psychology, které nejčastěji označujeme jako iluzorní myšlení (*wishful thinking*) a konfirmační zkreslení (*confirmation bias*). V ideálním případě strana, jejíž postup se prokáže jako chybný, svůj omyl uzná.²²

U způsobů myšlení způsobujících zkreslení získaných dat ještě zůstaňme: v loňském roce bylo zjištěno, že experimentální práce může být zatížena chybami lidského původu již od samotné fáze plánování, a to například skrze výběr reaktantů, které jsou do experimentů zahrnuty.²³ Autoři se zaměřili na existující publikace o syntézách oxidů kovů reakcemi s využitím aminů (konkrétní chemické principy nechme stranou) a zjistili, že 17 % nejčastěji používaných aminů se vyskytuje v 79 % charakterizovaných produktů, kdežto zbývajících 83 % aminů najdeme jen v 21 % produktů. Mezi oběma skupinami přitom nebyly významné rozdíly v ceně. Ze záznamů v laboratorních denících zjistili podobně zkreslená rozdělení i pro reakční podmínky. Když potom provedli více než 500 náhodně vybraných experimentů, preferované reaktanty ani podmínky nevykazovaly úspěšnější reakce, než ty méně často zmiňované v literatuře. Zjištěné zkreslení tedy nemůže mít jiný, než antropogenní původ (výzkumníci mají své “oblíbené“

²⁰ <https://www.nature.com/articles/d41586-018-05895-3>

²¹ <https://www.doi.org/10.1002/anie.201606591>

²² Připomínáme citát Maxe Plancka z prvního dílu našeho seriálu (pozn. 27).

²³ <https://www.doi.org/10.1038/s41586-019-1540-5>

Seriál: Velká chemická datová revoluce**3. díl: K čemu všechna ta data jsou?**

Autoři: Martin Balouch, Karel Berka, Adam Tywoniak



Náš seriál nese název „Velká chemická datová revoluce“, avšak do této chvíle jsme si chystali půdu pohledem do historie a popisem nejpoužívanějších databází. Současným cílem práce s daty ovšem není samotné sestavování databází, v nichž by se daly vyhledávat pouze známé a již naměřené hodnoty. Cílem následujících řádků je poskytnout vám náhled do současného stavu chemie, která aktivně pracuje s dostupnými daty a snaží se jejich prostřednictvím otevřít nové směry výzkumu.

Na tomto místě bychom mohli přímo začít optimistickým popisem revolučního nárůstu produktivity chemického výzkumu, umožněného kombinací dostupných dat, výpočetní síly a chytrých algoritmů. Než k tomu dojdeme, je ale třeba se blíže podívat na téma kvality dat, která v databázích sbíráme a vyhodnocujeme.

Podle většinového názoru i některých indikátorů se část vědních oborů včetně chemie nyní nachází v krizi reprodukovatelnosti.¹⁷ Jde o stav, kdy opakování experimentu podle publikovaného protokolu vede k jiným, či žádným výsledkům. Důvody mohou být různé, a zdaleka ne vždy se podaří zjistit, kde je příčina. Některé situace jsou prakticky nevyhnutelné a nejsou důvodem znepokojení: při prvním provedení se mohly projevit vlivy specifické pro jednu laboratoř, například stopové množství nečistot v použitém materiálu, který nikdo zvláště netestoval nebo podmínku čistoty nezaznamenal do protokolu. Takto zkrácený experiment se mohl prvním pracovišti stále jevit jako opakovatelný, protože vícenásobné provedení vedlo ke stejnému výsledku. Až detailním porovnáním všech podmínek včetně způsobů zpracování výsledků mezi laboratořemi se může podařit odhalit zdroj nesrovnalosti. V loňském roce se porovnáním výsledků výpočtů z více počítačů podařilo odhalit závažnou chybu v software na predikci molekulových spekter: důvodem bylo odlišné zacházení se soubory mezivýsledků v různých operačních systémech.¹⁸

Nereprodukovatelnosti související s nedohledatelností zdroje odlišností lze předcházet sdílením detailního popisu metod,¹⁹ nezpracovaných dat a kompletních

¹⁷ <https://www.chemistryworld.com/news/taking-on-chemistrys-reproducibility-problem/3006991.article>

¹⁸ <https://www.hawaii.edu/news/2019/10/15/uh-team-finds-nmr-computation-glitch>

¹⁹ Prakticky veškerá literatura dnes vychází elektronicky a není důvod šetřit stránkami.

5. Najděte v databázi Drugbank všechny účinné látky používané jako antivirotika a napište, kolik jste jich našli.

Pokud antivirotika seřadíme podle abecedy, tři molekuly od konce seznamu jsou: Zidovudine, Zanamivir a Zalcitabine.

Pro posouzení, zda je molekula vhodná jako ústně podávané léčivo, se již 20 let používají empirická pravidla jako například Lipinského pravidlo pěti. Látka splňující Lipinského pravidla musí splňovat následující podmínky:

- i) nesmí mít víc než 5 donorů vodíkových vazeb,
- ii) nesmí mít víc než 10 akceptorů vodíkových vazeb,
- iii) musí mít molekulární hmotnost menší než 500 g·mol⁻¹,
- iv) má rozdělovací koeficient mezi oktanolem a vodou (log P) menší než 5.

6. Určete, která z těchto tří zmíněných antivirotik Lipinského pravidlům vyhovují. Jako všechna pravidla, i tato mají své výjimky.

7. Uveďte po jednom příkladu libovolné molekuly, která je používána jako účinná látka, a přitom těmto pravidlům nevyhovuje, a navíc
 - a) je velkou molekulou přírodního původu,
 - b) nepatří mezi velké molekuly přírodního původu a zároveň ještě v této úloze nezazněla.

Jednou z klíčových charakteristik, která ovlivňuje biodostupnost léčiva a také lékovou formu, kterou je látka podávána, je lipofilita látky udávaná pomocí log P . Seznamte se s definicí touto veličiny.

8. Ibuprofen má log $P = 3,97$. Vypočtěte, jaká hmotnost ibuprofenu bude přítomna ve vodné fázi, pokud k 500 ml nasyceného roztoku ibuprofenu ve vodě přidáme 500 ml vlhkého oktanolu (tzn. již s rovnovážným množstvím rozpuštěné vody, které je 25 g).
9. Najděte log P pro naše 3 antivirotika, napište zdroj těchto dat a na základě nalezených hodnot vysvětlíte, která z těchto molekul nemůže být podávána orálně a proč tomu tak je. Zjistěte také, jakou formou je podávána místo toho.

Vraťme se ale ke COVID19. Zatím se jako jedna z možností léčby objevuje lék Remdesivir vyvinutý Gilead Sciences proti ebola a účinný proti předchozí verzi koronaviru SARS.

10. Pomocí databáze PDBe-KB nalezněte struktury jednotlivých proteinů replikázového polyproteinu lab nového koronaviru i s ligandy. Napište PDB kód struktury co největším pokrytím sekvence (kód je čtyřmístný – např. 1dna),

dále PDB kód ligandu nahrazujícího nestabilní ATP potřebné k reakci (trojmístný) a nakreslete jeho strukturu.

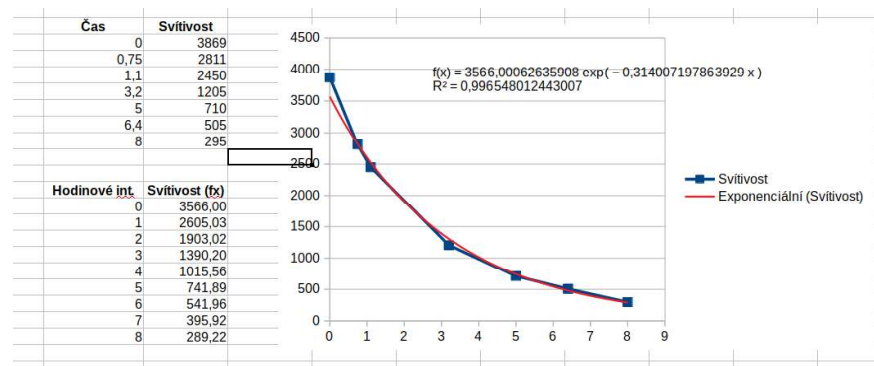
11. Pomocí <http://www.swissadme.ch/> zjistěte, zda je možné Remdesivir podávat orálně.
12. Ve struktuře molekuly Remdesiviru vyznačte podobnost s dostupnými ligandy známými z PDBe-KB.
13. Zapojte se do iniciativy Folding@home, která molekulovými simulacemi přispívá mj. k poznání mechanismů virové infekce na buněčné úrovni¹². Výchozími daty jsou experimentálně získané údaje o struktuře biomolekul. Simulace běží na decentralizované výpočetní kapacitě od dárců, kterým se můžete stát i vy (<https://foldingathome.org/start-folding/>).

Soutěžní úkol splníte registrací do iniciativy a přihlášením do KSICHTího týmu, při registraci proto zadejte číslo týmu 242915.¹³ Do řešení úlohy uveďte svůj username. Bereme v potaz, že v době, kdy budete úlohu řešit, nemusí být vydaný takový počet volných projektů, vaše výsledky proto bodovat nebudeme. Ovšem pokud někdo z vás dokáže předběhnout autory úlohy v počtu přidělených bodů za dokončené výpočty, zaslouží si čestnou zmínku v příští brožurce s autorským řešením. Upozorňujeme, že výpočty podrobí váš hardware pořádnému zátěžovému testu; za napájení a náklady na elektřinu, stabilitu, i chlazení svých zařízení zodpovídáte sami.

Sulfid zinečnatý se může vyrábět například srážením z vodného roztoku podle reakce $\text{Na}_2\text{S}(\text{aq}) + \text{ZnCl}_2(\text{aq}) \rightarrow \text{ZnS}(\text{s}) + 2 \text{NaCl}(\text{aq})$ nebo spálením práškové směsi zinku a síry. Může svítit i nedopovaný díky přítomnosti nedokonalostí ve struktuře krystalu, nicméně zde je potřeba kratších vlnových délek.

- c) Hledanou látkou je hlinitan strontnatý ($\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Me}$), mezi jehož dopanty (Me) patří např. ionty europia a ceru. Dá se vyrobit takzvaným sol-gel procesem - $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ a $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ reagují s močovinou v minimálním množství vody a za ozařování mikrovlnami. Zajímavou vlastností je fluorescence i v nedopovaném stavu nebo schopnost chránit před radiací.

6.



Jde o exponenciální závislost s rovnicí $y = 3566 \cdot e^{-0,314x}$. Svítivost ovlivňuje zejména napětí na LED, s jehož lineárním poklesem exponenciálně klesá proud (a tedy i svítivost – ta závisí na proudu protékajícím LED). Prudký pokles svítivosti na začátku je způsoben nelineárním poklesem napětí na nových bateriích při počáteční zátěži – toto je typickou charakteristikou alkalických baterií.

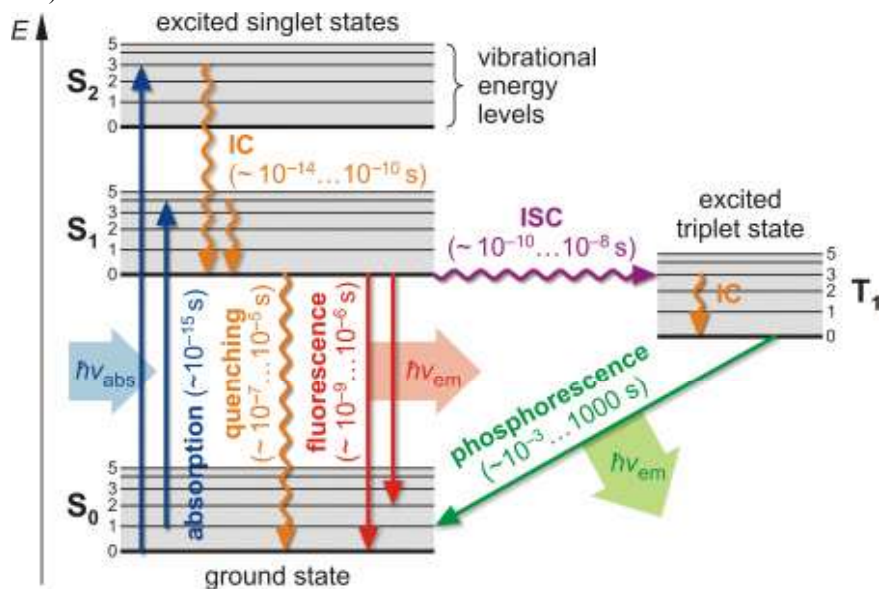
Otázka 1 – 3 body, 2 – 1,5 bodu, 3 – 3,1 bodu, 4 – 1,5 bodu, 5 – 3,1 bodu, 6 – 2,8 bodu. Celkem 15 bodů.

¹² <https://foldingathome.org/2020/03/15/coronavirus-what-were-doing-and-how-you-can-help-in-simple-terms/>

¹³ <https://stats.foldingathome.org/team/242915>

- c) Prvkem nejčastěji používaným do UV výbojek je rtuť (ve spojení s argonem, ale ten se chová jako „výplň“ – zajímají nás spektrální čáry rtuť, které jsou při nízkém tlaku par hluboko v UV spektru).
- d) Teplota takového tělesa se dá spočítat pomocí Wienova posunovacího zákona: $\lambda_p = \frac{2897,8 \mu\text{m K}}{T} \rightarrow T = \frac{2897,8 \mu\text{m K}}{0,385 \mu\text{m}} = 7526,7 \text{ K}$

5. a)



V diagramu je patrný mezisystémový přechod (ISC), kdy se elektron dostává na excitovanou tripletovou hladinu (T_1), při čemž dochází ke změně spinu elektronu. Elektron se nemůže vrátit zpět na základní singletovou hladinu (S_0) bez opětovné změny spinu (porušil by Pauliho vylučovací princip) – taková změna má sama o sobě poměrně nízkou pravděpodobnost, a proto efekt fosforescence trvá výrazně déle.

(zdroj obrázku: <http://home.uni-leipzig.de/pwm/web/?section=introduction&page=fluorescence>)

b) Ionty, kterými se dá ZnS dopovat, jsou zejména tyto:

- Cu^{2+} (zelená)
- Mg^{2+} (oranžová)
- Ag^+ (modrá)
- Mn^{2+} (červeno-oranžová)

Úloha č. 4: Organokovová

(9 bodů)

Autor: Jan Hrubeš

Palladium je multifunkční komplex a obchodní dům, stojící v centru Prahy na Novém Městě na východní straně náměstí Republiky, a sice na nároží ulice Na Poříčí naproti staroměstskému obchodnímu domu Kotva. Otevřen byl 25. října 2007.



Wikipedie

Obchodní komplex *Palladium* nechává většinu syntetických chemiků chladnou, na stejnojmenný prvek však nedají dopustit. Sloučeniny palladia jsou totiž katalyzátory mnoha důležitých reakcí. Jedna z nich byla v tomto tisíciletí dokonce oceněna Nobelovou cenou.

1. Uveďte jména držitelů předmětné Nobelovy ceny.

Jedním z prvních použití palladia v syntéze byla a je katalýza redukcí plynným vodíkem. Za užití různých pevných katalyzátorů lze plynným vodíkem redukovat kupříkladu 1,2-difenyloethyn.

2. Nakreslete vzorce dvou hlavních produktů, které mohou při redukcí 1,2-difenyloethynu v závislosti na použitém katalyzátoru vzniknout. U každého z nich uveďte katalyzátor, který lze k jeho syntéze využít. Nezapomeňte na vyznačení stereochemie tam, kde je to třeba. Oba produkty pojmenujte.

Palladiové katalyzátory mají nejčastěji formu koordinační sloučeniny. Pro posouzení reaktivity příslušných komplexů je tedy dobré znát, kolik mají jejich centrální atomy elektronů ve svém širokém okolí. Tyto elektrony pocházejí jednak ze samotného atomu kovu, dále je dodávají ligandy, které jsou na komplex připojeny koordinačně-kovalentní vazbou. Podobně jako u klasických kovalentních sloučenin platí oktetové pravidlo, tak se v případě koordinačních sloučenin komplex považuje za stabilní, pokud má jeho centrální atom ve svém okolí právě 18 elektronů. Komplexy s vyšším počtem elektronů jsou nukleofilní a snadněji se rozpadají; naopak komplexy s nižším počtem elektronů jsou elektrofilní a reaktivnější.

K počítání můžeme využít dvou různých způsobů. První způsob (*metoda neutrálního atomu*) pro zjednodušení ignoruje oxidační stav kovu i náboj ligandů. Příkladem může být Wilkinsonův katalyzátor $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$. Neutrální rhodium má ve valenční vrstvě 9 elektronů, dále se každý ze tří PPh_3 ligandů koordinuje jedním elektronovým párem, dohromady tedy šesti elektrony. Za atom chloru započítáme příspěvek jednoho elektronu (v tomto zjednodušení odpovídá jedna vazba příspěvku jedním elektronem). Komplex je tedy 16elektronový. Druhý způsob

(metoda oxidačních stavů) počítá s oxidačním stavem kovu i nábojem ligandů. PPh₃ je neutrální ligand a chlorid je aniontem s nábojem -1, z čehož plyne, že rhodium je v oxidačním čísle I, a má tedy ve valenční vrstvě 8 elektronů. Každý PPh₃ se stejně jako v předchozím případě koordinuje jedním elektronovým párem, tedy celkem šesti elektrony, a analogicky chloridový anion se koordinuje elektronovým párem, tedy dvěma elektrony. Sečtením dojdeme ke stejnému výsledku jako u první metody, tj. 16 elektronů¹⁴.

3. Doplňte v následující tabulce chybějící názvy, vzorce a oxidační čísla palladia. Libovolnou metodou též určete, kolik elektronů je v okolí centrálního atomu.

Název	Vzorec	Oxidační stav Pd	Počet elektronů
tetrakis(trifenylfosfin)palladium			
	[Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂]		
		II	12
	[Pd(acac) ₂]		

Pojďme se nyní podívat na mechanismus reakce, za kterou byla udělena již zmiňovaná Nobelova cena (obr. 1). Mechanismus celé katalýzy se dá shrnout do třech kroků. První krok zahrnuje oxidativní adici halogenalkanu (R-X) na palladium v oxidačním stavu 0. Následně dojde k transmetalaci – výměně halogenového ligandu za alkyl, který pochází z jiné organokovové sloučeniny (R'-M). Z komplexu se následně reduktivní eliminací odštěpí spojené alkyly (R-R'), palladium se vrací do oxidačního stavu 0 a katalytický cyklus se opakuje.

¹⁴ Podobně jako je 18elektronové pravidlo pouze empiricky poznanou pomůckou, jsou i obě metody zjednodušující a je pouze na vás, kterou použijete. Pravda leží někde mezi nimi, jelikož elektronová struktura komplexů bývá složitá. Pro hlubší pochopení lze nahlédnout do prezentace doktora Pospíšila na odkaze <https://bit.ly/39nrmp>.

- b) Světlo LED není zcela monochromatické, na to bychom potřebovali dokonalý PN přechod. V praxi se v materiálu LED se vyskytují nečistoty (nebo vedlejší přechody), proto světlo není zcela monochromatické.
- c) U_f – forward voltage (napětí v propustném směru) – je „napětí, pro které je LED konstruována“ – toto napětí se ztratí na LED při průchodu proudem v propustném směru. Při aplikaci přesně tohoto napětí protéká LED proud, na který je stavěna – pod touto hodnotou je její účinnost snížena (ale stále svítí), nad touto hodnotou je LED přetížená a prudce stoupá protékající proud (a hrozí shoření PN přechodu).

Z tabulky můžeme vypočítat zejména nepřímou úměru mezi U_f a vlnovou délkou λ – toto souvisí s procesy provázejícími emisi záření. Částice v polovodiči ztrácejí zářivým přechodem energii úměrnou U_f , kterou uvolňují jako foton. Mezi vlnovou délkou vyzářených fotonů a energií zářivého přechodu platí vztah

$$E = \frac{hc}{\lambda}$$

(h je tzv. Planckova konstanta a c rychlost světla).

Barva	Vlnová délka	U_f	Energie fotonu
Červená	626 nm	1.9 V	1.98 eV
Žlutá	585 nm	2.1 V	2.12 eV
Zelená	569 nm	2.2 V	2.18 eV
Modrá	470 nm	3.2 V	2.64 eV

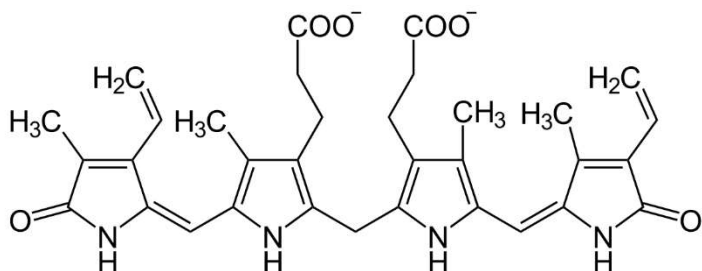
Velký rozdíl mezi U_f a E u modrých LED je způsobeno jejich poměrně nízkou efektivitou.

4. a) Přírodními zdroji UV jsou například Slunce nebo blesk...
- b) Ano, halogenová žárovka může vyzářovat UV (pouzdro samotné žárovky je vyrobeno z křemičitého skla, jež UV propouští). To je také důvod, proč musí být vybaveny UV filtrem. I klasická žárovka může vyzářovat malé množství UV, i přes to, že sklo většinu zablokuje. Říkat že žárovka nemůže vyzářovat UV, protože je moc chladná, není správně – emise záření černým tělesem má spojité spektrum a vyzářování v UV oblasti není při těchto teplotách rozhodně nulové.

Úloha č. 5: Ultrafialová**(15 bodů)**

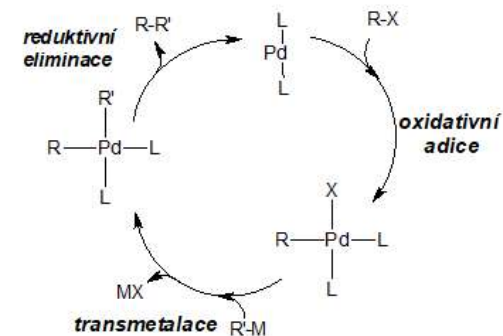
Autor: Vadim Kablukov

- Děkujeme za zaslání fotky svítilen! Za ideální byla považována kompaktní, jednoduše přenosná svítilna s vypínačem.
- Dle vydaného errata to je Vitamin D.
 - Vitamin D vytváří naše kůže po vystavení vlnovým délkám 280 až 315 nm (± 10 nm).
 - Hledanou látkou je bilirubin, jeho vzorec:



- IR je podstatně méně energetické – nedokáže spouštět reakce, protože nemá dost energie na rozštěpení vazby. Všechna energie IR záření se v kůži převede na teplo, zatímco UV proniká do kůže a štěpí vazby (může poškodovat např. DNA, která v UV spektru dobře absorbuje). Při nadměrném působení poškozuje buňky: tělo spouští přirozenou odpověď, kterou je zánět a s tím spojené zvýšené prokrvení, kvůli kterému ono teplo cítíme.
- Klasická žárovka má celkovou efektivitu kolem 12 lm/W, zatímco LED má většinou kolem 100 lm/W. To je cca 8× větší efektivita. I tak se ale hodně energie ztratí do tepla – u žárovky je to cílem, ta je na vyšší teplotu stavěná, u LED je to však problém. Čip LED, který vyzařuje světlo, je velmi malý a choulostivý a snadno se přehřeje. LED čipy jsou většinou schopny rozumně fungovat až do teplot blízkých 100 °C (v kontrastu proti žárovce, kde teplota vlákna může překračovat 2500 °C), ale i to už podstatně snižuje jejich životnost.

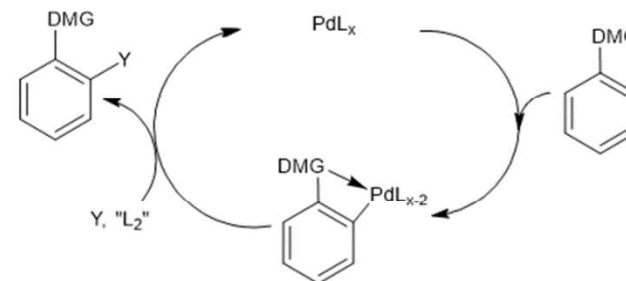
Ztrátový výkon LED se dal zjednodušeně spočítat z definice kandely (683 lm/W): $P = 900/683 = 1,31$ W světelné energie, ztrátový výkon 8,69 W. Výpočty s hodnotami např. oněch 100 lm/W jsou špatně, protože tyto hodnoty už v sobě mají započítané ztráty (které právě chceme zjistit).



Obrázek 1: Cross-coupling katalyzovaný palladiem

- Určete, které sloučeniny z předchozí tabulky lze bez dalších úprav použít jako katalyzátory této reakce.

Další reakcí s velkým významem je C–H aktivace aromátů. Její výhodou je, že v kroku oxidativní adice není potřeba halogenovaný substrát. Místo toho je nutné, aby na aromatickém jádře byla přítomná skupina schopná koordinovat palladium. Rozdílem oproti reakci výše je oxidační stav použitého výchozího palladia: pro tuto reakci se používají sloučeniny palladia v oxidačním stavu +II. Zjednodušené schéma C–H aktivace je na obr. 2. DMG označuje jakoukoliv řídicí (koordinující) skupinu, Y je pak nejčastěji nějaký elektrofil, typicky jednoduchý halogenalkan.



Obrázek 2: Zjednodušený mechanismus C–H aktivace

- Nakreslete produkt, který vznikne reakcí 2-fenylpyridinu s tosylchloridem za katalýzy bis(acetonitril)palladiumdichloridem. Produkt též pojmenujte.

Potíž může nastat, pokud je na jádře více řídicích skupin. Jsou-li dvě skupiny vůči sobě v meta poloze, probíhá C–H aktivace přednostně mezi nimi. Pokud je tato poloha již obsazená, preferovaná je ta, v níž je daný kov koordinován silněji. To

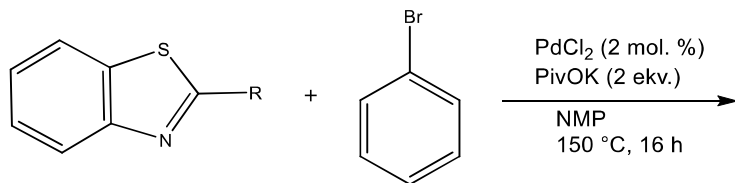
často souvisí s nukleofilitou koordinujícího atomu. Pojďme si nyní udělat odbočku a podívejme se na rozdíly v nukleofilitě u podobných sloučenin.

6. Seřadte následující látky od nejméně po nejvíce nukleofilní. Uvažujte nukleofilitu v aprotických rozpouštědlech.

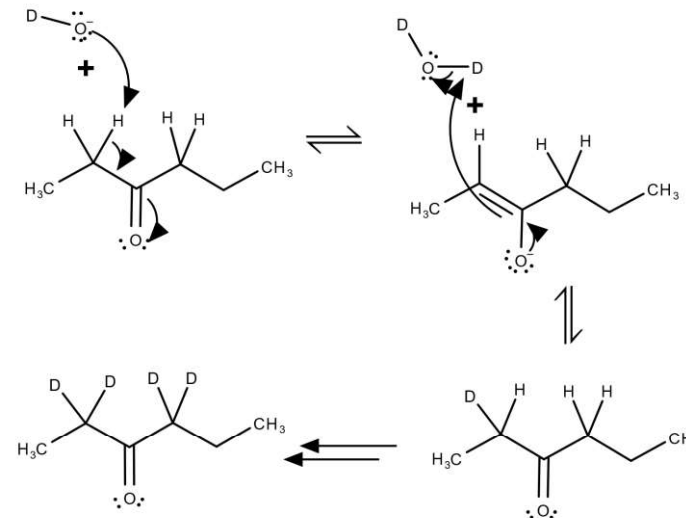


Podívejme se nyní na deriváty benzthiazolu, které jsou farmakologicky významnými sloučeninami. Heteroatomy v pětičlenném kruhu benzthiazolu mohou působit jako řídicí skupiny při C–H aktivacích.

7. Napište produkty reakce dle rovnice níže v případě, že $R = H$, a též v případě, kdy $R = CH_3$.

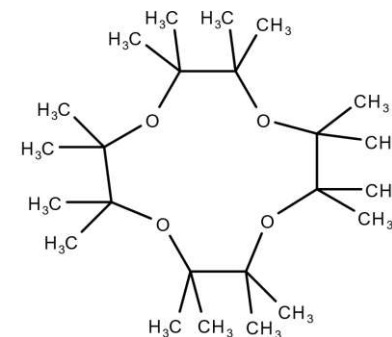


Poznámka: PivOK je terc-butylkarboxylát draselný, který je zde použit jako báze a zároveň jako ligand koordinující palladium. NMP je N-methylpyrrolidon, polární aprotické rozpouštědlo.



Obrázek 4: Mechanismus výměny atomů vodíku za atomy deuteria na atomech α -uhlíků cyklohex-2-en-1-onu

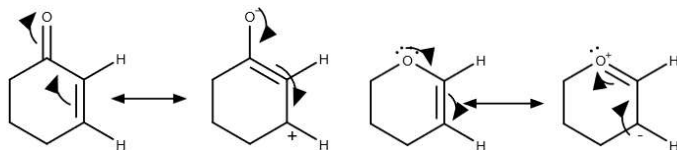
9. Molekulou se sumárním vzorcem $C_{24}H_{48}O_4$ a jedním signálem v 1H NMR spektru je methylovaný crownether (12-crown-4).



Obrázek 5: Methylovaný crownether (12-crown-4)

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

Všechny signály vodíků, z jejichž okolí jsou odčerpávány elektrony, tak mají vyšší chemický posun než signály daných vodíků na cyklohexenu. Pokud jsou do jejich okolí naopak elektrony dodávány, je jejich chemický posun nižší. Totéž platí pro porovnání posunů signálů jednotlivých vodíků ve stejných molekulách. U molekuly cyklohex-2-en-1-onu i 3,4-dihydro-2H-pyranu je mezomerní efekt silnější než indukční, proto je posun signálu vodíku ovlivněného tímto efektem větší.



Obrázek 3: Rezonanční struktury cyklohex-2-en-1-onu a 3,4-dihydro-2H-pyranu

- A-1, B-2** – u **B** jsou vodíky vázané na uhlíky vedle elektronegativního kyslíku štěpené vodíky na sousedícím uhlíku, píků s největším posunem bude tedy triplet, u **A** naopak tento signál štěpený není – jde o metyly.
- Protože vodíky na α -uhlících vedle karbonylové skupiny jsou díky lepší stabilizaci záporného náboje v přítomnosti karbonylové skupiny kyselejší než vodíky v D_2O , vymění se v deuterované vodě v bazickém prostředí za atomy deuteria. Deuterovaná voda je rozpouštědlem – je jí přebytek, což posune rovnovážnou reakci výrazně k deuterovanému hexan-3-onu. Signály atomů deuteria ale v 1H NMR spektrech nejsou vidět, proto signály vodíků na α -uhlících postupně zmizí. S deuterovaným chloroformem tato výměna neprobíhá.

Úloha č. 5: Ayahuasca

(13 bodů)

Autor: Ondra Daněk

Ayahuasca je odvar z dvou různých rostlin – liány Banisteriopsis Caapi a listů keře Psychotria Viridis, nebo kořenů Mimosa Hostilis. N,N-dimethyltryptamin (DMT) obsažený v posledních dvou uvedených rostlinách je zodpovědný za psychoaktivní účinky ayahuascy. Těchto účinků, které mohou trvat až 12 hodin, využívají domorodé kmeny Amazonie při rituálech a obřadech. Kromě toho je Ayahuasca v dnešní době vyhledávána i lidmi z jiných částí světa. DMT se také vyskytuje v řadě jiných rostlin a v lidském těle jako neurotransmitter, ale pouze ve velmi malém množství. DMT jako čistá látka je veden jako zakázaná látka v ČR i v řadě dalších zemí světa a extrahování DMT z rostlin nebo jeho syntéza jsou stíhány zákonem.

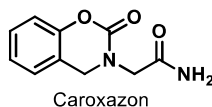


- V jakých dalších rostlinách se DMT vyskytuje? Napište názvy aspoň dvou.
- Z jaké látky se DMT syntetizuje v lidském těle? Nakreslete schéma biosyntézy (nad šipku vždy uveďte enzym, který se při dané biotransformaci uplatňuje, případně jaké látky přicházejí/odcházejí do/z reakce) Z jakých potravin lze výchozí látku přijímat?

Přes jeho ilegalitu užívají lidé DMT i jako čistou látku, a to nejčastěji inhalací jeho výparů. Touto cestou se dostává přes plicní sklípky přímo do krve, a velice rychle i do mozku. Účinky při této cestě podání ale trvají pouze kolem půl hodiny.
- Z jakého důvodu je účinek ayahuascy o tolik déle trvající, než účinek čistého DMT? Nakreslete vzorec a název aspoň jedné látky, která je za to zodpovědná, a popište mechanismus účinku této látky v těle

Vizuálně halucinogenní účinky mají například i LSD (diethylamid kyseliny lysergové) nebo psilocybin, respektive jeho metabolit psilocyn. To je způsobeno tím, že všechny tyto látky jsou agonisty stejného receptoru. Afinita k receptoru je často otázkou tvaru molekuly a správného umístění heteroatomů v ní.
- Nakreslete část struktury společnou všem těmto látkám. Jak se tato látka sama o sobě nazývá? Napište také jméno receptoru, jehož agonisty jsou všechny uvedené látky a jehož aktivace je nejpravděpodobnější příčinou vzniku halucinací.

Caroxazon je farmaceutická látka, která byla prodávána jako antidepresivum pod obchodním názvem Surodil nebo Timostenil.



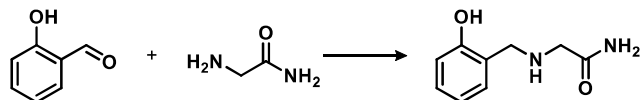
5. Jakou souvislost s touto úlohou má výše zmíněná látka?

Při syntéze této látky se vychází ze salicylaldehydu (*o*-hydroxybenzaldehydu). My ale začneme ještě více od základů, a podíváme se i na přípravu salicylaldehydu z fenolu. Reakce, která nás bude zajímat, je tedy formylace. Aromatické jádro fenolu, aktivované mezomerním efektem OH skupiny, může podléhat aromatické elektrofilní substituci (S_{EAr}) do poloh *ortho* a *para*, některé formylace jsou ale regioselektivní, a poskytují proto ve velkém nadbytku *ortho*-substituovaný produkt.

6. a) Napište jména a reakční podmínky aspoň dvou formylačních reakcí, které vykazují tuto regioselektivitu. Pokud má reakce více kroků, napište reakční podmínky spolu s pořadím kroků.

b) Vysvětlete příčinu regioselektivity. (Zamyslete se nad strukturou částice reagující ve smyslu S_{EAr} .) Stačí vysvětlit u jedné z reakcí z podotázky a).

Salicylaldehyd se při výrobě Caroxazonu nechává reagovat s glycinamidem ve smyslu reduktivní aminace (obr. 1).

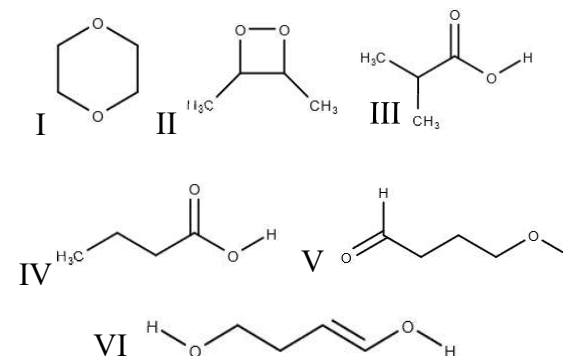


Obrázek 1. Reakce salicylaldehydu s glycinamidem

7. Jaké redukční činidlo by se při takové reakci dalo použít?

8. Bylo by možné při reakci použít i tetrahydridboritan sodný? Svou odpověď zdůvodněte.

b) Například:



Obrázek 2: Příklad molekuly se sumárním vzorcem $C_4H_8O_2$ a s daným počtem různých typů chemicky ekvivalentních atomů vodíku

4. **A-2** (2 různé typy vodíků – rovina symetrie), **B-4** (4 různé typy vodíků – žádný prvek symetrie), **C-1** (1 typ vodíků – 2 roviny symetrie), **D-7** (velké množství neekvivalentních vodíků – mnoho signálů), **E-6** (6 různých typů vodíků – žádný prvek symetrie), **F-5** (5 různých typů vodíků – rovina symetrie), **G-3** (3 různé typy vodíků – rovina symetrie)
5. **A-2**, **B-1**, **C-3** – atom halogenu s větší elektronegativitou ($F > Cl > I$) odebrá elektrony z alkylů nejvíce, a ty tudíž budou mít větší chemický posun.
6. Chemický posun signálů vodíků u cyklohex-2-en-1-onu je ovlivněn přítomností karbonylové skupiny, která z atomů uhlíku, na něž jsou připojeny atomy vodíku, jejichž posun nás zajímá, „odčerpává“ elektrony. Elektrony z blízkosti atomu vodíku s posunem δ 6,00 ppm jsou odčerpávány přes sigma vazby (indukční efekt) díky vysoké elektronegativitě kyslíku, π elektrony odčerpávané nejsou. Z blízkosti atomu vodíku s posunem δ 7,00 ppm jsou odčerpávány π elektrony (mezomerní efekt) díky konjugaci s π elektrony karbonylové skupiny; na uhlíku, na němž je připojen tento vodík, je parciální pozitivní náboj (rezonanční struktura níže).

U 3,4-dihydro-2*H*-pyranu jsou elektrony ze sigma vazeb v okolí vodíku s posunem δ 6,35 ppm opět odčerpávány pomocí vysoce elektronegativního kyslíku. Do okolí vodíku s posunem δ 4,65 ppm jsou naopak dodávány π elektrony díky konjugaci s jedním z volných elektronových párů na kyslíku; na uhlíku, na němž je tento vodík připojen, je tak parciální negativní náboj (rezonanční struktura níže).

Jedním ze způsobů, jak nad touto úlohou uvažovat, je představit si prvky symetrie jednotlivých molekul a pomocí nich určit, které atomy vodíku jsou ekvivalentní. Zde jsou uvedeny příklady prvků symetrie, podle kterých můžete ekvivalenci atomů vodíku v daných molekulách určit, často je ale možné použít i jiné.

Dimethylether – všechny vodíky ekvivalentní kvůli dvočetné rotační ose symetrie procházející atomem kyslíku a lokálním trojčetným rotačním osám symetrie, procházejícím každou methylovou skupinou – jeden typ vodíků – 1 signál.

Adamantan – trojčetné rotační osy symetrie procházející každým z terciárních uhlíků a dvočetné rotační osy symetrie procházející sekundárními uhlíky – dva typy vodíků – 2 signály.

Cyklohexan – trojčetná rotační osa symetrie v židličkové konformaci – protože na cyklu není žádný substituent, může volně přecházet z jedné konformace do druhé a všechny vodíky jsou tak ekvivalentní – jeden typ vodíků – 1 signál.

Antracen – dvě na sebe kolmé roviny symetrie a kolmé zároveň na rovinu, ve které molekula leží, jedna procházející středem molekuly a vodíky H_a, druhá procházející středy všech tří benzenových jader – tři typy vodíků – 3 signály.

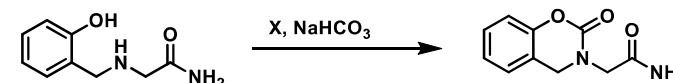
Terc-butylalkohol – *terc*-butylovou skupinou prochází trojčetná rotační osa symetrie, všechny methylové skupiny jsou tedy ekvivalentní – dva typy vodíků – 2 signály.

2,2,4-trimethylpentan – na jednom konci opět můžeme rozeznat *terc*-butylovou skupinu s ekvivalentními vodíky, na druhé pak isopropylovou skupinu (prochází jí rovina symetrie, má tedy také ekvivalentní vodíky na methylových skupinách), dále jsou pak vodíky na každém uhlíku v řetězci vůči sobě ekvivalentní – celkem čtyři typy vodíků – 4 signály.

3. a) Stupeň nenasyčenosti, DBE^{16} , vypočítáme takto: $DBE = C - X/2 + N/2 + 1$, kde C je počet atomů uhlíku, X je počet jednovalných atomů (vodík, halogeny atp.) a N počet trojvalných atomů (většinou dusík). Dosazením nám vyjde číslo 1, takže v molekule je buď jeden cyklus, anebo jedna dvojná vazba.

9. Glycinamid má ještě jednu NH₂ skupinu na pravé straně molekuly (tak jak je nakreslena ve schématu). Vzniká tedy opravdu jen látka zakreslená jako produkt ve schématu, nebo směs dvou látek? Svou odpověď stručně zdůvodněte slovy a rezonanční strukturou glycinamidu.

Z meziproductu je potom Caroxazon syntetizován reakcí s látkou X v přítomnosti dostatečného nadbytku NaHCO₃ (obr. 2).



Obrázek 2. Syntéza Caroxazonu

10. Při popsané syntéze vzniká voda, CO₂ a chlorid sodný. Identifikujte látku X

Syntéza DMT v laboratorních podmínkách by se z hlediska transformací (nikoli však mechanismů) dala provést stejně jako jeho biosyntéza. Tedy dekarboxylací příslušné aminokyseliny a následnou methylací vzniklého aminu. Kdyby tuto syntézu chtěl někdo nelegálně provádět, možná by se chtěl vyhnout redukčním činidlům běžně užívaným pro redukční aminace, která jsou drahá a pro něž by byl záznam o tom, že si je zrovna on zakoupil.

Takový člověk, řekněme mu třeba Fritz, by se proto mohl rozhodnout pro Eschweilerovu – Claarkeovu methylaci. Při té se jako redukční činidlo využívá kyselina mravenčí. Kvůli silné kyselosti použitého redukčního činidla by však Fritz neuspěl. Na indolovém skeletu by byla při podmínkách Eschweilerovy – Claarkeovy methylace preferována formace jiného produktu.

11. Jak se nazývá tato pro Fritze nežádoucí reakce? Nakreslete strukturu zmíněného produktu. Jaké jiné látky související s touto úlohou se vzniklý produkt strukturně podobá? Jaký je název tohoto strukturního typu?

12. Mohl by si Fritz pomoci použitím delší karboxylové kyseliny? (Už kyselost kyseliny octové je dostatečně nízká, aby k výše zmíněné nechtěné reakci nedocházelo.) Svou odpověď zdůvodněte a nakreslete mechanismus redukce kyselinou mravenčí.

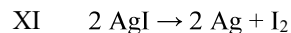
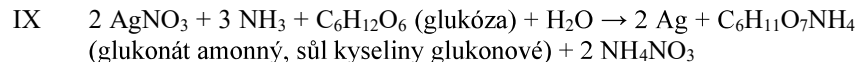
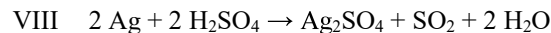
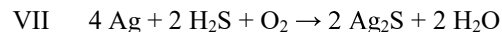
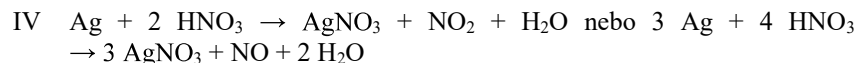
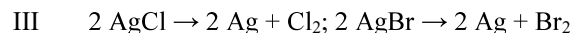
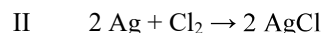
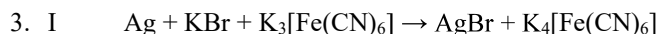
¹⁶ Z anglického “Double Bond Equivalent”.

Řešení úloh 3. série 18. ročníku KSICHTu**Úloha č. 1: Měsíční kámen****(7 bodů)**

Autoři: Marek Vician, Štefan Malatínek

1. Alchymisté vycházeli z předpokladu, že hmota musí mít čtyři základní kvality: horko, chlad, sucho a vlhko. Spojením vždy dvou těchto kvalit měly vznikat čtyři základní elementy: voda, oheň, země a vzduch. Nutno zdůraznit, že elementy v těchto představách jsou zobecněné vlastnosti; například element vodu měly obsahovat nejen kapaliny jako voda, mléko nebo olej, ale vše, co může za jistých okolností přejít do kapalného skupenství, tedy i kovy, protože ty lze roztavit. Klíčovým momentem těchto úvah byl fakt, že elementy mohly změnou vždy jedné kvality přecházet jeden ve druhý: voda (vlhká, chladná) → vzduch (vlhký, horký) → oheň (horký, suchý) → země (suchá, chladná) → voda (vlhká, chladná) → ... Připustí-li se však možnost těchto přechodů, znamená to, že jeden element nebo jeho určité množství lze nahradit v dané substanci jiným. Tyto úvahy se tak staly teoretickým zdůvodněním možnosti transmutace kovů.

2. Měsíčním kovem je stříbro. α – bromid stříbrný; β – chlorid stříbrný; γ – dusičnan stříbrný (lapis); δ – sulfid stříbrný; ε – síran stříbrný; ζ – jodid stříbrný.



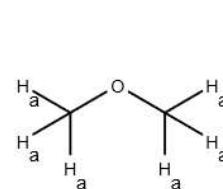
Uznávány byly také rovnice v iontovém tvaru.

Úloha č. 4: Veselá ^1H NMR spektra**(12 bodů)**

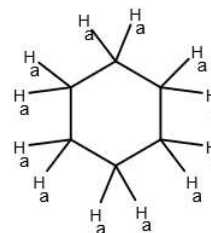
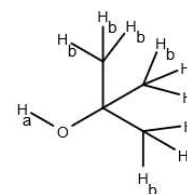
Autoři: Richard Veselý, Miroslava Novoveská

1. NMR = nukleární magnetická rezonance

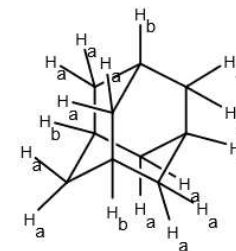
Na obrázku je NMR spektrometr (s frekvencí 900 MHz).

2. dimethylether¹⁵

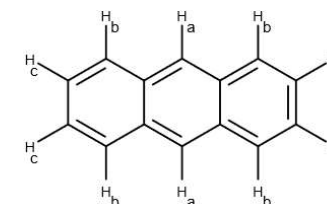
cyklohexan
(zde zjednodušeně
zakreslen do roviny)

*tert*-butylalkohol

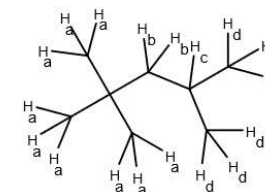
adamantan



antracen



2,2,4-trimethylpentan



Obrázek 1: Molekuly s rozkreslenými ekvivalentními vodíky k otázce 2

¹⁵ Vzhledem k chybě v zadání uznáváme odpověď pro dimethylether i diethylether.

Úloha č. 3: Hon na Ježíška**(8 bodů)**

Autorka: Iva Švecová

- DNA je deoxyribonukleová kyselina. V organismu slouží k uchování a přenosu genetické informace. Skládá se z cukr-fosfátové kostry (zbytek kyseliny fosforečné se střídá s 2'-deoxyribózou), na deoxyribózu je napojena báze, která může být 4 typů (adenin, guanin, thymin, cytosin).
- V lupech a vlasech bude DNA spíše málo, protože tyto struktury jsou tvořeny hlavně tzv. terminálně diferenciovanými keratinocyty (prakticky se jedná o „pytlíčky“ plné strukturálních proteinů keratinů), které už DNA neobsahují. Ve vlasech se DNA nachází převážně v části kořínku. V krvi a slinách se DNA nachází více, v krvi převážně v bílých krvinkách (pozor, červené krvinky DNA neobsahují) a ve slinách kromě bílých krvinek také v buňkách z vnitřku ústní sliznice.
- Je potřeba, aby sklenice před použitím dostatečně umyla a vyčistila (v domácích podmínkách asi nejlépe pomůže SAVO, případně UV lampa) a aby se jich poté nedotýkala na místech, kde z nich budou testování pít.
- DNA se ve struktuře kondenzovaných chromozomů nachází pouze při dělení – aby tak Maruška mohla pozorovat zkondenzované chromozomy, potřebovala by buňky, které se dělí, tj. hodilo by se, aby mohla pozorovat buňky s vyšším dělivým potenciálem (tzv. kmenové). Ty by navíc musela zastavit v mitóze (na to se používá kolchicin, který mimo jiné najdete i v ocúnu), vyizolovat a obarvit. V jiných fázích buněčného cyklu jsou chromozomy rozvolněné, a tudíž nejsou pod mikroskopem prakticky vidět.
- Neznámá DNA neodpovídá nikomu z dalších testovaných osob. (Byla uznávána i odpověď, že odpovídá některým pouze částečně).
- Důvodem je to, že lidský genom je diploidní (má dvě sady chromozomů) – na každém chromozomu tak může být jiný počet opakování daného elementu. Neznámý vzorek může pocházet od Marušky, protože jedno opakování odpovídá jednomu matčinu chromozomu a druhé opakování odpovídá otcovu chromozomu.
- Každý ze 17 STR je v buňce ve dvou variantách – celkem pro jeden STR máme $5^2 = 25$ možností. Nás ale nezajímá pořadí těchto variant, proto je možností pouze 15 (kombinatoricky lze použít kombinaci s opakováním). Výsledný počet kombinací je tak 15^{17} a pravděpodobnost, že v neznámém genomu bude stejná kombinace jako ve vzorovém genomu vybraném od jednoho z příbuzných, bude $1/15^{17}$. V případě uvažování shody s libovolným ze tří zmiňovaných příbuzných je nutné výsledek navíc vynásobit třemi. Někteří z vás při řešení počítali s tím, že pro každý STR je pouze 5 možností celkem (neuvažovali jste diploiditu genomu). Jelikož je možné, že tento fakt nebyl v zadání dostatečně zdůrazněn, byl tento způsob řešení penalizován pouze -0,1 bodu.
- Děkujeme za zaslání odpovědi, některé byly vskutku zajímavé a originální.

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

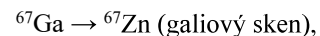
- Praktický význam reakce III: reakce se využívá ve fotografických filmech. Působením světla na halogenid stříbrný se vzniklé stříbro shlukuje a způsobuje černění materiálu.

Praktický význam reakce VII: reakce se využívá na důkaz sulfanu, např. ve vzduchu. Tato reakce je také zodpovědná za nežádoucí černání stříbrných předmětů, například šperků.

Praktický význam reakce IX: reakce se využívá v organické chemii. Roztok dusičnanu stříbrného a amoniaku se nazývá Tollensovo činidlo a používá se pro důkaz sloučenin, které obsahují aldehydickou skupinu, např. cukry (glukóza). Tato reakce má také obrovský význam při výrobě zrcadel.

ζ se využívá při vyvolávání dešťů. Jodid stříbrný má podobnou strukturu jako led, a dokáže proto iniciovat heterogenní nukleaci stojící za vznikem dešťových mraků.

- Uznána byla každá rozumná odpověď. Lidstvo využívá transmutace prvku (radioaktivní přeměny) například v medicíně:



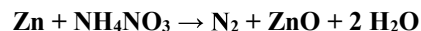
Otázka 1 – 0,2 bodu, 2 – 0,6 bodu, 3 – 4,4 bodu, 4 – 1 bod, 5 – 0,8 bodu. Celkem 7 bodů.

Úloha č. 2: Hudební kus**(8 bodů)**

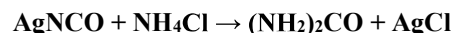
Autor: Jakub Nierostek

1. $(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow$ ethylenglykol*(dolce/sladce)*

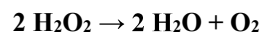
Ethylen oxid, oxiran. Vznikající ethylenglykol (hlavní složka Fridexu) je sladký.

*(con fuoco/ohnivě)*

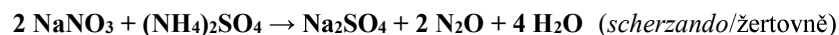
Silně exotermická reakce.

*(vivace/živě)*

Isokyanatan stříbrný. Touto reakcí F. Wöhler poprvé ukázal možnost přípravy organických látek z anorganických a vyvrátil tak existenci životní síly, *vis vitalis*.

*(lento/pomalou)*

Nekatalyzovaný rozklad peroxidu je za normálních podmínek velmi pozvolný děj.

*(scherzando/žertovně)*

Vzniká azoxid, jehož inhalace způsobuje stavy veselosti.

V otázce 1b byly uznávány i jiné smysluplné odpovědi.

2. C, Ca, Cd, Ce, Cf, Db, F, Fe, Ga, Ge, Gd, Ag, Ac, H, He, Hf, Hg, Ba, Be, Bh, B**3. Pokud chápeme značku prvku jako dva po sobě jdoucí tóny, číslo v tabulce odpovídá intervalu (vzdálenosti těchto tónů) v C dur. Např. Ga – sekunda (2), Hg – sexta (6), Fe – septima (7)... Příklad správného řešení:**

Ga	Hg	Cd	Ce	Cf	Gd	Fe
2	6	2	3	4	5	7

4. Hmotnost vyloučeného zlata získáme z Faradayovy rovnice.

$$m(\text{Au}) = \frac{M(\text{Au}) \cdot I \cdot t}{z \cdot F} = \frac{197 \cdot 3 \cdot 1200}{1 \cdot 96487} = 7,35 \text{ g}$$

Tloušťka vrstvy zlata:

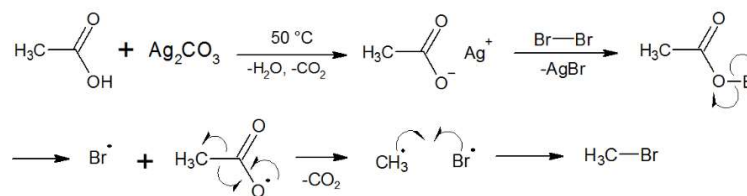
$$h(\text{Au}) = \frac{m(\text{Au})/\rho(\text{Au})}{S(\text{trombon})} = \frac{7,35/19,30}{1,2 \cdot 10^4} = 3,17 \cdot 10^{-7} \text{ m}$$

5. Mosazi jsou slitiny obsahující převážně měď a zinek. Používají se k výrobě mnoha hudebních nástrojů, zejména dechových, například saxofonu, trubky, lesního rohu či tuby. V závislosti na poměru hmotnosti použité mědi a zinku

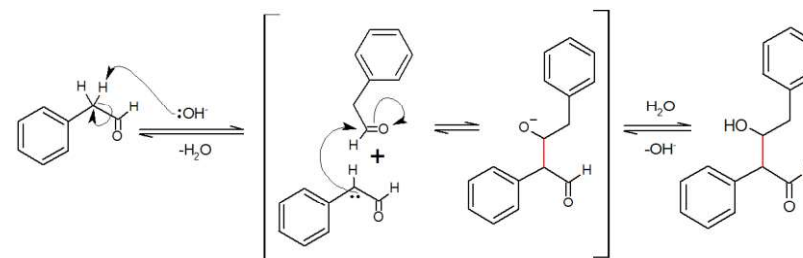
(Cu:Zn) může mít výsledná slitina barvu od stříbrné (4:6), přes zlatou (7:3), až po měděnou (9:1). Uvedené poměry jsou orientační.

6. Bakterie na povrchu mosazi časem absorbují částice kovu, které poté v cytoplasmě zvolna reagují s SH- a NH- skupinami v bílkovínách. Tím dochází k jejich denaturaci a následnému usmrcení buňky. Takzvaného oligodynamického efektu jistých kovů se proto už od pradávna s výhodou užívá při výrobě často dotýkaných předmětů.

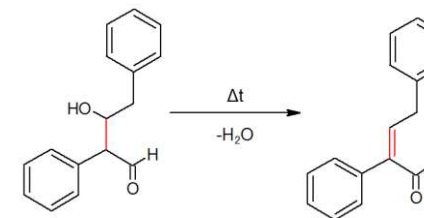
7.



8.



Benzaldehyd nemá na α uhlíku vodík, reakce nemůže proběhnout.

9. Aldol z předchozí úlohy je stabilní pouze za nižší teploty, jinak samovolně podléhá aldolové kondenzaci, při níž se odštěpí voda a vzniká enon.

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