

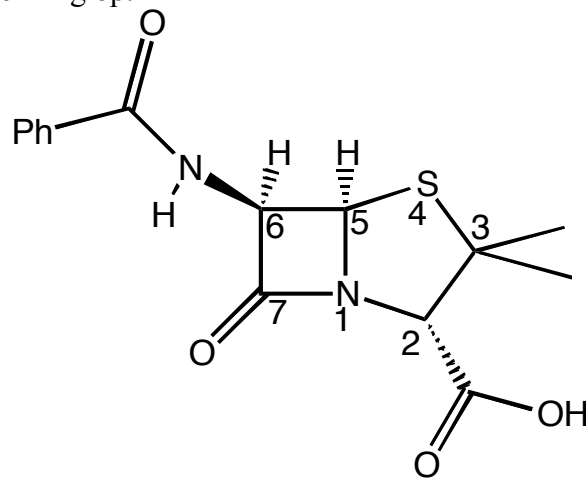
Tentamen Blok 1.2: Molecuul en Interacties, vrijdag 20 december 2002

Aanwijzingen:

1. Schrijf je naam, voorletter(s), 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 halfuur 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. Je wordt ook gevraagd de presentielijst te tekenen bij inleveren van het werk. De opgaven mogen meegenomen worden.
7. **Er zijn 2 vellen papier en een vel ongelinieerd kladpapier uitgereikt. Lever alles weer in. Maak de vragen 1 t/m 19 op het eerste vel en de opgaven 20 t/m 28 op het tweede vel.**
8. **Beargumenteer de antwoorden beknopt.** Geef de resultaten van berekeningen (zoals gebruikelijk) 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 92 punten te behalen.
10. Vul de korte enquête in en lever deze in samen met de antwoorden. Zorg dat de onderwijsgroep correct is ingevuld (zie instructie).

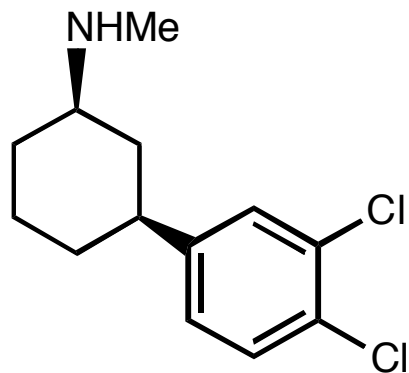
Het gecorrigeerde tentamen en de antwoorden liggen na bekendmaking van de uitslag gedurende 30 dagen ter inzage op het secretariaat van de disciplinegroep Medicinal Chemistry op kamer Z 703 (tel. 030 - 2537307).

Onderstaande structuur behoort tot de familie van de penicilline derivaten. De komende 9 vragen hebben hier betrekking op.



1. Geef de hybridisatie van de koolstofatomen 2 en 7. **(2pt)**
2. Hoeveel chirale centra bevat de aangegeven verbinding. Geef deze aan. Hoeveel stereo-isomeren (geen conformationele isomeren!) zijn er dus in principe mogelijk? Geef de structuur van een diastereomeer van de aangegeven stof. **(4pt)**
3. Geef de configuratie van koolstofatoom 2 (C-2) volgens de R/S nomenclatuur. **(2pt)**
4. Hoe staan het waterstofatoom aan C-5 en het waterstofatoom aan de C-2 ten opzichte van elkaar. **(2pt)**
5. Welke functionele groepen herken je? **(3pt)**
6. Bij welke pH zal de verbinding beter oplossen, bij pH 10 of bij pH 2? Waarom? **(2pt)**
7. Hoe noemen we de 4-ring van deze stof? **(2pt)**
8. De verbinding wordt als zout toegediend. Geef een mogelijk zout. **(2pt)**
9. Welke verbinding(en) wordt/worden verkregen na langdurig koken van de verbinding in een sterk basische oplossing. **(3pt)**
10. Lactose is een veel voorkomend koolhydraat (o.a. in melk), dat is opgebouwd uit twee gekoppelde pyranose suikereenheden. In dit molecuul is een galactose-eenheid middels z'n anomere centrum via een β -binding gekoppeld aan de OH groep van koolstofatoom 4 van een glucose-eenheid. Galactose is identiek aan glucose behalve de configuratie van koolstofatoom 4. Teken zo nauwkeurig mogelijk de ruimtelijke structuren van glucose en van galactose met de OH van het anomere centrum in de β positie. Teken vervolgens de ruimtelijke structuur van lactose waarbij de OH van het anomere centrum van de glucose-eenheid zowel α als β mag staan. **(6pt)**

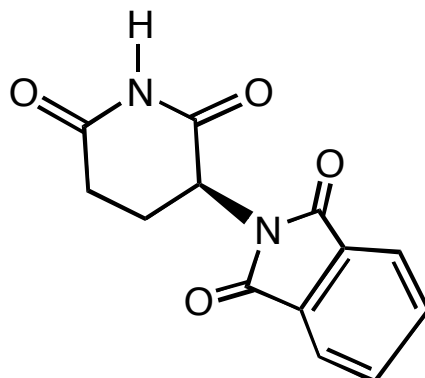
De volgende 5 vragen hebben betrekking op onderstaande verbinding.



Org 586749

11. Staan de 3,4-dichloorfenylgroep en de methylaminogroep van Org 586749 cis of trans t.o.v. elkaar? **(2pt)**
 12. Teken in een ruimtelijke tekening de meest voorkomende conformatie van Org 586749. **(5pt)**
 13. Wat is ongeveer de pK_a waarde van de methylaminogroep? **(2pt)**
 14. Een derivaat van Org 586749 heeft geen chlooratomen aan de benzeenring maar is verder identiek. Zal de pK_a van de methylaminogroep hierdoor wezenlijk veranderen of binnen 1 pK_a eenheid blijven van die van Org 586749? Licht toe. **(3pt)**
 15. Bereken de logP van Org 586749 **(2pt)**.
-
16. Is DNA neutraal, negatief of positief geladen bij fysiologische pH? Waardoor komt dat? **(2pt)**
 17. Kan de tertiaire structuur van een eiwit alleen gestabiliseerd worden door niet-covalente interacties of ook door covalente bindingen? Licht toe. **(4pt)**
 18. Wat is de structuur van ureum. Laat ook vrije elektronenparen zien. Geef ook de eventuele relevante resonantiestructuren van deze stof. **(3pt)**
 19. Wat zijn de verschillen tussen micellen en vesicles? **(3pt)**

Thalidomide (ook bekend onder de naam Softenon) heeft een chiraal centrum. Een onderzoek naar de in vitro en in vivo inversie van de enantiomeren van deze stof, en naar de stabiliteit, is gepubliceerd in Chirality 7:44-52 (1995). De volgende 3 vragen zijn aan dat artikel ontleend.



20. In het artikel staat de volgende zin: “For the stereospecific HPLC assay a tribenzoyl cellulose column was used”. Waar staat HPLC voor? Wat voor eigenschappen verwacht je dat de kolom heeft? **(3pt)**
21. Welke isomeer van thalidomide staat aangegeven in het plaatje? **(2pt)**
22. In oplossing treedt inversie op van R naar S, en omgekeerd. De inversie van R naar S wordt beschreven met een snelheidsconstante van $0,30 \text{ uur}^{-1}$. Na hoeveel tijd is een 5 ml oplossing van 0,66 microgram R thalidomide voor 50 % omgezet in de S vorm, wanneer je geen rekening houdt met de omzetting van S naar R? **(3pt)**
23. Stof X heeft een affiniteit voor zijn receptor van 1 nM. Schets hoe de fractionele verzadiging van de receptor verloopt als functie van $\log c$, waarbij c de vrije ligand concentratie voorstelt. Maak de schets op het tentamenpapier. Kies 4 cm voor y en 1 cm per eenheid van $\log c$. Je hoeft géén berekening te geven, maar geef wél per eenheid van $\log c$ zo nauwkeurig mogelijk de bijbehorende waarde van y weer. **(6pt)**
24. Het aminozuur threonine $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ heeft twee pK waarden: 2,0 en 9,0. Op welke groepen hebben deze waarden betrekking? Schets hoe de lading van threonine varieert als functie van de pH in het gebied 0-12. Maak de schets op het tentamenpapier. Kies 2 cm per ladingseenheid, en 1 cm per pH eenheid. Je hoeft géén berekening te geven, maar geef wél per pH eenheid zo nauwkeurig mogelijk de bijbehorende waarde van de lading weer. **(4pt)**
25. Het slaapmiddel diazepam heeft een $\log P$ van 3 en een pK_a van 3. De geprotoneerde vorm van diazepam is van het type (BH^+) . Schets hoe voor deze verbinding de logaritme van de distributievoëfficiënt D verloopt als functie van de pH in het gebied pH 0 tot 10. 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 berekening te geven,

maar geef wél per pH eenheid zo nauwkeurig mogelijk de bijbehorende waarde van $\log D$ weer. **(6pt)**

26. De pH van de maag ligt tussen 1,5 en 3,5. Bereken hoeveel procent van diazepam (zie vraag 25) vóórkomt als BH^+ bij deze twee extreme pH waarden. **(3pt)**
27. In een opstelling die gebruikt wordt voor een evenwichtdialyse experiment is een volume van 100 ml gescheiden van een volume van 10 ml door een semi-permeabel membraan. In het totale volume van 110 ml is bij de aanvang van het experiment de concentratie van een ligand gelijk aan $1,0 \times 10^{-7}$ M. Na toevoeging van albumine aan het kleinste compartiment daalt de concentratie van ligand na evenwichtinstelling tot 8×10^{-8} M. Uit de bekende concentratie van het albumine is te berekenen dat 25% van het albumine bezet is met ligand. Bereken de associatie evenwichtsconstante voor de binding van het ligand aan albumine. Neem aan dat albumine één bindingsplaats heeft voor dit ligand. **(6pt)**
28. Op de bijgevoegde lijst met formules staat o.a. de Michaelis-Menten **vergelijking**. Deze vergelijking kan afgeleid worden, uitgaande van het Michaelis-Menten **model**, dat vaak wordt gebruikt om enzymreacties te beschrijven. Geef dit model en leg uit wat de gebruikte symbolen voorstellen. Wat is de betekenis van K_m in de Michaelis-Menten vergelijking? **(5pt)**

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

Formules

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

$$v = \frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[E]_0[S]}{K_m + [S]}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{v_{\max}} + \frac{K_m}{v_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]}$$

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

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

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

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

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

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

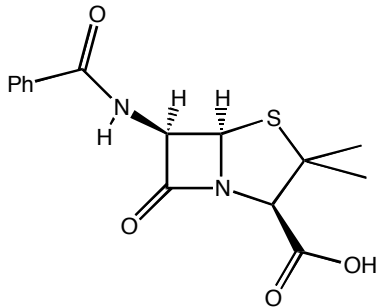
fragment	alifatisch	aromatisch	fragment	alifatisch	aromatisch
H	0,193	0,193	NO ₂	-0,939	-0,078
F	-0,462	0,399	CH ₃	0,702	0,702
Cl	0,061	0,922	CH ₂	0,530	0,530
Br	0,270	1,131	CH	0,235	0,235
I	0,587	1,448	C	0,15	0,15
OH	-1,491	-0,343	C ₆ H ₅	1,886	1,886
COOH	-0,954	-0,093	NH	-1,90	

Uitwerking Tentamen Blok 1.2, 20 december 2002

Opmerking: Bij de beoordeling van het tentamen zijn na afloop punten van de vragen 12, 17, 23, 25 en 27 met twee teruggebracht en die van vraag 10 met 3. Dit om deze matig gemaakte vragen minder gewicht te geven.

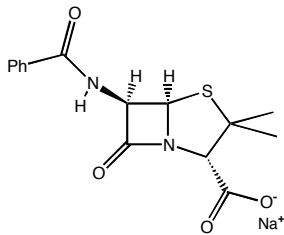
1. C2: sp^3
C3: sp^2
2. 3 chirale centra: C6, C5 en C2
aantal stereo-isomeren: $2^3 = 8$

voorbeeld diastereomeer:

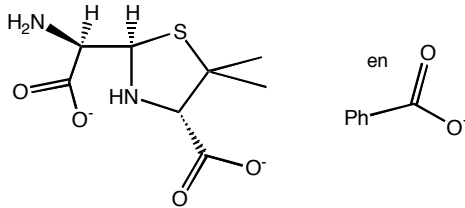


Er zijn in totaal 6 mogelijkheden.

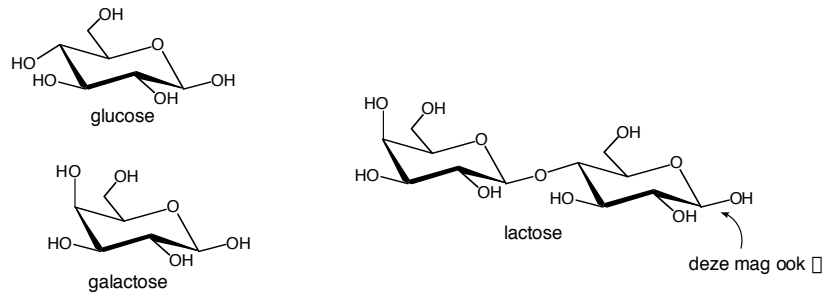
3. S
4. Trans
5. Amide, carbonzuur, thioether (of sulfide)
6. Bij pH 10, want dan is de carbonzuurgroep ($pK_a = 4$) volledig gedeproteerd en dus geladen. Verbindingen met een lading lossen beter op in water.
7. β -lactam
- 8.



9.

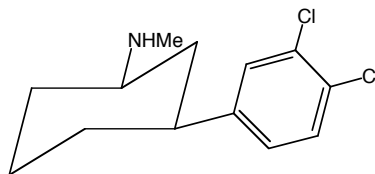


10.



11. Cis

12. De cyclohexaanring staat in de stoelvorm met beide groepen equatoriaal



13. $pK_a = 10$

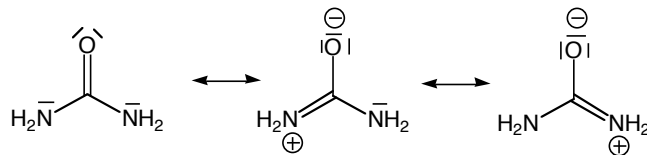
14. Binnen 1 pK_a blijven. De Cl atomen zijn electronegatief en dit kan de (losse) elektronenwolk van de benzeenring zeker polariseren maar het effect wordt snel afgezwakt door de σ -bindingen van de cyclohexaanring en zal op de aminogroep slechts een beperkte invloed hebben.

15. 4.736 (ook goed 4.391)

16. DNA is negatief geladen door de fosfodi-ester groepen met een pK_a van 2.

17. Ook door covalente bindingen: S-S bruggen

18.



19. vesicles:

Ronde bolletjes met wand bestaande uit een bilaag opgebouwd uit fosfolipiden waar van de geladen kopgroepen in contact staan met water, zowel aan de buitenkant als ook de binnenkant (zie handout HC biomoleculen). Er zit dus water binnen in.

micellen:

Ronde bolletjes bestaande uit moleculen met een polaire (meestal geladen) kopgroep en een lipofiele staart. In water gaan de lipofiele staarten bij elkaar zitten en komen de koppen aan de buitenkant te liggen (zie handout HC biomoleculen).

20. HPLC: High Performance (of: Pressure) Liquid Chromatography.

De kolom zal een chirale kolom zijn; de drager heeft een verschillende affiniteit voor de R- en S-vorm. (Zie Taak 1)

21. De S-isomeer.
22. Uit de dimensie van k (tijd^{-1}) volgt dat dit een eerste-orde proces is. De halfwaarde-tijd is dus $0,693/k = 2,31$ uur, onafhankelijk van de beginconcentratie.
23. Zie opgave 3 werkcollege 7. De K_{ass} is hier 10^9 M^{-1} .
24. De pK -waarden van 2,0 en 9,0 hebben betrekking op resp. de COOH en de NH_2 (of beter: NH_3^+) groepen. Voor uitwerking zie opgave 2 werkcollege 8.
25. Zie opgave 6 werkcollege 9.
26. Met $pH = pK + \log(\alpha/1-\alpha)$ vinden we $\alpha = 0,03$ resp. 0,76. Dus de percentages BH^+ bij pH 1,5 resp. 3,0 zijn 97% en 24%.
27. Er worden diverse getallen gegeven. Waar het om gaat is dat bij een vrije ligand concentratie van $8 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ de fractionele verzadiging gelijk is aan 0,25. Met $y = K \cdot c / (1 + K \cdot c)$ (gegeven) vinden we $K_{\text{ass}} = 4,17 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$.
28. Enzymkinetiek is dit jaar niet behandeld