

## Практичне заняття №2.

### **Біогенні d-елементи. Комплексні сполуки. Комплексоутворення в гетерогенних системах.**

#### **1. . Актуальність теми:**

Біологічна роль d-елементів обумовлена їх здатністю брати участь у реакціях комплексоутворення, гетерогенних та протолітичних реакціях у живому організмі. Знання будови атомів та властивостей d-елементів та їх сполук необхідні студентам-медикам для засвоєння багатьох розділів біохімії, фармакології, фізіології та спеціальних дисциплін. Розуміння ролі їх сполук та метаболічних реакцій неможливе без попереднього вивчення властивостей елементів та їх простих сполук.

Комплексні сполуки займають значне місце в метаболічних процесах організму, зокрема, багато ферментів, інших біологічно активних речовин є комплексами мікроелементів

Значна кількість природних сполук є комплексними за будовою, властивостями та біологічною дією. Металоферменти, гемоглобін, міоглобін, вітамін В<sub>12</sub>, хлорофіл – ось приклади фізіологічно активних речовин, що є комплексними сполуками.

Особлива група сполук, яка здатна утворювати комплекси з багатьма катіонами, комплексони, широко використовується як лікарські засоби для розчинення каменів нирок, жовчного міхура. Вони застосовуються як стабілізатори при зберіганні крові, оскільки зв'язують іони металів, що каталізують реакції окиснення. Також комплексони застосовуються для виведення з організму іонів токсичних металів, радіоактивних ізотопів і продуктів їх розпаду.

#### **Компетентності навчання, формуванню яких сприяє дисципліна.**

Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу, здатність вчитися і бути сучасно навченим.

Здатність застосовувати знання в практичних ситуаціях.

Здатність спілкуватися рідною мовою як усно, так і письмово.

Здатність до вибору стратегії спілкування; здатність працювати в команді; навички міжособистісної взаємодії.

Здатність до здійснення саморегуляції та ведення здорового способу життя, здатність до адаптації та дії в новій ситуації.

Визначеність і наполегливість щодо поставлених завдань.

Навички використання інформаційних і комунікаційних технологій.

Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

Прагнення до збереження навколишнього середовища.

Здатність до оцінювання результатів лабораторних та практичних досліджень.

Здатність розв'язувати типові задачі та вирішувати практичні проблеми у процесі навчання.

## 2. Конкретні цілі:

Тракувати взаємозв'язок між біологічною роллю біогенних *d*-елементів та формою знаходження їх в організмі.

Аналізувати взаємозв'язок між хімічними властивостями сполук *d*-елементів та їх вмістом в організмі.

Складати електронні формули атомів та йонів в основному та збудженому станах.

Складати молекулярні та структурні формули речовин.

Визначати ступінь окиснення атома елемента.

Проводити хімічні реакції якісного визначення мікроелементів у розчинах (якісні реакції на йони  $MnO_4^-$ ,  $Fe^{3+}$ ).

Знати принципи будови комплексних сполук

Інтерпретувати особливості будови комплексних сполук як основи для їх застосування у хелатотерапії

## 3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Хімія та біологія (шкільний курс)	Мати уявлення про електронну будову, ступінь окиснення, валентність, електронегативність. Знати періодичний закон та періодичну систему Д. І. Менделєєва. Вміти складати електронні формули атомів та йонів. Вміти складати рівняння хімічних реакцій.
2. Українська мова за професійним спрямуванням	Володіти знаннями рідної мови. Бути здатним спілкуватися рідною мовою як усно, так і письмово.
3. Безпека життєдіяльності, основи біоетики та біобезпеки	Прагнути до збереження навколишнього середовища.

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття та на занятті.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
1. <i>d</i> -елементи	Елементи, в атомах яких останніми заповнюються <i>d</i> -орбіталі.
2. Електронегативність	Це здатність атома в сполуці притягувати до себе електронну густину.
3. Метали життя	Життєво необхідні <i>d</i> -елементи Zn, Cu, Fe, Mn, Co, Mo.
4. Окисно-відновна реакція	Хімічна реакція, яка відбувається зі зміною ступеня окиснення атомів, що входять до складу реагентів.
5. Комплексні сполуки	Це сполуки, у вузлах кристалічної решітки яких знаходяться складні частинки, що містять центральний атом (йон) і оточуючі його молекули (йони).
6. Координаційне число (к. ч.)	Число зв'язків, за допомогою яких ліганди безпосередньо сполучені із центральним атомом.
7. Дентантність	Це число місць, які ліганди займають у внутрішній координаційній сфері комплексу.
8. Ліганди	молекули чи йони, які є донорами електронних пар і пов'язані з центральним атомом.

#### 4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. «Метали життя». Електронна структура та електронегативність біогенних *d*-елементів.
2. Типові хімічні властивості *d*-елементів та їх сполук:
  - а) реакції зі зміною ступеня окиснення;
  - б) комплексоутворення.
3. Біологічна роль біогенних *d*-елементів. Токсична дія *d*-елементів та їх сполук.
4. Застосування в медицині.
5. Реакції комплексоутворення. Координаційна теорія А. Вернера та сучасні уявлення про будову комплексних сполук.

6. Класифікація комплексних сполук за зарядом внутрішньої сфери та за природою лігандів. Дентантність.
7. Внутрішньокмлексні сполуки (хелати).
8. Поняття про металолігандний гомеостаз. Порушення гомеостазу. Ферум-, Кобальто-, Купрум- та цинковмісні біокмлексні сполуки.
9. Кмлексони та їх застосування в медицині як антидотів при отруєнні важкими металами (хелатотерапія) та як антиоксидантів при зберіганні лікарських препаратів

### Зміст теми:

#### 1. Метали життя.

З усіх *d*-елементів достатньо повно вивчені кількісний вміст, топографія, форми перебування та специфічна фізіологічна роль у восьми хімічних елементів (Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Ni, Cr, Mo). Саме ці елементи входять до складу великої кількості металоферментів, яких нині відомо близько 300, металопротеїдів, а також деяких вітамінів. В організмі людини вказані елементи існують, переважно, у вигляді комплексних сполук та гідратованих йонів.

Життєво необхідні *d*-елементи Zn, Cu, Fe, Mn, Co, Mo називають **металами життя**.

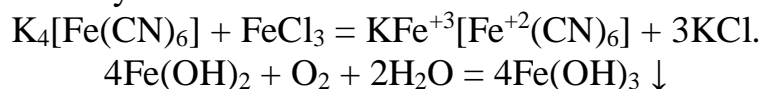
#### 2. Електронна структура біогенних *d*-елементів:

Валентну електронну конфігурацію *d*-елементів можна зобразити у вигляді формули  $(n-1)d^{1-10}ns^{1-2}$ , де *n* - номер періоду в якому стоїть елемент. Валентними для *d*-елементів є *s*-електрони і *s*-орбіталі зовнішнього рівня та *d*-електрони й *d*-орбіталі передзовнішнього рівня. У кожного 4-го (Cr, Mo) і 9-го (Cu, Ag, Au) елемента є «провал»: з *s*-підрівня *n*-го рівня на (*n*-1) *d*-підрівень, що пояснюється тим, що повністю або наполовину заповнені підрівні мають підвищену енергетичну стійкість.

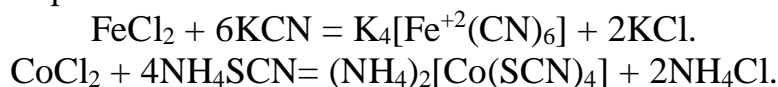
Невелика кількість електронів на зовнішньому рівні визначає металічні властивості простих речовин *d*-елементів. Ці елементи практично не проявляють негативних ступенів окиснення.

#### 3. Типові хімічні властивості *d*-елементів та їх сполук

а) реакції зі зміною ступеня окиснення:



б) кмлексоутворення:



Здатність *d*-елементів утворювати хімічний зв'язок делектронами і *d*-орбіталями зумовлює:

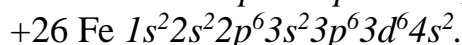
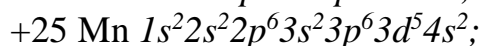
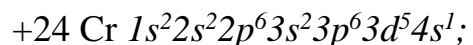
а) забарвленість їх сполук;

- б) різноманітність ступенів окиснення;
- в) високу здатність до комплексоутворення, що пояснює їх біологічну роль.

Окисно-відновні властивості пов'язані зі здатністю елементів та їх сполук віддавати або приєднувати електрони, тобто змінювати ступінь окиснення.

У вільному стані метали є донорами електронів, тобто віддають свої валентні електрони іншому атому і тому є відновниками.

Перехідні елементи мають незавершену *d*-орбіталь, тому ступінь окиснення їх у сполуках є змінною. З цим пов'язана багатоманітність окисно-відновних реакцій *d*-елементів.



Зі збільшенням порядкового номеру вздовж періоду спостерігається, в цілому, збільшення здатності до комплексоутворення, що пояснюється зменшенням радіусів і збільшенням їх поляризуючої дії. У підгрупах *d*-елементів зі збільшенням порядкового номера величина координаційного числа збільшується.

### 1. Біологічна роль біогенних *d*-елементів.

- входять до складу гемоглобіну;
- беруть участь у процесах обміну речовин, тканинного дихання та кровотворення;
- входять до складу ферментів пероксидази, каталази, альдолази;
- впливають на діяльність залоз внутрішньої секреції;
- є компонентами ферментативних систем, приймають участь у білковому, ліпідному, вуглеводневому, мінеральному обміні;
- впливають на процеси розмноження, росту і розвитку;
- активують ферменти;
- зв'язують «неорганічний азот», який задіяний у процесах біосинтезу білків, НК, ферментів;
- проявляють ліотропну дію (знижують відкладання жиру);
- знижують рівень глюкози в крові;
- сприяють засвоєнню Йоду і синтезу гормонів та ін.

### 5. Застосування в медицині.

Ферум (II) сульфат гептагідрат  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , ферум лактат тригідрат  $(\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO})_2\text{Fe} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , ферум аскорбінат застосовують для лікування ферумдефіцитних анемії.

Цинк сульфат  $\text{ZnSO}_4$  використовують у вигляді розчинів з масовою часткою 0,1 – 0,25% для лікування очних хвороб. Цинк оксид  $\text{ZnO}$  застосовують у дерматологічній практиці у вигляді мазей, паст і присипок.

Суспензію цинк інсулін, що складається з цинк хлориду та інсуліну, використовують для ін'єкцій при цукровому діабеті.

Хром піколінат –  $\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_3$  (50 – 100 мкг) використовують у разі порушень вуглеводного та жирового обмінів.

Хром(III) оксид  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  входить до складу деяких стоматологічних паст.

Амоній або натрій молібдат  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$  або  $(\text{Na}_2\text{MoO}_4)$  у мікродозах вводять до складу різних вітамінних комплексів, враховуючи той факт, що Молибден підвищує фагоцитарну функцію крові.

Манган(II) сульфат та хлорид  $\text{MnSO}_4 + \text{MnCl}_2$  як мінеральні добавки входять до складу різних полівітамінів.

Калій перманганат  $\text{KMnO}_4$  у вигляді розведених розчинів застосовують як протимікробний препарат.

Вітамін  $\text{B}_{12}$  (ціанокобаламін) використовують для лікування мегалобластичної анемії, дистрофії та при захворюваннях печінки.

Радіоактивний нуклід Кобальту  $^{60}\text{Co}$  застосовують для лікування злоякісних пухлин радіоактивним випромінюванням.

Купрум(II) сульфат у вигляді розведених розчинів для внутрішнього застосування; 5% - ний розчин – для пов'язок при опіках білим фосфором, а 2% – ний розчин – внутрішньо при отруєнні білим фосфором.

Аргентум(I) нітрат має в'язучу, підсушуючу та протизапальну дію. Зовнішньо він використовується у вигляді 1-10% розчинів або мазей, а внутрішньо – 0,05%- ний розчин при виразці шлунку та гастритах.

#### **6. Токсична дія *d*-елементів та їх сполук.**

Токсичні властивості багатьох *d*-елементів обумовлені їх здатністю до комплексоутворення. Так, отруєння сполуками *d*-елементів пояснюється утворенням в організмі міцних комплексів з білками, ферментами, внаслідок чого порушуються важливі процеси обміну. Наприклад: **сполуки Cr (VI)** належать до групи найсильніших канцерогенних речовин з-поміж неорганічних сполук. За даними Міжнародного агентства досліджень раку, Хром (VI) належить до групи I, тобто до групи речовин із доведеним епідеміологічним канцерогенним впливом. Найважливішою причиною мутагенної активності сполук Cr (VI) є його окиснювальні здатності.

**Кадмій (Cd)** порушує метаболізм білку, обмежує засвоєння заліза, збільшує видалення кальцію. Вищезазначений вплив зумовлений здатністю кадмію до витиснення цинку і міді зі сполук з металотіонеїном – білком, що містить 30 % цистеїну, з сульфогрупами -SH якого кадмій утворює дуже стійкі сполуки. Відомо в літературі хвороба itai-itai, окрім ураження нирок виявляється в розм'якшенні кісток (остеомалаяція) та в зростанні їхньої ламкості (остеопороз). У хворих людей спостерігається порушення метаболізму кальцію, фосфору, вітаміну D.

**Свинець (Pb)** впливає на кровотвірну і нервову системи, шлунково-кишковий тракт і нирки. Спричиняє анемію (оскільки включається до ланцюгу біосинтезу гема і скорочує період життя еритроцитів), а також енцефалопатію,

зниження розумових властивостей, викликає гіперкінетичні або агресивні стани, розлади травної системи, диспепсію, коліки, нефропатію.

Сировина і харчові продукти забруднюються токсичними елементами через газоподібні, рідкі та тверді викиди і відходи промислових та енергетичних підприємств, транспортних засобів, комунальних та агропромислових господарств, через технологічне обладнання тощо. Ці елементи через повітря, воду і ґрунти потрапляють до рослин та організму тварин і риб, а в результаті — через харчові продукти до організму людини.

## КОМПЛЕКСНІ СПОЛУКИ

1. **Сучасні уявлення про будову комплексних сполук.** Комплексні сполуки – це сполуки, у вузлах кристалічної решітки яких знаходяться складні частинки, що містять центральний атом (йон) і оточуючі його молекули (йони).

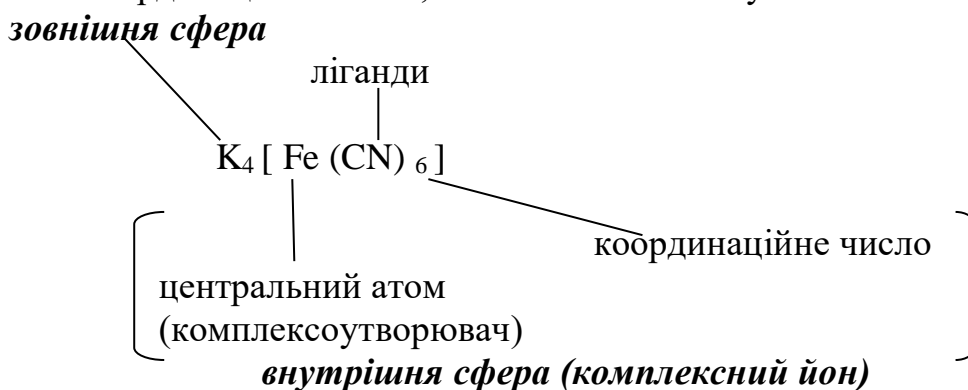
У 1893 р. швейцарський хімік Альфред Вернер розробив теорію, що пояснює будову комплексних сполук.

У комплексній сполуці є центральний атом (йон), його називають комплексоутворювачем.

Навколо центрального атома (йона) розміщені (координовані) йони, атоми чи молекули, які називають лігандами (адендами).

Комплексоутворювач зв'язаний з лігандами донорно-акцепторними зв'язками. При цьому центральний атом – акцептор електронної пари, ліганди – донори електронної пари. Комплексоутворювач і ліганди утворюють внутрішню сферу комплексу, яку у формулах комплексних сполук записують у квадратних дужках.

Кількість лігандів, що координуються навколо комплексоутворювача, визначає координаційне число, яке найчастіше набуває значень 2, 4, 6, 8.



## 2. Класифікація комплексних сполук за природою лігандів.

1. Комплексні сполуки, лігандами яких є молекули (води, амоніаку, карбон (II) оксиду):

а) аквакомплекси:

$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$  гексаакваферум (III) хлорид. Ліганди – молекули води.

б) аміакати:

$[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4$  тетраамінкупрум (II) сульфат. Ліганди – молекули амоніаку

в) карбоніли:

$\text{Fe}(\text{CO})_5$  пентакарбоніл феруму

2. Сполуки, лігандами яких є гідроксид-йони, - гідроксокомплекси:

$\text{Na}_3 [\text{Al}(\text{OH})_6]$  натрій гексагідроксоалюмінат (III)

3. Сполуки, лігандами яких є кислотні залишки (ціанідні та ін.), - ацидокомплекси:

$\text{K}_3 [\text{Fe}(\text{CN})_6]$  калій гексаціаноферат (III).

4. Сполуки, що містять ліганди різних класів, - змішані комплекси:

$\text{K}[\text{Al}(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$  калій диакватетрагідроксоалюмінат (III)

### Класифікація комплексних сполук за зарядом внутрішньої сфери

1. Сполуки з комплексним катіоном:

$[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+} \text{SO}_4^{2-}$  тетраамінкупрум (II) сульфат

2. Сполуки з комплексним аніоном:

$\text{K}_3^+ [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$  калій гексаціаноферат (III)

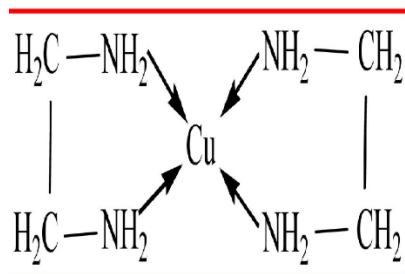
3. Нейтральні комплекси:

$\text{Fe}(\text{CO})_5$  пентакарбоніл феруму

*Дентатність* ліганда визначається числом координаційних місць, займаних лігандом в координаційній сфері комплексоутворювача. Розрізняють монодентатні (унідентатні) ліганди, пов'язані з центральним атомом через один зі своїх атомів, тобто одним ковалентним зв'язком, бідентатні (пов'язані з центральним атомом через два своїх атома, тобто, двома зв'язками), три-, тетрадентатні і т. д.

### 3. Внутрішньокомплексні сполуки

*Внутрішньокомплексні сполуки або хелати* (від грец. «хела» - клешня) – сполуки, у якій ліганд сполучений з комплексоутворювачем донорно-акцепторним зв'язком. Полідентатні ліганди називають комплексонами. Якщо з комплексоутворювачем координуються бідентатні ліганди, то внаслідок цього утворюються циклічні комплекси. У таких комплексах ліганд разом з комплексоутворювачем утворює замкнений цикл за рахунок зв'язків, позначених стрілками.



Структура цих сполук нагадує клешні рака, якими молекули органічних лігандів ніби захоплюють йони металів. Хелатні комплекси утворюються при



взаємодії йонів металів з амінокарбонowymi кислотами та їх похідними; внутрішньокомплексні сполуки використовуються для комплексонометричних методів та для хелатотерапії.

#### **4. Поняття про металолігандний гомеостаз. Порушення гомеостазу.**

Постійний обмін речовин з навколишнім середовищем дає можливість організму підтримувати на певному рівні концентрації речовин, що беруть участь у рівноважних процесах комплексоутворення, забезпечуючи стан так званого металолігандного гомеостазу.

Для кожного біметалу характерна своя сукупність рівноважних процесів металбіоліганд, що визначається стійкістю утворених комплексів та концентрацією у внутрішньому середовищі як йонів цього металу, так і біолігандів.

Є багато патологій, пов'язаних з нестачею або надлишком того чи іншого біоелемента в організмі.

Порушення металолігандного гомеостазу можливе з різних причин, а саме:

- дефіциту або надлишку біоелементів;
- надходження катіонів токсичних металів;
- надходження або утворення сторонніх лігандів;
- надходження ксенобіотиків

Отже, надлишок або нестача в організмі необхідних металів, потрапляння в організм важких металів та їх сполук, отруйних лігандів, ксенобіотиків, вірусів, порушують стан металолігандного гомеостазу, що призводить до виникнення патологічних процесів в організмі людини.

#### **5. Комплекси та їх застосування в медицині як антидотів при отруєнні важкими металами (хелатотерапія) та як антиоксидантів при зберіганні лікарських препаратів.**

**Комплекси** – це полідентатні ліганди, до яких належать поліамінокарбоніві кислоти. Важливими комплексонами є нітрилацетатна кислота (НТА) та етилендіамінтетраацетатна кислота (ЕДТА). Вони застосовуються в медицині як антидоти при отруєнні важкими металами (хелатотерапія). Комплекси зв'язуються з йонами токсичних металів і виводяться через нирки із організму.

У медичній практиці як антидоти використовуються солі ЕДТА серед яких найбільш доступною є динатрієва сіль, відома як трилон Б. Схематично дію трилону Б при отруєнні  $Pb^{2+}$  можна уявити так:



Комплекс СаРвЕДТА розчинний у воді і видаляється із організму нирками.

Тетацин є універсальним антидотом.

## Матеріали для самоконтролю:

### А. Завдання для самоконтролю

1. Координаційне число – це:

- а) число зв'язків, за допомогою яких ліганди безпосередньо сполучені з комплексоутворювачем;
- б) число місць, які ліганди займають у внутрішній координаційній сфері комплексу;
- в) число реальних або умовних частинок, які вміщує 1 моль речовини;
- г) сумарне число нуклонів у ядрі.

2. Вказати, які з іонів  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  є комплексоутворювачами у ферментах:

- а)  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ; б)  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ; в)  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ; г)  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$

Б. Задачі для самоконтролю:

1. Вказати комплексоутворювач, його ступінь окиснення, координаційне число

та заряд комплексного йона в сполучі  $\text{K}[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CN})_4]$ :

- а)  $\text{K}$ , +1, 4, -1; б)  $\text{Cr}$ , +3, 6, -1; в)  $\text{H}_2\text{O}$ , 0, 6, -1; г)  $\text{Cr}$ , +2, 4, 0.

П. Вказати правильну електронну формулу, що характеризує валентні електрони атома хрому

- а)  $3d^5 4s^2$     б)  $3d^5 4s^1$     в)  $3d^4 4s^2$     г)  $4d^4 4s^2$

Б. Задачі для самоконтролю:

1. Напишіть електронну формулу елемента, атом якого містить на  $3d$ -підрівні сім електронів. В якому періоді, якій підгрупі він перебуває і як цей елемент називається?
2. Складіть електронну формулу елемента з порядковим номером 30.
3. Запишіть реакцію яку каталізує фермент карбоангідраза.

### **Література**

*Основна:*

1. Медична хімія: підручник для ВНЗ / В.О. Калібабчук, І.С. Чекман, В.І. Галинська та ін.; за ред. проф. В.О. Калібабчук – К. ВСВ «Медицина», 2013 – 328с. (С. 304 – 312).
2. Медична хімія / В.О. Калібабчук, Л.І. Грищенко, В.І. Галинська, С.М. Гождзінський, Т.О. Овсянікова, В.А. Самарський. – К. «Інтермед», 2006, – 460с. (С. 408 – 445).

*Додаткова:*

1. Музиченко В.П. Медична хімія. Медицина (Київ). – 2010. – 496 с.
2. Миронович Л.М. Медична хімія: Навчальний посібник. – Київ: Каравела, 2008. – 159 с. (С. 15 – 19).
3. Миронович Л. М. Медична хімія : навч. посібник / Л. М. Миронович, О. О. Мардашко. - К. : Каравела, 2007. - 168 с. (С. 14 – 18).
4. Порецький А.В., Баннікова-Безродна О.В., Філіппова Л.В. Медична хімія: Підручник. — К.: ВСВ «Медицина», 2012. — 384 с.
5. Мороз А.С. Медична хімія : підручник / Д.Д. Луцевич, Л.П. Яворська. - Вінниця : Нова книга, 2006. - 776 с. (С. 38 – 44, 225 – 254).

*Інформаційні ресурси:*

1. [www.umsa.edu.ua](http://www.umsa.edu.ua)  
(веб-сторінка Української медичної стоматологічної академії).

Методичну вказівку підготувала

---

науковий ступінь, вчене звання

підпис

прізвище, ім'я, по батькові