

用异羟肟酸从氢氧化铁中溶出铁 的动力学研究

许善锦 张法浩 王 钊 王 夔

(北京医科大学药学院)

用颗粒法、压片法及以琼脂为基质的凝胶法测定了用七种合成异羟肟酸从氢氧化铁中溶出铁的速率常数。测得结果表明用同一种方法测得的七种异羟肟酸的溶出铁的反应级数都等于1,而且速率常数基本相等。搅拌速度明显影响反应速率。pH值也对测得的 k 值有一定影响,并在pH 7~9处有拐点。拐点处大约相当于该异羟肟酸的pKa。据此提出用异羟肟酸溶出氢氧化铁中的铁的速率由物质运送及表面效应共同决定,而以运送为主。颗粒法与压片法相比,前者的溶出速率较大,可以解释为固体颗粒总表面积大于后者之故。

关键词: 异羟肟酸 氢氧化铁

铁是生物必需元素。但在中性水介质中,铁(Ⅲ)以氢氧化铁形式存在,游离铁离子极少(氢氧化铁溶度积约 10^{-36})。氢氧化铁作为难溶高聚物不能直接为生物利用,除非用螯合剂将铁活动化。因此,用生物来源铁螯合剂从含铁固相(如土壤中的氢氧化铁)中的活动铁可以看作是铁的生物利用的基本过程。现已由高等植物及细菌和霉菌中分离出多种用作铁运载体的螯合剂⁽¹⁾。它们可归为三类:异羟肟酸、邻苯二酚及取代 γ 氨基丁酸衍生物。对于它们与铁结合的过程已有一些研究,但对它们从含铁固相中溶出铁的动力学却很少涉及。Cline等曾比较过用不同羟肟酸和其他天然有机酸从土壤中螯合溶出铁的能力⁽²⁾。Frenet等⁽³⁾还测定过螯合剂在血浆中溶出金属氧化物(包括氢氧化铁和四氧化三铁)的作用。但都未做反应动力学探讨。关于铁自固相中被螯合剂活动化的机理,几乎完全未知。本文报导用几种不同异羟肟酸从氢氧化铁中溶出铁的动力学研究结果。这些结果对于了解铁的生物利用有些启发。

实验部分

一. 试剂

七种异羟肟酸(苯甲酸、水杨酸、甘氨酸、乙二酸、乙酸、丁二酸、丙二酸衍生物)按Blatt⁽⁴⁾或Dutta⁽⁵⁾方法合成。元素分析及熔点分别符合理论值及文献值。为制备氢氧化铁(α -FeOOH),将氨水加入硝酸铁溶液至pH 7。将形成的沉淀抽滤出后,用

去离子水洗数次。室温下空气干燥。

二. 方法

考虑到天然存在的氢氧化铁(如土壤中的)多呈颗粒状,并且可能与有机基质共存。为此,我们研究了在氢氧化铁以颗粒形式或压片形式,有或没有有机基质(琼脂)共存时,用异羟肟酸溶出的动力学。制备氢氧化铁颗粒时,将半干的氢氧化铁挤过14目筛。在空气中干燥后,过40目筛。制备无基质氢氧化铁片时,在有机玻璃冲模中用800 psi压力将1克氢氧化铁粉末(200目)压成直径1.4cm片。为制备有基质的氢氧化铁片,把20克氢氧化铁粉末与琼脂溶液(4克溶于80毫升温水)混合,制成一个中空圆柱体(见图1)。

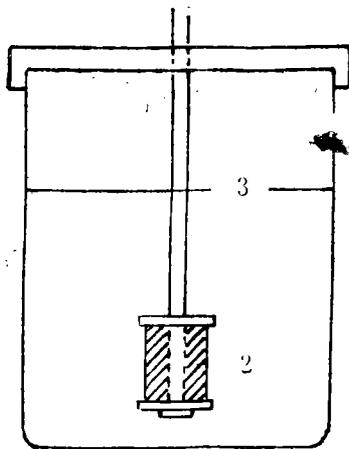


图1 用胶冻法测定速率常数

1. 搅棒 2. 氢氧化铁-琼脂圆柱体 3. 异羟肟酸溶液

Fig.1 Determination of rate constant by means of gel method (Ziolkowski method)

1. stirrer 2. cylinder of ferric hydroxide-agar 3. solution of hydroxamic acid

测定颗粒状氢氧化铁溶出速率时,将500毫克颗粒加到100毫升 6.0×10^{-3} M的各种异羟肟酸溶液(甘氨酸缓冲体系, pH7.48)中。在 $37.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 恒温,用同步电机驱动恒速搅拌下使之溶出。不同时间取样,在440nm处测吸光度。按照 Higuchi 方法⁽⁶⁾测定无基质压片溶出动力学时,将压片(不从冲模中取出)放入 6.0×10^{-3} M 异羟肟酸溶液100毫升中。氢氧化铁面向上平放。同在上在搅拌下测出溶出速率。在有基质存在时,按 Ziolkowski⁽⁷⁾方法把氢氧化铁-琼脂柱固定在搅棒下端,用同步电机驱动恒速搅拌(图1)。异羟肟酸浓度为 3.0×10^{-3} M。不时取样用光度法测溶出的铁。

为用光度法测溶液中的铁,用pH7.48的甘氨酸缓冲液配制异羟肟酸浓度为0.006M而氯化铁浓度从 1.6×10^{-5} M至 8.0×10^{-5} M间变动的溶液。在440nm下测吸光度,把吸光度与铁浓度对画,得一直线。说明在此条件下,符合Beer定律。

用 $-\ln(A_\infty - At)$ 对 t 做图测定 $\log K$,其中 A_∞ 是对 $1/A \sim 1/t$ 数据进行线性回归

确定的。

为探讨溶出机理用相同方法在不同 pH 下测定了用苯羟肟酸溶出铁的速率。还用颗粒法测定了用邻苯二酚二磺酸(钛试剂)及磺基水杨酸做整合剂溶出铁的动力学。

用pH电位法测定了部分羟肟酸铁的稳定常数。

结 果

所有羟肟酸的反应都遵循一级反应动力学, $-\ln(A_{\infty} - At) \sim t$ 做图都得直线。为进一步确定, 还对个别羟肟酸做了不同浓度下的溶出速率测定, 用微分法测得反应级数为 1 ($-\log \frac{(dA)}{(dt)} \sim \log C_0$ 为直线)。

从所得结果(代表性数据见图 2, 3, 4)计算出的速率常数列在表 1 中。

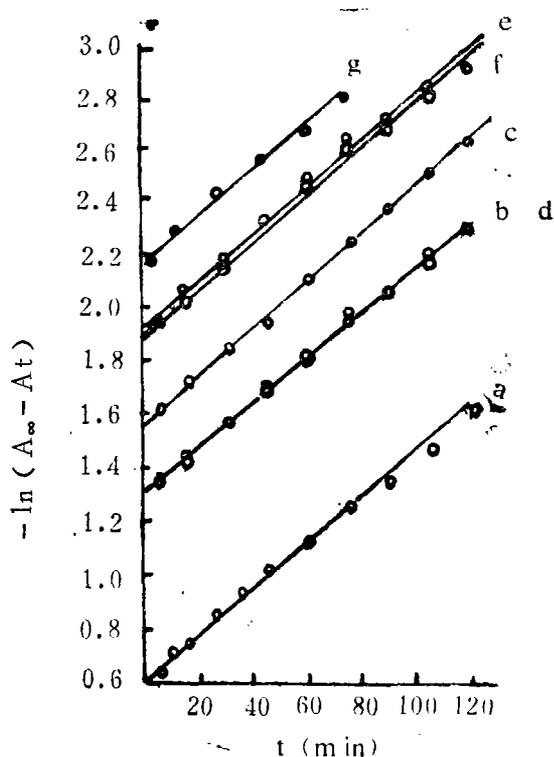


图 2 用颗粒法测定羟肟酸从氢氧化铁中溶出铁的速率

a. 苯甲酸羟肟酸 b. 乙酸羟肟酸 c. 丙二酸羟肟酸 d. 水杨酸羟肟酸
e. 乙二酸羟肟酸 f. 丁二酸羟肟酸 g. 甘氨酸羟肟酸

Fig.2 Rate of dissolution of iron from ferric hydroxide with hydroxamic acids determined by granular method

a. benzhydroxamic acid b. acethydroxamic acid c. malonhydroxamic acid
d. salicylhydroxamic acid e. oxalhydroxamic acid f. butanedihydroxamic acid
g. glycinhydroxamic acid

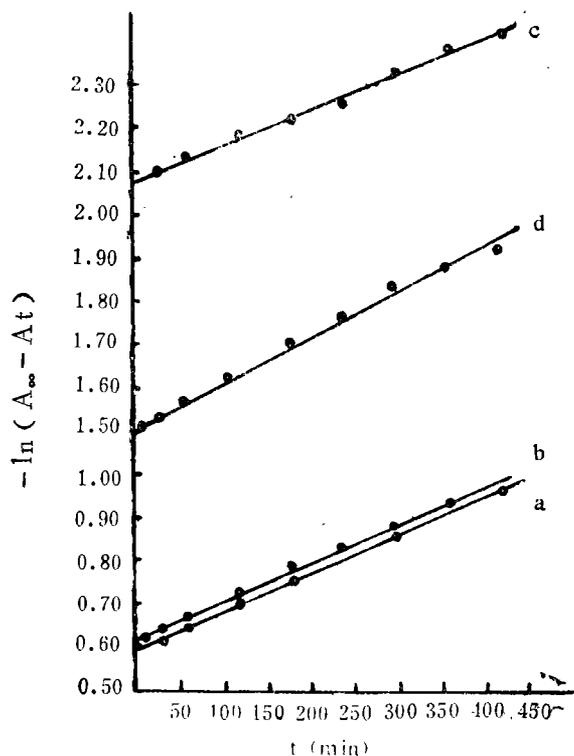


图3 用压片法测定异羟肟酸从氢氧化铁中溶出铁的速率

a. 苯甲酸异羟肟酸 b. 水杨酸异羟肟酸
c. 丙二酸异羟肟酸 d. 甘氨酸异羟肟酸

Fig.3 Rate of dissolution of iron from ferric hydroxide with hydroxamic acids determined by pellet method
a. benzhydroxamic acid
b. salicylhydroxamic acid
c. malonhydroxamic acid
d. glycinhydroxamic acid

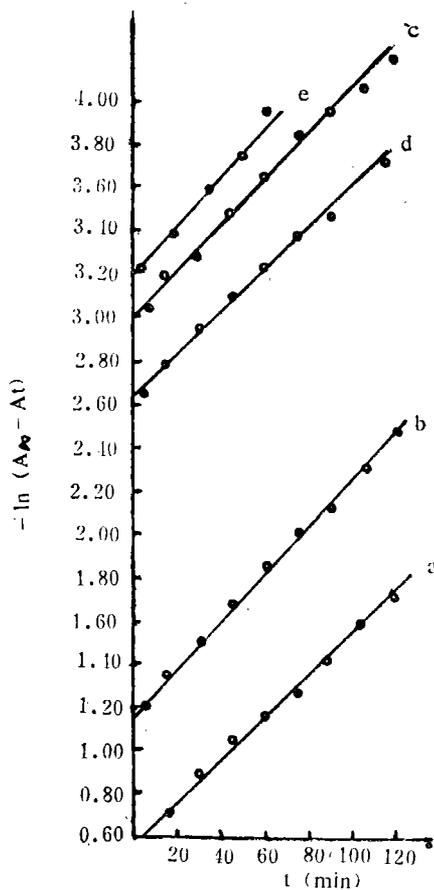


图4 用胶冻法测定异羟肟酸从氢氧化铁中溶出铁的速率

a. 苯甲酸异羟肟酸 b. 乙酸异羟肟酸
c. 水杨酸异羟肟酸 d. 丙二酸异羟肟酸
e. 甘氨酸异羟肟酸

Fig.4 Rate of dissolution of iron from ferric hydroxide with hydroxamic acids determined by gel method
a. benzhydroxamic acid
b. acethydroxamic acid
c. salicylhydroxamic acid
d. malonhydroxamic acid
e. glycinhydroxamic acid

表1 用羟肟酸从氢氧化铁溶出铁的速率常数

Table 1 Rate Constants of Dissolution of Ferric Ion from Ferric Hydroxide with Hydroxamic Acids (pH 7.48, 37.0 ± 0.1°C)

hydroxamic acid	rate constant κ (L·mol ⁻¹ ·min ⁻²)		
	granular method	pellet method	gel method
benzhydroxamic acid	8.3 × 10 ⁻³	8.9 × 10 ⁻⁴	1.0 × 10 ⁻²
acethydroxamic acid	8.5 × 10 ⁻³	—	1.1 × 10 ⁻²
oxalhydroxamic acid	8.5 × 10 ⁻³	—	—
malonhydroxamic acid	8.6 × 10 ⁻³	8.6 × 10 ⁻⁴	1.0 × 10 ⁻²
butanedihydroxamic acid	8.2 × 10 ⁻³	—	—
salicylhydroxamic acid	8.1 × 10 ⁻³	8.3 × 10 ⁻⁴	1.1 × 10 ⁻²
glycinhydroxamic acid	8.7 × 10 ⁻³	8.5 × 10 ⁻⁴	1.3 × 10 ⁻²

其中个别情况因吸光度数值低,未能得到精度满意的结果,未列入。

为研究搅拌速度对溶出速率的影响,在不同搅拌速度下测定苯甲酸羟肟酸溶解氢氧化铁颗粒的速率常数。计算得到的速率常数列表2中

表2 用苯甲酸羟肟酸溶解氢氧化铁颗粒时搅拌速度的影响

Table 2 Stirring Rates Effect on the Rate Constants in the Dissolution of Ferric Hydroxide Granules with Benzhydroxamic Acid

concentration 3.0 × 10 ⁻² mol·L ⁻¹ , 37.0 ± 0.1°C, pH7.48	
stirring speed (r.p.m)	rate constant k (L·mol ⁻¹ ·min ⁻²)
215	10.0 × 10 ⁻³
160	8.3 × 10 ⁻³
120	6.1 × 10 ⁻³

不同pH值下用苯甲酸羟肟酸溶出铁的一级反应速率常数为:

pH	2.01	5.02	7.40	9.07
k	3.8 × 10 ⁻³	5.6 × 10 ⁻³	6.6 × 10 ⁻³	3.0 × 10 ⁻³

可见在pH7 ~ 9之间 k 随pH的变化有一转折。

用磺基水杨酸及钛试剂溶解氢氧化铁颗粒的过程也都符合一级反应动力学。测得速率常数为:

磺基水杨酸	2.1 × 10 ⁻³
钛试剂	1.2 × 10 ⁻²

螯合剂浓度均为 6.0 × 10⁻³ M,其他条件同上。磺基水杨酸及钛试剂测量吸光度的波长分别为440nm及480nm。

讨 论

所得结果说明三点：(1)用同一种方法测定时，不同羟肟酸溶解氢氧化铁的速率常数基本相等，尽管它们的铁配合物稳定常数有明显差别(表3)。(2)搅拌速度有明显影响。(3)pH对反应速率常数也有影响，而其影响大小与螯合剂的解离有关。

表3 羟肟酸铁的稳定常数

Table 3 Stability Constants of Ferric Chelates of Hydroxamic Acids

hydroxamic acid	$\lg\beta_1$	$\lg\beta_2$	$\lg\beta_3$
benzhydroxamic acid	11.06	20.43	27.83
acethydroxamic acid	8.41	17.43	24.62
oxalhydroxamic acid	3.46	—	—
glycinhydroxamic acid	13.39	21.87	26.50
malonhydroxamic acid	9.94*	17.317*	
butanedihydroxamic acid	6.17*		

* 这些稳定常数是我們测定的

stability constants with star are found by writer in this paper

用螯合剂溶出离子型难溶物的动力学研究不多。这一过程的本质与它们在水里的单纯溶解非常相似。离子结晶的溶出通常认为决定于溶质物种由固体表面向溶液中扩散的速率。因而溶出速率决定于搅拌速度和不饱和度。但在有些情况下(特别是化学溶解时)表面过程也同时起作用，甚至超过搅拌速度的影响。Nancollas 等用转盘法研究冰晶石(碳酸钙)在不同 pH 中溶解速率时二氧化碳在溶解表面附近的形成是一个影响因素。形成二氧化碳的部位与溶解表面的距离是限速因子，但这一距离与搅拌速度和 pH (产生二氧化碳的趋势)有关⁽⁸⁾。Ziołkowski 研究用 EDTA 溶解草酸钙的动力学时，发现搅拌速度对溶出速率无影响，而溶出速率受 EDTA 浓度及 pH 的影响。认为表面效应起主要作用⁽⁷⁾。

用各种羟肟酸溶解氢氧化铁时，搅拌速度对溶解速率常数有明显影响，而且不同羟肟酸的速率常数相近说明物质运送起重要作用。但是考虑到有羟肟酸与氢氧化铁中的铁离子的反应参与，所以不能否定表面化学作用在决定速率中的贡献。所发生的化学过程有几种可能。可以是在溶液中羟肟酸与从氢氧化铁中溶出并已扩散到溶液中去铁离子配位结合。另一种可能是羟肟酸在正在溶解的氢氧化铁的表面上与溶出的铁离子起作用。由此形成的铁螯合物由吸附层扩散到溶液中去。还有一种可能是羟肟酸结合在氢氧化铁表面形成较难溶解的羟肟酸铁，再以羟肟酸铁形式溶解和扩散。这种情况约略相当于 Stumm 提出的溶出—吸附—沉淀(异相成核及结晶成长)机理⁽⁹⁾。

螯合溶出过程中是否包含某种表面效应，这种表面效应与那种表面化学过程有关等问题可以通过解析动力学数据得到一些信息。螯合溶解过程包括：螯合剂由溶液中向固体

表面的运送(速率为 V_H)、铁自氢氧化铁固相向溶液释放(速率为 V_F)、铁离子在氢氧化铁表面上或附近与螯合剂作用形成铁螯合物(速率为 V_R)和螯合物向溶液中运送(速率为 V_D)。 V_F 可认为是一常数,而 V_H 、 V_R 及 V_D 均与螯合剂有关。本文所得结果表示速率常数与搅拌速度有关,而与螯合物的稳定常数和溶解度无关。这些都提示物质运送起决定速率的作用。但是,不能排除表面效应。根据之一是速率常数受pH影响,而且这种影响在pH7~9间有一转折,而转折点位置与该异羟肟酸的pKa大体符合。有可能在pH7以下,异羟肟酸主要以分子状态存在,反应速率较慢;随pH增加,离子形式增加,反应速率增加。当pH上升到大于pKa时,可能由于铁离子或异羟肟酸铁的水解,反应又复变慢。显然,pH对溶解速率的影响不能归诸氢氧化铁释放铁离子的速率受pH影响。因为那将使溶解速率随pH的增高、铁离子水解聚合程度的增加,而单调地降低。另外,所测磺基水杨酸及邻苯二酚二磺酸的溶出速率常数与异羟肟酸类不等,这也支持了在氢氧化铁的螯合溶解中 V_R 起一定作用的设想。本实验结果表明扩散是主要限速因素的原因可能是因为所研究的异羟肟酸结构、分子大小、在实验pH下存在状态等几方面均相近,所以 V_R 相差不大,表现为反应速率基本相等。另外,表面发生的化学过程不大可能是溶出一沉淀过程,因为不同的异羟肟酸铁会表现不同的形成和溶解速率。

本工作对氢氧化铁在不同状态下的螯合溶出速率的研究结果表明:比表面积明显影响溶出速率,但反应机理似乎不变。加入基质后,虽然速率常数改变,但仍然是一级反应。

参 考 文 献

- [1] Raymond, K.N. et al., *The Biological Chemistry of Iron*, (ed. Dunford, H.B. et al.), Reidel, D., p.85-105 (1982).
- [2] Cline, G.R. et al., *Soil.Sci.*, 136, 145 (1983).
- [3] Frenet, M. et al., *Toxicol.Eur.Res.*, 5, 131 (1983).
- [4] Blatt, A.H., *Org.Synth., Coll.*, 2, 67 (1943).
- [5] Dutta, R.L., *Indian Chem.Soc.*, 34, 311-316 (1957).
- [6] Higuchi, W.I., *J.Pharm.Sci.*, 66, 1094-1101 (1977).
- [7] Ziolkowski, F. et al., *Investig.Urology*, 15, 208 (1977).
- [8] Nanchollas, G.H. et al., *Biominceralization and Biological Metal Accumulation* (ed. Westbroek, P. and DeJong, E.W., Reidel, D.) p.155-169 (1983).
- [9] Stumm, W. et al., *Advances in Water Pollution Research* (ed. Jenkins, S.H., Elmsford (1970), 1-26/1-16.

KINETIC STUDY ON DISSOLUTION OF IRON FROM FERRIC HYDROXIDE WITH HYDROXAMIC ACIDS

Xu Shanjin Zhang Fahao Wang Ru Wang Kui

(*Department of Inorganic Chemistry, Beijing Medical University*)

The dissolution rate constants of ferric hydroxide by means of seven synthetic hydroxamic acids were determined with granular method, Higuchi's pellet method and Ziolkowski's agar gel method. In all cases, the dissolution follow the first order mechanism, with practically the same rate constant. The stirring rate and pH values affect the dissolution rate significantly. A turning point was found in the $\log k$ vs. pH curve and this point may be related to the dissociation of the hydroxamic acid. Thus the dissolution process is suggested to be transport and surface controlled. The difference of $\log k$ between granular and pellet methods may be interpreted in terms of the difference of specific area, while the k values become much higher in agar-agar medium is noteworthy, because the number of ferric ions in unit surface area is much less than that in the granules and the pellets, in which no organic matrix present.

Keywords hydroxamic acid ferric hydroxide