

156. Hydroxamatkomplexe III¹). Eisen(III)-Austausch zwischen Sideraminen und Komplexonen

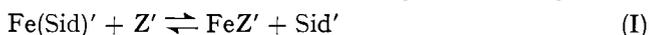
Diskussion der Bildungskonstanten der Hydroxamatkomplexe

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

(22. IV. 63)

Die Eisen(III)-Komplexe der Hydroxamsäuren können nicht pH-metrisch untersucht werden; es gelang aber, ihre Bildungskonstanten über die Redoxpotentiale $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ zu erhalten²). Diese Methode lieferte für die Assoziat FeA^{2+} , FeA_2^+ und FeA_3 von Monohydroxamsäuren HA gute Werte. Beim Ferrioxamin B erwies sich aber auch dieses Verfahren als nicht mehr ganz befriedigend, weil sich die Potentiale sehr langsam einstellen. Es existiert nur ein ganz enger Aciditätsbereich um $\text{pH} = 1$, bei welchem es gelang, zu Gleichgewichtspotentialen zu kommen. Schon bei $\text{pH} 2$ dauert die Einstellung zu lange, um sichere Werte zu liefern, und unterhalb $\text{pH} 1$ beginnt sich die säurekatalysierte Hydrolyse der Hydroxamsäuregruppen bemerkbar zu machen. Auch ist man genötigt, bei pH-Werten von unter 1 ionale Stärken von über 0,1 anzuwenden, und dann werden Vergleiche mit andersartig erhaltenen Resultaten und Schlüsse auf das Verhalten in biologischen Medien zweifelhaft. Beim Nocardamin (Ferrioxamin E) funktioniert die Methode der Redoxpotentiale überhaupt nicht mehr, da eine genügend rasche Gleichgewichtseinstellung an der Elektrode erst unter $\text{pH} 1$ zu erreichen wäre, wo aber schon rasche Hydrolyse stattfindet.

Bei der Suche nach neuen Möglichkeiten zur Bestimmung der Stabilität der Sideraminkomplexe zeigte es sich, dass die Verteilung des III-wertigen Eisens zwischen gewissen Aminopolycarbonsäuren und der zu untersuchenden Polyhydroxamsäure optisch untersucht werden kann. Es handelt sich um folgendes Gleichgewicht:



Z soll das multidentate Anion eines Komplexbildners vom Typus der Äthylen-diamin-tetraessigsäure (EDTA) bedeuten. Dieses wird natürlich in protonierter Form an der Reaktion teilnehmen, wobei der Protonierungsgrad keine ganze Zahl zu sein braucht, was bedeutet, dass mehrere Teilchen H_jZ gleichzeitig in wesentlicher Konzentration anwesend sein können. Analoges gilt für die Desferrisideramine (= Sid). Auch die Assoziat mit dem Metall können als Hydrogenkomplexe vorhanden sein, also als $\text{Fe}(\text{H}_p\text{-Sid})$ und FeH_pZ ; gelegentlich kommen auch Hydroxokomplexe vor wie $\text{Fe}(\text{OH})\text{Z}$. Um diese Verhältnisse zu berücksichtigen, sind die Zeichen der Reaktionsteilnehmer in (I) mit (') versehen worden, und es gelten für deren Konzentrationen die folgenden Summen:

$$[\text{Sid}]' = \sum [\text{H}_j\text{-Sid}] = [\text{Sid}] \cdot \alpha_{\text{Sid}}, \quad (1)$$

$$[\text{Z}]' = \sum [\text{H}_j\text{Z}] = [\text{Z}] \cdot \alpha_{\text{Z}}, \quad (2)$$

$$[\text{Fe}(\text{Sid})]' = \sum [\text{Fe}(\text{H}_p\text{-Sid})] = [\text{Fe}(\text{Sid})] \cdot \alpha_{\text{FeSid}}, \quad (3)$$

$$[\text{FeZ}]' = \sum [\text{Fe}(\text{H}_p\text{Z})] = [\text{FeZ}] \cdot \alpha_{\text{FeZ}}. \quad (4)$$

¹) Artikel II: G. ANDEREGG, F. L'EPPLATTENIER & G. SCHWARZENBACH, *Helv.* 46, 1400 (1963).

²) Artikel I: G. SCHWARZENBACH & K. SCHWARZENBACH, *Helv.* 46, 1390 (1963).

Die Summierung hat sich über mehrere j - und p -Werte 0, 1, 2 ... bis zu dem jeweils maximal möglichen Protonierungsgrad zu erstrecken. Für die Hydroxokomplexe ist p negativ, da $\text{Fe}(\text{OH})_j\text{Z}$ durch Verlust eines Protons des aquotisierten FeZ entsteht und deshalb als FeH_{-j}Z geschrieben werden kann.

In bezug auf die Lage des Gleichgewichts (I) ist folgendes zu sagen: Die Stabilitätskonstante $K_{\text{Fe}(\text{Sid})}$ ist in der Regel viel grösser als K_{FeZ} ; der Sideraminkomplex ist aber säureempfindlicher als das Komplexonate, was aus Fig. 1 ersichtlich ist. Bei hohen pH-Werten liegt das Gleichgewicht (I) deshalb extrem links und das Komplexon Z vermag dem Sideramin $\text{Fe}(\text{Sid})$ das Metall nicht zu entreissen. Anders ist es aber in sauren Lösungen, wo man den Sideraminkomplex meistens mit EDTA zerlegen kann. Die quantitativen Verhältnisse werden durch die Gleichungen (5) bis (8) beschrieben: Die Gleichgewichtskonstante von (I) ist identisch mit dem Verhältnis der scheinbaren Stabilitätskonstanten K'_{FeZ} und $K'_{\text{Fe}(\text{Sid})}$, die mit (6) und (7) definiert sind:

$$K_I = K'_{\text{FeZ}}/K'_{\text{Fe}(\text{Sid})}, \quad (5)$$

$$K'_{\text{FeZ}} = [\text{FeZ}]/[\text{Fe}] \cdot [\text{Z}]' = K_{\text{FeZ}} \cdot \alpha_{\text{FeZ}}/\alpha_Z, \quad (6)$$

$$K'_{\text{Fe}(\text{Sid})} = [\text{Fe}(\text{Sid})]/[\text{Fe}] \cdot [\text{Sid}]' = K_{\text{Fe}(\text{Sid})} \cdot \alpha_{\text{FeSid}}/\alpha_{\text{Sid}}. \quad (7)$$

Die Verteilungskoeffizienten α kann man für jeden pH-Wert mit Gleichung (8) ausrechnen, wenn die pK -Werte der Komplexbildner und Komplexe bekannt sind.

$$\alpha = \dots [\text{H}]^{-1} \cdot 10^{-pK_0} + 1 + [\text{H}] \cdot 10^{pK_1} + [\text{H}]^2 \cdot 10^{pK_1 + pK_2} \dots \quad (8)$$

Für die Numerierung der einzelnen pK ' ist die jeweilige Protonenzahl j bzw. p in den Komplexbildnern und Hydrogenkomplexen verwendet worden, so dass pK_1 den pK -Wert von HZ , H-Sid , FeHZ , $\text{Fe}(\text{H-Sid})$ und pK_2 den pK -Wert von H_2Z , H_2Sid , FeH_2Z , $\text{Fe}(\text{H}_2\text{Sid})$ usw. bedeutet, entsprechend der Definition (9), wo für Z, Sid, FeZ , $\text{Fe}(\text{Sid})$ das allgemeine Zeichen P gesetzt wurde.

$$pK_n = \log \frac{[\text{H}_n\text{P}]}{[\text{H}] \cdot [\text{H}_{n-1}\text{P}]} = - \log \frac{[\text{H}] \cdot [\text{H}_{n-1}\text{P}]}{[\text{H}_n\text{P}]} \quad (9)$$

Wenn ein Hydroxokomplex in (8) berücksichtigt werden muss, tritt noch ein Glied mit pK_0 auf ($= \log \frac{[\text{P}]}{[\text{H}] \cdot [\text{P}(\text{OH})]}$).

In Fig. 1 sind $\log K'_{\text{FeZ}}$ und $\log K'_{\text{Fe}(\text{Sid})}$ für einige Komplexe als Funktion von pH aufgetragen. Die Ordinate ist als $p\text{Fe}$ ($= - \log [\text{Fe}]$) bezeichnet, da die Linien auch die Eisenpufferung illustrieren, die man mit einem äquimolaren Gemisch von Komplex und überschüssigem Komplexbildner erreichen kann [vgl. Gleichungen (6) und (7)]. Man erkennt, dass die Stabilität der Sideraminkomplexe in alkalischer Lösung zunächst grösser ist, dann aber mit sinkendem pH rascher abfällt als die Stabilität der Komplexonate. Das kommt davon her, dass α_{Sid} rascher wächst als α_Z , weil die Polyhydroxamsäuren schwächere Säuren sind als die Aminopolycarbonsäuren (die in (8) einzusetzenden Werte pK_2 und pK_3 sind bei H_jSid grösser als bei H_jZ).

Die Komplexe $\text{Fe}(\text{H}_p\text{Sid})$ und FeH_pZ sind rot bis gelbbraun gefärbt, und zwar besitzen die Sideramine zwischen 400–500 $m\mu$ eine 5–10 mal grössere Absorption als die Komplexonate, was eine optische Konzentrationsbestimmung ermöglicht. Die hierzu notwendigen, für das jeweilige pH gültigen molaren Extinktionskoeffizienten

ϵ'_{FeZ} , ϵ'_{FeSid} kann man vorher einzeln bestimmen; die Markierung mit (') soll andeuten, dass von den Komplexen eventuell mehr als eine Spezies, die sich um den Wert von p voneinander unterscheiden, vorliegen kann, dass es sich also um pH-abhängige, durchschnittliche Extinktionskoeffizienten handelt. Für die optische Dichte D gilt

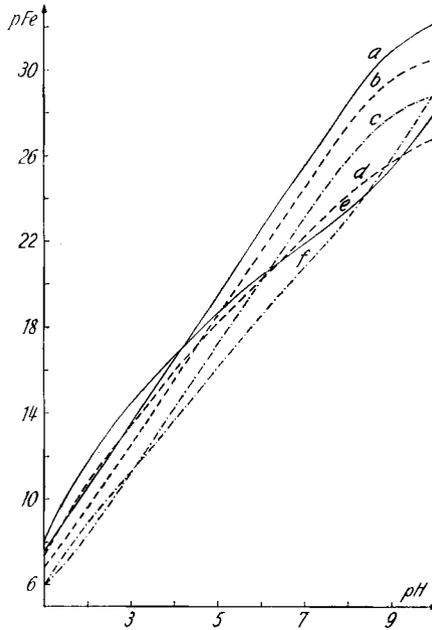


Fig. 1. Eisenpufferung mit Komplexonen und Sideraminen

Ordinate: $\log K'_{\text{FeZ}}$ oder $\log K'_{\text{FeSid}}$. Kurve a: Nocardamin. Kurve b: Desferri-ferrioxamin B. Kurve c: Desferri-ferrichrom. Kurve d: DTPA. Kurve e: EDTA. Kurve f: OETA

dann Gleichung (10) (d = Schichtdicke), und in Kombination mit den Totkonzentrationen (11), (12) und (13) kann man die Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer am Vorgang (I) ausrechnen:

$$D = \epsilon'_{\text{FeSid}} \cdot [\text{FeSid}]' \cdot d + \epsilon'_{\text{FeZ}} \cdot [\text{FeZ}]' \cdot d, \tag{10}$$

$$[\text{Fe}]_t = [\text{FeSid}]' + [\text{FeZ}]', \tag{11}$$

$$[\text{Sid}]_t = [\text{Sid}]' + [\text{FeSid}]', \tag{12}$$

$$[\text{Z}]_t = [\text{Z}]' + [\text{FeZ}]'. \tag{13}$$

Die Messfehler wirken sich am wenigsten auf die Resultate aus, wenn die zu bestimmenden Gleichgewichtskonzentrationen der 4 Reaktionsteilnehmer alle etwa gleich gross sind. Man wählt deshalb etwa gleich grosse Totkonzentrationen und Bedingungen, bei denen K_1 möglichst in der Nähe von 1 liegt. Beim Schnittpunkt der Pufferkurve von FeZ mit derjenigen von FeSid (Fig. 1) ist die Bedingung $K_1 = 1$ jeweils erfüllt. Da die Pufferkurve von Fe-EDTA die Kurven aller untersuchten 5 Sideramine schneidet, könnte man im Prinzip immer wieder EDTA als Z in Re-

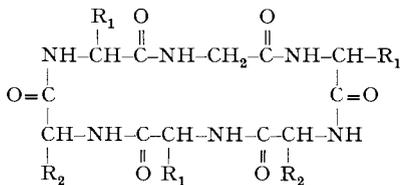
Eisen(III)-EDTA-Komplexe eingehend beschrieben wurde⁴⁾. Genau dasselbe Vorgehen führte auch bei den Eisenkomplexen von DTPA⁵⁾ und OETA zum Ziel. Die Stabilitätskonstanten, die teilweise neu überprüft wurden, sind ebenfalls in Tabelle 2 aufgeführt und auch die pK-Werte, welche den Übergang von FeZ in den Hydrogen- und Hydroxokomplex regeln.

Zur Untersuchung gelangten das Desferri-ferrioxamin B (Strukturformel siehe Artikel 1²⁾), das an der peripheren Aminogruppe acetylierte Desferri-ferrioxamin B, das Nocardamin (Struktur siehe Artikel II¹⁾) und die beiden Trihydroxamsäuren, welche den Sideraminen Ferrichrom⁶⁾ und Ferrichrysin⁷⁾ zugrunde liegen. Bei den drei Ferrioxaminen sind die Hydroxamsäuregruppen Glieder einer langen Atomkette, welche offen (Ferrioxamin B und N-Acetylferrioxamin B) oder zu einem grossen Ring geschlossen ist (Nocardamin). Bei den beiden letzten Komplexbildnern sitzen die Hydroxamsäuregruppen an den Enden von dreiatomigen C-Ketten, die an einem 18gliedrigen Ring verankert sind (die Aminosäuresequenz im Ring ist noch nicht völlig sichergestellt; die untenstehende Strukturformel gibt eine der möglichen Anordnungen wieder). In dieser Artikelserie verwenden wir für die metallfreien Komplexbildner folgende Abkürzungen:

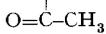
Desferri-ferrioxamin B = H₄-DFO⁺

Desferri-ferrioxamin D₁ = N-Acetyl-desferri-ferrioxamin B = H₃-AcDFO

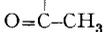
Desferri-ferrioxamin E = Nocardamin = H₃-NOC



R₁ = HO-N-(CH₂)₃- und R₂ = H: Desferri-ferrichrom = H₃-FChO



R₁ = HO-N-(CH₂)₃- und R₂ = HOCH₂: Desferri-ferrichrysin = H₃-FChY



Alle 5 Komplexbildner verlieren bei der alkalimetrischen Titration die Protonen der drei Hydroxamsäuregruppen zwischen pH 7 und 11, wobei sich ein einziges, zusammenhängendes Puffergebiet bildet. Dessen Auswertung erfolgte mit der ERMETH in der früher beschriebenen Weise.

Auch die 5 Sideramine selbst verhalten sich sehr ähnlich. Es sind 1:1-Komplexe der Zusammensetzung Fe(AcDFO), Fe(NOC), Fe(FChO), Fe(FChY), welche oberhalb pH 2 aprotisch sind. Beim Ferrioxamin B sitzt noch ein Proton auf der abstehenden Aminogruppe: Fe(H-DFO)⁺, und dieses wird erst oberhalb pH 10 abgegeben (→Fe(DFO)).

⁴⁾ G. SCHWARZENBACH & J. HELLER, *Helv.* **34**, 576 (1951).

⁵⁾ FRED MÜLLER, Diplomarbeit ETH, Zürich, 1958.

⁶⁾ T. EMERY & J. B. NEILANDS, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 1626 (1961).

⁷⁾ H. ZÄHNER, W. KELLER-SCHIERLEIN, R. HUTTER, K. HESS-LEISINGER & A. DEÉR, *Arch. Mikrobiol.* **45**, 119 (1963).

Unterhalb pH 2 entsteht bei allen Sideraminen ein Hydrogenkomplex, dessen Bildung am besten optisch untersucht wird, da der Übergang $\text{FeSid} \rightarrow \text{Fe(H-Sid)}$ die bei etwa $430 \text{ m}\mu$ liegende Absorptionsbande (Lage und Extinktionskoeffizienten dieses Maximums siehe Tabelle 2) um etwa $20 \text{ m}\mu$ nach längern Wellen verschiebt. Wenn das Spektrum bei mehreren pH-Werten aufgenommen wird, indem man von pH 2 abwärts geht, erhält man zunächst Kurven, die durch einen isobestischen Punkt laufen. Wenn die Acidität schliesslich so hoch geworden ist, dass schon merkliche Mengen von freiem Fe^{3+} und Trihydroxamsäure auftreten [Fe(H-Sid) geht mit Säure direkt in Fe^{3+} und $\text{H}_3\text{-Sid}$ über], so beginnt die optische Dichte auch bei der Wellenlänge des isobestischen Punktes abzusinken. Für Ferrioxamin B wird dieses Verhalten durch Fig. 3 im Artikel I²⁾ illustriert, beim Acetylferrioxamin B erhält man fast genau dasselbe Bild, und für Ferrichrom sind die Spektren in Fig. 2 dieser Abhandlung gezeigt. Wie man aus den durch den isobestischen Punkt laufenden Kurven den pK-Wert des Überganges $\text{Fe(H-Sid)} \rightarrow \text{FeSid}$ erhält, ist im ersten Artikel²⁾ beschrieben worden. Die Resultate sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3. *pK-Werte der Trihydroxamsäuren H_3Sid und ihrer Eisenkomplexe bei 20° und $\mu = 0,1$*

	$\text{H}_4\text{-DFO}$	$\text{H}_3\text{-AcDFO}$	$\text{H}_3\text{-NOC}$	$\text{H}_3\text{-FChO}$	$\text{H}_3\text{-FChY}$
pK_1	9,70	9,69	9,89	9,83	10,01
pK_2	9,03	9,24	9,42	9,00	9,02
pK_3	8,39	8,50	8,65	8,11	8,17
Eisenkomplexe	Fe(H-DFO)	Fe(AcDFO)	Fe(NOC)	Fe(FChO)	Fe(FChY)
$\lambda_{\text{max}} \text{ m}\mu$	440	440	430	430	430
ϵ_{max}	2640	2600	2620	2180	3200
isobest. Punkt	481	466	—	482	—
pK_1 von Fe(H-Sid)	0,94	0,50	~ 0	1,49	—

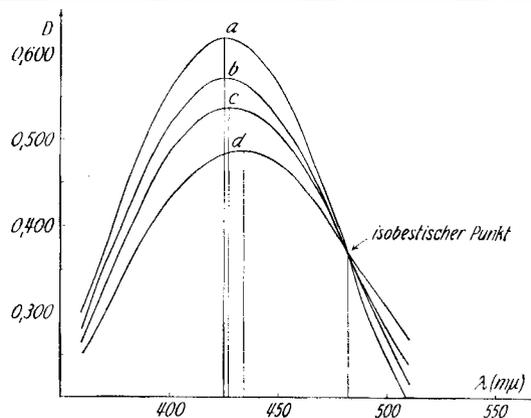


Fig. 2. *Absorptionsspektrum von Ferrichrom bei verschiedenen pH-Werten*
 a: pH = 4; b: pH = 2,00; c: pH = 1,70; d: pH = 1,40

Fig. 3 zeigt die Lichtabsorption von Fe(NOC) in Lösungen unterhalb pH 2. Der Nocardaminkomplex ist weniger basisch als die andern zwei Ferrioxamine, indem pK_1 schätzungsweise etwa den Wert 0 hat. In den stark aciden Lösungen, in denen

$\text{Fe}(\text{H-NOC})^+$ zu entstehen beginnt (erkenntlich an der Verschiebung des Absorptionsmaximums), setzt aber auch schon der Komplexzerfall in Fe^{3+} und $\text{H}_3\text{-NOC}$ ein (Abfall der optischen Dichte). Aus diesem Grunde ist es unmöglich, den pK -Wert genau zu bestimmen, insbesondere nicht in Lösungen der ionalen Stärke 0,1. Sicherlich ist pK_1 aber so niedrig, dass das betreffende Glied in Gleichung (8) bei den angesetzten Lösungen für die Untersuchung der Reaktion I nicht berücksichtigt werden muss, so dass $\alpha_{\text{Fe}(\text{Sid})} = 1$ wird.

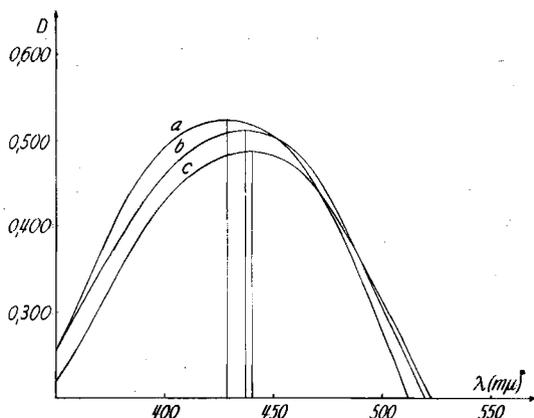


Fig. 3. Absorptionsspektrum von Ferrioxamin E bei verschiedenen pH-Werten
a: $\text{pH} = 2$; b: $\text{pH} = 1,50$; c: $\text{pH} = 0,40$. D = optische Dichte

Tabelle 4 unterrichtet über die Einzelheiten bei den Versuchen zur Bestimmung der Konstanten der Reaktion (I). Jede Nummer der 1. Kolonne bedeutet zwei Einzelbestimmungen, für welche die Lösungen jeweils in verschiedener Reihenfolge gemischt wurden, so dass sich das Gleichgewicht das eine Mal von links und das andere Mal von rechts einstellte. Die 4.–6. Kolonne geben die angewandten Totalkonzentrationen an und die 7. Kolonne den pH -Wert der Gleichgewichtslösung, der mit HNO_3 eingestellt worden ist. In der 8. Kolonne ist die optisch bestimmte Konzentration des Sideraminkomplexes mitgeteilt, und zwar der Mittelwert aus den beiden Einzelbestimmungen. Um das Gleichgewicht zu erreichen, wurden bei den Versuchen 1–8 etwa 3 Tage benötigt, während die beiden in verschiedener Reihenfolge der Reaktionsteilnehmer erzeugten Gemische mit Ferrichrom und Ferrichrysin (Versuche 9–14) schon nach etwa 1/2 Tag identische Lichtabsorption zeigten. Der Unterschied in der Geschwindigkeitseinstellung ist bemerkenswert; es ist aber ungewiss, ob sich Ferrichrom und Ferrichrysin in dieser Beziehung anders verhalten als die Ferroxamine oder ob sich die Triessigsäure OETA anders verhält als EDTA und DTPA. Aus den Angaben der Kolonnen 4, 5, 6 und 8 kann man mit Hilfe der Gleichungen (11) bis (13) die Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer am Vorgang (I) ausrechnen und die Zahlen der Kolonne 9 erhalten. Aus den Mittelwerten von K_1 ist schliesslich mit den nach (8) berechneten Verteilungskoeffizienten α mit Hilfe von (5), (6) und (7) die gesuchte Stabilitätskonstante des Sideraminkomplexes $\text{Fe}(\text{Sid})$ erhalten worden (Kolonne 10):

$$K_{\text{Fe}(\text{Sid})} = \frac{[\text{Fe}(\text{Sid})]}{[\text{Fe}] \cdot [\text{Sid}]} = \frac{K_{\text{FeZ}} \cdot \alpha_{\text{FeZ}} \cdot \alpha_{\text{Sid}}}{K_1' \cdot \alpha_Z \cdot \alpha_{\text{FeSid}}} \quad (14)$$

Tabelle 4. *Bestimmung der Konstanten der Reaktion (I)*
 Alle Lösungen waren von der ionalen Stärke $\mu = 0,1$ (NaNO_3) und 20°

Versuch Nr.	Sid	Z	$[\text{Sid}]_t$ $\cdot 10^4$	$[\text{Z}]_t$ $\cdot 10^4$	$[\text{Fe}]_t$ $\cdot 10^4$	pH	$[\text{Fe}(\text{Sid})]$ $\cdot 10^5$	K_I	$\log K_{\text{FeSid}}$
1	DFO	DTPA	1	1	1	2,00	1,87	18,9	30,50
2	DFO	DTPA	1	1	1	2,00	1,87	18,9	
3	AcDFO	DTPA	1	1	1	2,00	1,75	22,2	30,76
4	AcDFO	DTPA	1	1	1	2,00	1,80	20,7	
5	NOC	DTPA	1	1	1	2,00	4,48	1,52	32,47
6	NOC	DTPA	1	1	1	2,00	4,48	1,52	
7	NOC	EDTA	1	1	1	2,30	1,81	20,4	32,39
8	NOC	EDTA	1	1	1	2,30	1,86	19,1	
9	FChO	OETA	1	1	1	3,50	5,60	0,62	29,05
10	FChO	OETA	2	1	1	3,50	7,26	0,66	
11	FChO	OETA	1	2	1	3,75	4,87	0,36	29,09
12	FChY	OETA	1	1	1	3,54	7,18	0,064	29,90
13	FChY	OETA	1	2	1	3,72	6,78	0,094	29,98
14	FChY	OETA	1	3	1	4,03	6,90	0,052	30,00

Aus den Redoxpotentialen ist für die Stabilitätskonstante des Ferrioxamin-B-Komplexes $\log K_{\text{FeSid}} = 30,60$ erhalten worden. Die Übereinstimmung mit dem Resultat der Tabelle 4 (= 30,50) ist ausgezeichnet, wenn man bedenkt, dass $\log K_I$ mit einem Fehler von etwa $\pm 0,03$ behaftet ist und dass sich bei der Berechnung von

Tabelle 5. *Absolute Werte von $\log K_{\text{FeSid}}$*
 Alle Zahlen gelten für $\mu = 0,1$ und 20°

Ferrioxamin B			
$\text{H}_4\text{-DFO}^+$		pK-Werte = 9,70	9,03
$\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{DFO}^-$	$= \text{Fe}(\text{H}_2\text{-DFO})^{2+}$	$\log K = 21,7$	8,39
$\text{Fe}^{3+} + \text{H-DFO}^{2-}$	$= \text{Fe}(\text{H-DFO})^+$	$\log K = 30,5$	
$\text{Fe}(\text{H}_2\text{-DFO})^{2+} \rightarrow$	$\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$	pK = 0,94	
N-Acetyl-Ferrioxamin B = Ferrioxamin D ₁			
$\text{H}_3\text{-AcDFO}$:		pK-Werte = 9,69	9,24
$\text{Fe}^{3+} + \text{H-AcDFO}^{2-}$	$= \text{Fe}(\text{H-AcDFO})^+$	$\log K = 21,6$	8,50
$\text{Fe}^{3+} + \text{AcDFO}^{3-}$	$= \text{Fe}(\text{AcDFO})$:	$\log K = 30,76$	
$\text{Fe}(\text{H-AcDFO})^+ \rightarrow$	$\text{Fe}(\text{AcDFO})$:	pK = 0,5	
Ferrioxamin E			
$\text{H}_3\text{-NOC}$:		pK-Werte = 9,89	9,42
$\text{Fe}^{3+} + \text{H-NOC}^{2-}$	$= \text{Fe}(\text{H-NOC})^+$	$\log K = 22,5$	8,65
$\text{Fe}^{3+} + \text{NOC}^{3-}$	$= \text{Fe}(\text{NOC})$:	$\log K = 32,43$	
$\text{Fe}(\text{H-NOC})^+ \rightarrow$	$\text{Fe}(\text{NOC})$:	pK = ~ 0	
Ferrichrom			
$\text{H}_3\text{-FChO}$:		pK-Werte = 9,83	9,00
$\text{Fe}^{3+} + \text{H-FChO}^{2-}$	$= \text{Fe}(\text{H-FChO})^+$	$\log K = 20,7$	8,11
$\text{Fe}^{3+} + \text{FChO}^{3-}$	$= \text{Fe}(\text{FChO})$:	$\log K = 29,07$	
$\text{Fe}(\text{H-FChO})^+ \rightarrow$	$\text{Fe}(\text{FChO})$:	pK = 1,49	
Ferrichrysin			
$\text{H}_3\text{-FChY}$:		pK-Werte = 10,01	9,02
$\text{Fe}^{3+} + \text{FChY}^{3-}$	$= \text{Fe}(\text{FChY})$:	$\log K = 29,96$	8,17

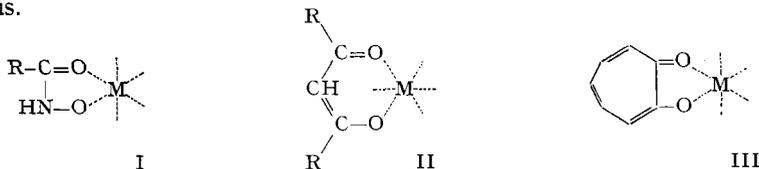
K_{FeSid} nach (14) auch die Unsicherheiten der pK-Werte ($\pm 0,02$) und von $\log K_{\text{FeZ}}$ ($\pm 0,1$) auswirken. Die absoluten Grössen von $\log K_{\text{FeSid}}$ in Tabelle 4 haben eine Unsicherheit von maximal etwa $\pm 0,2$ Einheiten. Wesentlich genauer sind die Unterschiede von je zwei $\log K_{\text{FeSid}}$ -Werten verschiedener Sideramine, wenn dieselben mit demselben Komplexon Z in Austausch gebracht worden sind. So ist der in den Zahlen der Tabelle zum Ausdruck kommende Stabilitätsunterschied zwischen $\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$ und $\text{Fe}(\text{AcDFO})$ sicher weit ausserhalb der Fehlergrenzen. Auch kann nicht bezweifelt werden, dass der Komplex $\text{Fe}(\text{NOC})$ eine etwa 100mal so grosse Stabilitätskonstante hat wie der Komplex $\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$.

Als Ergebnis dieser Austauschversuche erhalten wir zusammenfassend die Zahlen der Tabelle 5.

Diskussion

1. Die Stabilitätskonstanten der Acethydroxamsäurekomplexe (Tab. 1, Artikel II¹), S. 1403) lassen erkennen, dass Hydroxamat ein Ligand geringer Selektivität ist. Für Komplexbildner, die Sauerstoff koordinieren, ist das charakteristisch⁸⁾: es werden Komplexe ähnlicher Stabilität sowohl mit d^0 - als auch mit d^{10} -Kationen gebildet, und beim Durchlaufen der Reihe der II-wertigen Übergangsmetall-Ionen⁹⁾ ist das Stabilitätsmaximum bei Kupfer(II) weniger stark ausgeprägt als bei N-Donatoren. Das zeigt Fig. 4, wo Acethydroxamat mit dem zweizähligen N-Liganden Äthylen-diamin verglichen werden kann. O-Liganden zeigen in der Regel elektrovalentes Verhalten⁸⁾, womit man ausdrücken will, dass für die Komplexstabilität Ladung und Radius des Metallions ausschlaggebend sind. O-Donatoren mit grosser Tendenz zur Anlagerung des Protons binden aber stets von Kationen gleicher Ladung und Grösse die d^{10} - und Übergangsmetall-Ionen (insbesondere d^9 , d^8 , d^7) stärker als d^0 -Ionen. Das ist auch beim stark basischen Hydroxamat der Fall (pK ~ 9), was man z.B. an der Bevorzugung von Cd^{2+} ($\log K_1 = 4,5$) gegenüber Ca^{2+} ($\log K_1 = 2,4$) erkennen kann, welche fast denselben Ionenradius besitzen.

Acethydroxamsäure verhält sich fast genau wie Acetylaceton: die zwei Stoffe sind von ähnlicher Säurestärke, und deren einfach negative Anionen koordinieren sich beide mit je zwei Sauerstoffen (Fig. 4). Dass im einen Fall ein Chelat-Fünfring (I) und im andern ein Sechsring (II) entsteht, wirkt sich auf die Komplexstabilität überraschend wenig aus.



Formelmässig würde man eine noch grössere Ähnlichkeit mit Tropolon erwarten, bei dessen Koordination ebenfalls ein Chelat-Fünfring (III) entsteht. Die wenigen in Fig. 4 eingetragenen Stabilitätskonstanten für Tropolonkomplexe gelten für eine 50-proz. Dioxanlösung¹⁰⁾ und sind deshalb erst mit den andern Zahlen vergleichbar,

⁸⁾ G. SCHWARZENBACH, *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, ed. by H. J. EMELÉUS & A. G. SHARPE, Vol. 3, 257 (1961).

⁹⁾ H. IRVING & R. J. P. WILLIAMS, *Nature* 162, 746 (1948); *J. chem. Soc.* 1953, 3192.

¹⁰⁾ B. F. BRYANT & W. C. FERNELIUS, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3784 (1953); 76, 1696 (1954).

nachdem das veränderte Lösungsmittel berücksichtigt worden ist (der Zusatz von Dioxan dürfte eine Erhöhung von $\log K_1$ um etwa 1,5 Einheiten bewirken).

Ca^{2+} und Dy^{3+} haben beide einen Ionenradius von 0,99 Å, und ein Vergleich der Stabilitätskonstanten ihrer 1:1-Hydroxamatkomplexe ($\log K_1 = 2,4$ und 6,5) illustriert den Einfluss der Ladung bei typischen d^0 -Kationen. Die übrigen der untersuchten Seltenen Erd-Kationen mit Radien r zwischen 1,15 Å (La^{3+}) und 0,94 Å (Yb^{3+}) lässt den Einfluss der Ionengrösse erkennen. Wenn man $\log K_1$ gegen $1/r$ aufträgt, entsteht eine gute Gerade, welche extrapoliert auf $r = 0,64$ Å (Radius des Fe^{3+} -Ions) eine Stabilitätskonstante von $\log K_1 \sim 11$ für FeA^{2+} vorhersehen lässt, was angenähert der Wirklichkeit ($\log K_1 = 11,4$) entspricht. Das zeigt, dass auch die Eisen(III)-Komplexe vornehmlich elektrostatisch zusammengehalten werden. Hingegen ergibt die Extrapolation auf $r = 0,50$ Å (Radius von Al^{3+}) $\log K_1 \sim 14,5$, während der Aluminiumkomplex tatsächlich viel weniger stabil ist ($\log K_1 = 7,95$). Bei den Chelatkomplexen sehr kleiner Ionen findet man häufig derartige Diskrepanzen, was gewöhnlich mit Spannungen in den entstehenden Chelatringen oder mit einem Raum-mangel für die Ligandatome rund um das kleine Kation erklärt wird.

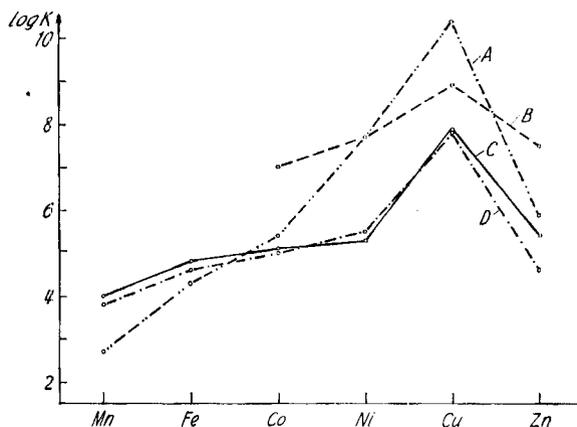


Fig. 4. Die IRVING-WILLIAMS-Serie für Athylen-diamin (Kurve A), Tropolon (Kurve B), Acetylhydroxamsäure (Kurve C) und Acetylaceton (Kurve D)

K = Bildungskonstante der 1:1-Komplexe bei $\mu = 0,1$. Bei Tropolon gelten die Werte für ein Lösungsmittel mit 50% Dioxan. Die Werte für die Acetylacetonate sind in den Tabellen¹¹⁾ für $\mu = 0$ angegeben und wurden auf $\mu = 0,1$ umgerechnet durch Multiplikation von K mit 0,4, ein Mittelwert des Aktivitätskoeffizienten eines zweiwertigen Ions bei $\mu = 0,1$.

2. Wenn wir uns nun den Komplexen der Desferrisideramine zuwenden, so werden wir erwarten, dass sich jede ihrer drei Hydroxamsäuregruppen bei der Koordination so verhält wie die Gruppe einer Monohydroxamsäure. Die meisten Metalle bilden einen Dihydrogenkomplex $\text{M}(\text{H}_2\text{-Sid})$, bei dem nur eine einzige der Hydroxamatgruppen koordiniert ist, einen Monohydrogenkomplex $\text{M}(\text{H-Sid})$ mit zwei koordinierten Hydroxamatgruppen und schliesslich den Komplex $\text{M}(\text{Sid})$, bei dem die Chelat-Fünfringe bei den beiden untersuchten Desferrioxaminen durch zwei, bzw. drei neun-

¹¹⁾ J. BJERRUM, G. SCHWARZENBACH, L. G. SILLEN, Stability Constants. Special Publication Chemical Society, London 1957.

gliedrige Atomketten miteinander verbunden sind (Formeln IV und V, Fig. 5). Beim Eisen(III) fehlt der Dihydrogenkomplex.

a) Da die einfach deprotonierten Desferrisideramine H_2Sid nur *eine* ionogene Hydroxamatgruppe tragen, sollte die freie Enthalpie der Reaktion $M + H_2Sid \rightarrow M(H_2Sid)$ derjenigen der Reaktion $M + A \rightarrow MA$ entsprechen. Die Tabelle 6 zeigt, dass diese Voraussage in bezug auf die Stabilität der Nocardaminkomplexe weitgehend

Tabelle 6. *Bildungskonstanten von $M(H_2-Sid)$ im Vergleich mit denen von MA*
Log K-Werte

	Fe ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	La ³⁺	Yb ³⁺
$M^{p+} + A^- = MA^{p-1}$	4,8	5,1	5,3	7,9	5,4	4,5	5,2	6,6
$M^{p+} + H_3-DFO = M(H_3-DFO)^{p+}$	3,8	4,2	4,4	7,6	4,5	3,3	4,6	6,4
$M^{p+} + H_2-NOC^- = M(H_2-NOC)^{p--}$		4,8	4,9	7,3	4,9	4,6		

zutrifft. Die etwas kleinere Stabilität der Komplexe $M(H_2-NOC)^{p-1}$ gegenüber MA^{p-1} dürfte damit zusammenhängen, dass die ionogene Hydroxamatgruppe im Anion H_2-NOC^- sterisch nicht so leicht zugänglich ist wie im Acetylhydroxamat. Bei den Komplexen des Desferri-ferrioxamions B $M(H_3-DFO)^{p+}$ muss sich noch die auf der

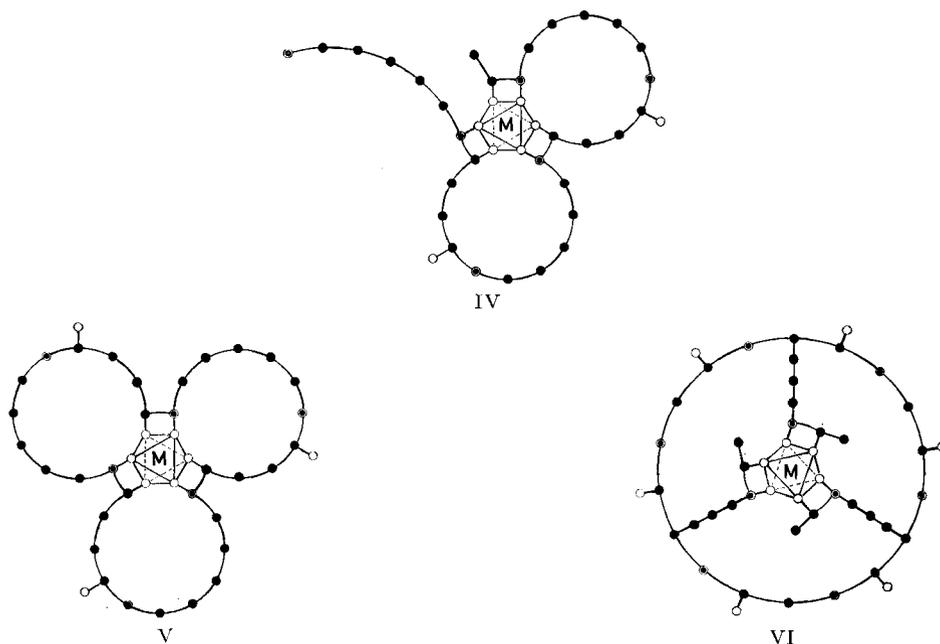


Fig. 5. *Schematische Formelbilder für Ferrioxamin B (IV), Ferrioxamin E (V) und Ferrichrom oder Ferrichrysin (VI)*¹²⁾

abstehenden Ammoniumgruppe sitzende positive Ladung abschwächend auswirken, doch ist der Effekt grösser als erwartet. Merkwürdig ist, dass $Cu(H_3-DFO)^{2+}$ stabiler ist als $Cu(H_2-NOC)^+$.

¹²⁾ Das Koordinationsoktaeder wurde willkürlich eingezeichnet und die Formeln sollen deshalb keine Aussage über die sterischen Verhältnisse am Metallatom machen.

b) Analog wie $M(H_2\text{-Sid})$ mit MA vergleichen wir nun den Monohydrogenkomplex $M(H\text{-Sid})$ mit MA_2 . Dessen Bildung kann man sich als in zwei Schritten ablaufend vorstellen, genau so wie sich ja auch MA_2 in Stufen bildet. Zuerst wird die eine der zwei deprotonierten Hydroxamatgruppen von $H\text{-Sid}$ koordiniert, und von dem dabei entstehenden Zwischenprodukt $M(H\text{-Sid})^*$ erwarten wir wieder etwa die Stabilität von MA^{v-1} ; erst dann lagern wir auch die zweite Hydroxamatgruppe an das Metall an ($[M(H\text{-Sid})^*] \rightarrow [M(H\text{-Sid})]$), wobei sich das Zentralatom genau so verhalten soll wie beim Vorgang $MA \rightarrow MA_2$. Eine einfache statistische Überlegung¹³⁾ zeigt, dass das Verhältnis der Stabilitätskonstanten von $M(H\text{-Sid})$ und MA_2 , also $K_{MH\text{Sid}}/K_1 \cdot K_2$ (dieser Quotient hat die Dimension einer Konzentration, und dessen Logarithmus nennt man den Chelateffekt) gleich der Aktivität a_L sein sollte. Die etwas merkwürdige Grösse a_L ist die Aktivität der für die Koordination noch verfügbaren Ligandgruppe in der Enclave, die dadurch entsteht, dass wir im Zwischenprodukt $M(H\text{-Sid})^*$ die freie Drehbarkeit der Bindungen betätigen, wobei die abstehende Ligandgruppe einen Raum bestreicht, aus dem sie nicht auszutreten vermag. Innerhalb dieser Enclave muss die noch freie Ligandgruppe an das Metallatom koordiniert werden, und a_L bedeutet ihre Aktivität im Enclavenraum, die wir mit der Konzentration gleichsetzen wollen. Im Falle des Zwischenproduktes $M(H_2\text{-DFO})^*$ sitzt also eine der ionogenen Hydroxamatgruppen am Metall, und die andere befindet sich am Ende einer beweglichen neungliedrigen Atomkette; der Raum, den sie bei der Bewegung dieses Schwanzes bestreichen kann, hat etwa ein Volumen von 7500 \AA^3 , es ist also eine Hydroxamatgruppe in diesem Raum vorhanden oder 1 Mol in 4,5 Litern, was für $a_L \sim 0,2 \text{ Mol/Liter}$ liefert. Somit bekommen wir für den Chelateffekt: $\log a_L = -0,7$.

Tabelle 7. *Bildungskonstanten von $M(H\text{-Sid})$ im Vergleich mit denen von MA_2*

Log K-Werte

	Co ²⁺	Ni ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	La ³⁺	Yb ³⁺	Fe ³⁺
$M^{v+} + 2A^- = MA_2^{v-2}$	8,9	9,3	9,6	7,8	9,3	12,2	21,1
$M^{v+} + H_2\text{-DFO}^- = M(H_2\text{-DFO})^{v-1}$	7,4	7,7	7,9	5,6	7,6	11,0	21,8
Chelateffekt =	-1,5	-1,6	-1,7	-2,2	-1,7	-1,2	+0,7
$M^{v+} + H\text{-NOC}^{2-} = M(H\text{-NOC})^{v-2}$	8,4	8,6	8,5	6,2			
Chelateffekt =	-0,5	-0,7	-1,1	-1,6			
$M^{v+} + H\text{-FChO}^{2-} = M(H\text{-FChO})^{v-2}$							20,7
Chelateffekt =							- 0,4

Eine Betrachtung der Tabelle 7 zeigt, dass der Chelateffekt wohl meistens wie erwartet negativ, aber keineswegs immer gleich gross ist. Beim Eisen(III) stimmt nicht einmal das Vorzeichen mit der Voraussage überein. Die Ursache der Diskrepanz ist nicht schwer zu finden, denn das Bild von der sehr beweglichen Atomkette kann für eine in Wasser gelöste Molekel mit mehreren Säureamidgruppen der Wirklichkeit kaum entsprechen. Ähnlich wie Eiweissmolekeln werden auch die metallfreien Desferrisideramine verhältnismässig starre Gebilde sein, weil die verschiedenen Teile der Molekel über Wasserstoffbrücken, eventuell unter Zuhilfenahme von Lösungsmittelmolekeln, miteinander verknüpft sind. Bei der Koordination des Metalls wird diese Konstellation gestört, und die dazu notwendige Energie muss den Chelateffekt

¹³⁾ G. SCHWARZENBACH, *Helv.* 35, 2344 (1953).

reduzieren, also negativ machen. Wenn dem so ist, wird man einen Einfluss der Grösse des Metallions erwarten, und in der Tat zeigt das grösste von den zweiwertigen Kationen der Tabelle 7, Cd^{2+} , den negativsten Chelateffekt, und er ist bei La^{3+} ($r = 1,15 \text{ \AA}$) wiederum negativer als bei Yb^{3+} ($r = 0,94$). Man kann sich dann auch Ionen denken, die in die vorgegebene Struktur des Desferrisideramins besonders gut hineinpassen und einen besonders grossen Chelateffekt aufweisen, wie er beim Fe^{3+} ($r = 0,64 \text{ \AA}$) angetroffen worden ist.

c) Die Komplexe, bei denen alle drei Hydroxamatgruppen der Desferrisideramine koordiniert sind (Formelbilder IV, V, VI) muss man in ihrer Stabilität mit dem Tris-acethydroxamato-Komplex MA_3^{3-} vergleichen (Chelateffekt = $\log K_{\text{MSid}} - \log K_1 \cdot K_2 \cdot K_3$). Das ist in Tabelle 8 geschehen, wobei leider wegen Unkenntnis von K_3 bei den zweiwertigen Metallen nur die wenigen untersuchten dreiwertigen Kationen berücksichtigt werden konnten. Wiederum ist für die seltenen Erdmetalle der Chelateffekt negativ, numerisch aber recht klein. Beim Eisen erhält man aber wieder positive Beträge von teilweise überraschendem Ausmass: so ist Ferrioxamin B 200mal so stabil wie FeA_3 und der Nocardaminkomplex sogar 16000mal so stabil. Es ist begreiflich, dass N-Acetylferrioxamin-B, $\text{Fe}(\text{AcDFO})$ noch etwas, aber nur wenig stabiler ist als $\text{Fe}(\text{H-DFO})^+$, da die positive Ladung auf der peripheren Ammoniumgruppe fehlt. Erwartungsgemäss sind auch Desferri-ferrichrom und Desferri-ferrichrysin weniger gute Komplexbildner für Fe^{3+} als die Desferri-ferrioxamine; da bei der Koordination der peripher an den seitlich von der Molekel abstehenden Schwänzen sitzenden Hydroxamatgruppen zum Gebilde der Formel VI die Molekel besonders viel an Beweglichkeit einbüssen dürfte, so dass die Entropieänderung bei der Komplexbildung weniger positiv ist und der Chelateffekt kleiner wird.

Tabelle 8. *Bildungskonstanten von $M(\text{Sid})$ im Vergleich mit denen von MA_3*
Log K-Werte

	La^{3+}	Yb^{3+}	Fe^{3+}
$\text{M}^{3+} + 3\text{A}^- = \text{MA}_3$:	11,9	16,5	28,3
$\text{M}^{3+} + \text{H-DFO}^{2-} = \text{M}(\text{H-DFO})^+$:	10,9	16,0	30,6
Chelateffekt =	- 1,0	- 0,5	+ 2,3
$\text{M}^{3+} + \text{AcDFO}^{3-} = \text{M}(\text{AcDFO})$:			30,8
Chelateffekt =			+ 2,5
$\text{M}^{3+} + \text{NOC}^{3-} = \text{M}(\text{NOC})$:			32,5
Chelateffekt =			+ 4,2
$\text{M}^{3+} + \text{FChO}^{3-} = \text{M}(\text{FChO})$:			29,1
Chelateffekt =			+ 0,8
$\text{M}^{3+} + \text{FChY}^{3-} = \text{M}(\text{FChY})$:			30,0
Chelateffekt =			+ 1,7

3. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Hydroxamate insofern allgemeine Komplexbildner sind, als sich sowohl mit d^0 - als auch mit d^{10} - und Übergangsmetall-Ionen Assoziate bilden. Es besteht aber eine in die Augen springende, starke Bevorzugung für III-wertiges Eisen. Schon Acethydroxamsäure bildet mit Fe^{3+} einen 1:3-Komplex, der um einen Faktor von 10^7 stabiler als der Al-Komplex und um einen Faktor von 10^{14} stabiler als die Komplexe der seltenen Erden und der stabilsten unter den Komplexen zweiwertiger Übergangsmetalle ist.

Die mit den Monohydroxamsäuren erhaltenen Ergebnisse sind allerdings nicht unerwartet. Die Acetylacetonate von Fe^{III} sind von ähnlicher Stabilität wie die Acet- und Benzhydroxamate, und mit Brenzcatechin bildet Fe^{3+} Assoziate von noch viel grösserer Stabilität¹⁴). Das Fe^{3+} -Ion hat allgemein eine sehr grosse Affinität zu basischem Sauerstoff, was schon an der Schwerlöslichkeit von Eisen(III)-hydroxid ersichtlich ist, dessen Löslichkeitsprodukt ($L \sim 10^{-40}$)¹⁵) viel kleiner ist als dasjenige der Hydroxide anderer II- und III-wertiger Metalle. Die grosse Stabilität der Komplexe, verbunden mit der hohen Acidität des Aquoions $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ (schon bei pH 2 beginnen sich polynucleare Hydroxokomplexe zu bilden), macht die quantitative Untersuchung der diesbezüglichen Ionengleichgewichte schwierig, so dass noch recht wenige zuverlässige Untersuchungen vorliegen.

Während es gute zweizählige Liganden für Fe^{3+} gibt (Oxalat, Brenzcatechinat, Acetylacetonat) existierte bisher kein nur mit O-Atomen ausgerüsteter Komplexbildner, der dem Metall mehr als zwei solcher Ligandatome offerieren konnte. Multidentate Chelatbildner besitzen immer auch N-Atome (Verzweigungsstellen der Molekel), die für Fe^{III} keine günstigen Ligandatome sind. Mit Aminopolycarbonsäuren erreicht man immerhin Eisen(III)-Komplex-Stabilitäten von gegen 10^{30} . Will man nur Sauerstoff als Ligandatome verwenden und mehr als deren zwei pro Molekel, so wird man zu grossen Chelatringen gezwungen, da O-Ligandatome stets endständig sitzen müssen, denn Äthersauerstoff hat nur eine geringe Koordinationstendenz. Es ist interessant, dass auch die Natur in den Sideraminen solch grosse Chelatringe verwendet. Der damit verbundene Chelateffekt ist, wie erwartet, bei allen untersuchten Metallionen negativ. Gerade mit Fe^{3+} ist es aber bemerkenswerterweise nicht so, und die Sideramine sind deshalb die stabilsten 1:1-Eisen(III)-Komplexe, die bisher bekannt geworden sind.

Wir wurden durch Professor V. PRELOG zu diesen Untersuchungen angeregt. Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT danken wir für die Überlassung der Sideramine und der eine von uns (F.L.) für eine Unterstützung. Das für diese Untersuchungen verwendete, automatische Spektralphotometer «Optica» wurde mit Mitteln des SCHWEIZ. NATIONALFONDS angeschafft.

SUMMARY

The iron transfer from sideramines to suitably chosen complexones (EDTA and similar compounds) has been studied optically. From the equilibrium constants of such exchange reactions the stability constants of Ferrioxamine B, Ferrioxamine D₁, Ferrioxamine E, Ferrichrom and Ferrichrysin have been deduced. For the results see table 5.

The coordination characteristics of the hydroxamic acid group are discussed. It is a typical bidentate oxygen donor behaving very much like acetylacetone towards the various metal ions. There is a pronounced preference for Fe^{III} which is even enhanced in the trihydroxamic acids serving in the sideramines as sexadentate ligands.

Zürich, Laboratorium für Anorganische Chemie
der Eidg. Technischen Hochschule

¹⁴) A. WILLI & G. SCHWARZENBACH, *Helv.* 34, 528 (1951).

¹⁵) P. SCHINDLER, W. MICHAELIS & W. FEITKNECHT, *Helv.* 46, 444 (1963).