

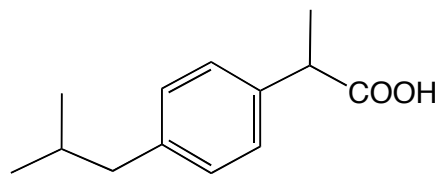
Tentamen Blok FA162: Molecuul en Interacties, donderdag 18 december 2003

Aanwijzingen:

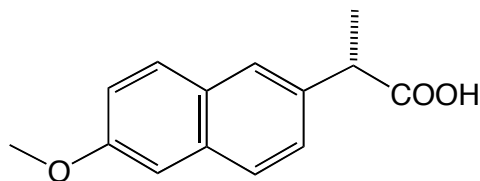
1. Schrijf je naam, voorletter(s), handtekening, studentnummer en tafelnummer op alle antwoordvellen. Leg je bewijs van inschrijving klaar rechtsboven op je tafel. Dit wordt direct na de start gecontroleerd. Op de tafel ligt verder niets anders dan het uitgereikte materiaal. Verder alleen schrijfmateriaal 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 65 punten plus 2 extra punten (bonuspunten) 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).

De structuren van de pijnstillers Ibuprofen en Naproxen staan hieronder afgebeeld zoals in het Informatorium. De volgende 5 vragen hebben hierop betrekking.



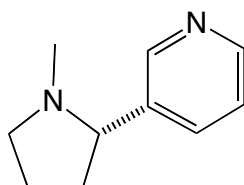
Ibuprofen



Naproxen

1. Wat is de hybridisatietoestand van de C-atomen in de benzeenring van ibuprofen? **(1pt)**
2. Welke functionele groepen herken je in Naproxen? **(2pt)**
3. Welke van de twee pijnstillers zal in de spectrofotometer absorberen bij de langste golflengte? Licht toe. **(2pt)**
4. Welke informatie heb je op basis van de afbeeldingen omtrent de stereochemie van beide verbindingen? **(2pt)**
5. In de wetenschappelijke literatuur staat te lezen dat ester en amide derivaten van beide pijnstillers zijn bestudeerd als prodrug. Wat is een prodrug? Geef een voorbeeld van een mogelijke prodrug van één van beide verbindingen. **(2pt)**

Onderstaande structuur is van nicotine. De volgende 3 vragen hebben hierop betrekking.

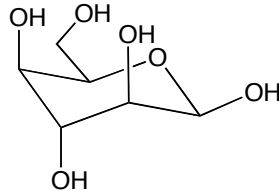


Nicotine

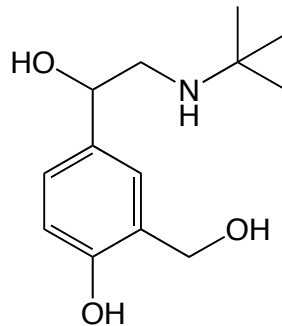
6. Als nicotine bij fysiologische pH wordt opgelost, in welke ionisatievorm zal het molecuul zich dan voornamelijk bevinden? Licht toe. **(2pt)**
7. Toon de eventuele chirale centra en geef aan wat hun configuratie is volgens de R/S nomenclatuur. **(2pt)**
8. Welke orbitalen zijn betrokken bij de binding tussen de twee ringen. **(2pt)**
9.
 - a. Een student heeft in het laboratorium een mannose derivaat gesynthetiseerd. Mannose is identiek aan glucose behalve de configuratie van koolstofatoom 2. Verder is aan het anomere koolstof van het derivaat een OCH₃ groep gebonden in de α -positie. Geef de structuur van het derivaat van de student. **(3pt)**

b. Staan de OH groepen van koolstof 2 en 3, cis of trans ten opzichte van elkaar? (2pt)

10. Onderstaand koolhydraat heeft naast de conformatie die getekend is nog een conformatie van vergelijkbare stabiliteit. Teken die andere conformatie. Waarom heeft niet één van de twee conformaties de absolute voorkeur? (3pt)



Salbutamol, een verbinding tegen aandoeningen van de luchtwegen, heeft de onderstaande structuur. De volgende 3 vragen hebben hierop betrekking.



Salbutamol

11. Welke van de 3 OH groepen is het meest zuur? Licht toe. (3pt)

12. De verbinding wordt als een zout toegediend. Geef de structuur van een mogelijk zout. (2pt)

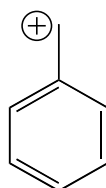
13. Een monster van Salbutamol geeft bij HPLC analyse op een chirale kolom twee pieken. Geef hiervoor een verklaring. (2pt)

14. Teken en benoem de functionele groep die verantwoordelijk is voor de negatieve ladingen in fosfolipiden. (2pt)

15. Welke secundaire structurelementen zijn er in eiwitten? (2pt)

16. Verzeppen (hydrolyseren) van een ester groep gebeurt in een sterk basische oplossing. Geef het reactiemechanisme van dit proces. (3pt)

17. Geef alle relevante resonantiestructuren van het onderstaande benzylkation. (2pt)



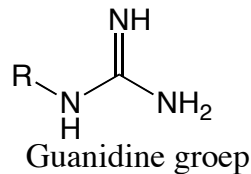
18.

Een geneesmiddel ontleedt volgens een eerste orde proces. De ontleding wordt gevolgd door het meten van de extinctie (= absorptie) van de uitgangsstof bij een golflengte waarbij het product geen extinctie vertoont. Er wordt een oplossing gemaakt van 0,1 mg van de stof in 100 ml. Er wordt gemeten in een cuvet met een weglengte van 1 cm. Na enkele uren is de extinctie 0,90. Precies twee uren later is de extinctie 0,70.

- Geef in formule de definitie van extinctie. Geef de namen en de eenheden van de symbolen in deze formule. **(1pt)**
- Leidt de formule af die het verband geeft tussen halfwaardetijd en snelheidsconstante k voor een eerste orde reactie. **(1pt)**
- Hoe groot is de snelheidsconstante van deze ontleding? **(2pt)**

19.

Insuline bestaat uit twee ketens (de A en B keten) die door twee S-S bruggen aan elkaar verbonden zijn. Er zijn dus twee eindstandige COOH en twee eindstandige aminogroepen. Daarnaast zijn er totaal in beide ketens aanwezig: 4 glutaminezuur (Glu), 2 histidine (His), 1 lysine (Lys), en 1 arginine (Arg). Glu bevat in de zijketen een COOH-groep, His de imidazool-groep, Lys een alifatische amino-groep, en Arg de guanidine-groep (zie plaatje).



- Verwacht je dat de A en B ketens gemakkelijk van elkaar te scheiden zijn? **(1pt)**
- Wat voor pK waarden hebben de groepen in de zijketens van Glu, His, Lys en Arg ongeveer? **(2pt)**
- Hoe groot is de maximale positieve lading van insuline? **(1pt)**
- Wat verstaan we onder het IEP (iso-elektrisch punt) van een eiwit? **(1pt)**
- Kun je (beargumenteerd) aangeven tussen welke waarden het IEP van insuline ligt? (Geef dit b.v. als volgt aan: het IEP ligt tussen 7 en 8) **(2pt)**

20. Wat is ongeveer het verschil tussen $\log P$ (benzeen) en $\log P$ (cyclohexaan)? **(1pt)**

21. Met welke vergelijking is de naam van Hansch verbonden? Wat is de betekenis van de symbolen in deze vergelijking? **(1pt)**

22.

Antidepressiva die behoren tot de klasse van selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI in het Engels) zijn actief door remming van de heropname van de neurotransmitter serotonine, doordat ze een binding aangaan met het serotoninetransporteur. Daardoor ontstaat in de hersenen een verhoogde concentratie aan serotonine. Fluoxetine (Prozac) behoort tot deze categorie.

- a. Voor fluoxetine is de dissociatie bindingsconstante voor het serotoninetransporteur $0,13 \text{ nM}$, gemeten bij 25°C . Hoe groot is de associatie bindingsconstante. **(1pt)**
- b. Bereken de ΔG^0 voor dit associatie-proces in kcal/mol. **(1pt)**
- c. Noem vier soorten niet-covalente interacties die verantwoordelijk kunnen zijn voor dit soort reversibele interacties (alleen noemen). **(2pt)**
- d. Schets hoe de fractionele verzadiging y van het serotoninetransporteur 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)**

23.

De $\log P$ van aniline is 0,9. Gebruik bij vraag c. een afgeronde waarde van 1,00.

- a. Teken de structuurformule van aniline. **(1pt)**
- b. Wat voor pK heeft aniline ongeveer? Schets hoe de lading van aniline 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 distributiecöefficient 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)**

Vragen voor extra punten:

24. Waarom is de afbraak van alcohol in het lichaam een nulde orde proces? **(1pt)**
25. Wat betekent de afkorting ATC? **(1pt)**

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

Formules

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

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

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

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

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

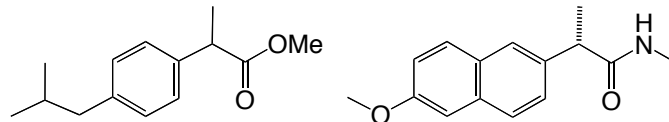
$$y = Kc / (1 + Kc)$$

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

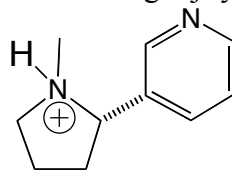
fragment	alifatisch	aromatisch	fragment	alifatisch	aromatisch
H	0,193	0,193	NO ₂	-0,939	-0,078
F	-0,462	0,399	CH ₃	0,702	0,702
Cl	0,061	0,922	CH ₂	0,530	0,530
Br	0,270	1,131	CH	0,235	0,235
I	0,587	1,448	C	0,15	0,15
OH	-1,491	-0,343	C ₆ H ₅	1,886	1,886
COOH	-0,954	-0,093	NH	-1,90	

Tentamen Blok FA162: Molecuul en Interacties, donderdag 18 december 2003 (UITWERKING)

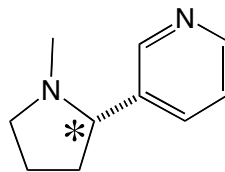
1. sp^2
2. carbonzuur, ether
3. Naproxen door het grotere aantal geconjugeerde dubbele bindingen.
4. Beide pijnstillers zijn chiraal. Van naproxen staat de S-enantiomeer afgebeeld, terwijl van Ibuprofen de configuratie niet gespecificeerd is (omdat het bijvoorbeeld als racemisch mengsel wordt toegediend).
5. Een prodrug is een geïnactiveerd geneesmiddel dat onder fysiologische omstandigheden wordt omgezet in het actieve geneesmiddel.
twee mogelijke voorbeelden:



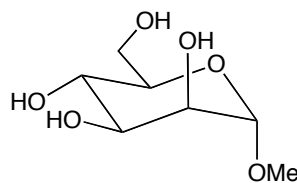
6. Er zijn twee basische stikstoffen aanwezig in het molecuul. De stikstof in de pyridinering heeft een pK_a (van de geprotoneerde vorm) van ca. 5 en zal bij fysiologische pH (ca. 7.4) dus geen proton bevatten. De tertiaire amine stikstof heeft een pK_a (van de geprotoneerde vorm) van ca. 10, en zal dus wel geprotoneerd zijn bij fysiologische pH. Ionisatievorm aanwezig bij fysiologische pH:



7. Er is één chiraal centrum aanwezig dat is aangeduid met de *. Het heeft de S-configuratie

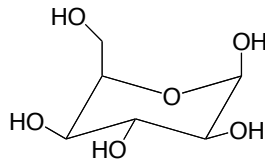


8. sp^3 en sp^2
9. a.



- b. cis

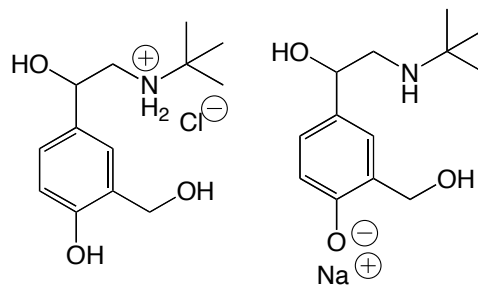
10.



Getekend is de andere stoelvorm. Nu zijn alle equatoriale groepen axiaal en andersom. Beide conformaties hebben zowel equatoriale groepen als ook axiale groepen, wat elkaar wat stabiliteit betreft in evenwicht houdt (3 axiale OH's versus 1 axiale OH + een axiale CH₂OH groep).

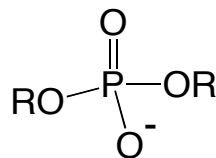
11. De fenolische (onderste) OH, aangezien het vrije electronenpaar op de geconjugeerde base ervan gedelocaliseerd is over de benzeenring waar deze aan vast zit. Hierdoor is dit electronepaar minder goed in staat een proton op te nemen of vast te houden.

12. Twee mogelijke zouten:



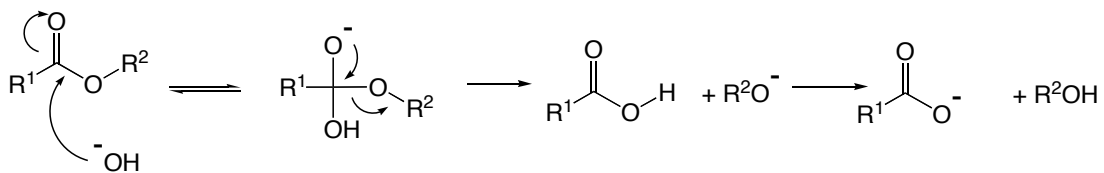
13. De verbinding is chiraal en beide enantiomeren zijn zichtbaar aanwezig waardoor de twee pieken ontstaan. Een chirale HPLC kolom kan enantiomeren scheiden.

14. Fosfodi-ester

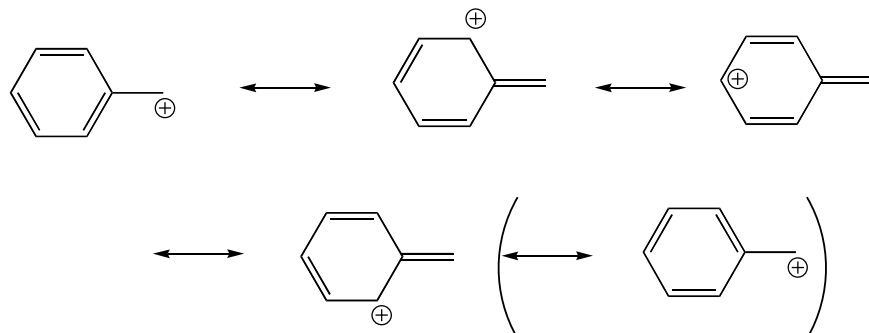


15. α -helix en β -sheet

16.



17.



18.

- a. Zie HC biomoleculen en opg.6 WC 10 en 11. Gebruikelijk is $E = \text{Abs} = \epsilon c l$ in eenheden zoals aangegeven.
- b. Afleiding is gegeven in HC 7. Zie dia 23.
- c. Bij deze reactie kan door uitzetten van $\ln E$ tegen t de k bepaald worden. Er zijn maar twee punten gegeven. Die kun je uitzetten en dan rc bepalen. Het kan handiger als volgt: $\ln c_1 = \ln c_0 - kt_1$ en $\ln c_2 = \ln c_0 - kt_2$ of $\ln (c_2/c_1) = -k(t_2 - t_1)$. Dan volgt $k = 0.126 \text{ uur}^{-1}$.

19.

- a. De ketens zijn niet gemakkelijk te scheiden omdat ze verbonden zijn met covalente S-S bruggen.
- b. Zie syl 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 Glu, His, Lys en Arg zijn resp. $\epsilon 4$, $\epsilon 6$, $\epsilon 10$ en $\epsilon 12$.
- c. De maximale positieve lading van insuline is gelijk aan het aantal His, Lys, Arg plus twee terminale aminogroepen, totaal $6+$. Let op: een getal zonder motivatie wordt niet goedgekeurd.
- d. Het IEP van een eiwit is de pH waarbij de netto lading van een eiwit gelijk is aan nul.
- e. De redenering als in WC 8 opg.5 kan ook hier gevolgd worden. Er zijn 6 COOH groepen (4 Glu plus 2 terminale COOH). Bij pH 6 is $\epsilon(\text{COOH}) \epsilon 1$ en $\epsilon(\text{His}) \epsilon 0,5$. Die betekent dat de lading dan $\epsilon 6 - 6 - 1 = -1$ is. We moeten dus bij lagere pH kijken. Bij pH 5 is $\epsilon(\text{COOH}) \epsilon 0,9$ en $\epsilon(\text{His}) \epsilon 0,1$. De lading is dan $\epsilon 6 - 5,4 - 0,2 = + 0,3$. Het IEP ligt dus ergens tussen pH 5 en 6. Bij andere keuzen van pK waarden of bij foutieve keuze van parameters kan er iets anders uit komen. Daar is rekening mee gehouden.

20. Het verschil in $\log P$ tussen benzeen en het verzadigde analogon cyclohexaan kan op verschillende manieren geschat worden.

- Het verschil in $\log P$ is gelijk aan 6 maal de fragmentconstante voor H, dus $6f(\text{H}) = 1,16$
- $\log P(\text{benzeen}) = f(\text{C}_6\text{H}_5) + f(\text{H}) = 1,886 + 0,193 = 2,08$
 $\log P(\text{cyclohexaan}) = 6f(\text{CH}_2) = 6 \times 0,530 = 3,18$
Het verschil is dan 1,10.

Andere wegen zijn mogelijk, maar altijd is het verzadigde analogon lipofieler.

21. Zie Syllabus p.61.

22.

- a. $K_{\text{associatie}} = 1/K_{\text{dissociatie}} = 7,69 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$

b. $\Delta G^0 = -RT \ln K = -13,5 \text{ kcalmol}^{-1}$.

c. Zie syllabus p.57-58

d. Zie WC 7 opg.3.

23.

a. Zie syllabus p.54

b. pK zie syllabus p. 51. De lading verloopt volgens $z = 1 - \alpha$. Zie hiervoor WC 8 opg 2 en 3 voor vergelijkbare problemen.

c. Zie WC 9 opg.6 voor dezelfde vraag .

24.

De afbraak van alcohol in het lichaam verloopt enzymatisch. Enzymreacties verlopen niet volgens nulde orde. Alleen wanneer het substraat in hoge concentratie aanwezig is (en dat is hier het geval) gaat de orde van een enzymreactie over naar nulde orde.

25.

ATC staat voor Anatomisch Chemisch Therapeutisch (zie: Het geneesmiddel)