Харківський національний медичний університет

Кафедра медичної та біоорганічної хімії

«Медична хімія»

Лекція № 1

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ У БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМАХ

ОСНОВИ ХЕЛАТОТЕРАПІЇ

Лектор: зав.каф. медичної та біоорганічної хімії,
д.фарм.н., проф. Сирова Г.О.

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Комплексні сполуки (КС).
2. Комплексоутворювач. Ліганди. Дентатність.
3. Стійкість КС.
4. Класифікація КС.
5. Номенклатура КС.
6. Просторова будова КС.
7. Ізомерія КС (види ізомерії).
8. Комплекси металів у біологічних системах.

КОМПЛЕКСНІ СПОЛУКИ

??? **Кінець XIX ст .: утворення деяких сполук неможливо пояснити, використовуючи теорію хімічного зв'язку** ???

$$CoCl_3+(1\text{-}6)NH_3 \rightarrow CoCl_3 \cdot 6NH_3$$

відмінність від кристалогідратів ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) та подвійних солей ($CaCl \cdot BaCl_2$)

У H_2O не дисоціюють на іони повністю, а утворюють стійкі складні частинки (комплексні іони)

Комплексні сполуки - продукт взаємодії речовин, здатних існувати самостійно

(Чугаєв А.Л.)

КОМПЛЕКСНІ ІОНИ

*не змінюються в кристалічному стані

*у водному розчині $CoCl_3 \cdot 6NH_3$ неможливо аналітичними реакціями визначити присутність Co^{3+} та NH_3

1913 р.
Нобелівська премія

А.Вернер:

* пояснив чому одні молекули приєднують інші;

* дав поняття головної і побічної валентностей;

* 1893 р. сформулював теорію комплексоутворення, але будова атома ще була не відома, тому він не міг пояснити природу головної та побічної валентності.

КОМПЛЕКСНІ СПОЛУКИ

За Вернером

Кожна сполука містить комплексний іон, який складається з центрального атому - комплексоутворювача, і розташованих навколо нього лігандів (нейтральні молекули, іони). Центральний атом і ліганди - внутрішня сфера комплексу [комплексний іон]

В даний час

Головна валентність - обумовлена утворенням іонного і ковалентного зв'язків за обмінним механізмом;

Побічна валентність - утворенням ковалентного зв'язку за донорно-акцепторним механізмом.

БУДОВА КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК

комплексний іон, внутрішня сфера

$$K_3[Fe(CN)_6]$$

Іони зовнішньої сфери

комплексоутворювач

ліганди

координаційне число

Комплексні сполуки – містять хоча б один ковалентний зв'язок, утворений за донорно-акцепторним механізмом (Вернер)

Координаційне число – загальне число σ-зв’язків комплексоутворювача з лігандом незалежно від їх механізму.

$[Ag(CN)_2]^-$	К.Ч. для Ag^+ = 2
$[Cu(NH_3)_4]^{2+}$	К.Ч. для Cu^{2+} = 4
$[Co(NH_3)_3Cl_3]$	К.Ч. для Co^{3+} = 6

КОМПЛЕКСОУТВОРЮВАЧІ

- Лужні, лужноземельні метали і їх катіони утворюють нестійкі комплекси;
- У комплексоутворювача повинні бути в наявності вільні, енергетично вигідні атомні орбіталі

⇓

- Найбільш типові комплексоутворювачі це d-(Cu, Fe, Pt) і f-елементи

і їх катіони (атоми і катіони цих елементів мають малий атомний радіус і великий заряд ядра, тому легко поляризують аніони і молекули лігандів, утворюючи комплексні іони); за рідкісним винятком p-елементи (Al).

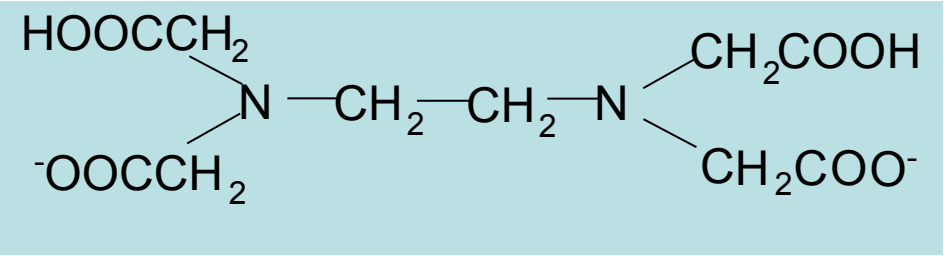
- Атоми Cr, Co, Ni, Fe, Mn;
- Катіони Ag^{+},Au^{+},Cu^{+},Cu^{2+},Hg^{2+},Cd^{2+},Zn^{2+},Cr^{3+},Fe^{2+},Fe^{3}+,Co^{2+},Ni^{2+}

ЛІГАНДИ – це аніони або нейтральні молекули, координовані навколо комплексоутворювача, що мають вільну пару електронів. Число лігандів визначається його дентатністю і кількістю зв'язків комплексоутворювача.

Дентатність ліганда – це кількість σ-зв’язків, які утворює кожен ліганд з комплексоутворювачем.

За цією ознакою розрізняють:

- **монодентатні** - (Cl^-, F^-, CN^-, OH^-), (H_2O, NH_3, CO, C_6H_6, C_6H_5N)
  іони молекули
- **бідентатні** - ($NH_2 – CH_2 – CH_2 – NH_2$), ($CO_3^{2-}$, SO_4^{2-}, $C_2O_4^{2-}$)
  етилендіамін іони
  ($H_2N – NH_2$) гидразин
- **тридентатні**…
- **полідентатні** (інша назва комплексів з полідентатними лігандами - хелати)



СТІЙКІСТЬ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК

Первинна дисоціація. При розчиненні комплексних сполук (іонний зв'язок) процес руйнування кристалічної решітки протікає за механізмом дисоціації сильних електролітів, тобто процес дисоціації незворотний:

$$K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow 4K^+ + [Fe(CN)_6]^{4-}$$

$$[Ag(NH_3)_2]Cl \rightarrow [Ag(NH_3)_2]^+ + Cl^-$$

Вторинна дисоціація. Ліганди, що знаходяться у внутрішній сфері, значно міцніше пов'язані з центральним атомом (ковалентний зв'язок) і відщеплюються лише в невеликому ступені, тому дисоціація комплексного іона відбувається за механізмом дисоціації слабких електролітів, таким чином процес є ступінчастим і оборотним.

$$[Ag(NH_3)_2]^+ \leftrightarrow [Ag(NH_3)]^+ + (NH_3)^0$$

$$[Ag(NH_3)]^+ \leftrightarrow Ag^+ + (NH_3)^0$$

Стійкість комплексного іона описується константою нестійкості:

$$K_{нест} = \frac{[A^+][NH_3]^2}{[[Ag(NH_3)_2]^+]} = 6.8 \cdot 10^{-8}$$

Константи стійкості і нестійкості - це взаємно-зворотні величини:

$$K_{стік} = \frac{1}{K_{нест}} = \frac{[[Ag(NH_3)_2{}^+]]}{[Ag^+][NH_3]^2}$$

	$[Ag(NO_2)_2]^-$ $[Ag(CN)_2]^-$	$[Ag(NH_3)_2]^+$		$[Ag(S_2O_3)_2]^{3-}$
$K_{нест}$	1.3×10^{-3}	6.8×10^{-8}	1×10^{-13}	1×10^{-21}

Стабільність зростає

$K_{нест} > 10^{-1}$ **Подвійні солі**	**$10^{-5} < K_{нест} < 10^{-1}$** **Проміжна стійкість**	**$K_{нест} < 10^{-5}$** **Стійкі комплекси**

Ступінь окиснення комплексоутворювача

Щоб визначити ступінь окиснення комплексоутворювача, треба від заряду комплексного іона відняти сумарний заряд лігандів, наприклад:

$[Cr(H_2O)_4Cl_2]^+$

$x + 4 \cdot 0 + 2 \cdot (-1) = +1$

$x + (-2) = +1$

$x = 3$

Відповідь: Cr^{+3}

Наприклад:

$[Ni(NH_3)_6]^{2+}$:	$x+6(0)=+2$	або $x=+2$	С.О. для Ni = +2
$[Co(NH_3)_5Cl]^{2+}$:	$x+5(0)-1=+2$	або $x=+3$	С.О. для Co =+3
$[Fe(C_2O_4)_3]^{3-}$:	$x+3(-2)=-3$	або $x=+3$	С.О. для Fe =+3
$K_4[Fe(CN)_6]$:	$4(+1)+x+6(-1)=0$	або $x=+2$	С.О. для Fe =+2
$[Ni(CO)_4]$:	$x+4(0)=0$	або $x=0$	С.О. для Ni =0

КЛАСИФИКАЦІЯ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК (КС)

1. За зарядом комплексного іона

КОМПЛЕКС

Катіонний $[Co(NH_3)_6]^{3+}$, $[Ni(NH_3)_6]^{2+}$

Аніонний $[Ag(CN)_2]^{-}$, $[Fe(CN)_6]^{4-}$

Нейтральний **(неелектроліти, не дисоціюють у розчині)**

$[Co(NH_3)_3Cl_3]$, $[Ni(CO)_4]$

2. За кислотністю середовища водного розчину

- Комплексні кислоти $H_2[SiF_6] \rightarrow 2H^+ + [SiF_6]^{2-}$
- Комплексні основи $[Ag(NH_3)_2]^+ + OH^-$
- Комплексні солі $[Zn(NH_3)_4]SO_4 \rightarrow [Zn(NH_3)_4]^{2+} + SO_4^{2-}$

КЛАСИФІКАЦІЯ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК

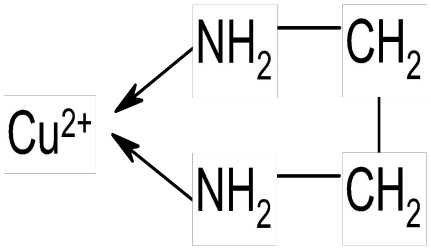
3. За природою лігандів

- Аквакомплекси $[Co(H_2O)_6]Cl_3$
- Аміакати и амінати $[Ag(NH_3)_2]OH$

  CH_3NH_2, $C_2H_5NH_2$
- Ацидокомплекси $Na_3[Ag(S_2O_3)_2]$
- Гідроксокомплекси $K_3[Al(OH)_6]$
- Полігалогеніди (комплексоутворювая – Hal^-)

  $K[I^-(I_2^0)]=KI_3$
- Змішаного типу: ліганди= іони+нейтрал. молекули

  $[Pt(NH_3)_3Cl_3]$
- Хелатні (бі- та полідентатні)



НОМЕНКЛАТУРА КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК (IUPAC)

1. КС називають справа наліво, тобто першим аніон, потім катіон. У назві комплексного іона (КІ) ліганди вказують до комплексоутворювача (КУ).
2. У КІ називають ліганди справа наліво в порядку запису. Зазвичай на початку називають ліганди іонного походження, потім молекулярного в алфавітному порядку. До аніонних лігандів додають закінчення «о», наприклад: Cl - хлоро, Br - бромо, CN - ціано, OH - гідроксо ... Число лігандів кожного виду, якщо їх більше одиниці, вказують грецькими приставками, наприклад: 2 - ді, 3 - три, 4 - тетра і т.д.
3. У нейтральних комплексах - спочатку називають ліганди, потім КУ в називному відмінку одним словом

$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ дихлородиамінплатина

НОМЕНКЛАТУРА КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК (IUPAC)

4. **У катіонних комплексах -** спочатку у називному відмінку називають аніон, потім в родовому відмінку - комплексний катіон, вказуючи справа наліво ліганди і їх число. Останнім - комплексоутворювач (КУ), на укр.мові в родовом. відмінку і його ступінь окиснення

$[Co(NH_3)_5Cl]Cl_2$ хлорид хлоропентаамін кобальта (III).

5. **В аніонних комплексах -** спочатку в називному відмінку називають комплексний аніон, потім у родовому відмінку - катіон зовнішньої сфери. КУ = корінь + ат. Ступінь окиснення - в дужках римськими цифрами.

$K[Co(NH_3)_2(NO_2)_4]$ тетранітродиамінкобальтат(III)калію.

Деякі КС мають спец.назви

$K_4[Fe(CN)_6]$ – жовта кров'яная сіль

$K_3[Fe(CN)_6]$ – червона кров'яная сіль

$K_3[Co(NO_2)_6]$ – сіль Фішера

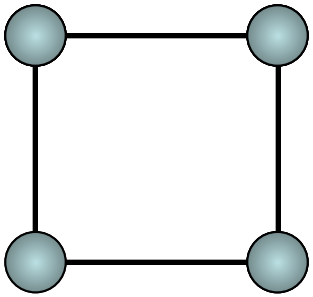
ХІМІЧНИЙ ЗВ'ЯЗОК У КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУКАХ

- Метод валентних зв'язків (комплексоутворювач (акцептор) і ліганди (донори) пов'язані двуелектроним ковалентним зв'язком за донорно-акцепторним механізмом.
- Теорія кристалічного поля (іонний зв'язок між рівномірно зарядженими комплексоутворювачем і лігандами виникає внаслідок їх електростатичної взаємодії).
- Метод молекулярних орбіталей

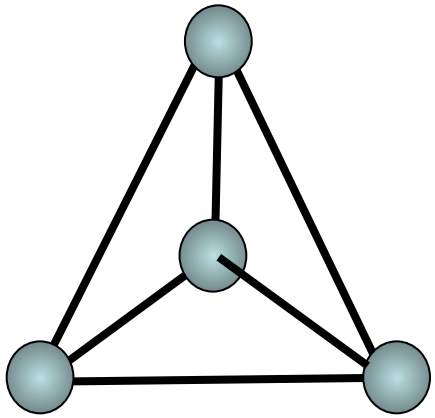
Просторова будова комплексних сполук

Просторова будова залежить від числа лігандів.

2 шт. – лінійна форма

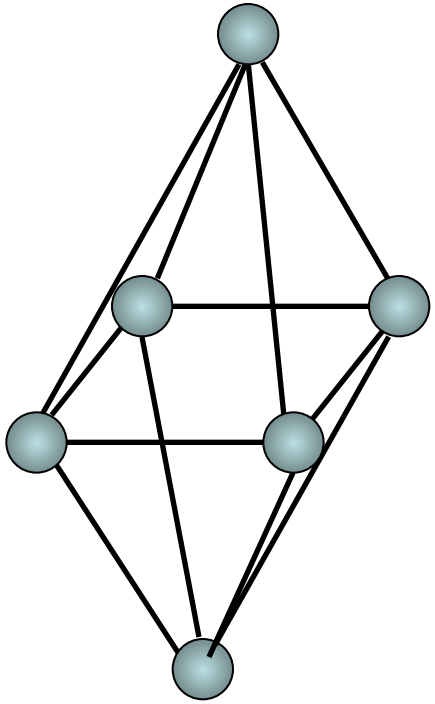


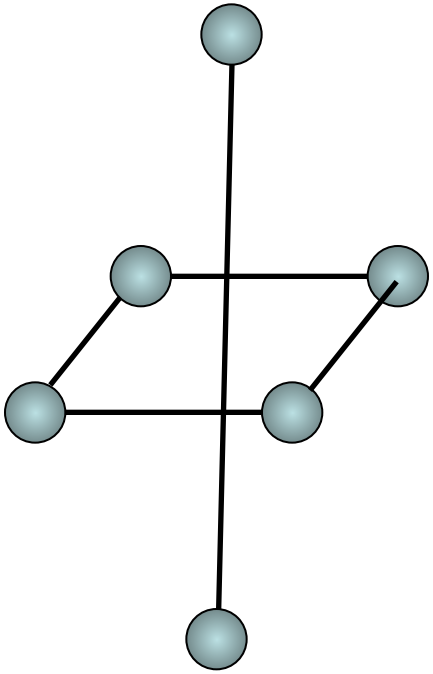
4 шт. – квадратна



тетраедрична

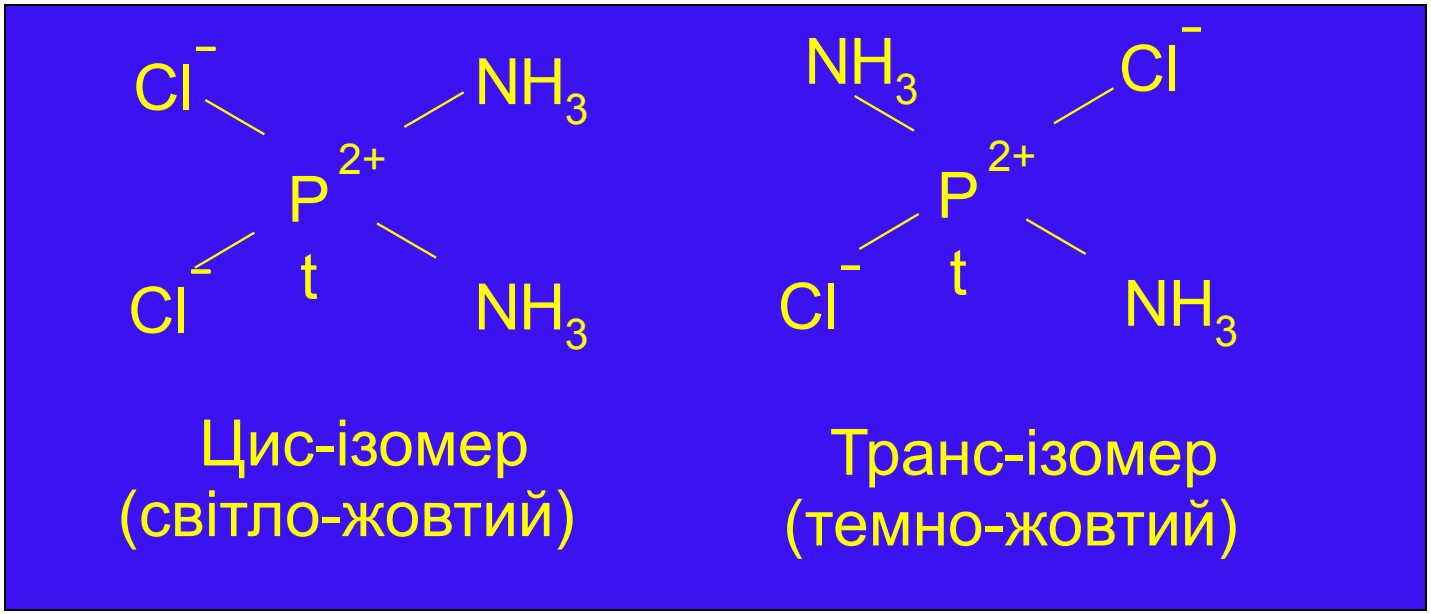
6 шт. – октаедрична

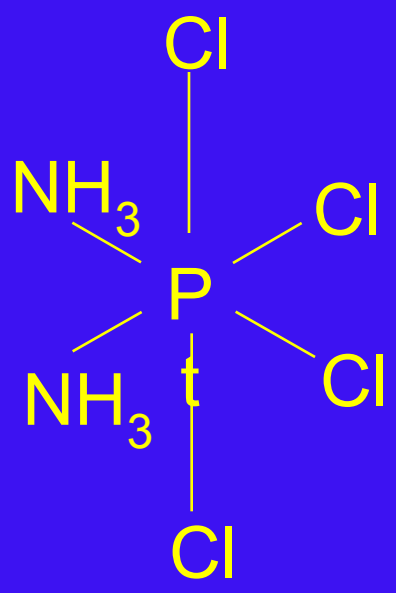




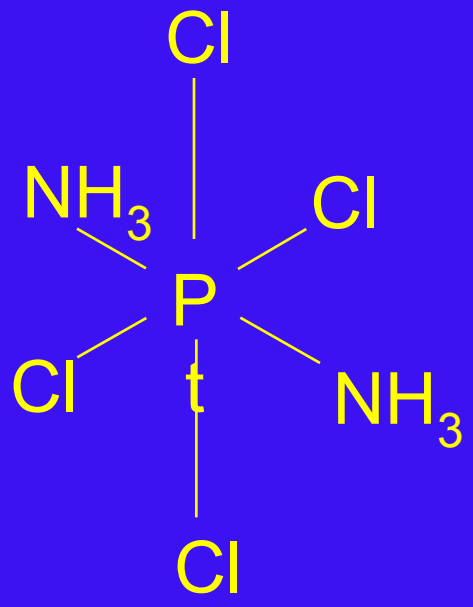
Ізомерія комплексних сполук:

- Геометрична відрізняється розміщенням лігандів відносно один одного, можлива для комплексних сполук з координаційним числом 4 і 6, що містять не менше двох неоднакових лігандів





Цис-



Транс
-

- **оптична (дзеркальна)** (Вернер А., 1911 р.) можлива для асиметричних комплексів, які не мають жодної площині симетрії, що розподіляє молекулу на дві однакові частини. Такі ізомери можуть обертати площину поляризації світла, тобто оптично активні (D- і L-ізомери)
- **сольватна** ізомерія виникає при зміні розподілу молекул розчинника між внутрішньою і зовнішньою сферами комплексу (відрізняються забарвленням і електропровідністю)

$$[Cr(H_2O)_6]Cl_3 \rightarrow [Cr\,Cl(H_2O)_5]\,Cl_2 \cdot H_2O \rightarrow [Cr\,Cl_2(H_2O)_4]\,Cl \cdot 2H_2O$$

фіолетовий св.-зелений темно-зелений

- **іонізаційна ізомерія** обумовлена перерозподілом лігандів - кислотних залишків між внутрішньою і зовнішньою координаційними сферами

$$[Co\,Br(NH_3)_5]SO_4 \rightarrow [Co\,SO_4(NH_3)_5]Br \quad (III)$$

червоно-фіолетовий червоний

- **координаційна ізомерія** можлива для сполук, що складаються з комплексних катіонів та комплексних аніонів, кожен з яких здатний утримувати будь-який з двох комплексоутворювачів, наприклад:

$$[Co(NH_3)_6] \cdot [Cr(CN)_6] \rightarrow [Cr(NH_3)_6] \cdot [Co(CN)_6]$$

$$[Pt\,Cl(NH_3)_3] \cdot [Pd\,Cl_3(NH_3)] \rightarrow [Pd\,Cl(NH_3)_3] \cdot [Pt\,Cl_3(NH_3)]$$

- **ізомерія зв'язку** характерна для КС, що містять ліганди з двома різними атомами, здатними зв'язуватися з КУ.

$$[Co(NH_3)_5NO_2]Cl_2$$

$$[Co(NH_3)_5ONO]Cl_2$$

Ізомери відрізняються за кольором, розчинністю, дипольним моментом, реакційною здатністю та способом отримання.

Комплекси металів у біологічних системах

S-метали

S-метали – Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} у вигляді гідрофобних іонофорів (селективно пов'язаних деякими біолігандами комплексів), здатні проходити крізь клітинну мембрану в потрібному напрямку.

Біокомплекс - хлорофіл, його молекула нагадує молекулу гема:

Центральним комплексоутворювачем являється **магній**

d- метали

В організмі цей клас біометалів представлений, в основному, ферментами - комплексами іона металу з білком. Завдяки своїй особливій тривимірній структурі, вони можуть працювати як високо специфічні каталізатори з величезним каталітичним ефектом.

ЗАЛІЗОВМІСНІ КОМПЛЕКСИ

Відповідальні за:

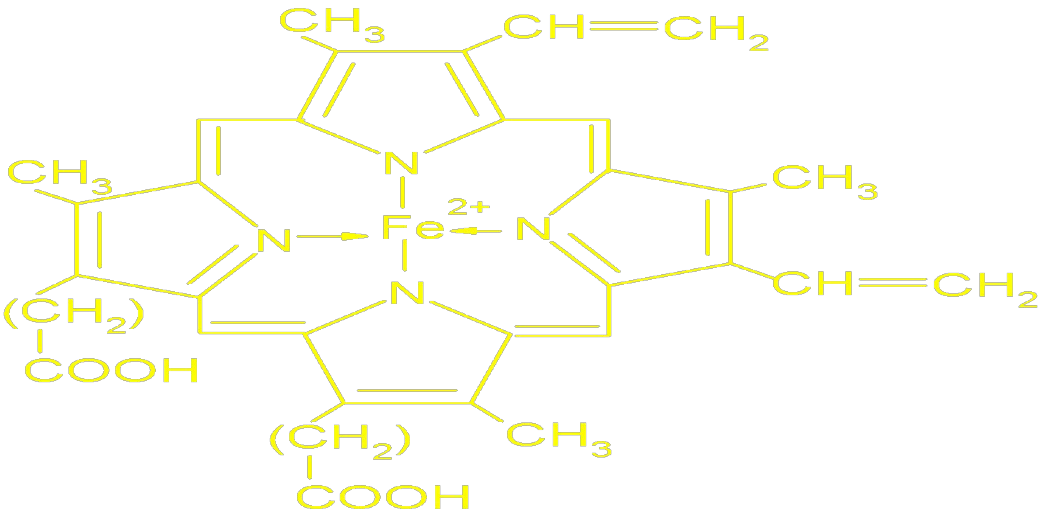
-транспорт і зберігання оксигену (гемоглобін, міоглобін);

-перенос електронів у цитохромах;

-каталіз окиснення (оксидази);

-каталіз руйнування пероксиду водню (каталази).

У гемоглобіні іон Fe^{2+} знаходиться в центрі плоскої порфиринової системи, утворюючи ***гем***:



СРС!!!

Цитохроми - широко розповсюджена група внутрішньоклітинних окисно-відновних каталізаторів. Принцип дії їх полягає в перенесенні електронів в результаті оборотної зміни ступеня окиснення заліза в гемі: Перенесення електрона цитохромом супроводжується зміною ступеня окиснення заліза:

$$\text{Білок-}Fe^{2+} + 0{,}5O_2 - e \leftrightarrow \text{білок} - Fe^{3+} + 0{,}5O_2^{-2}$$

$$0{,}5O_2^{-2} + 2H^+ \rightarrow H_2O$$

Механізм отруйної дії ціанідів полягає в утворені міцного комплексного іона CN^- з Fe^{3+} в окисненій формі цитохрому.

Дезактивований фермент не переносить електрон на оксиген, порушується процес клітинного дихання, і швидко формується процес тканинної гіпоксії. Було відмічено, що при отруєнні ціанідами венозна кров набуває кольору артеріальної крові, насиченої оксигеном.

Створюючи кров'яну гіпоксію (застосування метгемоглобін-утворювачів-нітритів), борються з тканинною гіпоксією тому, що метгемоглобін конкурує з цитохромом за ціанід-іон.

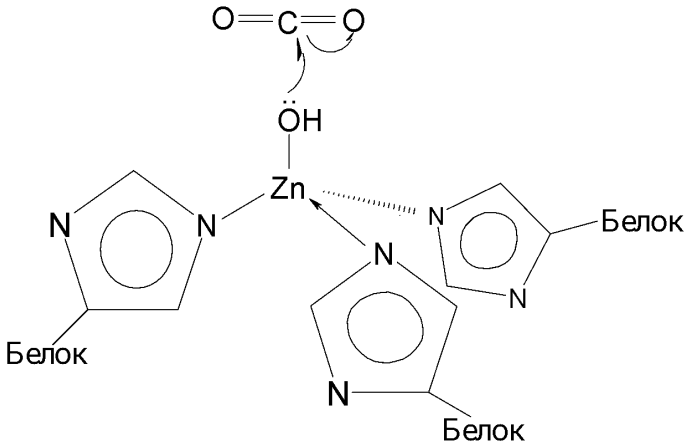
Цинквмісні комплекси

Відомі понад шістдесят цинквмісних біологічно активних речовин, серед яких найбільш вивченими є ферменти карбоангидраза і карбоксипептидаза.

Фізіологічна роль карбоангідрази полягає у швидкій гідратації метаболічного CO_2, що утворюється в тканинах, дегідратації H_2CO_3 в легких, а також перенесення і накопичення

H^+ и **HCO_3^-**.

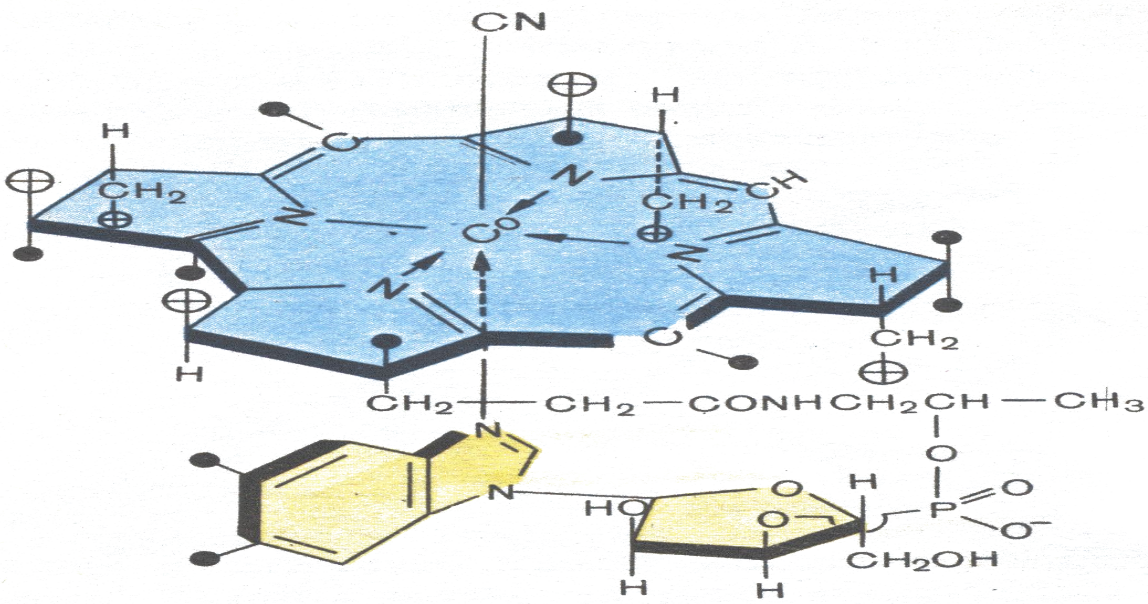
Дані рентгеноструктурного аналізу показують, що тетраедричний іон Zn^{2+} знаходиться приблизно в центрі скрученої молекули. Три координаційних місця зайняті атомами нітрогену гистидинових залишків поліпептидного ланцюга, а четвертим лігандом є гідроксильна група:



Кобольтвмісні комплекси

Біологічна роль кобальту, в основному, представлена діяльністю коферментів ряду вітаміну B_{12}. Структура цього вітаміну включає коррінове кільце (схоже на порфиринове).

Корріновий ліганд поставляє кобальту для зв'язку чотири донорних атома нітрогену, п'ятим лігандом є атом нітрогену нуклеотидного фрагменту, а природа шостого може бути різна: у виділяємому з організму комплексі − ціанід-іон, в активній формі − молекула води.



Метали-коферменти

Комплексна сполука	Метал	Функція
Гемоглобін, Міоглобін	Fe	Зберігання та транспорт оксигену
Вітамін B_{12}	Co	Регуляція еритропоезу
Карбоангідраза	Zn	Регуляція кислотності крові
Супероксиддисмутаза	Zn и Cu	Захист від токсичної дії вільних радикалів
Каталаза Пероксидаза	Fe	Розкладання H_2O_2
Цитохроми	Fe	Транспорт электронів по електронтранспортному ланцюгу мітохондрій
Алкогольдегідрогеназа	Zn	Метаболізм и окиснение спиртів
Хлорофил	Mg	Фотосинтез

Металолігандний гомеостаз. Хелатотерапія.

Обмін речовин з навколишнім середовищем підтримує концентарцію речовин в організмі на певному рівні, забезпечуючи стан метало-лігандного гомеостазу.

Його порушення можливо:

-через дефіцит або надлишок катіонів біометалів,

- через присутність катіонів токсичних металів,

- через присутність або утворення сторонніх лігандів.

Токсичність катіонів багатьох d-металів у багатьох випадках пов'язана з більш високою стійкістю утворених ними комплексів, ніж комплексів з біокатіоном. У цьому полягає сутність токсикозу.

Антидотна терапія при токсикозах, викликаних дією катіонів важких металів, заснована на утворенні ними міцних комплексів зі спеціальними лігандами (метод – хелатотерапія).

В якості ліганда найчастіше використовуються поліамінополікарбонові кислоти, так звані комплексони:

етилендиамінтетраоцтова кислота (ЕДТА),

диетилентриамінопентаоцтова кислота,

триетилентетрааміногексаоцтова кислота.