

154. Hydroxamatkomplexe I. Die Stabilität der Eisen(III)-Komplexe einfacher Hydroxamsäuren und des Ferrioxamins B

von G. Schwarzenbach und K. Schwarzenbach

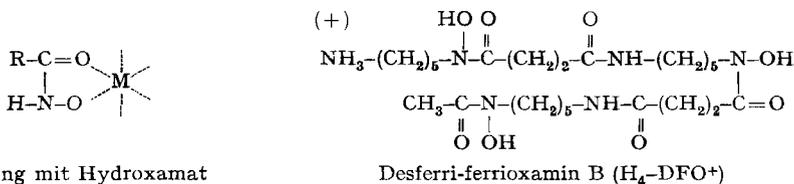
(22. IV. 63)

Die Entdeckung, dass in den als Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen gebildeten eisenhaltigen Wuchsstoffen und Antibiotica¹⁾, den sog. Sideraminen und Sideromycinen, das Metall an Hydroxamsäuregruppen²⁾ gebunden ist, hat das Interesse für die Stabilität von Hydroxamatkomplexen geweckt. Schon lange wird die beim Zugeben von Fe^{III} zu Hydroxamsäuren eintretende Farbreaktion analytisch ausgewertet³⁾. Hydroxamsäuren lassen sich auch für die photometrische Bestimmung von Mangan, Vanadium und Molybdän heranziehen⁴⁾. Einige der dabei entstehenden Komplexe sind präparativ dargestellt worden³⁾⁵⁾, und man hat auch photometrisch deren Zusammensetzung zu ermitteln versucht⁴⁾. Über ihre Stabilität ist bisher aber nichts bekannt. N-Phenylbenzhydroxamsäure diente weiter zur Extraktion von Seltenen Erden, Thorium und Uranyl aus wässriger Lösung in eine Chloroformphase⁶⁾, und die betreffenden Verteilungskoeffizienten sind zum Teil als Funktion vom pH bestimmt worden; aber auch aus diesen Daten lässt sich die Lösungsstabilität der Komplexe im wässrigen Medium nicht herleiten.

Wir haben es unternommen, die Lösungsstabilität dieser Komplexe zu ermitteln, und berichten in dieser ersten Abhandlung über die Ergebnisse von Redoxpotentialmessungen, die bei der Kombination mit pH- und photometrischen Messungen zu den Stabilitätskonstanten der 1:1-, 1:2- und 1:3-Eisen(III)-Komplexe von Acet- und Benzhydroxamsäure führten. Mit denselben Methoden gelang es auch das Ferrioxamin B, d. h. den Eisenkomplex von Desferri-ferrioxamin B, zu untersuchen.

Sämtliche Messungen wurden bei 20° in NaClO₄-Lösungen der ionalen Stärke 0,1 ausgeführt.

Zweifelloos bilden sich bei der Koordination der anionischen Hydroxamatgruppe Chelat-Fünfringe. Der Komplexbildner des Ferrioxamins B, das Desferri-ferrioxamin



¹⁾ H. BICKEL, E. GÄUMANN, W. KELLER-SCHIERLEIN, V. PRELOG, E. VISCHER, A. WETTSTEIN & H. ZÄHNER, *Experientia* **16**, 129 (1960).

²⁾ H. BICKEL, G. E. HALL, W. KELLER-SCHIERLEIN, V. PRELOG, E. VISCHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **43**, 2129 (1960).

³⁾ A. HANTZSCH, *Liebigs Ann. Chem.* **323**, 1 (1902).

⁴⁾ R. L. DUTTA, *J. Indian chem. Soc.* **34**, 311 (1957); **35**, 243 (1958).

⁵⁾ R. L. DUTTA & S. LAKISY, *J. Indian chem. Soc.* **39**, 860 (1962).

⁶⁾ D. DYRSSEN, *Svensk kem. Tidskrift* **68**, 212 (1956).

B, bildet eine lange Kette mit drei Hydroxamsäuregruppen als Kettenglieder. Im Komplex sind deshalb drei Chelat-Fünfringe vorhanden, deren C- und N-Atome in einzigartiger Weise noch durch 9-gliedrige Atomketten miteinander verknüpft sind, so dass man von Chelat-14-ringen sprechen kann.

a) *Acidität der Hydroxamsäuren.* Acet- und Benzhydroxamsäure bezeichnen wir mit HA, entsprechend dem einzigen aciden Proton der Molekel. Desferri-ferrioxamin B besitzt demgegenüber vier acide Protonen, nämlich diejenigen der drei Hydroxamsäuregruppen und dasjenige der protonierten, endständigen Ammoniumgruppe, so dass die Kurzformel $[H_4\text{-DFO}]^+$ zweckmässig ist. Tabelle 1 unterrichtet über die Acidität dieser Protonendonatoren. Die pK-Werte wurden in der üblichen Weise durch Aufnahme exakter Neutralisationskurven ermittelt. Die rechnerische Auswertung ist bei den Monohydroxamsäuren sehr einfach. Die Puffergebiete der drei Hydroxamsäuregruppen des $H_4\text{-DFO}^+$ überlappen sich hingegen stark, und das Auffinden der pK-Werte, mit denen sich die Protonierungskurve wiedergeben lässt, erfolgte deshalb auf einer elektronischen Rechenmaschine⁷⁾. Die periphere Ammoniumgruppe hat einen pK-Wert von über 11, und da deren Proton die Molekel auch bei der Komplexbildung mit Metallen nicht verlässt, wurde deren pK nicht ermittelt.

Tabelle 1. *Aciditäten der Protonendonatoren*

Die Zahlen gelten für ein Lösungsmittel der ionalen Stärke $\mu = 0,1$ (NaClO_4) und 20°

	$\text{CH}_3\text{CO-NOH}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO-NOH}$	$\text{H}_4\text{-DFO}^+$	$\text{H}_3\text{-DFO}$	$\text{H}_2\text{-DFO}^-$
pK =	9,37	8,79	8,39	9,03	9,70

b) *Austausch des Protons durch Fe^{3+} .* Die Komplexbildung mit Eisen(III) kann nicht exakt pH-metrisch untersucht werden, da sogar bei den Monohydroxamsäuren das Gleichgewicht (I) weitgehend rechts liegt. Das Metall wurde zur Verhinderung der Hydrolyse in Form einer stark sauren Lösung verwendet, welche äquimolar war an Eisen(III)-perchlorat und Perchlorsäure. Ein damit hergestelltes 1:1:1-Gemisch von HClO_4 , $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ und HA der Konzentration 10^{-3} zeigte einen pH-Wert von 2,72, entsprechend $[\text{H}] = 1,9 \cdot 10^{-3}$, so dass also Vorgang (I) zu etwa 90% nach rechts abgelaufen ist. Demgegenüber sind FeA_2^+ und FeA_3 nach (II) und (III) in 1:1:2- und

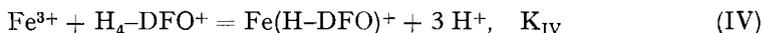


1:1:3-Gemischen von HClO_4 , $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ und HA erst zu wenigen Prozenten entstanden, da die pH-Werte der Gemische 2,67 und 2,63 betragen. Auch die Komplexbildung mit Hydroxamsäure verläuft also wie üblich stufenweise. Beim Eintragen von NaOH in solche Mischungen geht natürlich FeA^{2+} in die höheren Komplexe über. Man erhält dabei aber keine brauchbaren Puffergebiete, aus denen auf die Lage der Gleichgewichte (II) und (III) geschlossen werden kann, da neben FeA_2^+ und FeA_3 auch mono- und polynucleare Hydroxokomplexe entstehen. Wegen der letzteren zeigt das pH nach dem Eintragen von mehr als 2 bis 3 Molen NaOH pro Grammatom Eisen einen Zeitgang, der lange nicht zum Stillstand kommt. Schliesslich entstehen sogar Trübungen und Niederschläge. Auch der präparativ aus alkoholischer Lösung gewonnene

⁷⁾ Herrn Dr. G. ANDEREGG danken wir für die Hilfe.

kristallisierte Komplex FeA_3^3) der Acethydroxamsäure bildet eine instabile wässrige Lösung, welche sich beim Stehen unter Ausscheidung von Hydrolyseprodukten trübt.

Wie zu erwarten, läuft auch die entsprechende Reaktion (IV) mit Desferri-ferrioxamin B praktisch vollständig nach rechts ab:



denn ein äquimolares Gemisch von HClO_4 , $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ und $\text{H}_4\text{-DFO}^+$ der Konzentration 10^{-3} , zeigt $\text{pH} = 2,40$. Beim Eintragen von NaOH erhält man genau dieselbe Kurve wie bei der Titration von Perchlorsäure der Konzentration $4 \cdot 10^{-3}$. Der Komplex $\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$ ist also zwischen $\text{pH} 2$ und 10 aprotisch, und erst oberhalb $\text{pH} 10$ gibt die periphere Ammoniumgruppe schliesslich noch ihr Proton ab, so dass das ungeladene $\text{Fe}(\text{DFO})$ entsteht.

c) *Photometrische Untersuchung.* Eine Lösung von $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ ist unterhalb $\text{pH} 2$ farblos. Trägt man nun kleine Mengen einer Monohydroxamsäure ein, so entsteht eine violettrote Färbung, die einzig und allein vom Teilchen FeA^{2+} herrühren muss, denn da sich die Komplexe stufenweise bilden, kann in Gegenwart eines Eisentüberschusses nur der 1:1-Komplex entstehen. Das Spektrum einer solchen Lösung im Sichtbaren ist also dasjenige des 1:1-Komplexes. Man kann sogar den Extinktionskoeffizienten von FeA^{2+} messen, denn bei $\text{pH} = 2$ und einer Konzentration überschüssigen Eisens von $[\text{Fe}] = 10^{-2}$ werden kleine Mengen von HA ($c = 2 \cdot 10^{-4}$) praktisch vollständig in den 1:1-Komplex überführt. Nach den unter b gemachten Angaben beträgt nämlich die Gleichgewichtskonstante von Vorgang (I) etwa 10^2 . In der Tat wächst durch eine Erhöhung der Eisenkonzentration die Extinktion einer solchen Lösung nicht mehr an, was anzeigt, dass alles HA in FeA^{2+} übergegangen ist. Damit findet man den molaren Extinktionskoeffizient ϵ_{FeA} .

Nun kann man das Gleichgewicht (I) optisch untersuchen. Dazu wurde die optische Dichte D von äquimolaren Gemischen von $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ und Benzhydroxamsäure HA , beide von der Konzentration $4 \cdot 10^{-4}$, bei verschiedenen pH -Werten gemessen. Es gilt dabei: $[\text{FeA}] + [\text{Fe}] = 4 \cdot 10^{-4}$; $[\text{Fe}] = [\text{HA}]$; $D = \epsilon_{\text{FeA}} \cdot [\text{FeA}]$, womit man die Konzentrationen ausrechnen und zum Massenwirkungsausdruck der Reaktion (I) zusammensetzen kann. Für Benzhydroxamsäure wurde als Mittelwert von 4 Einzeldaten gefunden:

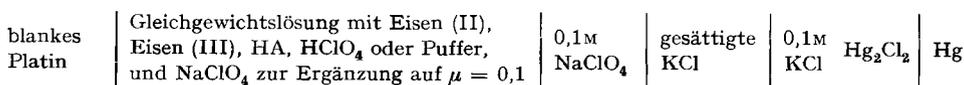
$$K_1 = \frac{[\text{FeA}] \cdot [\text{H}]}{[\text{Fe}] \cdot [\text{HA}]} = 10^{2,28}. \quad (1)$$

d) *Redoxpotentiale.* Zur Aufklärung von Gleichgewichten vom Typus (I) bis (III) muss jeweils von mindestens zweien der vier am Vorgang teilnehmenden Teilchen die Konzentration bestimmt werden; diejenige der zwei andern Reaktionsteilnehmer kann man dann aus den eingegebenen Totalkonzentrationen von Metall und Komplexbildner berechnen. Eines der Bestimmungsstücke ist stets die leicht messbare Konzentration $[\text{H}]$. Sehr oft liefert das bestimmte pH auch die Konzentration des nicht vom Metall gebundenen Komplexbildners mit Hilfe der bekannten und variierbaren Totalkonzentration an acidem Wasserstoff. Im Abschnitt b ist gezeigt worden, dass diese BJERRUM'sche pH -Methode aber nur zu einem ungefähren Wert für die Gleichgewichtskonstante von (I) führt, und dass (II) und (III) derart überhaupt nicht untersucht werden können. Die am Schluss des Abschnittes c angegebene Konstante für das Gleichgewicht (I) ist durch optische Ermittlung der Konzentration von FeA^{2+} er-

halten worden. Auf (II) und (III) ist auch die optische Methode nicht anwendbar, solange die molaren Extinktionskoeffizienten von FeA_2^+ und FeA_3 nicht bekannt sind.

Die letzte Möglichkeit zur Aufklärung der Gleichgewichte besteht in der direkten Bestimmung der Konzentration des nicht komplexierten Metallions, und in der Tat lässt sich die Konzentration von Fe^{3+} potentiometrisch ermitteln. Zu diesem Zweck fügt man zu den Gleichgewichtsmischungen eine bestimmte Menge von II-wertigem Eisen, welches dann als einfaches Ion Fe^{2+} genau bekannter Konzentration vorhanden ist, da es von Hydroxamsäuren und OH^- viel schwächer gebunden wird als III-wertiges Eisen (Eisen(II)-Komplexe beginnen sich sowohl mit einfachen Hydroxamsäuren als auch mit Desferri-ferrioxaminen erst oberhalb pH 6 zu bilden, und FeOH^+ beginnt erst oberhalb pH 8 aufzutreten). Eine Edelmetallelektrode in einer solchen Lösung spricht dann auf das Konzentrationsverhältnis $[\text{Fe}^{3+}]/[\text{Fe}^{2+}]$ an, so dass aus deren Potential die gesuchte Konzentration $[\text{Fe}^{3+}]$ erhalten wird.

Es wurde folgende galvanische Kette verwendet:



Ihr Potential ist durch den Ausdruck (2) gegeben, mit $s = 0,0582$ Volt:

$$E = E_0^* - s \cdot \log [\text{Fe}^{2+}] + s \cdot \log [\text{Fe}^{3+}]. \quad (2)$$

Die Grösse E_0^* bedeutet dabei nicht einfach das für das gewählte Medium (NaClO_4 , $\mu = 0,1$) geltende, um das Potential der Referenzelektrode verminderte formale Redoxpotential, sondern beinhaltet auch die Summe der an den drei flüssig-flüssigen Phasengrenzen auftretenden Potentiale. Von diesen ändert sich das erste mit der Zusammensetzung der Gleichgewichtslösung, insbesondere mit deren Wasserstoffionenkonzentration, wenn diese hoch genug ist. Frühere Erfahrungen haben gezeigt, dass oberhalb pH 3 ein solches Potential zwischen zwei Lösungen, die beide vor allem NaClO_4 enthalten, vernachlässigt werden kann, dass darunter aber eine merkliche und zwar lineare Zunahme des Flüssigkeitspotentials mit $[\text{H}^+]$ stattfindet. Für Lösungen unterhalb pH 3 wurde E_0^* deshalb für jeden Fall empirisch ermittelt mit einer Lösung vom pH des nachfolgend zu untersuchenden Gleichgewichtsgemischs, die aber keinen Komplexbildner HA enthielt, sondern nur $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ und $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ bekannter Konzentrationen. Für das Einsetzen in Gleichung (2) musste zwischen pH 2 und 3 die einsetzende Hydrolyse des Aquoeisen(III)-Ions berücksichtigt werden⁸⁾, um die in den Eichlösungen vorhandene Konzentration $[\text{Fe}^{3+}]$ zu bekommen.

Für Präzisionsmessungen ist es wichtig, das Konzentrationsverhältnis der beiden Oxydationsstufen des Eisens genau festzulegen. Es wurde deshalb von ein und derselben Ferrillösung ausgegangen, welche gleichzeitig 0,01M war an $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ und HClO_4 . Ein Teil davon wurde in einer Hydrierbirne über Pd-Kohle mit H_2 reduziert und die derart erhaltene Ferro-Lösung mit der ursprünglichen Ferrillösung im gewünschten Verhältnis gemischt. Es wurde dafür gesorgt, dass die Lösungen mit Eisen(II) nicht mehr mit Luft in Berührung kamen.

Die Konzentration von Eisen(III) betrug in den Messlösungen stets $2 \cdot 10^{-4}\text{M}$ und diejenige von Eisen(II) in drei aufeinanderfolgenden, sonst identischen Messungen: $1 \cdot 10^{-4}$, $2 \cdot 10^{-4}$ und $4 \cdot 10^{-4}\text{M}$. Stets war in den Gleichgewichtsgemischen ein Überschuss an Monohydroxamsäure HA anwesend, nämlich das 5- bis 30fache des Eisens(III). Da es sich um eine ungeladene Molekel handelt, wird die ionale Stärke durch die Anwesenheit von HA nicht beeinflusst. Die jeweils mit den drei Ferrokonzentrationen ausgeführten Ablesungen dienen zur Kontrolle des Reduktionsgrades des Eisens, denn die drei Potentiale mussten sich nach (2) je um den Wert von $s \cdot \log 2 = 17$ mV voneinander unterscheiden. Nur wenn dieses zutraf, wurden die betreffenden Potentialwerte zur Berechnung von $[\text{Fe}^{3+}]$ nach (2) verwendet.

⁸⁾ G. ANDEREGG, *Helv.* 43, 1530 (1960).

Im Folgenden bedeutet Fe wieder stets III-wertiges Eisen; $[\text{Fe}]_t$ ist dessen Totalkonzentration und $[\text{Fe}]$ die Konzentration des nicht komplexierten, freien Eisen(III)-Ions, denn nur zur Bestimmung von $[\text{Fe}]$ ist II-wertiges Eisen zugefügt worden, das aber an der Komplexbildung nicht teilnimmt. Derart wurde $[\text{Fe}]$ in Serien von Lösungen ermittelt, alle jeweils vom gleichen pH, mit $[\text{Fe}]_t = 2 \cdot 10^{-4}$ und variablen Mengen einer Monohydroxamsäure HA, deren totale Konzentration $[\text{A}]_t$ systematisch von 10^{-3} auf $6 \cdot 10^{-3}$ erhöht wurde. Für die Totalkonzentrationen von Metall und Komplexbildner gelten die folgenden Summen:

$$[\text{Fe}]_t = [\text{Fe}] + [\text{FeA}] + [\text{FeA}_2] + [\text{FeA}_3], \quad (3)$$

$$[\text{A}]_t = [\text{HA}] + [\text{FeA}] + 2[\text{FeA}_2] + 3[\text{FeA}_3]. \quad (4)$$

Bei den niedrigen pH-Werten der untersuchten Lösungen bis maximal 4,5 ist die Konzentration $[\text{A}]$ zu vernachlässigen. Für die Lösungen von jeweils einer Serie, alle von genau demselben pH, sind die mit (5) definierten β_n^* konstante Grössen.

$$\beta_1^* = \frac{[\text{FeA}]}{[\text{Fe}] \cdot [\text{HA}]}; \quad \beta_2^* = \frac{[\text{FeA}_2]}{[\text{Fe}] \cdot [\text{HA}]^2}; \quad \beta_3^* = \frac{[\text{FeA}_3]}{[\text{Fe}] \cdot [\text{HA}]^3}. \quad (5)$$

Die Kombination von (3) mit (5) liefert (6):

$$[\text{Fe}]_t/[\text{Fe}] = \alpha = 1 + \beta_1^* \cdot [\text{HA}] + \beta_2^* \cdot [\text{HA}]^2 + \beta_3^* \cdot [\text{HA}]^3. \quad (6)$$

Wenn man α als Funktion von HA kennt, so kann man die Konstanten β^* in bekannter Weise⁹⁾ graphisch ermitteln. Zu diesem Zwecke trägt man zunächst die Funktion F_1 gegen $[\text{HA}]$ auf:

$$F_1 = (\alpha - 1)/[\text{HA}] = \beta_1^* + \beta_2^* \cdot [\text{HA}] + \beta_3^* \cdot [\text{HA}]^2, \quad (7)$$

wobei man eine Kurve erhält, welche, extrapoliert auf $[\text{HA}] = 0$, die Ordinate beim Wert β_1^* schneidet und dort die Neigung $dF_1/d[\text{HA}] = \beta_2^*$ besitzt. Nachdem derart β_1^* bekannt geworden ist, bildet man die Funktion F_2 und trägt diese gegen $[\text{HA}]$ auf:

$$F_2 = (F_1 - \beta_1^*)/[\text{HA}] = \beta_2^* + \beta_3^* \cdot [\text{HA}]. \quad (8)$$

Nun wird β_2^* durch den Ordinatenabschnitt gegeben und die Neigung der Funktion bei $[\text{HA}] = 0$ liefert eine Zahl, die identisch sein muss mit β_3^* :

$$F_3 = (F_2 - \beta_2^*)/[\text{HA}] = \beta_3^*. \quad (9)$$

Allerdings kennt man $[\text{HA}]$ zunächst nicht. Da $[\text{A}]_t \gg [\text{Fe}]_t$ kann man aber einmal $[\text{HA}] = [\text{A}]_t$ setzen und damit vorläufige Werte für die drei β_n^* erhalten. Mit diesen rechnet man dann die Konzentrationen $[\text{FeA}]$, $[\text{FeA}_2]$ und $[\text{FeA}_3]$ aus und findet mit (4) einen besseren Wert für $[\text{HA}]$, mit welchem die Operation wiederholt wird. Dieses Näherungsverfahren führt rasch zu den endgültigen Zahlen.

Fig. 1 zeigt die Funktion F_1 , erhalten mit Benzhydroxamsäure, für die Serien mit pH 1,51, 1,97 und 2,41. Beim niedrigsten dieser pH-Werte verläuft F_1 praktisch parallel zur Abszisse, was bedeutet, dass die beiden letzten Glieder von (7) vernachlässigbar klein sind, weil sich praktisch nur der 1:1-Komplex bildet; man kann deshalb nur β_1^* erhalten. Bei pH 1,97 und 2,41 erhält man für F_1 eine ansteigende Gerade, aus deren Achsenabschnitt und Neigung man sowohl β_1^* als auch β_2^* bekommt; diesmal ist nur das letzte Glied in (7) vernachlässigbar klein, was bedeutet, dass sich neben FeA^{2+} auch FeA_2^+ bildet, während die Konzentration von FeA_3 noch unwesentlich ist.

⁹⁾ H. L. SCHÄFER, Komplexbildung in Lösung, Springer 1961.

Die Kurven für höhere pH-Werte sind für Acethydroxamsäure gezeigt (Fig. 2). Sie beginnen sich oberhalb pH 3 immer stärker zu krümmen, weil nun auch die Bildung des 1:3-Komplexes anfängt und sich das quadratische Glied in (7) auswirkt. Der untere Teil der Kurven ist aber immer noch linear, so dass man mühelos auf $[HA] = 0$ extrapolieren kann. Um gute Achsenabschnitte ablesen zu können, muss natürlich eine viel grössere Ordinateneinheit gewählt werden, als es in Fig. 2 geschehen ist, um den ganzen Verlauf der Funktion darstellen zu können.

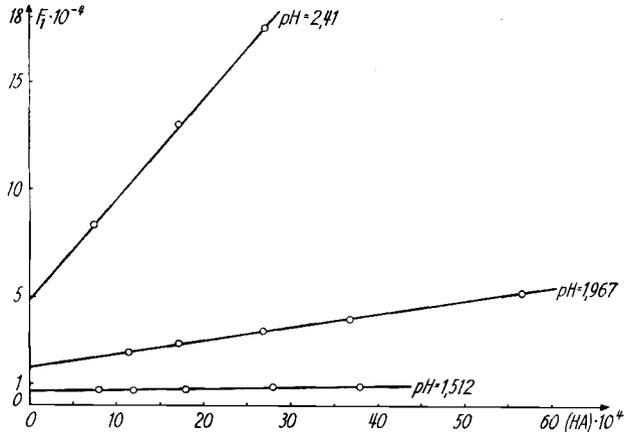


Fig. 1. Die Grösse $F_1 = (\alpha - 1) / [HA]$ als Funktion von $[HA]$ bei Benzhydroxamsäure $[Fe]_t = 2 \cdot 10^{-4}$, Lösungsmittel $\mu = 0,1$ ($NaClO_4$)

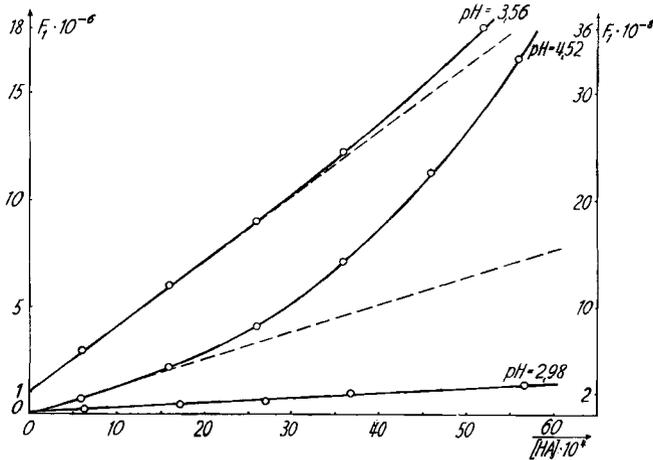


Fig. 2. Die Grösse $F_1 = (\alpha - 1) / [HA]$ als Funktion von $[HA]$ bei Acethydroxamsäure $[Fe]_t = 2 \cdot 10^{-4}$, Lösungsmittel $\mu = 0,1$ ($NaClO_4$). Für die Kurven pH = 2,98 und 3,56 gilt die linke und für die Kurve pH = 4,52 die rechte Ordinate

Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die Lücken in den Kolonnen rühren davon her, dass man β_1^* genauer aus Lösungen niedrigen pH-Wertes und β_3^* nur aus Lösungen genügend hohen pH-Wertes erhält. Bei der Benzhydroxamsäure begann oberhalb pH 3 der schwerlösliche Komplex FeA_3 auszufallen, so dass nur ein einziger Wert für β_3^* ermittelt werden konnte, der zudem mit einer recht grossen Unsicherheit behaftet ist.

Tabelle 2. *Ermittelte Werte für einfache Hydroxamsäuren*

	2	3	4	5	6	7	8
	pH	β_1^*	$\log K_I$	β_2^*	$\log K_I \cdot K_{II}$	β_3^*	$\log K_I \cdot K_{II} \cdot K_{III}$
Acetylhydroxamsäure	1,51	$3,7 \cdot 10^8$	2,06				
	1,97	$1,1 \cdot 10^4$	2,07	$1,9 \cdot 10^6$	2,35		
	2,98	$1,0 \cdot 10^5$	2,02	$2,1 \cdot 10^8$	2,36		
	3,56			$3,0 \cdot 10^9$	2,36	$7,7 \cdot 10^{10}$	0,21
	4,52					$6,6 \cdot 10^{13}$	0,25
	Mittelwerte		2,05		2,36		0,23
Benzhydroxamsäure	1,51	$0,65 \cdot 10^4$	2,30				
	1,97	$1,74 \cdot 10^4$	2,27	$6,15 \cdot 10^6$	2,85		
	2,41	$4,8 \cdot 10^4$	2,27	$4,7 \cdot 10^7$	2,85		
	3,00	$1,8 \cdot 10^5$	2,26	$6,85 \cdot 10^8$	2,84	$3,1 \cdot 10^{10}$	1,5
		Mittelwerte		2,27		2,85	

Wenn man die Konstanten β_n^* mit $[H]^n$ multipliziert, so ergibt sich:

$$K_I = \beta_1^* \cdot [H], \quad K_I \cdot K_{II} = \beta_2^* \cdot [H]^2, \quad K_I \cdot K_{II} \cdot K_{III} = \beta_3^* \cdot [H]^3, \quad (10)$$

wobei K_I , K_{II} und K_{III} die Gleichgewichtskonstanten der Vorgänge (I), (II) und (III) bedeuten. Die Produkte $\beta_n^* \cdot [H]^n$ sind in der Tat unabhängig vom pH, was beweist, dass keine Hydroxokomplexe wie $FeAOH^+$ und FeA_2OH im Spiel sind, so dass mit den Zahlen der Tabelle 2 die sich zwischen III-wertigem Eisen und Monohydroxamsäuren abspielenden Vorgänge restlos erfasst wurden. Man beachte auch die gute Übereinstimmung mit dem Ergebnis der optischen Untersuchung (Gleichung 1) mit Benzhydroxamsäure.

e) *Ferrioxamin*. In einer Lösung mit Desferri-ferrioxamin, welche II- und III-wertiges Eisen enthält, stellt sich das Potential einer Edelmetallelektrode viel schlechter ein als mit den Monohydroxamsäuren. Das kommt davon her, dass die Konzentration $[Fe^{3+}]$ wegen der grösseren Komplexstabilität kleiner ist, und deshalb ist vorauszusehen, dass die Potentialeinstellung mit zunehmender Acidität besser werden muss. Aber selbst bei pH 2 konnten keine zuverlässigen Werte erhalten werden, weil nach Stunden noch ein Gang des Potentials festzustellen war. Bei pH 1 ist aber nach etwa 30 min ein nachher recht gut konstant bleibendes Redoxpotential messbar.

Die eingesetzten Totalkonzentrationen an II- und III-wertigem Eisen und Desferri-ferrioxamin sind aus den Kolonnen 2, 3 und 4 von Tabelle 3 zu entnehmen. Wie die potentiometrisch festgestellte Konzentration $[Fe^{3+}]$ zeigt, wird das eingebrachte Eisen(III) praktisch völlig komplexiert, so dass man die Konzentration des gebildeten Komplexes gleich $[Fe^{III}]_t$ setzen darf. Natürlich wird es sich um den 1:1-Komplex handeln und dann ist die Konzentration des nichtkomplexierten Desferri-ferrioxamins gleich der Differenz $[DFO]_t - [Fe^{III}]_t$ und dieses ist in protonierter Form H_4-DFO^+ in der Lösung vorhanden. Dass dem in der Tat so ist, zeigt die recht gute Konstanz des Ausdrucks für β^* in der 6. Kolonne der Tabelle.

$$\beta^* = \frac{[\text{Komplex}]}{[Fe^{3+}] \cdot [H_4-DFO]} = \frac{[Fe^{III}]_t}{[Fe^{3+}] \cdot ([DFO]_t - [Fe^{III}]_t)} \quad (11)$$

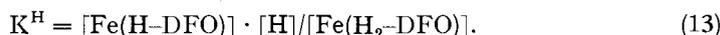
Tabelle 3. *Ermittelte Werte für Lösungen von Desferri-ferrioxamin*

[H]	[Fe ²⁺]	[Fe ^{III}] _t	[DFO] _t	[Fe ³⁺]	β* nach (11)	β' · 10 ⁻⁶	β'' · 10 ⁻⁶	log K'	log K''	
0,100	2 · 10 ⁻⁴	2 · 10 ⁻⁴	4 · 10 ⁻⁴	1,8 · 10 ⁻⁷	5,6 · 10 ⁶	Mittel: 6,1 · 10 ⁶	2,84	3,26	4,45	
0,100	2 · 10 ⁻⁴	2 · 10 ⁻⁴	6 · 10 ⁻⁴	0,8 · 10 ⁻⁷	6,3 · 10 ⁶					
0,100	2 · 10 ⁻⁴	2 · 10 ⁻⁴	8 · 10 ⁻⁴	0,53 · 10 ⁻⁷	6,3 · 10 ⁶					
0,106	2 · 10 ⁻⁴	2 · 10 ⁻³	3 · 10 ⁻³	4,2 · 10 ⁻⁷	4,8 · 10 ⁶					
0,106	4 · 10 ⁻⁴	2 · 10 ⁻³	3 · 10 ⁻³	4,7 · 10 ⁻⁷	4,3 · 10 ⁶	4,55 · 10 ⁶	2,18	2,37	4,39	
							Mittelwerte	4,42	3,48	

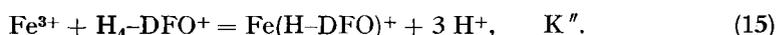
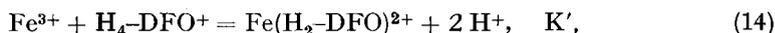
Im Abschnitt b wurde gezeigt, dass beim Zusammengeben von Desferri-ferrioxamin und Eisen(III)-Salz in Konzentrationen von 10⁻³ der Komplex der Zusammensetzung [Fe(H-DFO)]⁺ entsteht (Gleichung IV). Die Lösungen des Komplexes (von pH 2,4) sind braunrot. Nun ist es bemerkenswert, dass sie beim Zugeben von Säure mehr und mehr violettrot werden. Die Farbänderung beginnt kurz unterhalb pH 2 und muss von einer neuen Komplexspezies herrühren. Wir werden im Folgenden zeigen, dass es sich um das protonierte Ferrioxamin [Fe(H₂-DFO)]²⁺ handelt. Die in (11) mit [Komplex] bezeichnete Grösse ist somit die Summe der Konzentrationen von zwei Teilchen, was sich auf die Bedeutung von β* auswirkt:

$$\beta^* = \frac{[\text{Fe}(\text{H}_2\text{-DFO})] + [\text{Fe}(\text{H-DFO})]}{[\text{Fe}] \cdot [\text{H}_4\text{-DFO}]} = \beta' + \beta'' \quad (12)$$

Die beiden Komplexspezies sind durch das protolytische Gleichgewicht (13) miteinander verknüpft:



Bei Kenntnis von K^H kann man aus β* die Bildungskonstanten der beiden Komplexe nach (14) und (15) gesondert bekommen:



Die Grössen β*, K', K'' und K^H stehen nämlich in folgendem Zusammenhang:

$$\beta^* = \beta' + \beta'' = \frac{\text{K}'}{[\text{H}]^2} + \frac{\text{K}''}{[\text{H}]^3} \quad (16)$$

$$\text{K}''/\text{K}' = \text{K}^{\text{H}} = \frac{[\text{H}] \cdot \beta''}{\beta'} \quad (17)$$

Die Konstante K^H kann man optisch finden. Die Fig. 3 zeigt die Lichtabsorption des Ferrioxamins B in Lösungen wechselnden pH-Wertes und konstanter ionaler Stärke 0,1 (abgesehen von den zwei Lösungen mit pH = 0,52 und 0,097, die nur durch Säurekonzentrationen über 0,1 zu erreichen sind). Für den Komplex wurde die Konzentration c = 2 · 10⁻⁴ gewählt, daneben war noch HClO₄ und NaClO₄ von zusammen der Konzentration 0,1 vorhanden. Oberhalb pH 2 findet man immer dieselbe Kurve a, da Fe(H-DFO)⁺ zwischen pH 2 und 10 aprotisch ist. Wenn man die Lösung acider macht, erfolgt die oben qualitativ beschriebene Farbveränderung und man erhält Kurven (b, c, d, Fig. 3), die durch einen isobestischen Punkt gehen, was anzeigt, dass es sich um ein Gleichgewicht mit nur zwei farbigen Teilchen handelt. Die Kurven e

und f dürfen nicht für die Auswertung herangezogen werden, weil in Lösungen so grosser Acidität, die ja auch eine grössere ionale Stärke besitzen, der Komplex teilweise in Fe^{3+} und $\text{H}_4\text{-DFO}^+$ zerlegt wird. Der Komplexbildner beginnt zudem in stark saurer Lösung hydrolysiert zu werden, was man am langsamen Ausbleichen der Lösungen erkennen kann.

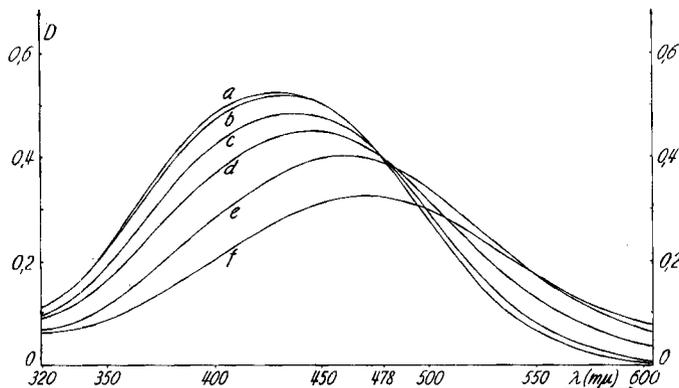
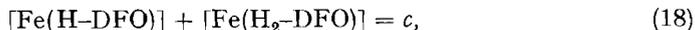


Fig. 3. Langwelligste Absorptionsbande von Ferrioxamin B (D = optische Dichte) bei verschiedenen pH -Werten

a: $\text{pH} = 4$; b: $\text{pH} = 2,0$; c: $\text{pH} = 1,51$; d: $\text{pH} = 1,00$; e: $\text{pH} = 0,52$; f: $\text{pH} = 0,097$

Für die Lösungen mit den Spektren a, b, c, d gelten aber die Gleichungen (18) und (19), wobei D wieder die optische Dichte bedeutet und die molaren Extinktionskoeffizienten der beiden Komplexe mit ϵ_1 und ϵ_2 bezeichnet sind.



$$D = \epsilon_1 \cdot [\text{Fe}(\text{H-DFO})] + \epsilon_2 \cdot [\text{Fe}(\text{H}_2\text{-DFO})]. \quad (19)$$

Die Kombination von (18) mit (13) erlaubt die Eliminierung der Konzentrationen der Komplexe in (19) und führt zu (20):

$$D = c \cdot \epsilon_2 + K^{\text{H}} \cdot (c \cdot \epsilon_1 - D) / [\text{H}]. \quad (20)$$

Für die Auswertung können D , c und $[\text{H}]$ aus Fig. 3 entnommen werden (Kurven b, c, d) und $c \cdot \epsilon_1$ ist identisch mit dem D -Wert der Kurve a, welche ja das Spektrum des Komplexes $\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$ zeigt. Man kann also für verschiedene Wellenlängen D gegen den Ausdruck $(c \cdot \epsilon_1 - D) / [\text{H}]$ auftragen und erhält dann Geraden, aus deren Neigung K^{H} und deren Ordinatenabschnitt ϵ_2 erhältlich sind. Als Mittel der bei mehreren Wellenlängen gefundenen Einzelwerte ergab sich folgendes Resultat:

$$K^{\text{H}} = 0,115 = 10^{-0,94}. \quad (21)$$

Damit lassen sich mit Hilfe von (16) und (17) β' , β'' , K' und K'' ausrechnen. Die Resultate sind ebenfalls in Tabelle 3 eingetragen.

Im Abschnitt b ist gezeigt worden, dass Ferrioxamin B im ganzen pH -Gebiet von 10 bis hinunter auf 2 die Zusammensetzung $\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$ besitzt, wobei das die Ladung der Partikel bedingende Proton auf der endständigen Aminogruppe des Komplexliganden sitzt. Senken wir das pH unter 2, so wird nun aber noch ein zweites

Proton addiert, und nach Gleichung (21) liegen bei $\text{pH} = 0,94$ $\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$ und $\text{Fe}(\text{H}_2\text{-DFO})^{2+}$ in gleichen Konzentrationen vor. Zweifellos wird bei dieser Protonierung eine Hydroxamatgruppe vom Eisen unter Anlagerung von H^+ abgelöst, was auch den dabei eintretenden Farbwechsel verständlich macht. Einen analogen Farbwechsel kann man bei den Komplexen einfacher Hydroxamsäuren beim Übergang von FeA_3 in FeA_2^{2+} beobachten.

Es handelt sich natürlich um den beginnenden Komplexzerfall, und es fragt sich, ob noch ein weiteres Proton angelagert wird ($\rightarrow \text{Fe}(\text{H}_3\text{-DFO})^{3+}$), bevor der Komplex in Fe^{3+} und $\text{H}_4\text{-DFO}^+$ auseinanderbricht. Diese Frage kann mit Bestimmtheit verneint werden, denn dann müsste es nochmals zu einem Farbwechsel kommen, wie man ihn beim Übergang von FeA_2^+ in FeA^{2-} beobachtet. Von einer Veränderung des Spektrums ist aber bei der weiteren Acidifizierung der Lösung des Ferrioxamins nichts zu sehen, sondern man beobachtet lediglich eine Intensitätsabnahme (Kurven e und f, Fig. 3), die davon herrührt, dass nun aus $\text{Fe}(\text{H}_2\text{-DFO})^{2+}$ direkt die farblosen Teilchen Fe^{3+} und $\text{H}_4\text{-DFO}^+$ entstehen, dass also die Rückreaktion von (14) stattfindet. Das Ausmass des Komplexzerfalls kann aus dem in Tabelle 3 angegebenen Zahlenwert für das Gleichgewicht (14), $K' = 2,6 \cdot 10^4$, ungefähr vorhergesagt werden, denn damit findet man für $\text{pH} = 0,097$ und $c = 2 \cdot 10^{-4}$ etwa 25% Zerfall, was mit der beobachteten Schwächung der Extinktion bei der Wellenlänge des isobestischen Punktes ungefähr übereinstimmt. Eine genaue Übereinstimmung ist nicht zu erwarten, weil bei $\text{pH} = 0,097$ die ionale Stärke nicht mehr 0,1 beträgt und deshalb die Werte für K' und K^{H} etwas anders sein werden.

Auch eine theoretische Überlegung zeigt, dass der triprotonierte Komplex $\text{Fe}(\text{H}_3\text{DFO})^{3+}$ nicht bestandfähig sein kann. Dieser müsste ja durch eine einzige koordinierte Hydroxamatgruppe zusammengehalten werden und könnte deshalb nicht stabiler sein als der 1:1-Komplex FeA^{2+} mit einer Monohydroxamsäure. Nun beginnen aber die 1:1-Komplexe der Acet- und Benzhydroxamsäure schon bei $\text{pH} 2$ zu zerfallen, was auch für $\text{Fe}(\text{H}_3\text{-DFO})^{3+}$ zu erwarten ist. Andererseits könnte sich $\text{Fe}(\text{H}_3\text{-DFO})^{3+}$ erst unterhalb $\text{pH} 1$ bilden, wo ja erst $\text{Fe}(\text{H}_2\text{-DFO})^{2+}$ entsteht. Das triprotonierte Ferrioxamin kann somit nicht existieren.

f) *Zusammenstellung.* Mit den Zahlen der Tabellen 1, 2 und 3 kann man die Gleichgewichtskonstanten sämtlicher Reaktionen ausrechnen, die sich in den Mischungen von III-wertigem Eisen und den untersuchten Hydroxamsäuren abspielen (mit Ausnahme der Bildung von Hydrolyseprodukten). Für die grundlegenden Gleichgewichte gilt bei 20° und in $0,1\text{M NaClO}_4$ als Lösungsmittel:

1. Acethydroxamsäure HA:

HA	= $\text{H}^+ + \text{A}^-$	pK	= 9,37
$\text{Fe}^{3+} + \text{A}^-$	= FeA^{2+}	$\log K_1$	= 11,42
$\text{FeA}^{2+} + \text{A}^-$	= FeA_2^+	$\log K_2$	= 9,68
$\text{FeA}_2^+ + \text{A}^-$	= FeA_3	$\log K_3$	= 7,2

2. Benzhydroxamsäure HA:

HA	= $\text{H}^+ + \text{A}^-$	pK	= 8,79
$\text{Fe}^{3+} + \text{A}^-$	= FeA^{2+}	$\log K_1$	= 11,06
$\text{FeA}^{2+} + \text{A}^-$	= FeA_2^+	$\log K_2$	= 9,37
$\text{FeA}_2^+ + \text{A}^-$	= FeA_3	$\log K_3$	= 7,4

3. Desferri-ferrioxamin B H_4 -DFO⁺

H_4 -DFO ⁺	= $H^+ + H_3$ -DFO	pK = 8,39
H_3 -DFO	= $H^+ + H_3$ -DFO ⁻	pK = 9,03
H_2 -DFO ⁻	= $H^+ + H$ -DFO ²⁻	pK = 9,70
H -DFO ²⁻	= $H^+ + DFO^{3-}$	pK > 11
$Fe^{3+} + H_2$ -DFO ⁻	= $Fe(H_2$ -DFO) ²⁺	log K = 21,84
$Fe^{3+} + H$ -DFO ²⁻	= $Fe(H$ -DFO) ⁺	log K = 30,60
$Fe(H_2$ -DFO) ²⁺	= $H^+ + Fe(H$ -DFO) ⁺	pK = 0,94
$Fe(H$ -DFO) ⁺	= $H^+ + Fe(DFO)$	pK > 10

Diese Werte werden in einer folgenden Mitteilung im Zusammenhang mit den Stabilitätskonstanten weiterer Metallhydroxamatkomplexe diskutiert werden.

SUMMARY

The equilibria between iron(III), acethydroxamic acid, benzhydroxamic acid, desferri-ferrioxamin B and their iron complexes have been elucidated by combining redox potentials, pH and photometric measurements. For the results see section f above.

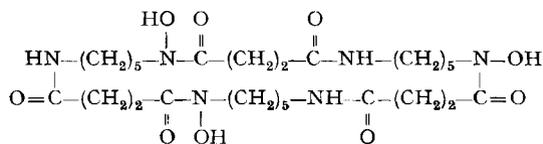
Zürich, Laboratorium für Anorganische Chemie
der Eidg. Technischen Hochschule

155. Hydroxamatkomplexe II. Die Anwendung der pH-Methode

von G. Anderegg, F. L'Eplattenier und G. Schwarzenbach

(22. IV. 63)

Im Gegensatz zu den Eisen(III)-Komplexen¹⁾ können die Assoziate der Hydroxamsäuren mit zweiwertigen Metallionen und den dreiwertigen Lanthanidenkationen pH-metrisch untersucht werden. Derartige Studien wurden mit Acethydroxamsäure, sowie den Trishydroxamsäuren Desferri-ferrioxamin B (Strukturformel siehe Artikel I¹⁾) und Desferri-ferrioxamin E ausgeführt. Es werden wieder die Monohydroxamsäure mit HA und die völlig deprotonierten Anionen der beiden Desferri-ferrioxamine mit DFO³⁻ bzw. NOC³⁻ bezeichnet. Da auch das Desferri-ferrioxamin B nur drei Hydroxamsäuregruppen trägt und nur deren Protonen bei der Komplexbildung zu berücksichtigen sind, ist ein gemeinsames Zeichen für H-DFO²⁻ und NOC³⁻ zweckmässig. Wir wollen dieses vom Sammelbegriff «Sideramine» ableiten und für beide Desferri-ferrioxamine gelegentlich H_3 Sid schreiben. Das Proton der peripheren



Desferri-ferrioxamin E = Nocardamin (H_3 -NOC)

¹⁾ Artikel I: G. SCHWARZENBACH & K. SCHWARZENBACH, Helv. 46, 1390 (1963).