

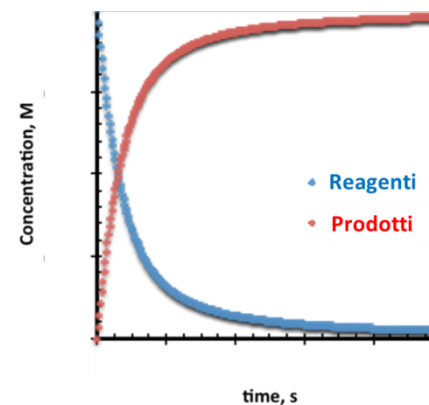
Reazioni complete e di equilibrio

Una reazione chimica è un processo in cui uno o più reagenti vengono trasformati, in un certo intervallo di tempo, in uno o più prodotti.

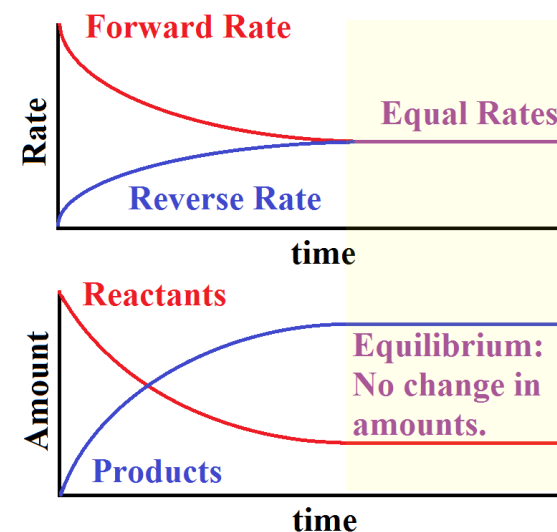
Se si segue la concentrazione dei reagenti e/o dei prodotti nel corso della reazione ci si accorge che questa inizialmente cambia nel tempo (diminuendo per i primi e aumentando per i secondi) fino ad arrivare ad una situazione in cui le concentrazioni diventano costanti.

Questo può verificarsi per due motivi:

1. *Perché la reazione procede fino all'esaurimento di uno o più reagenti.* In questo caso si parla di *reazione irreversibile* e si scrive:

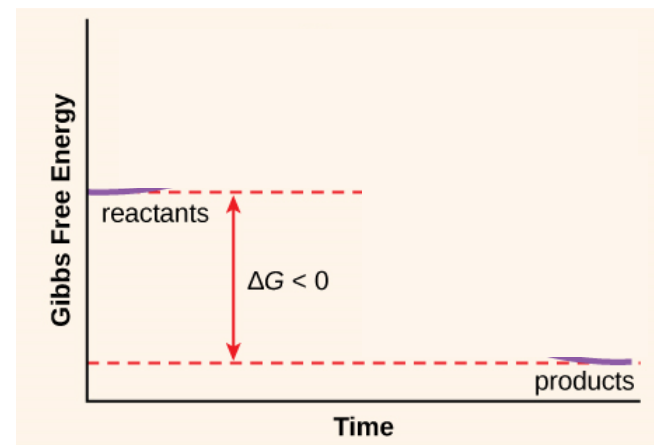


2. *Perché la reazione procede fino all'instaurarsi di una situazione in cui la velocità con cui i reagenti vengono trasformati nei prodotti eguaglia quella della possibile reazione inversa, che ritrasforma i prodotti nei reagenti.* Si parla in questo caso di *reazione reversibile o di equilibrio* e si scrive:

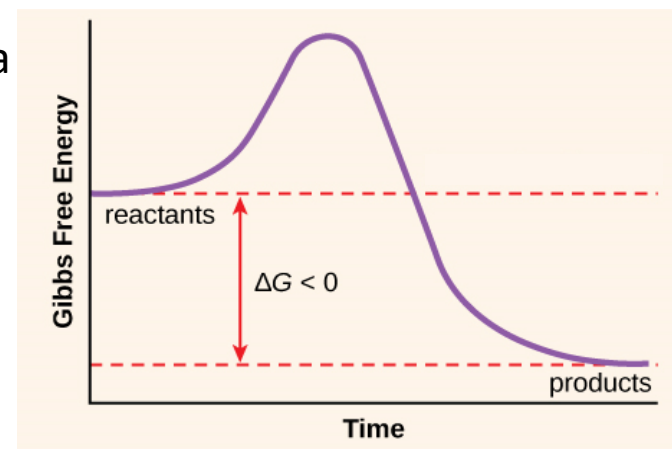


Cinetica chimica

Perché una reazione chimica avvenga è necessario che venga soddisfatta la condizione termodinamica $\Delta G < 0$



Tale condizione non è però sufficiente ad assicurare che la reazione avvenga a velocità ragionevole, dal momento che possono esistere delle barriere energetiche che ne ostacolano il progredire. Per poter avere pieno controllo di una reazione è quindi necessario conoscere anche i fattori che ne determinano la velocità e i modi per governarli.



La **cinetica chimica** si occupa proprio dello studio della **velocità delle reazioni** chimiche e della sua dipendenza dalle condizioni sperimentali.

Il suo campo d'interesse si estende anche alla definizione dei **meccanismi di reazione**.

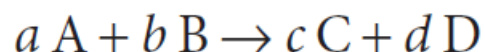
Velocità di reazione: definizione

La velocità di una reazione è definita attraverso la variazione nel tempo della concentrazione delle specie che vi prendono parte

$$\text{average rate} = \frac{|\Delta[J]|}{\Delta t}$$

$$\text{instantaneous rate} = \frac{|d[J]|}{dt}$$

Tenendo conto della stechiometria:



$$v = \frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt} = \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt}$$

Si osservi la presenza del segno meno quando la velocità è espressa attraverso la concentrazione dei reagenti: dato che questa diminuisce nel tempo il segno meno serve a rispettare la convenzione che la velocità sia sempre positiva.

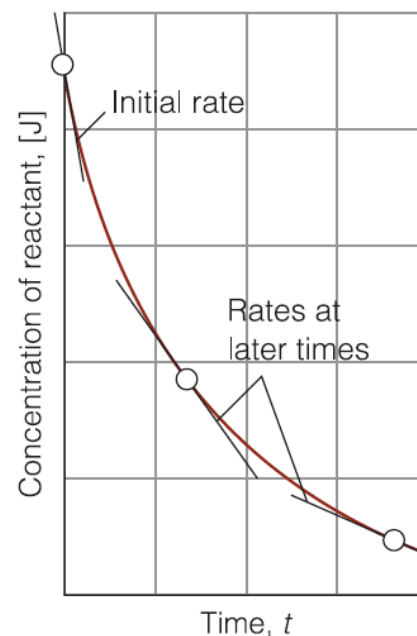


Fig. 6.3 The rate of a chemical reaction is the slope (without the sign) of the tangent to the curve showing the variation of concentration of a species with time. This graph is a plot of the concentration of a reactant, which is consumed as the reaction progresses. The rate of consumption decreases in the course of the reaction as the concentration of reactant decreases.

Velocità di reazione: misura

La velocità di reazione può essere misurata valutando la variazione nel tempo di una qualsiasi proprietà di uno dei reagenti o di un prodotti o della stessa miscela di reazione.

Methods of Measuring Reaction Rates		
Property	Observation	Rate
Mass	Mass of product increases Mass of reactant decreases	$rate = \frac{\Delta mass}{\Delta t}$
Temperature	Exothermic reaction ■ Heat is released ■ Temperature increases Endothermic reaction ■ Heat is absorbed ■ Temperature decreases	$rate = \frac{\Delta T}{\Delta t}$
Colour	Amount of light absorbed depends on the amount of absorbing species present. If a reactant or product absorbs light, then the color intensity will vary as the amount of this species changes	$rate = \frac{\Delta Colour}{\Delta t}$
Pressure	If there is a change in number of moles of gas as the reaction proceeds and the reaction is run at a fixed volume then pressure will change as the reaction proceeds	$rate = \frac{\Delta P}{\Delta t}$
Conductivity	If the reaction involves ions in solution then the conductivity of the solution will change as the reaction proceeds.	$rate = \frac{\Delta L}{\Delta t}$
Concentration	The concentration of reactant and products changes as the reaction proceeds. So anything that measures concentration can be used.	$rate = \frac{\Delta [A]}{\Delta t}$

Velocità di reazione: misura

Molto usati sono i metodi spettrofotometrici accoppiati con tecniche di mescolamento veloce dei reagenti come lo *stopped-flow*.

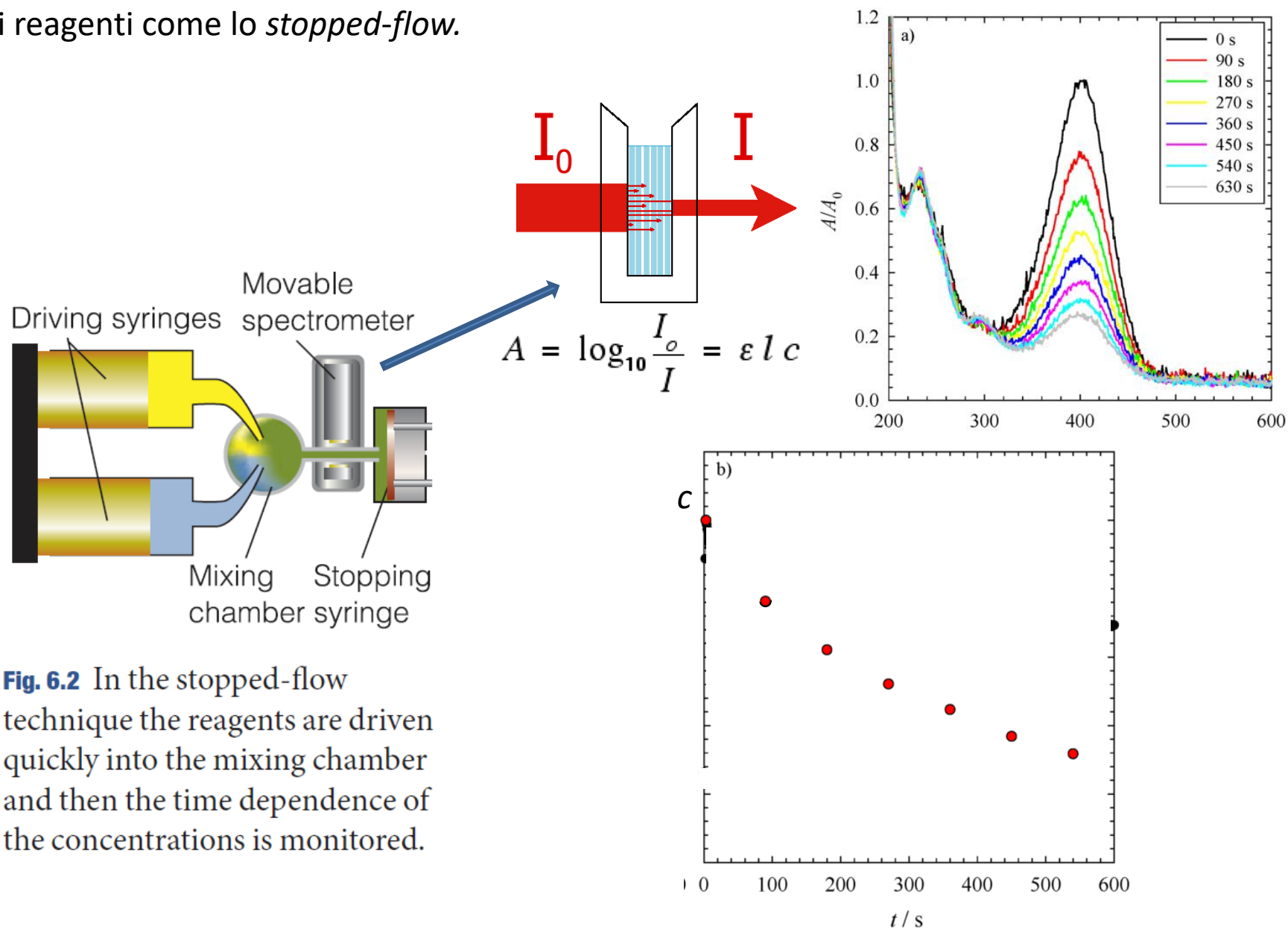


Fig. 6.2 In the stopped-flow technique the reagents are driven quickly into the mixing chamber and then the time dependence of the concentrations is monitored.

Velocità di reazione: legge cinetica e costante di velocità

In generale si osserva sperimentalmente che la velocità di reazione dipende dalla concentrazione di uno o più reagenti (o di uno o più prodotti) attraverso quella che viene definita la **legge cinetica**, che assume una forma del tipo:

$$v = k_r[A]^a[B]^b...$$

e dove **k_r** è la **costante di velocità**, quantità che non dipende dalle concentrazioni, ma solo dalla temperatura.

Gli esponenti che compaiono nella legge cinetica sono spesso numeri interi (compreso lo zero) e positivi, ma possono anche assumere valori negativi e frazionari. Generalmente NON corrispondono ai coefficienti stechiometrici.

Le dimensioni di k_r dipendono dalla specifica forma che assume la legge cinetica, dovendo solo assicurare che la parte destra dell'equazione assuma le dimensioni di una velocità espressa come la variazione di una concentrazione nel tempo ($\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$).

Ad esempio, per una legge cinetica del tipo $v = k_r[A][B]$, le dimensioni di k_r sono:

$$\underbrace{k_r}_{\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}} \times \underbrace{[A]}_{\text{mol dm}^{-3}} \times \underbrace{[B]}_{\text{mol dm}^{-3}} = \underbrace{v}_{\text{mol dm}^{-3} \text{s}^{-1}}$$

Mentre per una del tipo $v = k_r[A]^2[B]$ diventano $\text{dm}^6 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ (dove, ovviamente, $1 \text{ l} = 1 \text{ dm}^3$).

Una volta che si siano determinate sperimentalmente la legge cinetica e la costante di velocità si è in grado di determinare le concentrazioni istante per istante di tutte le specie che partecipano alla reazione e la sua velocità. Si è anche in grado di fare ipotesi sul meccanismo di reazione che, qualunque esso sia e qualunque siano gli stadi intermedi che si ipotizzano, deve ovviamente essere in accordo con la legge cinetica.

Velocità di reazione: ordine di reazione

Si definisce come *ordine di reazione rispetto ai singoli componenti* l'esponente con cui la concentrazione ogni specifico componente compare nella legge cinetica. Es.:

Primo ordine rispetto ad A: $v = k_r[A]$

Primo ordine rispetto ad A e B: $v = k_r[A][B]$

Secondo ordine rispetto ad A: $v = k_r[A]^2$

Si definisce come *ordine di reazione globale* la somma degli ordini di tutti i componenti. Es:

Primo ordine: $v = k_r[A]$

Secondo ordine: $v = k_r[A][B]$

Secondo ordine: $v = k_r[A]^2$

Esempi: La reazione $\text{NO}_2(\text{g}) + \text{CO}(\text{g}) \rightarrow \text{NO}(\text{g}) + \text{CO}_2(\text{g})$ $v = k_r[\text{NO}_2]^2$
è del secondo ordine sia rispetto all' NO_2 che globalmente. E' invece di ordine zero rispetto al CO (e a tutti gli altri componenti) che non compare nella velocità di reazione: questo significa che la velocità di reazione è indipendente dalla concentrazione di questo reattivo (posto che essa sia diversa da zero).

Una reazione per cui $v = k_r[A]^{1/2}[B]$ è di ordine $\frac{1}{2}$ rispetto ad A e del primo ordine rispetto a B; l'ordine globale è $\frac{3}{2}$.

Velocità di reazione: legge cinetica integrata

L'equazione cinetica fornisce la velocità di reazione ad ogni istante della stessa.

In generale si è però più interessati a conoscere la concentrazione delle varie specie che partecipano alla reazione in funzione del tempo.

Per ottenere questo dato è necessario integrare l'equazione cinetica.

Tale procedura verrà ora illustrata per alcune semplici reazioni di ordine zero e del I e II ordine.

Reazioni di ordine zero

Per questo tipo di reazioni: $A \rightarrow \text{products}$, $v = -\frac{d[A]}{dt} = k_r$

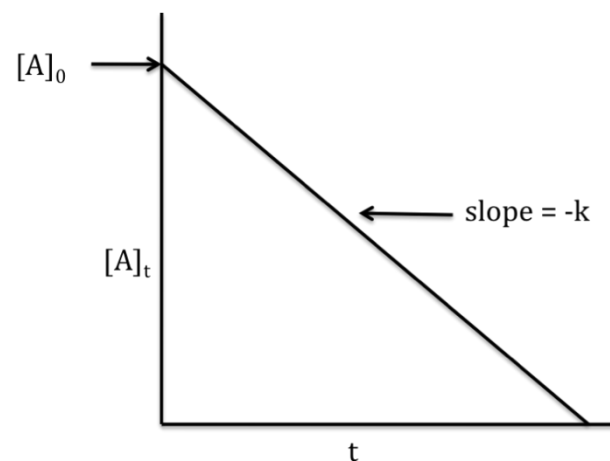
Da cui ricaviamo: $d[A] = -k_r dt$ e quindi: $\int_{[A]_0}^{[A]} d[A] = -k_r \int_{t_0=0}^t dt$

e infine: $[A] = [A]_0 - k_r t$

Questa non è altro che l'eq. di una retta di pendenza $-k_r$ e intercetta $[A]_0$.

Quindi una reazione è di ordine zero se **la concentrazione della specie cui si fa riferimento decresce linearmente con il tempo**.

Si osservi che $[A] = 0$ per $k_r t \geq [A]_0$



Attenzione: qual è il grafico che rappresenta l'andamento di **v in funzione di t**?

Velocità di reazione: legge cinetica integrata

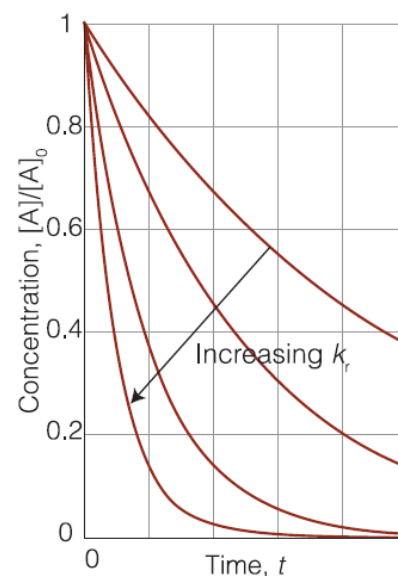
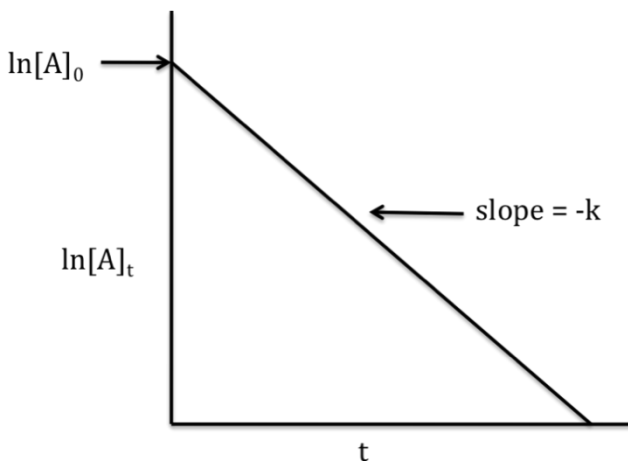
Reazioni del primo ordine

Per questo tipo di reazioni: $A \rightarrow \text{products}$, $v = -\frac{d[A]}{dt} = k_r[A]$

Da cui: $\frac{d[A]}{[A]} = -k_r dt$ Integrando: $\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = -k_r \int_0^t dt$ e quindi: $\ln [A] - \ln [A]_0 = -k_r t$

Da cui si ricava infine: $[A] = [A]_0 e^{-k_r t}$

Nel caso delle reazioni del primo ordine quindi **la concentrazione della specie cui si fa riferimento decade esponenzialmente con il tempo**, con una dipendenza tanto più pronunciata quanto più grande è k_r .



Il modo migliore per ricavare $[A]_0$ e k_r dai dati sperimentali è quello di linearizzare l'equazione precedente, usando in pratica l'espressione: **$\ln[A] = \ln[A]_0 - k_r t$** .

Possiamo quindi anche dire che una reazione è del primo ordine se **si verifica una dipendenza lineare del logaritmo della concentrazione dal tempo**.

Velocità di reazione: legge cinetica integrata

Reazioni del primo ordine: tempo di dimezzamento

Il *tempo di dimezzamento* ($t_{1/2}$) è definito come il tempo necessario perché la concentrazione di una specie si dimezzi, ad esempio il tempo in cui $[A] \rightarrow \frac{1}{2}[A]_0$.

Per una reazione del primo ordine, sostituendo opportunamente nella legge cinetica integrata, potremo scrivere:

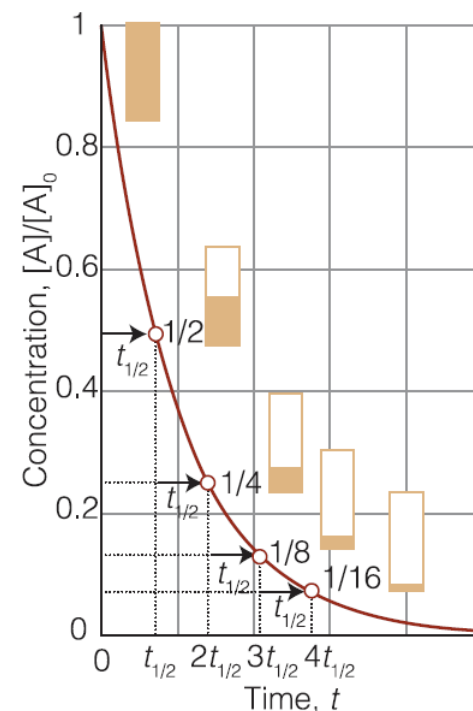
$$k_r t_{1/2} = -\ln \frac{\frac{1}{2}[A]_0}{[A]_0} = -\ln \frac{1}{2} = \ln 2$$

Da cui ricaviamo:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_r} = \frac{0.693}{k_r}$$

Si noti come **per una reazione del primo ordine il tempo di dimezzamento è indipendente dalla concentrazione iniziale.**

La concentrazione di A si dimezza ad intervalli di tempo regolari pari a $0.693/k_r$.



Velocità di reazione: legge cinetica integrata

Reazioni del primo ordine: costante di decadimento

Un altro parametro che è utile definire è la costante di decadimento (τ), definita come il tempo necessario perché la concentrazione di una specie diventi $1/e$ volte (circa il 63,2%) di quella iniziale.

Per una reazione del primo ordine:

$$k_r \tau = -\ln \left(\frac{[A]_0/e}{[A]_0} \right) = -\ln \frac{1}{e} = 1$$

e quindi:

$$\tau = 1/k_r$$

Si vede quindi che per una reazione del primo ordine, più grande è la costante di decadimento, tanto minore è la costante di velocità e quindi tanto maggiore è il tempo per cui una determinata specie 'sopravvive' nella miscela di reazione.

Tipiche reazioni del primo ordine sono quelle di decadimento radioattivo, i cui tempi di dimezzamento possono anche essere dell'ordine dei miliardi di anni!

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \approx \frac{0.693}{\lambda} \approx 0.693\tau$$

Radioactive half-life Radioactive decay constant Mean lifetime

Isotope	Half life	Decay constant (s^{-1})
Uranium 238	4.5x10 ⁹ years	5.0x10 ⁻¹⁸
Plutonium 239	2.4x10 ⁴ years	9.2x10 ⁻¹³
Carbon 14	5570 years	3.9x10 ⁻¹²
Radium 226	1622 years	1.35x10 ⁻¹¹
Free neutron 239	15 minutes	1.1x10 ⁻³
Radon 220	52 seconds	1.33x10 ⁻²
Lithium 8	0.84 seconds	0.825
Bismuth 214	1.6x10 ⁻⁴ seconds	4.33x10 ³
Lithium 8	6x10 ⁻²⁰ seconds	1.2x10 ¹⁹

Velocità di reazione: legge cinetica integrata

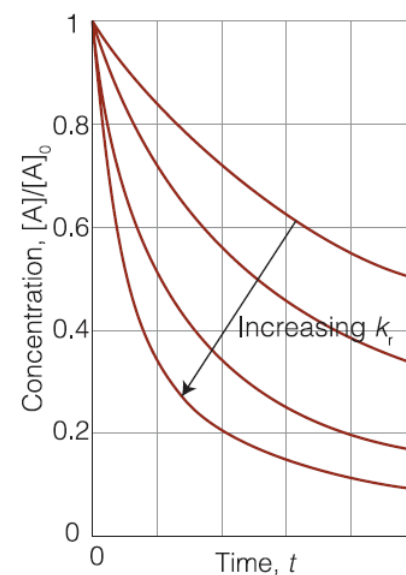
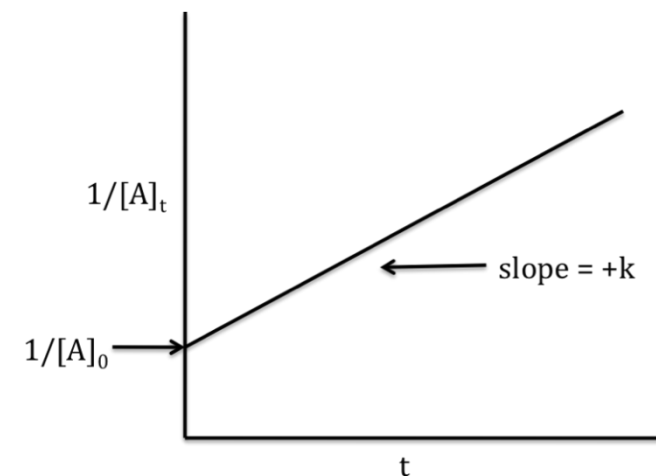
Reazioni del secondo ordine

Per questo tipo di reazioni: $A \rightarrow \text{products}$, $v = -\frac{d[A]}{dt} = k_r[A]^2$

Da cui: $-\frac{d[A]}{[A]^2} = k_r dt$ Integrando: $\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]^2} = -k_r \int_0^t dt$ e quindi: $\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} = k_r t$

Da cui si ricava anche: $\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + k_r t$ o $[A] = \frac{[A]_0}{1 + k_r t [A]_0}$

E' evidente dall'ultima equazione che per le reazioni del secondo ordine **la concentrazione della specie cui si fa riferimento decade in modo inversamente proporzionale al tempo**, con una dipendenza tanto più pronunciata quanto più grande è k_r .



Ai fini pratici l'equazione più utile è la seconda, che evidenzia per questo tipo di reazioni la **dipendenza lineare dell'inverso della concentrazione ($1/[A]$) da t** .

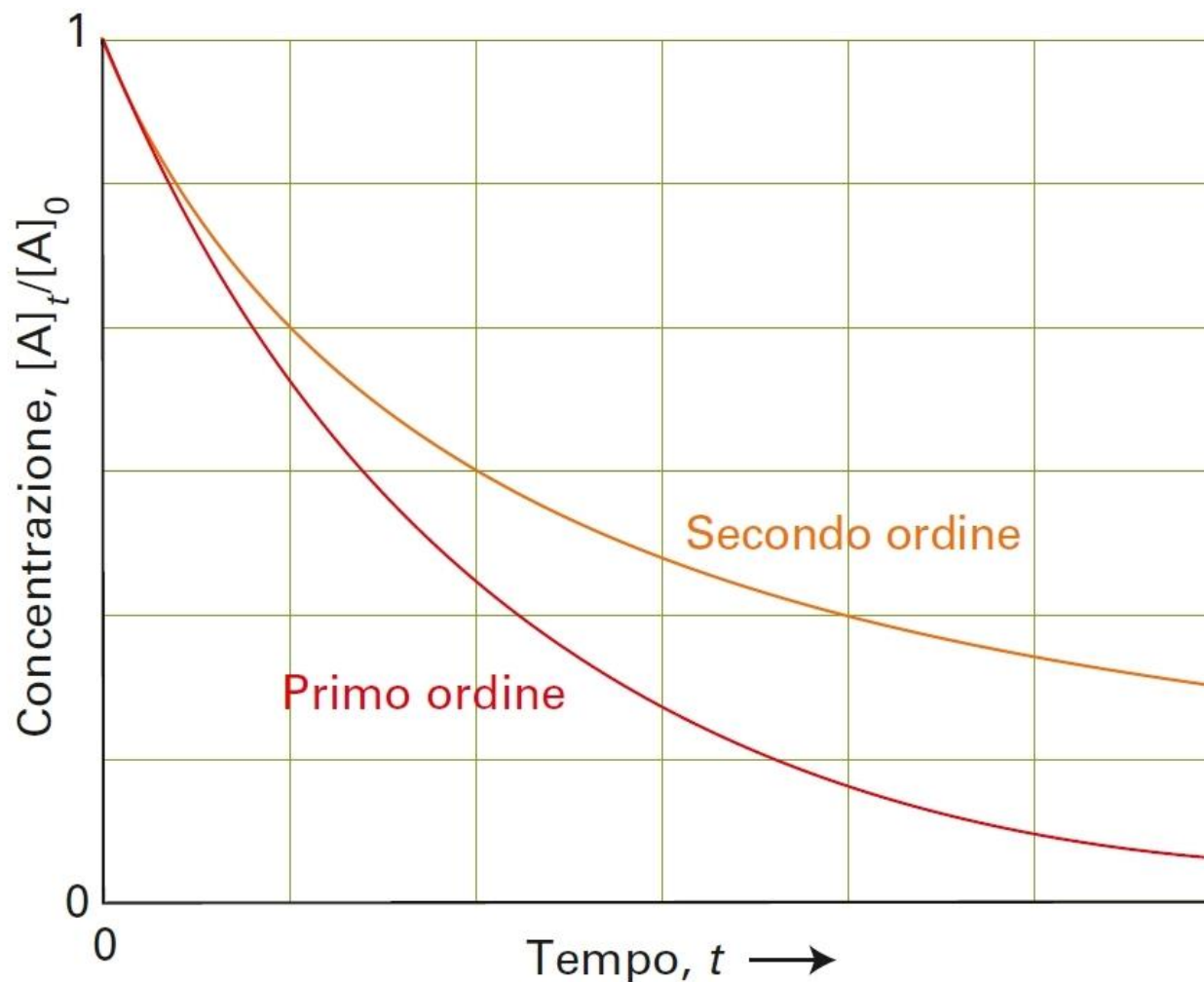


Figura 6 Sebbene il decadimento iniziale di una reazione del secondo ordine possa essere rapido, in seguito, la concentrazione tende a zero più lentamente che in una reazione del primo ordine, con la stessa velocità iniziale.

Velocità di reazione: legge cinetica integrata

Reazioni del secondo ordine: tempo di dimezzamento

Dal momento che per queste reazioni

$$\frac{1}{[A]_0} - \frac{1}{[A]} = -k_r t$$

sostituendo $t_{1/2}$ a t e $[A]_0/2$ ad $[A]$ ricaviamo che il tempo di dimezzamento è:

$$t_{1/2} = \frac{1}{k_r [A]_0}$$

Si noti come, contrariamente alle reazioni del primo ordine, **per una reazione del secondo ordine il tempo di dimezzamento dipende dalla concentrazione**.

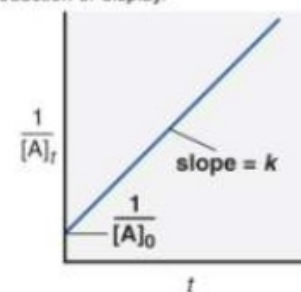
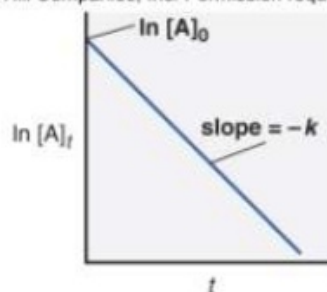
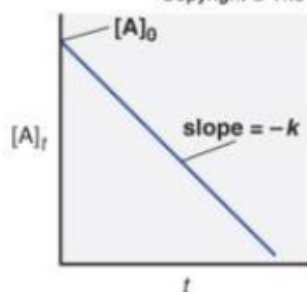
Questo ha una importante conseguenza nel caso delle reazioni di degradazione di molti inquinanti, che spesso seguono questo tipo di cinetica: queste specie possono infatti perdurare nell'ambiente in basse concentrazioni anche per tempi molto lunghi.

Ordine di reazione: quadro riassuntivo

Table 16.5 An Overview of Zero-Order, First-Order, and Simple Second-Order Reactions

	Zero Order	First Order	Second Order
Rate law	$\text{rate} = k$	$\text{rate} = k[A]$	$\text{rate} = k[A]^2$
Units for k	$\text{mol/L}\cdot\text{s}$	$1/\text{s}$	$\text{L/mol}\cdot\text{s}$
Half-life	$\frac{[A]_0}{2k}$	$\frac{\ln 2}{k}$	$\frac{1}{k[A]_0}$
Integrated rate law in straight-line form	$[A]_t = -kt + [A]_0$	$\ln[A]_t = -kt + \ln[A]_0$	$\frac{1}{[A]_t} = kt + \frac{1}{[A]_0}$
Plot for straight line	$[A]_t$ vs. t	$\ln[A]_t$ vs. t	$\frac{1}{[A]_t}$ vs. t
Slope, y intercept	$-k, [A]_0$	$-k, \ln[A]_0$	$k, \frac{1}{[A]_0}$

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Velocità di reazione: legge cinetica integrata

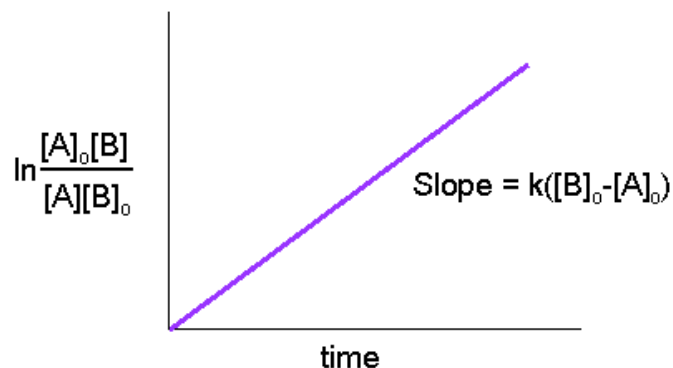
Reazioni del secondo ordine

Per questo tipo di reazioni si può anche avere: $\frac{d[A]}{dt} = -k_r[A][B]$

Senza darne dimostrazione, ricordiamo qui che la legge cinetica integrata è in questo caso:

$$\ln \left(\frac{[B]/[B]_0}{[A]/[A]_0} \right) = ([B]_0 - [A]_0)k_r t$$

Riportando in grafico la parte sinistra dell'equazione vs t si ottiene una retta dalla cui pendenza si ricava la costante di reazione.



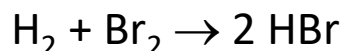
Nella pratica, spesso si determina lo **pseudo ordine di reazione** (ordine di reazione apparente) rispetto ad un reagente A, lavorando in eccesso di B (o viceversa):

Se $[B]_0 \gg [A]_0$ posso considerare $[B]_0 \cong \text{cost.}$

Meccanismi di reazione

Reazione chimica	Legge cinetica	Non esiste relazione diretta tra ordine di reazione e coefficienti stechiometrici della reazione
$\text{H}_2(\text{g}) + \text{I}_2(\text{g}) \rightarrow 2\text{HI}(\text{g})$	$v = k[\text{H}_2][\text{I}_2]$	
$2\text{NO}(\text{g}) + \text{O}_2(\text{g}) \rightarrow 2\text{NO}_2(\text{g})$	$v = k[\text{NO}]^2[\text{O}_2]$	
$\text{CH}_3\text{CHO}(\text{g}) \rightarrow \text{CH}_4(\text{g}) + \text{CO}(\text{g})$	$v = k[\text{CH}_3\text{CHO}]^{3/2}$	
$\text{NO}_2(\text{g}) + \text{CO}(\text{g}) \rightarrow \text{CO}_2(\text{g}) + \text{NO}(\text{g})$	$v = k[\text{NO}_2]^2$	
$\text{Cl}_2(\text{g}) + \text{CO}(\text{g}) \rightarrow \text{Cl}_2\text{CO}(\text{g})$	$v = k[\text{Cl}_2]^{3/2}[\text{CO}]$	
$2\text{NO}(\text{g}) + 2\text{H}_2(\text{g}) \rightarrow \text{N}_2(\text{g}) + 2\text{H}_2\text{O}(\text{g})$	$v = k[\text{NO}]^2[\text{H}_2]$	

L'equazione cinetica può essere complessa, per cui non è possibile determinare l'ordine di reazione:



Equazione di velocità:

$$v = \frac{k[\text{H}_2][\text{Br}_2]^{3/2}}{[\text{Br}_2] + k^I[\text{HBr}]}$$

Tali equazioni complesse sono il risultato empirico che derivano dal fatto che le reazioni avvengono come successioni di reazioni (stadi) elementari, e con la formazione di intermedi di reazione.

Meccanismi di reazione

Reazione: risultato di molti processi elementari attraverso i quali le molecole dei reagenti si trasformano in quelle dei prodotti
a) direttamente; b) attraverso una serie di stadi successivi.

a) Meccanismo semplice (reazioni in unico stadio)

b) Meccanismo complesso (reazioni in più stadi)

La maggior parte delle reazioni ha un meccanismo complesso

Esempi:



reazione in un singolo stadio



reazione a più stadi (o in serie)

Finora ci siamo occupati di reazioni in un unico stadio. Estendiamo ora la trattazione cinetica a reazioni a più stadi.

Meccanismi di reazione

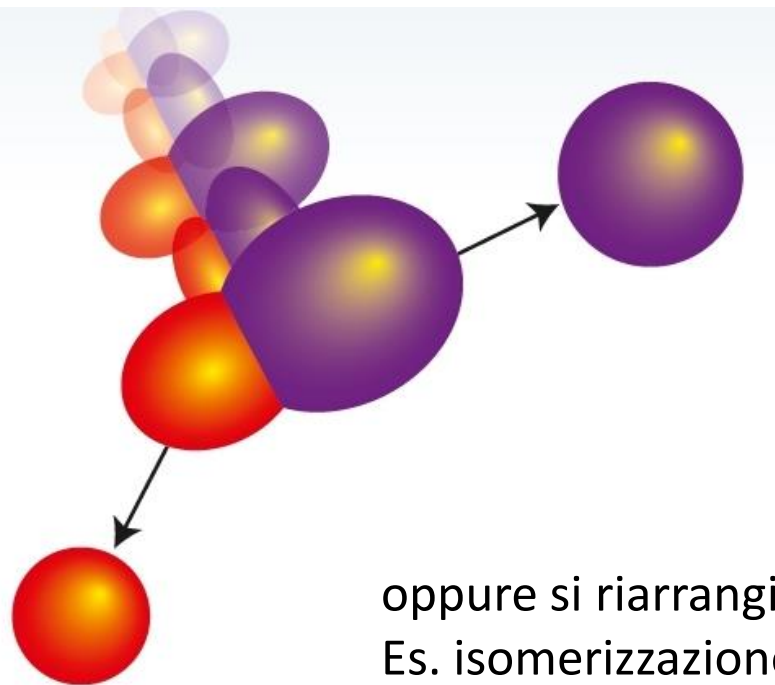
In generale non c'è nessuna relazione tra i termini di concentrazione nell'equazione cinetica ed coefficienti stechiometrici

La reazione non procede attraverso l'incontro di tutte le molecole di reagenti indicate nella reazione.

Gli stadi elementari in cui può essere suddivisa una reazione possono essere di due tipi:

- due molecole vengono a contatto e reagiscono (reazione elementare bimolecolare)
- una molecola si dissocia per generare nuove entità (reazione elementare unimolecolare)

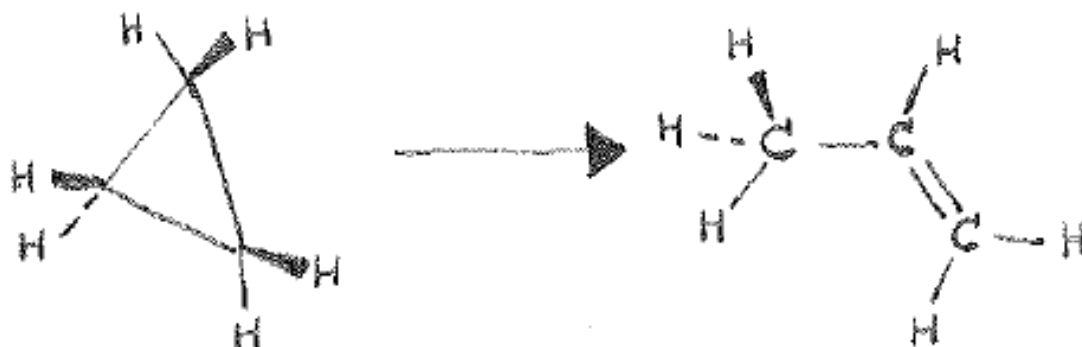
La **molecolarità** si riferisce ad uno stadio elementare



In una reazione elementare **unimolecolare**, una specie energeticamente eccitata si decompone nei prodotti: semplicemente si 'frantuma'

oppure si riarrangia.

Es. isomerizzazione del ciclopropano a propene



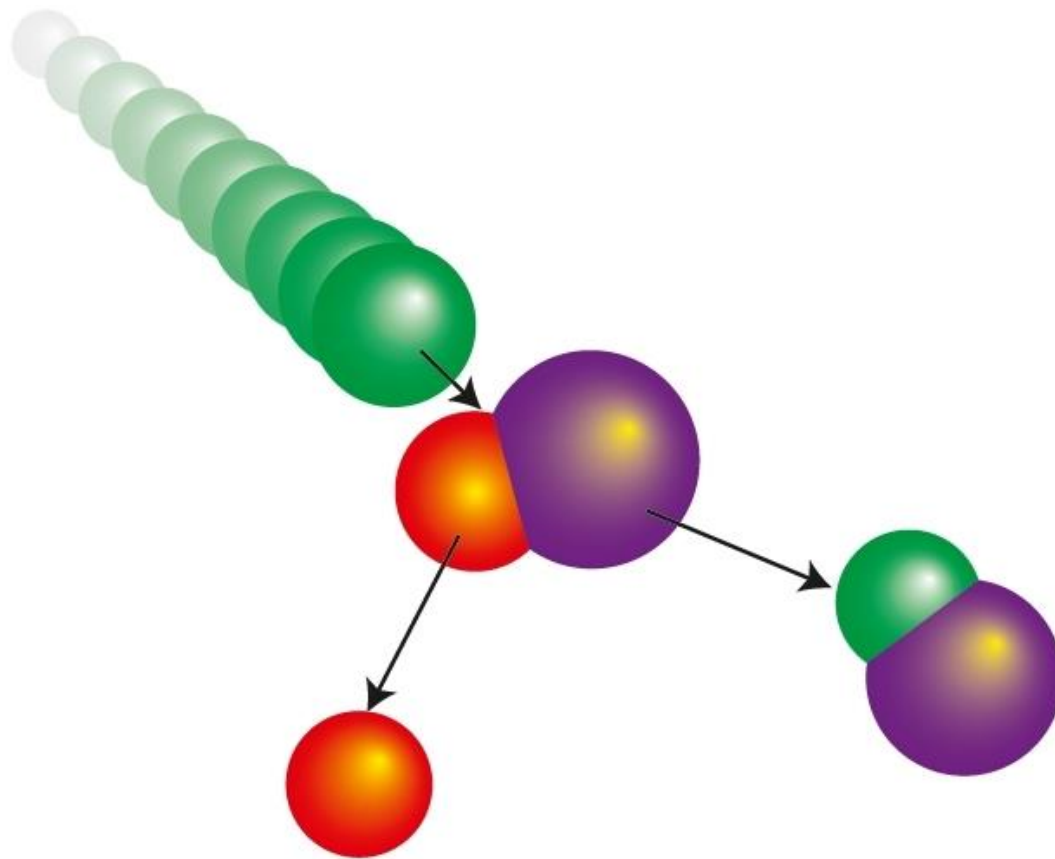
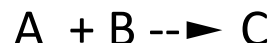


Figura 2 In una reazione elementare bimolecolare sono coinvolte due specie nel processo.

- Reazione **elementare** **bimolecolare**



velocità proporzionale al prodotto delle concentrazioni dei due reagenti

2° ordine complessivo

- Reazione elementare **monomolecolare**



velocità proporzionale alla concentrazione della singola specie

1° ordine complessivo

Utilizziamo in queste slides la notazione con la freccia a punta piena per indicare **reazioni elementari**.

Diciamo qualcosa sulla molecolarità, ovvero sul numero di molecole (o atomi o ioni) che si incontrano per reagire nello stadio elementare, e quindi sul meccanismo della reazione.

Ordine di reazione vs molecolarità

Importante

L'ordine di reazione è un parametro determinabile empiricamente

La molecolarità implica una ipotesi di meccanismo relativo ad uno stadio elementare

Per cui se una reazione elementare avviene con meccanismo bimolecolare io potrò misurare un ordine di reazione pari a due, ma la seconda non implica la prima...

Se reazione bimolecolare elementare
↓
Secondo ordine

~~no~~

Se cinetica del secondo ordine

Obiettivi di uno studio cinetico

- ricavare la legge cinetica e il valore della k dai dati cinetici
- trovare i meccanismi compatibili con la legge
- giustificare le k e spiegare la loro dipendenza da T .

In conclusione la legge che fornisce la velocità è il risultato di osservazioni sperimentali e non può essere dedotta semplicemente dall'equazione chimica della reazione.

Reazioni in serie

Processo in cui **la velocità di una reazione influisce sulla velocità degli altri stadi.**

Per semplicità consideriamo reazioni del 1° ordine che convertono A in B e B in C:



NB: frecce a punta piena
(reazioni elementari)

Equazioni di velocità (1° ordine)

$$\bullet \quad \frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] \quad 1$$

$$\bullet \quad \frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B] \quad 2$$

bilancio tra quanto
prodotto da [A] e quanto
distrutto per dare [C]

$$\bullet \quad \frac{d[C]}{dt} = k_2[B] \quad 3$$

Reazioni in serie

Integro

$t = 0$ sia $[A] = [A]_0$

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] \quad 1$$

$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$

Sostituisco questo risultato nella 2

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

$t = 0$ sia $[B] = 0$

Derivo $[C]$, considerando che

$$[A] + [B] + [C] = [A]_0$$

$[C] = 0$ a $t = 0$

Reazioni in serie

$$[C] = [A]_0 \left[1 + \frac{1}{k_1 - k_2} (k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}) \right]$$

$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$

$$[B] = \frac{k_1 [A]_0}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

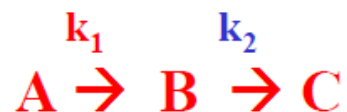
Noti i valori k_1 , k_2 e $[A]_0$ si possono ricavare le concentrazioni $[A]$, $[B]$ e $[C]$ al procedere delle reazioni

rapporto tra i valori di k_1 e k_2

Per arrivare a questo risultato devo risolvere un'equazione differenziale lineare del primo ordine: complesso!

$$\frac{dx}{dt} + p(t)x = f(t)$$

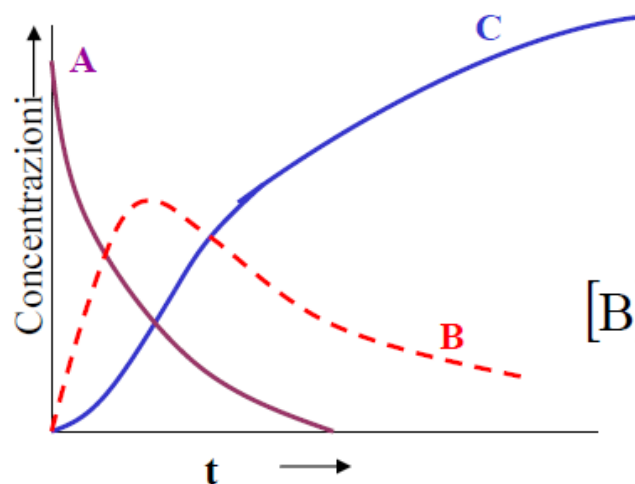
Reazioni in serie



1° caso: k_1 e k_2 sono simili.

$$[C] = [A]_0 \left[1 + \frac{1}{k_1 - k_2} (k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}) \right]$$

$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$



$$[B] = \frac{k_1 [A]_0}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

A tempi intermedi, B è il componente presente in concentrazione più elevata,

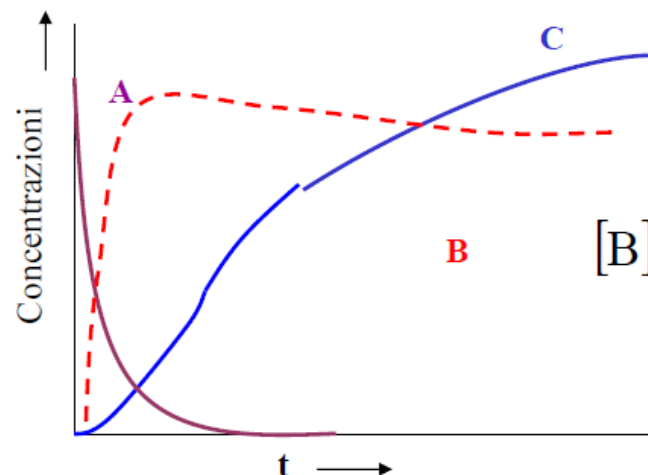
ma le concentrazioni di A e C sono confrontabili con quella di B.

Reazioni in serie

2° caso: $k_1 \gg k_2$.



$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$



$$[B] = \frac{k_1 [A]_0}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Se k_1 è grande, A viene rapidamente convertito in B.

La formazione di C è condizionata dalla velocità con cui B reagisce.

Questo è un esempio della regola generale che in

una serie di reazioni lo stadio più lento è quello che determina la velocità complessiva del processo.

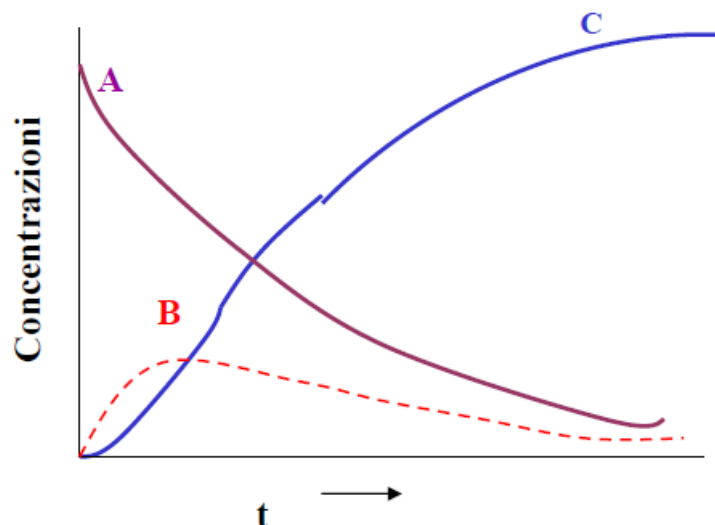
In questo caso, poiché lo stadio lento è il 2°, si ha alta concentrazione dell'intermedio B.

53

Lo stadio lento viene spesso etichettato come **RDS**, acronimo dall'inglese **R**ate **D**etermining **S**tep

Reazioni in serie

3° caso: $k_1 \ll k_2$.



$$[B] = \frac{k_1[A]_0}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Situazione invertita rispetto alla precedente.

Questa volta lo stadio lento (rate determining step) è il 1°.

la concentrazione dell'intermedio B è sempre bassa:

1) la sua variazione nel tempo è quasi trascurabile rispetto a quella di A e di C

2) la concentrazione di B risulta quindi quasi costante: approssimazione dello STATO STAZIONARIO

Approssimazione dello stato stazionario

Abbiamo visto nelle slides precedenti il caso semplice di reazioni che procedono attraverso reazioni elementari unimolecolari. In quell'esempio B rappresenta un **intermedio**, cioè una specie chimica che non compare tra i reagenti ed i prodotti della reazione.

Risolvendo equazioni differenziali abbiamo trovato:

$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$

$$[B] = \frac{k_1 [A]_0}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

E quindi:

$$\frac{[B]}{[A]} = \frac{k_a (1 - e^{(k_a - k_b)t})}{k_b - k_a}$$

Se faccio l'ipotesi $k_b \gg k_a$ (primo stadio lento), posso semplificare l'equazione:

$$\frac{[B]}{[A]} \approx \frac{k_a (1 - e^{-k_b t})}{k_b}$$

Approssimazione dello stato stazionario

$$\frac{[B]}{[A]} \approx \frac{k_a (1 - e^{-k_b t})}{k_b}$$

Se considero un tempo sufficientemente lungo dall'inizio della reazione, avrò
 $K_b t \gg 1 \quad e^{-k_b t} \ll 1$

E l'equazione si semplifica notevolmente:

$$\frac{[B]}{[A]} \approx \frac{k_a}{k_b} \longrightarrow [B] \approx \frac{k_a}{k_b} [A]$$

Siccome $K_b \gg K_a$, $K_a/K_b \ll 1$ cioè **la concentrazione di B è molto piccola** rispetto a quella di A. Se differenzio:

$$\frac{d[B]}{dt} = \frac{k_a}{k_b} \frac{d[A]}{dt} \ll \frac{d[A]}{dt}$$

La velocità di trasformazione di B è molto piccola. Al limite

$$\frac{d[B]}{dt} \approx 0$$

Approssimazione dello stato stazionario

Ricordandomi quanto visto analizzando le reazioni in serie, posso fare le seguenti **ipotesi** riguardante gli intermedi di reazione:

- la concentrazione dell'intermedio è molto piccola rispetto a quella dei reagenti e dei prodotti
- tranne che negli stadi iniziali e finali, la concentrazione dell'intermedio si può considerare costante.

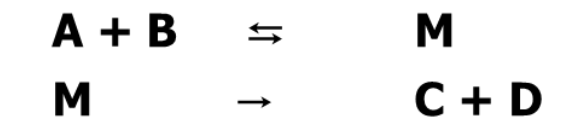
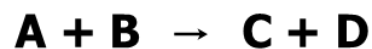
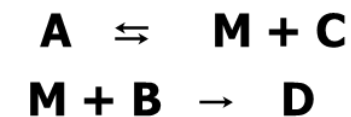
Questa serie di ipotesi è nota come l'approssimazione dello stato stazionario. Non necessariamente ha validità generale, ma è **utile** per trattare qualsiasi reazione che avvenga come una successione di stadi elementari

Approssimazione dello stato stazionario

Considero un caso più generale, piuttosto comune in chimica, in cui la reazione avviene attraverso uno stadio di **pre-equilibrio**:

1° stadio: reazione reversibile, produce un intermedio ed eventualmente uno o più prodotti finali;

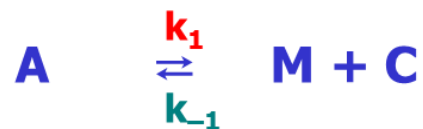
2° stadio: decadimento dell'intermedio o sua reazione con uno dei reagenti.



Considero eventuali altri stadi molto più rapidi dei precedenti

Approssimazione dello stato stazionario

Applico l'approssimazione dello stato stazionario ad uno di questi esempi:



In base al modello dello stato stazionario la concentrazione di M non varia, la quantità che si forma deve essere pari alla quantità che si distrugge

$$d[M] / dt = 0$$

$$k_1[A] = k_{-1}[M][C] + k_2[M][B]$$

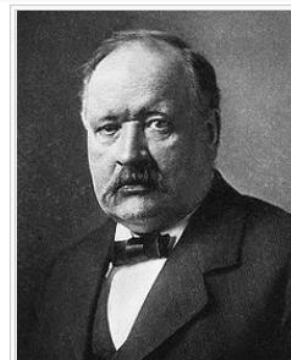
$$[M] = \frac{k_1[A]}{k_{-1}[C] + k_2[B]}$$

Ricavo la concentrazione dell'intermedio senza risolvere complicate equazioni differenziali, in modo da poter **scrivere l'equazione di velocità**

Velocità di reazione: dipendenza dalla temperatura

In genere la velocità di reazione aumenta con la temperatura.

Alla fine del XIX secolo il chimico svedese Svante Arrhenius, confrontando i dati relativi a un gran numero di reazioni, dimostra che **diagrammando i valori sperimentali del $\ln k_r$ vs $1/T(K)$ per una data reazione si ottiene generalmente una retta**. La pendenza della retta cambia al cambiare della reazione (ed è quindi caratteristica della reazione stessa).



Svante August Arrhenius

 Premio Nobel per la chimica 1903

Queste osservazioni sono alla base dell'equazione che da lui prende il nome, che ha la forma:

$$\ln k_r = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

Arrhenius equation

o quella alternativa esponenziale:

$$k_r = Ae^{-E_a/RT}$$

In queste equazioni il parametro A (che ha le stesse dimensioni di k_r) è detto *fattore pre-esponenziale*, mentre il parametro E_a è detto *energia di attivazione*.

Equazione di Arrhenius

$$\ln k_r = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

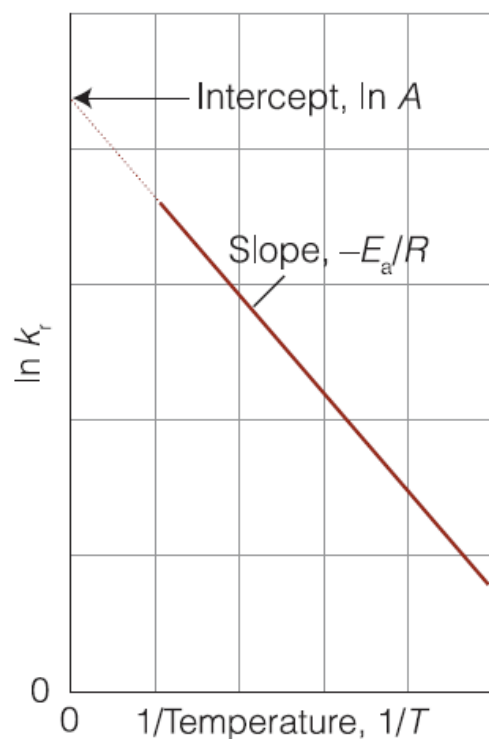


Fig. 6.15 The general form of an Arrhenius plot of $\ln k_r$ against $1/T$. The slope is equal to $-E_a/R$ and the intercept at $1/T = 0$ is equal to $\ln A$.

Si noti che maggiore è l'energia di attivazione della reazione, maggiore è la pendenza del retta nel grafico di Arrhenius. La pendenza (e quindi E_a) può anche essere nulla, com'è il caso di alcune reazioni radicaliche.

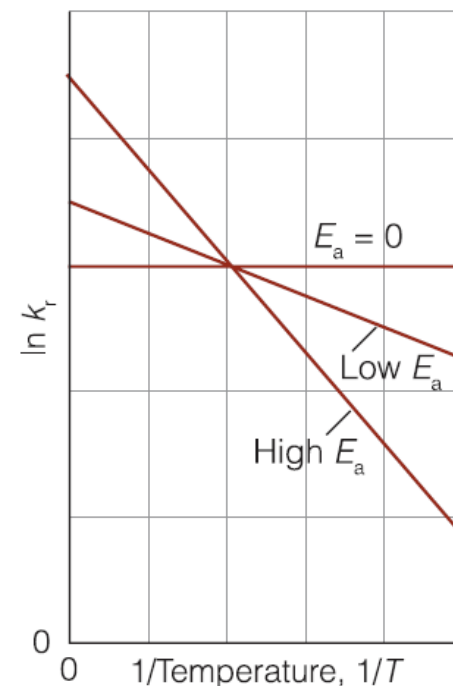


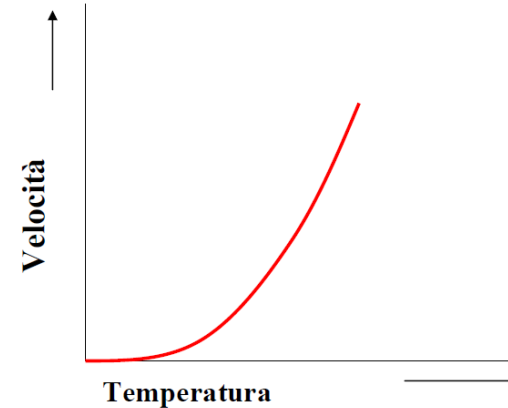
Fig. 6.16 These Arrhenius plots correspond to three different activation energies. Note the fact that the plot corresponding to the higher activation energy indicates that the rate of that reaction is more sensitive to temperature.

Equazione di Arrhenius e casi particolari

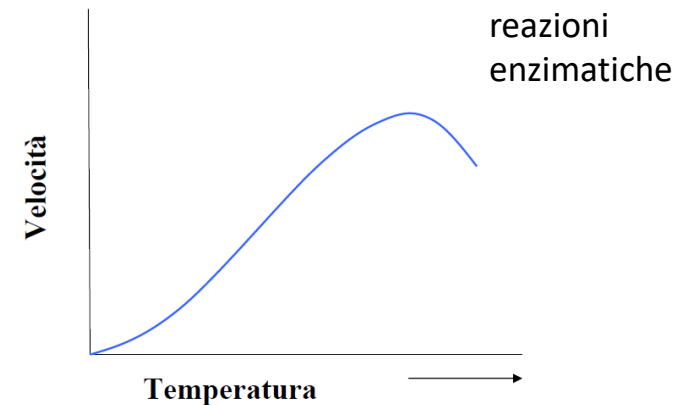
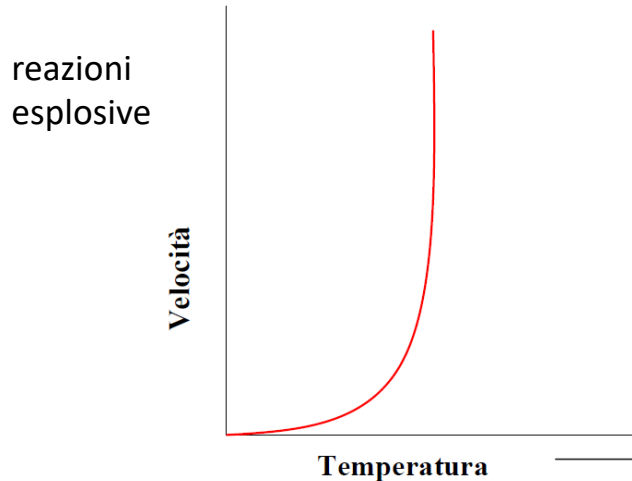
$$k_r = Ae^{-E_a/RT}$$

$$v = k_r[A]^a[B]^b \dots$$

L'eq. di Arrhenius prevede una dipendenza esponenziale della velocità di reazione dalla temperatura



Deviazioni da questo comportamento si riscontrano nel caso delle reazioni esplosive e delle reazioni enzimatiche quando venga superata la temperatura di denaturazione (variazione della struttura) delle proteine che compongono l'enzima, che viene così deattivato.



Equazione di Arrhenius: considerazioni quantitative

Utilizzando l'equazione di Arrhenius, nota $k_{r,1}$ ad una temperatura T_1 (K) è possibile ricavare il valore della costante cinetica ad una qualsiasi altra temperatura T_2 (K). Avremo infatti che:

$$\ln k_{r,1} = \ln A - \frac{E_a}{RT_1} \qquad \ln k_{r,2} = \ln A - \frac{E_a}{RT_2}$$

Sottraendo la prima equazione alla seconda:

$$\ln k_{r,2} - \ln k_{r,1} = -\frac{E_a}{RT_2} + \frac{E_a}{RT_1}$$

e quindi:

$$\ln \frac{k_{r,2}}{k_{r,1}} = \frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

A brief illustration

Da Atkins, Physical chemistry for the life sciences

For a reaction with an activation energy of 50 kJ mol^{-1} , an increase in the temperature from 25°C to 37°C (body temperature) corresponds to

$$\ln \frac{k_{r,2}}{k_{r,1}} = \frac{50 \times 10^3 \text{ J mol}^{-1}}{8.3145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}} \left(\frac{1}{298 \text{ K}} - \frac{1}{310 \text{ K}} \right) = \frac{50 \times 10^3}{8.3145} \left(\frac{1}{298} - \frac{1}{310} \right)$$

By taking natural antilogarithms (that is, by forming e^x), $k_{r,2} = 2.18k_{r,1}$. This result corresponds to slightly more than a doubling of the rate constant.

Equazione di Arrhenius: considerazioni quantitative

Un altro esempio per avere un'idea grossolana dell'influenza del valore di E_a sulla velocità

- Calcolare il rapporto a $T = 298\text{ K}$ delle costanti di velocità per due reazioni che hanno medesimo A ma E_a che differisce di (a) 1 kcal/mol (b) 10 kcal/mol

$$\frac{k_1}{k_2} = \exp\left(\frac{E_{a,2} - E_{a,1}}{RT}\right) \quad \text{Allora (a) } E_{a,2} - E_{a,1} = 1\text{ kcal/mole}$$

$$\frac{k_1}{k_2} \begin{cases} \text{(a)} \rightarrow 5.4 \\ \text{(b)} \rightarrow 2 \cdot 10^7 \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{quindi ogni diminuzione di } 1\text{ kcal/mol} \\ \text{in } E_a \text{ moltiplica la velocità a } T=298\text{ K} \\ \text{di un fattore } 5.4 \end{array}$$

La maggior parte delle reazioni chimiche ha dei valori di E_a dell'ordine di $50 - 100\text{ kJ/mol}$.

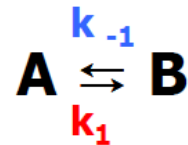
Relazione tra costante cinetica k_r e costante d'equilibrio K

Come si ricorderà, per una reazione $aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$

la costante di equilibrio è data da $K = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$.

cerchiamo ora, se esiste, una relazione tra costante cinetica e d'equilibrio.

Semplificando il problema, si ha che:



Velocità della reazione diretta ($A \rightarrow B$): $k_1[A]$

Velocità della reazione inversa ($B \rightarrow A$): $k_{-1}[B]$.

$$\frac{d[A]}{dt} = k_{-1}[B] - k_1[A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_{-1}[B]$$

Relazione tra costante cinetica k_f e costante d'equilibrio K

All'equilibrio: la concentrazione di A (come quella di B) non varia

$$k_{-1}[B] - k_1[A] = 0$$

$$k_{-1}[B] = k_1[A]$$

$$\frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[B]}{[A]}$$

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}}$$



Costante di equilibrio

=

rapporto tra le costanti cinetiche reazioni diretta e inversa

Relazione tra costante cinetica k , e costante d'equilibrio K

Avevamo anche visto che (equazione di van't Hoff)

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{R} \frac{1}{T} + \text{cost}$$

ossia che

$$K = \text{cost} \cdot e^{-\frac{\Delta H}{RT}}$$

Essendo anche che:

$$k_1 = A_1 e^{-(E_a)_1/RT} \quad \text{e} \quad k_{-1} = A_{-1} e^{-(E_a)_{-1}/RT}$$

avremo:

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{A_1}{A_{-1}} e^{-[(E_a)_1 - (E_a)_{-1}]/RT}$$

e infine:

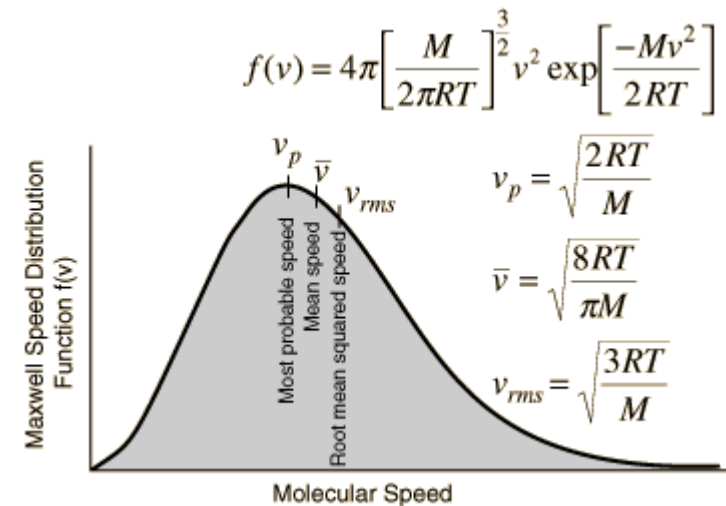
$$\Delta H = (E_a)_1 - (E_a)_{-1}$$

Equazione di Arrhenius: il significato dei parametri A e E_a

Consideriamo l'eq. Di Arrhenius in forma esponenziale:

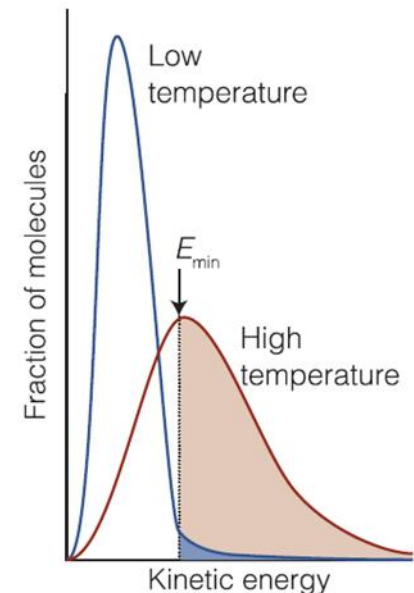
$$k_r = Ae^{-E_a/RT}$$

Non è un caso che il fattore esponenziale ricordi quello che compare nella distribuzione di Maxwell-Boltzmann (che Arrhenius conosceva).



Com'è noto questa distribuzione permette di calcolare il numero di particelle che ad una data temperatura T possiedono un'energia uguale o maggiore ad un certo valore E :

$$N_E = N \cdot e^{-E/kT}$$



Equazione di Arrhenius: il significato dei parametri A e E_a

Se consideriamo una generica reazione $A + B \rightarrow C$, possiamo ragionevolmente immaginare che per avvenire essa comporti un 'urto' tra le molecole di A e B che può essere efficace (A e B reagiscono per dare C) o inefficace (A e B 'rimbalzano' senza reagire).

Possiamo anche ipotizzare che:

(a) il numero di urti 'efficaci' aumenti all'aumentare dell'energia cinetica delle molecole di A e B, e quindi della temperatura

e, soprattutto, che:

(b) esista un'energia minima $E_{\min}$ al di sotto della quale gli urti sono 'inefficienti'.

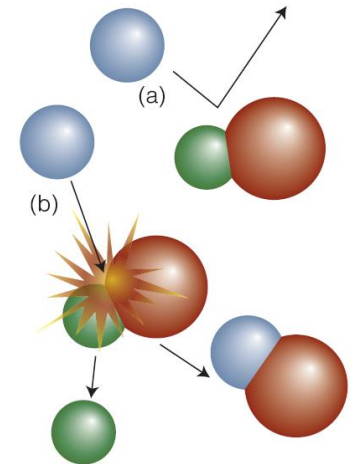


Fig. 7.12 In the collision theory of gas-phase chemical reactions, reaction occurs when two molecules collide, but only if the collision is sufficiently vigorous. (a) An insufficiently vigorous collision: the reactant molecules collide but bounce apart unchanged. (b) A sufficiently vigorous collision results in a reaction.

Questo modo di interpretare le dinamiche di reazione sulla base di *urti* tra le molecole dei reagenti (e dei prodotti) è alla base della cosiddetta **teoria delle collisioni**.

Equazione di Arrhenius: il significato dei parametri A e E_a

Sulla base di queste premesse è ragionevole ipotizzare la corrispondenza tra $E_{\min}$ e il parametro E_a che compare nell'eq. di Arrhenius.

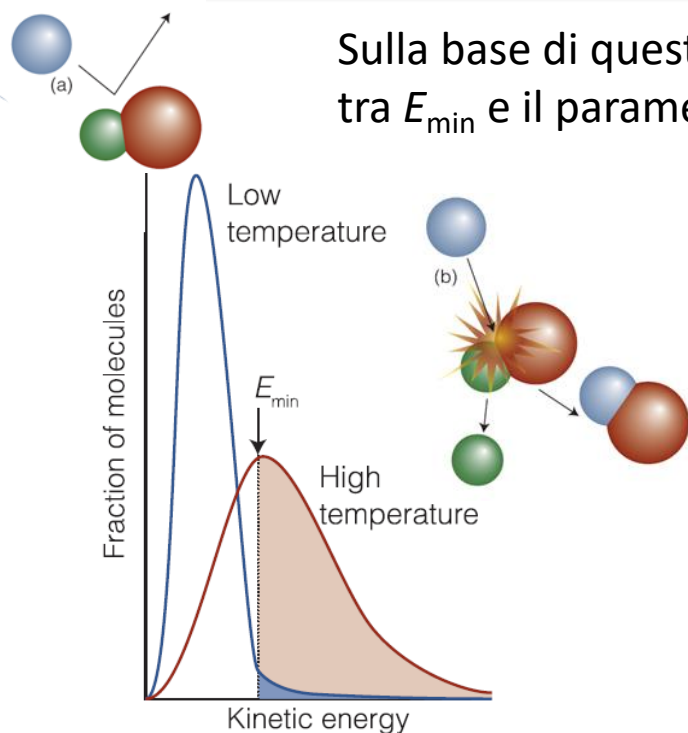


Fig. 7.14 According to the Maxwell distribution of speeds (*Further information 7.1*), as the temperature increases, so does the fraction of gas phase molecules with a speed that exceeds a minimum value. Because the kinetic energy is proportional to the square of the speed, it follows that more molecules can collide with a minimum kinetic energy $E_{\min} = E_a$ (the activation energy) at higher temperatures.

E_a rappresenta quindi una barriera energetica che le molecole devono superare per poter reagire e viene per questo definita come **l'energia di attivazione**.

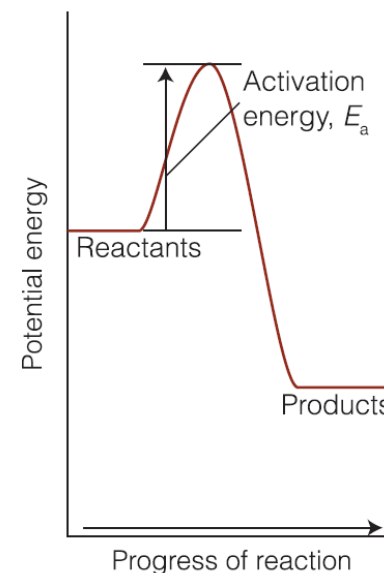


Fig. 6.18 A potential energy profile for an exothermic reaction. The graph depicts schematically the changing potential energy of two species that approach, collide, and then go on to form products. The activation energy is the height of the barrier above the potential energy of the reactants.

Equazione di Arrhenius: il significato dei parametri A e E_a

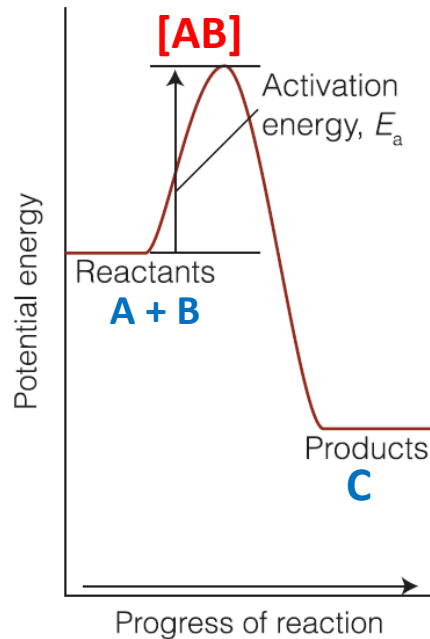


Fig. 6.18 A potential energy profile for an exothermic reaction. The graph depicts schematically the changing potential energy of two species that approach, collide, and then go on to form products. The activation energy is the height of the barrier above the potential energy of the reactants.

Nel profilo di energia potenziale che abbiamo tracciato, che potrebbe ad esempio riprodurre quello di una generica reazione :

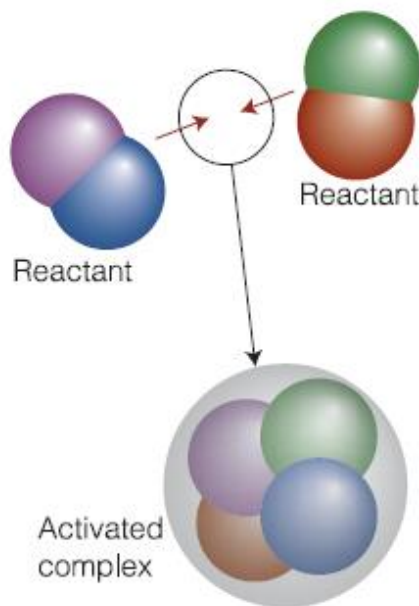
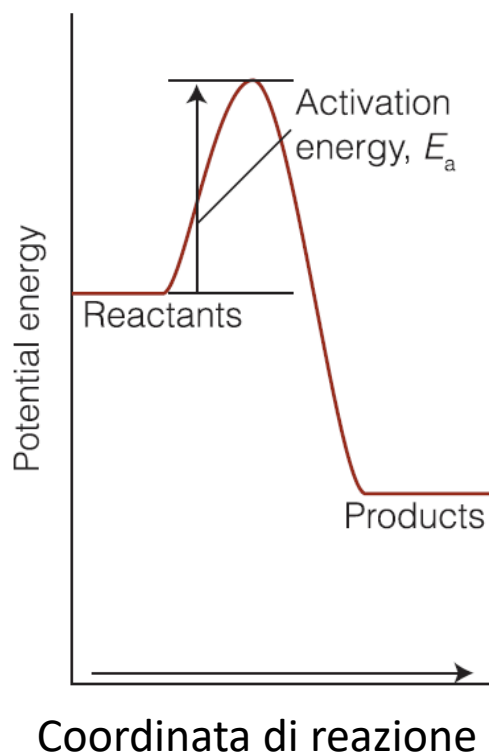


la sommità della barriera di potenziale rappresenta lo *stato di transizione*, che corrisponde alla formazione di un 'prodotto intermedio' della reazione (spesso non osservabile sperimentalmente perchè evolve molto velocemente verso i reagenti o verso i prodotti) detto **complesso attivato $[AB]$** .

Significato di E_a e la coordinata di reazione

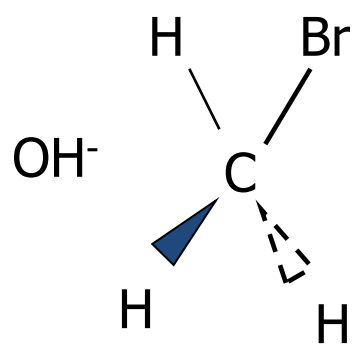
Il profilo di energia potenziale che descrive E_a come una barriera energetica da superare è funzione della **coordinata di reazione**, un parametro che indica l'avanzamento della reazione non in termini quantitativi (quante dn moli di reagente stanno reagendo a dare dn moli di prodotto) ma in termini qualitativi.

Indica l'insieme dei moti (cambiamenti di distanze interatomiche e angoli di legame) che concorrono a formare i prodotti a partire dai reagenti

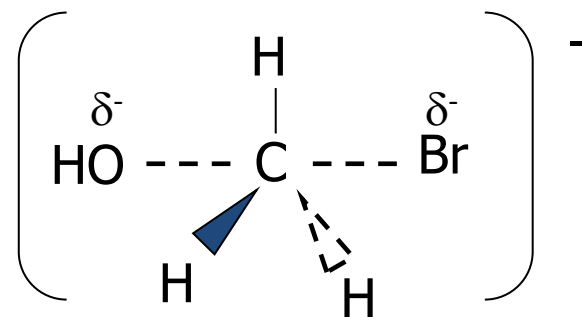
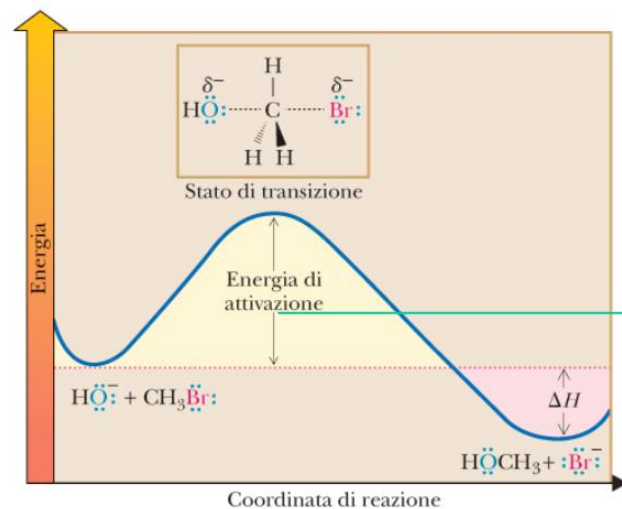
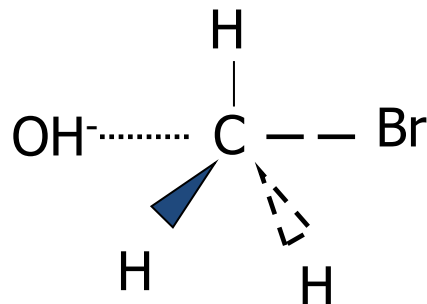


In questa immagine il complesso attivato è rappresentato come un agglomerato di atomi tenuti insieme da legami deboli, che può riarrangiarsi a dare i prodotti. Spesso la reazione avviene attraverso l'indebolimento di un legame mentre gli altri rimangono invariati. Un esempio sono le reazioni di sostituzione nucleofila S_N2

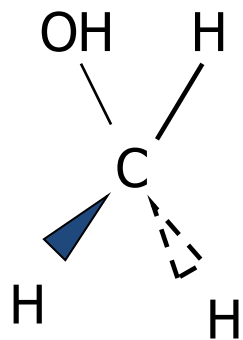
Coordinata di reazione come 'storia intima' della reazione



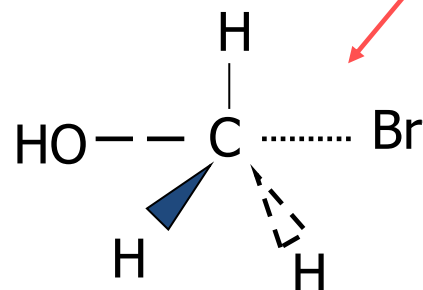
reagenti



Complesso attivato



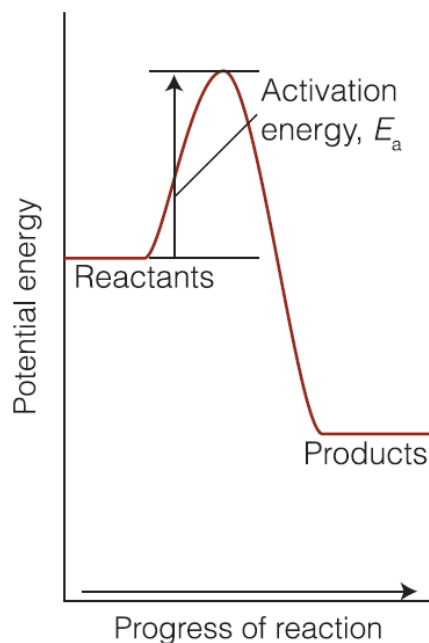
prodotti



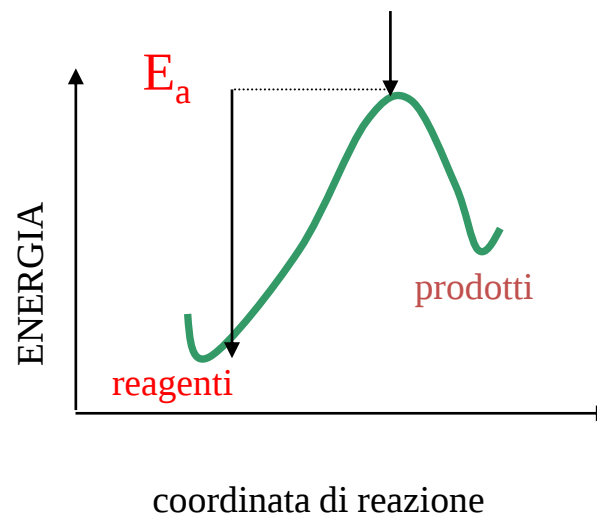
Relazione tra E_a e ΔH di reazione

$$\Delta H = (E_a)_1 - (E_a)_{-1}$$

Con buona approssimazione (reazioni che non coinvolgono sviluppo o consumo di gas), possiamo scrivere che $\Delta E \cong \Delta H$, e quindi considerare come ordinata del grafico l'entalpia.



Reazioni
esotermiche



Reazioni
endotermiche

Equazione di Arrhenius: il significato del parametro A

$$k_r = Ae^{-E_a/RT}$$

Per quanto riguarda il fattore pre-esponenziale A che compare nell'eq. Di Arrhenius, bisogna considerare che oltre che *dall'energia degli urti* (definita dal fattore esponenziale), la velocità di reazione deve sicuramente dipendere dalla *frequenza degli urti* (indipendentemente dalla loro energia).

Questa frequenza dipende a sua volta sia dalla concentrazione delle specie reagenti che dall'energia cinetica media delle loro molecole (più velocemente si muovono le molecole, maggiore diventa la probabilità di una collisione).

In ultima analisi, quindi, A deve dipendere primariamente dalla temperatura, dal momento che:

$$E_M = \frac{1}{2}mv^2 = \frac{3}{2}kT$$

Un'utile espressione di A può essere ricavata dalla teoria cinetica dei gas:

$$A = \sigma \left(\frac{8kT}{\pi\mu} \right)^{1/2} N_A \quad \mu = \frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$$

Dove σ è la cosiddetta *cross-section* molecolare, che è una misura delle dimensioni della molecola 'bersaglio'.

Table 7.1 Collision cross-sections of atoms and molecules

Species	σ/nm^2 *
Argon, Ar	0.36
Benzene, C ₆ H ₆	0.88
Carbon dioxide, CO ₂	0.52
Chlorine, Cl ₂	0.93
Ethene, C ₂ H ₄	0.64
Helium, He	0.21
Hydrogen, H ₂	0.27
Methane, CH ₄	0.46
Nitrogen, N ₂	0.43
Oxygen, O ₂	0.40
Sulfur dioxide, SO ₂	0.58

*1 nm² = 10⁻¹⁸ m².

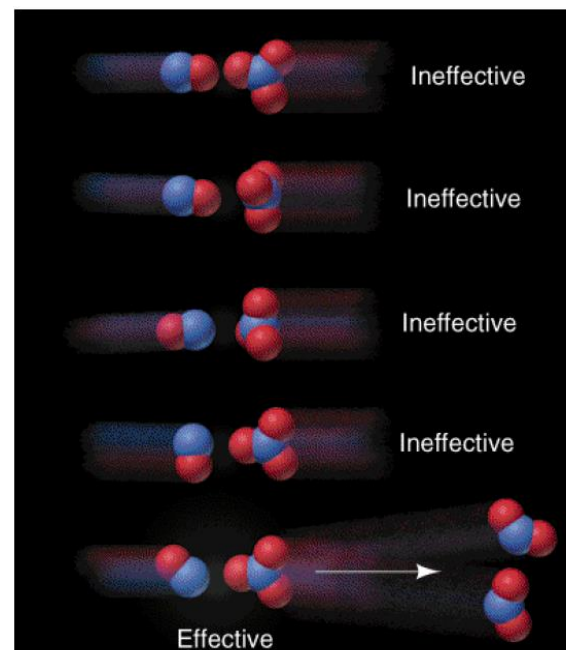
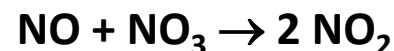
Equazione di Arrhenius: il significato del parametro A

Non è infrequente che il valore sperimentale di A si discosti da quello previsto sulla base della teoria cinetica, specialmente quando si abbia a che fare con reazioni che non avvengono in fase gassosa ma condensata, o quando i reagenti sono fortemente polari o carichi.

Le discordanze sono in questo caso da attribuire al fatto che nel modello cinetico si tiene conto della sola dimensione delle molecole, e non di altri fattori quali possibili interazioni intermolecolari di natura elettrostatica (incluse le deboli interazioni di van der Waals o il legame idrogeno) che favorendo (o sfavorendo) le interazioni tra le diverse molecole possono aumentarne (o diminuirne) la frequenza degli urti.

Un altro limite della teoria (cinetica) delle collisioni è che non tiene conto del fatto che la formazione del complesso attivato (e quindi il cammino di reazione che porta allo stato di transizione) possa essere influenzato anche da fattori quali **l'orientazione** delle molecole dei reagenti.

Una teoria più completa delle cinetiche di reazione che dà molto peso al complesso attivato sia dal punto di vista energetico che conformazionale è la **teoria dello stato di transizione**.



La teoria dello stato di transizione

I concetti fondamentali su cui si basa la *teoria dello stato di transizione* sono i seguenti:

1. Le velocità delle reazioni sono studiate studiando i complessi attivati che si collocano al punto di sella di una superficie di energia potenziale. I dettagli di come questi complessi si siano formati non sono importanti.
2. I complessi attivati sono in uno speciale equilibrio (quasi-equilibrio) con le molecole dei reagenti.
3. I complessi attivati possono convertirsi nei prodotti, il che consente alla teoria cinetica di calcolare la velocità di questa trasformazione.

(da Wikipedia)

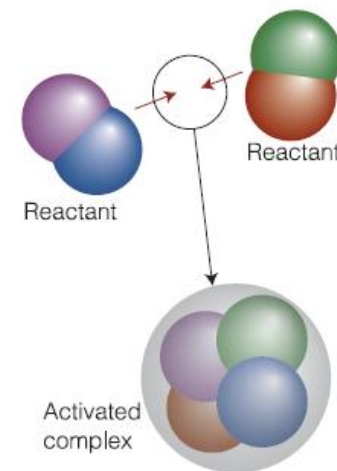
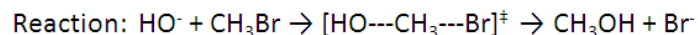
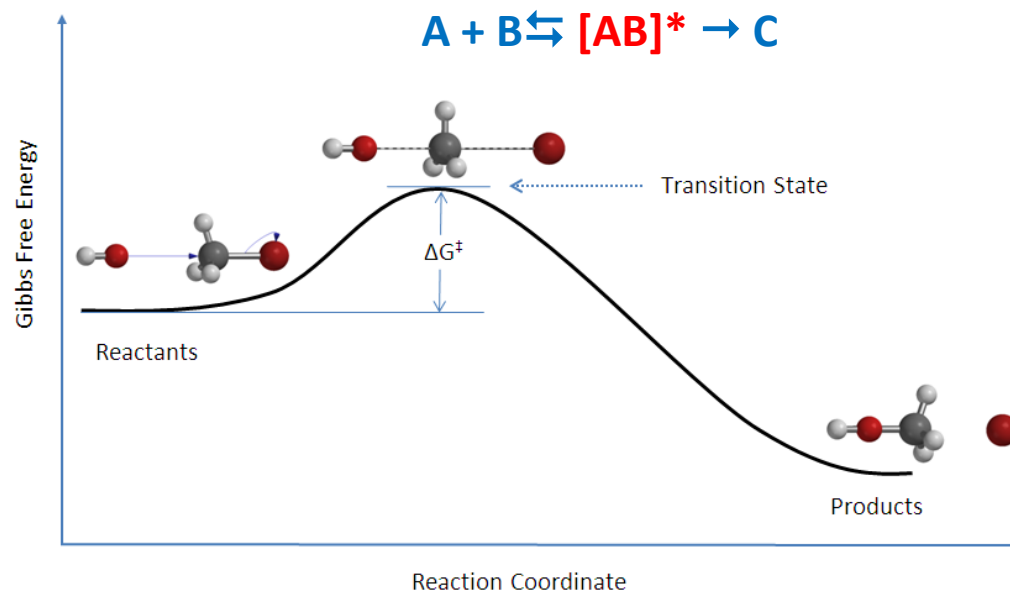
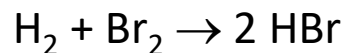


Fig. 7.16 In the transition state theory of chemical reactions, two reactants encounter each other (either in a gas-phase collision or as a result of diffusing together through a solvent) and, if they have sufficient energy, form an activated complex. The activated complex is depicted here by a relatively loose cluster of atoms that may undergo rearrangement into products. In an actual

Reazioni radicaliche (cenni)

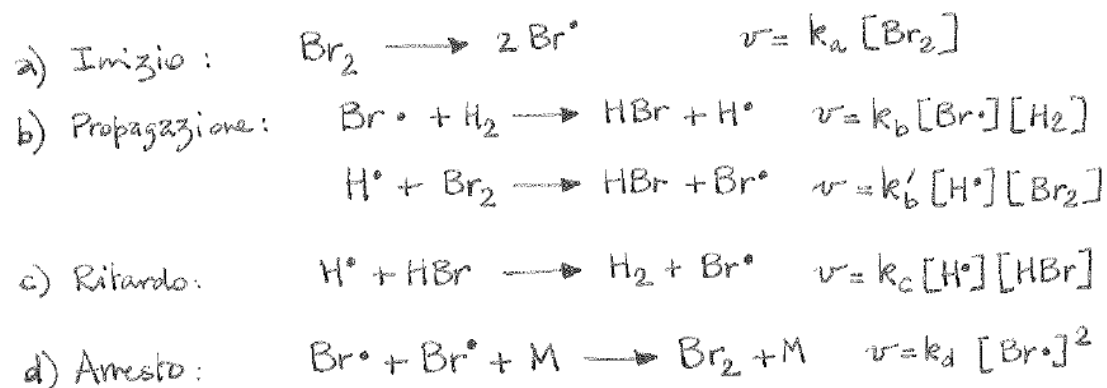
Le reazioni radicaliche sono tipicamente reazioni a catena, caratterizzate da una serie di stadi elementari classificabili come **inizio e propagazione**, in cui si formano i **portatori di catena**. Gli stadi di **ritardo ed arresto** contribuiscono a diminuire la velocità. Un esempio è la reazione :



Con equazione di velocità (determinata empiricamente)

$$v = \frac{k[\text{H}_2][\text{Br}_2]^{3/2}}{[\text{Br}_2] + k'[\text{HBr}]}$$

Per la quale è stato proposto il seguente meccanismo



Le reazioni radicaliche (autopropagantesi) hanno $E_a = 0$. Danno luogo ad **esplosione** quando si produce una grande quantità di gas (es. $\text{H}_2 + \text{O}_2$) o quando la velocità aumenta bruscamente a seguito di un aumento di temperatura (autoaccelerantesi). E' il caso di reazioni radicaliche fortemente esotermiche (es. $\text{H}_2 + \text{Cl}_2 + \text{luce}$)

Ci possono essere stadi ramificanti in cui si produce più di un portatore di catena,

es:



I catalizzatori (cenni)

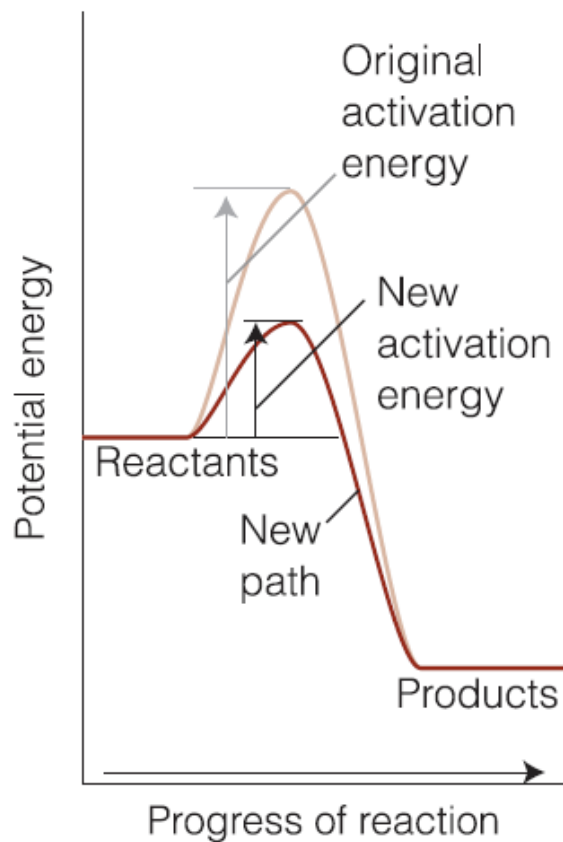
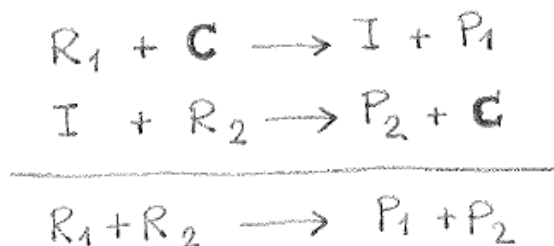
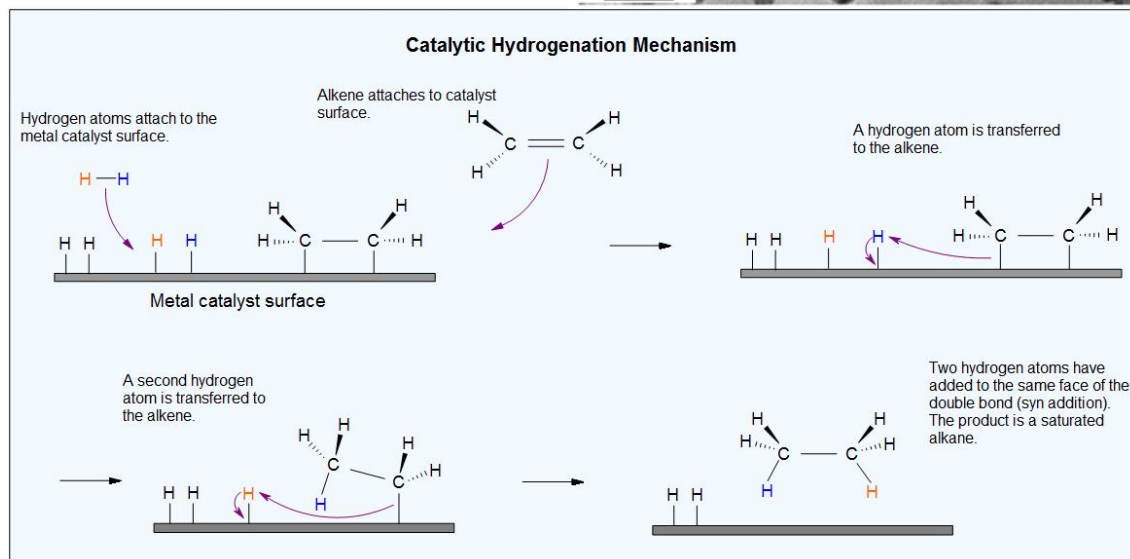
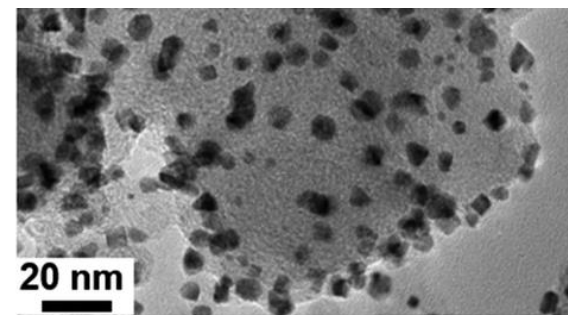


Fig. 6.19 A catalyst acts by providing a new reaction pathway between reactants and products, with a lower activation energy than the original pathway.



in cui C è
il catalizzatore

Esempio di catalizzatore
industriale eterogeneo:
Pd/C per l'idrogenazione
catalitica dell'etilene

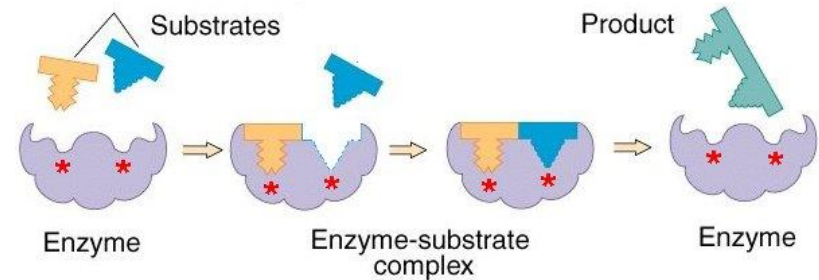
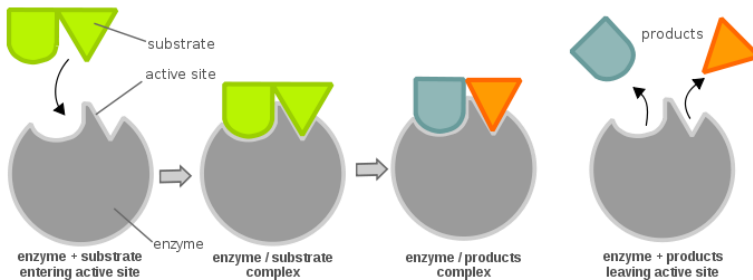


I catalizzatori (cenni)

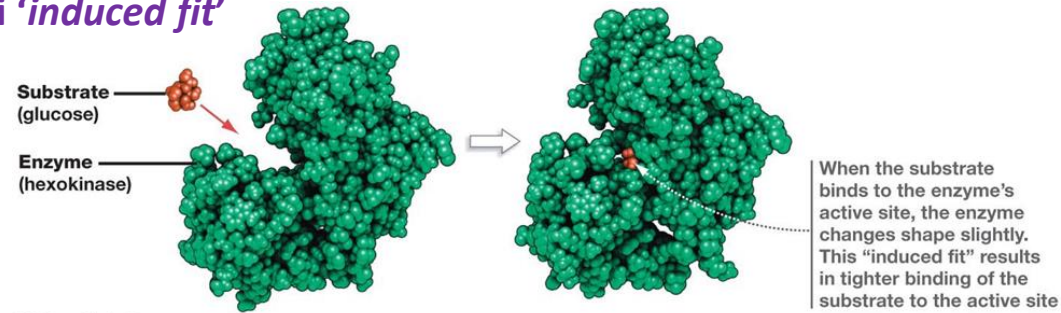
Catalizzatori enzimatici

Combinano l'attività catalitica dovuta alla presenza di opportuni centri reattivi (spesso atomi o ioni metallici) con un'alta selettività derivante dalla presenza di una complessa struttura tridimensionale che lavora di concerto con il sito attivo.

Meccanismo chiave-serratura

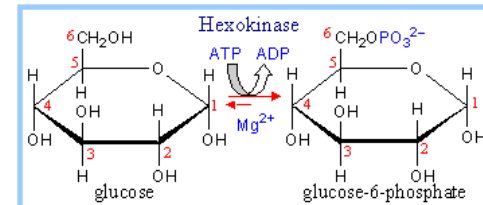


Modello di 'induced fit'

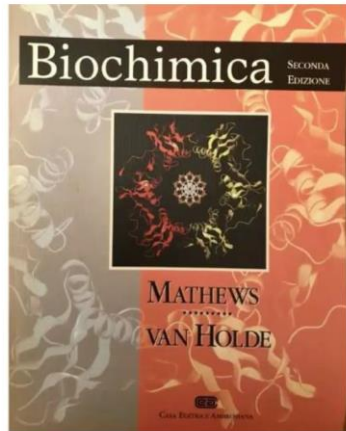


© 2011 Pearson Education, Inc.

Classe di enzimi	Reazioni catalizzate
1. <i>Ossidoriduttasi</i>	Reazioni di ossidoriduzione
2. <i>Transferasi</i>	Trasferimento di gruppi funzionali
3. <i>Idrolasi</i>	Reazioni di idrolisi
4. <i>Liasi</i>	Reazioni di eliminazione con formazione di doppi legami
5. <i>Isomerasi</i>	Isomerizzazioni
6. <i>Ligasi</i>	Formazione di legami accoppiata all'idrolisi di ATP



Gli enzimi (cenni)



Le slides che seguono sono state estratte dal libro: Biochimica, C. K. Mathews & M. van Holde, II edizione, Casa Editrice Ambrosiana, 1998

$$k_2 = \left(\frac{kT}{h} e^{\frac{(\Delta S^\ddagger)^*}{R}} \right) e^{-\frac{(\Delta H^\ddagger)^*}{RT}}$$

Entropia e entalpia negli enzimi

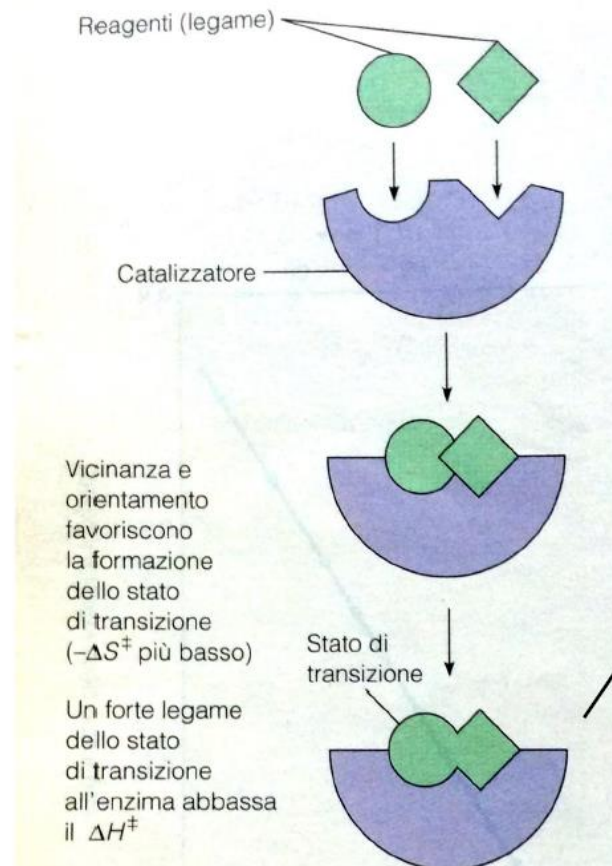
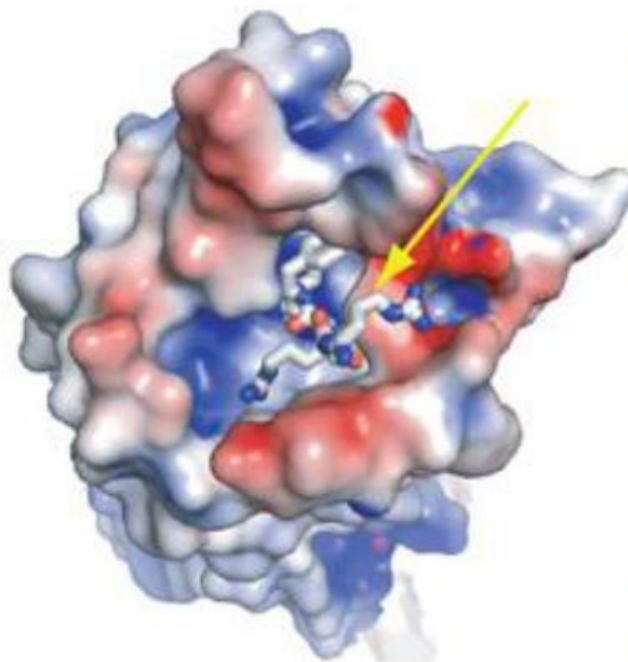


FIGURA 11.6

Fattori entropici ed entalpici nella catalisi. Un'enzima lega due reagenti assicurando un corretto orientamento reciproco e la loro vicinanza, li unisce inoltre più saldamente nello stato di transizione.

Gli enzimi (cenni)

Esempi di tasche enzimatiche



Neurotensin (see arrow) in the binding pocket of NTSR1. Image by Grisshammer and Tate labs, courtesy of Nature

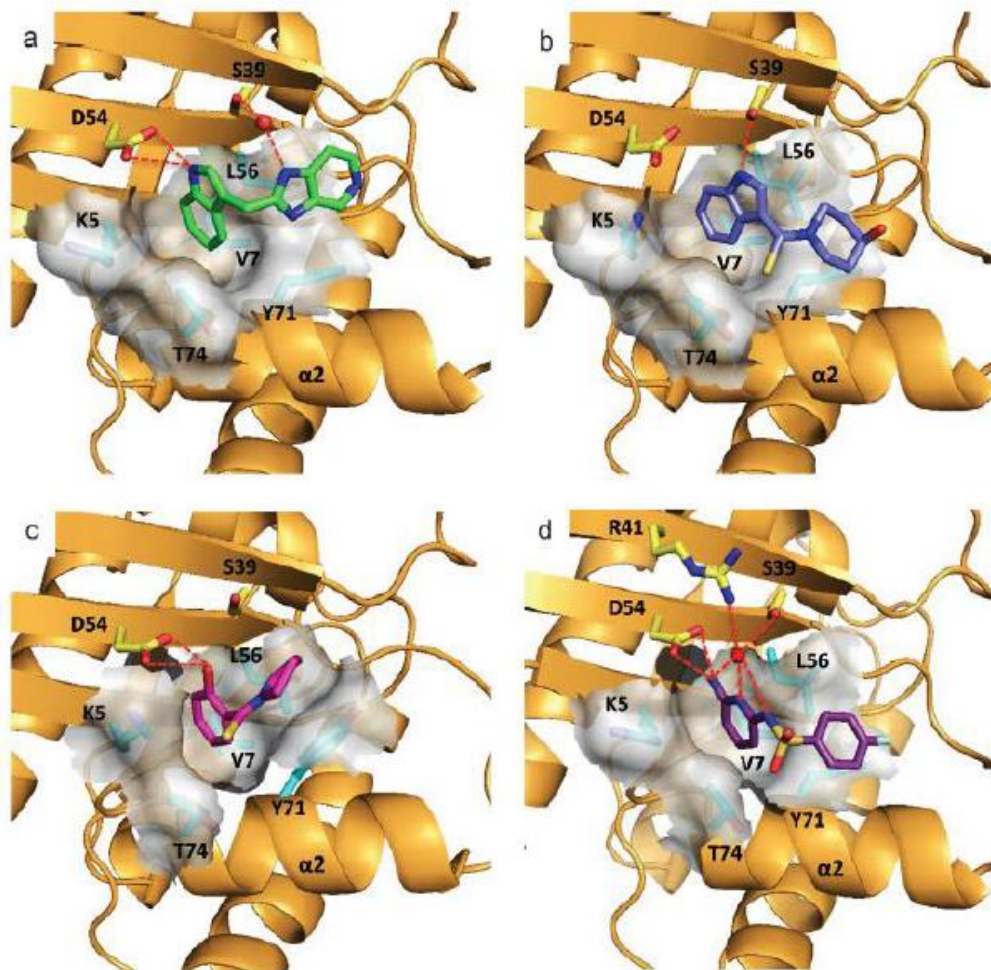
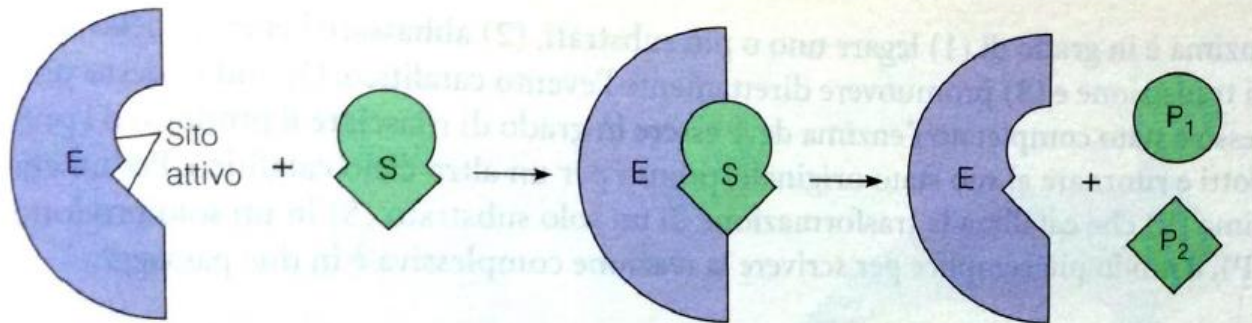


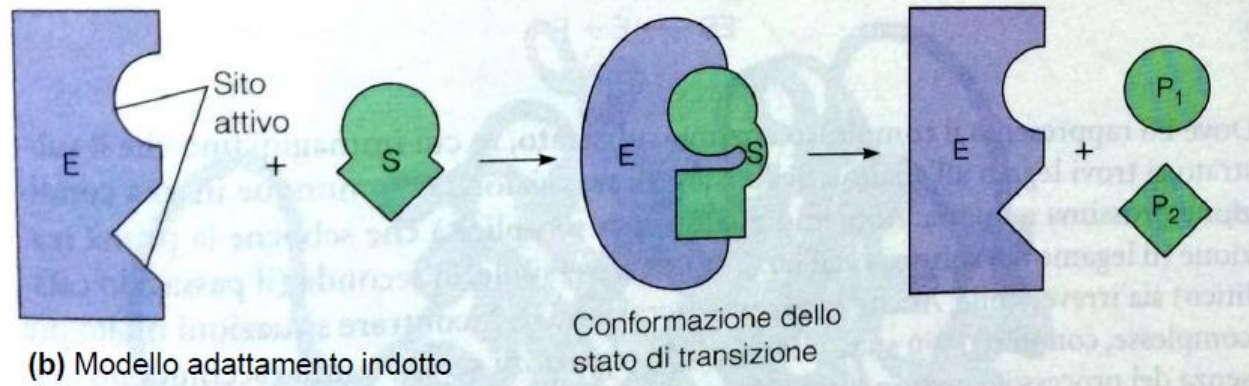
Figure 3. Ribbon and molecular surface representations of the X-ray structures of Ras-GDP bound to four different "hit" ligands. Reproduced with permission from Sun et al. (2012) Angew. Chem. Int. Ed., published online May 8, DOI: 10.1002/anie.201201358. Copyright 2012 John Wiley & Sons.

Gli enzimi (cenni)

Modelli interazione enzima/substrato



(a) Modello chiave-serratura



(b) Modello adattamento indotto

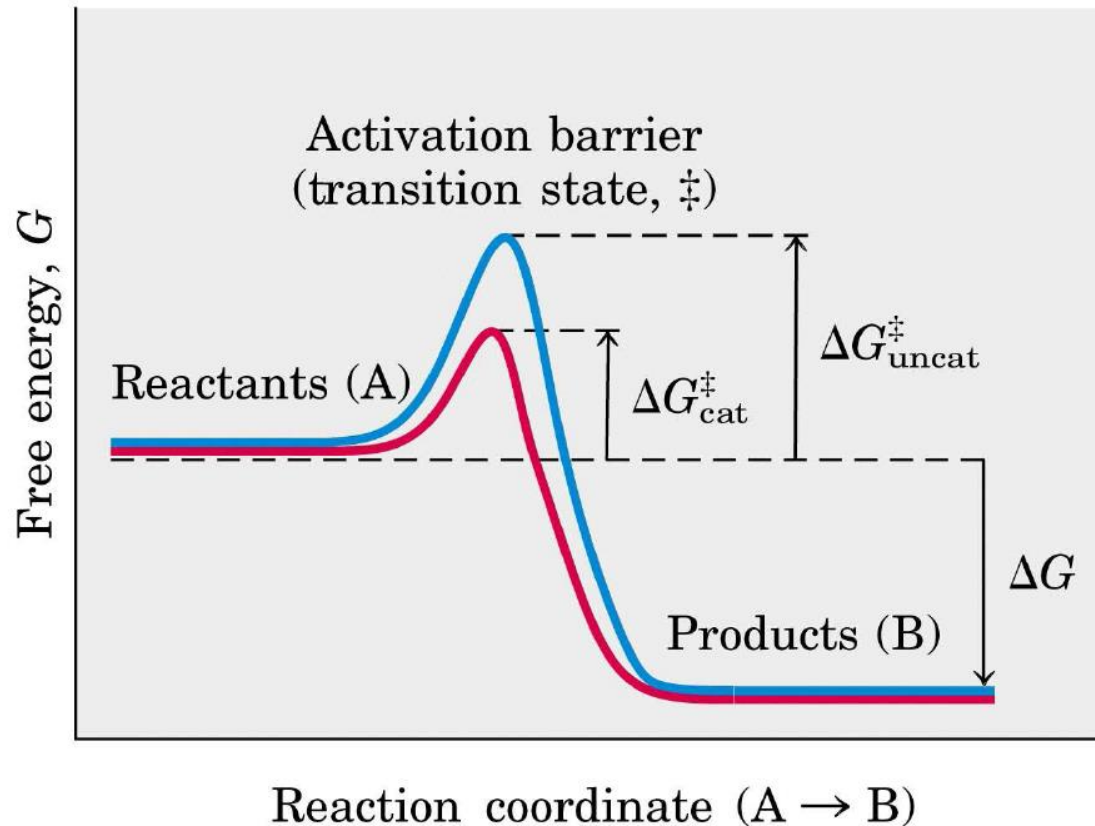
Due modelli per l'interazione enzima-substrato. (a) Il modello chiave-serratura. In questo modello, proposto per primo, il sito attivo dell'enzima si adatta al substrato come una chiave in una serratura. **(b)** Modello del-

l'adattamento indotto. In questa elaborazione del modello precedente sia l'enzima che il substrato vengono distorti quando si legano tra loro. Il substrato viene forzato ad assumere una conformazione vicina allo stato di transizione; l'enzima mantiene il substrato in tensione.

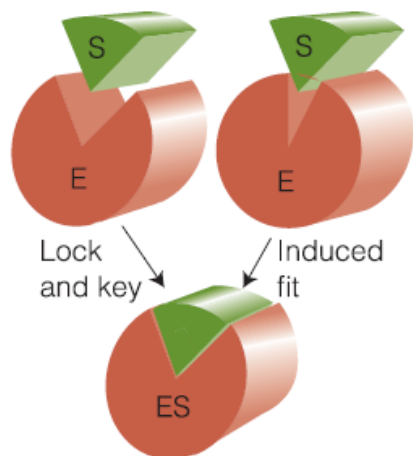
I catalizzatori (cenni)

N.B. Qualunque ne sia la natura, un catalizzatore rende possibile un diverso cammino di reazione caratterizzato da una energia di attivazione inferiore.

Influisce quindi su E_a (ossia il ΔG_{att} di formazione del complesso attivato) ma non influisce sul ΔG_r di reazione!!!



Reazioni enzimatiche



Abbiamo già accennato al fatto che gli enzimi sono catalizzatori altamente efficienti che combinano la capacità di accelerare moltissimo le reazioni in cui sono coinvolti con un’altissima selettività verso reagenti e prodotti.

L’efficienza di un enzima è spesso espressa attraverso il suo **turnover number**, ossia il numero massimo di molecole di substrato che ogni molecola di enzima (più precisamente che un suo singolo sito catalitico) è in grado di trasformare al secondo per una data concentrazione (in generale *estremamente* bassa) di enzima e una data temperatura.

Table 8.5 Turnover numbers of some enzymes

Enzyme	Turnover number (per second)
Carbonic anhydrase	600,000
3-Ketosteroid isomerase	280,000
Acetylcholinesterase	25,000
Penicillinase	2,000
Lactate dehydrogenase	1,000
Chymotrypsin	100
DNA polymerase I	15
Tryptophan synthetase	2
Lysozyme	0.5

Reazioni enzimatiche

Sono difficili da studiare perché: (i) spesso seguono meccanismi complessi e (ii) in genere è difficile trovare delle relazioni lineari (come quelle viste nella prima parte di queste lezioni) tra la concentrazione del reagente (il **S**ubstrato) e il tempo.

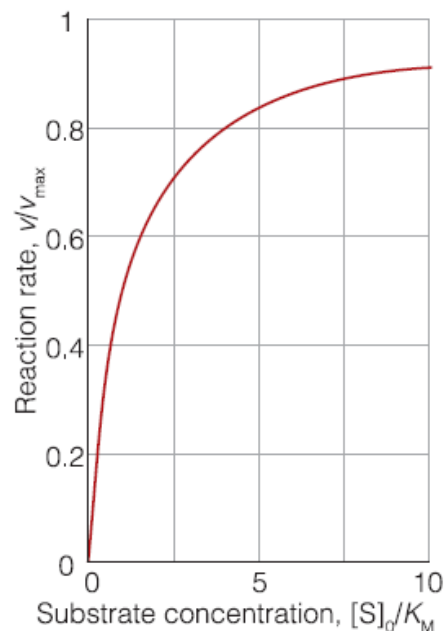
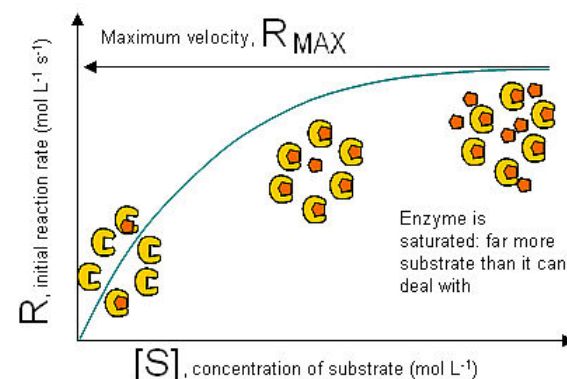


Fig. 8.2 The variation of the rate of an enzyme-catalyzed reaction with substrate concentration. The approach to a maximum rate, $v_{\max}$, for large $[S]_0$ is explained by the Michaelis–Menten mechanism. (The constant K_M is explained shortly.)

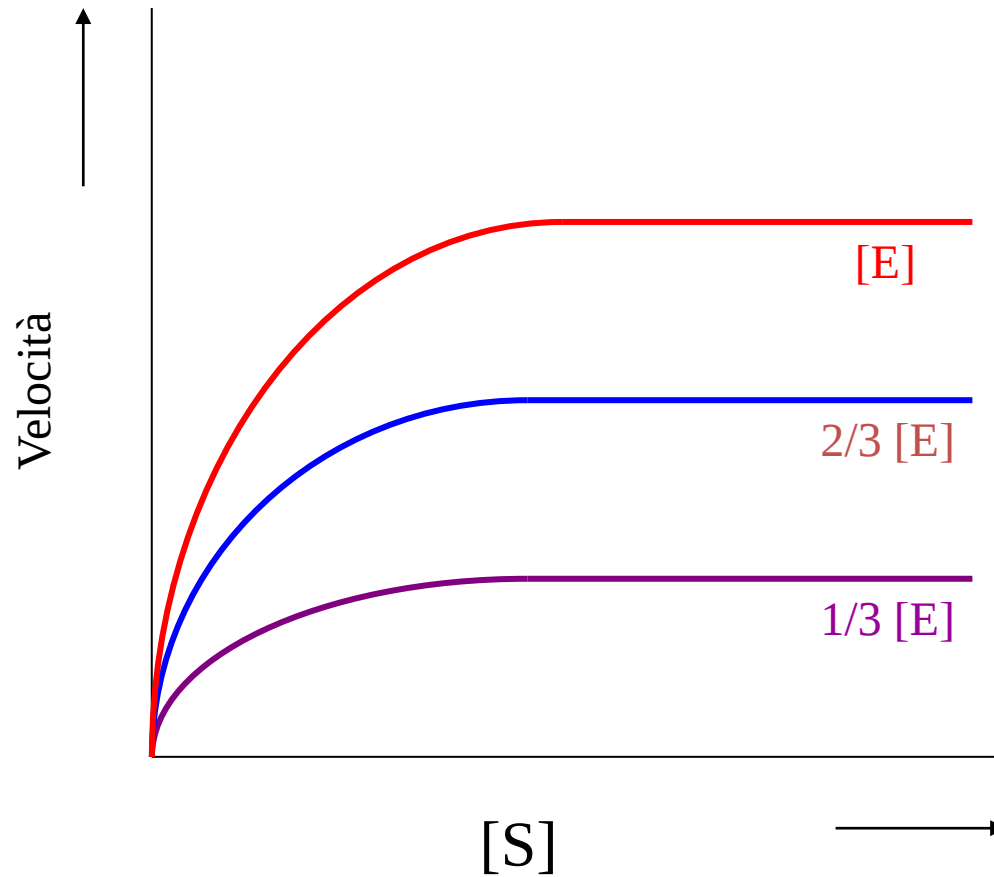
Sperimentalmente si osserva che, data una certa concentrazione dell'Enzima **E** (in genere molto piccola), la velocità di formazione del Prodotto di reazione (la cui concentrazione è **P**) dipende dalla concentrazione del Substrato (il reagente, in concentrazione **S**) nel modo seguente (si veda anche il grafico a sinistra):

1. Per una data concentrazione iniziale del substrato $[S]_0$, la velocità iniziale di formazione del prodotto è proporzionale alla concentrazione totale dell'enzima $[E]_0$.
2. Per una data $[E]_0$ e valori di $[S]_0$ piccoli la velocità di formazione di **P** è proporzionale a $[S]_0$.
3. Per un certo $[E]_0$ e valori di $[S]_0$ grandi la velocità di formazione di **P** diventa indipendente da **S** e raggiunge un valore massimo $U_{\max}$

Il raggiungimento di una velocità di conversione massima indipendente da **S** è spiegata con la 'saturazione' dell'enzima.

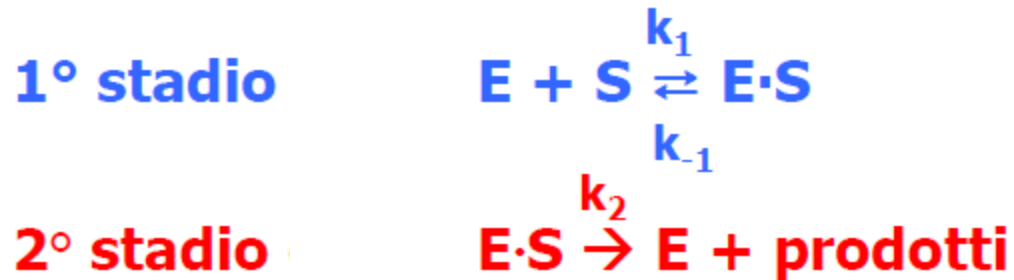


Reazioni enzimatiche



Reazioni enzimatiche: meccanismo di Michaelis-Menten

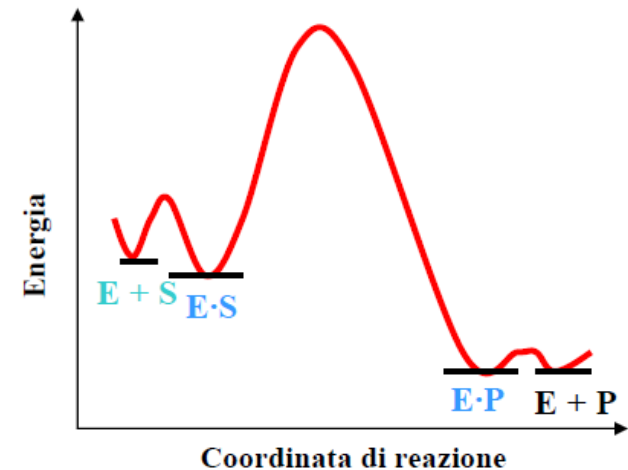
Un meccanismo che spiega l'andamento di velocità osservato nel caso delle reazioni catalitiche è quello di Michaelis-Menten, che presuppone (con E = enzima, S = substrato e ES = complesso enzima/substrato):



La velocità di formazione del prodotto può essere scritta in funzione del secondo stadio

$$R = k_2[\text{E} \cdot \text{S}]$$

Nello schema trascuro lo stadio in cui il prodotto si allontana dall'enzima, perché molto veloce (vedi RDS). Il profilo energetico qui riportato è compatibile con un meccanismo in cui il RDS è il secondo (ipotesi non fondamentale per il procedimento formale che segue)



Reazioni enzimatiche: meccanismo di Michaelis-Menten

$$R = k_2[E \cdot S]$$

Abbiamo però il problema che **[ES]** non è misurabile sperimentalmente. Possiamo però cercare di ricavarla applicando il modello dello stato stazionario, che prevede che essa rimanga pressoché costante per gran parte della reazione. In questa ipotesi:

E·S=cost)



$$k_1[E][S] = k_{-1}[E \cdot S] + k_2[E \cdot S]$$

da cui si ricava **[E·S]**:

$$[E \cdot S] = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} [E][S]$$

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

Costante di Michaelis

$$[E \cdot S] = \frac{1}{K_M} [E][S]$$

da cui:

$$R = \frac{k_2}{K_M} [E][S]$$

Si era partiti da:
 $R = k_2[E \cdot S]$

Reazioni enzimatiche: meccanismo di Michaelis-Menten

Problema: $[E]$ ed $[S]$ sono le concentrazioni di enzima e di substrato liberi, non misurabili direttamente.

Quantità misurabili direttamente: **concentrazione totale di enzima** (libero + legato in E·S): legge conservazione massa: $[E_{\text{tot}}] = [E] + [E \cdot S]$ e **la concentrazione totale di substrato S**.

Di solito $[E] \ll [S]$

la concentrazione di substrato libero è pari al substrato totale.

$$[E \cdot S] = [E_{\text{tot}}] - [E]$$

sostituiamo nella

$$[E \cdot S] = \frac{1}{K_M} [E][S]$$

$$[E_{\text{tot}}] - [E] = \frac{1}{K_M} [E][S]$$

Reazioni enzimatiche: meccanismo di Michaelis-Menten

Ricaviamo [E]:

$$\frac{1}{K_M} [E][S] + [E] = [E_{\text{tot}}] \quad \Rightarrow \quad [E] \left(\frac{1}{K_M} [S] + 1 \right) = [E_{\text{tot}}]$$

$$\Rightarrow [E] \frac{[S] + K_M}{K_M} = [E_{\text{tot}}] \quad \boxed{[E] = \frac{K_M [E_{\text{tot}}]}{[S] + K_M}}$$

Abbiamo espresso [E] in funzione di quantità misurabili $[E_{\text{tot}}]$ e $[S]$.

Sostituisco nell'equazione della velocità :

$$\boxed{R = \frac{k_2}{K_M} [E][S]}$$

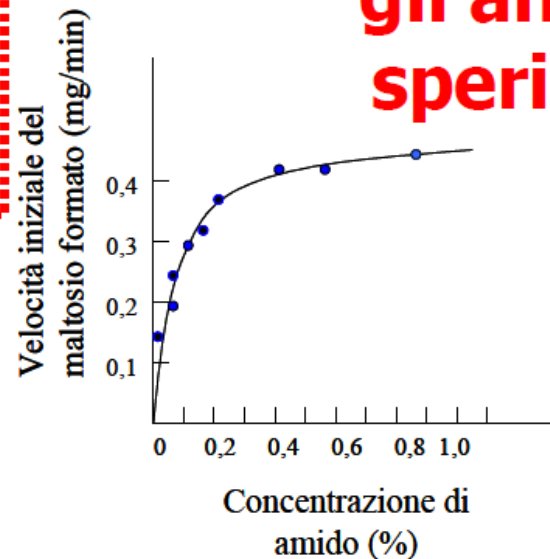
Reazioni enzimatiche: meccanismo di Michaelis-Menten

$$R = \frac{k_2}{K_M} [S] \cdot \frac{K_M [E_{\text{tot}}]}{[S] + K_M} = \frac{k_2 [E_{\text{tot}}] [S]}{[S] + K_M}$$

dividendo numeratore e denominatore per $[S]$:

$$R = \frac{k_2 [E_{\text{tot}}]}{1 + \frac{K_M}{[S]}}$$

**equazione che
riproduce
gli andamenti
sperimentali**



Meccanismo di Michaelis-Menten: significato di K_M e k_2

Avevamo definito K_M come:

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

Nell'ipotesi in cui il secondo stadio sia lento:

$$k_2 \ll k_{-1}$$

$$K_M \cong \frac{k_{-1}}{k_1}$$

K_M è il reciproco della costante di equilibrio del 1° stadio.

K_M esprime la tendenza alla dissociazione
del complesso tra enzima e substrato

Meccanismo di Michaelis-Menten: significato di K_M e k_2

Significato di $k_2[E_{\text{tot}}]$

l'equazione della reazione complessiva è

$$R = k_2[E \cdot S]$$

$k_2[E_{\text{tot}}]$: velocità della reazione se **tutto l'enzima** producesse il complesso $E \cdot S$.

Quindi, la **velocità massima** del processo è:

$$R_{\text{MAX}} = k_2[E_{\text{tot}}]$$

per una data concentrazione di E.

Meccanismo di Michaelis-Menten: significato di K_M e k_2

$V_{\max}$ = velocità massima o limitante della reazione si raggiunge ad elevate $[S]$.

v cresce sempre ma non raggiunge mai il valore di $V_{\max}$, che rappresenta da un punto di vista matematico un asintoto.

$V_{\max}$ è il valore che avrebbe la velocità qualora $[S]$ fosse infinita.

Ad elevate $[S]$, lo stadio limitante della reazione è quello della conversione del complesso ES in P.



$V_{\max}$: misura diretta della abilità dell'enzima a convertire il substrato in prodotto

Meccanismo di Michaelis-Menten: significato di K_M e k_2

$$R_{MAX} = k_2[E_{tot}]$$

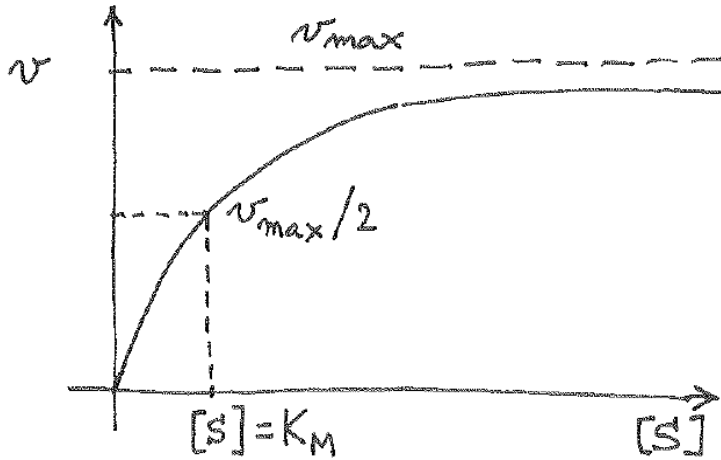
k_2 è il turnover number dell'enzima, ossia il numero massimo di molecole di substrato che ogni molecola di enzima (più precisamente che un suo singolo sito catalitico) è in grado di trasformare al secondo

Table 8.5 Turnover numbers of some enzymes

Enzyme	Turnover number (per second)
Carbonic anhydrase	600,000
3-Ketosteroid isomerase	280,000
Acetylcholinesterase	25,000
Penicillinase	2,000
Lactate dehydrogenase	1,000
Chymotrypsin	100
DNA polymerase I	15
Tryptophan synthetase	2
Lysozyme	0.5

Table 8.5
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

Meccanismo di Michaelis-Menten: significato di K_M e k_2



$$R = \frac{k_2[E_{tot}][S]}{[S] + K_M} = \frac{v_{max}[S]}{[S] + K_M}$$

Se pongo $[S] = K_M$ e sostituisco nell'equazione ottengo:

$$R = \frac{v_{max}}{2}$$

K_M corrisponde alla concentrazione di substrato per cui la velocità misurata è la metà di quella massima ottenibile. Tanto più grande è il valore di K_M , tanto maggiore è la $[S]$ che devo utilizzare per ottenere una certa velocità.

Nella condizione in cui $[S] \ll K_M$, l'enzima è prevalentemente in forma libera $[E_{tot}] \cong [E]$ ottengo:

$$R \cong \frac{k_2}{K_M}[E][S]$$

Equazione cinetica del secondo ordine complessivo. Ogni incontro tra molecola di substrato ed enzima porta al prodotto

Diagramma di Lineweaver-Burk

Formulazione più maneggevole: $1/R$ vs $1/[S]$

$$R = \frac{k_2 [E_{\text{tot}}]}{1 + \frac{K_M}{[S]}}$$

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{k_2 [E_{\text{tot}}]} + \frac{K_M}{k_2 [E_{\text{tot}}]} \frac{1}{[S]}$$

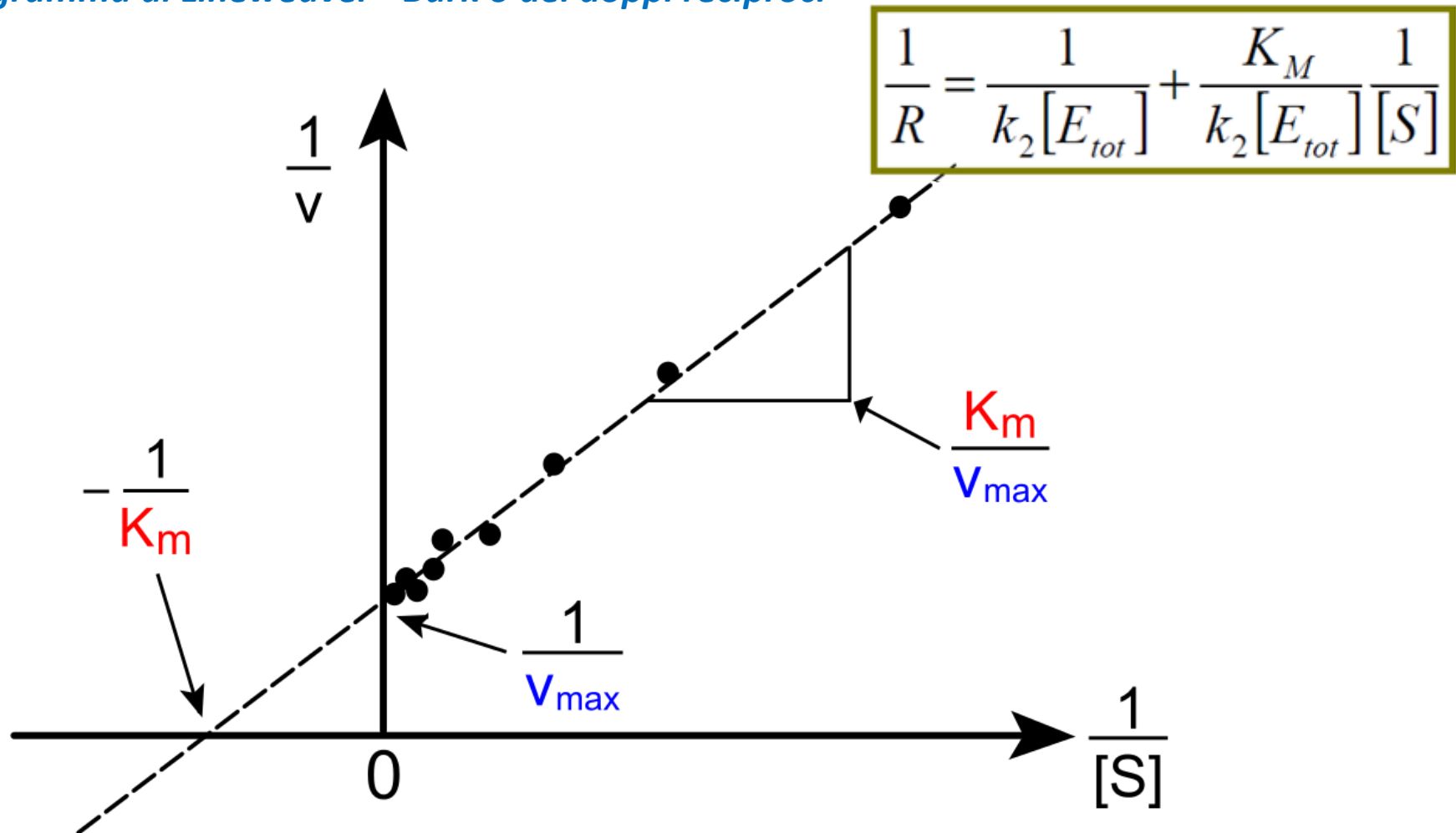
Per una data concentrazione di enzima $[E_{\text{tot}}]$

relazione lineare tra $1/R$ e $1/[S]$:

diagramma di Lineweaver – Burk

Diagramma di Lineweaver-Burk

Diagramma di Lineweaver - Burk o dei doppi reciproci



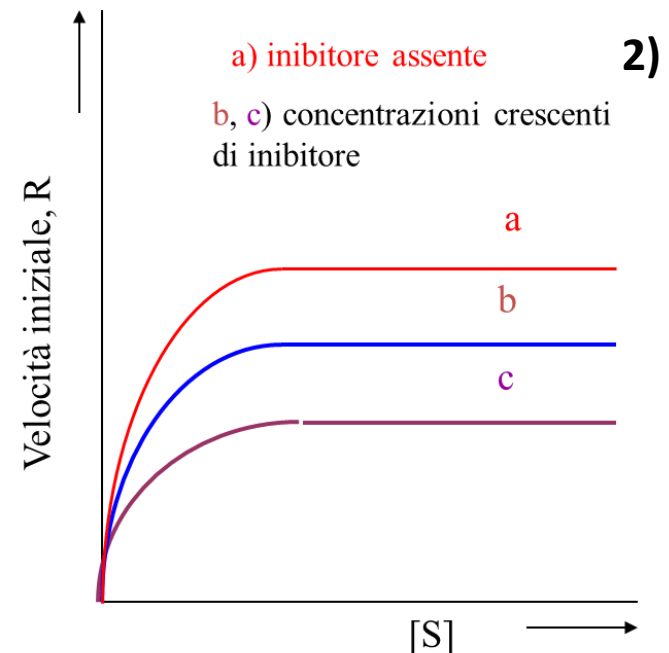
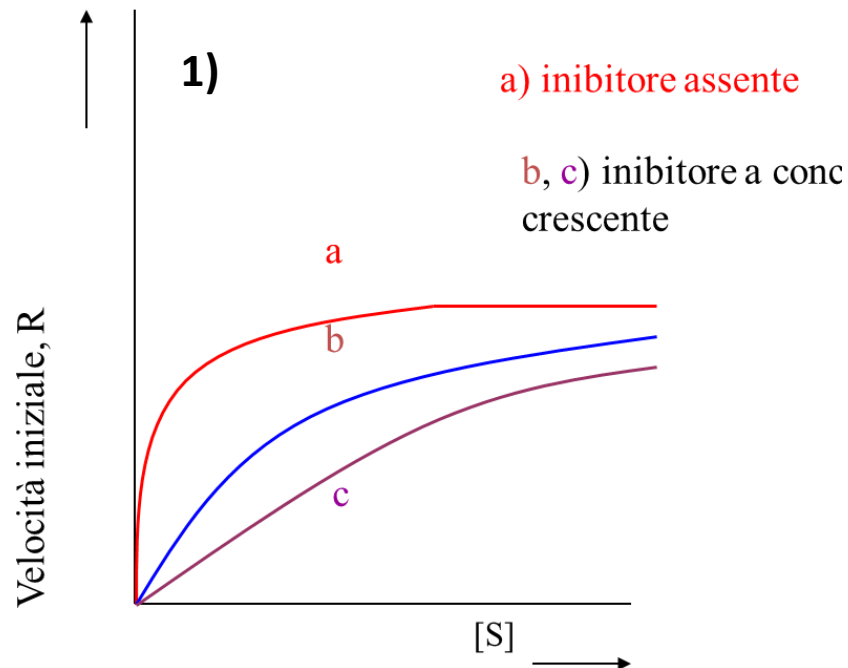
- $k_2 [E_{\text{tot}}]$ è il valore cui tende la velocità di reazione quando la concentrazione di substrato cresce;
- Per conoscere k_2 è necessario conoscere $[E_{\text{tot}}]$.

Effetti di inibizione

Gli inibitori sono sostanze che rallentano le reazioni catalizzate da enzimi, ovvero ne diminuiscono la velocità. Lo studio dell'effetto degli inibitori è utile per ottenere informazioni sul meccanismo di reazione, in particolare sul modo in cui il substrato interagisce con il sito attivo dell'enzima e su come l'enzima interagisca con altre sostanze. IN ultima analisi ci dà informazioni indirette sulla struttura e funzionalità dell'enzima

Si possono osservare diversi effetti:

- 1) l'effetto di inibizione tende a svanire al crescere della concentrazione di substrato.
- 2) si osserva inibizione anche a concentrazioni molto alte di substrato



Effetti di inibizione

Gli andamenti sperimentali descritti sono riconducibili a 3 modelli principali, che si basano su ipotesi sul meccanismo di azione dell'inibitore

- Inibizione competitiva
- Inibizione non competitiva
- Inibizione acompetitiva o mista

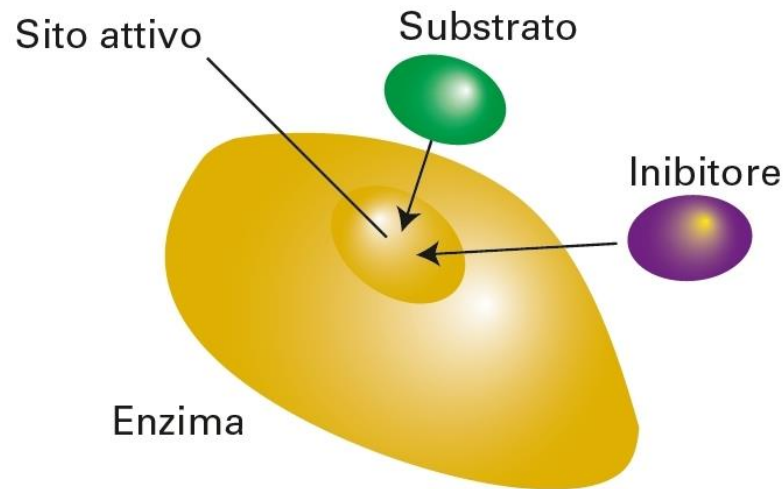


Figura 5 Nell'inibizione competitiva, sia il substrato (in verde di forma ovoidale) sia l'inibitore (in viola di forma ovoidale) competono per il sito attivo e la reazione avviene solo se il substrato riesce a occupare il sito attivo.

Inibizione competitiva

Questo modello prevede che l'inibitore influenzi la velocità del processo perché **compete** con lo stesso sito attivo in cui si lega il substrato. Il substrato 'vince' sull'inibitore quando la sua concentrazione è molto grande

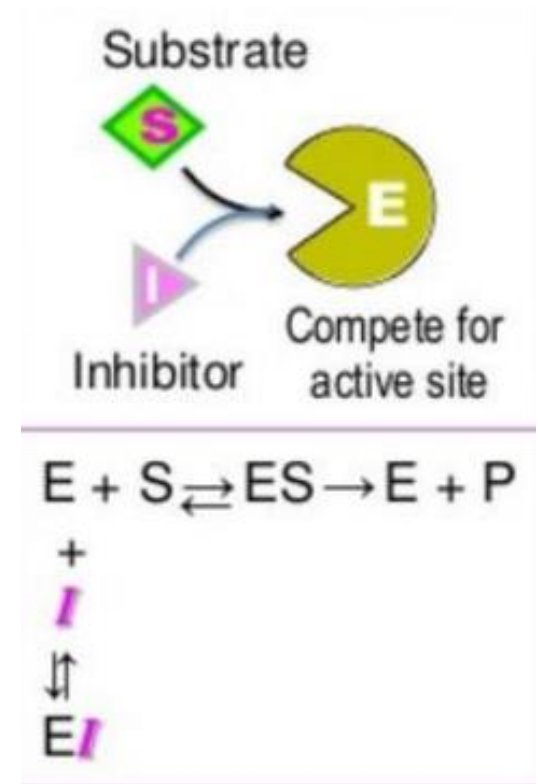


Solo il complesso E·S evolve a dare i prodotti.
Applico l'ipotesi dello stato stazionario facendo gli stessi passaggi fatti in precedenza:

$$R = k_2 [E \cdot S] = \frac{k_2}{K_M} [E][S]$$

Per calcolare la concentrazione di [E] da sostituire nell'equazione della velocità devo tenere conto del fatto che:

$$[E_{\text{tot}}] = [E] + [E \cdot S] + [E \cdot I]$$



Inibizione competitiva

Esprimo la concentrazione del complesso E·I sulla base della costante di equilibrio della reazione di dissociazione dello stesso:



$$K_{I \cdot E} = \frac{[I][E]}{[I \cdot E]}$$

da cui

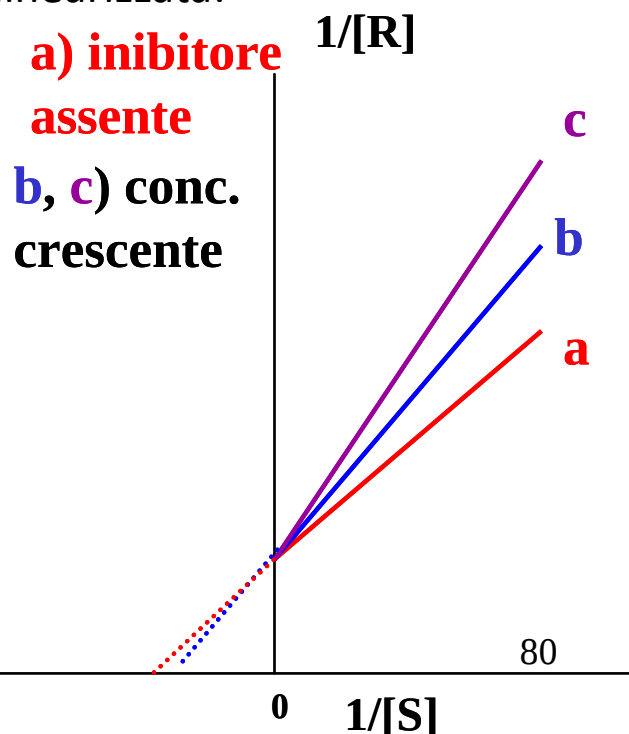
$$[I \cdot E] = \frac{1}{K_{I \cdot E}} [I][E]$$

Facendo passaggi analoghi a quanto visto nel caso del modello M-M in assenza di inibitore ottengo un'equazione che è più utile nella forma linearizzata:

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{k_2 [E_{\text{tot}}]} + \frac{K_M \left(1 + \frac{[I]}{K_{I \cdot E}} \right)}{k_2 [E_{\text{tot}}]} \frac{1}{[S]}$$

solo la pendenza della retta viene modificata per la presenza di inibitore, la intercetta a $1/[S] = 0$ è costante.

a concentrazione molto alta di substrato la competizione per la conquista del sito attivo è vinta dal substrato.



DDT Insecticide

- Insecticide that effects ATPase activity
 - ATPase makes ATP from ADP
- DDT is a competitive inhibitor that binds with the active site on ATPase, thus stopping the synthesis of ATP in the mitochondria in the body



**DDT... FOR CONTROL
OF HOUSEHOLD PESTS**



Prepared by the
Bureau of Entomology and Plant Quarantine
Agricultural Research Administration
United States Department of Agriculture, and
the United States Public Health Service
Federal Security Agency
Washington, D. C. • Issued March 1947



Inibizione non competitiva

Questo modello prevede che l'inibitore influenzi la velocità del processo quando si lega in un sito dell'enzima diverso da quello in cui si lega e reagisce il substrato. L'interazione enzima-inibitore modifica la struttura dell'enzima che non è più in grado di trasformare il substrato

Il modello prevede dunque le seguenti reazioni elementari:

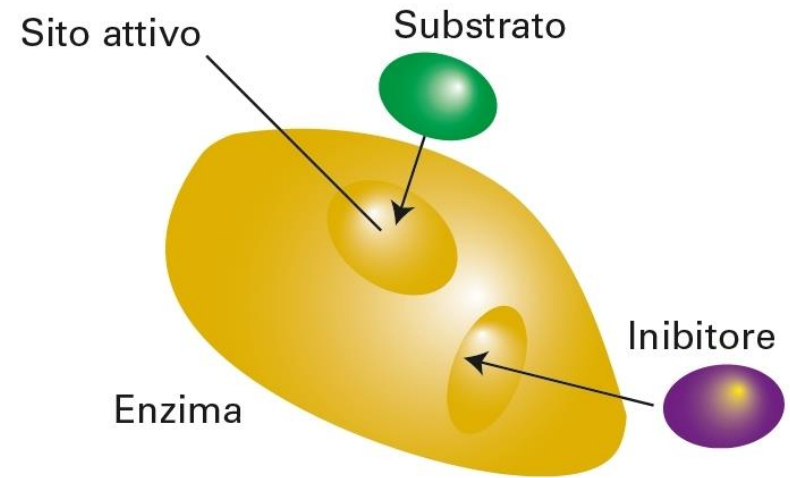
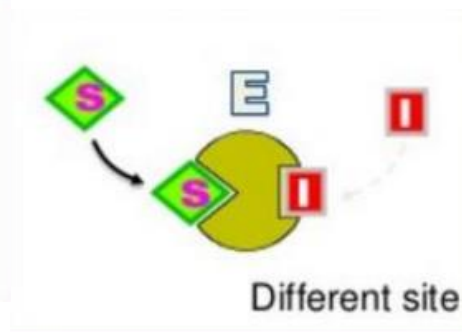
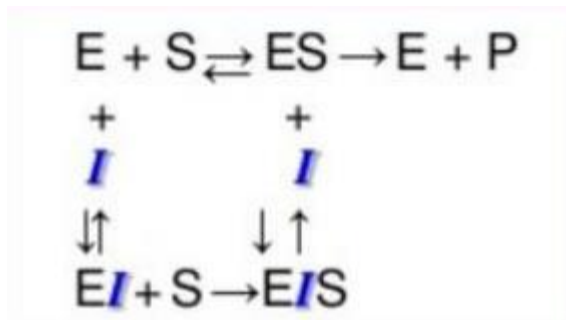


Figura 6 In una versione dell'inibizione non competitiva, il substrato e l'inibitore si legano a siti distanti della molecola enzima e il complesso, in cui sono entrambi legati, non porta alla formazione del prodotto.



Inibizione non competitiva

IL procedimento formale è analogo a quello descritto in precedenza (approssimazione dello stato stazionario, etc), con la differenza che:

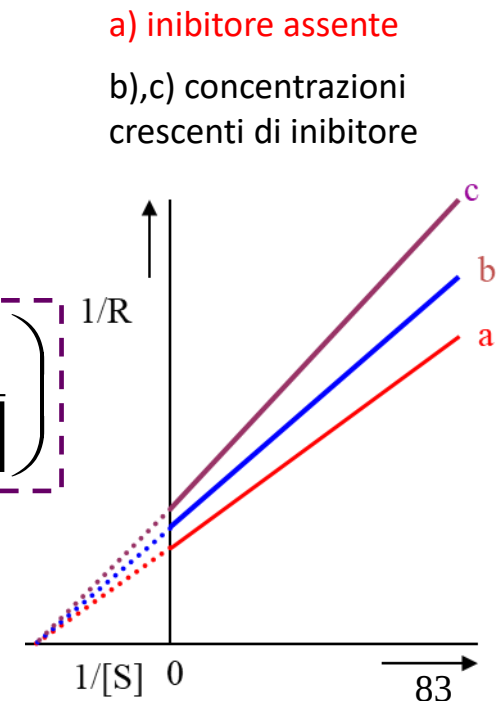
$$[E_{\text{tot}}] = [E] + [E \cdot S] + [I \cdot E] + [I \cdot E \cdot S]$$

Esprimo la concentrazione del complesso enzima-inibitore-substrato sulla base della costante di equilibrio della reazione di dissociazione, e ipotizzo che sia (circa) uguale alla K_{IE} relativa alla dissociazione del complesso enzima-inibitore (vedi caso precedente):

$$K_{I \cdot E \cdot S} = \frac{[I][E \cdot S]}{[I \cdot E \cdot S]} \quad \text{con } K_{IE} \cong K_{IES}$$

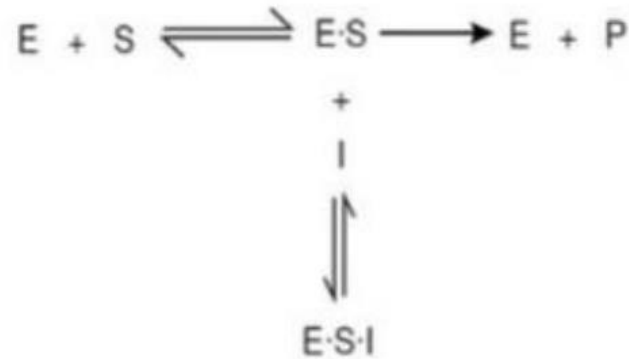
$$\frac{1}{R} = \left(1 + \frac{[I]}{K_{I \cdot E}} \right) \left(\frac{1}{k_2 [E_{\text{tot}}]} + \frac{K_M}{k_2 [E_{\text{tot}}][S]} \right)$$

Diversa pendenza e diversa intercetta per $1/[S]=0$



Uncompetitive Inhibitors

- ▶ Inhibitor binds only to the enzyme-substrate complex



or



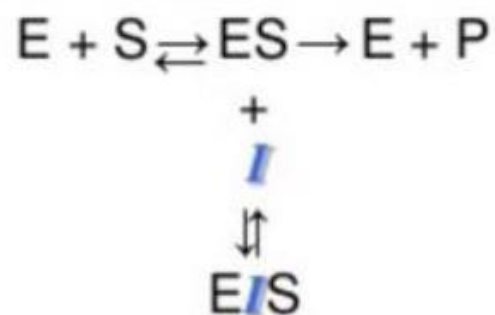
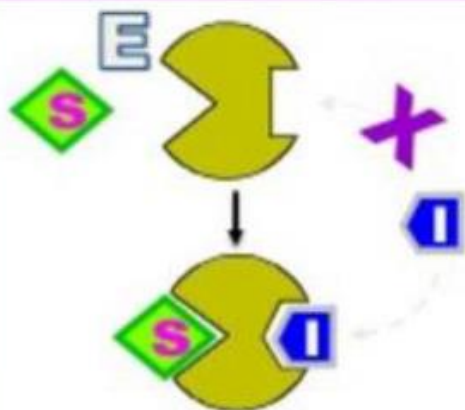
but not



- ▶ Inhibitor actually favors substrate binding, but ternary complex is inactive.

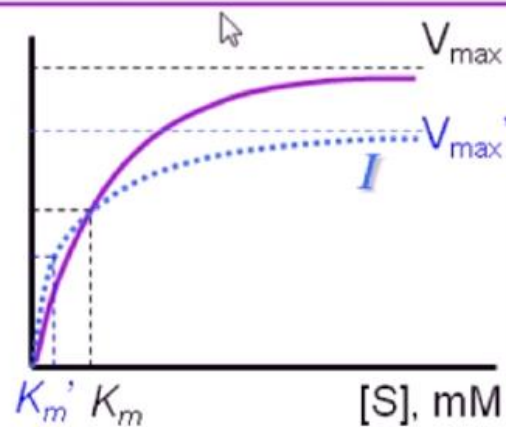
Inibizione incompetitiva

Uncompetitive



[I] binds to [ES] complex only, increasing [S] favors the inhibition by [I].

Uncompetitive



Both V_{max} & K_m decreased

