Лекція 3

Каф. медичної та біоорганічної хімії

**КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ В БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМАХ**

**Будова комплексних сполук**

Окрім звичайних кислот, основ, солей часто зустрічаються більш складні сполуки, які утворюються при взаємодії простих речовин. Наприклад: Fe(CN)2 + 4KCN → K4[Fe(CN)6]

Cu(OH)2 + 4NH3 → [Cu(NH3)4](OH)2

Стосовно «звичайних» вони є сполуками вищого порядку й були названі комплексними сполуками. Теорія будови комплексних сполук була запропонована швейцарським хіміком А.Вернером (1891 р.).

Комплексна сполука складається із центрального іона металу-комплексоутворювача, оточеного аніонами або нейтральними молекулами-лігандами. Комплексоутворювач і ліганди утворюють внутрішню сферу, що при написанні формули полягає у квадратні дужки.

У якості комплексоутворювача найчастіше виступають катіони металів, а в якості лігандів — аніони або молекули неорганічних і органічних речовин, що мають у складі атом з неподіленою парою електронів.

Якщо внутрішня сфера має заряд, то до складу комплексної сполуки надходять іони зовнішньої сфери, заряд яких протилежний заряду внутрішньої сфери.

**Природа хімічного зв'язку в комплексних сполуках**

При розчиненні у воді комплексні сполуки поводяться як сильні електроліти, дисоціюючи на іони зовнішньої й внутрішньої сфери,

K[PtNH3Cl3] → K+ + [PtNH3Cl3]–,

що дозволяє зробити висновок про наявність між цими частинами сполуки іонного зв'язку. Якщо комплексоутворювач є катіон, а ліганди — аніони, між ними також існує іонний зв'язок. Однак, оскільки внутрішня сфера при розчиненні у воді дисоціює украй незначно, цей тип зв'язку не може бути єдиним. Якщо ліганди представлені нейтральними молекулами, то іонного зв'язку між ними й комплексоутворювачем бути не може.

Координаційна теорія будови комплексних сполук пояснює стійкість внутрішньої сфери утворенням ковалентних донорно-акцепторних зв'язків між комплексоутворювачем і лігандами. Катіони металів мають на зовнішньому енергетичному рівні вільні орбіталі, а атоми елементів, що надходять до складу лігандів (нітроген, оксиген, галогени) — орбіталі зі спареними електронами. Отже, ліганди виступають донорами, а комплексоутворювач — акцептором електронних пар. У багатьох випадках кількість вільних орбіталей іонів металів збільшується при переході їх у збуджений стан, у якому всі електрони спарені. Наприклад, іон Со3+ має 4 вільних валентних орбіталі й 4 орбіталі з неспареними електронами:

При утворенні донорно-акцепторних зв'язків відбувається гібридизація атомних орбіталей, яка визначає просторову будову внутрішньої сфери. Наприклад, при утворенні іона [Ag(NH3)2]+ 5s і 5 р орбіталі іона Ag+ утворюють дві гібридні s*p-*орбіталі. Перекривання цих орбіталей з орбіталями атомів нітрогену призводить до утворення комплексу, що має лінійну будову.

**Класифікація комплексних сполук**

Комплексні сполуки класифікують за декількома ознаками.

Комплексними можуть бути кислоти, основи, солі:

H4[Fe(CN)6] → 4H+ + [Fe(CN)6]4–  [Pt(NH3)4](OH)2 → [Pt(NH3)4]2+ + 2OH–

кислота основа

K4[Fe(CN)6] → 4K+ + [Fe(CN)6]4–

сіль

Залежно від заряду комплексного іона розрізняють аніонні, катіонні й нейтральні комплекси: K3[Al(OH)6] → 3K+ + [Al(OH)6]3–

аніонний комплекс

[Al(H2O)6]Cl3 → [Al(H2O)6]3+ + 3Cl– [Pt(NH3)4Cl2]

катіонний комплекс нейтральний комплекс

Кількість ковалентних зв'язків, які ліганди утворюють із комплексоутворювачем, визначає дентатність лігандів. Розрізняють монодентатні (Cl–; CN–; OH–; H2O; NH3), бідентатні (CO32–; SO42–; H2N–CH2–CH2–NH2-етилендиамін) і полідентатні ліганди. Комплексні сполуки, що містять полідентатні ліганди, називаються внутрішньокомплексними сполуками або хелатами (від греч. хеле-клішня). Прикладами таких сполук є продукти взаємодії багатоатомних спиртів з гідроксидами важких металів (якісна реакція на багатоатомні спирти):

Хелатні сполуки містять стійкі п'яти- або шестичленні цикли, вони значно прочніші за комплекси із простими лігандами. Загальне число зв'язків, утворених комплексоутворювачем з лігандами, визначає його координаційне число. Його значення залежить від заряду іона комплексоутворювача й лігандів, а також від їхніх розмірів (радіусів). У сполуках K4[Ni(CN)4], [Pt(NH3)2Cl4], Na[Cr2(H2O)2(CO3)2] координаційні числа дорівнюють відповідно 4, 6 і 6 (СО32– — бідентатний ліганд).

**Просторова будова й ізомерія комплексних сполук**

Розташування лігандів у просторі визначається типом гібридизації орбіталей комплексоутворювача. Комплексні сполуки з координаційним числом шість мають, як правило, октаедрічну будову, з координаційним числом 4 — квадратну або тетраедричну; з координаційним числом 2 — лінійну. При цьому забезпечується максимальна відстань і найменше відштовхування між лігандами. Якщо до складу комплексів надходять різні ліганди, для них можлива цис-транс ізомерія. Приставка «цис» означає поруч, а «транс» — навпроти. Наприклад, для сполуки [Pt(NH3)2Cl2] можливі ізомери: цис-, транс-.

Ізомерія, яка обумовлена різним розподілом іонів між внутрішньою й зовнішньою сферами комплексу, називається іонізаційною. Наприклад: [Al(OH)2]Cl і [Al(OH)Сl]OH. Ізмери комплексних сполук відрізняються за фізичними і хімічними властивостями, а також за фізіологічною активністю.

**Номенклатура комплексних сполук**

Деякі комплексні сполуки відомі дуже давно, задовго до того, як була встановлена їхня будова. Таким сполукам давали тривіальні назви, які відбивали джерела одержання, властивості або області застосування цих речовин. Багато які з таких назв збереглися й дотепер. Наприклад: K3[Fe(CN)6] — червона кров'яна сіль; Fe4[Fe(CN)6]3 — берлінська лазур і т.ін.

Номенклатура, яка відбиває будову комплексних сполук, була запропонована А. Вернером і надалі вдосконалена комісією ІЮПАК.

У внутрішній сфері спочатку називають ліганди, потім комплексоутворювач. Із лігандів спершу називають аніони із закінченням «о» (хлоро, циано й т.ін.), потім молекули. Кількість лігандів позначають грецькими числівниками: ди-, три-, тетра-, пента-, гекса-. Потім дають назву нейтральним лігандам, при цьому молекулу води називають «аква», аміак — «амін», оксид карбону (ІІ) — «карбоніл». Назва комплексоутворювача залежить від типу комплексу. У комплексних аніонах до кореня латинської назви елемента додають суфікс «ат», у катіонах використовують російську назву елемента в називному або родовому відмінку, а в нейтральних комплексах — тільки в називному. Після назви комплексоутворювача в дужках римськими цифрами вказують його ступінь окислення. Спочатку називають катіон, а потім аніон, незалежно від того, який з них є комплексним. Допускається і таке, що назва простого катіона ставиться після комплексного аніона.

Приклади:

K[PtNH3Br5] — калію пентабромоамінплатинат (IV)

[Cr(H2O)4Cl2]Cl — дихлоротетрааквахрома (ІІІ) хлорид

[Pt(NH3)2Cl4] — тетрахлородиамінплатина (IV)

**Рівновага в розчинах комплексних сполук**

Раніше вказувалося, що при розчиненні у воді відбувається дисоціація комплексних сполук на іони зовнішньої й внутрішньої сфери. Лігади, що надходять до внутрішньої сфери, пов'язані з комплексоутворювачем ковалентними зв'язками, тому внутрішня сфера дисоціює досить незначно подібно слабким електролітам. Як і для будь-якого слабкого електроліту дисоціація відбувається східчасто й приводить до встановлення рівноваги між комплексними іонами й продуктами їхньої дисоціації.

[Ag(CN)2]–  →  [AgCN] + CN–

[Ag(CN)]  →  Ag+ + CN–

Кожний щабель характеризується константою рівноваги, яка називається константою нестійкості. Повна константа нестійкості є добутком східчастих констант. Чим менше константа нестійкості, тим стійкіше комплексна сполука.

Знання величин констант нестійкості дозволяє передбачати характер реакцій, які відбуваються у розчинах комплексних сполук.

Наприклад, для комплексу [Ag(NН3)2]+, а для комплексу [Ag(CN)2]–  Кнест. = 1⋅10–21.

Якщо нітрат срібла додати до розчину, який містить ціанід іони й аміак, то в першу чергу утвориться більш стійкий цианідний комплекс. Аміачний комплекс з'явиться тільки після зв'язування CN– іонів.

При додаванні ціанід іонів до розчину, що містить комплексні іони [Ag(NН3)2]+, вони будуть заміщати молекули аміаку, тому що це приводить до утворення більш стійкого комплексу:

[Ag(NН3)2]+ + 2CN– → [Ag(CN)2]– + 2NН3

Зворотня реакція відбуватися не буде.

**Біологічно активні комплекси. Хелатотерапія**

У біологічно активних комплексах катіони металів пов'язані, як правило, з органічними лігандами, які в цьому випадку називаються біолігандами. Деякі з них виконують роль переносників молекул, іонів або електронів.

Наприклад, іони Na+, K+, Mg2+, Ca2+ з біолігандами утворюють гідрофобні комплекси-краун-ефиры, що полегшують транспорт цих іонів через клітинні мембрани. Прикладом може служити поліефір 18-краун-6, який можна одержати з етиленліколю. Дуже важливими біолігандами є тетрапірольні сполуки, до складу яких надходять 4 пірольних кільця, з'єднані між собою метиновими групами — СН. У результаті утворюється стійке макроциклічне кільце-порфін. Порфіни, які містять у пірольних циклах замісники, називаються порфіринами. Прикладом може служити вхідний до складу гемоглобіну крові протопорфірин, у якому в якості замісників утримуються метильні й вінільні групи, а також залишки пропіонової кислоти. Комплекс порфірина з іоном Fe2+ називається гемом і є простетичною групою гемоглобіну — оксигенпереносного білка. У гемі координаційне число іона Fe2+ дорівнює шости. Чотири зв'язки він утворює із атомами нітрогену пірольних кілець, п'яту з білком-глобіном, а шосту — з молекулою кисню. У такий спосіб відбувається перенос кисню із легенів у тканини, де він заміщується молекулою води або СО2.

Окрім кисню, з іоном Fe2+ можуть зв'язуватися багато інших лігандів. Зокрема іони CN– і молекули СО утворюють із гемом більш стійкі комплекси, ніж кисень. Цим пояснюється дія цианідів і чадного газу як дихальних отрут.

Цитохроми виконують функції переносників електронів від речовини, що окисюється, до кисню. Наприклад, у цитохромі С ферум, як і в гемоглобіні, перебуває в центрі порфіринового кільця, а п'ятим і шостим лігандами є атом нітрогену амінокислоти гістидину й атом сульфуру амінокислоти метіоніну, які надходять до складу білкової частини цитохрому.

У вітаміні В12 комплексоутворювачем є іон Со3+, який пов'язаний із чотирма атомами нітрогену пірольних ядер, а також з іоном CN– або молекулою води й атомом нітрогену нуклеотидного фрагмента. Вітамін В12 необхідний для нормального кровотворення. Комплекс порфірину з магнієм є основою молекули хлорофілу, який є переносником електронів у процесі фотосинтезу.

Біокомплекси є складовою частиною деяких ферментів — карбоангідрази, каталізуючої процеси гідратації вуглекислого газу в тканинах і зворотньому процесі дегідрації карбонатної кислоти в легенях: CO2(r) + H2O → H2CO3; карбоксипептідази, каталізуючої гідроліз пептідного зв'язку в білкових молекулах. Комплексоутворювачем у цих комплексах є іон Zn2+.

Найбільш важливою фізіологічною функцією комплексів, що містять молібден є використання неорганічного нітрогену для синтезу білків, нуклеїнових кислот та інших нітрогеновмісних речовин.

В організмі безупинно відбувається утворення й руйнування біокомплексів у процесі обміну речовин. Однією із причин порушення цього процесу є наявність надлишкових кількостей іонів металів, що утворюють із біолігандами більш стійкі комплекси, ніж природні комплексоутворювачі. Наприклад, катіони купрума зв'язуються з багатьма лігандами прочніше, ніж ферум, цинк або кобальт, роблячи тим самим токсичну дію. У цьому полягає суть токсикозу.

Для лікування токсикозу доцільно використовувати речовини, що утворюють із катіонами токсичних металів більш міцні хелатні комплекси, ніж ті, які вони утворюють із біолігандами. Цей метод лікування називається хелатотерапією. Найбільш широке поширення в хелатотерапії одержали амінополікарбонові кислоти і їхні солі, названі за їхню здатність утворювати стійкі комплекси з багатьма металами, комплексонами. Одним з них є етилендиамінтетраоцтова кислота (ЕДТА). У практиці звичайно використовується динатрієва сіль цієї кислоти (торгівельна назва «Трилон-Б») у зв'язку із кращою її розчинністю у воді. ЕДТА утворює стійкі комплекси хелатного типу з багатьма металами, зокрема: Fe3+; Cr3+; Ca2+; Mg2+; Ba2+ і ін.

Із цієї причини Трилон Б використовується при отруєнні солями цих металів. Є також комплексони, що видаляють із організму радіонукліди (уран, плутон, технецій), іони плюмбуму, кадмію й ін. токсичних металів.

**Комплексні сполуки в аналітичних дослідженнях. Комплексонометрія**

Утворення комплексних сполук широко використовується для якісного й кількісного визначення багатьох речовин. Оскільки хелатні сполуки майже завжди мають забарвлення, їхнє одержання є якісною реакцією на речовини, здатні їх утворювати, зокрема, на багатоатомні спирти й амінокислоти.

Утворення хелатів використовується також для кількісного визначення катіонів багатьох металів, які є в них комплексоутворювачами. Для цієї мети використовують комплексони, тому метод називають комплексонометрією або комплексонометрічним титруванням. Найпоширенішим комплексоном є ЕДТА (Трилон Б), реакція якого з катіоном Са2+ розглянута раніше. ЕДТА утворює комплекси з металами в іонізованій формі, тому титрування проводять у лужному середовищі, що може бути створено додаванням аміачного буфера.

У комплексонометрічному титруванні використовують спеціальні металохромні індикатори, які утворюють з іонами металу менш стійкі комплекси, ніж ЕДТА, кольори яких відрізняються від вихідного індикатора.

У процесі титрування комплекс металу з індикатором руйнується й індикатор виділяється у вільному стані.