

Dalším krokem je pak spojení automatizace s dostatkem dat na strojové učení, jehož výsledkem je systém, schopný se sám učit, jaké syntézy má učinit pro splnění zadaných podmínek.<sup>25</sup> Pokud k tomu přidáme i stále pokročileji zaváděný 3D tisk, dá se předpokládat, že budoucností chemie pod vlivem datové revoluce je revoluce robotická.

Věda už dnes neuvěřitelně zrychlila – první zmínky o COVIDu pocházejí ze začátku roku 2020, a přesto dnes po bezmála 6 měsících už víme, z čeho je SARS-CoV-2 složen, jak vypadají struktury jeho proteinů, a jaké ligandy se na ně s jakou afinitou váží. Běží také mnoho klinických studií na potencionální léky i vakcíny zaměřené proti proteinům na povrchu membrány viru SARS-CoV-2. Datová revoluce už nese první ovoce, ale pořád ještě nám spousta dat pro zrychlení celého procesu chybí – například anonymizovaná klinická data ukazující průběh choroby a reakci na lékové i jiné intervence nejsou dostupná zdaleka tak dobře, jako RNA+ sekvence samotného viru nebo počty nakažených a zemřelých. Dá se předpokládat, že při příští pandemii bude věda ještě o něco poučenější a rychlejší a je možné (byť zatím nerealizovatelné), že příprava léků už bude probíhat přímo v nemocnicích za pomoci robotických syntezátorů.

Zároveň ale předpokládáme, že doba, kdy svému počítači HAL 9000 řeknete: „Vyber mi látky, které se budou s co nejlepší afinitou vázat na acetylcholinesterázu, zároveň budou těkavé a dobře rozpustné ve vodě i v tucích, a z prvních pěti mi vyber tu nejlevnější a nasyntetizuj jí aspoň půl gramu,“ je ještě daleko. Pokud ale bude mít tou dobou počítač nainstalovány také Asimovovy zákony robotiky, tak doufáme, že vám v té chvíli odpoví: „Promiň Dave, to nemohu udělat.“ Protože jinak, ..., jinak byste byli brzy mrtví...

#### **Další zdroje, pokud vás téma zaujalo:**

- Podcast C&EN Stereo Chemistry o vysoce propustných experimentech<sup>26</sup>
- Práce na vysoce propustných experimentech z osobní perspektivy<sup>27</sup>
- Příklad automatizované optimalizace reakčních podmínek<sup>28</sup>
- Chemputer v akci (video)<sup>29</sup>
- Cílené objevování nových koordinačních sloučenin autonomním chemickým robotem<sup>30</sup>

<sup>25</sup> Gromski, P.S. *et al.* How to explore chemical space using algorithms and automation. *Nat Rev Chem* 3, 119–128 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41570-018-0066-y>

<sup>26</sup> <https://cen.acs.org/synthesis/Podcast-high-time-high-throughput/98/i11>

<sup>27</sup> <https://doi.org/10.1002/chem.202000656>

<sup>28</sup> <https://doi.org/10.1021/op200109t>

<sup>29</sup> <https://youtu.be/fjJfdog4CVM>

<sup>30</sup> <https://doi.org/10.1002/anie.202000329>

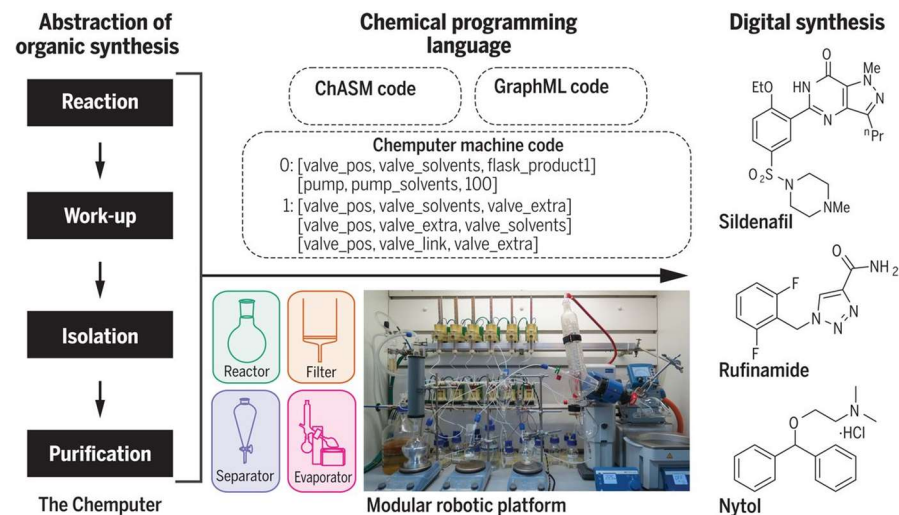


Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 18 (2019/2020)

Řešení série 4

robotické systémy pro především biochemické laboratoře, užitečné pro přípravu živných médií ze zásobních roztoků<sup>20</sup> nebo provádění rutinních měření.<sup>21</sup> (Mimořádně, pro podobné robotické systémy byly v době testovací nouze pro COVID19 vyvíjeny identifikační kity.<sup>22</sup>) Chemputer jde o něco dál ve snaze připravit způsob, jak provádět syntézy pomocí robotického opakování běžných syntetických kroků, tedy nasazení reakce – průběh reakce – izolace – purifikace, které jde popsat pomocí programovacího jazyka – ChASM (viz obrázek 1).



Obrázek 1 – Chemputer – Princip fungování robota provádějícího chemické syntézy.<sup>23</sup> Zdroj: chemify.org

Výhody robotických řešení jsou nasnadě<sup>24</sup> – robot vždy vše provede stejně a bez známek únavy, takže nepřetržitě vytváří vysoce opakovatelné výsledky. Na druhou stranu představuje naprogramování a údržba takového robota zatím silně netriviální úlohu. Robot také připraví přesná množství, a to mnohdy i v množstvích cca 1/3 běžné kapky (k tomu se používá, podobně jako v kapalinové cytometrii, ovládní pohybu kapiček zvukem).

<sup>20</sup> např. <https://www.labminds.com/product-2/>

<sup>21</sup> Enten A et al. A Liquid-Handling Robot for Automated Attachment of Biomolecules to Microbeads. *J Lab Autom.* 21(4): 526–532 (2016) doi: [10.1177/2211068215601846](https://doi.org/10.1177/2211068215601846)

<sup>22</sup> [vedavyzkum.cz/blogy-a-komentare/martin-rychlik/cesti-vyzkumnici-vyvijej-i-kity-pro-testovani-plichni-ventilatory-i-masky-z-3d-tiskaren](https://vedavyzkum.cz/blogy-a-komentare/martin-rychlik/cesti-vyzkumnici-vyvijej-i-kity-pro-testovani-plichni-ventilatory-i-masky-z-3d-tiskaren)

<sup>23</sup> Steiner, S. et al. Organic synthesis in a modular robotic system driven by a chemical programming language. *Science* 363(6423), eaav2211 (2019) doi:[10.1126/science.aav2211](https://doi.org/10.1126/science.aav2211)

<sup>24</sup> Gromski, P.S. et al Universal Chemical Synthesis and Discovery with 'The Chemputer' *Trends Chem.* 2(1), 4-12, (2020) doi:[10.1016/j.trechm.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.07.004)

Na druhou stranu je ovšem nutno přiznat, že soukromý sektor v mnoha ohledech nejvíce nadšení ze sdílení dat. Proto z ekonomických důvodů zůstává a zůstane velká část farmaceutického výzkumu uzavřena za dveřmi farmaceutických firem, protože obrovské náklady na vývoj léku je třeba zaplatit ze zisků z úspěšného uvedení na trh. V oblasti chemického průmyslu je utajování dat snad ještě rozšířenější než v případě průmyslu farmaceutického. Zde si každá továrna pečlivě střeží jakákoliv naměřená data o svých surovinách, procesech a výrobcích, což je sice z hlediska vědy a efektivity práce špatně (ta samá data existují a jsou opakovaně měřena všude na světě), na druhou stranu z hlediska ekonomického je to zcela pochopitelné (firma nemá důvod sdílet data, která by mohla využít konkurence). Ztrátu efektivity pak nahrazuje přeprdej a odkup dat v rámci konsorcií, případně využívání veřejně dostupných zdrojů.

Už dříve jsme se zmínili o provádění vysoce propustných<sup>16</sup> robotizovaných experimentů, včetně nasazení zkoušení až milionu molekul;<sup>17</sup> tím ale možnosti robotizace v chemii zdaleka nekončí. Prvními robotickými pomocnicíky v laboratořích byly automatické titrátoři využívající krokové motorky pro dávkování a měření elektrické vodivosti k určení bodu ekvivalence – jak ty by se hodily účastníkům Chemické olympiády, že? Průmyslové roboty si nicméně snadněji představíme spíše ve strojírenské nebo automobilové výrobě jako robotické ruce manipulující díly na výrobní lince. Ale i v chemické průmyslové výrobě existují robotické i automatizované systémy, například k řízení chodu reaktorů. Již dlouho jsou zavedené v průmyslové velkovýrobě, v řídicích systémech reaktorů a celých linek, kde sledují procesní parametry a řídí průběh operací. Většinou jde o předvídatelné procesy, kde je mnohokrát opakovaný průběh žádoucí pro kvalitu produkce i bezpečnost provozu.<sup>18</sup>

Mnohem zajímavější je ale zavádění automatizace a robotizace i do výzkumu a vývoje, kde mají experimenty předem neznámé výsledky a je třeba zkoušet nové a nové podmínky inspirované předchozími pokusy. Výzvou je ověřování hypotéz při zajištění validity i reprodukovatelnosti výsledků. Příkladem jsou nové postupy pro kombinaci algoritmů pro plánování syntéz s robotickým prováděním a vyhodnocováním reakcí.<sup>19</sup>

Replikovatelnost by měl řešit také robotický systém pro organické syntézy vyvinutý týmem prof. Lee Cronina – tzv. Chemputer. Již dříve se objevovaly

<sup>16</sup> překladem anglického „high-throughput“

<sup>17</sup> [research.bayer.com/en/automated-search-for-active-ingredients-with-robots.aspx](https://research.bayer.com/en/automated-search-for-active-ingredients-with-robots.aspx)

<sup>18</sup> <https://cen.acs.org/safety/industrial-safety/Industrial-chemist-Alessandro-Agosti-says/98/i22>

<sup>19</sup> Coley, C.W., et al. A robotic platform for flow synthesis of organic compounds informed by AI planning. *Science* 365(6453), eaax1566 (2019) doi: 10.1126/science.aax1566

## Anketa

Nejprve bychom vám všem chtěli moc poděkovat za vyplnění ankety, sešlo se nám rekordních 48 odpovědí. Mnohokrát děkujeme za vaše názory, připomínky i děkované dopisy. Budeme se i nadále snažit vést KSICHT k vaší spokojenosti.

Na základě vašeho hlasování byl na příští ročník vybrán seriál s názvem Krátký výlet do mikrosvěta, který pro vás budou psát Alan Liška a Vojta Laitl. V letošním ročníku vás nejvíce zaujala úloha Veselá <sup>1</sup>H NMR spektra (9 hlasů), na stříbrné příčce Чорнобиль (7 hlasů) a v těsném závěsu Oktarinová úloha (6 hlasů). V příštím ročníku zvýšíme koncentraci úloh z anorganické chemie a biochemie, zařadíme nějaké praktické úlohy, nezapomeneme ani na blbinky či šifrovačky a přibzdíme s fyzikální chemií. Těší nás, že se vám líbil podzimní výlet, největší úspěch měla exkurze do Temelína.

## KSICHTí soustředění

Jistě jste napnutí, co bude se závěrečným soustředěním. Momentálně to vypadá, že by se snad mohlo uskutečnit na přelomu srpna a září. Jednáme o možnostech provedení, až budeme vědět víc, budeme vás informovat e-mailem.

## Přihláška do 19. ročníku KSICHTu

Máme pro vás překvapení! Do dalšího KSICHTího ročníku se budete přihlašovat na zbrusu nových webových stránkách. Přihlašování bude spuštěno v průběhu července, první sérii očekávejte tradičně začátkem října. Na letošní soustředění (pokud bude) se budete registrovat také již přes nové stránky.

## Staň se KSICHTím organizátorem!

Pro ty z vás, kteří již teď litují, že se s KSICHTem již víckrát neseťkají, neboť opouštějí řady středoškoláků, máme dobrou zprávu. Stačí se stát KSICHTím organizátorem a KSICHT z vašeho života nezmizí. Co pro to udělat? Kontaktujte nás, nebo ještě lépe, zkuste rozpracovat krátkou úlohu o něčem, co vás poslední dobou zaujalo, a pošlete nám ji. Nebojte se, pomůžeme vám s ní, a ještě se přitom naučíte, jak funguje vědecké recenzní řízení (peer-review), což se vám do života může hodit. Už teď se na vaše mailly a úlohy těšíme.

Přejeme vám příjemné prožití letních prázdnin a s mladšími řešiteli se těšíme na shledanou v příštích ročnících KSICHTu. Vám, odrostlejšími řešitelům, pak přejeme hodně úspěchů nejen na vysokých školách a doufáme, že zkušenosti nasbírané při řešení našeho semináře vám budou užitečné v dalším studiu a práci.

Vaši KSICHTí organizátoři

**Poděkování**

Chod semináře byl podpořen Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky v rámci grantu Podpora nadaných žáků základních a středních škol, ev. č. projektu 0049/7/NAD/2020.



KSICHT probíhá pod záštitou Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy.

**Seriál: Velká chemická datová revoluce****4. díl: Futuristické okénko aneb připravil jsem Ti reakci, Dave...**

Autoři: Martin Balouch, Karel Berka, Adam Tywoniak



*Milé řešitelky, milí řešitelé, máme za sebou neobyčejný ročník poznamenaný koronavirovou pandemií, kterým vás provázel náš seriál. Koronavirus mnohé změnil, a proto i téma, které jsme zvolili v tomto posledním díle, se zamýšlí nad budoucími změnami v chemii. Pokusíme se krátce nastínit, kam si myslíme, že chemie a práce s chemickými daty v blízké budoucnosti povede. Ale, jak říkal Niels Bohr, „dělat předpovědi je těžké, zvláště pokud se týkají budoucnosti.“*

První otázkou budoucnosti je samotná dostupnost dat. Jak jsme viděli ve spurtu kolem nemoci COVID19, vědecký svět je schopen generovat nové výsledky v neuvěřitelném tempu. I v tomto případě je ale samotný přístup vědců k datům rozdvojený:

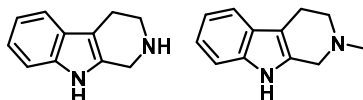
Na jedné straně stojí výzkumníci hnáni touhou po vědění, sdílení, a publikačních výstupech, pro které je co největší otevřenost dat klíčová. Zároveň povede komplikovanost řešených problémů, na které nestačí jednotlivci ani malé skupiny, k ještě většímu rozmachu databází a dat, doufejme sdílených podle zásad FAIR. Možnost vést ohromná množství dat o lécích, pacientech a léčebných metodách umožní rozvoj personalizované medicíny, která si klade za cíl s pomocí specifických znalostí stavu a genetiky pacienta vytvořit léčbu „na míru“. Může jít o výrobu tablet, které v sobě obsahují více účinných látek, aby pacient nemusel každý den polykat velký počet tablet (a navíc nehrozila chybná medikace),<sup>12</sup> výrobu léků pro pacienty se specifickými potřebami pomocí 3D tisku<sup>13,14</sup> či o návrh konkrétních peptidů pro onkologickou léčbu na základě genetického rozboru pacienta.<sup>15</sup>

<sup>12</sup> Šoltys, M., et al. Manufacturing of Multi-drug Formulations with Customised Dose by Solvent Impregnation of Mesoporous Silica Tablets. *AAPS PharmSciTech* 20, 25 (2019). doi:10.1208/s12249-018-1224-8

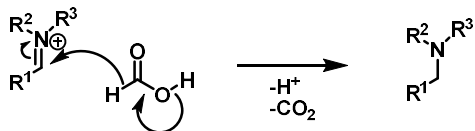
<sup>13</sup> Trenfield, S. J., et al. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends in Pharmacological Sciences* 5, 39 (2018). doi:10.1016/j.tips.2018.02.006

<sup>14</sup> <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2020/cislo-6/chcete-inkoustovou-laserovou-nebo-farmaceutickou.html>

<sup>15</sup> Sorolla, A., et al. Precision medicine by designer interference peptides: applications in oncology and molecular therapeutics. *Oncogene* 39, 1167–1184 (2020). doi:10.1038/s41388-019-1056-3



12. Použitím delší kyseliny by si Fritz nepomohl. Redukční účinky kyseliny mravenčí jsou způsobeny „hydridovým“ vodíkem vázaným přímo na karbonylovou skupinu (viz mechanismus na obrázku), takže s žádnou jinou karboxylovou kyselinou by redukce nemohla proběhnout. Rovnováha reakce se posouvá unikáním plynného CO<sub>2</sub> vznikajícího oxidací kyseliny mravenčí.



Otázka 1 – 0,25 bodu, 2 – 0,75 bodu, 3 – 1,5 bodu, 4 – 0,5 bodu, 5 – 0,25 bodu, 6 – 2,5 bodu, 7 – 0,5 bodu, 8 – 1 bod, 9 – 2 body, 10 – 0,5 bodu, 11 – 2 body a 12 – 1,25 bodu. Celkem 13 bodů.

## Řešení úloh 4. série 18. ročníku KSICHTU

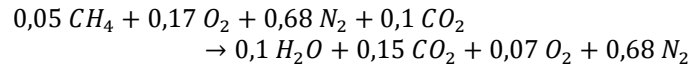
### Úloha č. 1: Ankh-Morporská

(8 bodů)

Autorka: Lucie Kubíčková

- Podle Mrakoplaše dává smysl strach ze země, protože země je to, o co se člověk rozplácne. Uznávají se i další originální odpovědi.
- Ledek se dá získat z organických zbytků a moči. Směs se nechá rozkládat někde na místě nepřístupném pro vodu. Působením bakterií vznikají nitráty, které se vylučují jako krystaly. Ty je ale nutné rekrystalizovat, protože kromě ledku obsahují i další soli. Při rekrystalizaci se využívá toho, že ledek je rozpustnější než většina solí a jeho krystaly z roztoku vypadávají jako jedny z posledních. Tímto se během několika měsíců získá relativně čistý ledek. Co se týče uhlí, bude nejjednodušší postavit milíř a vypálit dřevěné uhlí. Elementární síru může mnich získat v oblastech s vulkanickou činností (Japonsko, Kamčatka, Indonésie...), u horkých pramenů (Nepál...), u ložisek síranových solí, kde síra vzniká působením nitrifikačních bakterií, nebo v dalších oblastech, kde síra vznikla při geologických procesech (Rusko, Turkmenistán...).
- Nitrocelulóza (nitrát celulózy). Připravuje se nitrací (přesněji esterifikací) celulózy.
- Imunitní systém rozpozná buňky transplantované tkáně jako cizí a začne je ničit, protože mají odlišný MHC, tzv. *major histocompatibility complex*, což je komplex signálních glykoproteinů na vnější straně buněčné membrány, který má každý organismus jedinečný.

5. Ze znalosti složení vzduchu lze napsat rovnici hoření methanu vztaženou na 1 mol reaktantů.



V tabulkách najdeme hodnoty slučovací entalpie pro 298 K a koeficienty pro výpočet molárních tepelných kapacit. Myšlenkový postup je následující. Nejdřív potřebujeme směs vstupních plynů zchladit na 298 K, pak necháme proběhnout reakci a vzniklou směs necháme ohřát na konečnou teplotu.

$$T_{\text{reaktanty}} = 357,15 \text{ K}; T_{\text{reakce}} = 298 \text{ K}$$

$$C_{pm\text{reaktanty}} = 0,05 C_{pm\text{CH}_4} + 0,17 C_{pm\text{O}_2} + 0,68 C_{pm\text{N}_2} + 0,1 C_{pm\text{CO}_2}$$

$$C_{pm\text{reaktanty}} = (25,3448 + 0,0180 T) \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$$

$$Q_{\text{ochlazení}} = \int_{T_{\text{reaktanty}}}^{T_{\text{reakce}}} C_{pm\text{reaktanty}} dT = -1847,5 \text{ J mol}^{-1}$$

Teplu, které si uvolní při spalení, je rovno entalpii reakce vynásobené molárním zlomkem methanu ve směsi.

$$Q_{\text{reakce}} = 0,05 \Delta H_{\text{reakce}}^{298 \text{ K}} = 0,05 \Delta H_{\text{CO}_2}^{f,298 \text{ K}} + 0,1 \Delta H_{\text{H}_2\text{O}}^{f,298 \text{ K}} - 0,05 \Delta H_{\text{CH}_4}^{f,298 \text{ K}} \\ Q = -40126,5 \text{ J mol}^{-1}$$

Teplu získané z ochlazení a teplu vzniklé při reakci se při adiabatickém ději neuvolňuje do okolí, ale ohřívá směs produktů včetně inertních složek.

$$C_{pm\text{produkty}} = 0,15 C_{pm\text{CO}_2} + 0,1 C_{pm\text{H}_2\text{O}} + 0,07 C_{pm\text{O}_2} + 0,68 C_{pm\text{N}_2}$$

$$C_{pm\text{produkty}} = (26,2428 + 0,01621 T) \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$$

Teplotu plamene získáme vyřešením následující rovnice.

$$Q_{\text{reakce}} + Q_{\text{ochlazení}} = - \int_{T_{\text{reakce}}}^{T_{\text{plamene}}} C_{pm\text{produkty}} dT$$

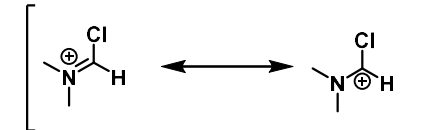
$$41973,97 = 0,0081 T_{\text{plamene}}^2 + 26,24 T_{\text{plamene}} - 8540,14$$

$$T_{\text{plamene}} = 1356 \text{ K}$$

Pokud se při výpočtu použijí střední molární tepelné kapacity, získá se výsledek 1537 K. Použití středních kapacit je však chybné, protože v tabulkách je rozmezí teplot pro použití středních kapacit 298-1000 K. Za tento výsledek jsou částečné body.

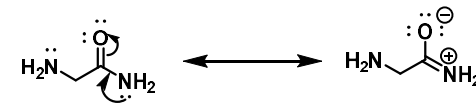
Dalšími příklady regioselektivních reakcí jsou Riecheova nebo Duffova reakce a mnohé další.

- b) Reaktivní částicí je v tomto případě karbokation (viz obrázek) vznikající *in-situ* reakcí DMF s  $\text{POCl}_3$  (viz obrázek), který je opět kvůli nedostatku elektronů koordinován k atomu kyslíku, čímž vzniká nadbytek *ortho*-produktu. Při  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  vzniká iminiová sůl, která se v druhém kroku hydrolyzuje na aldehyd a dimethylamin.



Reaktivní částice ve Vilsmeierově – Haackově formylaci

7. V praxi se využívá prakticky výhradně kyanoborohydrid sodný  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Jsou i jiné možnosti, například borohydrid zinečnatý s chloridem zinečnatým nebo triacetoxyborohydrid sodný, ale tato je nejužívanější.
8.  $\text{NaBH}_4$  by využit nešel, protože je příliš silným redukčním činidlem, a zredukoval by i aldehyd na alkohol dříve, než by stihl zreagovat s aminem. Kyanoborohydrid je díky elektrony odtahující CN skupině slabším redukčním činidlem, a redukuje imin, ale aldehyd ne.  $\text{NaBH}_4$  by šel použít, pokud by byl do reakce přidán až po nějaké době, (cca 2 hodiny), aby stihl aldehyd zreagovat na imin. Není ale využitelný pro dvojnásobné alkyace a výtěžky jsou nižší než při použití  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .
9. Produktem je opravdu jen látka ze schématu. Amidický dusík je mnohem méně nukleofilní než amin na druhé straně molekuly. Způsobeno je to konjugací elektronového páru dusíku s karbonylem (znázorněno v rezonanční struktuře)



10. Látka X je fosgen –  $\text{COCl}_2$ .
11. Reakce tryptaminu s aldehydy v kyselém prostředí se nazývá Pictetova – Spenglerova reakce. Vznikají při ní tzv.  $\beta$ -karboliny jejichž struktura se liší podle použitého aldehydu. V případě použití formaldehydu, což by dělal Fritz, vzniká tryptolin na obrázku níže, který by se za podmínek reakce mohl ještě methylovat na dusíku, jehož elektronový pár není zapojen do aromatického systému. Tato struktura se podobá harmalovým alkaloidům zmíněným v otázce 3.

4. Společná část všech zmíněných halucinogenů je benzo[b]pyrrol, triviálně indol (viz obrázek), případně lze brát jako společnou část všech i tryptamin. Receptorem je serotoninový receptor 5-HT<sub>2A</sub>.



5. Stejně jako harmalové alkaloidy obsažené v liáně *Banisteriopsis caapi* působí caroxazon jako RIMA.
6. a) Reimerova – Tiemannova formylace (viz schéma níže). Formylačním činidlem je chloroform v prostředí silné báze, například NaOH. Z těchto dvou látek se *in situ* generuje dichlorkarben, který podstupuje S<sub>E</sub>Ar s fenolem. Elektrondeficitní karben je koordinován elektronově bohatým atomem kyslíku, čímž vzniká prakticky výhradně *ortho*-produkt.

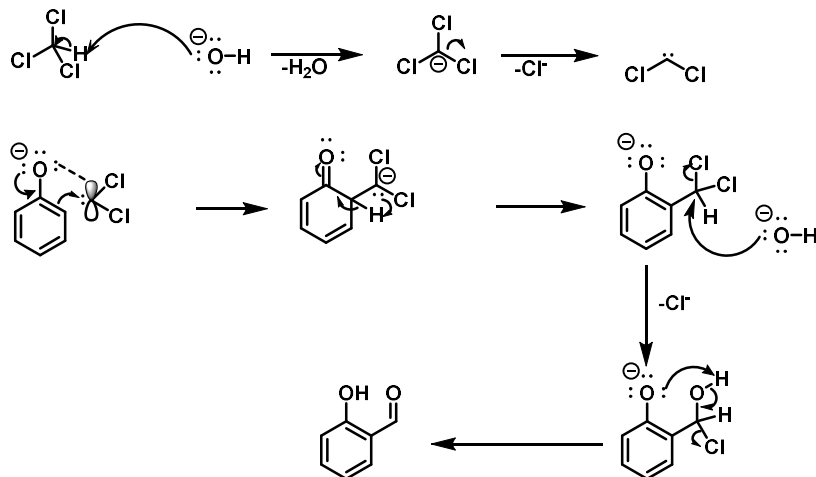


Schéma 3 – Reimerova – Tiemannova formylace

Reakční podmínky jsou CHCl<sub>3</sub>/vodný roztok NaOH/zahřívání. Chloroform není mísitelný s vodou, proto je potřeba silné míchání, nebo katalyzátor fázového přenosu, například tetrabutylamonium bromid, popřípadě lze použít jako rozpouštědlo 1,4-dioxan nebo THF, které dokážou vytvořit roztok s vodou i s chloroformem.

Vilsmeierova – Haackova formylace – reakčním činidlem je 1. DMF(N,N-dimethylformamid)/POCl<sub>3</sub>, 2. H<sub>2</sub>O/octan sodný.

6. Uzenka bude dobrá, pokud budou najednou splněny čtyři v zadání zmíněné předpoklady. Protože je psáno, že jsou předpoklady vzájemně nezávislé, je celková pravděpodobnost rovna součinu dílčích pravděpodobností předpokladů.

$$p_{\text{dobrá uzenka}} = 0,05 \cdot 0,33 \cdot 0,001 \cdot 0,02 = 3,3 \cdot 10^{-7}$$

Mrakoplaš bude spokojen právě tehdy, když bude alespoň jedna za tři uzenek, které si koupil, dobrá. Hledanou pravděpodobnost je možno spočítat jako doplněk k pravděpodobnosti, že žádná uzenka nebude dobrá. Tato pravděpodobnost je dána jako součin počtu kombinací pro výběr žádné dobré uzenky ze tří možných a třetí mocniny pravděpodobnosti špatné uzenky.

$$P_{\text{spokojený Mrakoplaš}} = 1 - \binom{3}{0} \cdot (1 - p_{\text{dobrá uzenka}})^3 \doteq 9,90 \cdot 10^{-7}$$

$$\left| P_{\text{spokojený Mrakoplaš}} - \frac{1}{1\,000\,000} \right| = |9,90 \cdot 10^{-7} - 10^{-6}| \doteq 10^{-8}$$

$$10^{-8} < 10^{-6} \text{ (tolerance)}$$

Mrakoplaš bude spokojený. Pravděpodobnost je v toleranci pro milion ku jedné.

7. Data sledují závislost popsanou rovnicí 1. Řešením soustavy dvou rovnic o dvou neznámých lze nalézt koeficienty A a B a dopočítat hodnotu dynamické viskozity pro 18 °C. Dosazením do rovnice 2 se dopočte požadovaná hodnota hustoty.

$$A = 6,291; B = 95,54; \eta_{18^\circ\text{C}} \doteq 748,15$$

$$\rho_{\text{kapalina}} = \rho_{\text{kulička}} - \frac{6\pi r v \eta_{18^\circ\text{C}}}{Vg} \doteq 985,0 \text{ kg m}^{-3}$$

8. Uznává se v podstatě cokoliv krom samotné odpovědi „jako zeleno-fialovou.“

Otázka 1 – 0,5 bodu, 2 – 0,75 bodu, 3 – 0,75 bodu, 4 – 1 bod, 5 – 1,75 bodu, 6 – 1,75 bodu, 7 – 1 bod a 8 – 0,5 bodu. Celkem 8 bodů.



**Úloha č. 2: Rovnovážná****(8 bodů)**

Autor: Richard Veselý

- Monomer i dimer jsou plyny.
  - Monomer  $\text{NO}_2$  je červenohnědý.
  - Dimer  $\text{N}_2\text{O}_4$  je bezbarvý.
  - Červenohnědou.
- Změna podmínek, za kterých reakce probíhá, vede k posunutí rovnovážného složení směrem, který potlačuje tuto změnu podmínek.

*Poznámka: Nestačilo pouze uvést, jaké problémy tento princip řeší (změnu rovnovážného složení v závislosti na změně podmínek a podobně)*

- Zvýšení tlaku povede ke zvýšení množství dimeru.
  - Za vyšších teplot bude v rovnovážné směsi přítomno více monomeru.
  - Vyšší teploty povedou k intenzivnějšímu zbarvení a naopak. Vyšší tlaky povedou k odbarvení a naopak.
3. Z definice rovnovážné konstanty (viz studijní text) dostaneme:

$$a) K = \frac{\frac{P_{\text{N}_2\text{O}_4}}{P^\circ}}{\left(\frac{P_{\text{NO}_2}}{P^\circ}\right)^2} = \frac{P^\circ \cdot P_{\text{N}_2\text{O}_4}}{P_{\text{NO}_2}^2}$$

$$b) K = \frac{P_{\text{N}_2\text{O}_4} \cdot P^\circ}{P_{\text{NO}_2}^2} = \frac{(X_{\text{N}_2\text{O}_4} \cdot P_{\text{sys}}) \cdot P^\circ}{(X_{\text{NO}_2} \cdot P_{\text{sys}})^2} = \frac{X_{\text{N}_2\text{O}_4}}{X_{\text{NO}_2}^2} \cdot \frac{P^\circ}{P_{\text{sys}}}$$

Dobrá kontrola je, že výraz pro  $K$  je bezrozměrný.

4. a) Ze vztahu pro rovnovážnou konstantu a z faktu, že  $X_{\text{N}_2\text{O}_4} = 1 - X_{\text{NO}_2}$  dostaneme následující kvadratickou rovnici:

$$K = \frac{X_{\text{N}_2\text{O}_4}}{X_{\text{NO}_2}^2} \cdot \frac{P^\circ}{P_{\text{sys}}} \Rightarrow K = \frac{X_{\text{N}_2\text{O}_4}}{(1 - X_{\text{NO}_2})^2} \cdot \frac{P^\circ}{P_{\text{sys}}} \Rightarrow K \cdot (1 - 2X_{\text{NO}_2} + X_{\text{NO}_2}^2) = X_{\text{NO}_2} \cdot \frac{P^\circ}{P_{\text{sys}}}$$

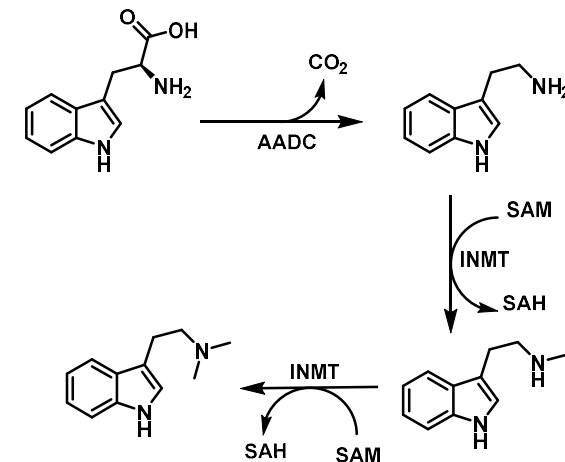
$$\Rightarrow K \cdot X_{\text{NO}_2}^2 + \left(-\frac{P^\circ}{P_{\text{sys}}} - 2K\right) \cdot X_{\text{NO}_2} + K = 0$$

Z této rovnice pak můžeme vyjádřit obecná řešení pro jednotlivé tlaky s tím, že podle definice molárního zlomku bereme v potaz pouze ta, která jsou menší než jedna.

**Úloha č. 5: Ayahuasca****(13 bodů)**

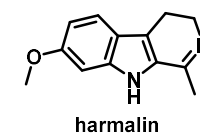
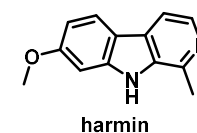
Autor: Ondra Daněk

- DMT se vyskytuje ještě například v rostlinách rodu *Phalaris* (chrástice) nebo *Acacia* (akácie).
- V lidském těle se DMT biosyntetizuje z L-tryptofanu. Nejdříve se tryptofan dekarboxyluje enzymem AADC (*aromatic L-amino acid decarboxylase*), čímž vzniká tryptamin. Tryptamin se poté methyluje nejprve na NMT (*N-methyltryptamin*) a dále na DMT (*N,N-dimethyltryptamin*). Methylaci zajišťuje enzym INMT (*indolethylamin-N-methyltransferase*). Zdrojem methylové skupiny je *S*-adenosylmethionin (viz schéma níže).



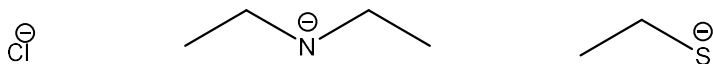
L-Tryptofan je esenciální aminokyselina, kterou lze získat například z vaječných bílků, masa či mléčných výrobků.

3. Liána *Banisteriopsis Caapi* obsažená v ayahuasce obsahuje harmalové alkaloidy, mezi které patří například harmin nebo harmalin (viz obrázek). Tyto látky fungují jako reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A (RIMA). Monoaminoxidáza A je enzym zodpovědný za oxidaci aminových neurotransmiterů v CNS. Jejím zablokováním pomocí RIMA se tak dá zabránit poměrně rychlému metabolismu DMT, a halucigenní účinky tak mohou trvat mnohem delší dobu.



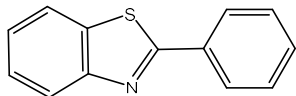


6. Nejvíce nukleofilní je ethanthiolát, nejméně chloridový anion.

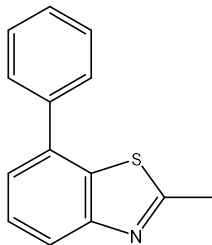


Poznámka: Pro účely této úlohy byly uznávány i verze s amidem jako nejnukleofilnějším (dle principu „nukleofilita koreluje s bazicitou“).

7. V případě, že R = vodík:



V případě, že R = methyl:



Otázka 1 – 0,75 bodu, 2 – 2 body, 3 – 2,5 bodu, 4 – 0,5 bodu, 5 – 1 bod, 6 – 0,75 bodu a 7 – 1,5 bodu. Celkem 9 bodů.

$$\Rightarrow X_{N_2O_4}^2 + \left(-\frac{P^\circ}{K \cdot P_{sys}} - 2\right) \cdot X_{N_2O_4} = 0$$

$$\Rightarrow X_{N_2O_4} = \frac{-\left(-\frac{P^\circ}{K \cdot P_{sys}} - 2\right) - \sqrt{\left(-\frac{P^\circ}{K \cdot P_{sys}} - 2\right)^2 - 4}}{2}$$

Dosadíme-li pro jednotlivé případy, obdržíme tyto výsledky:

$$(i) X_{N_2O_4} = \frac{-\left(-\frac{1}{6,97 \cdot 0,1} - 2\right) - \sqrt{\left(-\frac{1}{6,97 \cdot 0,1} - 2\right)^2 - 4}}{2} = 0,321$$

$$(ii) X_{N_2O_4} = \frac{-\left(-\frac{1}{6,97 \cdot 1} - 2\right) - \sqrt{\left(-\frac{1}{6,97 \cdot 1} - 2\right)^2 - 4}}{2} = 0,686$$

$$(iii) X_{N_2O_4} = \frac{-\left(-\frac{1}{6,97 \cdot 10} - 2\right) - \sqrt{\left(-\frac{1}{6,97 \cdot 10} - 2\right)^2 - 4}}{2} = 0,887$$

- b) Z výsledků výše je patrné, že molární zlomek dimeru s rostoucím tlakem roste.
- c) Podle Le Chatelierova principu by se mělo rovnovážné složení systému měnit tak, aby v něm bylo co nejméně plynných molekul, zvyšuje-li se tlak. To je v souladu s naším výpočtem.

5. Rovnovážnou konstantu lze spočítat ze znalosti standardní změny reakční Gibbsovy energie  $\Delta_r G^\circ$ , kterou lze spočítat se znalostí změny 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 změna standardní reakční entalpie  $\Delta_r H^\circ = -57,2$  kJ mol<sup>-1</sup> a standardní reakční entropie  $\Delta_r S^\circ = -175,8$  J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>.

a) Prostým dosazením do vzorce pro výpočet  $\Delta_r G^\circ$  obdržíme:

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \cdot \Delta_r S^\circ = -57200 - 298 \cdot (-175,8) = -4812 \text{ J mol}^{-1}$$

b) Dosazením do vzorce pro výpočet rovnovážné konstanty obdržíme:

$$K = e^{-\frac{\Delta_r G^\circ}{RT}} = e^{-\frac{-4812}{298 \cdot R}} = 6,97$$

c) S danou hodnotou rovnovážné konstanty stejným postupem jako v otázce 4 vypočteme složení reakční směsi pro dané tlaky.

Tlak (bar)	$X_{N_2O_4}$	$X_{NO_2}$
0,1	0,321	0,679

10	0,887	0,113
----	-------	-------

6. a,b) S použitím hodnot pro  $\Delta_r H^\circ$  a  $\Delta_r S^\circ$  z předchozí otázky dosazením do vzorce pro výpočet  $\Delta_r G^\circ$  dostaneme

$$T=200\text{K}: \Delta_r G^\circ = -57200 - 200 \cdot (-175,8) = -22\,040 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\Rightarrow K = e^{-\frac{-22040}{200R}} = 5,7 \cdot 10^5$$

$$T=400\text{K}: \Delta_r G^\circ = -57200 - 400 \cdot (-175,8) = 13\,120 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\Rightarrow K = e^{-\frac{13120}{400R}} = 1,9 \cdot 10^{-2}$$

- c) Rovnovážné složení získáme vyřešením kvadratické rovnice z otázky 4.

- d) Shrnutí:

Teplota	200 K	400 K
$\Delta_r G^\circ$	-22,04 kJ mol <sup>-1</sup>	13,12 kJ mol <sup>-1</sup>
$K$	570 000	0,0194
$p = 0,01 \text{ bar}$ :		
$X_{\text{N}_2\text{O}_4}$	0,987	0
$X_{\text{NO}_2}$	0,013	1
$p = 100 \text{ bar}$ :		
$X_{\text{N}_2\text{O}_4}$	1	0,494
$X_{\text{NO}_2}$	0	0,506

- e) Tyto výsledky jsou v souladu s Le Chatelierovým principem. S rostoucí teplotou klesá molární zlomek dimeru a s rostoucím tlakem naopak roste.

7. Autorské řešení šablony naleznete na <https://bit.ly/2YdEcWW>.
8. Při dimerizaci oxidu dusičitého dochází k rekombinaci radikálů – vzniká vazba – uvolňuje se energie, reakce bude exotermická. Zároveň ze dvou **plynných** produktů vzniká jeden **plynný produkt**, změna standardní reakční entropie bude tedy záporná.

K vysvětlení záporné změny standardní reakční entropie nestačí uvést, že se v průběhu této reakce snižuje počet molekul v systému. U reakce  $2 \text{X}(\text{s}) \rightarrow \text{Y}(\text{g})$  by totiž změna standardní reakční entropie mohla být kladná, neboť vzniká plyn, který má obecně větší molární entropii než pevná látka.

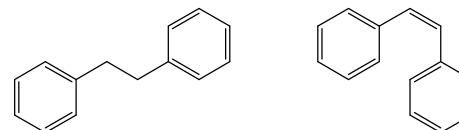
Otázka 1 – 0,4 bodů, 2 – 0,7 bodů, 3 – 0,8 bodů, 4 – 1,2 bodů, 5 – 0,9, 6 – 0,9 bodu, 7 – 1,6 body a 8 – 1,5 bodu. Celkem 8 bodů.

#### Úloha č. 4: Organokovová

(9 bodů)

Autor: Jan Hrubeš

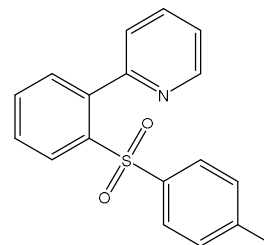
- Richard F. Heck, Eiči Negiši<sup>10</sup> a Akira Suzuki.
- Jde o 1,2-difenyylethan (katalyzátor např. Pd na aktivním uhlí) a (*Z*)-1,2-difenyylethen, též *cis*-1,2-difenyylethen (tzv. Lindlarův katalyzátor, tedy Pd na síranu barnatém s katalytickým jodem, např. chinolinem). *E*-izomer (*trans*-izomer) při heterogenních redukcích, na které byla omezena tato otázka, nevzniká.<sup>11</sup>



- Byly uznávány jak názvy vytvořené dle anglického (IUPAC) názvosloví, tak podle názvosloví českého, pokud byly vytvořeny správně. V třetím řádku byla uznávána jakákoliv sloučenina, ve které má palladium ve svém širokém okolí pouze 12 elektronů (například ostatní halogenidy).

Název	Vzorec	Oxidační stav Pd	Počet elektronů
tetrakis(trifenylofosfin)palladium	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	0	18
bis(acetonitril)palladiumdichlorid	[Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	2	16
chlorid palladnatý	PdCl <sub>2</sub>	2	12
bis(acetylacetonát) palladnatý	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	2	16

- Bez dalších úprav lze použít pouze tetrakis(trifenylofosfin)palladium, jelikož jedině tato sloučenina je v oxidačním stavu 0.
- Jde o 2-(2-tosylfenyl)pyridin.



<sup>10</sup> Pro informace ohledně transkripce japonských jmen do latinky doporučuji přednášku *Písma světa*: <https://www.youtube.com/watch?v=cnANe2qawo4>

<sup>11</sup> *Trans*-izomer se připraví například redukcí sodíkem v kapalném amoniaku.

13. Děkujeme, že se 27 z Vás zapojilo! Dohromady jsme zvládli zpracovat 950 výpočetních jednotek, z toho za 89 vděčíme řešitelce Lucy\_A. Nejvyššího skóre dosáhl řešitel/ka Danie.<sup>6</sup> (AdamJaros je organizátor, jeho úsilí samozřejmě také oceňujeme.)



Díky přispění dárců výpočetní kapacity jsme blíže k pochopení, jak se biomolekuly viru SARS-CoV-2 skládají a jak interagují s molekulami léčiv. O nejnovějším pokroku v iniciativě Folding@home se můžete dočíst například zde<sup>7</sup>, o souvisejících experimentálních projektech, umožňujících mimořádně rychle získat a zpracovat velká množství strukturních dat, zde.<sup>8</sup> Je ovšem třeba dodat, že v kontextu celého procesu vývoje léčiv dokážou molekulové simulace urychlit a usnadnit jen některé jeho části. Jakkoli jsou porozumění strukturám cílových biomolekul a simulace jejich interakcí s molekulami léčiv vysoce užitečné, návrhem vhodné molekuly zdaleka ještě nejsme v cíli. Následuje práce na vylepšení účinku a selektivity, aby léčivo působilo jen tam, kde má, dále zajištění stability vůči metabolickým přeměnám, a v neposlední řadě i kontrola toxicity.<sup>9</sup>

Otázka 1 – 0,5 bodu, 2 – 3,5 bodu, 3 – 1,75 bodu, 4 – 1 bod, 5 – 0,5 bodu, 6 – 1 bod, 7 – 1 bod, 8 – 1 bod, 9 – 1,25 bodu, 10 – 0,5 bodu, 11 – 0,5 bodu, 12 – 1 bod a 13 – 0,5 bodu. Celkem 14 bodů.

<sup>6</sup> <https://stats.foldingathome.org/team/242915>

<sup>7</sup> <https://foldingathome.org/2020/05/25/going-after-the-mysterious-sars-cov-2-envelope-protein/>

<sup>8</sup> <https://foldingathome.org/2020/05/28/the-covid-moonshot/>

<sup>9</sup> <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/05/27/calculating-your-way-to-antivirals>

### Úloha č. 3: Lehce nedovařená netopýří polévka (14 bodů)

Autoři: Martin Balouch, Karel Berka, Adam Tywoniak

- Původním zdrojem koronaviru byli nejspíše netopýři, neboť právě netopýřím koronaviřům je SARS-CoV-2 nejvíce sekvenčně podobný.
- Ne, vodu má smysl pít proto, aby se dostatečně zvlhčily sliznice a vir se nedostal přes mucus. Nicméně je zbytečné pít ji horkou. Jak je vidět z šíření viru i v teplých krajinách (Brazílie, Indie, Singapur a další), na teplo bohužel příliš citlivý není.
  - Ne, masky a roušky brání především šíření kapének při výdechu, a chráníme jimi tedy před šířením své okolí. Respirátory třídy FFP3 s výdechovým ventilem naopak chrání především jejich nositele, a jsou tedy vhodné pro všechny, kdo se musí sami chránit při práci – lékaře, zdravotníky, prodávče a podobně.
  - Ano, pravda.
  - Ne, pití vody je vhodné pro zvlhčování sliznic, ale nikoliv kvůli splachování do žaludku. Navíc k prvotnímu nakažení možná došlo při pozření špatně uvařené netopýří pochutiny na trhu ve Wu chanu.<sup>1</sup>

- Vzorové řešení:

#### název článku:

*SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*

#### odkaz:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

#### název časopisu:

*Cell*

#### obsah článku:

Článek převážně německých autorů vedených Stefanem Pöhlmannem se zaměřuje na odhalování mechanismu, jak se SARS-CoV a SARS-CoV-2 váží na buněčné receptory v plicích přes spike (S) protein pomocí ACE2 receptoru a TMPRSS2 serinové proteázy. Autoři dále ukazují, že klinicky povolený inhibitor proti TMPRSS2 camostat mesilát zvládl *in vitro* zablokovat vstup viru do buněk, a mohl by tak představovat možné léčivo proti onemocnění COVID-19. Nakonec ukazují, že sérum z pacientů, kteří prodělali SARS,

<sup>1</sup> Zhang H et al Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine* (2020) <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05985-9>

dokáže neutralizovat i vstup SARS-CoV-2 do buněk, a tím otevírají další možnou cestu k léčbě současné pandemie.

#### 4. Vysvětlení se zdrojem:

Bezvodý isopropanol pozvolna oxiduje vzdušným kyslíkem za vzniku acetonu a peroxidu vodíku, které spolu dále vytvářejí organické peroxidy. Při destilaci takové směsi se vysoce citlivé peroxidy zakoncentrují v destilačním zbytku, což vedlo k řadě laboratorních i průmyslových explozí.<sup>2</sup> Budeme-li tuto informaci hledat například v PubChem, nenajdeme ji mezi *Hazards Identification*, ale musíme nahlédnout do sekce *Reactivity Alerts*, kde za sbírkou záznamů o nehodách najdeme přímo oddíl *13.8.6 Peroxide Forming Chemical*. V bezpečnostním listu dodavatele najdeme také větu *EUH 019 Může vytvářet výbušné peroxidy*,<sup>3</sup> která může být někdy uvedena mezi informacemi o stabilitě a reaktivitě, tedy jinde, než bychom hledali obvyklé H a P věty. Dalším důvěryhodným zdrojem je zpráva Ministerstva průmyslu a obchodu, upozorňující zároveň na nedostatečné povědomí o tomto nebezpečí.<sup>4</sup>

Druhým možným vysvětlením může být přítomnost diisopropyletheru jako nečistoty, kterou se z isopropanolu nepodařilo zcela odstranit destilací.<sup>5</sup>

5. 25. 3. 2020, když jsme úlohu psali, bylo v kategorii *Antiviral agents* přiřazeno 145 látek. V době vyhodnocování úlohy (15. 6. 2020) to už bylo 151. Dále byl uznáván počet 206, který se ve vašich řešeních vyskytoval velmi často, a nepodařilo se nám odhalit, co značí.

#### 6. Pro naše látky

Látka	Donory vodíkových vazeb	Akceptory vodíkových vazeb	Molekulární hmotnost	logP
Zidovudine	2	8	267	0,05
Zanamivir	<b>7</b>	<b>11</b>	332	-3
Zalcitabine	2	6	211	-1,3

Lipinského pravidlům tedy vyhovují Zidovudine a Zalcitabine; nevyhovuje Zanamivir, který se ale jako aktivní látka používá. Z toho můžeme vyvodit, že

2

[https://web.archive.org/web/20081019144035/http://www.bnl.gov/esh/shsd/programs/Program\\_Area\\_Chemicals\\_Hazard\\_Alert\\_Isopropanol.asp](https://web.archive.org/web/20081019144035/http://www.bnl.gov/esh/shsd/programs/Program_Area_Chemicals_Hazard_Alert_Isopropanol.asp)

3 <https://www.pentachemicals.eu/soubory/bezpecnostni-listy/isopropylalkohol.pdf>

4 <https://www.mpo.cz/cz/prumysl/chemicke-latky-a-smesi/clp-klasifikace-oznacovani-a-baleni/pozor-na-isopropylalkohol--235252/>

5 <https://cen.acs.org/articles/94/i31/Chemical-safety-peroxide-formation-isopropanol.html>

tato pravidla jsou opravdu jenom orientační a jejich porušení neznamená, že by látka nemohla být použita jako léčivo.

7. a) např. inzulin

b) např. antimigrenikum Ergotamin

8. Nejdříve je třeba najít rozpustnost Ibuprofenu ve vodě.

V různých zdrojích (například Pubchem) nalezneme rozpustnost 21 mg Ibuprofenu na litr vody; v 500 mL nasyceného roztoku je tedy 10,5 mg Ibuprofenu. Distribuční koeficient  $P$  nám udává poměr látkových množství (ale i hmotností nebo koncentrací) mezi oktánem a vodou.

$$P = m_{\text{okt}}/m_{\text{voda}} = 10^{\log P}$$

$$m = 10,5 \text{ mg} = m_{\text{okt}} + m_{\text{voda}}$$

Řešením této soustavy rovnic vypočteme, že ve vodné fázi zůstane 1,12 mg Ibuprofenu.

9. Log  $P$  uvádíme už v tabulce u otázky 7.

Zanamivir, který má  $\log P = -3$ , se používá inhalačně, protože silně hydrofilní látky se špatně vstřebávají z trávicího traktu.

10. Na stránce <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/pdbe-kb/proteins/P0C6X7> lze vybrat strukturu pokrývající nejvíce sekvence (ta se mohla v průběhu času lišit, byla uznávána jakákoliv smysluplná), a tudíž i libovolný příslušející ligand.

11. Ne, nesplňuje ani Lipinského pravidlo, ani další podobná pravidla (podává se intravenózně).

12. Když porovnáme strukturu Remdesiviru (na obrázku vlevo) např. s *S*-adenosylmethioninem (PDBID SAM; na obrázku vpravo), tak si lze povšimnout podobné nukleobáze (lišící se jen v pětičlenném kruhu), ribosové cukerné jednotky a dlouhého alifatického řetězce končícího karboxylovou kyselinou a obsahujícího skupinu s dusíkem. Základní vazebný motiv je tedy podobný a další skupiny (kyanoskupina na cukru, náhrada síry za fosfát – navíc fenylovaný – a isopentenyl navázaný na karboxylové skupině) jej jen rozvíjejí.

