

Schéma 8. Syntéza chemoterapeutik trichomoníazy

Literatura:

1. František Hampl, Jaroslav Paleček: *Farmakochemie* Praha (2002)
2. Max Wenke et al: *Farmakologie* Praha (1990)
3. Dagmar Lincová, Hassan Farghali et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie* Galén, Karolinum (2002)



Korespondenční Seminář Inspirovaný CHEMickou Tematikou

Ročník 3 (2004/2005)

Série 3

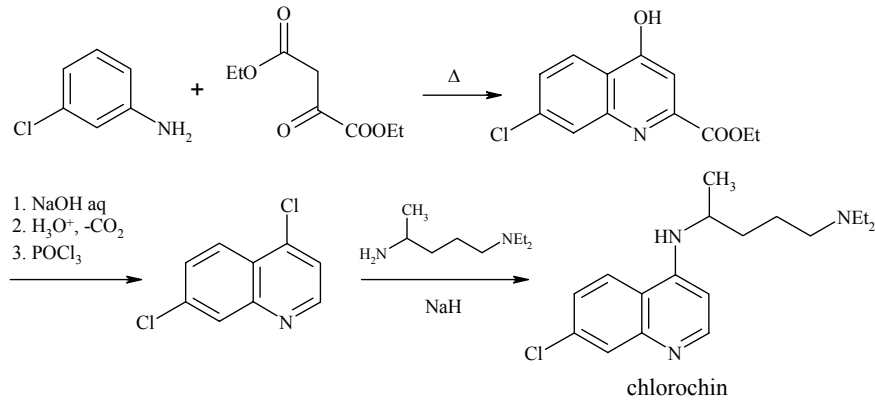


Schéma 5. Syntéza chlorochinu

Dalším typem antimalarik jsou deriváty pyrimidinu, které působí jako inhibitory syntézy kyseliny listové. Např. **trimethoprim** (viz seriál Farmakochemie II), dále **pyrimethamin** (*daraprim*), který se připravuje Claisenovou kondenzací (4-chlorfenyl)acetonitrilu s ethyl-propanoátem (Schéma 6).

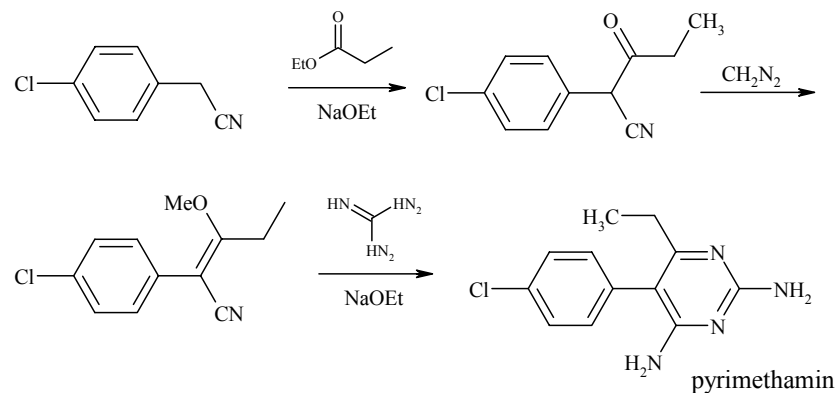


Schéma 6. Syntéza pyrimethaminu

Chemoterapeutika trypanosomáz

Z této skupiny látek se zmíníme pouze o jednom zástupci a to o **pentamidinu** (*lomidin*), který se dnes používá nejčastěji. Základem syntézy (Schéma 7) je Williamsonova reakce 4-hydroxybenzonitrilu s 1,5-dibrompentanem.



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

Vážení a milí!

Jako již tradičně Vás v této sérii čeká anketa. Najděte si prosím chvilku času na její vyplnění. Vždyť úlohy tvoříme pro Vás, takže není důvod váhat! Napište nám Váš názor!

Ted' právě máme my, autoři KSICHTu, zkuškové období, a tak Vás asi ani nepřekvapí, že si čas od času rádi odpočineme a vezmeme do rukou něco jiného než skripta. To byste nevěřili, kolik zajímavých věcí je kolem nás! Třeba takový hřejivý polštářek. Můžeme Vám ho vřele doporučit, sice zas tak moc velká zima není, ale hodit se Vám určitě bude. Ale napadá mě otázka? Jak tahle báječná věc funguje? Dále naše myšlenky zabloudily ke klonování, pokud se tak tomu dá vůbec říkat. Ale posuďte sami. Jen dejte pozor, aby Vám to nepřerostlo přes hlavu a nedej bože nedosáhlo hmotnosti Země. A protože jsme pěkně mlsní, dali jsme si ananas. Mňam, to byla dobrůtka. Napadlo Vás někdy, jestli nejsou v ananasu nějaké enzymy? Jsou a jaké! Však uvidíte v enzymové úloze s příchutí ananasu. Ale kam se to vrhá Robert? A co to má v ruce? Meč? A je ze železa, nebo z oceli? A jaký je mezitím rozdíl? Jéje, to je najednou otázek. Co s tím budeme dělat? Aha, už vím. Hle, „člověk“, neboli Ecce Homunkulus. Ten nám jistě poradí. A i kdyby ne, máme přeci Vás, řešitele. Tak se do toho s chutí dejte, ať se co nejdříve dozvíme odpovědi na naše zvědavé otázky. A my se jdeme konečně učit.

Těším se na další setkání ve čtvrté sérii a na Vaše zodpovězené ankety. Za autory a organizátory Vám přeji mnoho úspěchů ve druhém pololetí.

Pavel Řezanka

Výlet

Další příjemně strávený víkend s autory a ostatními řešiteli KSICHTu se uskuteční 8. až 10. 4. v Brandýse nad Labem. Počítá se s příjezdem v pátek večer a odjezdem v neděli v poledne. Každému účastníkovi bude uhrazeno ubytování. Bližší a čím dál tím konkrétnější informace se budou průběžně objevovat na našich webových stránkách. Pokud byste měli zájem zúčastnit se víkendové akce, pište co nejdříve (počet míst je omezen!) e-mailem na mrezanka@seznam.cz nebo SMSkou na 605 458 627. Určitě přijďte, protože na Vás jako obvykle čeká víkend plný zábavy. Na všechny se moc těšíme.

Organizátoři

KSICHT na Internetu

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

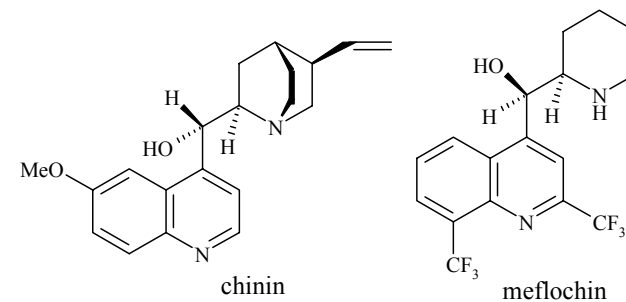
Dále na Internetu naleznete diskusní fórum **Nerozpustný křeček**, které je na <http://www.hofyland.cz>, kde se probírají nejrůznější témata nejen z chemie. Neváhejte tedy a zapojte se do diskuse.

Antiprotozoa

Jednobuněčné organismy, prvoci (*Protozoa*) způsobují řadu vážných onemocnění. Do této skupiny patří známý původce malárie *Plasmodium*, dále původce spavé nemoci *Trypanosoma*. Další choroby způsobené prvoky jsou leishmanióza, amébová úplavice a trichomoniázy.

Antimalarika

Nejdůležitějším antimalarikem stále zůstává **chinin** (Obr. 4). Jeho první použití se datuje do 17. století, kdy byl použit v podobě kůry chinovníku. Přestože způsobuje řadu nežádoucích účinků (poškození sluchu a zraku, abortivum), je vedle syntetických látek nadále využíván. Jeho výhodou je oproti syntetickým analogům vzácný výskyt rezistence.

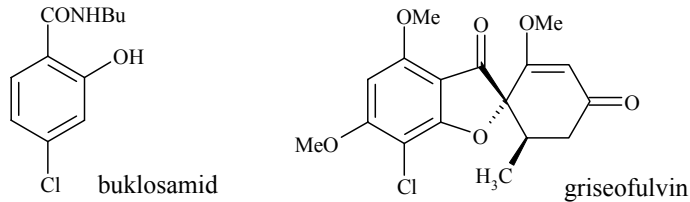


Obrázek 4. Antimalarika

Ze syntetických analog je známý chlorochin (*resocin*, *capchin*). Jeho syntéza je zajímavá (Schéma 5). Vychází z 3-chloranilinu, který kondenzuje s ethyl-2-oxo-glutarátem. Podobně se také připravuje **meflochin** (*lariam*) (Obr. 4), který se podává také profylakticky.

Ostatní antimykotika

Dalším lokálním antimykotikem je **kyselina salicylová** a její deriváty, např. buklosamid (Obr. 2). Ze systémových antimykotik je třeba zmínit **griseofulvin** (*grisovin*) získávaný z plísně *Penicillium griseofulvum* (Obr. 2). Používá se při léčbě dermatomykóz, je ovšem neúčinný na kvasinkové infekce. Mechanismus účinku spočívá v denaturaci proteinového cytoskeletu, čímž se zabrání dělení buňky.



Obrázek 2. Další antimykotika

Zajímavým zástupcem antimykotik je také **ciklopirox** (*batrafen*), jeho aktivita zahrnuje kromě kvasinek, dermatofytů, plísní i bakterie a trichomonády. Jeho syntéza je založena na cyklizaci oximu (Schéma 4).

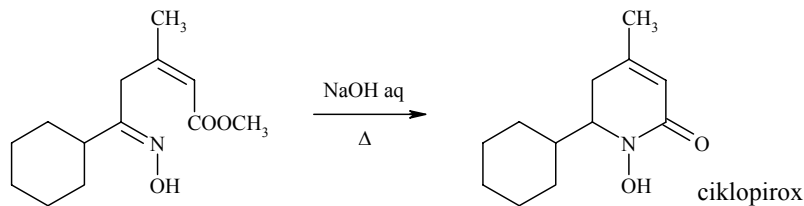
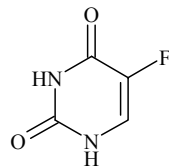


Schéma 4. Syntéza ciklopiroxu

Z hydrofilních antimykotik stojí za zmínku **5-fluorocytosin** (*flucytosin*) (Obr. 3), je to jediný zástupce antimetabolitů (viz seriál Farmakochemie I), který také vykazuje antifungální aktivitu. Mechanismus spočívá v inhibici syntézy RNA.



Obrázek 3. Flucytosin

3. série úloh 3. ročníku KSICHTu

Série bude ukončena **7. 3. 2005**, úlohy je třeba odeslat nejpozději v tento den (rozhoduje datum poštovního razítka).

Úloha č. 1: Hřejivý polštářek**(13 bodů)**

autor: Jiří Kysilka



W: Sylvie, ty jsi celá promrzlá! Že ty sis zapomněla vzít svůj hřejivý polštářek!

S: Ale Worste, i kdybych s sebou měla svůj polštářek, byl by už stejně dávno prochladlý, stejně jako já.

W: Já snad nevěřím svým uším! Ty jsi skutečně neslyšela o našem novém hřejivém polštářku Warmík? Hřeje, i když je všude kolem něj zima.

S: Tomu nevěřím.

W: Ne? Tak si ho vyzkoušej sama!

S: (prohlíží si jakýsi váček, naplněný barevnou kapalinou, v němž plave kovový plíšek) Ale vždyť je studený!

W: Teď samozřejmě ano, ale prolom ten kovový plíšek!

S: (prolomila kovový plíšek, kapalina uvnitř polštářku začíná náhle tuhnout) Wow! Skoro ho nemůžu udržet v rukou, jak se zahřívá! To je neuvěřitelné!

W: Ano, po prolomení postupně uvolňuje teplo a vydrží až tři čtvrtě hodiny!

S: To je vynikající, to mi vystačí na celou cestu do práce! Ale kolik takových polštářků bych musela mít, abych si mohla každý den užívat teplo?

W: Neboj Sylvie, nejlepší trumf jsem si schoval nakonec. Náš hřejivý polštářek je totiž dokonale regenerativní. Podívej, stačí ho jen chvíli povařit a po vychladnutí bude opět připraven k použití.

S: Neuvěřitelné. Worste, ty jsi prostě geniální.

W: Já vím. Tak neváhejte a ihned zavolejte. Hřejivý polštářek prostě musíte mít!

Tak co? Přesvědčil vás Worst Fuchs o neuvěřitelnosti jeho polštářku? Nebo jste již jeho princip sami prohlédli? Možná vám napomůže složení polštářku, které Worst Fuchs z pochopitelných důvodů neuvádí.

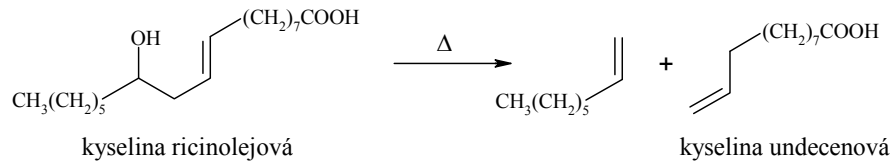


Schéma 1. Syntéza kyseliny undecenové

Imidazolová antimykotika

Velice účinnou skupinou látek se širokým spektrem působení jsou deriváty imidazolu. Mechanismus účinku spočívá v inhibici enzymů konečné fáze syntézy ergosterolu v membráně hub. Dochází k inhibici cytochromu P450, na němž je závislý enzym demetyláza, zajišťující konverzi lanosterolu na ergosterol. Nejznámější zástupce této skupiny je **klotrimazol** (*canesten*). Přípravuje se dvojnásobnou Friedelovou-Craftsovou reakcí (Schéma 2).

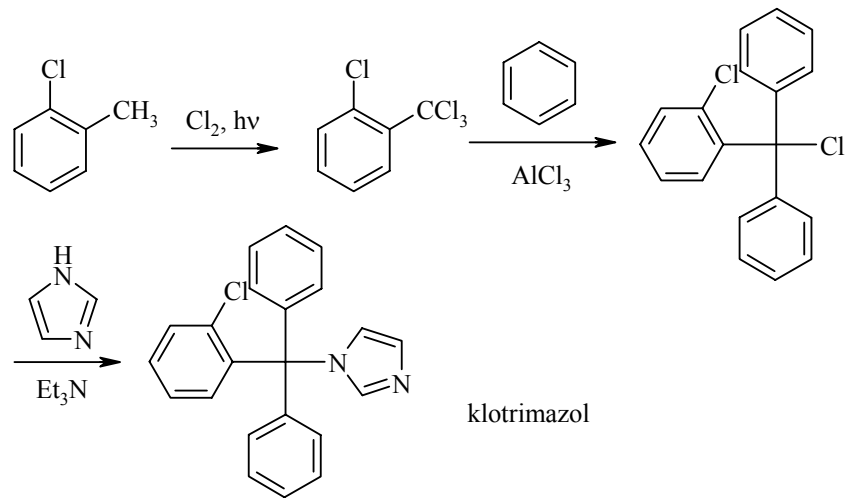


Schéma 2. Příprava klotrimazolu

Mezi další zástupce skupiny imidazolových antimykotik (Schéma 3) patří **mikonazol** (*gynomonistat*), který se vzhledem k častým nežádoucím účinkům již téměř nepoužívá. Další zástupci **ekonazol** (*pevaryl*), **enilkonazol** (*imaverol*) a **fentikonazol** (*fentiderm*) jsou používány při smíšených bakteriálně-plišňových infekcích.

Tabulka 1. Rozpustnost $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Teplota (°C)	0	10	20	30	40	50	60
Rozpustnost (g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ve 100 g vody)	50,2	59,7	70,1	87,4	108,3	147,1	191,3

- Polštářek se po prolomení ohřeje na určitou teplotu a poměrně dlouho na této teplotě vydrží. Jeho obsah je potom částečně kapalný a částečně krystalický. Jaké skupenství má polštářek po úplném vychladnutí? Do jakého teplotního intervalu spadá teplota polštářku po prolomení plíšku? Která teplota je podle vás nejpravděpodobnější? Vysvětlete. Popište slovně, jaká část tepla se uvolní ihned po prolomení plíšku a jaké je celkové uvolněné teplo. Jakým způsobem je zajištěno postupné uvolňování tepla?
- Polštářek s kapalným obsahem je při teplotě 20 °C tzv. termodynamicky metastabilní. Co to znamená? Proč systém nepřejde do termodynamicky stabilnějšího stavu? Jak se nazývá kapalná fáze? Čím je v případě hřejivého polštářku zajištěn přechod do termodynamicky stabilnějšího stavu?
- S podobným systémem, jakým je hřejivý polštářek, se setkáváme při laboratorních preparacích a často nám značně zneprjemňuje život tím, že nám brání získat kýžený krystalický produkt. Uveďte dva způsoby, jak si v takovém případě poradit a vysvětlete princip.
- Těž při vaření kapalin se často setkáváme s termodynamicky metastabilním systémem. Víte, co je to utajený var? Jak se nazývá kapalná fáze v případě utajeného varu? Jak se utajený var ošetřuje a jaký je princip tohoto ošetření?

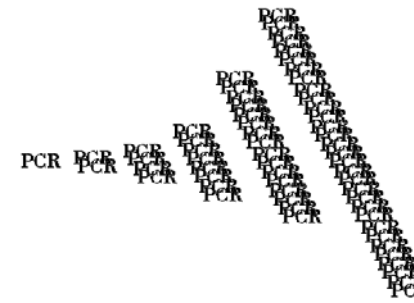
Úloha č. 2: PCR

autor: Karel Berka

(11 bodů)

Z jedné vzejde druhá. Z druhé vzejde třetí.

(Tao-Te-ťing)



V diagnostické i preparativní biochemické praxi se používá metoda PCR (Polymerase Chain Reaction), tedy řetězová reakce s polymerasou. Díky této metodě se mnohonásobně pomnoží kousek DNA (většinou zhruba 1 kbp velký; bp – base pairs, páry nukletidů). Ten může obsahovat gen, jehož bílkovinu chceme vyrábět nebo který chceme nalézt (resp.

nenalézt – např. DNA, do níž se již zapsal virus HIV).

Navíc jde o kouzelně jednoduchou a přesnou metodu. Jsou k ní potřeba pouze: vzorek dsDNA (dvovláknové – pozitiv a negativ), Taq pol (lehce zmutovaná polymerasa z archebakterie *Thermus aquaticus* – inverzní kopírka), volné dNTP (deoxyribonukleosidtrifosfáty, báze – barva), 2 různé primery (18 až 25 bází dlouhé ssDNA, jednovláknové fragmenty – mustř pro kopírku, jak má začít barvit nový list), pufrované prostředí a 3 tepelné lázně.

Postup je cyklický, přičemž každý cyklus obsahuje tyto kroky:

1. Denaturace při 94 až 96 °C po dobu 1 až 2 minuty: *Melting*

dsDNA se rozváže na 2 ssDNA (tzv. templáty). Teplota je tak vysoká, že neprobíhají polymerace.

2. Připojení primerů při 45 až 60 °C po dobu 1 až 2 minuty: *Annealing*

Teplota je nízká natolik, že vlákna DNA si na sebe mohou nasedat. Ale protože jsou primery podstatně menší a tím i pohyblivější, nasednou si na původní vlákna specificky. Na komplex vlákno DNA-primer nasedá Taq pol a začíná stavět nové vlákno.

3. Polymerace při optimální teplotě 72 °C po dobu 5 minut: *Elongation*

Polymerasa přidává dNTP vždy ve směru 5' → 3', přičemž čte templát od 3' k 5'. báze jsou přidávány komplementárně k templátu, tj. vytváří s templátem páry A-T, G-C.

Můžete si to představit jako práci zvláštní kopírky (Taq pol), která umí kopírovat jen tak, aby na bílých místech nechala černou barvu, na červených zelenou a naopak (dNTP). Když chcete nějaký list (dsDNA) okopírovat, nejdřív od sebe oddělíte papíry, abyste je mohli nakopírovat. Kopírka je trochu poruchová, tak jí pomocí zvláštních kousků ukážete, kde má začít (primery), a navíc vždycky okopírovaný kousek přilepí k původnímu (párování). Takže je zase znovu musíte oddělit, atd.

1. Chebychevovo pravidlo praví, že v dsDNA je stejné množství purinových a pyrimidinových bází. Zkuste vymyslet, proč tomu tak je.

V následujících otázkách vyjdeme z jednoho vlákna dsDNA. Uvažujme, že amplifikujeme úsek dlouhý 1 kbp. Primery, které se na něj připojí mají každý délku 20 bází. Budeme tedy vytvářet hlavně vlákna o délce 1040 bp.

2. Kolik cyklů je potřeba, aby váha DNA, kterou vyrobíme pomocí PCR, přesáhla hmotnost Země? Předpokládejte ideální podmínky. Uveďte postup.

3. Kolik ze vzniklých vláken ssDNA bude mít původní délku dsDNA? (Neuvažujte degradaci.)

Seriál – Farmakochemie III

autor: Ing. Martin Kuchař



V tomto dílu si povíme o léčbě onemocnění způsobených eukaryotickými organismy, tedy plísněmi, kvasinkami a prvoky. Budeme se tedy zabývat např. mykózami, malárií a trichomoniázami. Léčiva se rozdělují podle typu původce. Z důvodu omezeného rozsahu tohoto seriálu se nebudeme zabývat léky proti mykobakteriím, které patří mezi prokaryota a jsou původci závažných chorob jako TBC. Případně zájemce tímto odkazují na původní literaturu.

Antimykotika

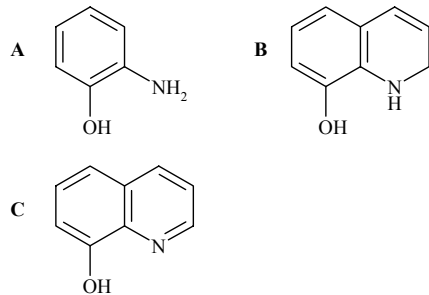
Plísně a kvasinky provázejí člověka již odnepaměti. Doslova se dá říci, že jsou všudypřítomné. Jejich spory jsou obsaženy v potravinách i ve vzduchu. Celou řadu těchto mikroorganismů se člověk naučil využívat ve svůj prospěch, ať už v podobě plísňových sýrů, alkoholického kvašení nebo antibiotik. Ovšem ne všechny jsou pro člověka přátelské stejně jako plíseň na hermelínu. Některé mohou způsobit celou řadu onemocnění.

Pokožka, nehty a vlasy jsou napadány houbami známými jako dermatofyty. Jedná se o houby z rodu *Trichophyton*, *Microsporium* a *Epidermophyton*. Na sliznicích v ústech, střevech a pochvě často parazitují kvasinky z rodu *Candida*, které způsobují různé typy kandidóz, např. bílé povlaky v ústech (moučnivka), záněty urogenitálního traktu. V případě oslabení imunitního systému např. při infekci HIV může dojít i k napadení vnitřních orgánů, pak mluvíme o celkové kvasinkové infekci. Ve všech případech kandidóz je vhodná celková léčba účinnými antifungálními preparáty, nikoli pouze lokální odstranění projevů infekce, kdy je možné očekávat brzkou recidivu nebo přechod do chronického stadia choroby.

Polyenová antimykotika

Mezi lokální antimykotika patří nenasycené mastné kyseliny. Nejznámější je **kyselina undecenová** (*mykoseptin*). Přípravuje se tepelným rozkladem kyseliny ricinolejové (Schéma 1). Dalšími zástupci jsou **nystatin**, produkovaný kmenem *Streptomyces noursei* a **nystamycin** získávaný ze *Streptomyces natalensis*. Jeho mechanismus je založen na vazbě s ergosterolem v membráně hub. Je účinný proti kvasinkám a trichomonádám.

2.



Za každý správný vzorec 0,5 bodu, celkem 1,5 bodu.

3.

a) Skraupova syntéza.

b) Redukcí *o*-nitrofenolu vzniká výchozí látka (při reakci se používá ekvimolární množství nitro a amino derivátu).

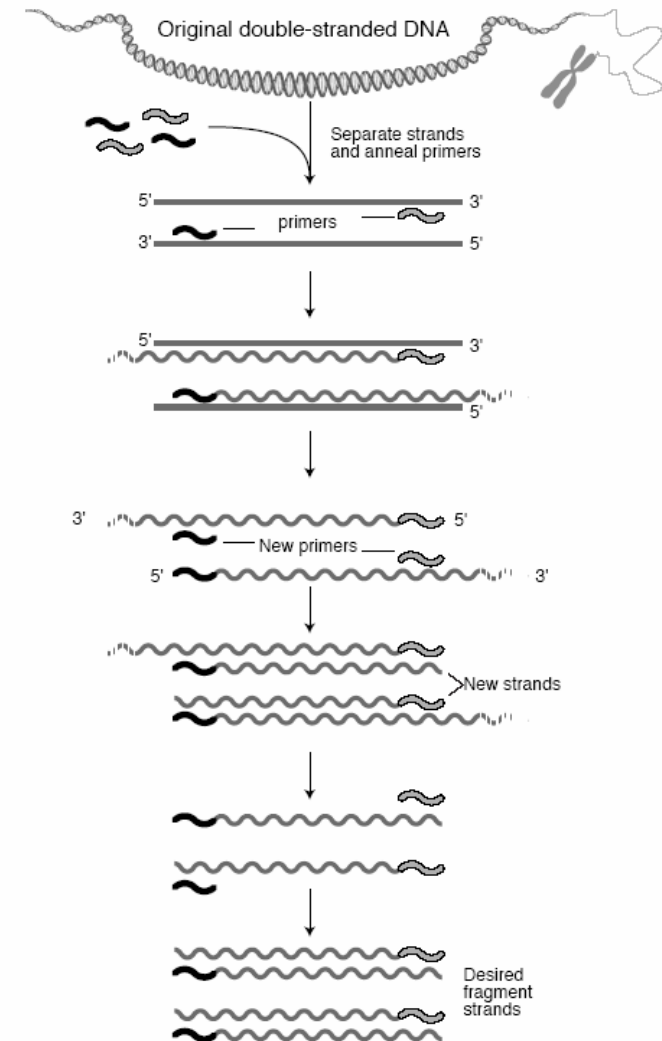
c) Atom dusíku heterocyklické jádro deaktivuje, naopak hydroxyskupina jádro aktivuje stejně jako u fenolu (regioselektivita *o*, *p*). Rezonanční struktura není pro správné řešení vyžadována.

d) Jedná se o antiseptikum zažívacího traktu. Z příbalového letáku přesně označení „Střevní dezinficiens“ (Jiná střevní antiinfektiva).

e) Vzhledem k inkubační době je pravděpodobné, že se Honzík nakazil salmonélou. Ovšem vzhledem k faktu, že Honzík těmito problémy trpí často, lze uznat i obecně jakoukoli střevní infekci.

Za otázku a) – 0,5 bodu, b) – 1 bod, c) – 1 bod, d) – 0,5 bodu a e) – 0,5 bodu. Celkem za tuto úlohu 3,5 bodu.

Otázka 1 – 5 bodů, 2 – 1,5 bodu a 3 – 3,5 bodu. Celkem 10 bodů.



Obr 1. Princip PCR, staženo z Talking Glossary of Genetics na stránkách Genome.gov, slovníček: Original double-stranded DNA – Původní dvouvláknová DNA; separate strands – oddělení vláken od sebe; anneal primers – připojení primerů; new strands – nově vzniklá vlákna; desired fragment strands – očekávaná vyprodukovaná vlákna nové DNA

v nerostu přítomné baryum. Ponořením do bromoformu se ujišťujeme, že se jedná o nerost s vyšší hustotou, a tím baryt (těživec, síran barnatý) skutečně je.

Za určení barytu 0,3 bodu, za těživec 0,1 bodu, postup 0,6 bodu.

2. Tato zkouška se nazývá heparová reakce. Její pomocí se dokazuje síra (buď síra přítomná jako sulfid, nebo jako síran) v nerostech. Černá skvrna je způsobena sulfidem stříbrným, který vzniká reakcí stříbra (plíšek) se sulfanem. Sulfan vzniká pokapáním horké strusky vodou. Ve strusce je totiž síra ve formě sulfidu (pokud to byl síran, síra se při žihání zredukovala na sulfid).

Za název 0,1 bodu, za síru 0,2 bodu, za skvrnu 0,2 bodu, za uvedení, proč reakce dokazuje sulfid i síran 0,4 bodu, celkem za tento bod (včetně kompletního principu reakce) max. 1,2 bodu.

Celkem za nerost B 2,2 bodu.

Úlomek nerostu C

1. Nejprve ta Rinmanova zeleň. Je to zelený pigment, v podstatě zinečnatan kobaltitý $\text{Co}_2\text{O}_3 \cdot \text{ZnO}$ neboli Co_2ZnO_4 . Tím jsme se dostali k tomu, že náš nerost určitě obsahuje zinek (nálet je tvořen bílým ZnO , který reaguje s $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ za vzniku Rinmanovy zeleně). A plyn, který je uvolňován reakcí s HCl , je samozřejmě sulfan. Díky tomu víme, že nerost je sulfid. Takže nakonec je jasné, že jde o sulfid zinečnatý. Minerály se složením ZnS známe dva – sfalerit a wurtzit. V úvodu je ale řečeno, že má nerost diamantový lesk, což je vlastnost typická pouze pro sfalerit. Zkouška s bromoformem slouží spíš ke kontrole, protože snad všechny sulfidické minerály mají větší hustotu než bromoform.

Za Rinmanovu zeleň 0,3 bodu, za sulfan 0,1 bodu, za určení sfaleritu 0,3 bodu, za postup 0,6 bodu. Za zmínku o wurtzitu 0,2 bodu.

2. Ve sfaleritu se velmi často objevuje kadmium, které se z něj opravdu získává (ale například železa bývá ve sfaleritu určitě víc než kadmia a přesto se z něj nezískává). Analogicky ke sfaleritu má i kadmium svůj sulfid, kterým je minerál greenockit (CdS , žlutá barva). Sulfid kademnatý se využívá k důkazu kadmia – ionty Cd^{2+} tvoří s H_2S žlutou sraženinu CdS . Díky jeho žluté barvě se také využívá jako pigment.

Za kadmium 0,15 bodu, za greenockit celkem 0,45 bodu (název, složení a barva po 0,15 bodu), za použití CdS 0,2 bodu.

Celkem za nerost C 2,3 bodu.

Vábení

1. Jaká chemická látka vytváří z největší části ananasové aroma? V dalším textu bude značena jako látka *A*.

Poznámka: Pokud látku *A* neznáte, řešte další otázky pro obecnou látku obsahující stejnou funkční skupinu.

2. Látku *A* lze připravit reakcí příslušného alkoholu a kyseliny. Zapište tuto reakci chemickou rovnicí. V produktech označte kyslík pocházející z alkoholu.
3. Předpokládejte rovnovážnou konstantu této reakce $K = 4$. Jaký bude stupeň konverze? Jak byste ho zvýšili? Pomohlo by použití katalyzátoru? Předpokládejte termodynamický průběh reakce bez možnosti bočných reakcí.
4. Jakými jinými reakcemi byste mohli látku *A* připravit? Zapište chemickými rovnicemi alespoň dva způsoby.
5. U jednoho způsobu přípravy látky *A* je nutno použít jako pomocnou látku pyridin či podobnou sloučeninu. Jaká je jeho funkce?

Hostina

Kódové číslo enzymu je EC 3.4.22.33. Jeho Michaelisova konstanta byla měřena pro tripeptid Phe-Val-Arg a byla získána hodnota $K_M = 9,7 \mu\text{M}$.

1. Jaký je triviální název tohoto enzymu? Do jaké hlavní třídy enzymů patří? Jakou vazbu štěpí?
2. Jaká je fyzikálněchemická (kinetická) interpretace Michaelisovy konstanty?
3. Kolikrát se zpomalí počáteční rychlost štěpení, snížíme-li koncentraci roztoku tripeptidu z $10 \mu\text{M}$ na $5 \mu\text{M}$?
4. Napište sekvenci kroků, kterými byste připravili čistý tripeptid Phe-Val-Arg ze zdrojových aminokyselin.
5. Proč při požívání kandovaného ananasu nemáte pichlavý pocit v ústech?
6. Napište alespoň dvě další rostliny, které mají stejně jako ananas proteolytické enzymy.

Úloha č. 4: Železo ve středověku**(11 bodů)**

autor: Robert Betík

Jak jistě víte, železo je dnes běžný kov. Není nijak zvlášť drahé a je dostupné v pestré paletě slitin. Ve středověku byl tento kov ovšem velice vzácný a drahý (např. meč měl hodnotu často i několika vesnic), což bylo dáno hlavně složitostí jeho výroby. Navzdory ceně bylo jeho uplatnění obrovské. Od seker a nožů přes konstrukční prvky až po zbraně a brnění. Podle množství používaného železa v dané lokalitě se dala dobře odhadnout movitost obyvatelstva. Není přesně známo, kdy se železo začalo využívat, ale zato je jisté, že první používané železo bylo meteorického původu (obsahuje velké množství niklu, a tak je pro archeology snadno identifikovatelné).

**Část 1.**

Pojďme se nyní podívat na výrobu železa a její úskalí trochu blíže. Přesně jak by se dalo čekat, bylo nejprve třeba obstarat rudu. Ta se většinou těžila v blízkosti bahen (říkalo se jí proto bahenní ruda), ale bohužel její kvalita nebyla vysoká. Jednalo se většinou o různě hydratované oxidy železa s vysokým obsahem síry. Proto první krok výroby spočíval v pražení této rudy za přítomnosti kyslíku, aby se odstranila voda a síra (1). Ruda pak putovala do pece společně s dřevěným uhlím (to se mimochodem vyrábělo suchou destilací dřeva, což je v podstatě karbonizace celulózy (2)) a pomocí měchů se do pece vháněl vzduch, kterého ovšem bylo málo na úplné spálení uhlíku (3), a tak vznikal plyn, který při teplotě 850 až 1000 °C redukoval rudu na železo (4). Výsledkem byly malé kousky surového železa obalené ve strusce, kterou kováři odstraňovali kovááním. Tento postup byl běžný v Evropě; v Číně a později i v Japonsku se uplatňoval jiný postup. Díky dokonalejší technologii (hlavně větší pec a více uhlí a vzduchu) dosahovala teplota v jejich pecích až 1300 °C, díky čemuž vytékalo železo z pece v kapalné podobě do díry pod pecí. Po vychladnutí tak bylo získáno železo beze strusky a hlavně ve větších kusech.

1. Napište vyčíslené chemické rovnice dějů 1 až 4.
2. Zkuste zjistit, jak se říkalo (anglicky) kouskům železa získaným v „evropské“ peci.
3. Vysvětlete, jak je možné, že je železo při teplotě 1300 °C kapalné (teplota tání železa je 1535 °C).

Úloha č. 4: Úloha štrologická**(9 bodů)**

autor: Michal Kačenka

Úlomek nerostu A

1. Nerostem A je samozřejmě kalcit – uhličitán vápenatý. Reakci se zředěnou HCl za studena z běžných nerostů poskytují jen malachit, azurit, kalcit a aragonit. Malachit je sytě zelený a azurit zase modrý. Zbývá aragonit a kalcit. Mezi nimi se rozhodneme na základě Meigenovy zkoušky (vysvětlení viz dále). Protože prášek zůstal nezměněn, jde o kalcit (aragonit by se zbarvil domodra). Další dvě zkoušky nám spíš potvrzují, že je to kalcit. Plamenná zkouška dokazuje vápník, zkouška s bromoformem zase ukazuje na hustotu, která je menší než 3 g.cm^{-3} (vylučuje vzhledově podobné nerosty fluorit, baryt, siderit, ...). A protože kalcit je uhličitán, je neznámým plynem oxid uhličitý.

Za určení kalcitu 0,3 bodu, za jakýkoliv alespoň trochu logický postup 0,6 bodu, za CO₂ 0,1 bodu.

2. Například 1,1,2,2-tetrabromethan, diiodmethan. Jodoform použít nemůžeme, neboť má jednu zásadní nevýhodu: není to kapalina, ale žlutá krystalická látka.

Za kapalinu 0,2 bodu, za jodoform 0,2 bodu.

3. Nejprve ta kobaltová soluce – je to 2%ní roztok dusičnanu kobaltnatého. Meigenova zkouška rozlišuje kalcit od aragonitu. Prášek aragonitu se při zkoušce zbarví tmavě modrofialově (utvořeným zásaditým uhličitánem kobaltu). Kalcit se nezbarví, teprve až po 5 – 10 minutách se zbarví světle modře. Aragonit a kalcit jsou různé modifikace CaCO₃, přičemž aragonit je metastabilní modifikací, a proto snadněji podléhá reakci.

Za kobaltovou soluci 0,2 bodu, za princip a použití Meigenovy zkoušky 0,8 bodu

Celkem za nerost A 2,4 bodu.

Úlomek nerostu B

1. Reakce s HCl nám říká, že jde o dosti odolný nerost. Pravděpodobně nejde o uhličitán (šuměl by), sulfid (unikal by sulfan), ani se nejedná o pyroluzit (unikal by chlor a navíc pyroluzit je černý). Díky heparové reakci (viz další bod) víme, že je v nerostu přítomná síra, a protože nejde o sulfid, musí jít o siran (siřičitany, thiosírany atd. vylučuje jednak reakce s HCl a jednak se nenachází v přírodě). A žlutozelené zbarvení plamene nám prozrazuje, že je

konjugovanosti dvojných vazeb na jednom z cyklů (mezi dvěma dvojnými vazbami u luteinu zde není jedna jednoduchá vazba, ale dvě jednoduché vazby).

- Jeremy takto získal chromatogram. Na chromatogramu vidíme, že v listech je přítomna směs barviv – chlorofyl a a chlorofyl b, různé karotenoidy a xanthofyly. Tato nezelená barviva jsou přítomna i v zeleném listu. Chlorofyl absorbuje více záření, proto v létě úplně potlačí barevnost ostatních barviv. Na podzim se však jakožto nestabilní barvivo nejdříve rozpadá a jsou vidět i nezelená barviva. Chlorofyl jakožto hlavní fotosyntetické barvivo absorbuje v nejenergetičtější červené oblasti. Ostatní barviva patří k druhotným fotosyntetickým barvivům, zachycují záření i ze zbytku barevného spektra a zachycenou energii předávají chlorofylu.
- Dělení barviv je způsobeno jejich rozdílnou afinitou k papíru a k lihu. To závisí na tom, jak dobře se barvivo adsorbuje na papír (čím lépe, tím pomaleji se pohybuje), jak dobře se barvivo rozpouští v lihu (čím lépe, tím rychleji se pohybuje) a jak je molekula barviva velká (menší molekuly zalezou i do menších škvírek v papíru a objem, kterým musí projít, je tedy větší, pohybují se tedy pomaleji).
- Barviva jsou organické hydrofobní látky a ve vodě se tedy nerozpouštějí. Můžeme být rádi, že tomu tak není, protože kdyby byla barviva ve vodě dobře rozpustná, smýval by nám častý déšť zelenou barvu ze stromů a podzim by nebyl barevný, ale dosti vybledlý.
- Došla od Vás celá řada pěkných chromatogramů vytvořených různými technikami. Některé ze skvrn sice vybledly, ale většina z Vás dala na mou radu a skvrny pečlivě označila. V opačném případě mi došel třeba i jen ušpiněný papír, na němž bylo vidět jen to, že už se kdysi v něčem máčel, nic víc. Každé snahy jsem si však cenil a prohlížení výsledků Vaší práce bylo milé.
- Forma B se vyskytuje v kyselém prostředí – jde o flavyilovou sůl, jejíž zbarvení je červené. Forma A se vyskytuje v zásaditém prostředí, je zbarvena modře. Rozdíl ve zbarvení vyplývá z rozdílné konjugace dvojných vazeb.

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

- Železo získané v „evropské“ a „asijské“ peci se značně lišilo svým složením. Uměli byste říct jak?

Část 2.

Železo už sice máme, ale v ani jednom případě není toto surové železo vhodné pro výrobu ostří čepelí nebo nožů, náradí apod. Evropské je příliš měkké a čínské zase velmi křehké, a tak je třeba z takto získaného železa udělat ocel...

- Čím se liší ocel od obou druhů surového železa?
- Vymysleli byste, jak by se dala vyrobit ocel ve středověku? Samozřejmě se postup v Evropě a Asii bude lišit.

Část 3.

Jak to tak bývá u věcí železných, na větru a dešti rezaví a korodují, že?! Je to stejný problém dnes i v minulosti. Naštěstí dnes již víme, co korozi způsobuje a umíme s ní bojovat.

Ve středověku však bylo jedinou ochranou udržování oceli v suchu, a to pomocí sádra nebo různých olejů.

- Koroze je vlastně elektrochemický jev, popište její princip.
- Vysvětlete, proč může ocel a dokonce i chemicky čisté železo korodovat.

Část 4.

Z oceli kováři vyráběli nejrůznější předměty. Ty běžné jako podkovy, nýty či třeba kování na štíty nevyžadovaly žádné další úpravy, ale například výroba zbraní nebo některého náradí ano. Pro zvýšení tvrdosti a odolnosti se tyto výrobky kalily. Tento technologicky jednoduchý proces (vyžadující ale zároveň velké zkušenosti) spočíval v zahřátí oceli na asi 700 až 800 °C a následném prudkém zchlazení ve vodě nebo oleji. Následně se ocel znovu nahřála na asi 400 až 500 °C a nechala se volně zchladnout v písku nebo popelu. Tím se získala ocel tvrdá, ale zároveň ne příliš křehká.

Moje otázka je: Vysvětlete, k jakým změnám dochází ve struktuře kovu v průběhu kalení.

Tato úloha je trochu komplikovanější, a proto vám napovím...

Nápověda: V oceli se mohou vyskytovat následující krystaly: cementit, což je karbid železa, je velice křehký, ale tvrdý; ausenit je intersticiální tuhý roztok uhlíku v železe s plošně centrovanou krychlovou buňkou, je velice tvrdý a houževnatý; ferrit je intersticiální tuhý roztok velmi malého množství uhlíku v železe s prostorově centrovanou krychlovou krystalickou strukturou, je to nejměkčí forma železa. Uvědomte si, že ausenit a ferrit jsou různé fáze! A ještě jedna nápověda, rychlost migrace roste s teplotou!

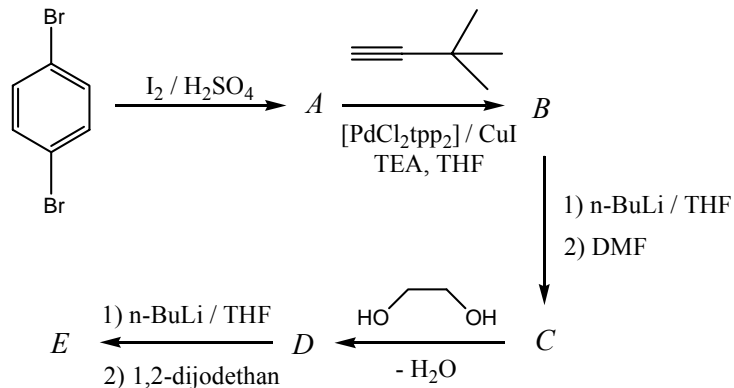
Úloha č. 5: Ecce Homunkulus!

autor: Zbyněk Rohlík

(11 bodů)

Inspiraci k následující úloze jsem načerpal v jednom článku, jehož citaci zveřejním až v řešení, abych neznevýhodnil soutěžící s omezeným přístupem k informačním zdrojům.

I. Reakce *p*-dibrombenzenu s jodem v prostředí koncentrované kyseliny sírové poskytuje produkt *A*. Jeho reakcí s *tert*-butylacetylenem v tetrahydrofuranu za katalýzy dichloro-bis(trifenylfosfin)-palladnatým komplexem v přítomnosti CuI a triethylaminu poskytuje *B*. Reakcí s butyllithiem následovanou přidávkou dimethylformamidu vzniká *C*. Reakcí s ethan-1,2-diolem lze připravit *D* a konečně konečný produkt této části úlohy – *E* – získáme po přidávku butyllithia reakcí s diiodethanem.



1. Napište strukturu produktů *A* až *E* víte-li, že:

a) z několika možných produktů první reakce vzniká ten, jenž neporušuje ani elektronická ani sterická pravidla elektrofilní aromatické substituce. ¹H NMR spektrum sloučeniny *A* obsahuje pouze singlet při 8,05 ppm;

b) zmíněná katalytická reakce slouží obecně ke spojení (coupling) Ar–X (X je halogen) s H–C≡C–. Při reakci se odštěpuje halogenovodík a vzniká vazba Ar–C≡C–. Reakcí se nezměnil vzhled aromatické oblasti ¹H NMR spektra;

Úloha č. 3: Podzimní hýření**(12 bodů)**

autor: Jiří Kysilka

1. Metoda, kterou Jeremy použil, se nazývá chromatografie. Poprvé ji použil ruský botanik Michail Semjonovič Cvět v roce 1903. Ten ji provedl v podobném uspořádání, jako Jeremy s cílem rozdělit rostlinná barviva. Pojmenoval ji tedy chromatografie podle řeckého χρομα (chroma) – barva a γραφειν (grafein) – psát. Zlí jazykové ovšem tvrdí, že záměrem pro výběr tohoto názvu nebyla rostlinná barviva, ale podlá snaha zvětřit v názvu metody své jméno, neboť cvět znamená rusky barva. Chromatografie se používá k dělení různých látek. Dělení je založeno na rozdílné afinitě rozdílných látek ke stacionární a mobilní fázi. Stacionární fází je v našem případě papír, mobilní fází líh. Tím vzniká rozdíl v rychlosti pohybu různých látek a směs se tak postupně rozděluje na pásy, obsahující jednotlivé látky. Metodu lze užít jak k analytickým, tak k preparačním účelům. Příkladem experimentálního uspořádání je papirová chromatografie, kdy je stacionární fází papír a mobilní fází organické rozpouštědlo, gelová chromatografie, kdy je stacionární fází gel a mobilní fází roztok pufru, plynová chromatografie, kdy je stacionární fází vrstvička pevné nebo kapalné fáze v kapiláře a mobilní fází plyn, chromatografie na tenké vrstvě, kdy je stacionární fází vrstvička silikagelu, oxidu hlinitého nebo aktivního uhlí a mobilní fází je rozpouštědlo nebo jejich směs.

2. 1 – β-karoten – oranžové, *Daucus carota* – mrkev obecná

2 – lutein – žluté, lat. *luteus* – žlutý

3 – chlorofyl – zelené, řec. χλωρος (*chloros*) – zelený

Barevnost jakéhokoli barviva je způsobena tím, že je schopno absorbovat viditelné elektromagnetické záření. Elektromagnetické záření je absorbováno ve chvíli, kdy rozdíl mezi dvěma energetickými hladinami látky odpovídá přesně energii fotonu. Když je tento rozdíl příliš velký, spadá absorbované záření do ultrafialové oblasti a látka je bílá. Snižujeme-li změnou struktury látky rozdíl mezi dvěma přeskokovými hladinami (což lze učinit např. prodloužením systému konjugovaných dvojných vazeb a volných elektronových párů, vhodnou komplexací, včleněním vhodného strukturního prvku s heteroatomy - chromoforu apod.), zmenšuje se energie záření, které se absorbuje, až se dostane do viditelné oblasti a absorbuje fialové světlo. Látka potom získává doplňkovou žlutou barvu. Čím více snižujeme energii absorbovaného záření, posouváme se v barvě látky přes oranžovou, červenou, fialovou, modrou a zelenou. V praxi vidíme, že lutein s kratším systémem konjugovaných vazeb je žlutý a karoten s delším systémem konjugovaných vazeb oranžový. Rozdíl v barvě sloučenin je tedy dán přerušením

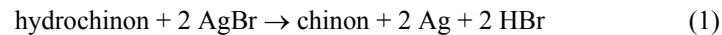
Úloha č. 2: Pravděpodobný příběh**(9 bodů)**

autor: Karel Berka

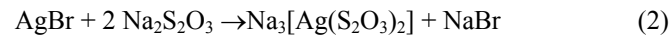
1. Ferda, Franta a Filip byli všichni fotony.
2. Jejich základnou bylo Slunce nebo spíše jednotlivé excitované prvky, z nichž vylétli. Slunce je od Země vzdáleno 1 A.U., tedy 145 milionů km.
3. Stříbrný smrk má modrozelené jehličí, takže pohlcuje hlavně červenou část spektra. Bromid stříbrný je žlutý a je velice citlivý k modré barvě.

Rodičovský prvek bylo helium, které se ve Slunci vyskytuje v dostatečné koncentraci, aby mohlo vysílat myriády fotonů, a které má ve spektru spektrální čáry 667,815 nm (červená, Filip), 587,562 nm (žlutá, Ferda) a 447,148 nm (modrá, Franta).

4. Ve feministickém hnutí vystupuje Hydra a přesvědčuje ženy příkladem Angely, přičemž za jejich muže provdává své dcery Voděny.



5. Zatímco Hydra a Pyra se snadno oxidují na chinony s rezonanční strukturou, Resa ale takovou rezonanční strukturu nemá a proto je její oxidace obtížná a nemůže tedy fungovat jako redukční činidlo.
6. Thiostrát pomocí thiosíranu rozpouští nerozpustná manželství bromidů stříbrných, přičemž ženy (stříbro) vnáší do rozpustného komplexu a muže (brom) do rozpustné sloučeniny s.p.



Vše rozpustné je následně odplaveno a zůstanou pouze osamělé ženy.

7. Uvidíme tam černé kousky rozptýleného stříbra – osamělé plačící emancipované ženy v želatíně života.
8. Jde o negativ smrku. Pokud by šlo o obraz smrku na světlém pozadí, bude smrk světle šedý a jeho okolí bude černé. Tmavé pozadí by naopak zanechalo průhledné čiré místo.
9. Jistěže by takovéto podmínky existovaly. Stačilo by prodloužit dobu záběru, tím by dopadlo více fotonů a AgBr by se rozložilo fotolýzou na stříbro a brom. Ale obraz by nebyl stálý a pokud by se neustavil thiosíranem nebo jiným ustalovačem, tak by bledl rozpadem dalších „manželství.“

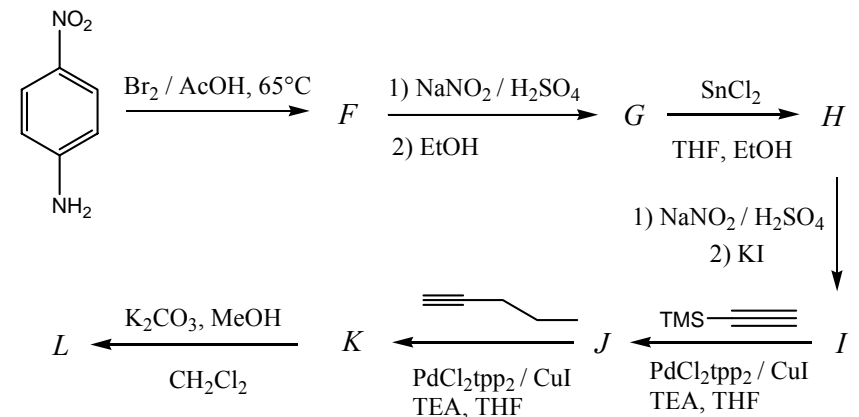
Otázka 1 – 0,5 bodu, 2 – 1 bod, 3 – 2 body, 4 – 1 bod, 5 – 1 bod, 6 – 1 bod, 7 – 0,5 bodu, 8 – 1 bod a 9 – 1 bod. Celkem 9 bodů.

c) v ^1H NMR spektru látky *C* je oproti *B* přítomen singlet při 10,3 ppm a v aromatické oblasti jsou dva singlety místo jednoho (7,90 a 7,73 ppm), všechny tři uvedené signály v poměru intenzit 1:1:1. Při reakci se změnila izotopická struktura molekulového iontu v hmotovém spektru;

d) v ^1H NMR spektru látky *D* chybí vysokopoložený singlet přítomný ve spektru *C*;

e) během poslední reakce se ^1H ani ^{13}C NMR spektrum téměř nezměnilo, v hmotovém spektru zmizela izotopická struktura molekulového iontu.

II. Druhá část syntézy začíná bromací *p*-nitroanilinu, kterou vzniká *F*. Reakcí s dusitanem sodným a následným přidáním ethanolu vznikne *G*, následuje reakce s SnCl_2 (*H*) a znovu působení NaNO_2 , nyní ovšem zakončené přidáním KI (*I*). Série dvou následných couplingových reakcí nejprve s trimethylsilylacetylenem a poté s pent-1-ynem vede k *J* a *K*. Konečným produktem je *L* připravené reakcí *K* s uhličitarem draselným.



2. Napište strukturu produktů *F* až *L*, víte-li, že:

a) z několika možných produktů první reakce vzniká ten, jenž neporušuje ani elektronická ani sterická pravidla elektrofilní aromatické substituce. ^1H NMR spektrum sloučeniny *F* obsahuje v aromatické oblasti singlet při 8,35 ppm;

b) látka *G* není na rozdíl od *p*-nitroanilinu a *F* rozpustná ve vodném roztoku HCl;

c) látka *H* naopak zase ve vodném roztoku HCl rozpustná je;

d) látka *I* ve vodné HCl rozpustná není;

e) při prvním couplingu se nezmění izotopická struktura molekulového iontu v hmotnostním spektru;

f) při druhém couplingu se izotopická struktura molekulového iontu změní;

g) látky *G* až *K* mají podobný tvar aromatické oblasti ^1H NMR spektra (doublet a triplet 2:1), liší se však chemickými posuny těchto signálů (přibližují se) a poněkud i interakčními konstantami. Látka *L* vykazuje v této oblasti jen širší singlet;

h) v ^1H NMR spektru *L* oproti *K* chybí signál odpovídající devíti alifatickým vodíkům a naopak přebývá singlet u 3,06 ppm.

III. Posledním krokem je coupling *E* s *L* (za stejných podmínek, jako uvedeno pro ostatní couplingové reakce), který poskytuje cílový produkt *N*.

3. Nakreslete látku *N*.

Doplňující otázky a úkoly:

- Jaká částice je elektrofilem při přípravě *A* a při přípravě *F*?
- Má látka *A* nenulový dipólový moment?
- Proč je v reakční směsi pro coupling-reakci přítomen triethylamin?
- Poznáme úspěšné provedení reakce $C \rightarrow D$ i pomocí infračervené spektroskopie?
- Proč reakci s butyllithiem a dijodethanem předchází příprava *D*?
- Proč jsou látky *F* a *H* rozpustné v HCl? Má to nějaký význam pro jejich čištění?
- Jaký je vedlejší produkt při přípravě *L*?
- Připomíná vám výsledná molekula *N* něco (někoho)? Diskutujte v tomto světle použití různých 1,2-diolů při přípravě *D* z *C*.
- Popusťte uzdu syntetické fantazii a v hrubých obrysech (bez detailů) navrhnete nějakou podobnou skopičinu vlastní či od výše uvedené syntézy odvozenou.

Autorské řešení úloh 1. série

Úloha č. 1: Vystřihovaná

(6 bodů)

autor: Pavla Spáčilová, Pavel Řezanka, Michal Řezanka

13. V každém z Vás dříme malý Mendělejev. Složená šifra je uvedena níže.

Za každou dvojici 0,09 bodu, za šifru 0,6 bodu. Celkem 6 bodů.

pyknometr	byreta	Flemming	kumen	grafit	Kekulé	hustota
Marie Curie	V V V V	radium	chlór	oxid tritymit	absorbance	spektrofotometrie
LAH	V V V V	katoda	buřel + HCl	švartenbach	α	helix
redukce	E M E M	anoda	filtrace	Markovnikov	polymerace	spektrum
NMR	E M E M	adenin	frita	acide	Spolana	aconitin
oxid chromitý	E M E M	thymín	drávo	aminokyselina	vrba	salicylová kyselina
zelená	S S S S	lignin	glycin	Neratovice	oměj	globin
hem	S S S S	Beckmann	xylen	reakční teplo	Čugajevovo činidlo	nikl
oxid hlinitý	E M E M	přesměk	dimethylbenzen	entalepie	organofosfát	střelivá kyselina
korund	E M E M	radon	nerozdustný	fluorit	casareto	minerální kyselina
THF	E M E M	vzácný plyn	neexistuje	kazivec	celulose	rozpuštědlo
acetón	E M E M	královská lučavka	benzín	Bunsen	brambory	sulfid zinečnatý
keton	M M M M	olzl	proton	chlorofyl	Krebs	sfalerit
chlór	M M M M	kapsaicin	jádro	fotosynthesa	citrátový cyklus	Lewisova kyselina
hlinitý	M M M M	Vöhler	modrá skalice	isopropylbenzen	10. 1. 2005	Precheza
eliminace	E M E M	emivogom	penicilin	diamant	guanin	Přágor
želez	L L L L	jeřáb	titrace	benzen	cytosin	flaové páry
pól	L L L L	epos	titrace	benzen	cytosin	flaové páry