

Welche Katalysatormetalle sind harmlos, welche giftig? Vergleich der Toxizitäten von Ni-, Cu-, Fe-, Pd-, Pt-, Rh- und Au-Salzen

Ksenia S. Egorova und Valentine P. Ananikov*

Biologische Aktivität · Katalysatormetalle · Nachhaltige Chemie · Übergangsmetalle · Toxikologie

In diesem Kurzaufsatz haben wir die Umweltprofile häufig verwendeter Übergangsmetalle basierend auf verfügbaren Daten ihrer biologischen Aktivitäten zusammengestellt. Die Analyse dieser Profile deutet darauf hin, dass das Konzept der giftigen Schwermetalle und harmlosen, ungiftigen leichteren Metalle kritisch überdacht werden sollte. Ein Vergleich der toxikologischen Daten legt nahe, dass Palladium-, Platin- und Goldverbindungen, die oft als toxisch angesehen werden, in Wirklichkeit harmloser sein könnten, während Komplexe von Nickel und Kupfer, die typischerweise als umweltschonende („grüne“) und nachhaltige Alternativen gelten, signifikante Toxizitäten aufweisen können, was zu einem großen Ausmaß auch durch die Löslichkeit in Wasser und biologischen Flüssigkeiten bedingt ist. Die Entwicklung neuer Katalysatoren und neuartiger Anwendungen sollte sich daher nicht ausschließlich an etablierten Konzepten von Giftigkeit/Ungiftigkeit orientieren. Insgesamt scheinen die verfügbaren experimentellen Daten unzureichend, um eine genaue Evaluierung der biologischen Aktivität dieser Metalle und ihrer Modulierung durch die Liganden vornehmen zu können. Ohne gezielte experimentelle Messungen an einem spezifischen Metall/Ligand-System sollte der Faktor Toxizität nicht als Kriterium für die Beschreibung eines neuen Katalysators herangezogen werden.

1. Einführung

Die Katalyse ist eine der zentralen wissenschaftlichen Disziplinen mit größter Bedeutung für die chemische Industrie, die Materialwissenschaften, die Nanotechnologie, die molekulare Elektronik, die pharmazeutischen Wissenschaften und verschiedene Felder der organischen, anorganischen

und organometallischen Chemie. Die Publikationszahlen spiegeln die fortwährende Entwicklung neuer katalytischer Methoden und Anwendungen wider (Abbildung 1 A).

In der organischen Synthese wurden herausragende Fortschritte durch die Einführung der Übergangsmetallkatalyse in die Laborpraxis erzielt.^[1] Exzellente wohldefinierte Katalysatoren für unzählige praktische Um-

wandlungen wurden erschaffen, darunter zahlreiche Palladium-,^[2] Platin-,^[3] Gold-^[4] und Rhodiumkomplexe.^[5] Als neuere Vertreter kamen Nickel und Eisen hinzu,^[6] sowie außerdem Kupfer, das eine Renaissance mit vielen neuartigen Anwendungen erlebt hat.^[7]

Überlegungen zur Umweltverträglichkeit und Nachhaltigkeit sind derzeit Schlüsselfaktoren in der Katalyse (Abbildung 1 B). Wenn wir von Palladium, Platin und Gold hören, fällt meist der Begriff Schwermetall,^[8] den wir unwillkürlich mit Toxizität und Umweltverschmutzung in Verbindung bringen. Das Auslaugen von Übergangsmetallen aus Fahrzeugkatalysatoren ist ein Beispiel von kritischer Umweltverschmutzung.^[9]

Demgegenüber werden Nickel, Eisen und Kupfer gerne als umweltschonende („grüne“) und nachhaltige Alternativen betrachtet. Tatsächlich werden Nickel, Kupfer und Eisen für

[*] Dr. K. S. Egorova, Prof. Dr. V. P. Ananikov
N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry
Russian Academy of Sciences
Leninsky prospect 47, Moscow, 119991 (Russland)
E-Mail: val@ioc.ac.ru
Prof. Dr. V. P. Ananikov
Department of Chemistry, Saint Petersburg State University
Stary Petergof, 198504 (Russland)

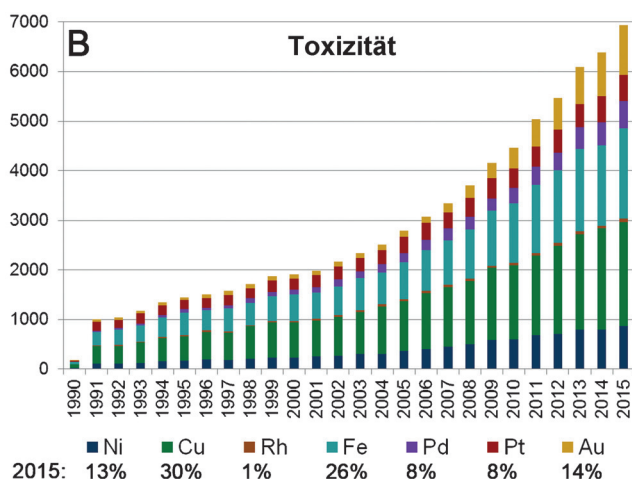
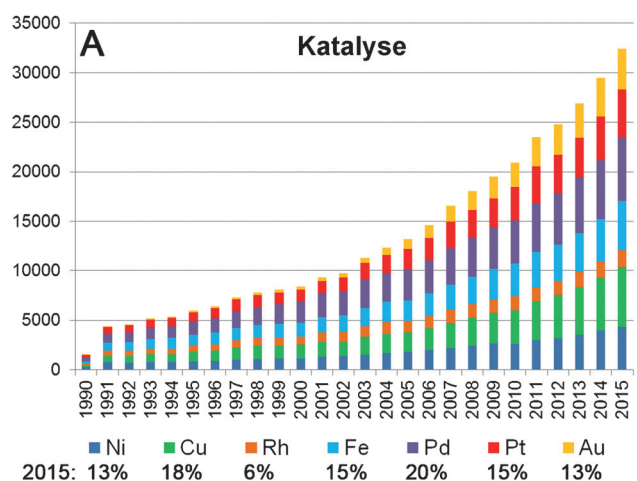


Abbildung 1. Ungefähre Zahl der Veröffentlichungen der letzten 25 Jahre mit Bezug zur Verwendung von Metallen in der Katalyse (A) oder zu deren Toxizität (B) (Quelle: Web of Science, www.web-of-knowledge.com). Jeweilige Anteile an Veröffentlichungen für die verschiedenen Metalle sind für 2015 gesondert angegeben (in %).

gewöhnlich als essenzielle Spurenstoffe in lebenden Organismen beschrieben,^[10] während Gold, Palladium, Platin und Rhodium häufig im Zusammenhang ihrer Toxizität diskutiert werden.^[11]

Der Unterschied zwischen den toxischen Schwermetallen auf der einen und harmloseren Alternativen auf der anderen Seite wird längst als gegeben angenommen und als Beweggrund für die Entwicklung von Nickel-, Eisen- und Kupfer-

katalysatoren als Ersatz für toxischere Metalle genannt. Eine detaillierte Analyse der verfügbaren Toxizitätsdaten offenbarte uns jedoch ein unerwartetes Bild. In diesem Kurzaufsatz weisen wir daher auf einen kritischen Umstand hin: Metalle, die gewöhnlich als harmlos betrachtet werden, können signifikant giftiger sein als konventionelle Schwermetalle. Eine Neubewertung der allgemeinen Annahmen über toxische/nichttoxische Metallverbindungen ist ein Schlüsselaspekt für die weitere Entwicklung des Gebiets der Katalyse.

2. Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh und Au: Verhalten in der Umwelt

Von den sieben Metallen, die wir in diesem Kurzaufsatz betrachten wollen, ist Eisen das häufigste, mit einer Jahresproduktion von an die 3 Milliarden Tonnen. Gold, Palladium, Platin und Rhodium sind deutlich seltener, mit einer Jahresproduktion von 30 bis 3000 Tonnen (Tabelle 1). Da die Giftigkeit von Metallionen und Nanopartikeln die des Massivmetalls deutlich übersteigt, ist es die chemische Reaktivität, die in erster Linie berücksichtigt werden muss. Im Folgenden diskutieren wir die möglichen Auswirkungen katalytischer Reaktionen auf die Umwelt.

Das Phänomen des Auslaugens wurde für alle Arten von katalytischen Systemen demonstriert. Es tritt bei homogenen, heterogenen, ligandfreien und immobilisierten Katalysatoren auf.^[9f,12] Auslaugen resultiert in der Bildung von M^{n+} -Ionen und manchmal auch in der Bildung von Nanopartikeln (Abbildung 2). Selbst speziell immobilisierte Katalysatoren können auslaugen. In den meisten Fällen verändern sich die Katalysatoren dabei unumkehrbar oder verwandeln sich in Nanopartikel.^[13] Das Auslaugen aus Fahrzeugkatalysatoren verursacht besondere Besorgnis, da Metallspezies und -partikel direkt in die Umwelt verteilt werden.^[9]

Liganden können leicht mittels Standardmethoden wie Chromatographie und Extraktion aus den katalytischen Systemen isoliert werden. Metallkomplexe mit gebundenen Liganden können nach Beendigung einer Reaktion ebenfalls einfach abgetrennt werden (Abbildung 2). Im Prinzip ließe sich daher eine Verschmutzung der Umwelt mit Liganden oder organometallischen Komplexen routinemäßig vermeiden. Der gefährlichste Prozess ist das Auslaugen von entweder Metallionen oder Nanopartikeln, die sehr schwierig aus Lösungsmitteln, Produkten, Beiprodukten und Abfällen abzutrennen sind. Tatsächlich sind Spuren Mengen von Metallen



Valentine Ananikov promovierte 1999 und schloss seine Habilitation im Jahr 2003 ab. 2005 wurde er zum Professor und Laboratory Head am ND Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, berufen. 2008 wurde er zum Member of the Russian Academy of Sciences gewählt. Er erhielt den Russian State Prize for Outstanding Achievements in Science and Technology (2004). Seine Forschungen gelten der Katalyse, nachhaltigen Methoden und molekularer Komplexität.



Ksenia Egorova graduierte 2006 mit dem Master of Science in Biochemie an der Lomonosov Moscow State University. Zwischen 2006 und 2011 forschte sie am Institute of Molecular Genetics RAS (Promotion in Molekularer Biologie, 2010). Seit 2012 ist sie am Zelinsky Institute of Organic Chemistry tätig. Ihre Forschungen gelten Naturstoffen, der Krebsproteomik, ionischen Flüssigkeiten und Kohlenhydraten.

Tabelle 1: Nickel, Kupfer, Eisen, Gold, Palladium, Platin und Rhodium: Verteilung, Einsatzgebiet und Löslichkeit einfacher Verbindungen.

Metall	Verteilung Erdkruste/ Meerwasser ppm ^[19]	Weltweite Produktion, Tonnen pro Jahr (2015) ^[20]	Einsatzbereich ^{[17c,20]a)}	Löslichkeit einfacher Verbindungen, g/100 g Wasser ^{b)}
Ni	80/ 1–6 × 10 ⁻⁴	2.5 × 10 ⁶	Stahlproduktion, Legierungen , Schmuck, Elektrolyse, Batterien, Elektrogeräte, Schweißen, chemische Industrie	Ni(OAc) ₂ ·4 H ₂ O, 17 (20 °C); ^[21] NiCl ₂ , 39.6 (25 °C); NiCl ₂ ·6 H ₂ O, 254 (20 °C); ^[21] NiNO ₃ , 50 (25 °C); NiSO ₄ , 40.8 (25 °C); NiCO ₃ , 0.0093 (25 °C); Ni ₃ (PO ₄) ₂ ·7 H ₂ O, unlöslich; Ni ₂ O ₃ , unlöslich
Cu	50/0.8– 2.8 × 10 ⁻⁴	18.7 × 10 ⁶	Strom- und Wärmeleiter, industrielle Materialien , chemische Industrie	Cu(OAc), schnelle Hydrolyse zu Cu ₂ O; CuCl, etwas löslich; Cu ₂ O, unlöslich; Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O, löslich; Cu(acac) ₂ , etwas löslich; CuCl ₂ , 43.8 (25 °C); Cu(NO ₃) ₂ , 60.1 (25 °C); CuSO ₄ , 18.4 (25 °C); CuCO ₃ , unlöslich; Cu ₃ (PO ₄) ₂ , unlöslich; Cu(OH) ₂ , unlöslich
Fe	41 × 10 ³ / 0.1–4 × 10 ⁻⁴	3.3 × 10 ⁹	Metallurgie, Bauwesen , viele industrielle und technische Anwendungen	Fe(OAc) ₂ ·4 H ₂ O, löslich; Fe(acac) ₂ , etwas löslich; FeCl ₂ , 39.4 (25 °C); Fe(NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O, 134 (10 °C); FeSO ₄ , 22.8 (25 °C); FePO ₄ ·2 H ₂ O, unlöslich; FeCO ₃ , 0.0067 (25 °C); FeO, unlöslich; Fe(OH) ₂ , 0.00015 (18 °C); FeCl ₃ , 74.4 (0 °C); ^[21] FeCl ₃ ·6 H ₂ O, 92 (20 °C); ^[21] Fe(NO ₃) ₃ ·9 H ₂ O, 137.7 (20 °C); Fe ₂ (SO ₄) ₃ , langsam löslich unter Hydrolyse; Fe ₃ (PO ₄) ₂ ·8 H ₂ O, unlöslich; Fe ₂ O ₃ , unlöslich; Fe(OH) ₃ , unlöslich
Au	1.1 × 10 ⁻³ / 1 × 10 ⁻⁵	3000	Schmuck, Zahnmedizin, Elektrogeräte, Medizin	AuCl, unlöslich; AuCl ₃ , löslich; Au ₂ O ₃ , unlöslich; Au(OH) ₃ , unlöslich
Pd	6 × 10 ⁻⁴ / 1.9– 6.8 × 10 ⁻⁸	208	Fahrzeugkatalysatoren , technische Anwendungen, Elektronik, Schmuck, chemische Industrie	Pd(OAc) ₂ , unlöslich; PdCl ₂ , 0.403 (30 °C); ^[22] PdCl ₂ ·2 H ₂ O, löslich; Pd(NO ₃) ₂ , > 1 (30 °C); ^[22] PdO, unlöslich
Pt	1 × 10 ⁻³ / 1.1– 2.7 × 10 ⁻⁷	178	Fahrzeugkatalysatoren , Schmuck, technische Anwendungen, Tumortheraeutika, chemische Industrie	PtCl ₂ , unlöslich; PtCl ₄ ·5 H ₂ O, löslich; Pt(NO ₃) ₂ , 0.0141 (30 °C); ^[22] Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ , 0.0253 (25 °C); PtO, unlöslich
Rh	2 × 10 ⁻⁴ / N/A	< 30	Fahrzeugkatalysatoren , Glasindustrie, chemische Industrie, Schmuck, technische Anwendungen	RhCl ₃ , unlöslich; RhCl ₃ ·x H ₂ O (x = 3–4), löslich; ^[23] Rh ₂ O ₃ ·5 H ₂ O, unlöslich; ^[23] Rh(OH) ₃ , 0.00001 (30 °C) ^[22]

a) Haupteinsatzgebiete sind fett gedruckt. [b] Daten aus Lit. [24], falls nicht anders angegeben. Manche Daten entsprechen g in 100 g Lösung.

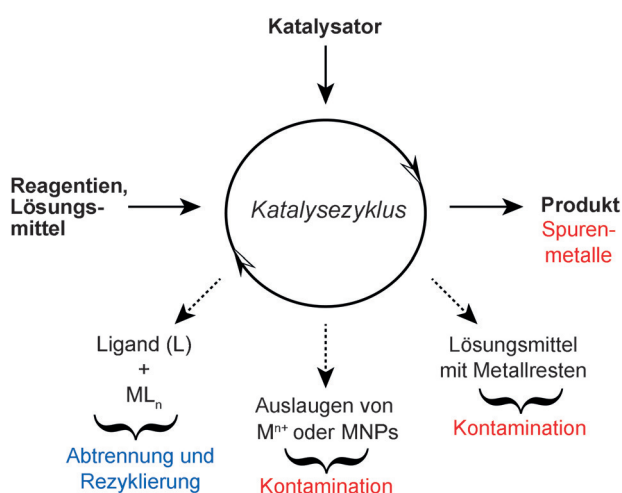


Abbildung 2. Auslaugen von Metallionen und Nanopartikeln ist eine mögliche Quelle für Umweltverschmutzung. MNPs = Metallnanopartikel.

typische Verunreinigungen in katalytischen Prozessen und stellen ein gut bekanntes Problem dar.

Die Gegenwart eines Metalls in der Umwelt bedeutet nicht zwangsläufig eine Giftwirkung. Um in den lebenden Organismus zu gelangen, muss das Metall in einer dafür geeigneten biologisch verfügbaren Form vorliegen. Einer der Hauptfaktoren, welche die Umweltgefährdung chemischer Verbindungen bestimmt, ist ihre Löslichkeit in Wasser. Tabelle 1 enthält Daten zur Löslichkeit einiger einfacher Salze und Oxide von Nickel, Kupfer, Eisen, Gold, Palladium, Platin und Rhodium.

Gute Wasserlöslichkeit allein reicht jedoch nicht aus, damit eine Verbindung biologisch verfügbar wird. Ein weiterer Faktor, der die Umweltgefährdung einer Verbindung beeinflusst, ist deren Transformation innerhalb der Umwelt. Gelangen also lösliche Metallsalze in Wasser, können sie Mⁿ⁺-Ionen bilden, die Komplexbildung, Abscheidung oder Adsorption eingehen können. Die meisten Metallionen wechselwirken mit Hydroxy- oder Carbonationen, ebenso mit einigen anderen verfügbaren anorganischen und organischen Ionen. Falls ein stabiler und unlöslicher Komplex gebildet wird, verringert eine solche Transformation die Giftigkeit des

Metalls. Unlösliche Komplexe scheiden sich ab oder bilden Sedimente, und diese Prozesse hängen stark vom Wassersystem, dem pH-Wert und anderen Bedingungen ab.^[14] Zum Beispiel sind Eisensalze an zahlreichen katalytischen Reaktionen als Lewis-Säuren beteiligt.^[15] In wässrigen Medien sind anorganische Fe³⁺-Salze hydrolyseanfällig und bilden leicht unlösliche Eisenoxide und -hydroxide. Im Fall von FeCl₃ wird bei der Hydrolyse Chlorwasserstoff gebildet.^[16] Man darf daher erwarten, dass die Giftigkeit eines Metalls von seinem Valenzzustand, der Partikelgröße und der Koordinationssphäre abhängt, da diese Faktoren allesamt die Löslichkeit und den Durchtritt des Metalls durch die Zellmembran beeinflussen.

3. Giftwirkung von Metallen: Mechanismen und allgemeine Aspekte

Die Mechanismen, die der biologischen Aktivität von Metallen zugrundeliegen, wurden intensiv studiert, und erhebliche Datenmengen wurden angehäuft.^[17] Es gibt keinen Einzelparameter, um die allgemeine Giftigkeit eines Metalls zu beschreiben, stattdessen tragen viele Faktoren bei (Expositionsweg, biologische Verfügbarkeit, Löslichkeit, Oxidationszustand des Metalls, Ligand, Dosis usw.).^[18]

Die Metallaufnahme durch Tiere und Menschen kann über mehrere Wege geschehen, z. B. durch Aufnahme mit der Nahrung, durch Einatmen und durch Adsorption durch die Haut. Einmal im Verdauungstrakt angekommen, kann das Metall durch Diffusion oder in manchen Fällen durch aktiven Transport durch die Schleimhäute absorbiert werden. In eingeatmeter Form können Metalle ebenfalls durch Diffusion absorbiert werden oder sich auf den Schleimhäuten absetzen. Nach der Absorption gelangt das Metall in das Blut, wo es oft an spezifische Proteine bindet, was Auswirkungen auf die Verteilung und Giftigkeit haben kann. Schließlich können sich Metalle auch in Organen abscheiden oder durch Faeces, Urin, Gallensaft, Speichel oder Schweiß ausgeschieden werden.^[17c]

Wie wir bereits erwähnt haben, ist die Wasserlöslichkeit nur einer der Faktoren, der die biologische Verfügbarkeit und Giftigkeit einer Substanz bestimmt. Die Löslichkeit einer Verbindung in reinem Wasser kann von der in biologischen Flüssigkeiten abweichen,^[25] auch kann die biologische Verfügbarkeit der Substanz vom Aufnahmeweg und ihrer Ausscheidung aus dem Organismus abhängen.^[10d] Gemäß dem Bioverfügbarkeitsmodell, welches das karzinogene Potential von Metallen am Beispiel löslicher und unlöslicher Verbindungen des Nickels erläutert, sind lösliche Salze nicht notwendigerweise karzinogen, während unlösliche Partikel eine bemerkenswert hohe Kanzerogenität aufweisen können.^[26] Die Kanzerogenität kann davon abhängen ob ein Endozytoseweg für den Eintritt der Substanz in die Zelle vorhanden ist. Partikel, die Endozytose unterliegen, gelangen in die Lysosomen, wo sie in Lösung gehen. Die gelösten Metallionen werden in das Zytoplasma freigesetzt und können in den Zellkern eindringen, um dort Chromatinschädigung und neoplastische Transformation auszulösen. Demgegenüber setzen lösliche Salze Metallionen außerhalb der Zelle frei, wo

sie mit Proteinen oder Aminosäuren wechselwirken und in Form von Komplexen, die jedoch nicht in den Zellkern eindringen können, durch Membrankanäle in das Zytoplasma gelangen.^[25c, 26, 27]

Eine Bewertung des Giftigkeitspotentials einer Substanz erfordert daher eine umfangreiche Analyse seiner Eigenschaften und Transformationen in der Umgebung und im lebenden Organismus.

4. Giftigkeitsparameter

Bevor wir Toxizitätsdaten vergleichen, betrachten wir in diesem Abschnitt die Parameter, die normalerweise zur Beurteilung der Umweltfolgen von Chemikalien herangezogen werden. Die wichtigsten Daten zur Giftigkeit sind auf dem Material Sicherheitsdatenblatt (MSDS) einer Chemikalie vermerkt. Das MSDS enthält Angaben zur akuten oralen, dermalen, intravenösen oder intraperitonealen Giftigkeit, zur Giftigkeit beim Einatmen, Haut/Augen-Reizung, Erbgutschädigung und Karzinogenität bei Nagern und beim Menschen. Des Weiteren können Angaben zur Zytotoxizität aus Studien an verschiedenen Zellkulturen enthalten sein sowie zur Umwelttoxizität gegenüber Fischen, wasserlebenden Wirbellosen (für gewöhnlich die Wassermücke *Daphnia magna*) und Algen.

Orale, intravenöse und intraperitoneale Toxizitäten werden als LD₅₀- oder LC₅₀-Werte gemessen (mittlere tödliche Dosis bzw. mittlere tödliche Konzentration). Der LD₅₀-Wert ist diejenige Dosis, bei der die Hälfte der Mitglieder der Testpopulation getötet werden.^[28] Der LD₅₀-Wert wird normalerweise in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht oder Gramm pro Liter angegeben.

Haut- und Augenreizung^[29] sowie Schädigung des Erbguts und Karzinogenität^[30] werden üblicherweise in qualitativer Form als Schwere der körperlichen Reaktion angegeben (z. B. milde/schwere Reizung, vermutete Schädigung des Erbguts usw.), obwohl manchmal EC₅₀- oder IC₅₀-Werte (mittlere effektive Konzentration bzw. mittlere inhibitorische Konzentration; Mol oder Gramm pro Liter) genannt werden.

Die Zytotoxizität wird mithilfe von Standardtests gemessen, z. B. dem MTT-Assay, der auf der Bestimmung der Aktivität zellulärer Dehydrogenasen basiert und direkt mit der Viabilität der Zelle korreliert.^[31] Chemische Zytotoxizität wird üblicherweise als EC₅₀ oder IC₅₀ angegeben, das ist die Konzentration, bei der eine Chemikalie die Hälfte der Testzellen abtötet. Zur Bewertung der Umwelttoxizität werden die Folgen für Fische, wasserlebende Wirbellose und Algen durch verschiedene Techniken untersucht. Gebräuchlich sind zum Beispiel Tests auf akute Immobilisierung und Erbgutschädigung bei *Daphnia magna*; die Ergebnisse werden als EC₅₀- oder IC₅₀-Werte angegeben.^[32] Bei der Beurteilung der Giftigkeit von Chemikalien sollte man sich vergegenwärtigen, dass niedrigere LD₅₀-, LC₅₀-, EC₅₀- und IC₅₀-Werte stärker giftigen Substanzen entsprechen. Zum Beispiel besagt ein niedriger LD₅₀-Wert, dass wenig der Substanz erforderlich ist, um eine Giftwirkung hervorzurufen.

Anzumerken ist, dass die Zahl der Veröffentlichungen mit Bezug zu Toxizitätsaspekten der hier diskutierten Metalle

nicht immer mit der Zahl der Katalysestudien korreliert. Für einige der Metalle, wie z. B. Rhodium, Palladium und Platin, liegen deutlich weniger Studien zur Toxizität als über katalytische Anwendungen vor (Abbildung 1).

5. Giftigkeit von Ni-, Cu-, Fe-, Pd-, Pt-, Rh- und Au-Salzen

In Tabelle 2 haben wir repräsentative Daten zur Giftigkeit von Metallsalzen zusammengestellt, die üblicherweise für die Herstellung von Katalysatoren verwendet werden. Diese Daten wurden den MSDSs (Sigma-Aldrich),^[33] den Umweltgesundheitskriterien der WHO^[34] und Originalveröffentlichungen entnommen.

Gemäß der MSDS-Daten zur oralen Toxizität bei der Ratte (Tabelle 2, fettgedruckte Werte) ist NiCl₂ die giftigste Substanz aller gelisteten Salze, während PtCl₂ am wenigsten giftig ist. PtCl₄ ist deutlich giftiger als PtCl₂, wie an den oralen und intraperitonealen LD₅₀-Werten abzulesen ist. PtCl₄ ist ebenfalls giftiger als Chloride von Kupfer, Eisen, Gold und Rhodium; für PdCl₂ ist ein breiter LD₅₀-Bereich angegeben. Allgemein können wir die Salze entsprechend ihrer Toxizitäten in folgende Reihe ordnen: NiCl₂ > PdCl₂ > PtCl₄ > CuCl₂ ≈ AuCl₃ > FeCl₃ > RhCl₃ > PdCl₂ > PtCl₂, wobei die Position von PdCl₂ zwischen NiCl₂ und PtCl₂ unsicher ist. Betrachten wir hingegen die Daten zur oralen Toxizität bei der Ratte im WHO-Report und in Originalveröffentlichungen, zeigt sich ein anderes Bild (Tabelle 2): CuCl₂ > PdCl₂ > PtCl₄ > FeCl₃ > NiCl₂ > [PdCl₂] > RhCl₃ > PtCl₂. Bei allen Unterschieden sind in beiden Fällen RhCl₃ und PtCl₂ die am wenigsten giftigen Chemikalien, während die Nickel- und Kupferchloride giftiger sind.

Die in mehreren Testmodellen mit unterschiedlichen Organismen erhaltenen Daten unterliegen folgenden Trends:

Ratte peritoneal: NiCl₂ > PtCl₄ > PdCl₂ > PtCl₂;

Hühnerembryo: PtCl₄ ≈ NiCl₂ ≈ CuCl₂ > RhCl₃ ≈ PdCl₂ ≈ AuCl₃;

Daphnia magna: CuCl₂ > NiCl₂ > PtCl₄ > AuCl₃ > FeCl₃;

Osteoblasten der Maus: CuCl₂ > RhCl₃ > NiCl₂ > FeCl₃ > PdCl₂;

Fibroblasten der Maus: CuCl₂ > NiCl₂ > PdCl₂ > RhCl₃ > FeCl₃.

Es ist klar zu erkennen, dass in den meisten Fällen Chloride von Nickel und Kupfer zu den giftigsten Verbindungen gehören, während Chloride der klassischen Schwermetalle Rhodium und Platin durch höhere LD₅₀-Werte (oder LC₅₀, IC₅₀) gekennzeichnet sind. In Abbildung 3 werden die relativen Giftigkeiten illustriert.

Offensichtlich sind andere Salze von Nickel und Kupfer ebenfalls giftig. So betragen die LD₅₀-Werte von Ni(OAc)₂ und Cu(OAc)₂ etwa 350 bzw. 595 mg kg⁻¹,^[34] was höher ist als die Werte für NiCl₂ und CuCl₂, aber niedriger als für PtCl₂ und RhCl₃. Die verfügbaren Daten zur Giftigkeit von Acetaten, Acetylacetonaten und Sulfaten der hier diskutierten Metalle sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Gemäß den MSDSs ist CuCl giftiger als CuCl₂ (LD₅₀ = 336 bzw. 584 mg kg⁻¹). Im Fall von FeCl₂ und FeCl₃ sind die Daten jedoch widersprüchlich, da nach den MSDSs FeCl₂ giftiger als FeCl₃ ist (LD₅₀ = 450 bzw. 900 mg kg⁻¹ für FeCl₂ bzw. FeCl₃·6H₂O), während andere Quellen abweichende Werte angeben (LD₅₀ = 450 mg kg⁻¹ für sowohl FeCl₂·4H₂O

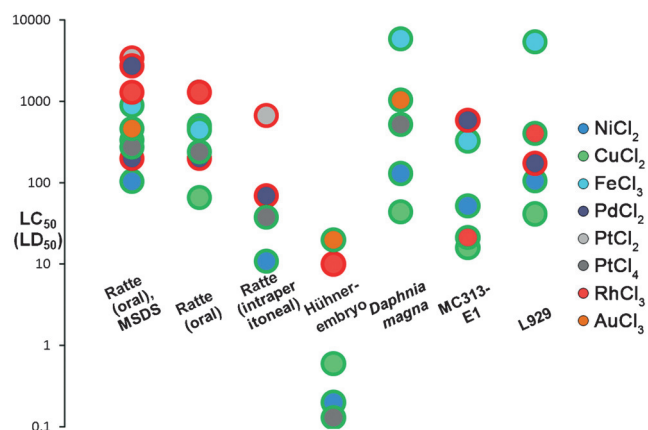


Abbildung 3. Übersicht über toxikologische Daten für spezifische Organismen (Tabelle 2). Auf der Y-Achse sind LD₅₀-Werte (LC₅₀, IC₅₀) auf einer logarithmischen Skala aufgetragen. Die Farbe der Kreismarkierungen kennzeichnet die Löslichkeit in Wasser: grün = gut löslich; rot = gering löslich.

Tabelle 2: Ausgewählte toxikologische Daten typischer Metallsalze, die zur Herstellung von Katalysatoren genutzt werden.^[a,b]

Metall-salz	Ratte (oral), LD ₅₀ [mg kg ⁻¹]	Ratte (i.p.), LD ₅₀ [mg kg ⁻¹]	Hühnerembryo, mg/Ei	<i>Daphnia magna</i> , LC ₅₀ [μg L ⁻¹]	MC3T3-E1-Zelllinie, IC ₅₀ [μM]	L929-Zelllinie, IC ₅₀ [μM]
NiCl ₂	[105], 186	[500] ^[39]	11 ^[40]	[0.2] ^[41]	[130] ^[42]	[52.2] ^[43]
CuCl ₂	[336], 584	[66] ^[44] 140 ^[34,45]	[0.6] ^[41]	44 ^[42]	[15.9] ^[43]	[41.5] ^[43]
FeCl ₃	[900]	[450] ^[35]	[5900] ^[42]	[328] ^[43]	588 ^[43]	[5420] ^[43]
PdCl ₂	200–2704	200, ^[46] [575] ^[47a]	[85–128], ^[47a] 70 ^[46]	[> 20] ^[41]		174 ^[43]
PtCl ₂	3423	> 1330/3423 ^[34,47a]	670 ^[34]			
PtCl ₄	276	240–276 ^[34]	38 ^[34]	{0.13} ^[41]	{520} ^[42]	
RhCl ₃	1302	1302 ^[48]	> 10 ^[41]		[21.4] ^[43]	[407] ^[43]
AuCl ₃	{> 464}		{> 20} ^[41]	{1050} ^[42]		

[a] Daten in eckigen Klammern entsprechen Kristallhydraten (NiCl₂·6H₂O, CuCl₂·2H₂O, FeCl₃·6H₂O, PdCl₂·2H₂O, RhCl₃·3H₂O); Daten in geschweiften Klammern entsprechen Metallsalzen im Komplex mit Wasser und anderen Liganden (PtCl₄·2HCl·6H₂O, AuCl₃·HCl·xH₂O). Fettgedruckte Daten wurden den Sicherheitsdatenblättern von Sigma-Aldrich entnommen.^[33] Wo nötig, wurden Werte, die für eine Menge an Metall angegeben waren, in die Menge Salz umgerechnet. [b] Toxikologische Daten: Hühnerembryo: 4-Tage-Toxizität; *Daphnia magna*: 3-Wochen-Toxizität; MC3T3-E1 (Osteoblasten aus dem Schädeldach der Maus) und L929-Zelllinien (Fibroblasten der Maus): 8-Tage-Toxizität.

Tabelle 3: Verfügbare toxikologische Daten zu Acetaten, Acetylacetonaten und Sulfaten ausgewählter Metalle.^[a]

Salz	Ratte (oral), LD ₅₀ , mg kg ⁻¹	Ratte (i.p.), LD ₅₀ , mg kg ⁻¹
Ni(OAc) ₂	350 ^[34]	23 ^[34]
Ni(OAc) ₂ ·4 H ₂ O	550 ^[39] /350	
Cu(OAc) ₂	595 ^[34] /501	
Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	710 ^[34] /300–2000	
NiSO ₄ ·6 H ₂ O	361	
CuSO ₄	300 ^[34] /482	150.7 (48 h) ^[61] /20
CuSO ₄ ·5 H ₂ O	960 ^[34]	
PdSO ₄	> 1420 (14 d) ^[34]	> 120 (14 d) ^[34]
Pt(SO ₄) ₂ ·4 H ₂ O	1010 ^[34]	138–310 ^[34]
Fe(acac) ₃	1872	
Pd(acac) ₂	> 2000	

[a] Fettgedruckte Daten wurden den Sicherheitsdatenblättern von Sigma-Aldrich entnommen.^[33] Wo nötig, wurden Werte, die für eine Menge an Metall angegeben waren, in die Menge Salz umgerechnet.

als auch FeCl₃·6H₂O^[35] und 600 mg kg⁻¹ für FeCl₂^[36]). Zum Vergleich betragen die LD₅₀-Werte der folgenden Salze: NaCl, 3550 mg kg⁻¹; CaCl₂, 2301 mg kg⁻¹; NaOAc, 3530 mg kg⁻¹; KOAc, 3250 mg kg⁻¹; K₂SO₄, 6600 mg kg⁻¹; CaSO₄, > 1581 mg kg⁻¹.^[33] Die Toxizitäten einiger der Schwermetallsalze, wie z. B. PtCl₂ und RhCl₃, scheinen ähnlich diesen Werten zu sein (Tabelle 2).

Da Löslichkeit in Wasser ein wichtiger Faktor ist, der die Toxizität von chemischen Verbindungen beeinflusst, ist es nicht überraschend, dass lösliche Salze oft höhere Toxizitäten haben als unlösliche (Abbildung 3). Demzufolge weisen unlösliches PtCl₂ und RhCl₃ höhere orale LD₅₀-Werte als lösliche Chloride von Nickel, Kupfer, Eisen und Platin auf. Obwohl es keine direkte Korrelation zwischen der Löslichkeit und Toxizität gibt (wahrscheinlich wegen der unterschiedlichen Art der Metalle und/oder Ungenauigkeiten in den verfügbaren Daten) existiert offensichtlich ein Trend.

Man sollte sich außerdem vor Augen führen, dass die biologische Aktivität, durch die sich eine Chemikalie manifestiert, vom biologischen Objekt (dem Organismus) abhängt. Dieser Effekt wurde für verschiedene chemische Substanzen mehrfach demonstriert,^[37] und Metallverbindungen sind keine Ausnahme. Physiologische Unterschiede zwischen Standardlabortieren und dem Menschen können zu abweichenden Giftwirkungen einer Verbindung führen. Zum Beispiel können die pH-Werte im Magen und den Eingeweiden von Ratten und Mäusen von denen im Menschen abweichen, was Unterschiede in der Bildung von Metallspezies bedingt.^[38]

6. Nanopartikel

Als eine Folge des enorm angestiegenen Interesses an der Nanokatalyse bestehen viele moderne Katalysatoren aus Nanopartikeln, und das Thema Nanopartikeltoxizität hat große Aufmerksamkeit erfahren. Mehrere Übersichtsartikel zur Freisetzung und Wechselwirkung von Nanopartikeln mit der Umwelt sowie über Nanopartikeltoxizität wurden in neuerer Zeit veröffentlicht.^[49]

Es wird vermutet, dass die biologische Aktivität von Nanopartikeln sowohl von ihrer Größe als auch ihrer Zusammensetzung abhängt. Nach gängigem Konzept wird der Aufnahmeweg von Nanopartikeln von ihrer Größe, Form und ihren Oberflächeneigenschaften bestimmt. Allerdings könnten auch andere Merkmale wie chemische Zusammensetzung, Löslichkeit, Hydrophobie und Hydrophilie eine wichtige Rolle beim Aufnahmeprozess spielen.^[50] Die teilweise Auflösung und Freisetzung von Metallionen aus festem Material kann zu verschiedenen organischen Reaktionen in biologischen Objekten führen.^[49b] Die Komplexität des Wechselspiels all dieser Faktoren ist ein Hindernis für Studien der Mechanismen der Nanopartikeltoxizität.

Gold-Nanopartikel werden häufig in der Krebsdiagnose und -therapie eingesetzt.^[51] Für Nanopartikel anderer Metalle sind Daten zur biologischen Aktivität allerdings sehr begrenzt. Die Toxizität von Gold-Nanopartikeln hängt von ihrer Größe und Form ab.^[52] So zeigten Au₅₅-Nanocluster eine hohe Giftwirkung auf kanzerogene und gesunde menschliche Zelllinien, offenbar verursacht durch eine Wechselwirkung mit der großen Furche der DNA.^[52a,53]

Gold- und Eisen-Nanopartikel induzierten Autophagie in verschiedenen Zellkulturen.^[54] Eisenoxid-Nanopartikel reichten sich in verschiedenen Organen an, darunter im Gehirn, der Leber, der Milz und der Lunge, traten in Zellen ein und setzten Eisenionen frei, die den zellulären Eisenstoffwechsel stören könnten.^[55]

Es wurde beschrieben, dass Gold- und Kupfer-Nanopartikel antimikrobielle Eigenschaften haben.^[56] Anderen Quellen zufolge sind Platin- und Gold-Nanopartikel jedoch nicht toxisch gegenüber Bakterien, während dimetallische AuPt-Nanopartikel starke antibakterielle Aktivität aufweisen, aber nicht die Viabilität humaner Nabelschnur-Endothelzellen beeinträchtigen (HUVECs).^[57] Interessanterweise wurde gezeigt, dass Platin-Nanopartikel keine Platinionen freisetzen und keine toxische Wirkung auf A549- und HaCaT-Zellen haben.^[58] Platin-Nanopartikel zeigten auch keine Wirkung auf primäre Keratinozyten,^[59] verursachten aber DNA-Schäden in HT-29-Zellen, wenngleich diese Wirkung nicht mit der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) assoziiert schien.^[60] Die toxische Wirkung von Platin-Nanopartikeln schien größenabhängig zu sein: Partikel mit Größen < 1 nm waren nephrotoxisch und zytotoxisch, während 8 nm große Partikel keine Toxizität zeigten.^[62]

In einigen Fällen zeigten Nanopartikel eines Metalls vergleichbare oder höhere Toxizitäten als die löslichen Salze. Die oralen LD₅₀-Werte bei der Maus für Kupfer-Nanopartikel, Kupfer-Mikropartikel und Kupfer(II)-Ionen (CuCl₂·2H₂O) betrugen 413, > 5000 bzw. 110 mg kg⁻¹, und Kupfer-Nanopartikel verursachten Schäden in der Leber, der Milz und den Nieren.^[63] Die Zytotoxizität von CuO-Nanopartikeln wurde ihrer höheren Löslichkeit in der lysosomalen Umgebung im Vergleich zu CuO-Mikropartikeln zugeschrieben.^[25c]

In einer Studie am Wurm *Enchytraeus albidus* waren Kupfer-Nanopartikel toxischer als Kupfer(II)-Ionen (CuCl₂). Die Autoren postulierten, dass diese Wirkung nicht mit der Freisetzung von Ionen in Bezug steht und stattdessen größenspezifisch ist.^[64]

In anderen Studien waren Nickel- und Kupfer-Nanopartikel hoch toxisch gegen *Daphnia pulex*,^[65] während Palladium- und Platin-Nanopartikel niedrige Toxizitäten gegen *Daphnia magna* zeigten.^[66] Allerdings wurde demonstriert, dass Palladium-Nanopartikel zytotoxische und antimikrobielle Aktivitäten haben, entsprechend wurden Pd-Nanopartikel als potenzielle Wirkstoffe für die Krebstherapie vorgeschlagen.^[67] Pd-Nanopartikel unterbrechen die Zellzyklusprogression in peripheren einkernigen Blutzellen, vermutlich als Folge der Bildung von Pd^{IV}-Ionen.^[68]

Nickel-Nanopartikel sind genotoxisch und können Apoptose in Zellkulturen *in vitro* auslösen, wahrscheinlich indem sie die Bildung von Sauerstoffradikalen induzieren.^[50,69] Die Toxizität von NiO-Nanopartikeln hängt von ihrer Morphologie und wahrscheinlich auch ihrer Löslichkeit ab. Nanoskalige NiO-Partikel wiesen daher höhere Zytotoxizität auf als größere NiO-Partikel.^[70] Ein Zusammenhang zwischen Toxizität und der Freisetzung von Ni²⁺-Ionen wurde auch für Nickel-Mikropartikel demonstriert.^[71]

Anzumerken ist, dass ein Nanopartikel, sobald es erst einmal in die Umwelt freigesetzt wurde, zahlreichen Transformationen unterliegen kann.^[9,49] Neben Studien zur Toxizität der in modernen Laboratorien und der industriellen Chemie eingesetzten Nanopartikelformen sollten deshalb auch ihre Transformationswege in der Natur in Betracht gezogen werden. Verfügbare Daten zur subchronischen und chronischen Toxizität von Nickel-, Kupfer-, Eisen-, Gold-, Palladium- und Platin-Nanopartikeln werden im nächsten Abschnitt zusammengefasst.

7. Chronische Toxizität beim Menschen

Es gibt drei Expositionswege für eine chemische Verbindung: Einatmen (als Rauch oder Staub), Verschlucken (über die Nahrung oder das Trinkwasser) und über die Haut (durch Kontakt). Eine Giftwirkung hängt stark von der Art und Dauer der Exposition ab. Demnach unterscheidet man akute (1 Tag Exposition), subchronische (10–100 Tage Exposition) und chronische Wirkungen (> 100 Tag Exposition), die sich in systemischen, erbgutverändernden, karzinogenen und anderen Fehlfunktionen manifestieren können.^[72] Angaben zur akuten Umwelttoxizität sind zwar hilfreich, auf lange Sicht wichtiger ist jedoch die chronische Toxizität einer Chemikalie. Gemäß der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft herausgegebenen MAK-Tabelle (maximale Arbeitsplatzkonzentration),^[73] gehören einatembare Nickelverbindungen, einschließlich metallischem Nickel und löslichen Salzen, zur Kategorie 1 der karzinogenen Substanzen, was bedeutet, dass ihr karzinogenes Potential nachgewiesen ist. Eisenoxide und anorganische Verbindungen des Rhodiums sind in der Kategorie 3B klassifiziert, was bedeutet, dass In-vitro-Studien oder Tierversuche Hinweise auf karzinogene Eigenschaften geliefert haben. Wasserlösliche Nickelverbindungen und Chloroplatinate führen zu Reizungen der Atemwege und der Haut. Palladium(II)-chlorid und andere bioverfügbare Palladium(II)-Verbindungen sowie lösliche anorganische Verbindungen von Gold verursachen ebenfalls Hautreizungen.^[73]

In diesem Abschnitt diskutieren wir die bestimmenden Faktoren bei der Langzeitwirkung von Nickel, Kupfer, Eisen, Gold, Palladium, Platin und Rhodium auf den menschlichen Organismus.

7.1. Nickel

Nickel und Nickelverbindungen werden vom Menschen hauptsächlich über die Nahrung und das Trinkwasser aufgenommen.^[72,74] Die Aufnahme von Nickel durch das Verdauungssystem ist gering, als gefährlichster Eintrittsweg gilt hingegen die Aufnahme durch die Lunge. In Versuchen mit Ratten oder Mäusen wurde gezeigt, dass 3–6 % Ni über den Verdauungstrakt in das Plasma gelangen, während über den Atemtrakt 35 % von eingeatmetem Nickel absorbiert wurden. Die verbleibenden 65 % werden teilweise durch Schleimbildung aus den Atemwegen entfernt und gelangen anschließend in den Verdauungstrakt. Im Plasma bindet Ni²⁺ an Albumin, Aminosäuren und kleine Polypeptide. Die höchsten Konzentrationen an Nickel werden in den Nieren, der Lunge, der Leber und den endokrinen Drüsen gefunden. Nicht absorbiertes Nickel wird mit den Faeces ausgeschieden, absorbiertes Nickel wird vorwiegend mit dem Urin eliminiert. Nickelcarbonyl kann aufgrund seiner guten Fettlöslichkeit in das Gehirn vordringen, während sich unlösliches Nickeloxid in den Lungen anreichern kann.^[17c,72,75]

Berufsbedingte Exposition gegen Nickel findet hauptsächlich durch Einatmen und Hautkontakt statt. Nickel kann als Staub (unlösliche Verbindungen), Aerosol (lösliche Verbindungen) oder Gas (Nickelcarbonyl) eingeatmet werden.^[76] Die chemische Natur sowie die Größe und Form von Partikeln können die Absorption beeinflussen.^[72] Zum Beispiel führte das Einatmen von Nickelpartikeln zum Tod eines gesunden 38 Jahre alten Mannes infolge akuter Atemnot.^[77] Es wurde gezeigt, dass lösliches und partikuläres Nickel Lungentumore bei exponierten Arbeitern induzierte. Das Einatmen von partikulärem Nickel(II) löste auch Lungentumore bei Nagern aus. Als mögliche Wirkungsweise dieser Verbindungen wird Phagozytose diskutiert: Unlösliche Nickelpartikel akkumulieren in den Zellen, lösen sich allmählich auf und setzen Metallionen frei.^[18,26,27]

Es wurde gefunden, dass Nickel eines der häufigsten Metalle in Schweißrauch ist und längere Exposition mit Lungenschäden korreliert.^[78] Nach sechswöchiger Exposition gegen Nickel beim Schweißen von Legierungen mit hohem Nickelgehalt traten bei Arbeitern Atemwegsreizungen, Kopfschmerzen und Müdigkeit auf.^[79] Berufsbedingte Exposition gegen Nickel korrelierte mit erhöhten Raten von Lungen- und Nasenhöhlenkrebs.^[72] Bei Arbeiterinnen eines nickelverarbeitenden metallurgischen Betriebs wurde ein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten und embryonalen Missbildungen beobachtet.^[80]

Die Absorption von Nickelverbindungen durch die Haut ist insgesamt gering. Einige spezielle Verbindungen, z.B. NiCl₂, durchdringen die Haut jedoch sehr effizient. Allergische Hautreaktionen sind die häufigste gesundheitsschädigende Wirkung von Nickel beim Menschen.^[72,81] Ein Fall von

Allergisierung eines Chemikers durch Nickel-Nanopartikel wurde berichtet.^[82]

Tierversuche bestätigen die Beobachtungen chronischer Toxizität von Nickel. Zweijährige Gabe einer mit $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ versetzten Diät an Ratten und Hunde verursachte reduziertes Körperwachstum,^[83] während zweiwöchige intraperitoneale Injektion von NiCl_2 bei Mäusen zu gesteigerter ROS-Bildung und DNA-Fragmentierung in peripheren einkernigen Blutzellen führte.^[84] Lösliche Nickelsalze zeigten eine ausgeprägte Reproduktionstoxizität,^[85] und Exposition gegen $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ führte zu verstärkter embryonaler Missbildung bei Mäusen.^[86] Chronische Exposition gegen Nickel-Nanopartikel verursachte außerdem Reproduktionstoxizität bei Ratten.^[87] NiO - und $\text{Ni}(\text{OH})_2$ -Nanopartikel lösten chronische Lungenentzündung bei Ratten^[88] und Mäusen^[89] aus, und vermutlich trugen sowohl gelöste Nickelionen als auch feste Partikel zur Entzündungsreaktion bei.^[89a]

Nickel ist ein karzinogenes Metall, allerdings hängt die Karzinogenität von der Löslichkeit der Nickelionen und deren Fähigkeit zum Eindringen in die Zelle ab. Unlösliche Nickelverbindungen scheinen eher krebsauslösend zu sein als lösliche Nickelsalze.^[10b,c,26,27] Davon abgesehen vermochte NiSO_4 eine krebsassoziierte Genexpressionskaskade in humanen Zellen auszulösen.^[90] Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Nickel oxidativen Stress induziert und feste Komplexe mit Proteinen bildet, insbesondere mit solchen, die am Transport von Nickel beteiligt sind.^[10b,c,91] Neuere Daten weisen darauf hin, dass Nickel epigenomische Aktivität besitzen könnte und Histonmodifikation bewirkt.^[92]

7.2. Kupfer

Kupfer ist ein essenzielles Mikroelement für Prokaryoten und Eukaryoten. Kupfer wird für die Gehirnentwicklung benötigt, und sowohl Kupferüberschuss als auch Kupfermangel können zu schweren Störungen führen.^[93] Zahlreiche kupferhaltige Enzyme haben wichtige Funktionen als Redoxkatalysatoren.^[14]

Kupfer gelangt vorwiegend über das Verdauungssystem in den menschlichen Organismus (mit der Nahrung und dem Trinkwasser), kann aber auch durch Einatmen und Kontakt mit der Haut aufgenommen werden.^[94] Absorption und Eliminierung von Kupfer hängen von Faktoren wie der chemischen Form und der Verfügbarkeit anderer diätetischer Elemente ab. Ungefähr 40 % des aufgenommenen Kupfers wird im Dünndarm absorbiert.^[95] Der menschliche Körper assimiliert Kupfer in Form von Cu^+ , und eine Familie von Metalloreduktasen, die im Zwölffingerdarm exprimiert werden, reduziert vermutlich sowohl Fe^{3+} - als auch Cu^{2+} -Ionen. Spezielle Transportproteine unterstützen den Cu^+ -Transport durch die apikale Membran der Darmzellen. Innerhalb der Zelle bindet Kupfer an Chaperonproteine und wird zum trans-Golgi-Netzwerk transportiert.^[96]

Kupfer kann sich in der Leber abscheiden, was die hauptsächlich chronische Giftwirkung von Kupfer ist und sich in Leberzirrhose manifestiert.^[95] Beschrieben wurden Leberzirrhosen in Tirol und Indien, verursacht durch die starke Verunreinigung von in Kupferkesseln aufbewahrter

Milch.^[97] Kupfer reichert sich auch in den Nieren, der Milz und dem Gehirn an.^[17c]

Ein spezieller Fall von chronischer Kupferexposition ist die Wilson-Krankheit, eine autosomale rezessive Stoffwechselstörung, die mit erhöhten Kupferspiegeln in der Leber und im Gehirn einhergeht. Bei Wilson-Patienten führt eine gestörte Kupferausscheidung durch die Galle zur Anreicherung des überschüssigen Kupfers in der Leber, wo es oxidative Schäden verursacht und später in die Blutbahn gelangt, um Gehirn, Nieren und rote Blutzellen zu schädigen.^[17c,95,98] Überschüssiges Kupfer beeinträchtigt den Fetthaushalt, blockiert Sulfhydrylgruppen von Proteinen und verursacht oxidativen Stress bis hin zum Nierenversagen.^[10a,99]

Fälle von allergischen Reaktionen auf Kupfer wurden beschrieben.^[100] In einem Fallbeispiel führte das Einatmen von elementarem Kupfer zu akuter Atemnot.^[101] Kupfer-Nanopartikel verursachten Lungenentzündung bei Ratten^[88a] und Schädigungen der Leber, Galle und Nieren bei Mäusen.^[63]

Es wurde gefunden, dass $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ an β -Amyloidpeptide koordinieren und an der Bildung von ROS bei der Alzheimer-Krankheit beteiligt sind.^[102] Kupfer erhöhte die Produktion von β -Amyloid im Gehirn, was zu oxidativem Stress, dem Absterben von Nervenzellen und Gedächtnisverlust führte. Zweimonatige Kupferexposition induzierte Alzheimer-ähnliche neurodegenerative Ausprägungen im Rattenmodell.^[103]

Kupfer ist eine essenzielle Komponente bei der Angiogenese, einem wichtigen Faktor bei der Tumorentwicklung.^[10b] Wegen des hohen Oxidationspotentials könnte Kupfer karzinogene Aktivität haben, und in mehreren Arten von Tumoren wurden erhöhte Kupferspiegel gemessen.^[104]

7.3. Eisen

Eisen ist ebenfalls ein essenzielles Mikroelement und gelangt vorwiegend mit der Nahrung als Häm- oder Nicht-Häm-Eisen in den Körper. Nicht-Häm-Eisen stammt aus Pflanzengewebe und besteht aus Eisen(III), während Eisen(II) aus tierischem Gewebe stammt. Um vom Zwölffingerdarm absorbiert zu werden, muss Fe^{3+} zu Fe^{2+} reduziert werden.

Eisenspezies können an Redoxreaktionen teilnehmen und schädliche ROS erzeugen. Schutz vor diesen Prozessen bieten Proteinliganden wie Transferrin, Lactoferrin und Ferritin, die Eisen in einer löslichen Form halten. Im Menschen sind 68 % des Eisens an Hämoglobin gebunden, 27 % an Gewebeferritin und 5 % an Myoglobin. 0,8 % sind mit Transferrin im Serum assoziiert.^[17c] Überschüssiges Eisen wird vorwiegend in der Leber angereichert, wo es an Ferritin bindet. Zellen speichern außerdem freies Eisen, das an intrazellulären Redoxreaktionen teilnimmt.^[105] Eisen wird über den Darm oder die Haut ausgeschieden.^[106]

Es gibt im menschlichen Körper keinen speziellen physiologischen Mechanismus für die Ausscheidung von überschüssigem Eisen, und es kann hoch toxisch sein. Die Langzeitaufnahme eisenhaltiger Nahrungsergänzungsmittel sowie manche Krankheiten können zu chronischer Eisenüberbelastung führen. Sobald die Bindungskapazität des Transfer-

rins erschöpft ist, reichert sich freies Eisen im Gewebe an und schädigt Leber, Bauchspeicheldrüse, Herz und andere Organe. Allerdings ist die Pathologie überschüssigen Eisens weit weniger gut untersucht als von Eisenmangel, daher wird Eisentoxizität oft übersehen. Zum Beispiel können mehrfache Bluttransfusionen eine Gefahr für Patienten bedeuten.^[105a,107] Zu den Symptomen einer Eisenvergiftung gehören Herzversagen, Zirrhose, Anämie und Arthritis.^[108]

Eisen kommt in der Luft als Schmutzstoff vor. Agglomeratpartikel aus Schweißrauch können sich in der Lunge ablagern, und Eisen, Chrom und Nickel gehören zu den häufigsten Metallen in diesen Partikeln. Langzeitexposition gegen Metallrauch kann zu erheblichen Lungenschäden führen.^[78] Bioverfügbares Eisen wird als aktiver Bestandteil von Kohlestaub vermutet und induziert oxidativen Stress in menschlichen Lungenepithelzellen.^[109] Fe₃O₄-Staub zeigte bei Ratten subchronische Toxizität beim Einatmen.^[110]

Die Anreicherung von überschüssigem Eisen in der Leber führt zum Anschwellen und Platzen von Mitochondrien.^[111] Mögliche Folgen von Eisenüberbelastung sind Leberzellnekrose und Leberkarzinome,^[107b] verursacht durch radikalische peroxidative Reaktionen.^[107b,108,112] Mitochondrien gelten als besonders anfällig gegen Eisen, und ihre Schädigung führt zu weiteren pathologischen Ausprägungen.^[112] Es wurde nachgewiesen, dass diätetisches Eisencarbonyl Peroxidation mitochondrieller Lipide in der Leber verursacht.^[113]

Kardiomyozyten reagieren sehr empfindlich auf freie Eisenspezies, die kongestive Kardiomyopathie und Störungen der Herzkammerfunktion verursachen können. Eisenüberschuss schädigt auch endokrine Organe wie Pankreas, Schilddrüse, Hoden und Eierstöcke. Neben anderen Symptomen von Eisenüberbelastung treten Arthropathie, Osteoporose, Muskelkrämpfe und Myalgie auf.^[107b] Ferner wurde über neurodegenerative Störungen aufgrund von Nekrose, Apoptose und Autophagie im Gehirn berichtet.^[108]

7.4. Gold

Da die physiologischen Funktionen von Gold, Platin, Palladium und Rhodium nicht eindeutig bekannt sind (mit der Ausnahme von Cisplatin und anderen platinbasierten Wirkstoffen) existieren nur relativ wenige Daten über die Transport- und Transformationswege dieser Metalle in höheren Organismen.

Gold wird durch den Verdauungstrakt oder die Haut nur dann leicht absorbiert, wenn es mit fettlöslichen Liganden komplexiert ist. Es scheint, dass das Einatmen von Gold den Atmungstrakt nicht beeinträchtigt.^[17c] Die meisten Vergiftungsfälle mit Gold sind das Ergebnis medizinischer Überdosierung. K[Au(CN)₂] wurde ursprünglich von Robert Koch zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt.^[10h] Gold ist ein Bestandteil moderner entzündungshemmender Wirkstoffe zur Behandlung von Gelenkrheumatismus, Morbus Crohn, Dickdarmentzündung, Bronchialasthma und anderen Erkrankungen sowie verschiedener Krebsarten.^[11a]

Gold kann in der Leber, dem Knochenmark, Knochen, Haut und Muskeln akkumulieren. Bei Überdosierung wurden Lungen- und Nierenschädigung nachgewiesen.^[11a,17c] Fünf-

jährige Behandlung von Gelenkrheumatismus mit Goldnatriumthioglucosid führte zur Akkumulation von Gold-Mikronadeln in den Lysosomen von Knochenmarkzellen, alveolären Makrophagen und Kupfer-Zellen. Goldablagerungen wurden auch in anderen Organen gefunden, etwa in Augen und Lymphknoten.^[11a]

Die häufigste Nebenwirkung bei Chrysotherapien ist Dermatitis.^[11a] Es wurde nachgewiesen, dass Gold(I)-Salze, die zur Behandlung von Gelenkrheumatismus eingesetzt werden, Immunallergisierung verursachen, und auch über Fälle von Kontaktallergien auf Juwelen und Zahnfüllungen wurde berichtet.^[100,114]

Gold-Nanopartikel zeigten subchronische Toxizität und Schädigung des Nierengewebes in Mäusen^[115] sowie subchronische Toxizität beim Einatmen in Ratten.^[116] Die chronische Verabreichung von 10 und 30 nm großen Gold-Nanopartikeln führte zu DNA-Schäden in der Großhirnrinde von Ratten.^[117]

Die genauen Wirkmechanismen von Gold sind ungeklärt, einige Hypothesen wurden aber aufgestellt. Zum Beispiel soll in Lysosomen von Makrophagen Au⁺ zu Au³⁺ oxidiert werden, das wiederum Lymphozytenproliferation aktivieren kann. In Phagozyten könnte ein Au⁺/Au³⁺-Redoxsystem wirksam sein, das ROS entfernt. Interessanterweise zeigten Gold(III)-Verbindungen eine höhere Aktivität gegen Cisplatin-resistente Zellen als analoge Palladium(II)- und Platin(II)-Spezies.^[10e] Einige Goldverbindungen modulieren die Expression von entzündungsfördernden Zytokinen.^[11a]

7.5. Palladium, Platin und Rhodium

Die Verwendung von Palladium, Platin und Rhodium in Fahrzeugkatalysatoren führt zu deren Eintrag in die Umwelt und bringt diese seltenen Elemente in Kontakt mit dem menschlichen Organismus.^[9f,g] Diese Metalle reichern sich in atmosphärischen Partikeln, Staub, Erdreich und Wasser an. Während die metallischen Formen von Palladium, Platin und Rhodium als biologisch inert gelten, sind einige Salze starke Allergene und Sensibilisatoren. In metallischer oder oxidischer Form freigesetzte Spezies können in der Umwelt, im Verdauungstrakt oder in zellulären Kompartimenten umgewandelt werden und schädliche lösliche Spezies erzeugen.^[49a,118] In früheren Studie wurde die Toxizität atmosphärischer Partikel vorwiegend mit der Partikelgröße in Verbindung gebracht, neuere Ergebnisse weisen aber darauf hin, dass die Zusammensetzung der entscheidende Faktor ist.^[118b]

Nahrungs- und Wasseraufnahme sind wohl die wichtigsten Expositionswege der Platinmetalle, das größere Gesundheitsrisiko besteht aber höchstwahrscheinlich beim Einatmen.^[118b] Es wird vermutet, dass die Metalle toxische und allergene Chloridkomplexe im Atmungstrakt bilden.^[25a] Platin, Palladium und Rhodium akkumulierten nach Aufnahme mit der Nahrung in Leber und Nieren sowie nach Inhalation in der Lunge, den Nieren und Knochen. Nach intravenöser Injektion akkumulierten Platin und Palladium außerdem in der Milz, der Lunge und Knochen sowie Rhodium in Muskeln und Knochen.^[17a] Die Hauptausscheidungswege sind über den Urin und Faeces.^[17a,46,91,119]

Palladium besitzt die höchste Bioverfügbarkeit der Platinmetalle.^[11b,e] Die Retention von Palladium im Körper hängt stark von der Art der Verabreichung ab. In Ratten resultierte die orale Verabreichung von PdCl₂ in einer vollständigen Ausscheidung nach drei Tagen, während intratracheale oder intravenöse Verabreichung zu verlängerter Retention im Körper führte. Die Absorption von Palladium im Verdauungstrakt ist gering. Obwohl die akute Toxizität von Palladiumverbindungen niedrig ist, können Nieren- und Lungenschäden entstehen.^[17a,46,91,119] Palladium ist außerdem allergen, zeigte spezifische Kreuzallergisierung mit Nickel und konnte die Haut durchdringen.^[100,114,118–120]

In Tierversuchen an Mäusen wurde eine langsame Zellaufnahme von Pd²⁺-Ionen sowie die Verteilung von Pd²⁺ in den Zellkern und die Mitochondrien beobachtet. Es wurde berichtet, dass Pd²⁺ das Fe²⁺ im aktiven Zentrum des Enzyms Prollylhydroxylase ersetzen kann.^[119a] Pd²⁺ inhibierte auch andere Enzyme wie Aldolase, Carbonsäure-Anhydrase, Succinsäure-Dehydrogenase, alkalische Phosphatase und Acetylcholinesterase. Ferner unterdrückte Palladium die Addition von Thymin an DNA in Leber, Milz und Hoden.^[91] PdCl₂ wechselwirkte mit DNA, hauptsächlich über nichtkovalente Bindungen, und löste Konformationsänderungen und DNA-Spaltung aus. Es wurde gezeigt, dass Palladiumverbindungen den Prostaglandin- und Interleukinspiegel erhöhen.^[11c] Behandlung mit Palladium führte zu perikardialen Ödemen bei Zebrafischembryos.^[11e]

Arbeiter in Fertigungs- und Recyclinganlagen für Fahrzeugkatalysatoren leiden an berufsbedingtem Asthma und Platinose, hervorgerufen durch Chloroplatinate.^[100] Das allergene Potential von Platinsalzen steigt offenbar mit der Zahl der Chloratome, während nichthalogenierte und neutrale Verbindungen als nicht allergen eingestuft werden.^[118a] Berufsbedingte Allergien auf Platin wurden beschrieben.^[91,114]

Platin ist ein essenzieller Bestandteil mehrerer chemotherapeutischer Wirkstoffe, unter anderem *cis*-Diammindichloroplatin(II) [*cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂; Cisplatin]. Diese Wirkstoffe sind Komplexe von Platin(II) mit zwei inerten und zwei labilen Liganden.^[10b,121] Der Wirkmechanismus von Cisplatin wurde im Detail untersucht: Nach Einschleusen in die Zelle durch Kationentransporter unterliegt Cisplatin einer Ligandensubstitution, bindet an verfügbare DNA (bevorzugt an Guaninreste in der großen Furche) und bildet Quervernetzungen. Der entstehende DNA-Schaden löst Zellzyklusarrestierung gefolgt von Apoptose aus.^[121] Offenbar verursachen nur Platinkomplexe einer bestimmten Geometrie profunde toxische Wirkungen. Für PtCl₂ wurde z. B. nur geringe Toxizität nachgewiesen, während PtCl₄ deutlich toxischer ist (Tabelle 2). Sowohl Cisplatin als auch PtCl₄ wiesen mutagene Aktivität auf.^[17a] Pt²⁺- und Pt⁴⁺-Verbindungen können die Produktion von ROS steigern und an verschiedene Proteine binden, um deren Aktivität zu beeinträchtigen. Pt⁴⁺ oxidiert schwefelhaltige Seitenketten von Aminosäuren.^[91]

Eine Behandlung mit platinbasierten Wirkstoffen erhöht den Platinspiegel in der Leber^[17a,46,91,119a] und ruft häufig Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität hervor.^[118a] Vierwöchige Verabreichung von Platinsalzen mittels einer Sonde führte zu DNA-Schäden und Veränderungen der Nieren bei Ratten.^[122] Vierwöchige intraperitoneale Injektion von Pla-

tin-Subnanopartikeln (< 1 nm) verursachte Nephrotoxizität bei Mäusen. Partikel von 8 nm hatten hingegen keine toxische Wirkung.^[62b] Interessanterweise bedingte die Verabreichung niedriger Dosen von PtCl₄ eine Schutzwirkung gegen höhere Dosierungen bei Ratten.^[47b]

Es existieren fast keine Daten zur chronischen Toxizität von Rhodiumverbindungen. Es wird vermutet, dass die Aufnahme von Rhodium durch den menschlichen Organismus gering ist. Beim Einatmen könnten Rhodiumverbindungen in den Atemwegen Rhodiumchloridkomplexe bilden. Lösliche Salze von Rhodium verursachten Augenreizung, und Rhodium(I)-acetylacetonat löste allergische Reaktionen bei Meerschweinchen aus.^[91] In mehreren Fällen berufsbedingter Exposition wurde eine allergene Wirkung von Rhodium beschrieben.^[123]

Rhodiumverbindungen, vor allem solche mit Rhodium(III), sind genotoxisch und mutagen in Bakterien.^[124] Rhodiumkomplexe, insbesondere solche mit Rhodium(I), Rhodium(II) und Rhodium(III), werden als potenzielle Tumorthapeutika untersucht.^[10e] Sie inhibieren die DNA-Synthese und beeinflussten die Immunantwort in Mäusen.^[125] Für mehrere Rhodiumkomplexe wurde gezeigt, dass sie DNA binden.^[126] Das potenzielle Tumorthapeutikum Rhodium(II)-citrat manifestierte keine subchronische Toxizität in Mäusen.^[127]

8. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammengefasst sollte die These toxischer Schwermetalle/harmloser Leichtmetalle kritisch beurteilt werden. Die essenziellen Spurenstoffe Nickel und Kupfer können genauso giftig sein (oder signifikant giftiger) wie die seit langem als toxisch eingestuften Platin-, Palladium- und Rhodiumspezies. Ein anderer wichtiger Aspekt ist, dass die Toxizität eines gegebenen Metalls nicht konstant ist und von dessen Bioverfügbarkeit, Löslichkeit, Partikelgröße, Art der koordinierten Liganden und dem Valenzzustand abhängt.

Bei der Beurteilung der toxischen Wirkung von Metallsalzen stoßen wir daher leicht auf inkonsistente Daten, deren genauere Betrachtung unserer gewohnten Sichtweise bezüglich harmloser und gefährlicher Substanzen widersprechen kann. Für die Entwicklung und Anwendung von Chemikalien benötigen wir nicht nur detailliertere toxikologische Messungen, wir müssen auch wissen, was diese toxischen Wirkungen hervorruft und wie sie von der Natur der Metallkomplexe und der Ligandenumgebung beeinflusst werden.

Mit Blick auf verfügbare Toxizitätsdaten sind leichte Metalle nicht immer vorteilhaft gegenüber schweren. Die Entwicklung von Übergangsmetallkatalysatoren mit leichten und schweren Metallen ist gleichermaßen wichtig, und bei der Einschätzung ihrer Toxizitäten sollte nicht auf gängige Annahmen vertraut werden. Für spezifisch interessierende Komplexe sollten eigene Messungen durchgeführt werden; die Art des Metalls, der Oxidationszustand und die Liganden sowie mögliche Expositionswege und Bioverfügbarkeiten sollten berücksichtigt werden. Im Moment reichen die verfügbaren Daten nicht aus, um einen allgemeinen Toxizitätsparameter bei der Entwicklung neuer Katalysator heranzie-

hen zu können. Ohne gezielte Bewertung der biologischen Aktivität sollten Spekulationen über die Giftigkeit/Ungiftigkeit einer Substanz nicht das zentrale Kriterium für die Entwicklung eines neuen katalytischen Systems sein.

Der niedrigere Preis von Eisen, Nickel und Kupfer ist sicher ein wichtiger Faktor im Hinblick auf die nachhaltige Entwicklung eines Katalysators. Allerdings ist die sorgfältige Beurteilung möglicher Umweltfolgen ebenfalls eine Schlüsselfrage, dementsprechend sollte stets der vollständige Lebenszyklus eines chemischen Prozesses berücksichtigt werden. Die Verwendung preiswerter Katalysatoren kann mit der Erzeugung toxischer Abfälle einhergehen und die insgesamt Kostenbilanz negativ beeinflussen.

Essenzielle Spurenelemente wie Nickel, Kupfer und Eisen werden normalerweise als weniger toxisch als Palladium, Platin und Gold eingeschätzt. Allerdings lösen sowohl Kupfer als auch Eisen Fenton-Reaktionen aus, die zur Bildung hochreaktiver Hydroxylradikale führen, die Proteine, Lipide und DNA in lebenden Zellen schädigen, während Nickelverbindungen bekannte Karzinogene sind. Das soll aber nicht heißen, dass wir Palladium, Platin, Rhodium und Gold als sicher erklären wollen, da diese Metalle erhebliche biologische Auswirkungen haben.

Die exakten molekularen Mechanismen, die den toxischen Wirkungen von Metallverbindungen zugrundeliegen, sind bislang nicht vollständig aufgeklärt. Die verfügbaren Daten erlauben es nicht, eine genaue Reihenfolge der relativen Toxizitäten von Metallverbindungen aufzustellen, wir können lediglich Abschätzungen treffen. In vielen Fällen geben die veröffentlichten Daten relativ abweichende Toxizitätswerte an, ohne den Ursprung der Abweichungen zu diskutieren. Oft fehlen bei Messungen der biologischen Aktivität eindeutige Angaben zu den Konzentrationen und der Zusammensetzung der in der Studie verwendeten Metallsalze, was den direkten Vergleich der Toxizitätswerte aus unterschiedlichen Veröffentlichungen erschwert. Verfügbare Literaturdaten über Metallspezies sind oft recht vage und widersprüchlich. Es ist offensichtlich, dass genauere und detailliertere Studien nötig sind, um die Umweltfolgen und biologischen Auswirkungen von Metallverbindungen aufzudecken.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die Russian Science Foundation (RSF Grant 14-50-00126) gefördert.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150–12162
Angew. Chem. **2016**, *128*, 12334–12347

- [1] a) A. R. Muci, S. L. Buchwald in *Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, Berlin, Heidelberg, **2002**, S. 131–209; b) J. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**; c) *Hydrofunctionalization* (Hrsg.: V. P. Ananikov, M. Tanaka), Springer, Berlin, **2013**; d) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; e) *Olefin Metathesis: Theory and Practice* (Hrsg.: K. Grela), Wiley, Hoboken, **2014**; f) *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation* (Hrsg.: Z.-J. Shi), Wiley, Hoboken, **2015**; g) J. M. Thomas, W. J. Thomas, *Principles and Practice of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [2] a) P. Sehnaal, R. J. Taylor, I. J. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824–889; b) A. Molnár, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251–2320; c) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946; d) D. C. Powers, T. Ritter, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 840–850; e) M. García-Melchor, A. A. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626–2634; f) X. F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1–35; g) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826; h) D. G. Musaev, T. M. Figg, A. L. Kaledin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5009–5031; i) T. Sperger, I. A. Sanhueza, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532–9586.
- [3] a) W. Yu, M. D. Porosoff, J. G. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5780–5817; b) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925–938; c) N. Kakati, J. Maiti, S. H. Lee, S. H. Jee, B. Viswanathan, Y. S. Yoon, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12397–12429; d) Y. Nie, L. Li, Z. Wei, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2168–2201.
- [4] a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; b) M. Stratakis, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4469–4506; c) C. M. Friend, A. S. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 729–730; d) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902–912; e) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072; f) A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Aldrichim. Acta* **2010**, *43*, 37–46.
- [5] a) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633–644; b) J. Klosin, C. R. Landis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251–1259; c) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013–1025; d) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825; e) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; f) P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728–754; g) B. Ye, N. Cramer, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1308–1318.
- [6] a) A. Correa, O. G. Mancheno, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108–1117; b) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500–1511; c) C. L. Sun, B. J. Li, Z. J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314; d) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299–309; e) J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436; f) I. T. Trots, T. Zimmermann, F. Schüth, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1761–1782; g) V. P. Ananikov, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964–1971; h) I. Bauer, H. J. Knolker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387; i) R. B. Bedford, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1485–1493; j) P. J. Chirik, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1687–1695; k) M. Henrion, V. Ritleng, M. J. Chetcuti, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1283–1302; l) E. P. Jackson, H. A. Malik, G. J. Sormunen, R. D. Baxter, P. Liu, H. Wang, A. R. Shareef, J. Montgomery, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1736–1745; m) T. Kurahashi, S. Matsubara, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1703–1716; n) A. P. Prakasham, P. Ghosh, *Inorg. Chim. Acta* **2015**, *431*, 61–100; o) E. A. Standley, S. Z. Tasker, K. L. Jensen, T. F. Jamison, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1503–1514; p) M. Tobisu, N. Chatani, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717–1726; q) V. Ritleng, M. Henrion, M. J. Chetcuti, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 890–906.
- [7] a) S. Reymond, J. Cossy, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359–5406; b) J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Organometallics* **2012**, *31*, 7753–7808; d) S. E. Allen, R. R. Walvoord, R. Padilla-Salinas, M. C. Kozlowski, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234–6458; e) C. Sambigao, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550; f) D. J. Stacchiola, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2151–2158.
- [8] J. H. Duffus, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 793–807.

- [9] a) K. Boch, M. Schuster, G. Risse, M. Schwarzer, *Anal. Chim. Acta* **2002**, 459, 257–265; b) P. Smichowski, D. Gómez, C. Frazzoli, S. Caroli, *Appl. Spectrosc. Rev.* **2007**, 43, 23–49; c) M. Balcerzak, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2011**, 41, 214–235; d) S. Uibel, M. Takemura, D. Mueller, D. Quarcoo, D. Klingelhofer, D. A. Groneberg, *J. Occup. Med. Toxicol.* **2012**, 7, 13; e) F. Zereini, H. Alsenz, C. L. Wiseman, W. Püttmann, E. Reimer, R. Schleyer, E. Bieber, M. Wallasch, *Sci. Total Environ.* **2012**, 416, 261–268; f) A. S. Kashin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11117–11125; g) L. V. Romashov, G. D. Rukhovich, V. P. Ananikov, *RSC Adv.* **2015**, 5, 107333–107339.
- [10] a) D. G. Barceloux, *Clin. Toxicol.* **1999**, 37, 217–230; b) D. G. Barceloux, *Clin. Toxicol.* **1999**, 37, 239–258; c) E. Denkhaus, K. Salnikow, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, 42, 35–56; d) A. R. Oller, *Environ. Health Perspect. Suppl.* **2002**, 110, 841–844; e) B. Desoize, *Anticancer Res.* **2004**, 24, 1529–1544; f) R. K. Sharma, M. Agrawal, *J. Environ. Biol.* **2005**, 26, 301–313; g) G. Cairo, F. Bernuzzi, S. Recalcatti, *Genes Nutr.* **2006**, 1, 25–39; h) D. Chen, V. Milacic, M. Frezza, Q. P. Dou, *Curr. Pharm. Des.* **2009**, 15, 777–791.
- [11] a) R. Eisler, *Inflammation Res.* **2003**, 52, 487–501; b) S. Zimmermann, J. Messerschmidt, A. von Bohlen, B. Sures, *Environ. Res.* **2005**, 98, 203–209; c) C. Melber, I. Mangelsdorf in *Palladium Emissions in the Environment* (Hrsg.: F. Zereini, F. Alt), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, S. 575–596; d) P. Dolara, *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2014**, 65, 911–924; e) M. Chen, S. Chen, M. Du, S. Tang, W. Wang, H. Yang, Q. Chen, J. Chen, *Aquat. Toxicol.* **2015**, 159, 208–216.
- [12] a) D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7852–7872; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8062–8083; b) A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2308–2322; c) N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609–679; d) I. Pryjomska-Ray, A. Gniewek, A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski, W. Tylus, *Top. Catal.* **2006**, 40, 173–184; e) A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1281–1293; f) A. Balanta, C. Godard, C. Claver, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4973–4985; g) S. K. Beaumont, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2012**, 87, 595–600; h) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1536–1554; i) C. Deraedt, D. Astruc, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 494–503.
- [13] S. Hübner, J. G. de Vries, V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3–25.
- [14] C. A. Flemming, J. T. Trevors, *Water Air Soil Pollut.* **1989**, 44, 143–158.
- [15] *Iron Catalysis: Fundamentals and Applications* (Hrsg.: B. Plietker), Springer, Berlin, Heidelberg, **2011**.
- [16] a) C. M. Flynn, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 31–41; b) S. Musić, S. Krehula, S. Popović, Ž. Skoko, *Mater. Lett.* **2003**, 57, 1096–1102.
- [17] a) T. Gebel in *Anthropogenic Platinum-Group Element Emissions* (Hrsg.: F. Zereini, F. Alt), Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, S. 245–255; b) R. A. Yokel, S. M. Lasley, D. C. Dorman, *J. Toxicol. Environ. Health Part B* **2006**, 9, 63–85; c) *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry* (Hrsg.: H. G. Seiler, A. Sigel, H. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1994**.
- [18] D. Beyersmann, A. Hartwig, *Arch. Toxicol.* **2008**, 82, 493–512.
- [19] „EnvironmentalChemistry“. <http://environmentalchemistry.com/yogi/periodic/> (Februar 2016).
- [20] „U. S. Geological Survey“. <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/> (Februar 2016).
- [21] P. Patnaik, *Handbook of Inorganic Chemicals*, McGraw-Hill, New York, **2002**.
- [22] M. Gregory, J. Matthey, *Technol. Rev.* **2014**, 58, 212–216.
- [23] *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry* (Hrsg.: G. Brauer), Academic Press, London, **1963**.
- [24] D. L. Perry, *Handbook of Inorganic Compounds*, CRC, Boca Raton, **2011**.
- [25] a) C. Colombo, A. J. Monhemius, J. A. Plant, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2008**, 71, 722–730; b) A. R. Oller, D. Cappellini, R. G. Henderson, H. K. Bates, *J. Environ. Monit.* **2009**, 11, 823–829; c) A. Semisch, J. Ohle, B. Witt, A. Hartwig, *Part. Fibre Toxicol.* **2014**, 11, 10.
- [26] J. E. Goodman, R. L. Prueitt, S. Thakali, A. R. Oller, *Crit. Rev. Toxicol.* **2011**, 41, 142–174.
- [27] J. E. Goodman, R. L. Prueitt, D. G. Dodge, S. Thakali, *Crit. Rev. Toxicol.* **2009**, 39, 365–417.
- [28] „Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents“ in *OECD guideline for the testing of chemicals* **2008**.
- [29] a) „Acute eye irritation/corrosion“ in *OECD guideline for the testing of chemicals*, **2012**; b) „In vitro skin irritation: reconstructed human epidermis test method“ in *OECD guideline for the testing of chemicals*, **2013**.
- [30] a) „Extended one-generation reproductive toxicity study“ in *OECD guideline for the testing of chemicals*, **2012**; b) „Carcinogenicity studies“ in *OECD guideline for the testing of chemicals*, **2009**.
- [31] R. Scherliess, *Int. J. Pharm.* **2011**, 411, 98–105.
- [32] „Daphnia sp., acute immobilization test and reproduction test“ in *OECD guideline for the testing of chemicals*, **1984**.
- [33] „Sigma–Aldrich“. Available from <https://www.sigmaaldrich.com> (accessed April 2016).
- [34] WHO: Numerical list of EHCs. http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/ (April 2016).
- [35] G. K. Schweitzer, L. L. Pesterfield, *The Aqueous Chemistry of the Elements*, Oxford University Press, New York, **2010**.
- [36] J. O. Hoppe, G. M. Marcelli, M. L. Tainter, *Am. J. Med. Sci.* **1955**, 230, 558–571.
- [37] K. S. Egorova, V. P. Ananikov, *ChemSusChem* **2014**, 7, 336–360.
- [38] a) E. L. McConnell, A. W. Basit, S. Murdan, *J. Pharm. Pharmacol.* **2008**, 60, 63–70; b) D. E. Beasley, A. M. Koltz, J. E. Lambert, N. Fier, R. R. Dunn, *PLoS One* **2015**, 10, e0134116.
- [39] R. G. Henderson, J. Durando, A. R. Oller, D. J. Merkel, P. A. Marone, H. K. Bates, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2012**, 62, 425–432.
- [40] E. Horak, F. W. Sunderman, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1975**, 32, 316–329.
- [41] L. P. Ridgway, D. A. Karnofsky, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1952**, 55, 203–215.
- [42] K. E. Biesinger, G. M. Christensen, *J. Fish. Res. Board Can.* **1972**, 29, 1691–1700.
- [43] A. Yamamoto, R. Honma, M. Sumita, *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, 39, 331–340.
- [44] P. L. Williams, D. B. Dusenbery, *Toxicol. Ind. Health* **1988**, 4, 469–478.
- [45] T. G. Rossman, J. T. Zelikoff, S. Agarwal, T. J. Kneip, *Toxicol. Environ. Chem.* **1987**, 14, 251–262.
- [46] W. Moore, D. Hysell, L. Hall, K. Campbell, J. Stara, *Environ. Health Perspect.* **1975**, 10, 63–71.
- [47] a) D. J. Holbrook, M. E. Washington, H. B. Leake, P. E. Brubaker, *Environ. Health Perspect.* **1975**, 10, 95–101; b) D. J. Holbrook, M. E. Washington, H. B. Leake, P. E. Brubaker, *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **1976**, 1, 1067–1079.
- [48] Hazardous Substances Data Bank (HSDB). <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm> (April 2016).
- [49] a) S. Wagner, A. Gondikas, E. Neubauer, T. Hofmann, F. von der Kammer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12398–12419; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 12604–12626; b) A. Seabra, N. Durán, *Metals* **2015**, 5, 934–975; c) V. K. Sharma, J. Filip, R. Zboril, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8410–8423.
- [50] A. Muñoz, M. Costa, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2012**, 260, 1–16.
- [51] R. M. Cabral, P. V. Baptista, *Expert Rev. Mol. Diagn.* **2014**, 14, 1041–1052.

- [52] a) G. Schmid, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1909–1930; b) I. Fratoddi, I. Venditti, C. Cametti, M. V. Russo, *Nano Res.* **2015**, 8, 1771–1799.
- [53] M. Tsoli, H. Kuhn, W. Brandau, H. Esche, G. Schmid, *Small* **2005**, 1, 841–844.
- [54] K. Peynshaert, B. B. Manshian, F. Joris, K. Braeckmans, S. C. De Smedt, J. Demeester, S. J. Soenen, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7581–7609.
- [55] a) M. Mahmoudi, H. Hofmann, B. Rothen-Rutishauser, A. Petri-Fink, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2323–2338; b) G. Liu, J. Gao, H. Ai, X. Chen, *Small* **2013**, 9, 1533–1545.
- [56] S. M. Dizaj, F. Lotfipour, M. Barzegar-Jalali, M. H. Zarrintan, K. Adibkia, *Mater. Sci. Eng. C* **2014**, 44, 278–284.
- [57] Y. Zhao, C. Ye, W. Liu, R. Chen, X. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8127–8131; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8265–8269.
- [58] M. Horie, H. Kato, S. Endoh, K. Fujita, K. Nishio, L. K. Komaba, H. Fukui, A. Nakamura, A. Miyauchi, T. Nakazato, S. Kinugasa, Y. Yoshida, Y. Hagihara, Y. Morimoto, H. Iwahashi, *Metallomics* **2011**, 3, 1244–1252.
- [59] P. Konieczny, A. G. Goralczyk, R. Szmyd, L. Skalniak, J. Koziel, F. L. Filon, M. Crosera, A. Cierniak, E. K. Zuba-Surma, J. Borowczyk, E. Laczna, J. Drukala, E. Pyza, D. Semik, O. Woznicka, A. Klein, J. Jura, *Int. J. Nanomed.* **2013**, 8, 3963–3975.
- [60] J. Pelka, H. Gehrke, M. Esselen, M. Turk, M. Crone, S. Brase, T. Muller, H. Blank, W. Send, V. Zibat, P. Brenner, R. Schneider, D. Gerthsen, D. Marko, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, 22, 649–659.
- [61] R. Musacco-Sebio, N. Ferrarotti, C. Saporito-Magriñá, J. Semprine, J. Fuda, H. Torti, A. Boveris, M. G. Repetto, *Metallomics* **2014**, 6, 1410–1416.
- [62] a) Y. Yamagishi, A. Watari, Y. Hayata, X. Li, M. Kondoh, Y. Tsutsumi, K. Yagi, *Pharmazie* **2013**, 68, 178–182; b) Y. Yamagishi, A. Watari, Y. Hayata, X. Li, M. Kondoh, Y. Yoshioka, Y. Tsutsumi, K. Yagi, *Nanoscale Res. Lett.* **2013**, 8, 395.
- [63] Z. Chen, H. Meng, G. Xing, C. Chen, Y. Zhao, G. Jia, T. Wang, H. Yuan, C. Ye, F. Zhao, Z. Chai, C. Zhu, X. Fang, B. Ma, L. Wan, *Toxicol. Lett.* **2006**, 163, 109–120.
- [64] M. J. Amorim, J. J. Scott-Fordsmand, *Environ. Pollut.* **2012**, 164, 164–168.
- [65] R. J. Griffitt, J. Luo, J. Gao, J. C. Bonzongo, D. S. Barber, *Environ. Toxicol. Chem.* **2008**, 27, 1972–1978.
- [66] P. Rajasekharreddy, P. U. Rani, *J. Cluster Sci.* **2014**, 25, 1377–1388.
- [67] A. Dumas, P. Couvreur, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2153–2157.
- [68] C. Petrarca, E. Clemente, L. Di Giampaolo, R. Mariani-Costantini, K. Leopold, R. Schindl, L. V. Lotti, R. Mangifesta, E. Sabbioni, Q. Niu, G. Bernardini, M. Di Gioacchino, *J. Immunol. Res.* **2014**, 295092.
- [69] a) R. Magaye, J. Zhao, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2012**, 34, 644–650; b) L. Capasso, M. Camatini, M. Gualtieri, *Toxicol. Lett.* **2014**, 226, 28–34; c) W. X. Duan, M. D. He, L. Mao, F. H. Qian, Y. M. Li, H. F. Pi, C. Liu, C. H. Chen, Y. H. Lu, Z. W. Cao, L. Zhang, Z. P. Yu, Z. Zhou, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2015**, 286, 80–91.
- [70] a) M. Horie, K. Nishio, K. Fujita, H. Kato, A. Nakamura, S. Kinugasa, S. Endoh, A. Miyauchi, K. Yamamoto, H. Murayama, E. Niki, H. Iwahashi, Y. Yoshida, J. Nakanishi, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, 22, 1415–1426; b) M. Horie, H. Fukui, K. Nishio, S. Endoh, H. Kato, K. Fujita, A. Miyauchi, A. Nakamura, M. Shichiri, N. Ishida, S. Kinugasa, Y. Morimoto, E. Niki, Y. Yoshida, H. Iwahashi, *J. Occup. Health* **2011**, 53, 64–74.
- [71] E. Forti, S. Salovaara, Y. Cetin, A. Bulgheroni, R. Tessadri, P. Jennings, W. Pfaller, P. Prieto, *Toxicol. In Vitro* **2011**, 25, 454–461.
- [72] K. K. Das, S. N. Das, S. A. Dhundasi, *Indian J. Med. Res.* **2008**, 128, 412–425.
- [73] *DFG, MAK and BAT Values 2015: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace*, Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [74] K. De Brouwere, J. Buekers, C. Cornelis, C. E. Schlegel, A. R. Oller, *Sci. Total Environ.* **2012**, 419, 25–36.
- [75] D. Schaumlöffel, *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2012**, 26, 1–6.
- [76] M. Cempel, G. Nickel, *Pol. J. Environ. Stud.* **2006**, 15, 375–382.
- [77] J. I. Phillips, F. Y. Green, J. C. Davies, J. Murray, *Am. J. Ind. Med.* **2010**, 53, 763–767.
- [78] J. M. Antonini, J. R. Roberts, D. Schwegler-Berry, R. R. Mercer, *Ann. Occup. Hyg.* **2013**, 57, 1167–1179.
- [79] B. Åkesson, S. Skerfving, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **1985**, 56, 111–117.
- [80] V. P. Chashschin, G. P. Artunina, T. Norseth, *Sci. Total Environ.* **1994**, 148, 287–291.
- [81] a) A. Duda-Chodak, U. Błaszczak, *J. Elementol.* **2008**, 13, 685–696; b) M. Saito, R. Arakaki, A. Yamada, T. Tsunematsu, Y. Kudo, N. Ishimaru, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, 202.
- [82] W. S. Journeay, R. H. Goldman, *Am. J. Ind. Med.* **2014**, 57, 1073–1076.
- [83] A. Ambrose, P. Larson, J. Borzelleca, G. Hennigar, Jr., *J. Food Sci. Technol.* **1976**, 13, 181–187.
- [84] J. Jia, J. Chen, *Environ. Toxicol.* **2008**, 23, 401–406.
- [85] Z. Forgacs, P. Massányi, N. Lukac, Z. Somosy, *J. Environ. Sci. Health Part A* **2012**, 47, 1249–1260.
- [86] S. Saini, N. Nair, M. R. Saini, *BioMed Res. Int.* **2013**, 701439.
- [87] L. Kong, M. Tang, T. Zhang, D. Wang, K. Hu, W. Lu, C. Wei, G. Liang, Y. Pu, *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 15, 21253–21269.
- [88] a) W. S. Cho, R. Duffin, C. A. Poland, S. E. Howie, W. MacNee, M. Bradley, I. L. Megson, K. Donaldson, *Environ. Health Perspect.* **2010**, 118, 1699–1706; b) W. S. Cho, R. Duffin, M. Bradley, I. L. Megson, W. Macnee, S. E. Howie, K. Donaldson, *Eur. Respir. J.* **2012**, 39, 546–557.
- [89] a) P. A. Gillespie, G. S. Kang, A. Elder, R. Gelein, L. Chen, A. L. Moreira, J. Koberstein, K. M. Tchou-Wong, T. Gordon, L. C. Chen, *Nanotoxicology* **2010**, 4, 106–119; b) G. S. Kang, P. A. Gillespie, A. Gunnison, A. L. Moreira, K. M. Tchou-Wong, L. C. Chen, *Environ. Health Perspect.* **2011**, 119, 176–181.
- [90] H. A. Clancy, H. Sun, L. Passantino, T. Kluz, A. Munoz, J. Zavadil, M. Costa, *Metallomics* **2012**, 4, 784–793.
- [91] S. Czerczak, J. P. Gromiec, A. Pałaszewska-Tkacz, A. Świdwińska-Gajewska in *Patty's Toxicology* (Hrsg.: E. Bingham, B. Cöhrsen), Wiley, New York, **2012**, S. 653–768.
- [92] Y. Chervona, A. Arita, M. Costa, *Metallomics* **2012**, 4, 619–627.
- [93] I. F. Scheiber, J. F. Mercer, R. Dringen, *Prog. Neurobiol.* **2014**, 116, 33–57.
- [94] P. G. Georgopoulos, A. Roy, M. J. Yonone-Lioy, R. E. Opiekun, P. J. Lioy, *J. Toxicol. Environ. Health Part B* **2001**, 4, 341–394.
- [95] L. Gaetke, C. K. Chow, *Toxicology* **2003**, 189, 147–163.
- [96] B. Lönnerdal, *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, 88, 846s–850s.
- [97] a) T. Müller, H. Feichtinger, H. Berger, W. Müller, *Lancet* **1996**, 347, 877–880; b) A. Pandit, S. Bhawe, *Am. J. Clin. Nutr.* **1996**, 63, 830S–835S.
- [98] S. K. Das, K. Ray, *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2006**, 2, 482–493.
- [99] C. M. Galhardi, Y. S. Diniz, L. A. Faine, H. G. Rodrigues, R. C. Burneiko, B. O. Ribas, E. L. Novelli, *Food Chem. Toxicol.* **2004**, 42, 2053–2060.
- [100] D. M. Templeton, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1255–1268.
- [101] A. Donoso, P. Cruces, J. Camacho, J. C. Rios, E. Paris, J. J. Mieres, *Clin. Toxicol.* **2007**, 45, 714–716.
- [102] C. Hureau, P. Faller, *Biochimie* **2009**, 91, 1212–1217.
- [103] a) N. Arnal, O. Castillo, M. J. de Alaniz, C. A. Marra, *Int. J. Alzheimer's Dis.* **2013**, 2013, 645379; b) A. Pal, R. Prasad, *Biometals* **2015**, 28, 1–9.
- [104] M. Valko, K. Jomova, C. J. Rhodes, K. Kuca, K. Musilek, *Arch. Toxicol.* **2016**, 90, 1–37.

- [105] a) Y. Kohgo, K. Ikuta, T. Ohtake, Y. Torimoto, J. Kato, *Int. J. Hematol.* **2008**, 88, 7–15; b) T. D. Coates, *Free Radical Biol. Med.* **2014**, 72, 23–40.
- [106] P. Brissot, Y. Deugnier, D. Guyader, G. Zanninelli, O. Loréal, R. Moirand, G. Lescoat in *Progress in iron research* (Hrsg.: C. Herskho, A. M. Konijn, P. Aisen), Springer, New York, **1994**, S. 277–283.
- [107] a) C. W. Siah, J. Ombiga, L. A. Adams, D. Trinder, J. K. Olynyk, *Clin. Biochem. Rev.* **2006**, 27, 5–16; b) A. Shander, M. D. Cappellini, L. T. Goodnough, *Vox Sang.* **2009**, 97, 185–197.
- [108] S. Chatterjee, S. Sarkar, S. Bhattacharya, *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, 27, 1887–1900.
- [109] Q. Zhang, J. Dai, A. Ali, L. Chen, X. Huang, *Free Radical Res.* **2009**, 36, 285–294.
- [110] J. Pauluhn, *J. Appl. Toxicol.* **2012**, 32, 488–504.
- [111] K. Thakerngpol, S. Fucharoen, P. Boonyaphipat, K. Srisook, S. Sahaphong, V. Vathanophas, T. Stitnimankarn, *Biometals* **1996**, 9, 177–183.
- [112] J. W. Eaton, M. Qian, *Free Radical Biol. Med.* **2002**, 32, 833–840.
- [113] R. S. Britton, G. A. Ramm, J. Olynyk, R. Singh, R. O'Neill, B. R. Bacon in *Progress in iron research* (Hrsg.: C. Herskho, A. M. Konijn, P. Aisen), **1994**, S. 239–253.
- [114] K. L. Watsky, *Contact Dermatitis* **2007**, 57, 382–383.
- [115] M. Ajdary, M. Z. Ghahnavieh, N. Naghsh, *Adv. Biomed. Res.* **2015**, 4, 67.
- [116] J. H. Sung, J. H. Ji, J. D. Park, M. Y. Song, K. S. Song, H. R. Ryu, J. U. Yoon, K. S. Jeon, J. Jeong, B. S. Han, Y. H. Chung, H. K. Chang, J. H. Lee, D. W. Kim, B. J. Kelman, I. J. Yu, *Part. Fibre Toxicol.* **2011**, 8, 16.
- [117] E. Cardoso, G. T. Rezin, E. T. Zanoni, F. de Souza Notoya, D. D. Leffa, A. P. Damiani, F. Daumann, J. C. Rodriguez, R. Benavides, L. da Silva, V. M. Andrade, M. M. da Silva Paula, *Mutat. Res.* **2014**, 766–767, 25–30.
- [118] a) K. Ravindra, L. Bencs, R. Van Grieken, *Sci. Total Environ.* **2004**, 318, 1–43; b) C. L. Wiseman, F. Zereini, *Sci. Total Environ.* **2009**, 407, 2493–2500.
- [119] a) J. C. Wataha, C. T. Hanks, *J. Oral Rehabil.* **1996**, 23, 309–320; b) I. Iavicoli, B. Bocca, L. Fontana, S. Caimi, F. Petrucci, A. Bergamaschi, A. Alimonti, *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **2008**, 72, 88–93.
- [120] a) F. de Fine Olivarius, T. Menné, *Contact Dermatitis* **1992**, 27, 71–73; b) F. L. Filon, M. Crosera, M. Mauro, E. Baracchini, M. Bovenzi, T. Montini, P. Fornasiero, G. Adami, *Environ. Pollut.* **2016**, 214, 497–503.
- [121] T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **2015**, 373, 20140185.
- [122] Z. E. Gagnon, C. Newkirk, S. Hicks, *J. Environ. Sci. Health Part A* **2006**, 41, 397–414.
- [123] a) P. G. Bedello, M. Goitre, G. Roncarolo, S. Bundino, D. Cane, *Contact Dermatitis* **1987**, 17, 111–112; b) J. De La Cuadra, M. Grau-Massanés, *Contact Dermatitis* **1991**, 25, 182–184; c) L. Stingeni, L. Brunelli, P. Lisi, *Contact Dermatitis* **2004**, 51, 316–317; d) A. Goossens, N. Cattaert, B. Nemery, L. Boey, E. De Graef, *Contact Dermatitis* **2011**, 64, 158–161.
- [124] G. Warren, E. Abbott, P. Schultz, K. Bennett, S. Rogers, *Mutat. Res.* **1981**, 88, 165–173.
- [125] N. Katsaros, A. Anagnostopoulou, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, 42, 297–308.
- [126] A. M. Angeles-Boza, P. M. Bradley, P. K. Fu, S. E. Wicke, J. Bacsa, K. R. Dunbar, C. Turro, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 8510–8519.
- [127] M. L. B. Carneiro, C. A. P. Lopes, A. L. Miranda-Vilela, G. A. Joanitti, I. C. R. da Silva, M. R. Mortari, A. R. de Souza, S. N. Bão, *Toxicol. Rep.* **2015**, 2, 1086–1100.

Eingegangen am 19. April 2016
Online veröffentlicht am 17. August 2016