

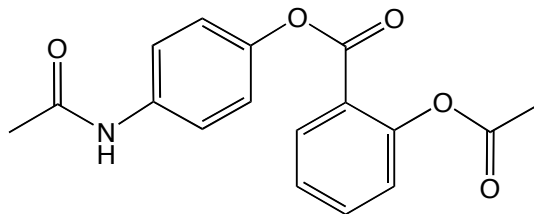
Tentamen Blok FA162: Molecuul en Interacties, vrijdag 5 maart

Aanwijzingen:

1. Schrijf je naam, voorletter(s), handtekening, studentnummer en tafelnummer op alle antwoordvellen. Leg je bewijs van inschrijving klaar rechtsboven op je tafel. Dit wordt direct na de start gecontroleerd. Op de tafel ligt verder niets anders dan het uitgereikte materiaal. Verder alleen schrijfmateriaal en rekenmachine. Geen BINAS. Op de laatste pagina staat een lijst met formules en grootheden vermeld.
2. Mobiele telefoon uit en in de tas.
3. Het eerste 45 min. mag de zaal niet verlaten worden; dit om laatkomers de gelegenheid te geven alsnog deel te nemen.
4. Blijf niet bij de uitgang staan praten. Dat stoort de nog werkenden.
5. In geval van vragen: hand opsteken. In geval van toiletbezoek gaat een surveillant mee tot aan de deur.
6. De opgaven mogen meegenomen worden.
7. **Er zijn 2 vellen papier en een vel ongelinieerd kladpapier uitgereikt. Lever alles weer in.**
8. **Beargumenteer de antwoorden beknopt.** Geef de resultaten van berekeningen weer in decimale vorm (dus niet $a = \log 2$, maar $a = 0,150$). Houd rekening met nauwkeurigheden (Geef dus niet onzinnig veel decimalen in een antwoord). **Let op het teken en geef altijd de eenheden aan**, ook als dat niet expliciet gevraagd wordt!!!
9. De puntenwaardering is bij de opgaven aangegeven. Er zijn in totaal 62 punten te behalen.

Het gecorrigeerde tentamen en de antwoorden liggen na bekendmaking van de uitslag gedurende 30 dagen ter inzage op het secretariaat van de disciplinegroep Medicinal Chemistry op kamer Z 703 (tel. 030 - 2537307).

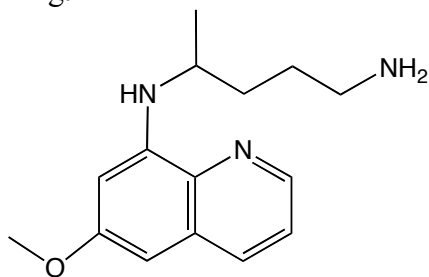
Onderstaande structuur van de pijnstiller Benorilaat staat in het Informatorium. De volgende 3 vragen hebben hierop betrekking.



Benorilaat

1. Wat is de hybridisatietoestand van de koolstofatomen van de drie C=O groepen. **(2pt)**
2. Welke functionele groepen herken je in Benorilaat? **(2pt)**
3. In het informatorium staat over Benorilaat dat de verbinding na absorptie snel gehydrolyseerd wordt tot salicylzuur en paracetamol. Verklaar hoe salicylzuur ontstaat en geef de structuur van salicylzuur zoals het aanwezig is bij fysiologische pH. **(3pt)**

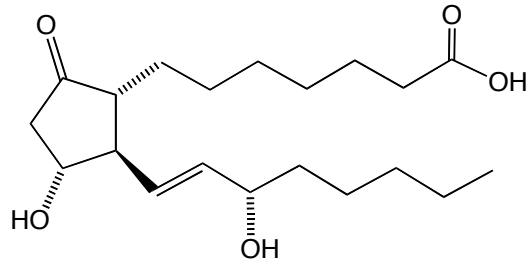
Onderstaande structuur is van Primaquine, een middel tegen parasieten. De volgende 4 vragen hebben hierop betrekking.



Primaquine

4. Geef een schatting van de pK_a waarden van de drie stikstofatomen. **(2pt)**
5. Welke van de drie is een primaire amine? **(1pt)**
6. De verbinding wordt als zout toegediend. Geef de structuur van een mogelijk zout. **(1pt)**
7. Hoeveel pieken kun je verwachten bij HPLC analyse van Primaquine op een chirale kolom? Licht toe. **(2pt)**

Onderstaande structuur is van een prostaglandine. De volgende 5 vragen hebben hierop betrekking.



8. Hoeveel stereoisomeren zijn er mogelijk van de getoonde prostaglandine? **(2pt)**
9. Wat zijn de configuraties van de 2 secundaire alcoholgroepen en de dubbele binding? **(3pt)**
10. Hoe staan de twee lange zijketens ten opzichte van elkaar? **(1pt)**
11. Lost de prostaglandine beter op in water bij pH 2 of pH 10? Licht toe. **(2pt)**
12. Bereken de log P van de prostaglandine. **(2pt)**

Onderstaande structuren zijn twee isomeren van 1,2-dimethylcyclohexaan. De volgende 2 vragen hebben hierop betrekking.



13. Welke type isomeren zijn de twee structuren ten opzichte van elkaar? **(1pt)**
14. Welke van de twee isomeren van 1,3-dimethylcyclohexaan is het meeste stabiel? Licht toe. **(3pt)**
15. De pK_a waarden van ethanol en fenol verschillen aanzienlijk. Wat zijn de pK_a waarden van ethanol en fenol? Verklaar het verschil m.b.v. eventuele resonantiestructuren van de geconjugeerde base. **(3pt)**
16. Een student heeft in het laboratorium een galactose derivaat gesynthetiseerd. Galactose is identiek aan glucose behalve de configuratie van koolstofatoom 4. Verder is aan het anomere koolstof van het derivaat een OCH_3 groep gebonden in de α -positie. Geef de structuur van het derivaat van de student. **(3pt)**
17. Teken en benoem de orbitalen van etheen **(2pt)**

Maak de volgende opgaven 18 t/m 21 op een apart vel!

18.

De stof flucytosine (5-FC) wordt o.a. gebruikt als cytostaticum. De stof moet in vivo omgezet worden in de actieve verbinding 5-fluorouracil (5-FU). Onderzoek op dit gebied is beschreven. (A.Vermes: Flucytosine. An Exploration of Pharmacokinetics and Toxicity. Proefschrift Utrecht, 2000).

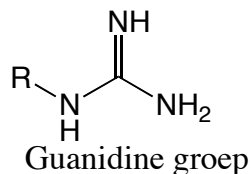
De stof 5-FC wordt ook in vitro omgezet in 5-FU. De volgende resultaten werden verkregen.

| temp ⁰ C | tijd (dagen) | percentage ontleed (%) |
|---------------------|--------------|------------------------|
| 60 | 103 | 8,9 |
| 70 | 75 | 14,4 |
| 80 | 50 | 52,5 |
| 90 | 47 | 61,6 |

- Neem aan dat de ontleding eerste-orde kinetiek volgt. Geef een formule die de eerste-orde kinetiek beschrijft. Gebruik de symbolen uit deze formule om een uitdrukking op te stellen die de **fractie f** weergeeft van de stof die ontleed is. **(2pt)**
- Gebruik deze uitdrukking om de snelheidsconstante k_{70} te berekenen bij 70 ⁰C. Geef de eenheden aan. **(2pt)**
- Beschrijf hoe je grafisch de snelheidsconstante bij 25 ⁰C zou kunnen berekenen. Geef een schets om je beschrijving te illustreren. **(2pt)**

19.

Het eiwit runder serum albumine (BSA, bovine serum albumin) bestaat uit één enkele keten, en is opgebouwd uit 583 aminozuren. Het bevat dus één eindstandige COOH en één eindstandige aminogroep. Daarnaast zijn aanwezig: 40 asparaginezuur (Asp), 59 glutaminezuur (Glu), 17 histidine (His), 59 lysine (Lys), en 23 arginine (Arg). Asp en Glu bevatten in de zijketen een COOH-groep, His de imidazool-groep, Lys een alifatische amino-groep, en Arg de guanidine-groep (zie plaatje).



- Wat voor pK waarden hebben de groepen in de zijketens van Asp, Glu, His, Lys en Arg ongeveer? Neem aan dat het gedrag van Asp en Glu hetzelfde is. **(2pt)**
- Bereken de maximale positieve lading van BSA. **(1pt)**

- c. Wat is de netto lading van BSA bij pH 7,4? Hoeveel positieve en negatieve ladingen heeft BSA dan ongeveer? **(2pt)**
- d. Wat verstaan we onder het IEP (iso-elektrisch punt) van een eiwit? Gelet op het antwoord bij onderdeel c, ligt het IEP dan boven of onder pH 7,4? **(1pt)**

20.

De bindingsconstante K van een geneesmiddel met zijn receptor bedraagt 10^6 M^{-1} .

- a. Is dit een associatie- of een dissociatie-bindingsconstante? Bereken de ΔG^0 voor deze binding in kcal/mol. **(2pt)**
- b. Noem 4 soorten interacties die verantwoordelijk kunnen zijn voor dit soort reversibele interacties. Alleen noemen. Geef ook orde van grootte aan. **(2pt)**
- c. Schets hoe voor deze situatie de fractionele verzadiging y verloopt als functie van $\log c$, waarbij c zoals gebruikelijk de vrije ligandconcentratie voorstelt. Maak de schets op het tentamenpapier. Kies 4 cm voor y en 1 cm per eenheid van $\log c$. Je hoeft géén berekeningen te geven, maar geef wél per eenheid van $\log c$ zo nauwkeurig mogelijk de bijbehorende waarde van y weer. **(2pt)**
- d. Schets hoe voor deze situatie $\log (y/1-y)$ verloopt als functie van $\log c$. **(2pt)**

21.

De $\log P$ van pyridine is 0,65. Gebruik bij vraag c. een afgeronde waarde van 1,00.

- a. Teken de structuurformule van pyridine. **(1pt)**
- b. Wat voor pK heeft pyridine ongeveer? Schets hoe de lading van pyridine varieert als functie van de pH. Je hoeft géén berekeningen te geven, maar geef wel per pH eenheid zo nauwkeurig mogelijk de bijbehorende waarde van de lading weer. Gebruik voor de pK een geheel getal. **(3pt)**
- c. Schets hoe voor deze verbinding de logaritme van de distributiecoëfficiënt D verloopt als functie van de pH in het gebied van 0 tot 12. Gebruik voor de pK een geheel getal, en voor $\log P$ de waarde van 1,00. Maak de schets op het tentamenpapier. Zet op de y -as $\log D$, 1 cm per eenheid, en gebruik voor de pH 1 cm per eenheid. Je hoeft géén berekeningen te geven, maar geef wel per pH eenheid zo nauwkeurig mogelijk de bijbehorende waarde van $\log D$ weer. **(3pt)**

$$\begin{aligned}
 R &= 8,3145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} = 0,08206 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1} = 1,9872 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \\
 RT (25 \text{ }^\circ\text{C}) &= 592,5 \text{ cal mol}^{-1} = 2479,0 \text{ J mol}^{-1} \\
 1 \text{ cal} &= 4,1840 \text{ J} \\
 0 \text{ }^\circ\text{C} &= 273,15 \text{ K} \\
 m = 10^{-3} \quad \mu = 10^{-6} \quad n = 10^{-9}
 \end{aligned}$$

Formules

$$[R] = [R]_0 e^{-kt} = [R]_0 \exp(-kt)$$

$$k = A \exp(-E_a/RT)$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right)$$

$$D = (1 - \alpha) P(\text{HA}) + \alpha P(\text{A}^-)$$

$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

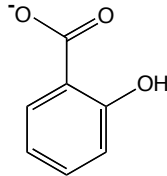
$$y = Kc / (1 + Kc)$$

Tabel. Hydrofobe fragmentconstanten (f -waarden) voor het systeem octanol/water

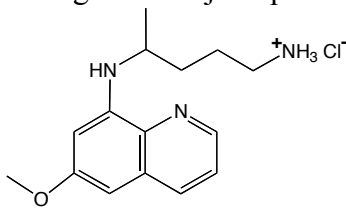
| fragment | alifatisch | aromatisch | fragment | alifatisch | aromatisch |
|----------|------------|------------|-------------------------------|------------|------------|
| H | 0,193 | 0,193 | NO ₂ | -0,939 | -0,078 |
| F | -0,462 | 0,399 | CH ₃ | 0,702 | 0,702 |
| Cl | 0,061 | 0,922 | CH ₂ | 0,530 | 0,530 |
| Br | 0,270 | 1,131 | CH | 0,235 | 0,235 |
| I | 0,587 | 1,448 | C | 0,15 | 0,15 |
| OH | -1,491 | -0,343 | C ₆ H ₅ | 1,886 | 1,886 |
| COOH | -0,954 | -0,093 | NH | -1,90 | |
| C=O | -1,643 | | | | |

Tent2004.mrt05.antwoorden

1. allen sp²
2. amide en ester
3. Salicylzuur ontstaat door hydrolyse van beide ester groepen.
bij fysiologisch pH ziet salicylzuur er als volgt uit:



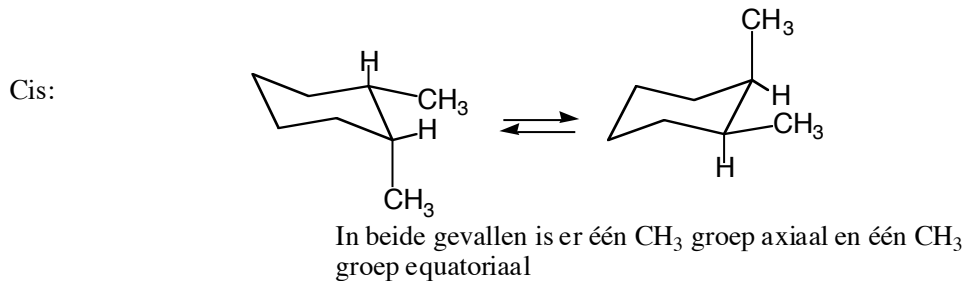
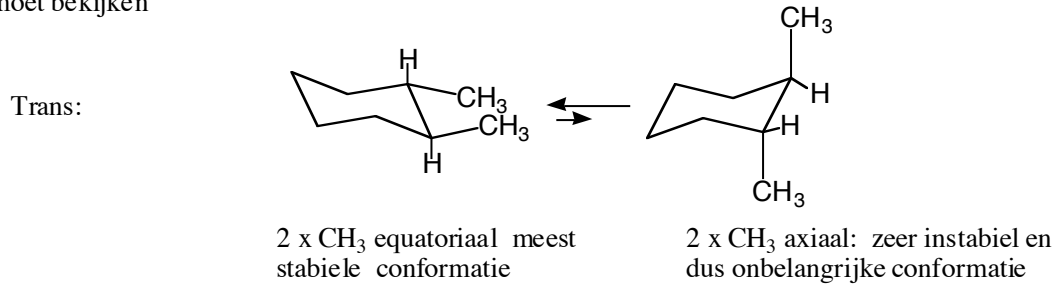
4. RNH₂: 10 (als ethyl amine), R₂NH: 5 (als aniline), de laatste stikstof in de ring heeft een pK_a van ongeveer 5 (net als pyridine).
5. RNH₂
6. De meest basische stikstof is gemakkelijk te protoneren tot:



7. Twee pieken want de verbinding heeft een chiraal centrum en dus twee enantiomeren die gescheiden kunnen worden op een chirale kolom.
8. De verbinding heeft 4 chirale centra wat al $2^4 = 16$ stereoisomeren oplevert. de dubbele binding kan echter ook cis of trans zitten en dus worden het $2 \times 16 = 32$ stereoisomeren.
9. OH aan de ring: R; OH aan de zijketen: S; Dubbele binding: E (of trans).
10. trans
11. Bij pH 10, want dan is de carbonzuur (pK_a = 4) volledig gedeproteerd en dus geladen. Geladen deeltjes lossen beter op in water.
12. log P: f waarden optellen: $-0.954 (\text{COOH}) + 5.83 (11 \times \text{CH}_2) + 0.702 (1 \times \text{CH}_3) + 1.41 (6 \times \text{CH}) - 1.643 (\text{C=O}) - 2.98 (2 \times \text{OH}) = 2.365$
13. diastereomeren of geometrische isomeren

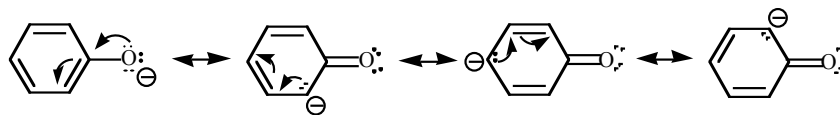
14. de trans isomeer omdat deze een conformatie kan aannemen waarin beide methyl groepen in een equatoriale positie zitten.

Voor zowel de cis als de trans isomeren kun je altijd twee stoelvormen tekenen die je beide moet bekijken

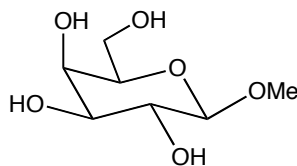


Antwoord: Trans-1,2-cyclohexaan is stabielier dan de cis vorm omdat het een conformatie kan aannemenn waarin beide CH₃ groepen een equatoriale positie innemen

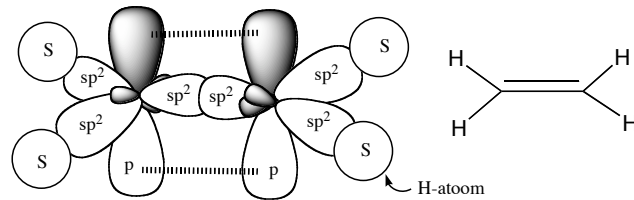
15. pK_a ethanol: 16, pK_a fenol: 10. De geconjugeerde base van ethanol (EtO⁻) heeft de lading gelokaliseerd op de zuurstof, terwijl bij de geconjugeerde base van fenol de lading gedelokaliseerd is door resonantie (zie onder). Hierdoor kan dit laatste deeltje de H minder goed binden en dus is fenol zuurder.



- 16.



17.



18.

a. Met $[R] = [R]_0 e^{-kt}$ kan de fractie van de (oorspronkelijk aanwezige) stof die ontleed is, weergegeven worden als $f = ([R]_0 - [R])/[R]_0 = 1 - e^{-kt}$.

b. Als $f = 0,144$ bij 70^0 vinden we $k = 2,07 \cdot 10^{-3} \text{ dag}^{-1}$.

c. Op deze manier kunnen de k waarden bij de aangegeven temperaturen berekend worden (zie ook praktische taak). De temperatuurafhankelijkheid van k wordt gegeven door $k = A \exp(-E_a/RT)$. Dus $\ln k$ tegen $1/T$ levert een lineair verband waardoor de k bij 25^0 berekend kan worden.

19.

a. Zie syllabus p.51 en p.66. maar ook de waarden die gebruikt zijn bij opg.5 van WC 8. Daar is een vergelijkbare opgave uitgewerkt. De daar genoemde waarden voor de zijketens van Asp/Glu, His, Lys en Arg zijn resp. 4, 6, 10 en 12.

b. De maximale positieve lading van BSA is gelijk aan het aantal His, Lys, Arg plus de terminale aminogroep, dus $17 + 59 + 23 + 1 = 100$. Let op: een getal zonder motivatie wordt niet goedgekeurd.

c. Bij pH 7,4 zijn alle $40 + 59 + 1 = 100$ carboxylgroepen in de COO^- vorm. Als pK van de imidazool groep op 6 gesteld is, is $\alpha(\text{His}) = 0,962$. Met $z = z_{\text{max}} - \sum n_i \alpha_i$ vinden we $z = 100 - 100 - 16,3 = -16,3$ afgerond -16 . Naast de 100 negatieve ladingen zijn dus 84 positieve ladingen aanwezig. Bij deze berekening hebben we de geringe bijdrage van de eindstandige aminogroep buiten beschouwing gelaten. Bij een andere keuze van de pK(His) komen er iets andere getallen uit.

d. Het IEP van een eiwit is de pH waarbij de netto lading van een eiwit gelijk is aan nul. Wanneer bij pH 7,4 de lading van het BSA negatief is, moeten we naar lagere pH om het IEP te bereiken.

20.

a. Dit is een associatie-bindingsconstante met $\Delta G^0 = -8.2 \text{ kcal/mol}$.

b. Zie syllabus p.67-68.

c. Zie WC 7 opg.3.

d. Zie WC 7 opg.3.

21.

a. Zie syllabus p.51

b. $pK \approx 5$ (BH^+). Dus lading $Z = 1 - \alpha$. Zie WC 8, opg. 1, 2 en 3 voor vergelijkbaar probleem.

c. Zie WC 9, opg. 6. Pyridine gedraagt zich vergelijkbaar met aniline in dit verdelingsproces.