

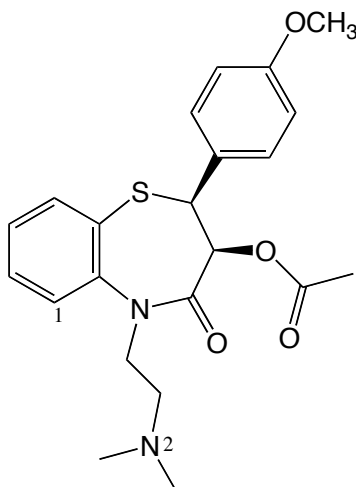
## **Tentamen Blok FA-102: Moleculaire Eigenschappen, donderdag 10 november 2005, 10.00-13.00, Jaarbeurs Hal 5**

Aanwijzingen:

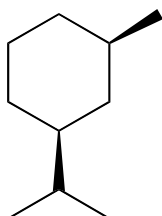
1. Schrijf je naam, voorletter(s), handtekening, studentnummer en tafelnummer op alle antwoordvellen. Leg je bewijs van inschrijving klaar rechtsboven op je tafel. Dit wordt direct na de start gecontroleerd. Op de tafel ligt verder niets anders dan het uitgereikte materiaal. Verder alleen schrijfmateriaal, liniaal 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. De 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 voor de antwoorden, een vel milimeterpapier voor gebruik bij vraag 23, 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  $a = \log\sqrt{2}$ , 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.
10. Vul de korte enquête in en lever deze in samen met de antwoorden. Zorg dat de onderwijsgroep correct is ingevuld.

**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).**

Onderstaand is de structuur van diltiazem, een calciumantagonist tegen angina pectoris en hoge bloeddruk. De volgende 7 vragen hebben betrekking op deze structuur.

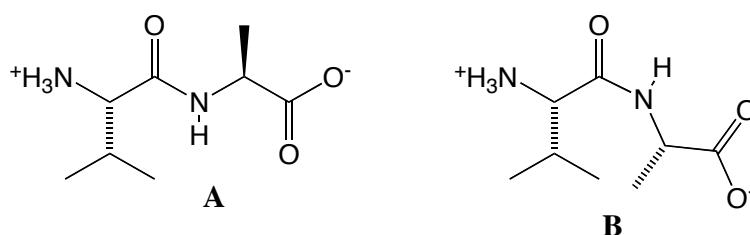


1. Wat is de hybridisatietoestand van atomen met nummer 1 en 2. (2 pt)
2. Welke functionele groepen herken je? (3 pt)
3. Welke verbindingen worden verkregen na langdurig koken van diltiazem in sterke base? (3 pt)
4. Geef aan of de asymmetrische koolstofatomen van diltiazem de R of de S configuratie hebben. (2 pt)
5. Hoeveel pieken geeft een mengsel van alle stereoisomeren van diltiazem te zien bij een HPLC analyse op een gewone kolom? Verklaar. (4 pt)
6. Teken de structuur van een diastereomeer van diltiazem. (2 pt)
7. Lost diltiazem beter op bij pH 2 dan bij pH 7? Licht toe. (2 pt)
8. Teken in een ruimtelijke tekening de conformatie met de laagste energie van onderstaande cyclohexaanverbinding. (4 pt)

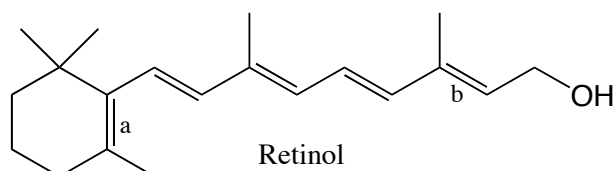


9. Waarom is  $\text{NEt}_3$  een veel sterkere base dan aniline? (4 pt)

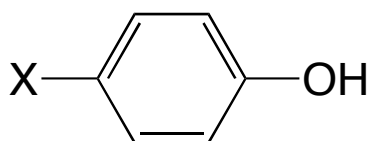
10. Teken en benoem alle orbitalen van acetaldehyde. (3 pt)
11. Acetaldehyde kan worden omgezet in azijnzuur. Wat voor type reactie is dit? Licht toe. (2 pt)
12. In zetmeel zitten glucosemoleculen aaneengekoppeld in een lange keten. De glucosemoleculen zitten op de  $\alpha$  manier aan het anomere centrum gekoppeld naar de 4-positie van een naburige glucose. Teken een stukje van de zetmeelstructuur met tenminste twee glucose-eenheden. (4 pt)
13. Welke van de twee onderstaande structuren is stabiel? Licht toe (2 pt)



14. Geef een alternatieve resonantiestructuur van een amide en geef tenminste twee eigenschappen van amides weer die te verklaren zijn door de significante bijdrage van deze resonantiestructuur. (3 pt)
15. Geef het mechanisme van de hydrolyse van een amide. (3pt)
16. Geef m.b.v de E/Z naamgeving weer wat de configuratie is van de met a en b aangegeven dubbele bindingen van onderstaande verbinding retinol. (2 pt)

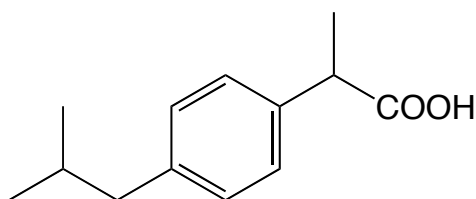


17. Retinol absorbeert licht bij een andere golflengte dan etheen. Geef kwalitatief het verschil aan en licht het antwoord toe. (3 pt)
18. Waarom is in menselijk DNA de verhouding tussen de basen A en T 1.0? (2 pt)
19. De  $pK_a$ 's van drie fenolen, waarbij X = H, Cl en  $NO_2$ , zijn in willekeurige volgorde 9,4, 10,0 en 7,2. Welke  $pK_a$  hoort bij welke verbinding en waarom? (3 pt)



20. Gaan verbindingen met een hoge of met een lage log P gemakkelijker door een celmembraan heen? Licht toe. (2 pt)

21. De structuur van de pijnstiller Ibuprofen staat hieronder afgebeeld. De  $pK_a$  van de carbonzuur groep van Ibuprofen is 4,91 ( $pK_{\text{Ibuprofen}} = 4,91$ ).

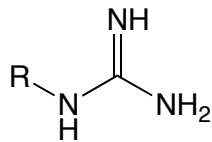


Ibuprofen

- Geef een schatting van de ladingstoestand van Ibuprofen bij  $pH = 0$ ,  $pH = 7$  en  $pH = 14$ . (2 pt)
- Bereken de dissociatiegraad  $\alpha$  van Ibuprofen bij  $pH = 4,50$  met een nauwkeurigheid van twee cijfers achter de komma. (2 pt)
- Bereken de  $\log P$  van Ibuprofen in de geïoniseerde en niet-geïoniseerde toestand met behulp van de methode van Rekker en de tabel op het tentamenblad. (2 pt)
- Bereken bij  $pH = 0$  de verhouding van de concentraties van Ibuprofen in de organische- en de water-fase (2 pt):

$$\frac{[\text{Ibuprofen}]_{\text{org}}}{[\text{Ibuprofen}]_{\text{w}}}$$

- In een grafiek met het verloop van de logaritme van de distributiecoëfficiënt  $D$  als functie van de  $pH$  in het gebied van 0 tot 12, zijn twee  $pH$  intervallen te onderscheiden waarbij  $\log D$  niet van de  $pH$  afhangt (met andere woorden constant is). Wat zijn de waarden van  $\log D$  in deze intervallen? (2 pt)
  - Bereken  $\log D$  bij de  $pH = pK_{\text{Ibuprofen}}$  met een nauwkeurigheid van twee cijfers achter de komma. (2 pt)
22. Het eiwit lysozyme bestaat uit 129 aminozuren. In de aminozuurketen van lysozyme zijn naast de eindstandige  $\text{COOH}$  en aminogroep de volgende aminozuren aanwezig die afhankelijk van de  $pH$  een lading kunnen dragen: 7 keer asparaginezuur (Asp), 2 keer glutaminezuur (Glu), 6 keer lysine (Lys) en 11 keer arginine (Arg). Asp en Glu hebben een  $\text{COOH}$  groep in de zijketen, Lys een aminogroep en Arg een guanidine-groep (zie plaatje). De geprotoneerde guanidine groep is van het type  $\text{BH}^+$  en heeft een  $pK_a$  van 12.



Guanidine groep  
(geconjugeerde base B)

- a. Geef een schatting van de  $pK_a$  waarden van de zijketens van Asp, Glu en Lys op basis van de standaardwaarden voor COOH en geprotoneerde aminogroepen. (2 pt)
- b. Bereken de maximale positieve en maximaal negatieve lading van lysozyme. (2 pt)
- c. Bij welke pH is lysozyme praktisch gesproken maximaal positief geladen? (Geef dit aan als bijvb. bij een pH kleiner dan of groter dan  $pH = X$ ). (2 pt)
- d. Wat verstaan we onder het IEP (iso-elektrisch punt) of pI van een eiwit? (2 pt)
- e. Kun je (met argumenten) aangeven in welk van de onder aangegeven pH intervallen het IEP (pI) van lysozyme ongeveer ligt? (3 pt)
- $0 < pH < 2$
  - $2 < pH < 4$
  - $4 < pH < 6$
  - $6 < pH < 8$
  - $8 < pH < 10$
  - $10 < pH < 12$
  - $12 < pH < 14$
23. Een geneesmiddel ontleedt volgens eerste orde kinetiek. De ontleding wordt gevolgd met een spectrofotometer door het meten van de absorptie van de uitgangsstof bij een golflengte waarbij het produkt geen licht absorbeert. De extinctiecoëfficiënt van het geneesmiddel  $\epsilon = 1000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . 25 mg uitgangsstof wordt opgelost in 100 ml oplosmiddel. Een gedeelte van deze oplossing wordt in een cuvet met een weglengte van 1 cm overgebracht. De metingen worden verricht bij een constante temperatuur van  $25^\circ\text{C}$  en zijn in onderstaande tabel opgenomen.

Tijd (uur)	Absorptie A
0	0,800
1	0,684
2	0,584
3	0,500

- a. Geef de formule voor de absorptie A (wet van Lambert-Beer) en verklaar de namen en eenheden van de in deze formule gebruikte symbolen. (2 pt)
- b. Bepaal met behulp van een grafiek (op milimeterpapier!) de waarde van de eerste-orde snelheidsconstante. (4 pt)

c. Hoe groot is de halfwaardetijd van dit proces? **(2 pt)**

d. De reactiesnelheid is een functie van de temperatuur. Het effect van de temperatuur op de snelheidsconstante wordt gegeven door de Arrhenius vergelijking:  $k = A \exp(-E_a/RT)$ . Uit de waarden voor de snelheidsconstante gemeten bij twee verschillende temperaturen ( $k_1$  gemeten bij temperatuur  $T_1$  en  $k_2$  gemeten bij temperatuur  $T_2$ ) kan de activeringsenergie  $E_a$  van de reactie worden afgeleid:  $\ln k_2 - \ln k_1 = -E_a/R (1/T_2 - 1/T_1)$ . De snelheidsconstante blijkt te verdubbelen als het experiment bij  $35^\circ\text{C}$  wordt herhaald. Wat is de activeringsenergie  $E_a$ ? **(2 pt)**

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

### Formules

$$R_t = R_0 - k_0 t$$

$$\ln(R_t) = -k_1 t + \ln(R_0)$$

$$\frac{1}{R_t} = k_2 t + \frac{1}{R_0}$$

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

$$\text{pH} = \text{pK} + \log(\alpha/1-\alpha)$$

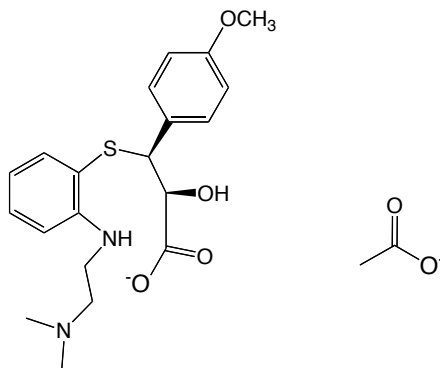
$$D = (1-\alpha) P(\text{HA}) + \alpha P(\text{A}^-)$$

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

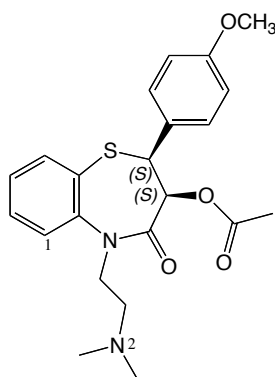
fragment	alifatisch	aromatisch	fragment	alifatisch	aromatisch
H	0,193	0,193	NO <sub>2</sub>	-0,939	-0,078
F	-0,462	0,399	CH <sub>3</sub>	0,702	0,702
Cl	0,061	0,922	CH <sub>2</sub>	0,530	0,530
Br	0,270	1,131	CH	0,235	0,235
I	0,587	1,448	C	0,15	0,15
OH	-1,491	-0,343	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,886	1,886
COOH	-0,954	-0,093	NH	-1,90	
COO <sup>-</sup>	-4,954	-4,093			

***Uitwerking Tentamen Blok FA-102: Moleculaire Eigenschappen,  
donderdag 10 november 2005.***

1. 1:  $sp^2$  ; 2:  $sp^3$
2. ether, ester, amide, (tert.) amine, thioether (sulfide)
- 3.



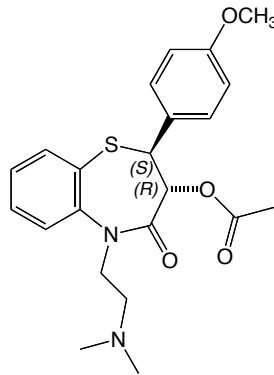
4.



5. De verbinding heeft 2 asymmetrische koolstofatomen. Dit geeft  $2^2 = 4$  stereoisomeren. Met HPLC krijg je twee pieken te zien. De eerste piek is van de getekende SS isomeer die samenvalt met z'n enantiomeer RR. De tweede piek is van een diastereomeer van de getekende structuur RS die samenvalt met z'n enantiomeer SR.



6.



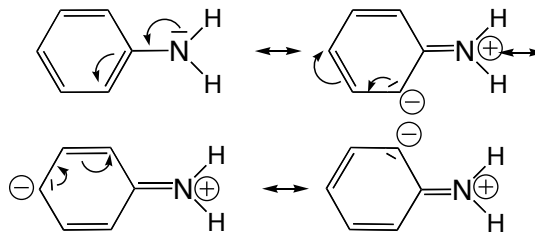
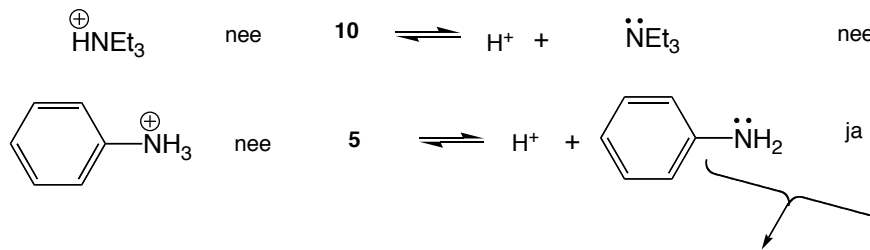
7. De stof heeft zowel bij pH 2 als bij pH 7 een geprotoneerde amine. Er zal dus geen groot verschil in oplosbaarheid zijn bij de twee pH's.

8.

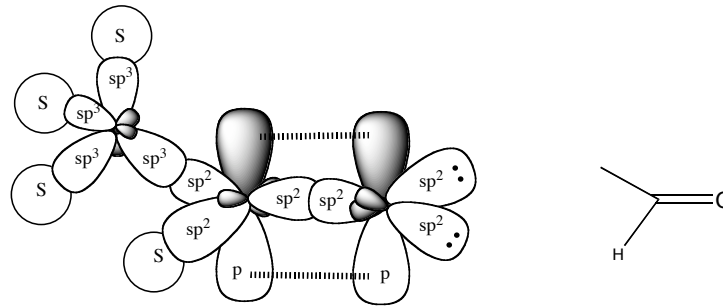


9. Bij aniline is resonantie mogelijk waardoor het vrije elektronenpaar minder beschikbaar is voor het opnemen van het proton dan in het geval van  $\text{NEt}_3$ .

zure vorm (BH <sup>+</sup> )	resonantie?	pK <sub>a</sub>	⇌	geconjugeerde base (B)	resonantie?
---------------------------------	-------------	-----------------	---	---------------------------	-------------

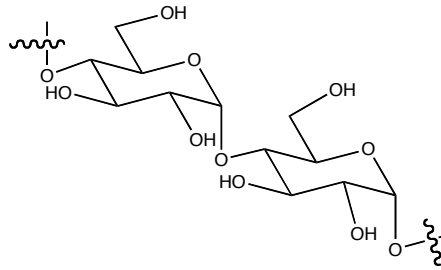


10.



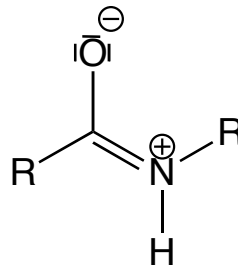
11. Dat is een oxidatiereactie aangezien het aantal bindingen tussen de koolstof en heteroatomen toeneemt van twee naar drie.

12

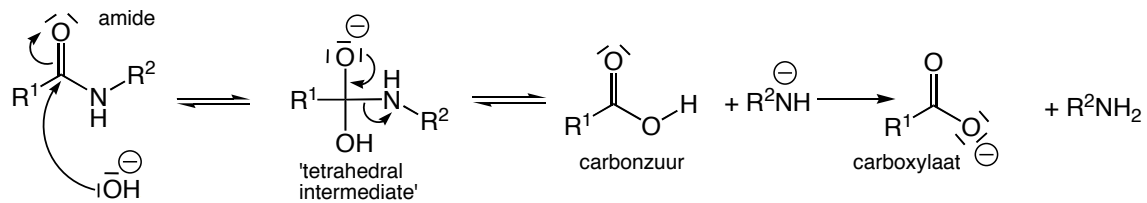


13 A is stabiel vanwege de trans-amide die stabiel is doordat er geen sterische hinder tussen de twee zijketens van de aminozuren optreedt terwijl dit bij de cis-amide (B) wel het geval is.

14. Een amidebinding is kort, vlak, stabiel. De NH is veel zuurder dan in een normale amine ( $pK_a = 16$  i.p.v  $30$ ), De N is veel minder basisch dan een normale amine. De O kan goede waterstofbruggen vormen door de relatief hoge negatieve lading. De positieve NH kan dit om dezelfde reden ook goed.



15.



16. a: Z, b: E

17. Retinol heeft meer geconjugeerde dubbele bindingen waardoor de sprong van de elektronen van de bindende  $\pi$ -orbitaal naar de anti-bindende  $\pi^*$ -orbitaal kleiner wordt en dus bij langere golflengte plaatsvindt.

18. Omdat DNA een dubbelstrengs molecuul is waarbij tegenover elke A een T gebonden is m.b.v. waterstofbruggen. Er zijn dus altijd evenveel A's als T's aanwezig.

19. X = H  $pK_a = 10$ , X = Cl  $pK_a = 9.4$ ; Cl is inductief zuigend, hierdoor is er minder elektronendichtheid in de OH binding en is deze dus zuurder. X = NO<sub>2</sub>  $pK_a = 7.2$ . De NO<sub>2</sub> is sterker inductief zuigen maar is ook mesomeer zuigen., d.w.z dat de negatieve lading van het fenolaat gedelokaliseerd kan worden naar de NO<sub>2</sub> groep toe. Deze uitsmering is stabiliserend dus zal de OH gemakkelijker z'n proton verliezen.

20. Hoe hoger de log P hoe lipofiel het molecuul en des te gemakkelijker het de lipofiele membraan ingaat en er ook doorheen.

21.

a De ladingstoestand bij pH = 0: z = 0; pH = 7: z = -1; pH = 14: z = -1

b  $\alpha = 1/(10^{pK-pH} + 1)$ . Invullen  $1/(10^{4.91-4.50} + 1)$ :  $\alpha = 0,28$

c  $\log P = 3 \times 0,702 + 2 \times 0,235 + 1 \times 0,530 + 1 \times 1,886 - 1 \times 0,193 + 1 \times (-0,954) = 3,845$ .  
Voor COO<sup>-</sup>  $\log P = -0,155$ .

d Bij pH = 0 is Ibuprofen ongeladen.  $\log P = 3,845$  dus  $P = 6998,4 \approx 7000$

e  $\log D \approx 3,845 (= \log P_{HA})$  en  $\log D \approx -0,155 (= \log P_{A^-})$ .

f  $\log D = \log (1 - \alpha) + \log P_{HA} = \log 0,5 + 3,845 = 3,544$  (Het kan ook met  $D = (1-\alpha) P(HA) + \alpha P(A^-)$ )

22.

a De pK waarden zijn respectievelijk vergelijkbaar met pKs van azijnzuur (4) voor Asp, Glu en ethylamine (10) voor Lys.

b Het maximaal aantal positieve ladingen is  $6 + 11 + 1 = 18$  en het maximaal aantal negatieve ladingen  $7 + 2 + 1 = 10$ .

c Bij een pH lager dan 2 eenheden onder de pK van Asp, Glu en de eindstandige COOH groep:  $pH < 2$ .

d Het IEP of pI is de pH waarbij het eiwit een netto lading heeft gelijk aan nul.

- e. Bij  $\text{pH} = 12$  zijn de arginines voor de helft gedissocieerd ( $\alpha = 0,5$ ). De lysines en de eindstandige aminogroep zijn bij deze  $\text{pH}$  praktisch ongeladen. De totale lading is dus  $0,5 \times 11 - 10 = -4,5$ . De  $\text{pI} < 12$ . Bij  $\text{pH} = 10$  zijn de amines voor de helft gedissocieerd, de lading is  $11 + 0,5 \times 7 - 10 = +4,5$ . De  $\text{pI} > 10$ . Bij  $\text{pH} = 11$  zijn de amines voor circa 90% gedissocieerd en de arginines voor ca 10%. De netto lading is dan  $0,9 \times 11 + 0,1 \times 7 - 10 = +0,6$ . De  $\text{pI}$  is dus ongeveer 11.

23.

a.  $A = c l \epsilon$

Hierin is  $A$  de absorptie,  $c$  is de concentratie van de verbinding (in  $M$ ),  $l$  is de weglengte in  $\text{cm}$  (meestal 1), en  $\epsilon$  is de extinctie coëfficiënt (in  $M^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) ofwel de mate waarin de verbinding bij die golflengte het licht absorbeert.

b. Zet  $\ln A$  uit tegen  $t$ .  $k = 0,157 \text{ uur}^{-1}$

c.  $t_{1/2} = \ln 2/k$ . Invullen:  $t_{1/2} = 4,42 \text{ uur}$

d.  $\ln 2 = -E_a/R (1/T_2 - 1/T_1)$ . Invullen:  $\ln 2 = -E_a/8,31(1/308 - 1/298)$   
 $E_a \approx 52,9 \text{ kJ/mol}$