

sind praktisch nicht vorhanden; Zink-affine Komplexbildner hemmen die Enzymwirkung, Zink-Zusatz reaktiviert. Glutaminsäure-dehydrase<sup>109)</sup> aus Rinderleber läßt bei der Anreicherung und schließlichen Kristallisation zusammen mit der Zunahme des Wirkungsgrades Anstieg des Zink-Gehaltes erkennen; kristallisierte Präparate enthalten ca. 0,03% Zn. Bei einem Mol.-Gew. von ca. 1 Million würde dies 4–5 Zink-Atomen pro Ferment-Moleköl entsprechen. Zink-affine Agentien hemmen auch dieses Ferment.

Die Alkohol-dehydrase aus Hefe<sup>110)</sup> enthält auch in sehr reiner kristalliner Form stets Zink, das für die Aktivität des Fermentes unerlässlich ist. Der Zink-Gehalt liegt zumeist bei 0,17–0,2% Zn, wobei 0,17% dem besonders fest gebundenen, durch Dialyse nicht zu entfernenden Zink-Anteil entsprechen. Bei einem Mol.-Gew. von rd. 150000 entsprechen 0,17% Zn vier Zink-Atomen pro Moleköl. Wird der Zink-Gehalt unter diesen Wert gesenkt, so geht die Fermentwirkung verloren. Es wird angenommen, daß die vier Zink-Atome der Alkohol-dehydrase die Aufgabe haben, vier Moleküle DPN oder DPNH an das Ferment zu binden<sup>110)</sup>. Alkohol-dehydrase aus Leber verhält sich vermutlich ähnlich<sup>110)</sup>.

Näheren Aufschluß über den Wirkungsmechanismus der Alkohol-dehydrase erbrachten Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Zink und SH-Gruppen in kristallisierter Alkohol-dehydrase<sup>112, 113)</sup>. Die Aktivität der Enzympräparate hängt direkt von der Zahl der freien SH-Gruppen ab, die bei den besten Präparaten 36/Moleköl

<sup>112)</sup> K. Wallenfels u. H. Sund, diese Ztschr. 67, 517 [1955].

<sup>113)</sup> K. Wallenfels, diese Ztschr. 67, 787 [1955].

(Mol.-Gew. 150000) erreicht. Sind nur noch vier SH-Gruppen vorhanden, so erlischt die Aktivität. Vermutlich sind die vier Zink-Atome der Alkohol-dehydrase (s. o.) an SH-Gruppen gebunden, so daß vier SH-Gruppen der Alkohol-dehydrase zur Bindung von Zink, die übrigen zur Anlagerung von DPN und Alkohol in sterisch richtiger Lage an die Alkohol-dehydrase dienen dürften.

Als Mechanismus der Wasserstoff-Übertragung wird ein der Meerwein-Ponndorf-Reaktion analoger Vorgang angenommen, wobei Hydrid-Wasserstoff im gemischten Komplex Protein-Zink-Alkohol-DPN wandert. Diese von Wallenfels<sup>113)</sup> entwickelte Vorstellung ist die erste und bisher einzige Hypothese über die funktionelle Rolle des Zinks in einem Zink-haltigen Ferment.

Die vor kurzem als Zink-Ferment erkannte Milchsäure-Dehydrase aus Kaninchennmuskel<sup>111)</sup> zeigt ebenfalls hohe Empfindlichkeit gegenüber Zink-bindenden Reagentien und verliert ihre Wirkung bei Zink-Entzug. Die angegebenen Werte für den Zink-Gehalt kristallisierter Präparate liegen im Bereich von 0,04–0,08%<sup>111)</sup>. Dieser Befund ist eine weitere Stütze der Hypothese, daß die in ihrer Funktion mit Pyridinnucleotid verknüpften Dehydrasen Metallenzyme, insbesondere Zink-Enzyme, seien<sup>109)</sup>. Der eingangs genannte durchschnittliche Zink-Gehalt der meisten Organe (30–max. 50 µ Zn/1 g Frischgewebe) dürfte weitgehend auf der Anwesenheit von Zink-Fermenten beruhen. Treten dagegen hochgradige Zink-Anreicherungen in einem Gewebe auf, so beruht dies nach den vorliegenden Befunden auf Zink-Komplexen nicht fermentativer Natur.

Eingegangen am 23. Juli 1956 [A 749]

## Ein chemischer Beitrag zum Silicose-Problem

Von Prof. Dr. R. SCHWARZ und Dr. E. BARONETZKY\*)

Institut für Anorganische Chemie und Elektrochemie der Rhein.-Westf. T. H. Aachen

Als chemischer Beitrag zur Lösung des Silicose-Problems wurden der Existenzbereich der wasserlöslichen Monokieselsäure, das System Quarz-Wasser und die Dephosphorylierung der Ribonucleinsäure untersucht. An Hand von Leitfähigkeitsmessungen läßt sich zeigen, daß Monokieselsäure den hydrolytischen Abbau der Ribonucleinsäure beschleunigt. Es wird eine Theorie aufgestellt, wonach die Silicose auf einen Antagonismus Phosphorsäure-Kieselsäure im Lungengewebe zurückgeführt wird.

Eine der schwersten Berufskrankheiten ist die Staublungenerkrankung der Bergleute, die sog. Silicose. Sie wirft nicht nur medizinische, sondern auch chemische und technische Probleme auf, an deren Lösung seit vielen Jahren von einer großen Zahl von Forschern gearbeitet wird. Die Bedeutung der Staublungenerkrankung ergibt sich aus der Tatsache, daß von 1943–1952 die Zahl der tödlichen Unfälle im Ruhrbergbau rund 5500, die der Todesfälle durch Silicose 10500 betrug. Für 1952 gelten folgende Zahlen: 539 tödliche Unfälle, 1486 Todesfälle durch Silicose. Im Jahre 1953 sind für die Bekämpfung der Silicose und ihrer Folgen im deutschen Bergbau etwa 170 Mill. DM aufgewendet worden<sup>1)</sup>.

Unter Staublungenerkrankung oder Pneumokoniose versteht man alle Schädigungen der Lunge, die durch Einatmen irgendwelcher Staubarten entstehen. Unter diesem Normalbegriff fällt die Silicose als scharf abzugrenzende Erkrankung, deren klinisches Bild gekennzeichnet ist durch Erscheinung einer diffusen Bronchitis mit verbreiteten,

aber zunächst spärlichen Rasselgeräuschen, wobei häufig ein Mißverhältnis zwischen dem ausgedehnten Röntgenbefund und der verhältnismäßig geringen Beeinträchtigung der Atem- und Kreislauffunktion besteht. Im fortgeschrittenen Stadium bilden sich größere tumorartige Schattenbezirke aus, hervorgerufen durch zusammengewachsene silicotische Herde.

Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus stellt die Silicose eine charakteristische Reaktion des Bindegewebes auf quarzhaltigen Staub dar. Der Staub gelangt in die Gewebsspalten des Lungengewebes, die Lymphbahnen werden hier zum Teil durch den Staub verstopft. Granulome entstehen als typische Bindegewebsbildung, wobei sich kollagene Faserstrukturen entwickeln. Die Korngroße des schädigenden Staubes liegt bei etwa 1 µ, da Teilchen von mehr als 5 µ nicht mehr bis in die Alveolen eingeatmet und Partikel unter 0,1 µ nicht zurückgehalten werden. Tierversuche haben gezeigt, daß besonders die Quarzstäube von einer mittleren Korngroße um 1 µ am schnellsten silicotische Veränderungen hervorrufen. Für das chemische Geschehen bei der Silicose ist wichtig, daß weder feine Stäube von Korund noch von silicatischen

\*) Nach einem Vortrag am 17. 1. 1956 vor der Münchener Chemischen Gesellschaft.

<sup>1)</sup> Entnommen einem Vortrag von F. Lange, Arbeitsgemeinschaft für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Heft 40 [1954].

Mineralien, wie Feldspat, Silicose hervorrufen. Es handelt sich also nicht um eine durch einen mechanischen Reiz oder durch beliebige Silicate hervorgerufene Erkrankung. Vielmehr ist die Silicose gebunden an die kristallinen Formen des Siliciumdioxyds, Quarz, Tridymit und Cristobalit, von denen nur Quarz praktisch von Bedeutung ist. Welche Reaktionen laufen zwischen dem Quarzstaub und dem Gewebe bzw. der Gewebsflüssigkeit ab? „Diese Frage nach der Wechselwirkung zwischen Quarz und Organismus, deren Auswirkung wir zwar kennen, ist leider bis zum heutigen Tage noch vollständig offen“. (W. Kikuth und H. W. Schlipkötter<sup>2</sup>.)

Der derzeitige Stand der Forschung wird am besten einem Übersichtsreferat von H. Gärtner<sup>3</sup>) entnommen. Es möge hier genügen, auf die drei hauptsächlichsten Hypothesen zur Entstehung der Silicose hinzuweisen. Die heute kaum mehr gültige mechanische Theorie sieht in der Reizwirkung durch das scharfkantige Quarzkorn die Ursache der Silicose. Sie fußt auf Arbeiten von T. B. Peacock (1861) und E. H. Greenhow (1865). Die hauptsächlich von E. J. King<sup>4</sup>) und K. Thomas<sup>5</sup>) vertretene Löslichkeits-hypothese konkurriert heute mit der sog. Oberflächen-hypothese. Letztere wurde wohl zuerst von Heffernan<sup>6</sup>) aufgestellt und wird neuerdings hauptsächlich von R. Jäger<sup>7</sup>) und H. Seifert<sup>8</sup>) vertreten. Diese Autoren machen den katalytischen Eiweißumbau an der Grenzfläche Quarz-Gewebe für die Silicose verantwortlich. Im Rahmen dieser Hypothese untersuchte W. Stöber<sup>9</sup>) die Absorptionseigenschaften und Oberflächenstruktur von Quarzpulvern. K. W. Jötten und seine Mitarbeiter H. Gärtner, W. Klosterkötter und G. Pfefferkorn glauben, daß die vom Quarzkorn sich langsam ablösende Kieselsäure in polymerer Form und in Verbindung mit „speziellen Vorgängen an der Kristalloberfläche“ schädigend wirkt. Hierbei ist die Depotwirkung des Quarzkorns als Lieferant für Kieselsäure unerlässlich<sup>10</sup>).

Da die Mono- und Oligokieselsäuren leicht kondensieren und kolloide Kieselsäure liefern, die fällend auf Eiweiß wirkt, könnte auch in dieser Wechselwirkung mit Eiweiß der Ausgangspunkt zu Schädigungen im Organismus liegen.

Erschwerend für alle Hypothesen ist die Tatsache, daß sich im gesunden Organismus ständig Kieselsäure befindet<sup>11</sup>) und mit dem Harn ausgeschieden wird. Geringe Kieselsäurekonzentrationen üben also bestimmt keinen schädigenden Einfluß im Gesamtorganismus aus.

Da das im wesentlichen von medizinischer Seite bearbeitete Silicose-Problem möglicherweise auch durch die Mitarbeit des Anorganikers gefördert werden kann, haben wir uns seit einiger Zeit mit ihm beschäftigt.

Wir verschafften uns zunächst über das Gebiet der wasserlöslichen Kieselsäure und dann über das Verhalten des Bergkristalls im wäßrigen Medium Klarheit. Weiterhin untersuchten wir die Wechselwirkung zwischen dem sog. Quarzwasser und der Ribonucleinsäure.

<sup>2</sup>) W. Kikuth u. H. W. Schlipkötter, Arbeitsgemeinschaft für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Heft 40 [1954].  
<sup>3</sup>) H. Gärtner, Die Staublungenerkrankungen, 2, 4 [1954].  
<sup>4</sup>) E. J. King, J. occup. Med., 4, 26 [1947].  
<sup>5</sup>) K. Thomas, zit. nach W. Kikuth u. H. W. Schlipkötter, Fußnote 2).  
<sup>6</sup>) Heffernan, Tubercl., 16, 397 [1935].  
<sup>7</sup>) R. Jäger, Z. Aerosolforschung 2, 491 [1953].  
<sup>8</sup>) H. Seifert, ebenda 2, 500 [1953].  
<sup>9</sup>) W. Stöber, Kolloid-Z., 145, 17 [1956].  
<sup>10</sup>) K. W. Jötten, Umschau Wiss. Techn., 53, 79 [1953].  
<sup>11</sup>) L. Holzapfel vertritt die Ansicht, daß die Kieselsäure in Form organischer Ester, insbesondere von Cholesterinestern, gebunden im Blute vorkommt. L. Holzapfel, Beiträge zur Silicoseforschung 15 [1952]. Im Hinblick auf die Frage, ob monomere Kieselsäure auch mit Zuckern esterartige Verbindungen eingehen kann, haben wir kürzlich Umsetzungen von substituierten Kieselsäure-Derivaten mit Monosacchariden vorgenommen, über die in einer Zuschrift in dieser Zeitschrift 68, 335 [1956] berichtet wurde.

## Wasserlösliche Kieselsäure

Die Monokieselsäure ( $H_4SiO_4$ ), wie sie nach Willstätter, Kraut und Lobinger<sup>12</sup>) aus  $SiCl_4$  bei Anwesenheit von Silberoxyd oder nach eigenen Versuchen aus Kieselsäure-orthomethylester<sup>13</sup>) entsteht, ist im Bereich um  $p_H = 3$  einige Stunden existenzfähig, sie geht durch Kondensation in Oligo-, nach Tagen in Polysäuren über und wird zu einem mehr oder weniger dispersen Sol.

Bereits 1924 haben aber Diénert und Wandenbulcke<sup>14</sup>) festgestellt, daß diese Kondensation der Monokieselsäure umkehrbar ist und daß in sehr verdünnten Lösungen die höheren Kieselsäuren zur Monosäure abgebaut werden. Quellwässer bis zu einem Gehalt von 50 mg  $SiO_2/l$  enthalten nur Monokieselsäure, wie man kolorimetrisch nach Jolles und Neurath (1898)<sup>15</sup>) nachweisen kann. E. Weitz<sup>16</sup>) hat diese älteren Angaben 1950 überprüft und bestätigt. Wir selbst haben gefunden, daß eine Monokieselsäure-Lösung mit 10 mg%  $SiO_2$  in Kunststoff-Flaschen unverändert in echter Lösung erhalten bleibt. Bis zu dieser Konzentration kann Polykieselsäure in Form von Monosäure in echte Lösung gehen; dies gilt auch für das System Quarz-Wasser (s. u.). Hydrolysiert man z. B. Tetramethoxysilan mit Wasser zu einem Gel, trocknet dieses bei 80 °C und schüttelt es dann mit Wasser bei 20 °C, so erhält man unmittelbar nach der Filtration durch ein Membranfilter eine Lösung von 18,6 mg% in Form der Monosäure bei einem Gesamtgehalt von 18,8 mg%. Nach Einstellung des Gleichgewichtes innerhalb von 17 Tagen ergab sich ein Gehalt von 10,8 mg% Monosäure bei  $p_H = 6,8$ .

Eine andere Probe des Gels wurde mit 0,4 m Ammoniak behandelt. Das  $p_H$  betrug 11,2; das Sol, durch ein Schwarzbänderfilter filtriert, enthielt 160 mg%  $SiO_2$ , von denen 125 mg% Molybdat-aktiv waren. Dieser Wert nahm ständig langsam ab, betrug nach 10 Tagen noch 114, nach zwei Monaten noch 105, nach sechs Monaten 102. Bei  $p_H 11,2$  liegt die Gleichgewichtskonzentration der Monosäure also etwa bei 100 mg%  $SiO_2$  (Bild 1).

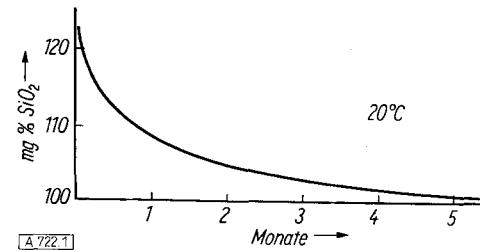


Bild 1  
Verlauf der Kondensation von Monokieselsäure bei  $p_H 11,2$

Befreit man ein solches Sol durch Erhitzen von Ammoniak und ergänzt das verdampfte Wasser, so beträgt der Monokieselsäure-Gehalt gleich nach dem Erkalten der Lösung 20 mg%  $SiO_2$  bei  $p_H 7,8$ . 48 h später lag dieser Wert bei 16, nach 4 Tagen bei 13, nach 2 Monaten bei 11 und nach 5 Monaten bei 10,5 mg%  $SiO_2$  in Form von Monosäure. Das Gleichgewicht war hier von der Monoseite durch Kondensation erreicht.

<sup>12</sup>) R. Willstätter, H. Kraut u. K. Lobinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2462 [1925]; 61, 2280 [1928] und 62, 2027 [1929].  
<sup>13</sup>) Vgl. R. Schwarz u. K. G. Knauf, Z. anorgan. allg. Chemie 275, 176 [1954]; danach entsteht aus einem Oligoester bei der Hydrolyse nicht wie erwartet, die entsprechende Oligosäure, sondern zunächst Orthokieselsäure. In großer Verdünnung erfolgt offenbar leicht ein Angriff auf die –Si–O–Si–Brücke und erst bei höherer Konzentration dann die Kondensation zu höheren Säuren.  
<sup>14</sup>) F. Diénert u. F. Wandenbulcke, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 176, 1478 [1923]; 178, 564 [1924].  
<sup>15</sup>) A. Jolles u. F. Neurath, diese Ztschr. 11, 313 [1898].  
<sup>16</sup>) E. Weitz, H. Frank u. M. Schuchardt, Chemiker-Ztg. 74, 256 [1950].

Eine entsprechende Verdünnung dieser Lösung müßte dann umgekehrt wieder zu einer Depolymerisation der Polykieselsäure führen. Tatsächlich läßt sich der Gehalt an Monosäure bei einer Verdünnung des ursprünglichen Sols mit Wasser im Verhältnis 1:20 innerhalb von 6 Tagen auf 22% Monokieselsäure steigern. Hierbei wurde das Aufbewahrungsgefäß bei Raumtemperatur mit 8 Umdrehungen pro min kopfüber um sich selbst gedreht.

Im Gegensatz zu dem von uns hergestellten Kieselsäure-Sol, das beim Verdünnen relativ rasch zu Molybdat-aktiver Kieselsäure zerfällt, lösen sich die 20 Å großen  $\text{SiO}_2$ -Partikeln des sog. „Aerosils“ der Firma Degussa nur langsam zu Monosäure auf; noch langsamer lösen sich die bei den Löseversuchen an grobkörnigem Bergkristallbruch als Suspension in der Lösung befindlichen Partikelchen. Den Verlauf der Depolymerisation von selbst hergestellter Polykieselsäure, Aerosil und der Quarzsuspension zeigt Bild 2.

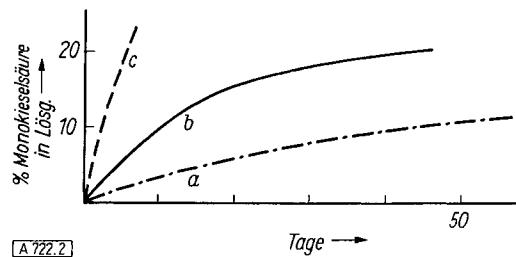


Bild 2

Verlauf der Depolymerisation zur Monokieselsäure  
a) bei einer Suspension mit 2 mg % Quarz; b) bei einer Suspension mit 8 mg % Aerosil; c) bei einer Suspension mit 6 mg % Polykieselsäure ( $p_{\text{H}}$  6,2–6,4; Temp. 20 °C)

### Das System Quarz-Wasser

Die landläufige Meinung, daß Quarz in Wasser vollständig unlöslich wäre, ist nicht richtig. Es findet vielmehr eine Ablösung von der Oberfläche statt, die zwar durch mechanische Abriebkräfte verstärkt wird, aber auch ohne jegliche mechanische Beanspruchung meßbar ist. Vermutlich erfolgt durch nicht abgesättigte Valenzkräfte der Sauerstoff-Ionen an der Oberfläche eine echte valenzchemische Addition von Wasser, wobei sich OH-Gruppen bilden, d. h. also Monokieselsäure entsteht<sup>17)</sup>. Diese wasserlösliche Monosäureschicht lockert beim Ablösen offenbar Ecken und Kanten, so daß auch ohne Abriebkräfte gröbere Stücke abfallen, die als Trübung in Wasser erkennbar durch Zentrifugieren abgeschieden werden können. Den Rück-

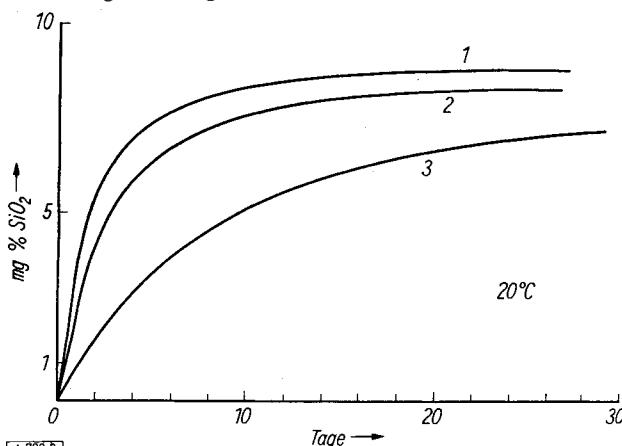


Bild 3

Löslichkeit von Dörentruper Quarzmehl;  $\varnothing < 0,08 \text{ mm}$ . Kurve 1: dest. Wasser,  $p_{\text{H}}$  7,2; Kurve 2: Ringer-Lösung, ohne Glucose,  $p_{\text{H}}$  7,5; Kurve 3: Borat-Puffer-Lösung,  $p_{\text{H}}$  7,5

<sup>17)</sup> Für eine solche, an der Oberfläche ausgebildete Monokieselsäureschicht und gegen eine im Sinne einer *Beilby-Schicht* gestörte Kristalloberfläche sprechen auch die Versuche von P. F. Holt u. D. T. King, J. chem. Soc. [London] 1955, 773.

stand haben wir röntgenographisch als Quarz identifiziert, ohne daß wir daneben noch Oligosäuren und kolloide Kieselsäure-Partikeln feststellen konnten. Das Gleichgewicht stellt sich unter Ausschluß mechanischer Kräfte sehr langsam ein. Z. B. lösen sich bei groben Bruchstücken von 3–10 mm Ø in 48 h bei 80 °C nur 0,2 mg% Monosäure neben 0,6 mg%  $\text{SiO}_2$  als Quarzbröckchen. Durch Schütteln erreicht man nach einigen Tagen Sättigung, die bei 20 °C bei etwa 10 mg% liegt. Solche Lösungen lassen sich durch das dichteste Ultrafilter filtrieren und geben sofort die Molybdat-Reaktion im quantitativen Ausmaß (d. h. der durch die Molybdat-Reaktion erhaltene Wert ist identisch mit der gravimetrischen Bestimmung durch Eindampfen). Die Verhältnisse zeigt Bild 3. Die Lösungsgeschwindigkeit hängt stark von Korngröße und Erscheinungsform sowie von der thermischen Vorbehandlung ab (vgl. Tabellen 1 und 2). Bemerkenswert ist insbes. (vgl. Tabelle 2), daß ein Glühen des Quarzes die Hydrat-Schicht vernichtet, so daß die Löslichkeit vermindert wird. Beim langfristigen Versuch stört der Effekt

Stoff je 8 g	Korngröße in mm	$p_{\text{H}}$	mg $\text{SiO}_2/100 \text{ cm}^3$ echt gelöst
1a) Bergkristallbruch .....	3–10	4,8	0,1
1b) Bergkristallbruch .....	3–10	7,5*)	0,1
2) Dörentruper Quarzmehl	<0,08	7,4	6,5
3) Bergkristallpulver .....	<0,075	5,6	9–12
3a) Bergkristallpulver .....	<0,075	7,4**)	12
4) Dikeselsäure, krist. ....	<1	—	11
5) Quarzglas .....	<0,15	—	14
6) Kieselgel .....	<3	—	14
7) Kalifeldspat; 2 g .....	<0,08	7,5	1
8) Hornblendenasbest .....	<1	—	0,3
9) Byssolith .....	<1	—	0,2

\*) In Borat-Puffer-Lösung.

\*\*) In Wiesbadener Kochbrunnenwasser mit einem natürlichen  $\text{SiO}_2$ -Gehalt von 6 mg%.

Tabelle 1

Abhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit von Korngröße und Lösungsmittel 24 h „rotiert“ bei 20 °C in 80  $\text{cm}^3$  Wasser

Nr.	Zeit h	Temp. °C	Vorbehandlung	mg $\text{SiO}_2/100 \text{ cm}^3$ echt gelöst
1	4	20	keine	0,25–0,30
2	4	20	14 h bei 950 °C geglüht	0,06–0,08
3	48	20	keine	0,50–0,60
4	48	20	14 h bei 950 °C geglüht	0,50–0,60

Tabelle 2

Abhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit von der thermischen Vorbehandlung, 8 g Bergkristallbruch  $\varnothing < 1 \text{ mm}$  mit 80  $\text{cm}^3$  Wasser „rotiert“,  $p_{\text{H}} = \sim 5$

nicht, weil die Hydratation nachgeholt wird. Wie bereits oben bemerkt, liegt die Sättigung in diesem System bei etwa 10 mg% bei 20 °C. Die Zahl stimmt also überein mit dem Abbau einer Polysäure im wässrigen Medium. Diese Zahlen bestätigen die Ergebnisse älterer Autoren, die bei Versuchen an Quarz gefunden haben, daß 8–14 mg%  $\text{SiO}_2$  als Monokieselsäure in Lösung gehen<sup>18)</sup>. Wenn der Feinstkorngehalt des frischen Mahlguts besonders groß war, stellten wir zuweilen eine Übersättigung der Lösung an Monokieselsäure fest, die nach einigen Tagen unter Bildung von Polysäuren auf den Normalwert absinkt. Solche Suspensionen enthalten dann auch kolloide Kieselsäure.

<sup>18)</sup> Bezüglich weiterer Literatur über Fragen der Löslichkeit von Quarz und anderen kieselsäurehaltigen Materialien s. u. a. bei: E. Richardson u. J. A. Waddams, Research 8, 21 [1955]; H. Baumann, Beitr. Silikoseforschg., 37, 47 [1955]; M. Landwehr u. E. Brückmann, ebenda 32, 71 [1955]; G. Foucault, A. Collet u. E. Pollicard, Extr. C. R. des Séances Soc. Biol. CXLIX, 507 [1955]; G. B. Alexander, W. M. Heston u. R. K. Iler, J. physic. Chem. 58, 453 [1954]; D. W. Clelland u. Mitarb., J. appl. Chem. 2, 31 u. 42 [1952]; E. J. King, J. occup. Med. 4, 26 [1947]; H. V. A. Briscoe u. Mitarb., Trans. Inst. Min. Met. XLVI, 291 [1937].

**Löslichkeitsbestimmungen:** Ausgesucht reine durchsichtige Stücke von grobem Bergkristall wurden in einer mit Gummi ausgekleideten Porzellankugelmühle vermahlen. Erst nach 14 Tagen Mahlzeit, wenn sich der Gummibelag oberflächlich abgerieben hatte, wurde das Mahlgut für die Löslichkeitsversuche verwendet. Wir zogen weiter für Löslichkeitsversuche Dörentruper Quarzmehl mit etwa 99,8 %  $\text{SiO}_2$  (Mahlung 12, Korngröße < 80  $\mu$ ) heran. Ebenso wurden auch Kalifeldspat und Quarzglas für Löslichkeitsversuche vermahlen. Verwendet wurde destilliertes Wasser, das in einer Quarzglasapparatur zweimal nachdestilliert worden war und als Gefäße Polyäthylenflaschen. Bei den Löslichkeitsversuchen mit mechanischer Beanspruchung wurde die Polyäthylenflasche bei 8 Umdrehungen pro min kopfüber in einer Mühle um sich selbst gedreht (in den Tabellen: „rotiert“).

Im Hinblick auf das Silicose-Problem interessiert nicht nur die Löslichkeit des Quarzes im reinen Wasser, sondern auch in den verschiedensten wässrigen Lösungen. Daher haben wir die Löslichkeit bzw. Auflösegeschwindigkeit bestimmt in Ringer-Lösung, Borat-Pufferlösung, Glucose und zahlreichen organischen Säuren (Tabelle 3). In allen

mg Zusatzstoff	„Löslichkeit“	p <sub>H</sub> -Wert
ohne .....	9–12*)	5–6
100 Ribonucleinsäure .....	3,5	4,4
100 Desoxy-ribonucleinsäure ..	9	5,9
50 Essigsäure .....	0,4	3,5
100 n-Valeriansäure .....	0,4	3,5
100 Malonsäure .....	1	4,1
100 Bernsteinsäure .....	1	2,9
100 Adipinsäure .....	1	3,2
100 Glutaminsäure .....	1,5	3,2
100 Brenztraubensäure .....	1	2,2
100 Weinsäure .....	4,4	2,5
100 Citronensäure .....	8	2,6
50 Ascorbinsäure .....	4	4–5
50 Versen**) .....	5	2,9
50 Ascorbinsäure + 25 Versen ..	5	3,7
50 Salicylsäure .....	0	2,8
100 p-Aminobenzoësäure .....	0,7	3,8
100 Hippursäure .....	1	3,1
80 Harnstoff .....	9	7,0
Al(OH) <sub>3</sub> -Sol .....	0	3

\*) Differenzen der reinen Quarzlöslichkeit erklären sich aus dem unterschiedlichen Feinstkorngehalt der einzelnen Mahlungen.  
\*\*) Äthyldiamin-tetraessigsäure.

Tabelle 3

Abhängigkeit der „Löslichkeit“ des Bergkristalls von Zusatzstoffen, 8 g Bergkristallpulver, Ø < 75  $\mu$ ; 80 cm<sup>3</sup> Wasser; 24 h „rotiert“ bei 20 °C; 100 m $\mu$ -Filtrat

organischen Säuren außer Citronensäure wird die Löslichkeit in der angegebenen Zeit nahezu auf Null herabgedrückt. Bei diesen Versuchen lag das p<sub>H</sub> zwischen 2,2 und 4. Möglicherweise ist der Effekt auf das niedrige p<sub>H</sub> zurückzuführen. Eine nicht erklärbare Ausnahme macht die Citronensäure, die bei einem p<sub>H</sub> von 2,6 die Löslichkeit nur von 10 auf 8 mg% vermindert. Harnstoff beeinflußt die Löslichkeit nicht, sehr stark löslichkeitsmindernd wirkt dagegen Al(OH)<sub>3</sub>-Sol, wohl infolge Adsorption an der Quarzoberfläche.

Den Verlauf der Auflösung in Abhängigkeit von der Zeit in Wasser, Ringer-Lösung und Borat-Pufferlösung zeigt Bild 3. Es ist anzunehmen, daß alle Kurven dem gleichen Endwert zustreben.

### Beeinflussung der Ribonucleinsäure durch Quarzwasser

An Dünnschnitten des Lungengewebes, erhalten durch ein von *B. von Borries* und *J. Huppertz*<sup>19)</sup> konstruiertes Mikrotom, das Schnitte bis zu 0,02  $\mu$  Dicke gestattet, haben *W. Kikuth* und *H. W. Schlipkötter*<sup>20)</sup> die Schädigungen durch in das Alveolargewebe der Lunge eingedrungene Quarzteilchen verfolgt. Sie erkannten, daß diese sich

<sup>19)</sup> *B. v. Borries u. J. Hupperts*, Physik. Verh. 6, 16 [1955].

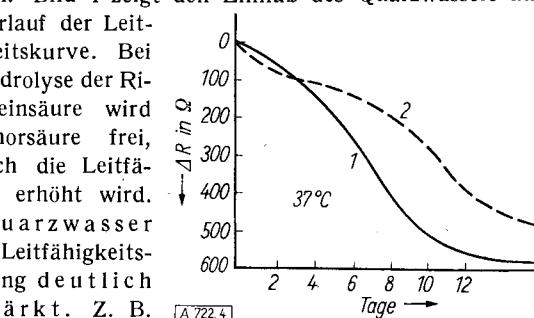
hauptsächlich auf die Mitochondrien erstreckten, in denen die Enzyme der biologischen Oxydation lokalisiert sind. Bei Ordnung der zahlreichen Enzyme dieser Systeme sind Ribonucleotide beteiligt.

Um einen Einblick in die Wechselbeziehung zwischen Phosphor-haltigen Nucleotiden und Kieselsäure zu erlangen, haben wir als Modellversuch *in vitro* den hydrolytischen Abbau der Ribonucleinsäure durch Leitfähigkeitsmessungen untersucht und den Einfluß der Monokiesel-säure auf diesen Vorgang verfolgt.

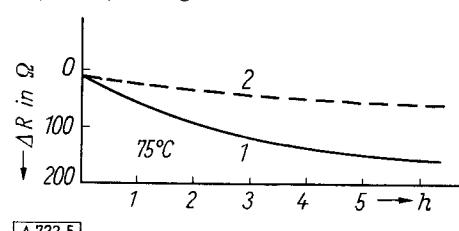
100 mg Ribonucleinsäure wurden in 200 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert, 5 min gerührt und mit 2,8 cm<sup>3</sup> n/10 NaOH tropfenweise versetzt, weitere 3 min gerührt. Es entsteht eine klare, leicht opalescente Lösung, die sofort in eine Polyäthylenflasche gegeben wird. Das p<sub>H</sub> liegt bei 6,5–6,6. Ganz entsprechend wurde Ribonucleinsäure in Quarzwasser gelöst.

Es wurden drei Meßreihen ausgeführt, nämlich bei 36 °C, bei 75 °C und 83 °C. Die Reihe bei 36 °C erhielt einen Zusatz von 0,1 cm<sup>3</sup> Chloroform auf 200 cm<sup>3</sup> Lösung, der nach jeder Messung erneuert wurde, so daß die Lösung nach 10 Tagen etwa 1 cm<sup>3</sup> Chloroform enthielt. Salzsäure ließ sich nicht nachweisen, d. h. eine Hydrolyse des Chloroforms war nicht eingetreten. So glauben wir Bakterien, die möglicherweise die Ribonucleinsäure hätten zersetzen können, ausgeschaltet zu haben. Bei den hohen Temperaturen erübrigte sich diese Maßnahme. Die Versuche benötigten bei 36 °C rund 14 Tage, bei 75 °C einige Stunden. Gemessen wurde die Leitfähigkeit mit Hilfe einer Tauchelektrode aus platiniertem Platin an einer Philips-Meßbrücke mit einem Wechselstrom von 1000 Hz.

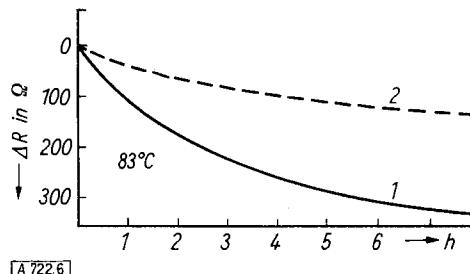
Die Ergebnisse erkennt man aus den nachfolgenden Kurven. Bild 4 zeigt den Einfluß des Quarzwassers auf den Verlauf der Leitfähigkeitskurve. Bei der Hydrolyse der Ribonucleinsäure wird Phosphorsäure frei, wodurch die Leitfähigkeit erhöht wird. Im Quarzwasser ist die Leitfähigkeits-erhöhung deutlich verstärkt. Z. B. beträgt das  $\Delta R$  nach 10 Tagen bei Wasser 300, bei Quarzwasser 550  $\Omega$ . Die gleiche Erscheinung zeigt sich bei 75 °C (Bild 5). Bei 83 °C (Bild 6) beträgt die Differenz nach 7 h 130  $\Omega$ .



A 722.4  
Bild 4. Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure-Lösung. Kurve 1: Quarzwasser mit 9,7 mg %  $\text{SiO}_2$ ; Kurve 2: Wasser



A 722.5  
Bild 5. Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure-Lösung. Kurve 1: Quarzwasser mit 10,0 mg %  $\text{SiO}_2$ ; Kurve 2: Wasser,  $\Delta R$  nach 5 h: 100  $\Omega$



A 722.6  
Bild 6. Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure-Lösung. Kurve 1: Quarzwasser mit 10,0 mg %  $\text{SiO}_2$ ; Kurve 2: Wasser;  $\Delta R$  nach 5 h: 180  $\Omega$

Dieses Phänomen ließe sich so deuten, daß die Monokieselsäure die Phosphorsäure durch Umesterung verdrängt. Wenn der entstehende Kieselsäureester ebenfalls hydrolysiert wird, beschleunigt die Kieselsäure lediglich „katalytisch“ den Zerfall der Ribonucleinsäure<sup>20)</sup>. Hand in Hand mit der Erhöhung der Leitfähigkeit nimmt die Phosphorsäure in der Lösung zu. Dies läßt sich analytisch verfolgen (s. Tabelle 4).

Lösungsmittel	mg % Si i. L. M.	Versuchs-dauer	Porenweite des Filters	mg % P im Filtrat*)
Wasser .....	—	9 Tage	< 5 mμ	2,4
Quarzwasser ..	4,5	9 Tage	< 5 mμ	3,1
Wasser .....	—	3 Tage	~ 10 mμ	2,8
Monokiesel-säure-Lösung	4,2	3 Tage	~ 10 mμ	4,4
Wasser (pH 8,6)	—	9 Tage	~ 10 mμ	1,5
Natriumsilicat-Lösung (pH 8,8)	4,9	9 Tage	~ 10 mμ	1,3

\*) Einwaage je 100 mg Ribonucleinsäure mit 8,8 mg P in 200 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel. Völlige Hydrolyse → 4,4 mg % im Filtrat.

Tabelle 4

Gehalt der Ultrafiltrate an Phosphorsäure bei der Hydrolyse der Ribonucleinsäure in Wasser und Monokiesel-säurelösung bei 37 °C

Wenn es richtig ist, daß die Phosphorsäure durch die Kieselsäure verdrängt wird, müßte ein Zusatz von Phosphorsäure den Vorgang im Sinne des Massenwirkungsgesetzes abschwächen oder gänzlich unterbinden. Dies ist in der Tat der Fall. Setzt man dem gemessenen System Dinatriumphosphat zu, so wird sowohl die Hydrolyse der Ribonucleinsäure in Wasser zurückgedrängt als auch die steigernde Wirkung der Monokiesel-säure unterbunden. Bild 7 und 8 zeigen den Verlauf der Leitfähigkeit der Ri-

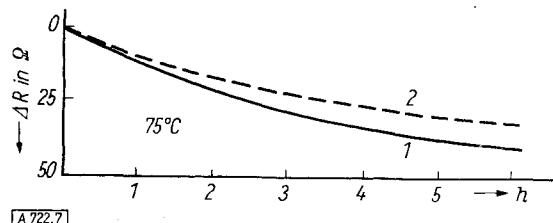


Bild 7

Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure-Lösung. Zusatz: 115 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12 H<sub>2</sub>O; Kurve 1: Quarzwasser mit 8,4 mg % SiO<sub>2</sub>; Kurve 2: Wasser; ΔR nach 5 h: 8 Ω

<sup>20)</sup> E. Bamann und Mitarb. zeigten, daß Dephosphorylierung von Nucleotiden durch Cer- und Lanthanhydroxyd katalytisch beeinflußt wird; E. Bamann, F. Fischler u. E. Trapmann, Biochem. Z. 325, 413 und 326, 89 [1954].

bonucleinsäure bei 75 und 83 °C. Die zugesetzte Menge Natriumphosphat entsprach 34 mg% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, das pH lag bei 6,5.

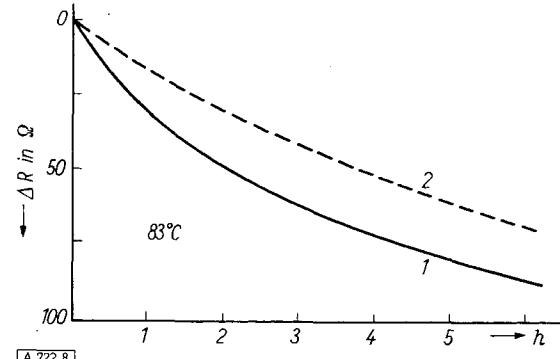


Bild 8

Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure-Lösung. Zusatz: 115 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12 H<sub>2</sub>O. Kurve 1: Quarzwasser mit 8,4 mg % SiO<sub>2</sub>; Kurve 2: Wasser; ΔR nach 5 h: 20 Ω

Im Anschluß an die von uns *in vitro* gemachten Beobachtungen haben wir Herrn Prof. H. Staudinger zu entsprechenden Versuchen im physiologisch-chemischen Sinne angeregt. Er hat untersucht, inwieweit meßbare Zellfunktionen, insbes. die Zellatmung, durch Monokiesel-säure geschädigt werden<sup>21)</sup>.

Unsere Versuchsergebnisse rechtfertigen es, eine Theorie zu formulieren, nach der Silicose auf einem Antagonismus Phosphorsäure-Kieselsäure im Organismus beruht. Wird in den Phosphor-haltigen Verbindungen der Zelle Phosphorsäure durch Kieselsäure verdrängt (wobei offen bleibt, ob diese eingebaut wird), so entartet diese und wird funktionsuntüchtig. Normalerweise wirkt der bedeutende Überschuß an PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Ionen im flüssigen Medium des Organismus einer Kieselsäure-Wirkung entgegen, wird jedoch durch Einatmen von Quarzstaub ein ständiger Lieferant für echt gelöste Kieselsäure geschaffen, so kann diese Verbindung lokal überwiegen, die Phosphorsäure verdrängen und damit eine Schädigung hervorrufen.

Da der Versuch *in vitro* zeigt, daß zusätzliche PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Ionen dem Massenwirkungsgesetz entsprechend der Kieselsäure entgegenwirken, ergibt sich ein Hinweis für die Therapie bzw. Prophylaxe. Möglicherweise kann das Einatmen eines Phosphat-Aerosols einen positiven Effekt zeitigen.

Eingegangen am 24. Februar 1956 [A 722]

<sup>21)</sup> H. Staudinger u. W. Kersten, Naturwissenschaften 43, 68 [1956].

## Zuschriften

### Synthese des Nicotellins

Von Doz. Dr. J. THESING  
und Dipl.-Chem. ALFRED MÜLLER

Aus dem Institut für Organische Chemie der T.H. Darmstadt

Für das von A. Pictet und A. Rotschy<sup>1)</sup> entdeckte Tabak-Nebenalkaloid Nicotellin ist kürzlich von F. Kuffner und Mitarbeitern<sup>2)</sup> die Konstitution eines 2,4-Bis-[pyridyl-(3)]-pyridins (VIII) gesichert worden. Wir beschreiben nachstehend die erste Synthese dieses Alkaloids, die zugleich die durch Abbauprozeß ermittelte Konstitution des Nicotellins (VIII) bestätigt.

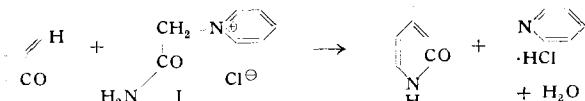
Wir verwendeten hierzu eine von uns ausgearbeitete neue Methode zur Darstellung von  $\alpha$ -Pyridonen, bei der man  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Carbonyl-Verbindungen (oder Mannich-Basen aus Ketonen<sup>3)</sup>) mit N-Acetamidopyridinium-chlorid (I) zu  $\alpha$ -Pyridonen umsetzt<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 696 [1901]; A. Pictet, Arch. pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 244, 388 [1906].

<sup>2)</sup> F. Kuffner u. E. Kaiser, Mh. Chem. 85, 896 [1954]; b) F. Kuffner u. N. Faderl, ebenda 87, 71 [1956].

<sup>3)</sup> Vgl. J. Thesing, diese Ztschr. 68, 338 [1956].

<sup>4)</sup> Wir werden über diese Methode demnächst ausführlich berichten.



3-Acetyl-pyridin (II)<sup>5)</sup> und Nicotinaldehyd (III) als Ausgangsmaterial wurden in wäßrig-alkalischer Lösung zum  $\alpha,\beta$ -unge-sättigten Keton IV kondensiert (s. S. 578). IV lagert nun in Gegenwart von Alkali die reaktivierter<sup>6)</sup> Methylen-Gruppe des N-Acetamidopyridinium-chlorids (I) im Sinne einer Michael-Kondensation zum nicht in Substanz isolierten Additionsprodukt V<sup>7)</sup> an, das sich schon beim Erwärmen in essigsaurer alkoholischer Lösung zum Pyridon VI vom Fp 282 °C cyclisiert (Ausbeute: 80% d.Th.).

Dieses Pyridon ließ sich nun nach bekannten Methoden durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 160 °C in das Chlornicotellin

<sup>5)</sup> Dargestellt nach F. B. LaForge, J. Amer. chem. Soc. 50, 2477 [1928].

<sup>6)</sup> Vgl. F. Kröhnke, diese Ztschr. 65, 605 [1953].

<sup>7)</sup> Offenbar entsteht im alkalischen Medium zuerst ein Betain; wir werden auf den Mechanismus dieser Umsetzung noch eingehen.