

Sveučilište J. J. Strossmayera  
Odjel za kemiju  
Preddiplomski studij kemije

Petra Penić

## **Mehanizmi kemijskih reakcija**

Završni rad

Mentorica: Doc. dr. sc. Martina Medvidović- Kosanović

Osijek, 2018.

## SAŽETAK

Mehanizam reakcije predstavlja slijed događaja na molekularnoj ili atomskoj razini koji zajedno čine ukupnu pretvorbu. Svaki od osnovnih događaja se zove elementarna pretvorba ili proces. Cilj proučavanja kinetike kemijskih reakcija je određivanje mehanizama kojim se one odvijaju. Poznavanje mehanizma omogućuje razumijevanje faktora koji utječu na reakciju i omogućava predviđanje ponašanja sličnih reakcijskih sustava. Mehanizam reakcije ne određuje se eksperimentalno, nego se pretpostavlja na temelju prethodnih iskustava, a eksperimentalno se traže potvrde koje ga podupiru. Od jednostavnijih mehanizama najvažniji su mehanizmi reverzibilnih ili povratnih reakcija, mehanizam s predravnotežom, mehanizam uzastopnih reakcija te mehanizam usporednih reakcija. Poznavanje mehanizma reakcije pomaže u liječenju bolesti, proizvodnji lijekova te stvaranju novih proizvoda.

**ključne riječi:** mehanizam reakcije, kinetika reakcije, zakon brzine reakcije, koncentracija reaktanta

## ABSTRACT

The mechanism of reaction is a sequence of events at a molecular or atomic level that make together the total conversion. Each of the basic events is called elemental conversion or process. The objective of studying the kinetics of chemical reactions is to determine the mechanisms by which they take place. Knowledge of metabolism enables understanding of factors that influence the reaction and allows predicting behaviors of similar reaction systems. The reaction mechanism is not determined experimentally, but assumed on the basis of previous experience and experimentally seeking confirmation that supports it. In simpler mechanisms, the most important are mechanisms of reversible or reactive reactions, the mechanism of the equilibrium, the mechanism of consecutive reactions and the mechanism of parallel reactions. Knowing the mechanism of the reaction helps in the treatment of diseases, the production of drugs and the creation of new products.

**key words:** reaction mechanism, reaction kinetics, rate of reaction, reactant concentration

## SADRŽAJ:

1.UVOD.....	1
2.MEHANIZMI KEMIJSKIH REAKCIJA.....	3
2.1.Mehanizam reverzibilne ili povratne reakcije	
2.2. Mehanizam s predravnotežom	
2.3. Mehanizam usporednih ili paralelnih reakcija	
2.4. Mehanizam uzastopnih ili konsektivnih reakcija	
3.SLOŽENI MEHANIZMI KEMIJSKIH REAKCIJA.....	12
4. MEHANIZAM ENZIMSKE KATALIZE.....	15
4.1. Kompleks enzim-supstrat	
4.2. Model Michaelis-Menten	
4.3. Vrijednosti $K_M$ i $v_{max}$	
4.4. Inhibicija enzimske reakcije	
5. PRIMJENA I PRIMJERI.....	20
5.1. Suicidalni inhibitori	
6.ZAKLJUČAK .....	22
7. POPIS I ZNAČENJE OZNAKA.....	23
8. LITERATURA.....	24

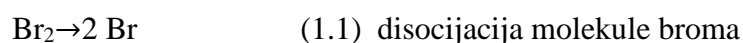
## 1. UVOD

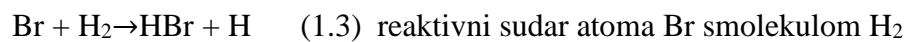
Kemijska je kinetika područje fizikalne kemije, a bavi se proučavanjem brzina kemijskih reakcija i mehanizama kojima se te reakcije odvijaju. Brzina reakcije opisuje napredovanje kemijske reakcije s vremenom, a mehanizam reakcije predstavlja slijed događaja na molekularnoj razini kojima reaktanti prelaze u produkte reakcije.

Poznavanje brzina reakcija od velike je praktične važnosti. Često je potrebno znati koliko dugo se u danim uvjetima neki proces odvija i kako na njegovo trajanje možemo utjecati. S teorijskog je pak stanovišta zanimljivo upoznati procese i sve pojedine korake koji od molekula reaktanata vode do molekula produkata. Kao što je poznavanje strukture molekula bitno za razumijevanje svojstava tvari, tako je poznavanje mehanizma reakcija bitno za shvaćanje samih kemijskih promjena [1]. Pritom želimo saznati zašto se neka reakcija zbiva određenom brzinom ili određenim slijedom događaja, što bi nam omogućilo pouzdano predviđanje ponašanja reaktanata. U protivnom, bez tog razumijevanja, morali bismo eksperimentalno proučavati sve moguće reakcije i svima odrediti mehanizme što bi uskoro otupilo entuzijazam i najpredanijem eksperimentatoru.

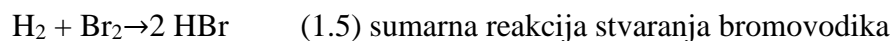
Kemijske reakcije su dosta složene, a to se odnosi i na samu pretvorbu. Kemijske reakcije ne možemo tako lagano pratiti kao nuklearne reakcije, jer nema brojača za reaktivne sudare među molekulama ili njihove promjene kao što ima za radioaktivne raspade. Zato se pri praćenju napredovanja kemijske reakcije mjere promjene količina reaktanata ili produkata. Pri poznatoj i stalnoj stehiometriji dovoljno je pratiti samo jednog sudionika reakcije jer se za sve ostale promjene mogu izračunati. Osim toga kemijske reakcije prikazane na papiru jednostavnom jednadžbom  $R \rightarrow P$  ne odvijaju se nužno na tako jednostavan način. Takva promjena može biti rezultat niza događaja na molekularnoj razini. Ti događaji na molekularnoj razini zovu se elementarni procesi, a niz elementarnih procesa koji zajednički daju produkte reakcije čine mehanizam reakcije.

Makroskopski opažena kemijska reakcija rezultat je mnoštva događaja na molekularnoj razini. Najjednostavniji takvi događaji su elementarni procesi koji opisuju energijske ili reakcijske promjene pojedinih atoma ili molekula u reakcijskim sustavima [2].





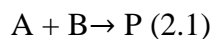
Procesi (1.1) i (1.2) ovdje zajedno opisuju kemijsku ravnotežu, a (1.3) i (1.4) lančanu reakciju koja sumarno opisuje reakciju stvaranja bromovodika iz elementarnih plinova (1.5)



Cilj proučavanja kinetike kemijskih reakcija je upravo određivanje mehanizama kojima se one odvijaju. Njegovo poznavanje omogućuje razumijevanje faktora koji utječu na reakciju i omogućava predviđanje ponašanja sličnih reakcijskih sustava. Mehanizam reakcije ne određuje se eksperimentalno, nego se pretpostavlja na temelju prethodnih iskustava, a eksperimentalno se traže potvrde koje ga podupiru. Na primjer, u gore navedenom mehanizmu dokaz prisutnosti slobodnih radikala Br i H podupire mehanizam. Ako se odstranjivanjem takvih radikala pogodnim hvatačem (engl. *scavenger*) reakcija zaustavi, to je dodatna indikacija da su ti radikali važni u mehanizmu reakcije.

## 2. MEHANIZMI KEMIJSKIH REAKCIJA

Mehanizam reakcije predstavlja slijed događaja na molekularnoj ili atomskoj razini koji zajedno čine ukupnu pretvorbu [1]. Svaki od osnovnih događaja se zove elementarna pretvorba ili proces. Tako sudar molekula A i B daje produkt P što je prikazano jednačinom 2.1.



Broj molekula reaktanata koje sudjeluju u elementarnom procesu tj. koje se sudaraju zove se molekularnost elementarnog procesa ili elementarne reakcije. U elementarnom procesu mogu sudjelovati 1, 2 ili 3 molekule i odgovarajući se procesi tada zovu uni-, bi- ili trimolekularni procesi odnosno reakcije [3]. Molekularnost reakcije može se poistovjetiti s redom reakcije samo u elementarnom procesu. Niz elementarnih procesa koji svojim slijedom dovode do makroskopski zapažene kemijske reakcije čine njezin mehanizam.

Cilj proučavanja kinetike kemijskih reakcija je upravo određivanje mehanizama kojim se one odvijaju. Njegovo poznavanje omogućava razumijevanje faktora koji utječu na reakciju i omogućava predviđanje ponašanja sličnih reakcijskih sustava. Mehanizam reakcije ne određuje se eksperimentalno, nego se pretpostavlja na temelju prethodnih iskustava, a eksperimentalno se traže potvrde koje ga podupiru.

Zakon brzine je usko povezan sa samim mehanizmom reakcije, te će u nastavku biti izvedeni zakoni brzina za nekoliko vrsta reakcijskih mehanizama.

### 2.1. Mehanizam reverzibilne ili povratne reakcije

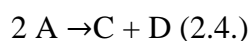
Reverzibilna ili povratna reakcija



sastoji se u biti od dvije elementarne reakcije. Jedna teče s lijeva na desno i zvat ćemo je unaprijedna ili desnosmjerna reakcija, a druga, suprotna reakcija, teče s desna na lijevo i zvat ćemo je unazadna ili lijevosmjerna reakcija. Prema zakonu o djelovanju masa, koji vrijedi samo za elementarne procese, brzina unaprijedne reakcije proporcionalna je koncentracijama molekula reaktanata [2]:

$$v_1 = k_1 c_A c_B \quad (2.3)$$

Kada bi reakcija bila



Brzina u desno bila bi proporcionalna kvadratu koncentracije reaktanta

$$v_1 = k_1 c_A^2 \quad (2.5)$$

što se dobiva uvrštavanjem A za B u jednadžbu (2.3). Za unazadnu reakciju možemo pisati

$$v_{-1} = k_{-1} c_C c_D \quad (2.6)$$

Ravnoteža je stanje kada su brzine tih dviju reakcija izjednačene

$$v_1 = v_{-1} \quad (2.7)$$

odnosno

$$k_1 c_A c_B = k_{-1} c_C c_D \quad (2.8)$$

Makroskopski se tada ništa ne mijenja. Za koncentracijsku konstantu ravnoteže reakcije (2.2)

$$K_C = \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad (2.9)$$

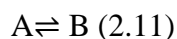
onda prema (2.9) slijedi

$$K_C = k_1 / k_{-1} \quad (2.10)$$

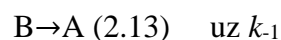
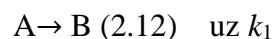
Koncentracijska konstanta ravnoteže jednaka je dakle omjeru koeficijenata brzina reakcija u dva suprotna smjera. Ako znamo koeficijent brzine reakcije u jednom smjeru i konstantu ravnoteže, možemo odrediti i koeficijent brzine reakcije u suprotnom smjeru.

Treba napomenuti da taj izvod vrijedi samo za jednostavne tj. elementarne procese, a ne za složene reakcije u više stupnjeva.

Ako imam reverzibilnu reakciju



ona se može rastaviti na dva elementarna procesa (2.12. i 2.13)



Moramo doći do ovisnosti produkta odnosno reaktanta o vremenu. Koncentracije produkta B na početku reakcije te u nekom trenutku  $t$  dane su jednadžbama (2.14 i 2.15)

$$c_{B,0} = 0 \quad (2.14)$$

Uvjet očuvanja množina molekula iskazan stehiometrijskom jednadžbom uz pretpostavku da u početku nije bilo produkta B daje nam za koncentraciju produkta

$$c_{B,t} = c_{A,0} - c_{A,t} \quad (2.15)$$

U stanju ravnoteže vrijedi

$$-\frac{dc_A}{dt} = \frac{dc_B}{dt} \quad (2.16)$$



Daljnijm rješavanjem jednačbe (2.16) dobiva se

$$k_1 c_A = k_{-1} c_B \quad (2.17)$$

$$k_1 c_A = k_{-1} (c_{A,0} - c_A) \quad (2.18)$$

Naposljetku dobivamo diferencijalnu jednačbu (2.19)

$$-\frac{dc_A}{dt} = c_A(k_1 + k_{-1}) - k_{-1}c_{A,0} \quad (2.19)$$

U kinetičkim i ravnotežnim problemima koristimo bilancu mase te se  $c_{A,0}$  može zapisati kao zbro koncentracija  $c_A$  i  $c_B$  u vremenu  $t$ :

$$c_{A,0} = c_A + c_B \quad (2.20)$$

Diferencijalna jednačba (2.19) može se integrirati

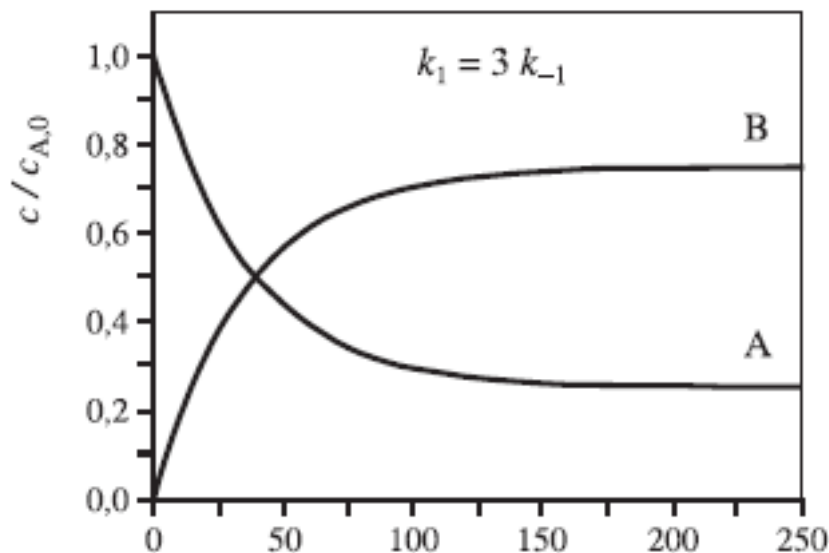
$$\ln\{(k_1 + k_{-1})c_A - k_{-1}c_{A,0}\} = -(k_1 + k_{-1})t + C \quad (2.21)$$

Početni uvjeti ( $t = 0$ ,  $c_A = c_{A,0}$ ) definiraju konstantu integriranja tako da se za ovisnost koncentracije reaktanta A o vremenu dobiva jednačba (2.22).

$$c_A = \frac{k_1 e^{-(k_1 + k_{-1})t} + k_{-1}}{k_1 + k_{-1}} c_{A,0} \quad (2.22)$$

Prema jednačbi (2.15) za produkt B vrijedi (2.23)

$$c_B = \frac{k_1 c_{A,0}}{k_1 + k_{-1}} [1 - e^{-(k_1 + k_{-1})t}] \quad (2.23)$$

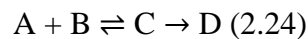


Slika 2.1: Ovisnost koncentracija reaktanta A i produkta B za povratnu reakciju [1].

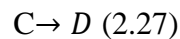
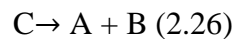
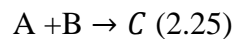
Grafički su te ovisnosti za slučaj  $k_1 = 3k_{-1}$  prikazane na slici (2.1). Same vremenske ovisnosti logaritama koncentracija za reaktant i za produkt daju pravce s jednakim nagibima određenim zbrojem koeficijenata brzina obiju elementarnih reakcija.

## 2.2. Mehanizam s predravnotežom

Pojam predravnoteže rabi se za reakcijske mehanizme u kojima je početni korak ravnotežan, reakcija kojom nastaje jedan međuprodukt ili nestabilni kompleks koji se može raspasti natrag na reaktante ili dalje u produkte. Takav mehanizam obično se kratko prikazuje kemijskom jednadžbom (2.24):



Navedeni mehanizam uključuje tri različita elementarna procesa (2.25-2.27)



Procesi (2.25 i 2.26) predstavljaju kemijsku ravnotežu koja prethodi nastajanju produkata i takav se mehanizam zato zove predravnoteža.

Za brzinu promjene koncentracije međuprodukta C možemo pisati

$$\frac{dc_C}{dt} = k_1 c_A c_B - k_{-1} c_C - k_2 c_C \quad (2.28)$$

Uz pretpostavku ustaljenog stanja koncentracija međuprodukta ne mijenja se s vremenom,  $dc_C/dt = 0$ , tako da se iz relacije (2.28) može izračunati njegova koncentracija.

$$c_C = (k_1 / (k_{-1} + k_2)) c_A c_B \quad (2.29)$$

Budući da je brzina nastajanja konačnog produkta prema (2.27)

$$\frac{dc_D}{dt} = k_2 c_C \quad (2.30)$$

uvršćavanjem izraza (2.29) dobiva se izraz za brzinu nastajanja D

$$\frac{dc_D}{dt} = [(k_1 k_2) / (k_{-1} + k_2)] c_A c_B \quad (2.31)$$

Taj nam izraz pokazuje da možemo razlikovati dva krajnja slučaja za raspad međuprodukta C. Kada se bitno brže raspada natrag na reaktante A i B nego što tvori produkt D tj. kada je  $k_{-1} \gg k_2$  brzina nastajanja produkta biti će definirana relacijom (2.32):

$$\frac{dc_D}{dt} = [(k_1 k_2) / (k_{-1})] c_A c_B = K_{C,1} k_2 c_A c_B \quad (2.32)$$

gdje je  $K_{C,1}$  konstanta ravnoteže za reakciju predravnoteže. Spori stupanj u nastajanju produkta D je reakcija (2.27) i do jednakog rezultata došlo bi se uz pretpostavku da je koncentracija međuprodukta C ravnotežna vrijednost određena konstantom predravnoteže (2.33) i njenim uvrštavanjem u jednadžbu (2.30).

$$K_{C,1} = c_C / c_A c_B \quad (2.33)$$

Drugi krajnji slučaj imamo kada je spori stupanj reakcije nastajanje međuprodukta C, tj. kada je  $k_2 \gg k_{-1}$ . Tada iz relacije (2.31) slijedi:

$$\frac{dc_D}{dt} = k_1 c_A c_B \quad (2.34)$$

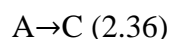
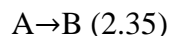
i opet je vidljivo opće pravilo kako najsporiji stupanj u reakcijskom mehanizmu određuje ukupnu brzinu reakcije.

### 2.3. Mehanizam usporednih ili paralelnih reakcija

Usporedne ili paralelne reakcije prikazuju se obično jednostavnom shemom



što znači da se mehanizam sastoji od dva elementarna procesa[4]



Za te procese vrijedi

$$\frac{-dc_A}{dt} = k_1 c_A \quad (2.37)$$

$$\frac{dc_A}{dt} = k_2 c_A \quad (2.38)$$

tako da je za ukupnu brzinu trošenja reaktanta A moguće pisati

$$\frac{-dc_A}{dt} = (k_1 + k_2) c_A \quad (2.39)$$

Ta jednadžba odgovara kinetici prvog reda s koeficijentom brzine

$$k = k_1 + k_2 \quad (2.40)$$

koji se može odrediti analizom podataka  $c_A(t)$ . Za određivanje pojedinih koeficijenata  $k_1$  i  $k_2$  potrebne su dodatne informacije. Najjednostavnije je odrediti omjer koncentracija produkata  $c_B/c_C$  koji u svakom trenutku, pa tako i na kraju reakcije ( $t = \infty$ ) kada se najpouzdanije određuje, mora biti jednak omjeru koeficijenata  $k_1/k_2$

$$c_{B, \infty}/c_{C, \infty} = k_1/k_2 \quad (2.41)$$

Zajedno s jednadžbom (2.41) dobiva se:

$$k_1 = [c_{B, \infty} / (c_{B, \infty} + c_{C, \infty})] k \quad (2.42)$$

$$k_2 = [c_{C, \infty} / (c_{B, \infty} + c_{C, \infty})] k \quad (2.43)$$

Valja napomenuti da koncentracije B i C moraju biti izmjerene za jednako reakcijsko vrijeme koje ne mora nužno biti beskonačno odnosno jako veliko. Integrirani oblik koncentracije reaktanta kao funkcije vremena dobiva se integriranjem jednadžbe (2.39). Integrira se u vremenskom intervalu od  $t=0$  do  $t$ , te u području koncentracija  $c_{A,0}$  do  $c_{A,t}$ . Dobiva se relacija (2.44):

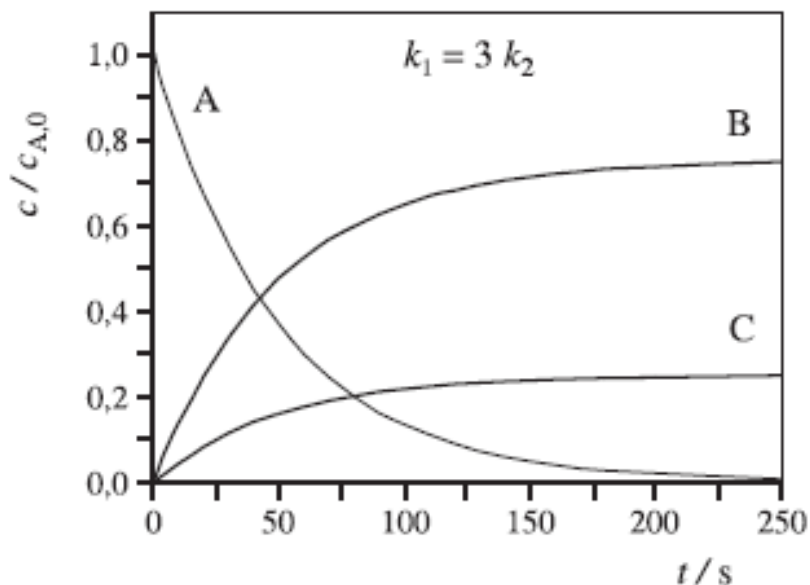
$$c_A = c_{A,0} e^{-(k_1+k_2)t} \quad (2.44)$$

gdje je  $c_{A,0}$  početna koncentracija reaktanta. Za produkte B i C uz pretpostavku da je  $c_{B,0} = c_{C,0} = 0$  dobiva se

$$c_B = \frac{k_1 c_{A,0}}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1+k_2)t}) \quad (2.45)$$

$$c_C = \frac{k_2 c_{A,0}}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1+k_2)t}) \quad (2.46)$$

Vidljivo je da je sama vremenska ovisnost jednaka u sva tri slučaja. To znači da analiziranjem podataka o koncentracijama kao funkcijama vremena uvijek dobivamo sumarni koeficijent brzine reakcije bez obzira da li smo pratili produkt B ili C ili pak sam reaktant A. Brzine trošenja A i brzine nastajanja B i C ovise samo o koncentraciji A pa se tako i jednako mijenjaju s promjenom koncentracije A. Grafički su vremenske ovisnosti koncentracija za slučaj  $k_1 = 3 k_2$  prikazane na slici 2.2.



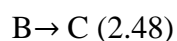
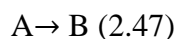
Slika 2.2: Ovisnost koncentracija reaktanta A te produkata B i C o vremenu za usporedne reakcije [1].

#### 2.4. Mehanizam uzastopne ili konsektivne reakcije

Uzastopne ili konsektivne reakcije obično se prikazuju shemom



što govori da se mehanizam sastoji od dva elementarna procesa



Koncentracija reaktanta A neprestano će se smanjivati od početne vrijednosti  $c_{A,0}$ . Produkt procesa (2.47) je reaktant u procesu (2.48). Ako ga u početku nije bilo,  $c_{B,0} = 0$ , on će prvo nastajati procesom (2.47) a potom se trošiti procesom (2.48). Brzina nastajanja B će se smanjivati kako pada koncentracija A, a brzina njegova trošenja će rasti s porastom njegove koncentracije. Koncentracija konačnog produkta C, koji nastaje procesom (2.48), će se nakon zadržke, dok dovoljno ne poraste koncentracija B, postepeno povećavati.

Brzina prvog procesa je

$$\frac{-dc_A}{dt} = k_1 c_A \quad (2.49)$$

a odgovarajuća vremenska ovisnost koncentracije dana je jednačbom za prvi red (2.50):

$$c_A = c_{A,0} e^{-(k_1 t)} \quad (2.50)$$

Brzina promjene koncentracije B bit će dana zbrojem dvaju članova, jednog za proces (2.47) a drugog za proces (2.48).

$$\frac{dc_B}{dt} = k_3 c_A - k_4 c_B \quad (2.51)$$

Uvrštavanjem izraza (2.51) za  $c_A$  dobiva se linearna diferencijalna jednačba prvog reda čije je rješenje

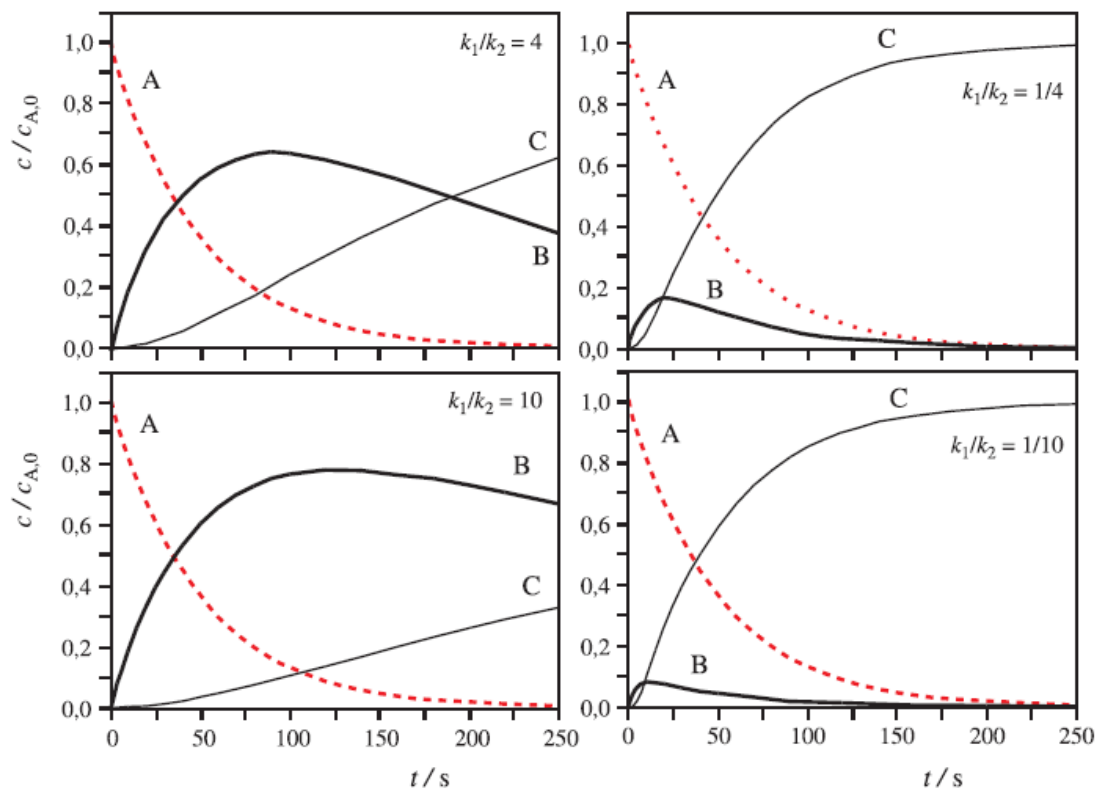
$$c_B = \frac{k_1 c_{A,0}}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad (2.52)$$

Vremensku ovisnost koncentracije konačnog produkta C moguće je izvesti iz uvjeta očuvanja množina pa tako uz stalni volumen i koncentraciju  $c_A + c_B + c_C = c_{A,0}$  odnosno

$c_C = c_{A,0} - c_A - c_B$ , čime se dobiva izraz

$$c_C = c_{A,0} \left[ 1 + \frac{1}{k_1 - k_2} (k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}) \right] \quad (2.53)$$

Grafički su ovisnosti koncentracija A, B i C o vremenu za četiri omjera  $k_2/k_1$  prikazane na slici 2.3. Lijevi graf za male omjere  $k_2/k_1$  pokazuje kako koncentracija C počinje rasti tek kada se koncentracija B digne dovoljno visoko. Za velike omjere  $k_2/k_1$  na grafovima desno ta je zadržka sve manje uočljiva. Uz to se jasno vidi da porastom omjera  $k_2/k_1$  koncentracija B nikad ne dostiže visoke vrijednosti. Možemo zaključiti da će pri 100 ili više puta bržim reakcijama međuprodukta B (2.48) njegova koncentracija biti stalno vrlo niska ali zato i gotovo konstantna. U takvim uvjetima dobro vrijedi pretpostavka o ustaljenom stanju.[1]. Pri izvodima zakona brzine reakcija na temelju pretpostavljenih mehanizama često se pojavljuju međuprodukti koji nastaju u jednim elementarnim procesima a troše se u drugim. To su vrlo često radikali ili vrlo reaktivne vrste, koje odmah po nastanku vrlo brzo nestaju i zato im je koncentracija uvijek vrlo niska. Kada se troše jednakom brzinom kojom nastaju, koncentracija im je konstantna. Takvo stanje, koje traje izvjesno vrijeme, zove se ustaljeno stanje. Za razliku od ravnoteže, ustaljeno stanje ograničenog je trajanja. U izvodu kinetičkih zakona to je međutim vrlo česta pretpostavka koja omogućava predviđanje brzina reakcija složenijih mehanizama. Primjer uzastopnih reakcija su i radioaktivni raspadi u prirodnim nizovima.



Slika 2.3: Ovisnosti koncentracija reaktanta A, međuprodukta B te konačnog produkata C o vremenu za različite omjere  $k_1/k_2$  [1].

### 3. SLOŽENI MEHANIZMI KEMIJSKIH REAKCIJA

Nekad i vrlo jednostavni mehanizmi dovode do diferencijalnih jednažbi koje nije jednostavno riješiti. Kada je broj elementarnih procesa u mehanizmu veći, analitičko rješavanje sustava jednažbi brzo postaje nemoguće. Tada se pribjegava bitno jednostavnijem numeričkom rješavanju problema što u doba sve dostupnijih računala vrlo brzo dovodi do cilja, tj. do simulirane vremenske ovisnosti koncentracija pojedinih kemijskih vrsta koje se mogu usporediti s eksperimentalnim podacima [2].

Zakone brzina u diferencijalnom obliku uvijek je jednostavno napisati, čak i za složene mehanizme. Ti zakoni daju promjenu koncentracije pojedinih vrsta,  $\Delta c$ , u malom vremenskom intervalu,  $\Delta t$ , ako su nam poznate konstante brzina i koncentracije reaktanata na početku vremenskog intervala, kao npr.

$$\Delta c_B = v_B k c_B \Delta t \quad (3.1)$$

Promjena koncentracije se pribraja koncentraciji dotične vrste na početku vremenskog intervala i time se dobiva koncentracija na kraju intervala

$$c(t + \Delta t) = c(t) + \Delta c \quad (3.2)$$

a ta se može upotrijebiti kao početna za sljedeći vremenski interval. Postupak se ponavlja dovoljan broj puta da se dobije cijela ovisnost koncentracije o vremenu.

Zbog objašnjenja takav numerički postupak biti će primijenjen na konsektivne reakcije



koje su razmatrane i čiji su rezultati prikazani u prethodnom poglavlju.

Za promjenu koncentracije A prema (2.49) vrijedi

$$\Delta c_A = -k_1 c_A \Delta t \quad (3.3)$$

za B prema (2.51)

$$\Delta c_B = k_1 c_A \Delta t - k_2 c_B \Delta t \quad (3.4)$$

dok za C vrijedi

$$\Delta c_C = k_2 c_B \Delta t \quad (3.5)$$

Zadamo li početne uvjete kao brožane vrijednosti u proizvoljnim jedinicama  $\{c_{A,0}\} = 1$ ,  $\{c_{B,0}\} = \{c_{C,0}\} = 0$  pomoću tih izraza možemo prema (4.2) izračunati sve koncentracije nakon vremena  $\{\Delta t\}$  uvrštavanjem procjena konstanti  $k_1$  i  $k_2$ . Ovdje treba napomenuti da se u računalima radi samo s brožanim vrijednostima i zato postavljanje uvjeta  $\{c_{A,0}\} = 1$  zapravo znači da smo početnu koncentraciju reaktanta A izabrali kao jedinicu.



Ostale koncentracije su tada iskazane također tim jedinicama. Jednoznačnije bi prema tome bilo umjesto brojčanih vrijednosti koncentracija pisati omjere  $c_{A,0}/c_{A,0}$ ,  $c_{B,0}/c_{A,0}$ , odnosno  $c_{C,0}/c_{A,0}$  no time se znatno gubi na preglednosti [2].

Provedbom prije navedenog postupka dobivene su vrijednosti koncentracija na kraju prvog odnosno početku drugog vremenskog intervala  $\Delta t$  [2]:

$$c_{A,1} = c_{A,0} - k_1 c_{A,0} \Delta t \quad (3.6)$$

$$c_{B,1} = c_{B,0} + (k_1 c_{A,0} - k_2 c_{B,0}) \Delta t \quad (3.7)$$

$$c_{C,1} = c_{C,0} + k_2 c_{B,0} \Delta t \quad (3.8)$$

Nastavljanjem postupka dobiven je sljedeći skup vrijednosti

$$c_{A,2} = c_{A,1} - k_1 c_{A,1} \Delta t \quad (3.9)$$

$$c_{B,2} = c_{B,1} + (k_1 c_{A,1} - k_2 c_{B,1}) \Delta t \quad (3.10)$$

$$c_{C,2} = c_{C,1} + k_2 c_{B,1} \Delta t \quad (3.11)$$

i općenito nakon  $n$ -tog vremenskog intervala

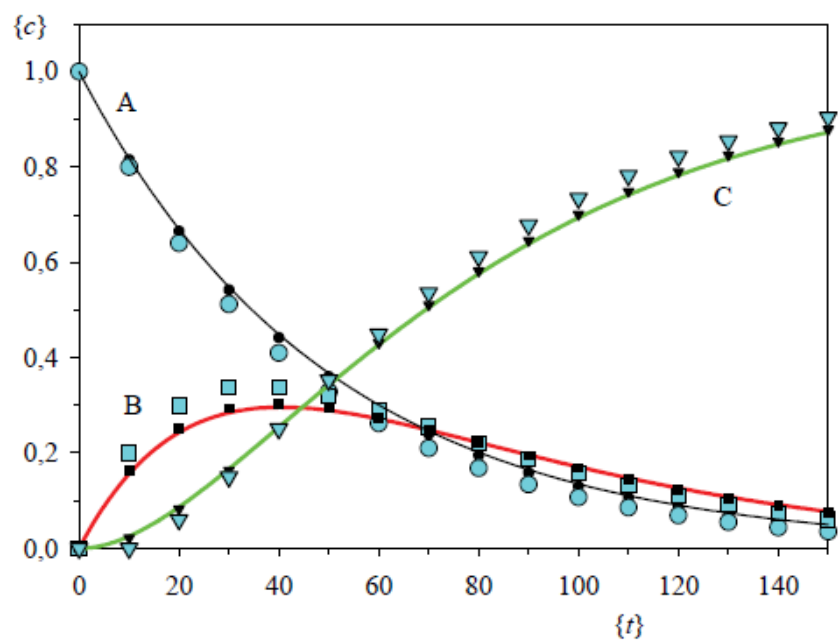
$$c_{A,n} = c_{A,n-1} - k_1 c_{A,n-1} \Delta t \quad (3.12)$$

$$c_{B,n} = c_{B,n-1} + (k_1 c_{A,n-1} - k_2 c_{B,n-1}) \Delta t \quad (3.13)$$

$$c_{C,n} = c_{C,n-1} + k_2 c_{B,n-1} \Delta t \quad (3.14)$$

Slaganje s točnim rješenjem bit će to bolje što je vremenski interval  $\Delta t$  manji. Na slici 3.1 su tako prikazani rezultati numeričkog računa za dva vremenska intervala (točke) u usporedbi s analitičkim rješenjem (krivulje) za mehanizam  $A \rightarrow B \rightarrow C$ . Očito je da točke za pet puta manji interval leže bitno bliže krivulji. Za još kraće intervale približit će se po volji blizu točnom rješenju.

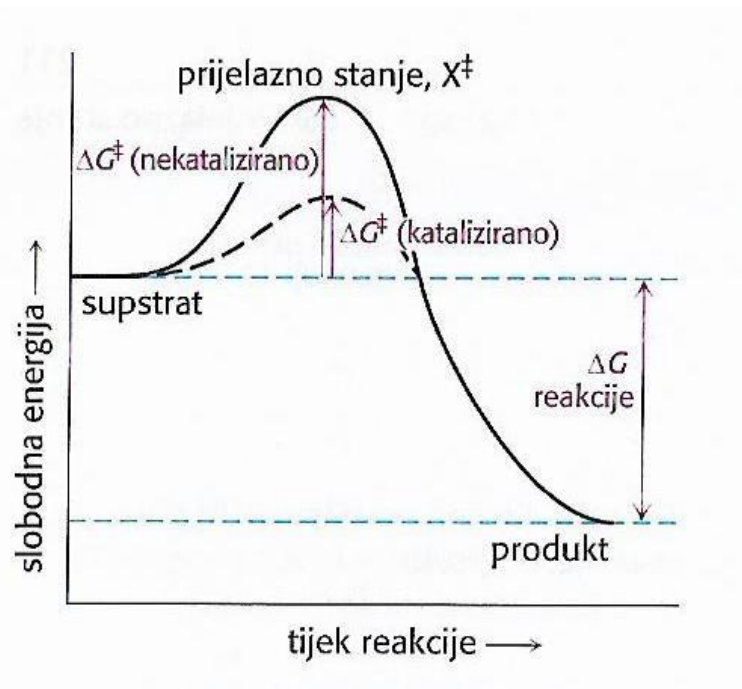
U praksi mjerenjem na reakcijskim sustavima dobivamo podatke o koncentracijama tvari u različitim vremenima, ali nam koeficijenti brzina elementarnih reakcija u mehanizmu redovito nisu poznati. Zato se postupa tako da se procjenjuju i korigiraju dok vremenske ovisnosti koncentracija sudionika reakcije ne postanu slični eksperimentalnim vrijednostima. To je moguće za vrlo složene mehanizme od više stotina elementarnih procesa kao što su reakcije razgradnje ozona u stratosferi.



Slika 3.1:Usporedba numeričkih i analitičkih rezultata za konsektivne reakcije  $A \rightarrow B \rightarrow C$ . Numerički rezultati su dani za dva vremenska intervala: veći simboli za  $\{\Delta t\} = 10$ , manji simboli za  $\{\Delta t\} = 2$  s time da je za kraći vremenski interval prikazana samo svaka peta točka [3].

## 4. MEHANIZAM ENZIMSKE KATALIZE

Enzimi kao katalizatori u biološkim sustavima usmjeravaju kemijske reakcije i posreduju u pretvaranju jednog oblika energije u drugi. Oni su visoko specifični po reakcijama koje kataliziraju te po svojem izboru reaktanata. Katalitička aktivnost mnogih enzima ovisi o prisutnosti kofaktora koji mogu biti metali ili male organske molekule. Enzimi mogu prevesti jedan oblik energije u drugi, tako se energija reaktanata efikasno pretvara u neki drugi oblik.



Slika 4.1: Enzimi ubrzavaju reakciju snižavanjem slobodne energije aktivacije,  $\Delta G^\ddagger$ [5].

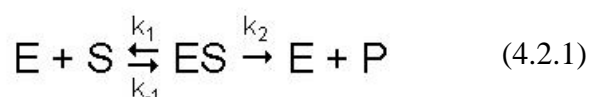
Kemijska reakcija koja ide od supstrata S do produkta P prolazi kroz prijelazno stanje  $X^\ddagger$  koje ima višu slobodnu energiju i od S i od P (Slika 4.1). Prijelazno stanje je privremena molekulska struktura koja više nije supstrat, ali još nije ni produkt. Takvo stanje najmanje je stabilna i najrjeđe zastupljena molekulska vrsta duž reakcijskog puta jer ima najvišu slobodnu energiju. Enzimi snižavaju energiju aktivacije  $\Delta G^\ddagger$  i tako olakšavaju nastanak prijelaznog stanja (Slika 4.1). Kombinacijom supstrata i enzima nastaje reakcijski put u kojem je energija prijelaznoga stanja manja nego u neenzimskoj reakciji. Bit katalize je u specifičnoj stabilizaciji prijelaznoga stanja.

#### 4.1. Kompleks enzim-supstrat

Katalitička snaga enzima potječe od njegove sposobnosti da supstrate dovede u blizinu i orijentaciju koja olakšava nastanak prijelaznog stanja. Supstrati se vežu u aktivno mjesto enzima te nastaje kompleks enzim- supstrat (ES). Različite metode potvrdile su mehanizam postojanjem ES kompleksa. Činjenica da enzimski reakcija ima svoju maksimalnu brzinu govori da nastaje specifični kompleks ES. Iako posredan, ovo je najopćenitiji dokaz postojanja ES kompleksa. Rendgenskom kristalografijom dobivene su slike visokog razlučivanja supstrata i analoga supstrata vezanih na aktivna mjesta mnogih enzima. Nastankom kompleksa ES dolazi do promjene spektroskopskih karakteristika u odnosu na sami enzim i supstrat, a to je posebno vidljivo ako enzim nosi obojenu prostetičku skupinu [5].

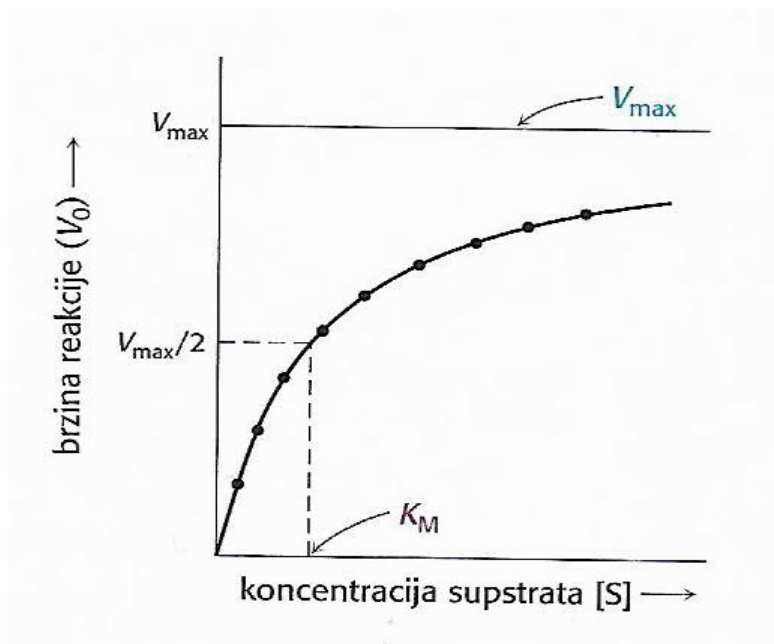
#### 4.2. Model Michaelis-Menten

Biokemičari Leonor Michaelis i Maud Menten 1913. godine predložili su jednostavan model koji objašnjava prije opažena kinetička svojstva. Glavnina njihovog modela je nastajanje specifičnog kompleksa ES. “Enzim E povezuje se sa supstratom S u kompleks ES, uz konstantu brzine  $k_1$ . Kompleks ES ima dvije moguće sudbine, može disocirati na E i S uz konstantu brzine  $k_{-1}$  ili može dati produkt P uz konstantu brzine  $k_2$ .”



Jednadžba Michaelis- Menten  $v_0 = v_{max}[S]/(K_M + [S])$  objašnjava kinetičke podatke prikazane na slici 4.2. Pri vrlo maloj koncentraciji supstrata, kada je  $[S]$  mnogo manji od  $K_M$ ,  $v_0 = (v_{max}/K_M)[S]$  i to je reakcija prvog reda te teče brzinom koja je izravno razmjerna koncentraciji supstrata. Pri velikim koncentracijama supstrata, kada je  $[S]$  mnogo veći od  $K_M$ ,  $v_0 = v_{max}$  odnosno brzina je maksimalna , to je reakcija nultog reda i ona ne ovisi o koncentraciji supstrata.

Kod enzima koji se pokorava kinetici Michaelis-Menten, brzina reakcije  $v_0$  se povećanjem koncentracije supstrata  $[S]$  asimptotski približava maksimalnoj brzini ( $v_{max}$ ) (Slika 4.2).



Slika 4.2: Kinetika tipa Michaelis-Menten. Kod enzima koji se pokorava kinetici Michaelis-Menten, brzina se reakcije ( $v_0$ ) povećanjem koncentracije supstrata  $[S]$  asimptotski približava maksimalnoj brzini ( $v_{max}$ )[5]

#### 4.3 Vrijednosti $K_M$ i $v_{max}$

Kada je  $[S]=K_M$  tada je  $v_0=v_{max}/2$ , prema tome  $K_M$  je jednak koncentraciji supstrata pri kojoj je brzina reakcije jednaka polovici maksimalne.  $K_M$  (Michaelisova konstanta) važna je značajka reakcije katalizirane enzimom i bitna je za biološku funkciju enzima. Za većinu enzima  $K_M$  je između  $10^{-1}$  i  $10^{-3}$  mol $dm^{-3}$  te ovisi o pojedinom supstratu, pH-vrijednosti, temperaturi i ionskoj jakosti. Maksimalna brzina reakcije  $v_{max}$  razotkriva obrtni broj enzima, odnosno broj molekula supstrata koje molekula enzima pretvori u produkt u jedinici vremena, kad je enzim potpuno zasićen supstratom. Obrtni brojevi većine enzima s njihovim prirodnim supstratima iznose između 1 i  $10^4$  u sekundi.

Zadaća kinetičkog mjerenja je odrediti  $K_M$  i  $v_{max}$ . Jednadžba pravokutne hiperbole nije baš najprecizniji način za izračunavanje tih konstanti. Postoje mnogo prikladniji linearni prikazi dobiveni transformacijama izvorne Michaelis-Menten jednadžbe. "Recipročni oblik te jednadžbe ili Lineweaver-Burkovprikaz glasi:  $1/v_0 = (K_M/v_{max}) 1/[S] + 1/v_{max}$ .  $1/v_0$  nanosi se kao funkcija  $1/[S]$ , dobiva se pravac čije je sjecište na ordinati  $1/v_{max}$ , a nagib  $K_M/v_{max}$ "[6]. Vrijednosti  $K_M$  i  $v_{max}$  danas se najčešće dobivaju računalom pomoću programa za interpolaciju krivulja.

#### 4.4. Inhibicija enzimske reakcije

Aktivnost mnogih enzima može se inhibirati vezanjem malih molekula i iona. Inhibicija enzimske aktivnosti glavni je kontrolni mehanizam u biološkim sustavima. Mnogi lijekovi i otrovi inhibitori su enzima. Inhibitori enzimske reakcije mogu biti ireverzibilni i reverzibilni.

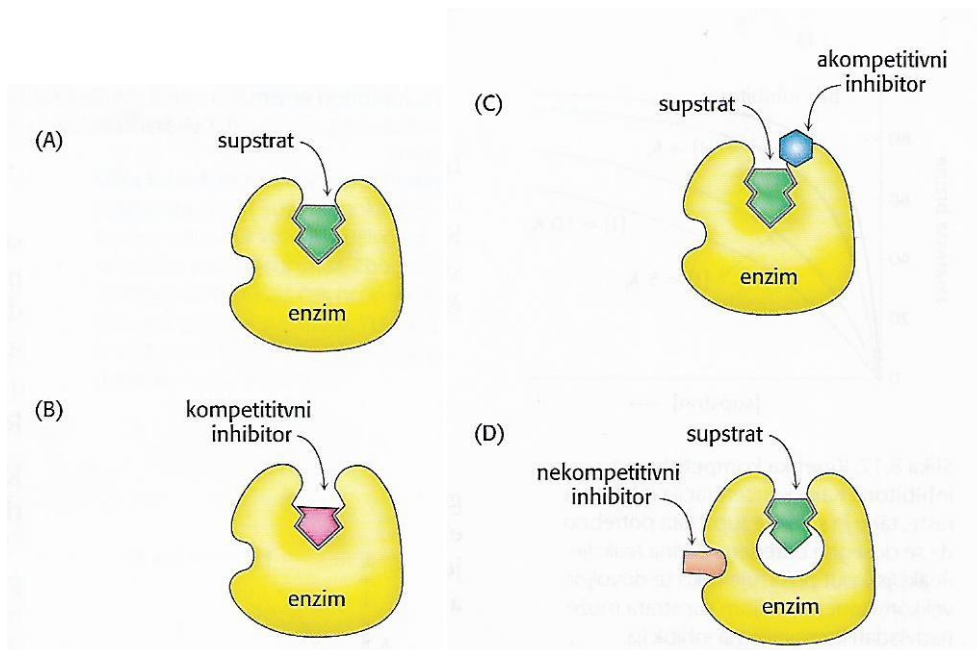
Karakteristično za ireverzibilnu inhibiciju je da dolazi do kompletnog gubitka enzimske aktivnosti nakon nekog vremena, osim ako je inhibitor bio prisutan u manjoj koncentraciji nego enzim. Enzimska aktivnost ne može se povratiti nikakvom fizikalnom metodom, ali moguće ju je povratiti određenim kemijskim metodama [6].

Ako je inhibitor reverzibilan, povrat enzimske aktivnosti može se ostvariti uklanjanjem inhibitora bilo fizikalnim bilo kemijskim putem. Naime, enzim i reverzibilni inhibitor nalaze se u kemijskoj ravnoteži i uklanjanjem inhibitora (dijalizom, gel-filtracijom) pomiče se ravnoteža prema nastajanju slobodnog enzima. Uklanjanjem reverzibilnog inhibitora može se posve povratiti enzimska aktivnost. Razlikujemo tri glavne vrste reverzibilnih inhibitora: kompetitivne, akompetitivne i nekompetitivne.

Kod kompetitivne inhibicije, enzim može vezati ili supstrat (tvoreći kompleks ES) ili inhibitor (EI), ali nikad oba. Kompetitivni inhibitor često nalikuje na supstrat, veže se u aktivno mjesto enzima i time onemogućava vezanje supstrata u aktivno mjesto (Slika 4.3(B)). Navedeni inhibitor smanjuje brzinu katalize smanjujući broj molekula enzima koji vežu supstrat, zbog čega se povećava prividna vrijednost  $K_M$ .

Akompetitivni inhibitor se ne veže na slobodni enzim, nego samo na kompleks enzim-supstrat (ES) (Slika 4.3(C)). Vezno mjesto za akompetitivni inhibitor formira se tek nakon što je došlo do interakcije enzima sa supstratom, a navedena inhibicija može se nadvladati povećanjem koncentracije supstrata. Akompetitivni inhibitor smanjuje prividnu vrijednost  $K_M$  i  $v_{max}$ .

Nekompetitivni inhibitor se veže u mjestu bitnom za aktivnost enzima, ali ne u samom aktivnom mjestu (Slika 4.3(D)). Inhibitor i supstrat mogu se istodobno vezati na različita vezna mjesta. Nekompetitivni inhibitor smanjuje obrtni broj enzima, ali pri tome ne smanjuje broj molekula enzima koje mogu vezati supstrat. Nekompetitivni inhibitor smanjuje prividnu vrijednost  $v_{max}$ .



Slika 4.3: Razlika među reverzibilnim inhibitorima.(A) kompleks enzim-supstrat; (B) kompetitivni se inhibitor veže u aktivno mjesto i sprječava vezanje supstrata; (C) akompetitivni inhibitor veže se samo na kompleks enzim-supstrat; (D) nekompetitivni inhibitor ne sprječava vezanje supstrata [5].

## 5. PRIMJENA I PRIMJERI

Primjena reakcijskih mehanizama u današnje vrijeme je mnogobrojna. Poznavanje mehanizma neke reakcije pomaže nam u razumijevanju navedene reakcije, u njezinom poboljšanju te stvaranju sličnih produkata koji nastaju identičnim ili vrlo sličnim mehanizmom. Izučavanje mehanizama vrlo je važno u farmaceutskoj industriji, jer poznavanje mehanizma reakcije može biti prvi korak na putu nastanka novog lijeka. Proučavanjem mnoštva reakcija i njihovih mehanizama stupnjevito dolazi do nastanka sve specifičnijeg i čistijeg produkta.

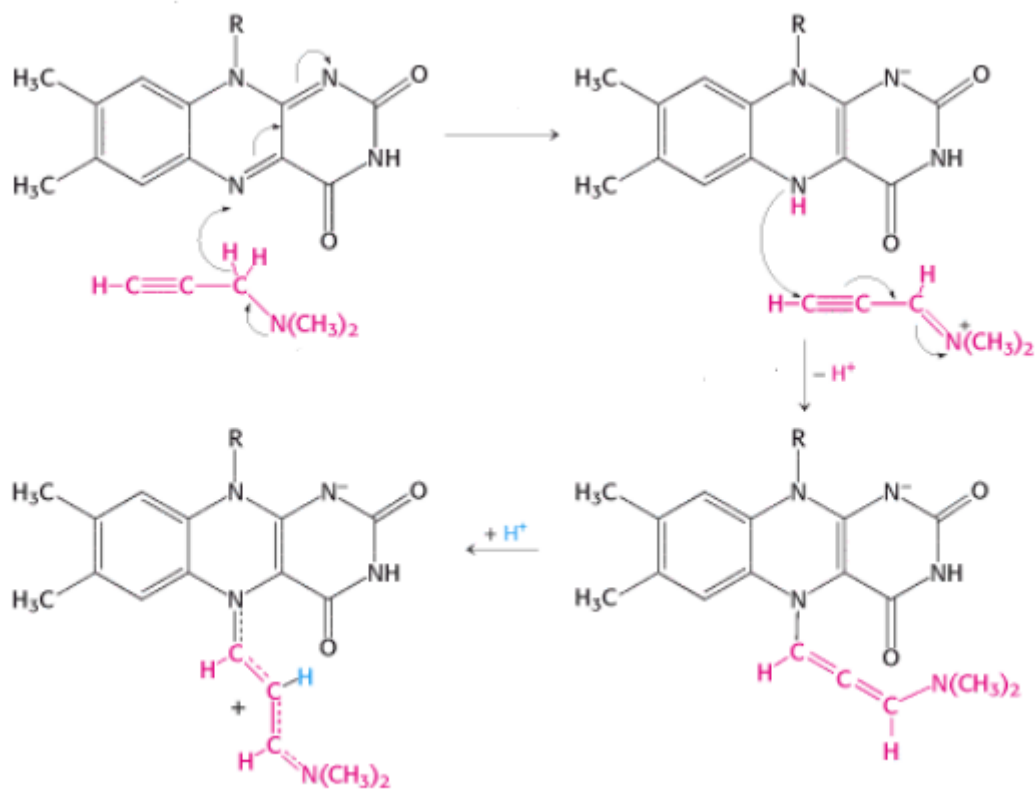
Poznavanje mehanizama metaboličkih procesa važan je korak za razumijevanje strukture i funkcije bioloških sustava. Poznavanjem mehanizma neke bolesti moguće je pronaći lijek ili barem smanjiti štetne pojave za organizam.

### 5.1. Suicidalni inhibitori

Suicidalni inhibitori ili inhibitori zasnovani na mehanizmu, modificirani su supstrati te su najprikladniji za modifikaciju aktivnoga mjesta enzima. Inhibitor se poput supstrata veže u aktivno mjesto enzima te početno biva podvrgnut normalnom katalitičkom mehanizmu. Potom sam katalitički mehanizam proizvede kemijski reaktivni međuprodukt, koji kovalentnom modifikacijom inhibira enzim. Činjenica da enzim sudjeluje u svojoj vlastitoj ireverzibilnoj inhibiciji pokazuje da je modificirana skupina ključna za katalizu.

Primjer jednog takvog inhibitora je N,N-dimetilpropargilamin koji je inhibitor enzima monoamin-oksidaze (MAO). Flavinska prostetička skupina monoamin-oksidaze oksidira N,N-dimetilpropargilamin koji potom inaktivira enzim vezanjem na N-5 flavinske prostetičke skupine. Monoamin oksidaza deaminira neurotransmitere poput dopamina i serotonina i tako smanjuje njihovu koncentraciju u mozgu [5]. Proučavanjem mehanizma prije navedene reakcije te proučavanjem Parkinsonove bolesti, utvrđeno je da je Parkinsonova bolest povezana s malom koncentracijom dopamina, a depresija malom koncentracijom serotonina. Pomoću prije navedenog mehanizma stvoren je lijek (-)-deprenil, koji se danas primjenjuje za liječenje Parkinsonove bolesti i depresije. On je suicidalni inhibitor monoamin-oksidaze. Mehanizam suicidalnog inhibitora prikazan je na slici 5.1.





Slika 5.1: Inhibicija zasnovana na mehanizmu (suicidalna inhibicija). Monoamin-oksidazi, enzimu važnom za sintezu neurotransmitora, potreban je kofaktor FAD (flavinadeninindinukleotid). Flavinska prostetička skupina monoamin-oksidaze oksidira N,N-dimetilpropargilamin koji potom inaktivira enzim vezanjem na N-5 flavinske prostetičke skupine [5].

## 6. ZAKLJUČAK

Mehanizam reakcije predstavlja slijed događaja na molekularnoj ili atomskoj razini koji zajedno čine ukupnu pretvorbu. Svaki od osnovnih događaja se zove elementarna pretvorba ili proces. Tako sudar molekula A i B daje produkt P što je prikazano jednačbom

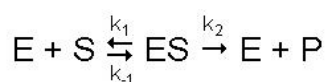


Broj molekula reaktanata koje sudjeluju u elementarnom procesu tj. koje se sudaraju zove se molekularnost elementarnog procesa ili elementarne reakcije. U elementarnom procesu mogu sudjelovati 1, 2 ili 3 molekule i odgovarajući se procesi tada zovu uni-, bi- ili trimolekularni procesi odnosno reakcije. Molekularnost reakcije može se poistovjetiti s redom reakcije samo u elementarnom procesu. Niz elementarnih procesa koji svojim slijedom dovode do makroskopski zapažene kemijske reakcije definira njezin mehanizam.

Cilj proučavanja kinetike kemijskih reakcija je upravo određivanje mehanizma kojim se one odvijaju. Njegovo poznavanje omogućava razumijevanje faktora koji utječu na reakciju te omogućava predviđanje ponašanja sličnih reakcijskih sustava. Mehanizam reakcije ne određuje se eksperimentalno, nego se pretpostavlja na temelju prethodnih iskustava, a eksperimentalno se traže potvrde koje ga podupiru.

Kod jednostavnijih mehanizama najvažniji su mehanizmi reverzibilnih ili povratnih reakcija, mehanizam s predravnotežom, mehanizam uzastopnih reakcija te mehanizam usporednih reakcija. Kod složenih mehanizama pribjegava se jednostavnijem numeričkom rješavanju problema što u doba sve dostupnijih računala vrlo brzo dovodi do cilja, tj. do simulirane vremenske ovisnosti koncentracija pojedinih kemijskih vrsta koje se mogu usporediti s eksperimentalnim podacima.

Model Michaelis-Menten opisuje kinetička svojstva mnogih enzima. U tom se modelu enzim (E) povezuje sa supstratom (S) u kompleks enzim-supstrat (ES), koji nakon toga daje produkt (P) ili disocira na E i S. Sam mehanizam prikazan je donjom jednačbom:



Poznavanje mehanizma neke reakcije pomaže nam u razumijevanju navedene reakcije, u njezinom poboljšanju te stvaranju sličnih produkata koji nastaju identičnim ili vrlo sličnim mehanizmom. Poznavanje mehanizama metaboličkih procesa važan je korak za razumijevanje strukture i funkcije bioloških sustava. Poznavanjem mehanizma neke bolesti moguće je pronaći lijek ili barem smanjiti štetne pojave za organizam.

## 7. POPIS I ZNAČENJE OZNAKA

Popis i značenje oznaka naveden prema redu pojavljivanja oznaka u tekstu.

R = reaktant ; A i B u reakcijama također predstavljaju proizvoljne reaktante

P = produkt ; C i D u reakcijama također predstavljaju proizvoljne produkte

Br = atom broma ; Br<sub>2</sub> = molekula broma

H = atom vodika ; H<sub>2</sub> = molekula vodika

HBr = molekula bromovodika

$v$  = brzina reakcije (npr.  $v_{-1}$  = brzina unazadne reakcije

$v_0$  = početna brzina reakcije

$v_{\max}$  = najveća moguća brzina reakcije)

$k$  = koeficijent brzine reakcije (npr.  $k_{-1}$  = koeficijent brzine unazadne reakcije)

$c$  = množinska koncentracija (npr.  $c_{A,0}$  = množinska koncentracija reaktanta A u trenutku  $t=0$

$c_{A,t}$  = množinska koncentracija reaktanta A u trenutku  $t$

$c_{C,\infty}$  = množinska koncentracija produkta C u trenutku  $t=\infty$ )

$K$  = koncentracijska konstanta ravnoteže

$t$  = vrijeme

$\infty$  = oznaka beskonačnosti

$\Delta$  = oznaka za promjenu ( npr.  $\Delta c$  = promjena množinske koncentracije

$\Delta t$  = vremenski interval)

S = supstrat

$X^\ddagger$  = prijelazno stanje

$\Delta G^\ddagger$  = energija aktivacije

ES = kompleks enzim-supstrat

$K_M$  = Michaelisova konstanta

MAO = monoamin- oksidaza

FAD = flavinadenindinukleotid

## 8. LITERATURA

1. Atkins P., de Paula J.: *Physical Chemistry 9<sup>th</sup> edition*, W.H.Freeman andCompany New York,2010.
2. Levine Ira N.:*PhysicalChemistry 6<sup>th</sup> edition*, Higher Education New York, 2009.
3. Silbey R.J., Alberty R.A., Bawendi M.G.: *PhysicalChemistry 4<sup>th</sup> edition*,John Wiley & Sons, Inc. New York, 2005.
4. Mortimer R.G.:*PhysicalChemistry third edition*,Elsevier Inc. New York, 2008.
5. Berg, J.M. et al. *Biokemija*;1. hrvatsko izdanje. Školska knjiga: Zagreb, 2013.
6. Lehninger, A.J. *Biochemistry*, 2. izdanje. Worth Publishers, Inc. :New York, 1978.