

Masarykova univerzita

Přírodovědecká fakulta



Vzdělávací ikurz pro budoucí chemiky

Zadání 2. série

11. ročník (2020/2021)

Korespondenční seminář ViBuCh probíhá pod záštitou [Ústavu chemie](#) a [Centra RECETOX](#) Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity.

Recenze úloh:

Jaromír Literák (S4), Lukáš Maier (B2), Petra Pikulová (S3), Hugo Semrád (A2) a Petra Stuchlík Fišerová (C2)

© 2020 Miroslav Brumovský, Tomáš Fiala, Marie Grunová, Simona Rozárka Jílková, Lenka Karpíšková, Natália Ondrejková, Petra Pikulová, Lenka Suchánková, Filip Vrtiak.

© 2020 Masarykova univerzita

Úvodník

Milé ViBuŠnice, milí ViBuŠníci,

první série je za námi, a my věříme, že se Vám líbila. Pokud jste své řešení z nějakého důvodu neodevzdali, nezoufejte, ve druhé sérii si to můžete vynahradit. A na co se v ní můžete těšit?

V první úvodní úloze se podíváte na klasiku české kuchyně, česnek. Druhá úvodní úloha Vám představí sloučeniny železa ve vyšších oxidačních stavech, než jste zvyklí. Mohly by být k něčemu užitečné? Skončil Adamův pokus z minulé série výbuchem? To se dozvíte v úloze A2. A mimo to se spolu s neandrtálcem Adamem zamyslíte, jaké by to bylo vařit mamutí guláš na Mount Everestu. V úloze B2 se seznámíte se syntézou peptidů na polymerních kuličkách. Nakonec si v úloze C2 pěkně proklepnete vlhčené ubrousky španělské firmy Humiseñorita a s paní Svobodovou se pokusíte vypátrat, odkud se bere kontaminace Alfonsových meruněk.

Na řešení máte čas do 30. 12. 2020, můžete tedy odevzdat ViBuCh a druhého dne to pořádně oslavit spolu se Silvestrem. Doufáme, že se nám řešení sejdou aspoň v tak hojném počtu jako u první série (udělali jste nám radost ☺).

Přejeme hodně štěstí, spoustu zábavy, a hlavně hromadu nových vědomostí nabytých při řešení ViBuChu!

Za orgtým ViBuChu

Peťa a Maru.

S3 – Česneková polévka (třetí úvodní úloha)

Autorka: Natália Ondřejková (e-mail: ondrejкова@mail.muni.cz)

5 bodů

Léto postupně skončilo. Dny jsou chladnější, sychravější a spolu s nadcházejícím podzimem pomalu začíná i období chřipek. I sovička ViBuŠnice měla posledních pár dní pocit, jako by na ni něco lezlo. K doktorovi se jí nechtělo, a proto se rozhodla, že s chřipkou zatočí podomácku. Na internetu se dočetla o léčivých účincích česneku, které lidstvo fascinují již od pradávna.

Jedna z látek obsažených v česneku (látka A) je zdrojem typické česnekové vůně. Vzniká při drcení nebo krájení česneku, při kterém dochází k poškození pletiv a vzájemnému smíchání výchozí látky B s enzymem C. Látka B se štěpí na dva meziproducty M1 a M2. Dva ekvivalenty meziproductu M1 spolu následně spontánně reagují a vzniká látka A za současného odštěpení molekuly vody.

Úkol 1: Napište triviální názvy látek A, B a C a nakreslete strukturní vzorec látky A. Dbejte přitom na správnou stereochemii. Jakou funkci plní látka C v dané reakci?

Látka A se kromě česneku nachází například i v cibuli nebo pórků a je považovaná za silné přírodní antibiotikum. Kromě toho má i fungicidní a virucidní vlastnosti.

Úkol 2: Vysvětlete pojem antibiotikum.

Úkol 3: Kdo stojí za objevem prvního antibiotika využívaného v medicíně? Jaký příběh se k tomuto objevu pojí?

Kromě těchto látek obsahuje česnek i nezanedbatelné množství vitamínů jako je třeba B1, B6 anebo C. Po přečtení všech těchto zajímavých informací se sovička ViBuŠnice rozhodla, že využije sílu léčivého česneku naplno a navaří si domácí česnekovou polévku.

Úkol 4: Byla polévka vhodný způsob přípravy česneku pro využití látek, které jsou v něm obsaženy? Zdůvodněte. Jaký další způsob přípravy česneku byste jí doporučili?

Chřipka je virové onemocnění způsobené RNA virem. Její inkubační doba je obvykle kolem jednoho až čtyř dní. Je typická rychlým nástupem příznaků nemoci, jako je horečka, celková únava a dráždivý kašel. Důležité je dodržovat dostatečný pitný režim. Doporučuje se konzumovat i čerstvé ovoce a zeleninu bohatou na vitamíny.

Úkol 5: Je vhodné použít na léčbu chřipky antibiotika? Svoji odpověď zdůvodněte.

S4 – Feráty (čtvrtá úvodní úloha)*Autor: Miroslav Brumovský (e-mail: mbrumovsky@mail.muni.cz)*

7 bodů

Psal se rok 1918. Ve skalnatých hřebenech Dolomitů, kde právě probíhala frontová linie mezi válčícím Rakouskem-Uherskem a Itálií, visel na provizorním laně vystrašený voják. Mladý Rakušan zatloukal do hory skobu pro tolik potřebnou jištěnou cestu, když v tom mu uklouzla noha a ztratil rovnováhu. Na poslední chvíli v rukou pevně stiskl lano, které jedině jej teď dělilo od smrti. Tato úloha však nevypráví jeho příběh.



Nikoliv zajištěné cesty vysoko v horách, nýbrž sloučeniny železa ve vysokém oxidačním stavu budou to, na co se v této úloze podíváme. Feráty představují obecný název pro látky obsahující železo v oxidačních stavech vyšších, než v jakých se vyskytuje v přírodě. Typickým zástupcem ferátů jsou sloučeniny obsahující železanový anion FeO_4^{2-} .

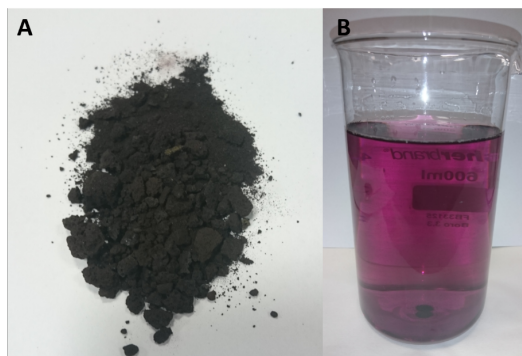
Úkol 1: V jakých oxidačních stavech se železo běžně vyskytuje v přírodě v rozpuštěné a pevné formě?

Úkol 2: Uveďte příklady tří minerálů obsahujících železo včetně jejich triviálního a systematického názvu a sumárního vzorce.

Úkol 3: V jakém oxidačním stavu je železo přítomno v železanech?

Vznik železanů poprvé pozoroval německý chemik Georg Ernst Stahl na přelomu 17. a 18. století, když ve vodě rozpustil pevný produkt žhání směsi dusičnanu draselného a železných pilin za vzniku fialového zabarvení (obr. 1). Chemickou podstatu vzniklé sloučeniny se podařilo odhalit až o více než dvě stě let později.

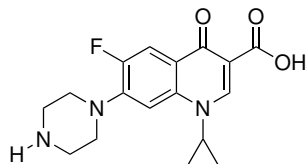
Úkol 4: Popište uvedenou reakci vzniku železanu chemickou rovnicí a vyčíslete ji.



Obr. 1: Železan draselný: A) pevná látka, B) vodný roztok

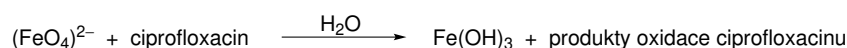
Železany (a feráty obecně) vykazují silné oxidační schopnosti, díky kterým dokážou oxidovat řadu organických i anorganických látek za současného vzniku hydroxidů a oxidů trojmocného železa, které se přirozeně vyskytují v přírodě. Díky své účinnosti a zároveň šetrnosti k životnímu prostředí představují feráty perspektivní materiály pro odstraňování různých druhů chemické a mikrobiologické kontaminace, např. v úpravnách nebo čistírnách vod. Současně používané

technologie v čistírnách odpadních vod nejsou dostatečně schopny odstraňovat rezidua celé řady léčiv, hormonů a prostředků osobní péče, které se tak dostávají do životního prostředí. Důležitou skupinu těchto látek představují antibiotika, např. ciprofloxacin (obr. 2).



Obr. 2: Ciprofloxacin

Ciprofloxacin může s železany reagovat podle následujícího schématu:



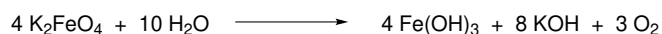
Úkol 5: Vypočítejte, za jak dlouho dojde k oxidaci 90 % ciprofloxacinu v odpadní vodě s původní koncentrací této látky $100 \mu\text{g l}^{-1}$, pokud do vody přidáme železan draselný pro dosažení výsledné koncentrace 10 mg l^{-1} . Předpokládejte, že železan reaguje pouze s ciprofloxacinem a je ve výrazném nadbytku, takže se jeho koncentrace nemění. Rychlostní konstanta popsané reakce druhého řádu je $470 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Nápověda: Vyjádřete nejdříve rychlostní konstantu pseudoprvního řádu a následně spočítejte příklad s pomocí kinetiky prvního řádu.¹

Hydraulická doba zdržení se v čistírnách odpadních vod pohybuje v řádu hodin až dní. Došlo by u uvedeného scénáře během této doby k výraznému úbytku koncentrace ciprofloxacinu?

Úkol 6: Dostačuje obecně částečná oxidace kontaminantu k odstranění jeho případné toxicity? Svou odpověď zdůvodněte.

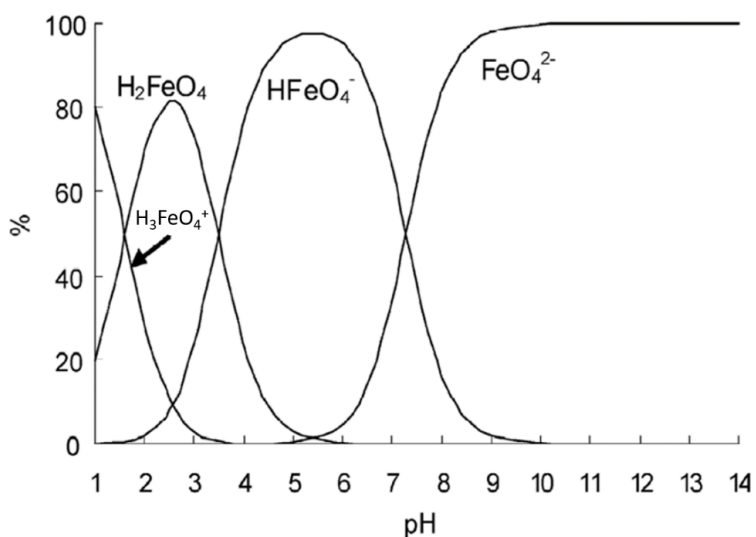
Důsledkem silné reaktivity železanů dochází k jejich postupnému rozkladu i reakcí s vodou:



Úkol 7: Uvedená reakce (přesněji vznikající produkty) může být také využita pro odstranění znečištění vod, a to dvěma hlavními způsoby. Zamyslete se, které to jsou, a popište je.

Kyselina železová (H_2FeO_4) je slabá dvojsytná kyselina s hodnotami $\text{p}K_a$ 3,5 a 7,3. Ve velmi kyselém prostředí se tato kyselina navíc chová jako zásada a je protonována na H_3FeO_4^+ s hodnotou $\text{p}K_a$ 1,6. Distribuční diagram jednotlivých forem v závislosti na pH je uveden na obr. 3.

¹Chemické kinetice se věnoval studijní materiál, který naleznete zde: <http://vibuch.math.muni.cz/upload/zadani/2014/B2-studmat.pdf>



Obr. 3: Distribuční diagram kyseliny železné ve vodném roztoku v závislosti na pH

Úkol 8: Zamyslete se nad následujícím využitím ferátů. Podobně jako kyselina železová vykazuje i kyselina fosforečná několik stupňů protonace a jedno pK_a blízké hodnotě 7 (konkrétně $pK_{a2} = 7,2$). Díky této hodnotě pK_a se kyselina fosforečná často používá jako pufr v biochemické laboratoři (největší pufrační kapacita je v oblasti $pH = pK_a$, fyziologické pH je blízké hodnotě 7). Bylo by možné použít kyselinu železovou a její soli k přípravě pufrů pro biochemické experimenty s buňkami nebo proteiny? Nezapomeňte v odpovědi vysvětlit svá tvrzení.

A2 – Věda vaření vody

Autorka: Lenka Karpíšková (e-mail: lenula.kar@gmail.com)

11 bodů

Dobře, dobře, přiznávám svoji chybu, měl jsem vás poslechnout. Můj Teplotoměr 3000 byl na prosté fiasko, místo potlesku jsem se zase dočkal pískání v uších a nesouhlasného kroucení hlavou od svých diváků. . .

Já se ale nechci vzdát (i když mi moje žena posledních 10 let říká, že už bych to vzdát měl a měl bych jít radši na mamuty jako normální pračlověk). Nachystal jsem druhý pokus, který by měl demonstrovat změnu objemu plynu s teplotou tak, jak se podle stavové rovnice ideálního plynu sluší a patří. Nafouknu v jeskyni svůj nafukovací kruh (ano, mám nafukovací kruh, protože neumím plavat), ale nebudu ho nafukovat úplně, jen z části. Doma mám jeskynní teplotu, 20 °C, když ho ale vynesu ven na sluníčko, ohřeje se na 50 °C a zároveň se tak sám nafoukne. Kruh bych chtěl mít na začátek pokusu co nejmenší, aby byla co nejlépe vidět změna objemu. Po zahřátí by se měl kruh úplně nafouknout. Pro výpočet vycházejte ze stavové rovnice ideálního plynu (ve Vzorečkovníku 1 k úloze A1). Uvědomte si, že látkové množství, tlak a molární plynová konstanta budou stejné před i po zahřátí.

Úkol 1: Z kolika procent by měl být na začátku pokusu nafouknutý kruh, aby se po zahřátí zvětšil na 100 %? Předpokládejte, že tlak vzduchu v kruhu v průběhu pokusu bude stále stejný a shodný s okolním tlakem atmosféry, stejně tak se nebude měnit obsah vzduchu v nafukovacím kruhu.

Úkol 2: Předpoklad, že tlak v nafouknutém nafukovacím kruhu je stejný jako tlak okolního vzduchu, je chybný. Vysvětlete, proč.

Zkusil jsem si tento pokus nanečisto a asi i vy podle svých výpočtů a úvah vidíte, že to není žádná sláva. Rozhodl jsem se, že to udělám naopak. Objednal jsem si dewarku (neboli termosku) kapalného dusíku, abych v ní kruh mohl ochladit. Pokus jel úplně parádně a změna objemu byla famózní, ale tlupa mě vypískala, že podvádím, protože se mi na dně kruhu udělala loužička. . . No mají pravdu, vzduch mi zkapalněl a kapalina má mnohem menší objem než plyn, i když je zchlazený.

Úkol 3: Vypočítejte, kolik vodní páry je z jedné kapky vody o objemu 0,05 ml, tedy kolikrát větší objem má vodní pára než kapka vody, ze které tato pára vznikla. Pro zjednodušení uvažujte, že vodní pára má tlak 1 atm při teplotě 20 °C. Vyčítejte pro ideální plyn, možná se vám bude hodit stavová rovnice ideálního plynu (ve Vzorečkovníku 1).

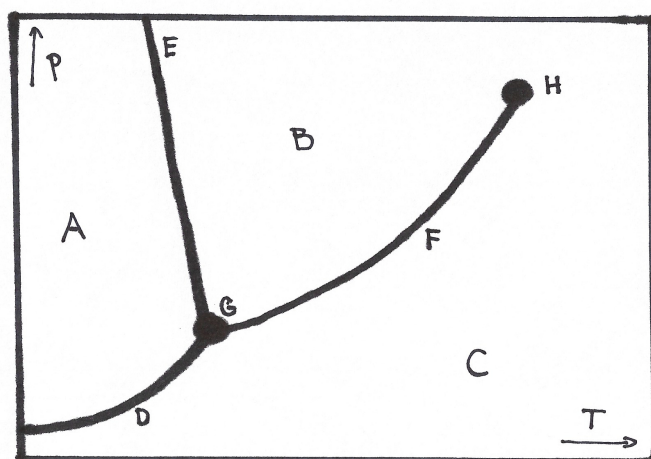
Jak známo, pesimista vidí sklenici napůl prázdnou, optimista napůl plnou a chemik plnou, z poloviny vodou a z poloviny vzduchem (a vodní párou). Pojd'me si s tímto optimismem říct, že jsme vlastně místo pokusu zaměřujícího se na plyny viděli jiný pokus, a to změnu skupenství. Je jasné, že skupenství vody a dalších látek závisí na teplotě, ale není to jediný faktor. O skupenství látek rozhoduje také tlak. My jsme zvyklí, že voda vře při 100 °C a taje při 0 °C, nebo si to alespoň mylně myslíme. Teplota varu i tání záleží na okolním tlaku. Tlak vzduchu se mění s nadmořskou výškou a s tím i teplota varu vody, jak si můžete prohlédnout v této [interaktivní animaci](#)². Na ose x se nachází nadmořská výška (můžete si ji kurzorem nastavit), na ose y teplota varu vody.

²Jestliže vám stránka zčervená a animace nereaguje, musíte si vypnout blokování reklamy.

Úkol 4: Uveďte nadmořskou výšku, ve které se nachází město, ve kterém bydlíte (popř. tuto hodnotu odhadněte ze známé nadmořské výšky ve vašem regionu). Podle interaktivní animace určete, při jaké teplotě vře voda u vás doma. Je podle vás údaj o teplotě varu vody $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ přesný?

Všimněte si, při jaké teplotě vře voda na Mount Everestu, jehož vrchol má nadmořskou výšku 8848 m n. m. No já nevím jak vy, ale já bych si tam mamutí guláš vařit nechtěl, při tak nízké teplotě se jídlo pořádně neuvaří. Ostatně proto naopak využíváme tlakové hrnce (tzv. papiňáky), kde se jídlo vaří za vyššího tlaku, a tedy vyšší teploty, což je úsporné z hlediska času i energie. Tak mě napadá, už mám dárek pro ženu k Vánocům.

V grafu v interaktivní animaci jste mohli vidět část závislosti teploty varu vody na tlaku (vyjádřeného nadmořskou výškou). Stejně tak existuje vzájemná závislost tlaku a teploty mezi dalšími změnami skupenství neboli fázovými přechody. Pokud se do grafu vynesou všechny tyto závislosti, dostaneme fázový diagram jako je na obrázku 1 (tento ovšem není celý vyplněný, to bude úkol pro vás):



Obr. 1: Fázový diagram vody.

V závislosti na daném tlaku a teplotě se voda může nacházet v různých skupenstvích, které jsou představovány plochami (A, B, C) mezi křivkami (D, E, F). Křivky představují přechody mezi různými fázemi, resp. koexistenci fází. Navíc jsou ve fázovém diagramu znázorněny dva významné body (G, H). Trojný bod je teplota a tlak, při kterých je v koexistenci pevná, kapalná i plynná fáze (jak v praxi vypadá trojný bod vody můžete vidět [zde](#)). Kritický bod je teplota, nad kterou již nejde látka zkapalnit, vzniká tzv. nadkritická tekutina (nadkritický CO_2 si můžete prohlédnout [zde](#)). Je vhodné si uvědomit, že pevná fáze není u vody jen jedna, pevných fází ledu existují desítky.

Úkol 5: Přiřaďte k jednotlivým částem fázového diagramu následující pojmy: 1. koexistenční křivka kapalina-pára, 2. plyn, 3. pevná fáze, 4. trojný bod, 5. koexistenční křivka pevná fáze-kapalina, 6. kritický bod, 7. koexistenční křivka pevná fáze-pára, 8. kapalina.

Úkol 6: Co je to fáze?

Ve fázovém diagramu vody má směrnice tečny koexistenční křivky pevná fáze-kapalina zápornou směrnicí, což znamená, že s rostoucím tlakem teplota tání klesá. Tohle chování je ale dost neobvyklé.

Úkol 7: Vysvětlete tohle neobvyklé chování vody. Ve vašem vysvětlení by se měly objevit pojmy vodíkové můstky a objem (popř. hustota).

Pokud si donesete vodu s kostkami ledu do teplé jeskyně, tak pro takovou situaci žádný bod ve fázovém diagramu nenajdete. Fázový diagram ukazuje jen stav v rovnováze. Ostatně, když dostatečně dlouho počkáte, led se rozpustí, protože se ustálí rovnováha, která už odpovídá fázovému diagramu. Co také může zdánlivě odporovat fázovému diagramu, je fakt, že můžete sušit prádlo. Dochází totiž k vypařování vody, dokud se vzduch nenasytí jejích parami (to máte jako s nasyceným roztokem – víc látky se nemůže rozpustit, víc látky se nemůže vypařit).

Při vypařování vody dochází k unikání těch nejrychlejších, energeticky nejbohatších molekul, takže dochází ke snižování teploty kapalné vody. A čím vyšší teplota, tím více molekul má dostatečnou rychlost a energii, aby se odpařilo, takže vypařování při vyšší teplotě probíhá snáz. Na principu vypařování vody funguje pocení, odpařováním potu se ochlazuje.

Úkol 8: Proč používáme větráky, přestože na nás foukají vzduch o stejné teplotě, jako je vzduch v místnosti?

Podívejme se podrobněji na tlak nasycených par. Tlak nasycených par vody lze vypočítat například pomocí Antoineovy rovnice:

$$\log p = A - \frac{B}{C + T}$$

Teplota T se dosazuje ve $^{\circ}\text{C}$, jednotkou tlaku nasycených par p je mmHg (milimetr rtuťového sloupce). Koeficienty mají následující hodnoty:

Platí pro rozsah teplot ($^{\circ}\text{C}$)	A	B	C
1–99	8,07131	1 730,63	233,426
100–374	8,14019	1 810,94	244,485

Milimetr rtuťového sloupce (mmHg), též torr (torr), je starší jednotkou tlaku. Platí vztah:

$$1 \text{ mmHg} = 1 \text{ torr} \approx 133,32 \text{ Pa}$$

Úkol 9: Při jaké teplotě se může vypařit více vody, tzn. je vyšší tlak nasycených par, při teplotě 20°C , nebo 50°C ? Zdůvodněte, nebo doložte výpočtem.

Úkol 10: Vysvětlete princip vzniku rosy (rosou jsou myšleny kapky vody vyskytující se ráno na trávě).

Úkol 11: Zjistěte, zda prší, pokud je v 1 m^3 vzduchu 18 g vody, teploměr ukazuje, že je 20°C a barometr ukazuje, že tlak vzduchu je 101 kPa.

A na závěr se vraťme zpět k mamutím gulášům, papiňákům a nadmořské výšce vaší vesničky. Kapalina vře, když tlak jejích nasycených par nad roztokem dosáhne okolního tlaku. Představte si to následovně: Čím je voda teplejší, tím mají molekuly vody větší energii a tím spíš se dostávají do plynné fáze. V určité chvíli se dostávají do plynné fáze tak snadno, že je přestane limitovat tlak okolního vzduchu a může docházet k přeměně kapaliny na plyn v celém objemu kapaliny. Čím vyšší je však tlak okolního vzduchu, tím hůř se voda vypařuje.

Úkol 12: Co se stane, když zavřeme sklenici s vodou do vývěvy a proč? Vývěva vytváří vakuum (přesněji velmi nízký tlak, např. 20 Pa) tak, že stále odčerpává vzduch a plyny z uzavřeného prostoru. Uvažujte, co vše se bude dít od vytvoření vakua až po finální stav.

B2 – Hrátky s kolagenem – Peptidy na kuličkách

Autor: Tomáš Fiala (e-mail: tfiala@ethz.ch)

14 bodů

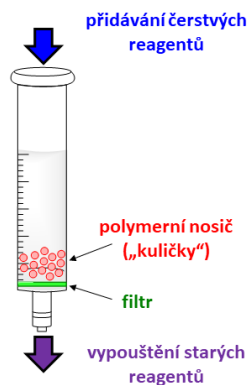
Milí přátelé,

v druhé z úloh o kolagenu se podíváme blíže pod ruce chemikům, kteří kolagen zkoumají. Jedna ze základních potíží zkoumání kolagenu je „nepoddajnost“ tohoto materiálu. Přírodní kolagen se skládá z velmi dlouhých polypeptidových vláken (často >300 aminokyselin), které jsou hierarchicky složeny do vyšších šroubovicových struktur, jak jsme si pověděli minule. Takové struktury jsou velmi špatně rozpustné v jakémkoliv rozpouštědle a je tedy velmi náročné je zpracovávat – tedy nejen oddělit od všech nekolagenových molekul, ale také separovat jednotlivé druhy kolagenových peptidů od sebe a následně s nimi provádět experimenty. Z tohoto důvodu je snadnější si kolagenu podobné molekuly (tzv. kolagenové modelové peptidy) uměle připravit v laboratoři. A právě na laboratorní syntézu těchto peptidů se v dnešní úloze zaměříme.

Doporučená studijní literatura: dnešní úloha je sama o sobě zároveň studijním materiálem. Základy rozebíraných konceptů jsou v textu vysvětleny a jednotlivé úkoly se ptají na jejich porozumění, příp. rozvinutí. Potřebné základy organické chemie najde v každé středoškolské učebnici chemie. Pro doplňující informace opět doporučuji využít Google a Wikipedii. Stránku o syntéze peptidů najdete na Wikipedii bohužel pouze v angličtině:

https://en.wikipedia.org/wiki/Peptide_synthesis

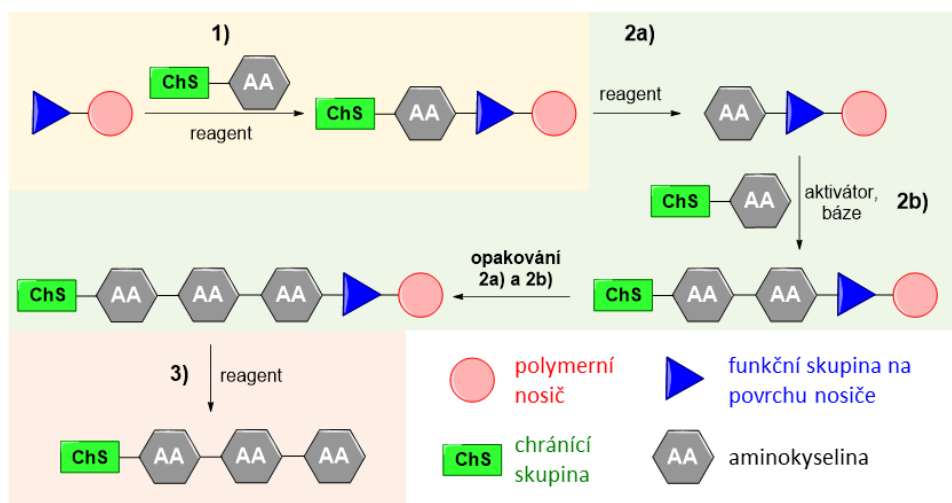
Při syntéze oligo- a polypeptidů vytváříme pořád dokola jeden a ten samý typ chemické vazby – amidickou vazbu mezi karboxylovou kyselinou a aminem. Provádět takovou syntézu klasickými technikami v roztoku je sice možné, ale extrémně pracné a neefektivní. Když rozpustíme několik reagentů v rozpouštědle a provedeme kýženou chemickou transformaci, obdržíme opět roztok našeho produktu společně s vedlejšími produkty a nečistotami. Izolovat (tj. oddělit) náš produkt od zbylých přísad je mnohdy velmi časově náročné. Vzhledem k tomu, že je syntéza peptidů ve své podstatě velmi repetitivní, vyvinuli chemici strategii, jak tento proces značným způsobem usnadnit – syntézu peptidů na pevné fázi (anglicky **S**olid **P**hase **P**eptide **S**ynthesis, SPPS). Základní myšlenka SPPS je syntéza cílového peptidu připojeného na polymerním nosiči, kterému se lidově říká „kuličky“, vzhledem k tomu, že jsou to opravdu malinké sférické částice, které mají na povrchu funkční skupiny, na kterých může růst námi syntetizovaný peptid. Tyto částice jsou dost velké na to, aby se daly zachytit na porézním filtru, a tedy odfiltrovat od zbylého reakčního roztoku obsahujícího nadbytečné reagenty, vedlejší produkty a nečistoty. Prakticky se SPPS syntéza provádí v reakčních nádobách podobných injekčním stříkačkám, které jsou u ústí vybavené již zmíněným filtrem (Obr. 1).



Obr. 1: Schéma reakční nádoby pro syntézu peptidů na pevné fázi.

Z hlediska chemických transformací probíhajících na polymerním nosiči můžeme SPPS rozdělit do tří etap (Obr. 2).

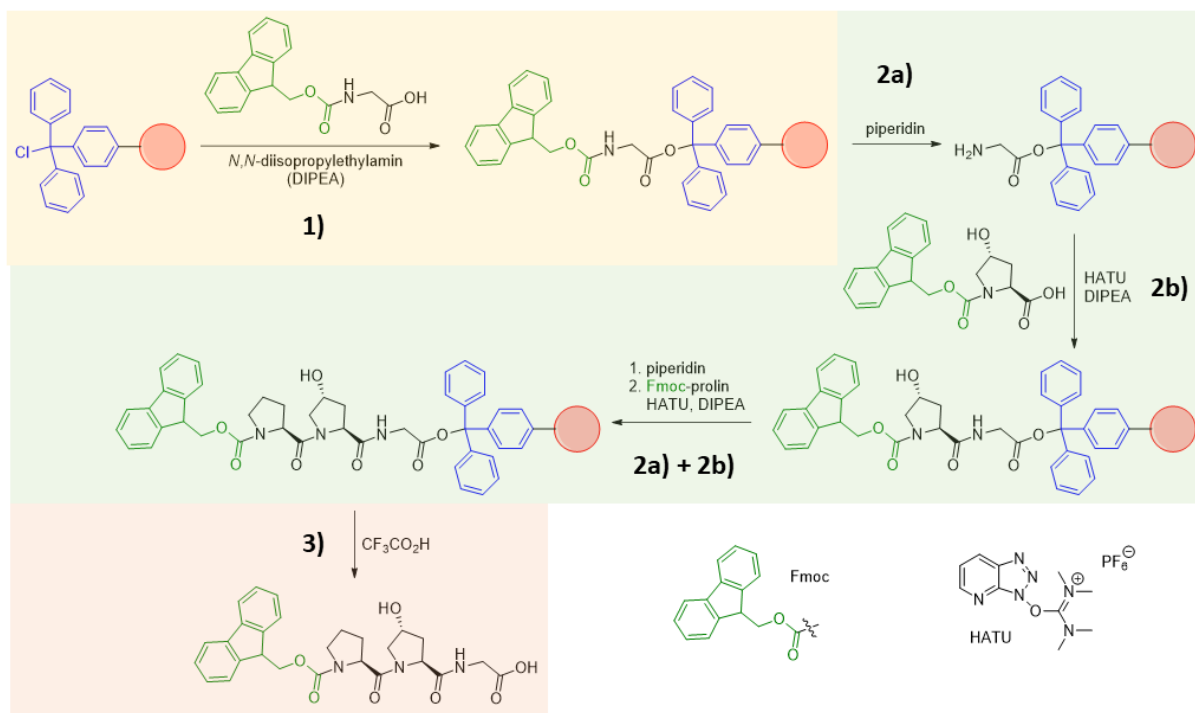
- 1) V první fázi dochází k připojení první aminokyseliny (s „ochráněným“ *N*-koncem) na reaktivní funkční skupinu na povrchu „kuliček“ (Obr. 2, žluté pole).
- 2) Následuje fáze růstu peptidu na polymerním nosiči, která zahrnuje sérii opakujících se dvou kroků – odstranění chránicí skupiny z *N*-konce aminokyseliny a reakce této volné aminoskupiny s další aminokyselinou (Obr. 2, zelené pole).
- 3) Finální reakcí je uvolnění peptidu z polymerního nosiče a jeho izolace (Obr. 2, červené pole).



Obr. 2: Obecné schéma syntézy peptidů na pevné fázi. Etapy syntézy: 1) (žluté pole) – imobilizace aminokyseliny na pevný nosič; 2) (zelené pole) – opakující se sekvence odchránění *N*-konce aminokyseliny (2a) a připojení následující aminokyseliny (2b); 3) (červené pole) – uvolnění peptidu z nosiče.

Abychom nezůstali u abstraktních schémat, uvedeme si konkrétní příklad, a to syntézu základního kolagenového tripeptidu Pro-Hyp-Gly. Na Obr. 3 je znázorněna syntéza pomocí tzv. Fmoc metody (tj. s použitím aminokyselin chráněných fluorenylmethoxykarbonylovou = Fmoc chránicí skupinou) na „kuličkách“ nesoucích trityl chlorid na svém povrchu.

- 1) Připojení Fmoc-glycinu na polymerní nosič probíhá v přítomnosti báze: *N,N*-diisopropylethylaminu (DIPEA) za vzniku trityl esteru (Obr. 3, žluté pole).
- 2a) Odstranění Fmoc skupiny probíhá pomocí dalšího bazického reagentu – piperidinu.
- 2b) Připojení Fmoc-hydroxyprolinu, resp. Fmoc-prolinu probíhá v bazickém prostředí v přítomnosti aktivátoru HATU (Hexafluorofosfát Azabenzotriazol Tetramethyl Uronium), který karboxylovou skupinu přemění na aktivovaný ester, který následně rychle reaguje s volnou aminoskupinou imobilizovaného peptidu.
- 3 Uvolnění finálního peptidu z „kuliček“ probíhá v kyselém prostředí pomocí trifluoroctové kyseliny.



Obr. 3: Syntéza chráněného tripeptidu Fmoc-Pro-Hyp-Gly pomocí SPPS na tritylem-funkcionalizovaném polymerním nosiči.

Aby SPPS byla co nejúspěšnější, je před zahájením syntézy potřeba nejprve nechat „kuličky“ pořádně nabobtnat ve vhodném rozpouštědle (např. dichlormethanu), čímž dojde k roztažení nosiče a odhalení jeho maximálního povrchu.

Úkol 1: V čem je nabobtnání polymerního nosiče důležité? Co by se mohlo stát, kdybychom první krok (Obr. 3-1) provedli bez nabobtnání?

Úkol 2: Z následujících možností vyberte pravdivé tvrzení o mechanismu připojení první aminokyseliny na tritylem-funkcionalizované „kuličky“ (Obr. 3-1). Nakreslete klíčový/-é intermediát(y) mechanismu této reakce:

- Reakce probíhá adičně-eliminačním mechanismem. Glycinát (deprotonovaný glycin) nejprve atakuje trityl za vzniku stabilizovaného pentavalentního alkyl chloridu. Následně odstupuje chloridový anion za vzniku trityl esteru.
- Reakce probíhá bimolekulárním mechanismem (S_N2). Glycinát atakuje trityl současně s odstoupením chloridového aniontu za vzniku trityl esteru.
- Reakce probíhá monomolekulárním mechanismem (S_N1). Nejprve dochází k odstoupení chloridového aniontu za vzniku stabilizovaného karbokationtu. Následně dochází k ataku glycinátu za vzniku trityl esteru.

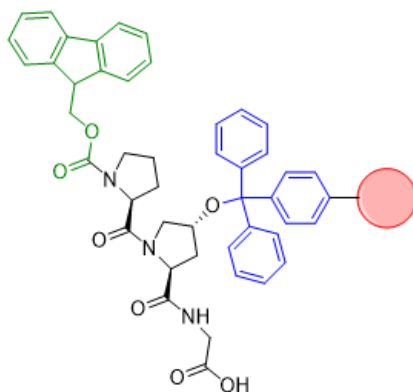
Kroky 1), 2a) i 2b) v Obr. 3 vyžadují bazické prostředí. Avšak báze použitá v kroku 2a) (piperidin) se liší od té použité v krocích 1) a 2b) (DIPEA).

Úkol 3: Co by se stalo, kdybychom v kroku 1) použili piperidin místo DIPEA? Vysvětlete s použitím vhodného schématu/struktur. Náповěda: DIPEA je terciární a stericky (prostorově) náročná báze a je tedy velmi málo nukleofilní.

Úkol 4: K odtržení kterého atomu vodíku piperidinem dochází během odstranění Fmoc chránicí skupiny (Obr. 3-2a)? Označte jej v příslušné struktuře.

Úkol 5: Jaký plyn vzniká jako vedlejší produkt odstranění Fmoc chránicí skupiny (Obr. 3-2a)?

Jedním z nežádoucích vedlejších produktů uvolnění z polymerního nosiče (Obr. 3-3) může být opětovné připojení řetězce k tritylovému nosiči skrze -OH skupinu hydroxyprolinu (Obr. 4).

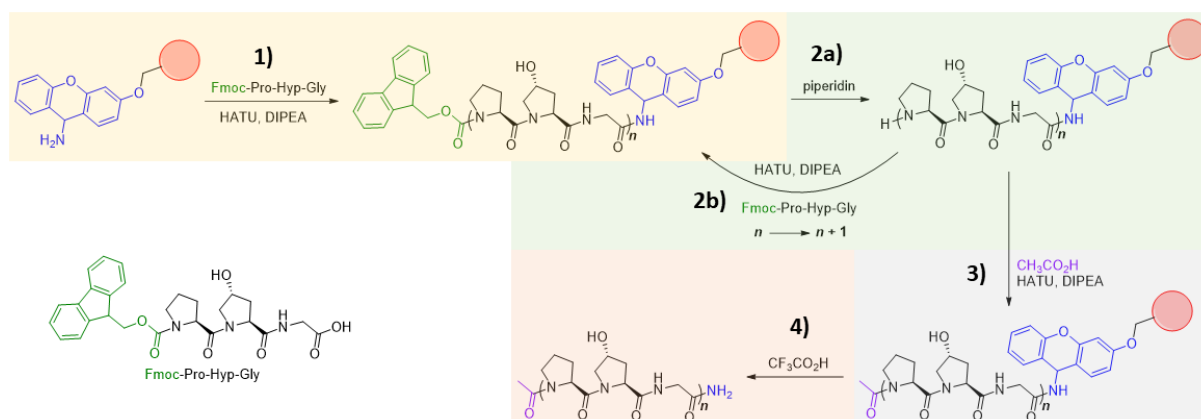


Obr. 4: Nechtěný vedlejší produkt uvolňovacího kroku (Obr. 3-3).

Úkol 6: Vysvětlete vznik vedlejšího produktu z Obr. 4. Nakreslete klíčový/-é intermediát(y) mechanismu této reakce.

Z praktických důvodů (rychlejší syntéza a jednodušší čištění produktu) se syntetické kolagenové peptidy připravují ve dvou krocích: 1) Nejprve se připraví chráněný Fmoc-Pro-Hyp-Gly tripeptid (a další vhodné tripeptidy) jak bylo popsáno v Obr. 3. 2) Tyto trimery se použijí ve druhé SPPS syntéze kýženého kolagenového peptidu jako např. v Obr. 5.

Syntéza znázorněná na Obr. 5 je tentokrát provedena na jiném polymerním nosiči, kterému se říká Sieberův amid. Na rozdíl od tritylového polymerního nosiče (viz Obr. 3), amidický nosič poskytne požadovaný peptid nikoliv ve formě karboxylové kyseliny (skupina $-\text{CO}_2\text{H}$) na C-konci, ale karboxamidu (skupina $-\text{CONH}_2$).



Obr. 5: Syntéza kolagenového peptidu $(\text{Pro-Hyp-Gly})_n$ pomocí SPPS na amidickém polymerním nosiči.

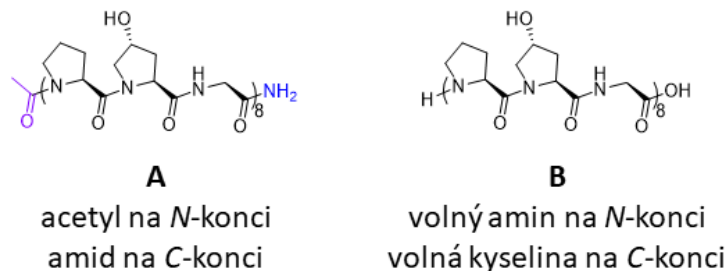
Úkol 7: Vysvětlete, proč pro připojení první aminokyseliny na Sieberův amid (Obr. 5-1) potřebujete aktivátor HATU, zatímco pro podobné připojení na tritylový nosič (Obr. 3-1) nikoliv. Ve své odpovědi použijte termíny „nukleofil“ a „elektrofil“ a doplňte je nakreslením vhodných struktur.

Kroky 1), 2) a 4) SPPS z Obr. 5 jsou velice podobné těm, které jste viděli již v Obr. 3, tedy připojení první aminokyseliny na polymerní nosič (1); opakující se sekvence ochrání *N*-konce a prodloužení řetězce (2); a uvolnění peptidu z nosiče (4). V tomto příkladu však máme zařazen krok navíc, tzv. zakrytí (angl. capping, doslova začepičkování) *N*-konce řetězce. Jedná se o připojení jednoduché karboxylové kyseliny (jako např. kyseliny octové) na *N*-konec řetězce místo chráněné aminokyseliny. Takový řetězec pak již nelze dále prodlužovat. Zakrytí *N*-konce se provádí tehdy, nechceme-li na finálním peptidu zanechat ani chránicí skupinu, ani volnou aminoskupinu. Kolagenové peptidy se velmi často syntetizují s amidickým *C*-koncem a zakrytým *N*-koncem. Zjednodušuje to totiž jejich studium. Mimo jiné, chování zakrytých amidických kolagenových peptidů je mnohem méně závislé na pH, než je tomu u peptidů s volnou aminoskupinou na *N*-konci a karboxylovou skupinou na *C*-konci.

Úkol 8: Uvažujte následující dva kolagenové peptidy A a B (Obr. 6). V jaké formě se budou vyskytovat ve vodném roztoku při těchto hodnotách pH?

- (a.) pH = 2
- (b.) pH = 7
- (c.) pH = 12

Příslušné formy nakreslete. Uvažujte pouze chemickou strukturu samotných peptidů, nikoliv jejich skládání do sekundárních a terciárních struktur – trojšroubovic.



Obr. 6: Kolagenový peptid A se zakrytým *N*-koncem a amidickým *C*-koncem; a kolagenový peptid B s volnou aminoskupinou na *N*-konci a volnou karboxylovou skupinou na *C*-konci.

Je velmi důležité, aby výtěžek všech reakčních kroků v SPPS, především těch, kde probíhá odstranění chránicích skupin a těch, kde dochází k prodlužování řetězce, byl co nejvyšší. I malé, ale konzistentní snížení výtěžku (tj. pokud se týká všech nebo většiny kroků) se může velmi znatelně projevit na konečném výtěžku peptidu. Z tohoto důvodu se v SPPS většinou používají nadbytky a vysoké koncentrace potřebných reagentů.

Úkol 9: Jaký bude finální procentuální výtěžek peptidu podle Obr. 5 pro $n = 8$, pokud každý jednotlivý krok reakce (tj. 1, 2a, 2b, 3 i 4) proběhne s výtěžkem:

- (a.) 99%

(b.) 95%

(c.) 80%

Uveďte celý výpočet.

Tato úloha je financována z výzkumného a inovačního programu Evropské Unie Horizon 2020, Marie Skłodowska-Curie grantu pod číslem 891009.



C2 – Chemické látky a člověk – dermální expozice

Autoři: Filip Vrtiak, Lenka Suchánková a Simona Rozárka Jílková
(e-mail: rozarka.jilkova@recetox.muni.cz)

13 bodů

Pro vypracování odpovědí můžete použít i excel „C2 k vyplnění“, který naleznete v přílohách k zadání.

„Nejsladší je žít v nevědomosti.“

Sofoklés

Kolikrát jste už slyšeli slovní spojení „nemoc z povolání“? Je jím charakterizován stav, kdy jsou pracovníci působící ve specifických odvětvích citlivější a paranoidnější k určitým běžným činnostem a aktivitám, které souvisí s jejich prací. A představte si takovou chemičku, paní Svobodovou!

Po tom, co se podívala na zoubek potravinám, zjistila, že chemikálie ji obklopují vždy a všude. A když si šla do drogerie koupit opalovací krém na cestu do Španělska, nebylo tomu jinak. Co si to vlastně každý den nanáší na vlasy, pokožku a tělo?

Úkol 1: Udělejte průzkum své koupelny a zaměřte se na seznam ingrediencí produktů, které se v ní nacházejí. Co je nejčastější ingrediencí? Který produkt obsahuje nejvíce ingrediencí a kolik? Který produkt naopak obsahuje nejméně ingrediencí a kolik?

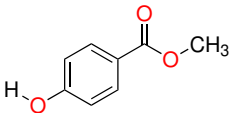
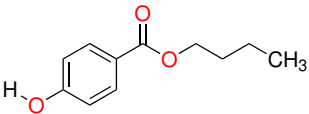
No páni, to je spousta ingrediencí. To by chtělo nějak utřídit, seskupit.

Úkol 2: Vytvořte kategorie látek, které mohou být v kosmetických přípravcích. (Nápověda: V dortu by takové skupiny mohly být například: 1. těsto, 2. krém, 3. potah nebo poleva, 4. ozdoby.)

„Crrr!“ Paní Svobodová se lekla, nechala vymyšlení skupin, honem rychle hodila do batohu svůj blok a vědecké články, vzala kufr a běžela z domu k taxi, které ji odveze na letiště. V letadle se pak věnovala četbě článků a udělala si pár výpisků o... No, mrkněte se na její výpisky do studijního materiálu CS1 ©. Při psaní výpisků paní Svobodová usnula. Zdál se jí divný sen, byla na univerzitě, ale jako student a byla zrovna na zkoušce. Pan profesor měl ale záludné otázky...

Úkol 3: Podívejte se na struktury dvou parabenů v tabulce 1. Který z nich bude mít vyšší log K_{ow} (rozdělovací koeficient oktanol-voda, viz studijní materiál CS2) a proč? Který paraben bude ve vodě rozpustnější a proč? Co z toho bude vyplývat z pohledu použití na pokožku?

Tab. 1: Název, strukturní vzorec, molekulární hmotnost a CAS číslo dvou zástupců parabenů.

Název	Strukturní vzorec	Molární hmotnost (g/mol)	CAS
Methylparaben		152,15	99-76-3
Butylparaben		194,23	94-26-8

„¡Hola mi querida amiga!“ To Alfonso čekal na svoji kamarádku na letišti. A protože věděl, jak jeho kamarádka miluje zdejší zmrzlinu, hned na ni zajeli. Paní Svobodová spokojeně lízala zmrzlinu, avšak velká část jí kvůli teplu стекла po ruce. Alfonso jí nabídl vlhčené ubrousky z místní firmy. Jenže najednou její ruce zčervenaly a začaly nepříjemně pálit a svědit. Alfonso se jí omlouval, že ho nenapadlo, že je to tak zlé. Paní Svobodová nechápala, co tím „tak zlé“ myslel. Ale aspoň si měli o čem povídat cestou na Alfonsovu farmu, protože paní Svobodová problémům „kosmetiky“ úplně propadla.

Od Alfonsa zjistila, že je zde výrobná vlhčených ubrousků „Humiseñorita“. Tato společnost byla velmi známá, avšak její majitel Ricardo Montoya de la Rosa nepatří mezi slušné, spravedlivé a poctivé lidi. Jeho hlavním cílem bylo vydělat co nejvíce peněz. Proto se snažil, aby jeho vlhčené ubrousky byly co nejvoňavější, nejdéle vydržely, nejvíc. . . no prostě a jednoduše aby byly nejlepší. Jak již jistě tušíte, při výrobě vlhčených ubrousků se používá mnoho ingrediencí. Základem je ale vždy samotný ubrousek, který je nasáklý rozpouštědlem, ve kterém jsou rozpuštěny různé přidané látky.

Úkol 4: Zjistěte, z jakých materiálů se skládají samotné ubrousky (my jsme našli 2 typy).

Společnost uvedla na trh nový typ ubrousků s extra vůní rajskeho ovoce. Ricardo si je vědom, že příliš mnoho konzervantů, vonných látek, parfémů a jiných přidaných surovin může u některých zákazníků vyvolat alergie, ale jemu to bohužel nevadí.

Úkol 5: Napište alespoň tři alergeny, které se nachází ve vaší domácí kosmetice z úkolu 1. (Dobrovolná otázka: Máte vy sami občas nějakou alergickou reakci na kosmetiku?)

Alfonso s paní Svobodovou se nakonec shodli, že by si podle složení takové ubrousky nikdy nekoupili. Zároveň je ale zajímavé, jaké koncentrace se konkrétně v ubrouscích nachází. A tak během cesty navrhli analýzu ubrousků. Později je paní Svobodová opravdu analyzovala a poslala zjištěné hodnoty různých vonných, zvlhčujících a konzervačních látek Alfonsovi. Koncentrace byly vyšší, ale nejdívnější byly hodnoty pro ftaláty. Proč jsou tam vysoké hladiny bis-(2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP)? Vždyť ani nebyl ve složení! (Pro základní informace o ftalátech se podívejte do studijního materiálu CS3.)

Úkol 6: Jak to, že byl naměřen tento ftalát ve vzorcích ubrousků? Napište možné příčiny (alespoň 2).

Alfonso s paní Svobodovou se ale zaměřili na to, zda takové množství znamená pro člověka nějaké riziko. A tak si začali „hrát“ s čísly a výpočty.

V přípravě vzorků může někdy dojít k různým menším či větším omylům či nehodám, proto je důležité vědět, jak hodnoty statisticky zhodnotit, aby měly vypovídající hodnotu.

Úkol 7: Otestujte naměřené hodnoty hmotnostních frakcí DEHP uvedené v Tabulce 2 na mezní hodnoty pomocí statistického testu (nápopěda: Dean-Dixonův test, více ve studijním materiálu CS4). Případně odlehle hodnoty zcela vylučte a zopakujte test.

Tab. 2: Hmotnostní frakce DEHP v pěti vzorcích ubrousků.

Hmotnostní frakce	1	2	3	4	5
– analyt/ubrousek ($\mu\text{g/g}$)	98,7	91,6	100,9	17,2	104,5

Nyní naši dva vědci mají statisticky ověřená data a mohou tedy zjistit, zda takové hmotnostní frakce představují riziko pro spotřebitele. Jednoduchá představa takového rizika je porovnání množství látky, které se do těla může dostat, s množstvím, které určíme jako bezpečné.

Úkol 8: Vytvořte vzorec pro vypočítání rizika na základě předešlého textu. Jakých hodnot budou výsledky nabývat? Které hodnoty budou znamenat, že je riziko vyšší, než je přijatelné?

Nejdříve je tedy nutné spočítat denní příjem, o kterém více najdete ve studijním materiálu CS5.

Úkol 9:

- A. Podívejte se na vzorec ve studijním materiálu CS5 a udělejte jeho jednotkovou zkoušku (možná znáte pod termínem rozměrová zkouška, rozměrová analýza).
- B. Vypočítejte denní příjem (estimated daily intake, EDI) DEHP dermální absorpcí z ubrousků Humiseñorita s vůní rajského ovoce, přičemž použijte průměr z relevantních hodnot od paní Svobodové (úkol 7). Příjem počítejte pro 70letého člověka s hmotností 70 kg, který za jeden týden použije 4 vlhčené ubrousky.

Poté se můžeme vrhnout na tzv. hazard-index (HI). HI je číselné vyjádření rizika vystavení dané látce. Avšak látka DEHP má bezprahový účinek, takže to nebude tak jednoduché jako v úloze 8. Bezprahový účinek znamená, že daná látka nemá žádnou neškodnou koncentraci, i jedna molekula může vyvolat karcinogenní účinky. Důležité je, že se vzrůstající koncentrací látky pravděpodobnost účinku stoupá. A tak se společnost (vědci, zákonodárci, firmy) vždy domlouvá na přijatelném riziku. V našem případě se uvažuje jako přípustné riziko hodnota jeden případ onemocnění na milion zdravých lidí. Jak tedy vypočítat HI pro bezprahové látky? Použijeme k výpočtu tzv. slope factor, což je horní hranice expozice, která po překročení vede ke zvýšenému riziku rakoviny z celoživotní expozice dané látky (podívejte se do studijního materiálu CS6).

Úkol 10: Vypočítejte hazard-index pro dermální absorpci z ubrousků Humiseñorita s vůní rajského ovoce a určete, zda je expozice bezpečná či nikoliv. Na základě svého zjištění napište nějaký konec příběhu, například zda si paní Svobodová oddychla, nebo zburcovala celou španělskou vládu a nechala firmu zavřít ☹.

Vaše verze konce (úkol 10) . . . , a tak se s Alfonsem domluvili, že rozjedou také vlastní podnik.

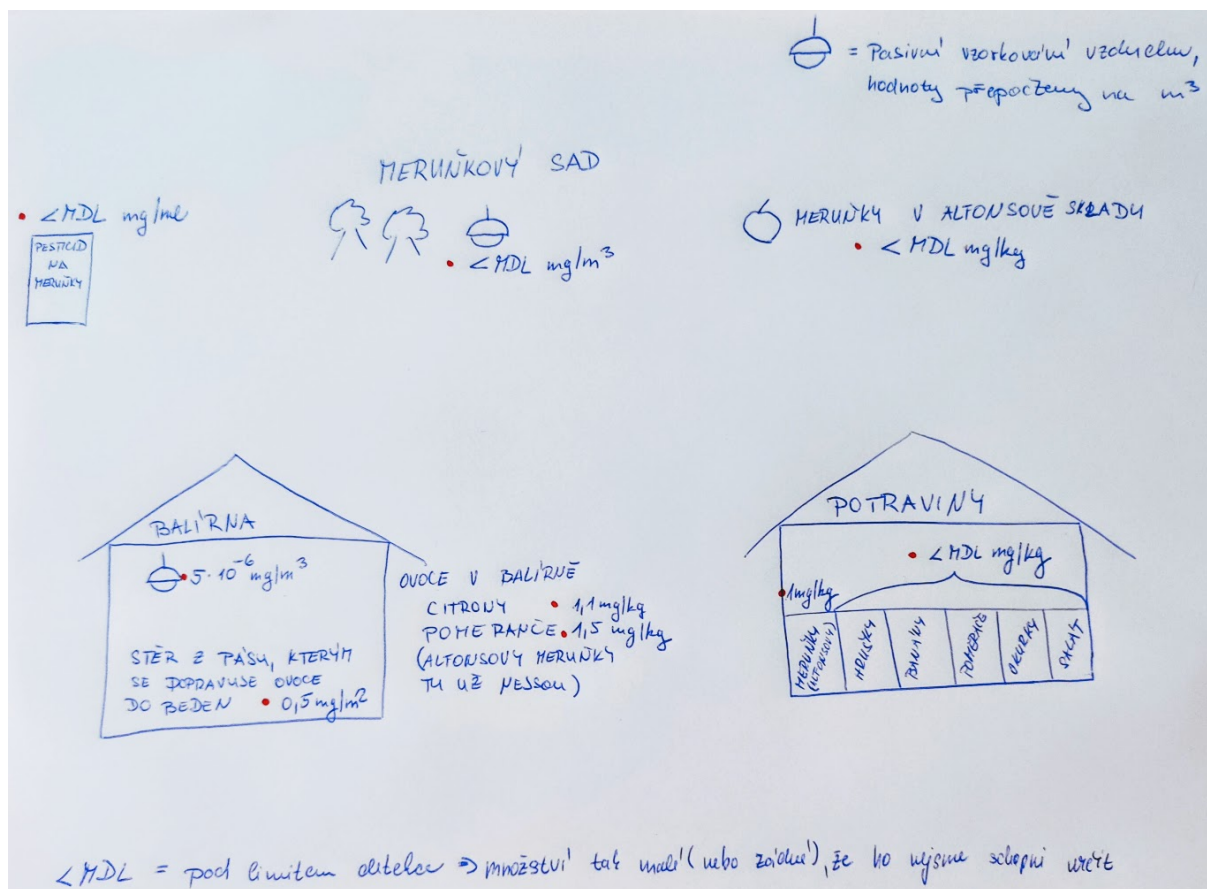
Úkol 11: Představte si, že jste v roli Ricarda, avšak na rozdíl od něj vás zajímá i zdraví vašich spotřebitelů. Pokuste se sestavit vlastní super značku ubrousků – zvolte si materiál ubrousku, vonné látky, nezapomeňte na nějaké konzervanty, případně obohacující látky (různé vitamíny, rostlinné výtažky) a další věci (fantazii se meze nekladou). A samozřejmě, nezapomeňte svůj výrobek pojmenovat a, pokud chcete, můžete navrhnout i grafický vzhled obalu svého výrobku.

Paní Svobodová byla spokojená. Ale znáte vědce, ten spokojený stav vydržel jen chvíli. Strašně ji totiž zajímalo, jak by to dopadlo s těmi parabeny, o kterých si četla cestou do Španělska. Avšak ty nejsou potenciálními karcinogeny, takže. . . pokračování příště.

Detektivka na závěr inspirovaná skutečným případem (průběžný úkol, část 2):

Paní Svobodová s Alfonsem udělali potřebná vzorkování a opět se rozloučili. Budou však v kontaktu, Alfonso se už nemůže dočkat výsledků z laboratoře. A když paní Svobodová konečně obdržela výsledky, rychle si zavolali a diskutovali, co to znamená.

Úkol 12: Prozkoumejte změřené koncentrace chlorpyrifosu (obrázek 1). Určete možný zdroj kontaminace na Alfonsových meruňkách.



Obr. 1: Schéma pěstování a cesty meruňek s naměřenými koncentracemi chlorpyrifosu.

Největší problém při pandemii

