# A kémia újabb eredményei



Az alumínium(III) kölcsönhatása biomolekulákkal

Török Béla és Molnár Árpád Kémiai átalakulások mikrohullámú és szonokémiai aktiválással

Akadémiai Kiadó · Budapest



### A KÉMIA ÚJABB EREDMÉNYEI

# A KÉMIA ÚJABB EREDMÉNYEI

82. kötet

Szerkeszti CSÁKVÁRI BÉLA

A szerkesztőbizottság tagjai

BLICKLE TIBOR, BURGER KÁLMÁN, GÖRÖG SÁNDOR, HARGITTAI ISTVÁN, HOLLÓ JÁNOS, PUNGOR ERNŐ, SZÁNTAY CSABA, TÜDŐS FERENC, VÉRTES ATTILA



AKADÉMIAI KIADÓ • BUDAPEST

/160690

# A KÉMIA ÚJABB EREDMÉNYEI 82

09286





AKADÉMIAI KIADÓ • BUDAPEST

Megjelent a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával

012681

NIDOWARYOS AKADEMIA ARATUTANA



Kiadja az Akadémiai Kiadó 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19–35.

© Kiss Tamás, Török Béla, és Molnár Árpád 1997

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános előadás, a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket illetően is.

Printed in Hungary

M. TUD. AKADÉMIA KÖNYYTÁRA Könyvleltár 5.5.95./19.9.7. sz.

# TARTALOMJEGYZÉK

Kiss Tamás: Az alumínium(III) kölcsönhatása biomolekulákkal:	
bioszervetlen kémiai és biológiai vonatkozások	7
Török Béla és Molnár Árpád: Kémiai átalakulások mikrohullámú és	
szonokémiai aktiválással	9



# AZ ALUMÍNIUM(III) KÖLCSÖNHATÁSA BIOMOLEKULÁKKAL: BIOSZERVETLEN KÉMIAI ÉS BIOLÓGIAI VONATKOZÁSOK

**KISS TAMÁS** 

AZ ALUMÍNIUM(III) KÖLCSŐNHATÁSA BIOMOLEKULÁKKAL: BIOSZERVETLEN KÉMIAI ÉS BIOLÓGIAI VONATKOZÁSOK

RISS TAMAS

### TARTALOM

1.	Bevezetés
2.	Alapvető módszerek
2.1.	Analitikai módszerek 1
2.2.	Speciációs módszerek
3.	Az Al(III) koordinációs kémiája biomolekulákkal, vizes oldatban 24
3.1.	Szervetlen ligandumok
3.2.	Karbonsavak
3.3.	Hidroxikarbonsavak
3.4.	Aminosavak, peptidek, fehérjék
3.5.	Szerves foszfátok és foszfonátok
3.6.	Nukleotidok
3.7.	Szalicilátok és katecholátok
3.8.	Hidroxamátok
3.9.	Piron- és piridinon-származékok
3.10.	Porfirinek
4.	Vegyes ligandumú komplexek
5.	Az alumínium felvétele és metabolizmusa
6.	Az alumínium toxikus hatásai
7.	Az alumínium speciációja és kísérleti toxikológiája
8.	Az alumínium és a gyógyszerek
9.	Következtetések
10.	Irodalom

TARTALOM

# RÖVIDÍTÉSEK

2,3-dpg	2,3-difoszfo-glicerin
AAS	atomabszorpciós spektrometria
acac	acetil-aceton
ADP	adenozin-5'-difoszfát
AMP	adenozin-5'-monofoszfát
ATP	adenozin-5'-trifoszfát
cdta	ciklohexán-diamino-tetraecetsav
Cit	citromsav
CMP	citidin-5'-monofoszfát
DFO	dezferrioxamin B
dopa	3,4-dihidroxi-fenil-alanin
dtpa	dietilen-triamino-pentaecetsav
edta	etilen-diamino-tetraecetsav
EPXMA	elektronszonda röntgen-mikroanalízis
EtP	etil-foszfonát
GDP	guanozin-5'-difoszfát
GMP	guanozin-5'-monofoszfát
GTP	guanozin-5'-trifoszfát
I(1,2,6)P3	D-mio-inozit-1,2,6-trifoszfát
I(1,4,5)P3	D-mio-inozit-1,4,5-trifoszfát
ICP AES	induktív csatolású plazma-emissziós spektrometria
ida	imino-diecetsav
ima	izomaltol
ka	kojisav
lakt	tejsav
LFER	lineáris szabadenergia összefüggés
LMMS	lézer mikroszonda tömegspektrometria
ma	maltol, 2-hidroxi-piron

MeP	metil-foszfonát		
NAA	netronaktivációs analízis		
NDP	nukleozid-5'-foszfát		
NPhP	4-nitro-fenil-foszfát		
nta	nitrilo-triecetsav		
pdta	propan-diamino-tetraecetsav		
PhP	fenil-foszfát		
PIXE	proton indukált röntgenemissziós spektrometria		
RibMP	ribóz-5'-monofoszfát		
taci	1,3,5-triamino-1,3,5-tri-dezoxi-cisz-inozit		
tdci	1,3,5-tri-dezoxi-1,3,5-trisz(dimetilamino)-cisz-inozit		
tiron	3,5-diszulfo-pirokatechin		
TMP	timidin-5'-monofoszfát		
UMP	uridin-5'-monofoszfát		

### 1. BEVEZETÉS

Az alumínium a leggyakoribb fém és a harmadik leggyakoribb elem a Földön az oxigén és a szilícium után. A szilárd földkéregben a talajba és ásványokba zárva fordul elő, oxidok és még gyakrabban alumíniumszilikátok formájában. Ellentétben a földkéregbeli nagy gyakoriságával, az óceánokban csak 1 µg/l koncentrációban fordul elő, ásványainak igen kicsiny oldhatósága miatt. A természetes vizek jelentéktelen mennyiségű alumíniumot tartalmaznak, kivéve egyes vulkánikus vizeket és timsó-forrásokat. Ha az alumínium elsődleges ásványaiból "kiszabadul", nagyon gyakran másodlagos ásványa az Al(OH)<sub>3</sub> formájában újra kicsapódik. Ennélfogva hozzáférhetősége a biológiai rendszerek számára normális körülmények között nagyon korlátozott. A savas esők azonban jelentősen megnövelhetik e fém mobilitását [1], és így a természetes vizek és a talaj oldott Al(III)-tartalmát, elsősorban különböző oldható szervetlen és szerves komplexeik képződése révén.

Az alumínium fitotoxicitása már a század elején jól ismert volt. Gondosan kimunkált intézkedésekkel, így a talaj meszezésével és alumínium-toleráns fajták meghonosításával csökkentették az alumínium toxikus hatását. Amíg egyes növényfajták igen érzékenyek az alumíniumra, addig mások nagy alumíniumtartalmú talajokban is megélnek. A tea például nagyon savas talajokban is jól fejlődik, ezekből az Al(III)ionnak a gyökereken keresztüli felszívódása könnyen végbemegy. A tealevelek egyes esetekben 10000 ppm mennyiségben is képesek az Al(III)-ot felhalmozni.

Az alumíniummal foglalkozó kutatások az elmúlt 20-30 évben döntően az alumínium savas esők által megnövekedett mobilizációja okozta hatásoknak a vizsgálatára irányultak. Egyértelmű összefüggést találtak a vizek megnövekedett Al(III)-koncentrációja és ennek következtében a halállomány pusztulása között. Kimutatták, hogy a megnövekedett Al(III)-koncentráció sokkal veszélyesebb a halakra, mint a vizek savanyodása; a halak csak nM koncentrációban képesek az alumíniumot tolerálni.

Hosszú időn keresztül az alumíniumot az emberi szervezet számára ártalmatlan elemnek tekintették. Az alumínium toxikusságát csak a 70es évek közepén bizonyították egyértelműen. A krónikus veseelégtelenségben szenvedők kezelésében a hemodialízis elterjedése jelentős szerepet játszott az alumínium emberre való ártalmasságának a tisztázásában [2]. Az alumíniumot ma már több emberi rendellenesség kiváltó okának vagy kísérőjelenségének tartjuk. Toxikus hatását először hoszszan tartó hemodialízis kezelésben részesülő betegeken észlelték; elsődleges megjelenési formája a dialízis encephalopathia (agy betegség), vagy másképpen dialízis dementia, amihez később a D vitamin rezisztens osteomalacia (csontlágyulás) és a nem vashiányos, apró vörösvértestes anémia (vérszegénység) társult [2, 3]. Korai vizsgálatok szerint a dialízis encephalopathia és az azt kísérő csontsérülések a dializátumhoz használt csapvíz nagy Al(III)-tartalmával volt összefüggésben. A vesebetegségben szenvedő, és Al(III)-tartalmú foszfátmegkötő-szereket szedő betegeknél fellépő alumíniummérgezésekről is beszámoltak [3]. Hasonlóképpen felvetődött az alumínium szerepe különböző neurológiai elváltozások, így például az Alzheimer-kór, kialakulásában is [4, 5]. Növekvő aggodalommal figyelhetjük így napjainkban, a alumíniumvegyületeknek az élelmiszer- és gyógyszeriparban való széles körű alkalmazását. A 1. táblázatban a normál körülmények között az emberi szervezetbe kerülő alumínium mennyiségét tüntetjük fel. A becsült adatok napi mennyiségeket jelentenek, mindazon lehetséges forrásokat figyelembe vettük, ahol az irodalomban adatok álltak rendelkezésre [6].

Ahhoz, hogy az alumíniumnak a környezetben, illetve az élő szervezetekben kifejtett hatásait megérthessük nemcsak a jelenlevő alumínium teljes mennyiségét kell ismernünk, hanem azon különböző formáit is, amelyekben megjelenik. A speciáció, azaz az előforduló alumíniumtartalmú részecskék milyensége, összetétele alapvető fontosságú. Ma már jól ismert, hogy az alumínium(III) toxikussága a vízekben és talajban nem azok teljes Al(III)-koncentrációjával mutat korrelációt, hanem csak a biológiailag aktív formák koncentrációjával [7, 8]. A he-

veny toxicitás tekintetében a szervetlen formák tűnnek a legkárosabbaknak. A szerves molekulákhoz kötött Al(III) viszont átjuthat a biológiai membránokon, és így az alumíniumnak a krónikus felhalmozódásában játszhat szerepet. Annak érdekében, hogy a természetes és felszíni vizekből, a talajból, illetve a gyógyszerekből és gyógyászati kezelésekből származó alumínium mennyiségét csökkenthessük, azokat a tényezőket kell először meghatároznunk, amelyek elsődleges hatással vannak az alumíniumnak a biológiai rendszerek számára való hozzáférhetőségére. Ismét csak részecskeeloszlási vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy meghatározzuk az alumíniumnak azon formáit, amelyekben a természetes vizekben, a talajvízben, illetve a fontosabb biológiai nedvekben előfordul. Az analitikai kémia és a koordinációs kémia az a két alapvető tudományág, amely a szükséges kémiai információkat szolgáltatni tudja a biológusoknak, a biokémikusoknak, toxikológusoknak és orvosoknak ahhoz, hogy megérthessük az alumíniumnak az élő szervezetekre gyakorolt káros hatásáit.

#### 1. táblázat

Eredet	Forrás	mg Al/nap
Étrend	Teljes étrend	20-40
	természetes eredet	2-10
	adalékanyagok	20-50
	főzőedények	3
Víz	Természetes eredet	1-2
Levegő	Por, füst, permet	<1
Gyógyszerek	Antacidok	50-1000
	Pufferelt aszpirin	10-100

#### Egy felnőtt becsült napi Al-felvétele eredet szerint

Ebben a munkában tömör és lényegretörő összefoglalását adjuk az Al(III) vizes oldatbeli koordinációs kémiájának, azon területeknek, amelyek szorosan kapcsolódnak az alumíniumnak a környezeti, biológiai, toxikológiai és fizilógiai vonatkozásaihoz. Már csak terjedelmi okokból sem tudjuk ezen gyorsan fejlődő kutatási terület teljes áttekintését adni, de az olvasó figyelmébe ajánlunk néhány e területen az elmúlt évtizedben megjelent kitűnő könyvet, illetve könyvfejezetet [2– 12]. A téma fontosságát mutatja az is, hogy a Coordination Chemistry Reviews 1996-ban külön számot szentelt az alumínium oldatkémiájának és biológiai vonatkozásainak [13]. Ebben a munkában először vázlatosan ismertetjük azon analitikai, koordinációs kémiai és kinetikai módszereket, melyek az alumíniumnak a környezetünkben, valamint az élő szervezetekben való előfordulásának és részecskeeloszlásának a meghatározására, illetve jellemzésére használatosak. Ezt követően az Al(III)-ion szervetlen és szerves ligandumokkal való törzskomplexképződési és vegyes ligandumú komplexképződési sajátságait ismertetjük. Majd néhány példán keresztül az alumínium vizes oldatbeli koordinációs kémiájának biológiai rendszerekre való alkalmazhatóságát és annak jelentőségét tárgyaljuk.

# 2. ALAPVETŐ MÓDSZEREK

A minták és anyagok, amelyekben alumíniumot kell meghatároznunk rendkívül változatosak lehetnek. Alumínium található például vas és acél szerkezeti anyagokban, ásványokban, biológiai és klinikai mintákban, természetes vizekben. ONOSHI [14] nemrégen kitűnő összefoglalását adta azon klasszikus és műszeres elválasztási és analitikai módszereknek, melyek az alumínium mennyiségi analitikai kémiájában használhatóak. Itt, most csak az alumínium nyomelem-analitikájának néhány általános szempontjára hívjuk fel a figyelmet. A kulcs a ppmppb tartományba eső alumíniummennyiségek meghatározásához egyrészről abban rejlik, hogy van-e pontos és precíz analitikai módszerünk, másrészt, hogy vannak-e a szennyezésmentes mintavételre és előkészítésre vonatkozólag részletes irányelveink, konkrét leírásaink. SAVORY és WILLS [15] átfogó összegzését adja az alumínium biológiai mintákban való meghatározására alkalmas analitikai módszereknek, tárgyalja az alumínium mérésével kapcsolatos problémákat és ajánlásokat fogalmaz meg az analízis előtti mintaelőkészítéssel, valamint a szennyezések kontrollálásával kapcsolatosan. Hasonló összefoglaló jelent meg BLOOM és ERICH [16] tollából az alumíniumnak természetes vizekben való meghatározását illetően.

#### 2.1. ANALITIKAI MÓDSZEREK

Több módszer is ismeretes a teljes alumíniummennyiség biológiai mintákban való meghatározására.

Kémiai és fizikai-kémiai módszerek. Az alumínium mérhető klasszikus gravimetriás, titrimetriás, spektrofotometriás és fluorimetriás módszerekkel, bár ezek egyike sem elég érzékeny és pontos nyomnyi mennyiségek meghatározásához. Érdemes azonban külön is megemlíteni egy spektrofluorimetriás módszert, melynek kimutatási határát 0,1 ppb-ben adták meg a szerzők [17].

Röntgenfluoreszcenciás módszer. A módszer specifikus az alumíniumra. Az alumínium 0,8340 nm-nél jelentkező K<sub> $\alpha$ </sub> vonala jól használható szilárd mintákban az alumíniumnak akár szennyezőként, akár főkomponensként való mérésére is. A módszer azonban nem elég érzékeny nyomnyi mennyiségű alumínium biológiai mintákban való detektálására.

*Neutronaktivációs analízis.* A <sup>27</sup>Al (n,γ) reakciója az alumínium nyomelemzésére jól használható. A módszer érzékenysége egészen kitűnő, és viszonylag mentes a minta elszennyeződésének lehetőségétől, mivel a minta közvetlenül vagy minimális előkezelés után elemezhető. Nagy hátránya a módszernek azonban az, hogy a foszfor gyorsneutronreakciójára korrigálni kell, ami a radioaktív <sup>28</sup>Al-izotópot is eredményezi. Ennélfogva a neutronaktivációs analízis (NAA) nem tekinthető referenciamódszernek [15].

Atomspektroszkópia. Az atomspektroszkópia akár abszorpciós, akár emissziós módban nagyon előnyös módszer kis vagy nyomnyi mennyiségű alumíniumnak különböző mátrixokban való meghatározására. Az induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometria (ICP AES) igen érzékeny módszer, kimutatási határa 0,3 ppb tiszta oldatban, széles koncentrációtartományban lineáris és kitűnő pontosságú. A műszer viszonylagos drágasága miatt főként refenciamódszerként alkalmazzák alumíniummérésekhez. Az atomabszorpciós spektrometria (AAS), különösen a grafitkemencés módszer, manapság a leggyakrabban használt technika, amely megbízható eredményeket szolgáltat. A módszer érzékenysége megközelítőleg 1 ppb-ig terjed biológiai mintákban, a mátrixhatás megfelelő figyelembevétele esetén. Részletes gyakorlati leírások és ajánlások találhatók a [18] hivatkozásban, az alumíniumnak plazmában/szérumban, illetve vizeletben való mérésére, illetve lágy szövetekben, beleértve az agyi és csontszöveteket is a [15] hivatkozásban, valamint természetes vizekben a [16] hivatkozásban.

Az alumínium teljes mennyiségének ismerete mellett, szövetek és sejtkultúrák esetében, az alumíniumnak a sejtek közötti vagy sejten belüli lokalizálódásának az ismerete is fokozottan fontossá vált. Az ennek vizsgálatára alkalmas módszerek két csoportba sorolhatók: (i) a szöveten belüli felhalmozódási helyek egyszerű láthatóvá tételét végző módszerek, például a hisztokémiai festési eljárások, és (ii) azon műszeres analitikai módszerek, melyek lokalizálják a fémet és mérik a koncentrációját is. Az alumínium szövetekben való eloszlásának vizsgálatára alkalmas technikák az elektron-szonda röntgen-mikroanalízis energiadiszperziós vagy hullámhossz-diszperziós detektálással (EPXMA), a lézer mikroszonda tömegspektrometria (LMMS) és a nukleáris mikroszonda (pl. a részecske indukált röntgenemissziós) módszer (PIXE). Egészen kitűnő, nemrégen megjelent összefoglaló munka részletesen tárgyalja ezen és további még újabb, még drágább és még tökéletesebb módszerek teljesítőképességét (érzékenységét és felbontását), és össze is veti ezeket a korábban már említett általánosabb analitikai módszerekkel [19].

Annak ellenére, hogy nagyszámú analitikai technika áll rendelkezésre az alumínium összmennyiségének és *in situ* eloszlásának a mérésére is, az irodalomban közölt analitikai eredmények igen ellentmondóak. Ennek illusztrálására az alumíniumnak az Alzheimer-kórban elhunytak agyában való felhalmozódására vonatkozólag a közelmúltban közölt vizsgálati eredményeket összegeztük a 2. táblázatban (a + jel a kontrollcsoporttal való összevetésben a felhalmozódást jelöli; az adatokat jórészt ZATTA közleményéből [20] vettük).

#### 2. táblázat

Al-szintek Alzheimer-kóros betegek agyszöveteiben

Technika	Indikáció	Hivatkozás
AAS, NAA	+	[21]
AAS, EPXMA		[22]
NAA	0.0000000	[23]
LMMS	+	[24]
LMMS	No Yourd	[25]
ICP-MS	+	[26]
PIXE	e este "Aleo h	[27]

19

Ezek a jelentős eltérések különböző tényezőknek tulajdoníthatóak. Analitikai kémiai szempontból a mintavétel módja, illetve a mintának a mintavétel, a tárolás és az előkészítés alatti elszennyeződésének a lehetősége két olyan tényező, amit figyelembe kell venni. Az elemzés előtti előkészítő műveletek, mint például a komplexképzést követő szerves oldószerekkel történő extrakció, vagy oxidáló savakkal való kezelés a szerves mátrix elroncsolása céljából, vagy a használt oldószerek és reagensek szennyeződései, mind számos elszennyeződési tényezőt jelenthetnek. Bár nagyon fontos lenne, igen nehéz ezeket a tényezőket kontrollálni. Az alkalmazott műszeres technika specifikusságának és érzékenységének az ismerete, a módszer teljesítőképességének a figyelembevétele, azaz az analitikai eszköz és módszer intelligens, hozzáértő használata szintén lényeges szempont. Ezen technikai és módszertani problémák leküzdése érdekében a mintavételre és mintaelőkészítésre vonatkozó részletes és pontos előíratokra, a megfelelő analitikai technika kiválasztási kritériumainak pontos megfogalmazására lenne szükség. Ezeket azután az e területen dolgozó laboratóriumoknak követniük kellene [19, 20]. A minőségellenőrzésben már meghonosított GLP (good laboratory practice = jó laboratóriumi gyakorlat) követelmények bizonyos mértékű adaptálása elkerülhetetlennek látszik.

### 2.2. SPECIÁCIÓS MÓDSZEREK

A minta teljes alumíniumtartalma mellett az is nagyon fontos, hogy ismerjük milyen kémiai formában van jelen az elem. A különböző vegyületek igen különböző tulajdonságokkal rendelkezhetnek, például a molekulák töltése meghatározó fontosságú lehet a membrántranszport sajtságukat tekintve, illetve az is ismert, hogy az Al(III) nem minden kémiai formája egyformán toxikus. A speciáció a rendszerben előforduló különböző részecskék összetételének többé-kevésbé pontos ismeretét jelenti, beleértve a részecskék kötésmódját és töltését is. Az analitikai kémiában a cél az, hogy az egyes Al(III)-tartalmú részecskék mennyiségét teljes szétválasztást követően külön-külön meghatározzuk [29, 30]. Természetesen ez csak viszonylag inert komplexek esetében érhető el, amikor a különböző formák közötti ligandumcsere folyamatok sebessége kisebb, mint az elválasztási módszer időigénye, azaz az egyensúlyi viszonyok az elválasztás ideje alatt mérhetően nem módosulnak.

Természetes vizek elemzése során három vizes Al(III)-frakciót szoktak megkülönböztetni különböző speciációs és elválasztási technikák alkalmazásával: savoldható Al(III) (elsősorban nagy molekulatömegű szerves anyagok oligomer, részben vegyes hidroxokomplexei), monomer Al(III) (kis molekulatömegű szeves vegyületekkel képezett komplexek) és monomer szervetlen Al(III)-vegyületek [16].

Kinetikailag labilis Al(III)-komplexek képződése esetén a részecskeeloszlás (speciáció) különböző fizikai-kémiai módszerekkel adható meg, melyek az oldategyensúly és/vagy az oldatszerkezet vizsgálatát teszik lehetővé. A pH-potenciometria széleskörűen alkalmazott módszer a képződő komplexek összetételének és stabilitási állandóinak a meghatározására, míg pl. az NMR a részecskék legvalószínűbb kötésmódjára szolgáltat információt.

Az Al(III)-ion általában mérsékelten labilis fémionnak tekinthető. A különböző Al(III)-komplexek ligandumcsere reakcióinak sebessége széles határok között változik. Amíg néhány egyszerű szervetlen ligandummal a komplexképződés ezred másodpercnél is rövidebb idő alatt lejátszódik, addig még egy olyan egyszerű ligandum is, mint a citromsav egyes oligomer törzskomplexeinek vagy vegyes hidroxokomplexeinek képződése (ami lassú intramolekuláris átrendeződési reakciókat is magában foglal) napokat, sőt heteket vehet igénybe. Az Al(III) hidrolízisre igen hajlamos, és könnyen képez hidroxohidas oligomer komplexeket, melyek általában igen lassú folyamatokban keletkeznek. A részecskeeloszlási modell lényegesen különbözhet attól függően, hogy méréseink során csak a viszonylag gyors komplexképződési folyamatokat követjük nyomon, vagy a rendszer valódi termodinamikai egyensúlyát vizsgáljuk. Nagyon szemléletesen tárgyalja ezt a kettősséget ÖHMAN [31] az Al(III)-citromsav rendszer példáján, amikor is az "azonnali" pH-metriás titrálási adatok kizárólag egymagvú részecskékkel jól kiértékelhetőek voltak, míg a valós termodinamikai egyensúly beállta után (kb. egy hét múlva) mért adatok széles pHtartományban dominánsan képződő hárommagvú részecskékkel  $[Al_3(H_1L)_3(OH)]^{4-}$  és  $[Al_3(H_1L)_3(OH)_4]^{7-}$ ], voltak jól illeszthetők. Egy

adott Al(III)-ligandum rendszerre kapott nagyon eltérő részecskeeloszlási modelleknek (lásd a 3. fejezetben szereplő konkrét rendszereket) a legvalószínűbb oka az, hogy a különböző esetekben a termodinamikai egyensúly eléréséhez eltérő várakozási időket választottak a pH-metriás titálások során. Oldategyensúlyi vizsgálatokkal, amikor a valós termodinamikai egyensúlyt követjük, függetlenül attól, hogy annak eléréséhez mennyi időre van szükség, rendszerünket széles pHtartományban írhatjuk le, beleértve a lassú oligomerizációs/olációs reakciók lejátszódásának pH-tartományát is. (Azokban az esetekben, amikor ennek beálltához órák/napok/hetek szükségesek természetesen csak az úgynevezett egyedi minták technikája alkalmazható a szokásos titrálási technika helyett.) Ha azonban olyan kísérleti körülményeket választunk a rendszer vizsgálatához, amikor a fent említett lassú reakciók visszaszorulnak, és így azokat figyelmen kívül hagyhatjuk a kiértékelés során, a részecskeeloszlást csak lényegesen korlátozottabb körülmények között (pl. szűkebb pH-tartományban) adhatjuk meg. Nem kérdéses, hogy az előbbi módszerrel nyerhetjük a rendszer teljes termodinamikai leírását, de például biológiai rendszerekben, ahol a potenciális Al(III)-kötő molekulák az Al(III)-ionhoz viszonvítva nagyságrendekkel nagyobb koncentrációkban vannak jelen (mM koncentrációban az Al(III) µM szintje mellett), és az idő sohasem elegendő a valós termodinamikai egyensúly beállásához (és így a lassú folyamatok jelentősége csökken), az utóbbi technikával nyert eredmények ugyancsak használhatóak, sőt még informatívabbak is lehetnek.

Az NMR igen hatásos eszköz az Al(III) oldatkémiájában és sok hasznos információt szolgáltathat a fémion részecskeeloszlására vonatkozólag. A <sup>27</sup>Al mag nagy belső NMR-érzékenységű és nagy rezonanciafrekvenciájú, így nagyon előnyösen vizsgálható. Hátránya, hogy kvadrupólusmomentummal rendelkezik, és a rezonanciavonalai általában szélesek; az eddig észlelt legkisebb sávszélesség (w<sub>1/2</sub>) 2,0-2,5 Hz volt [32]. A ligandumtér aszimmetriája azzal, hogy a mag körül az elektromos térgradienst növeli és ezzel a mag kvadrupólusmomentumával a kölcsönhatást erősíti, jelentős növekedést okoz az NMR sávszélességben, ami 3 és 6000 Hz között változhat; ez végső esetben a vonal eltünéséhez vezethet. Minél szimmetrikusabb a komplex, annál keskenyebbek a vonalak. Amikor a szimmetria elég nagy, az <sup>27</sup>Al jel is

elég éles; nagy szimmetriájú oktaéderes komplexek esetén a sávszélesség sohasem haladja meg a 100 Hz-et. Az 27 Al jel kémiai eltolódása (δ) kb. 300 ppm-nyi tartományt fed le. A kémiai eltolódás függ a ligandum típusától (a különböző donoratomot tartalmazó komplexek eltérő kémiai eltolódásnál adnak jelet) és a koordinációs számtól. Az oktaéderes komplexek 0 ppm körül (-20 és +50 ppm között) jelentkeznek az [Al(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> jeléhez viszonyítva, míg a tetraéderes komplexek a nagyobb tereknél (+40 és +140 ppm között) adnak jelet. Igy a kémiai eltolódás és a sávszélesség együtt igen jelentős diagnosztikai szereppel bír az Al(III) kémiai környezetére vonatkozólag komplexeiben. Sok Al(III)-komplex ligandumcsere reakciói az NMR időskálán lassúak, így a különböző részecskék külön jelet adnak, ami igen jól hasznosítható a részecskeeloszlási vizsgálatokban. Természetesen nemcsak az 27 Al mag használható az Al(III) komplexképződési reakcióinak a nyomonkövetésére, hanem a ligandum magok, az <sup>1</sup>H, a <sup>13</sup>C, a <sup>31</sup>P, a <sup>19</sup>F stb. is. Az NMR-technikának egy további fontos alkalmazási lehetősége az Al(III) részecskeeloszlási vizsgálatokban az időfüggő speciáció (lásd fentebb). A részecskeeloszlás időfüggésére mindig tekintettel kell lenni, amikor NMR- méréseket végzünk, és a minta elkészítésétől a mérésig eltelt időt is célszerű a kísérleti adatok között megadni.

## 3. AZ Al(III) KOORDINÁCIÓS KÉMIÁJA BIOMOLEKULÁKKAL, VIZES OLDATBAN

Bár nagyszámú, néha ugyan ellentmondásos, információ áll rendelkezésre az Al(III)-ionnak szervetlen és szerves biomolekulákkal való kölcsönhatására vonatkozólag, ezek általában termodinamikai adatok, és csak kevésbé szerkezeti jellegűek. Továbbá, a termodinamikai adatok savas közegre vonatkoznak, ami kinetikai szempontból is lehetővé tette a potenciometriás technika alkalmazását. Ebben a fejezetben az Al(III)-ionnak a kis biomolekulákban leggyakrabban előforduló fémion kötési helyekkel való kölcsönhatására vonatkozó információkat tárgyaljuk ligandumcsoportonkénti felosztásban, így többek között az alifás és aromás hidroxi-karboxilátokkal, a nukleotidokkal, az aminosavakkal, kis tagszámú peptidekkel, a katecholaminokkal, és a biológiai membránok modelljéül szolgáló amfifil molekulákkal való kölcsönhatásokat. Amint azt a fejezet címe is jelzi, itt elsősorban az oldatbeli kölcsönhatásokat tárgyaljuk, és a komplexek szilárd fázisú sajátságait csak abban az esetben érintjük, ha azt az oldatkémiai leírás indokolja. Ugyanakkor felhívjuk az olvasó figyelmét egy újabban megjelent öszszefoglaló munkára [33], amely a biológiai fontosságú Al(III)komplexek szilárd fázisú röntgendiffrakciós szerkezeti elemzésével foglalkozik.

#### **3.1. SZERVETLEN LIGANDUMOK**

A szervetlen ligandumok közül a hidroxidion, a foszfátionok és a fluoridion igen erősen képes kötni az Al(III)-iont. A fiziológiás pHtartományban azonban csak a fluorokomplexek vízoldhatóak. Érdekes, bár alig ismert terület, az Al(III)-szilikát kölcsönhatás egyensúlyi kémiája. Nincs adat arra vonatkozólag, hogy az Al(III) és a kovasav között vízoldható komplex képződne [34,35]. A vérplazma koncentráció körülményei mellett (1-3  $\mu$ M Al(III)) MARTIN [34] arra következtetett, hogy hat különböző oldhatatlan alumínium-szilikát engedhet meg olyan szabad Al<sup>3+</sup>-koncentrációt, mint amit a szintén plazmaalkotó citrát és/vagy transzferrin. VOBE és WILLIAMS [36] számítógépes modellszámításai azt mutatták, hogy az Al(III) és a szilikátion kis molekulatömegű oldható komplexek formájában nem létezhet egymás mellett citrátés foszfátionok jelenlétében sem a vérplazmában, sem a bélnedvekben. Az Al(III) kölcsönhatása szulfáttal [37-39] vagy (hidrogén)-karbonáttal [40, 41] sokkal gyengébb, mint a fentiekben említett ionokkal, de kétségkívül létezik. Mérhető kölcsönhatást nem tudtak kimutatni Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>,  $\Gamma$ , S<sup>2</sup>-ionokkal és csak nagyon gyengét a SCN<sup>-</sup>-ionnal [42]. Az Al(III)borát komplexekre vonatkozó több egymásnak ellentmondó eredmény után, ÖHMAN és SJÖBERG [43] potenciomeriás, <sup>27</sup>Al és <sup>11</sup>B NMR mérésekkel meggyőzően igazolták, hogy nincs, vagy legjobb esetben is csak nagyon gyenge komplexképződés megy végbe ebben a rendszerben.

Fentieknek megfelelően, a következőkben csak a hidroxo-, foszfáto-, fluoro-, hidrogénkarbonáto- és szulfátokomplexeket tárgyaljuk részletesebben.

*Al(III)-OH* rendszer. Minden vizes oldatban végzett egyensúlyi vizsgálathoz szükség van az Al(III)-OH<sup>-</sup> rendszer részecskeeloszlásának a pontos ismeretére, mivel már enyhén savas vizes oldatban is a ligandumnak a hidroxidionnal kell versengenie az Al<sup>3+</sup>-ionért, hogy komplexet képezzen. Ennek a ténynek tulajdonítható, hogy igen kiterjedt vizsgálatokat végeztek ezen a téren. Továbbá feltételezik, hogy a halak és növények számára az oldható Al(III)-hidroxokomplexek a leginkább mérgezőek [44-47], bár némi bizonytalanság van a toxikus részecske összetételét illetően. Nem teljesen világos, hogy vajon a jól definiált  $[Al_{13}(OH)_{32}]^{7+}$  összetételű többmagvú komplex a kizárólagosan toxikus részecske, vagy egyéb komplexek is, különös tekintettel az egymagvú  $[Al(OH)]^{2+}$  és  $[Al(OH)_2]^{+}$  részecskékre.

Az Al(III)-OH<sup>-</sup> rendszerre vonatkozó nagyszámú publikáció [39, 40, 48-61] ellenére, számos kérdés még megválaszolatlan a képződő komplexek összetételét és stabilitását illetően. Ezt szemlélteti a 3. táblázat, amely néhány reprezentatív speciációs modellt és a hozzájuk tartozó stabilitási állandókat tartalmazza az elmúlt 10 év terméséből.

#### 3. táblázat

Részecske	-lg β <sub>pq</sub>	Körülmények	Hivatkozás
$ \begin{array}{c} \left[ Al(OH) \right]^{2+} \\ \left[ Al(OH)_2 \right]^+ \\ \left[ Al(OH)_3 \right] \\ \left[ Al(OH)_4 \right]^- \\ \left[ Al_3(OH)_4 \right]^{5+} \\ \left[ Al_{13}(OH)_{32} \right]^{7+} \end{array} $	5,52 11,30 17,30 23,46 13,57 109,20	<i>I</i> =0,6 (NaCl) <i>t</i> =25°C	[31]
[Al(OH)] <sup>2+</sup> [Al <sub>3</sub> (OH)4] <sup>5+</sup> [Al <sub>13</sub> (OH)32] <sup>7+</sup>	5,34 13,70 107,50	<i>I</i> =0,1 (NaCl) <i>t</i> =25°C	[41]
[Al(OH)] <sup>2+</sup> [Al <sub>3</sub> (OH)4] <sup>5+</sup> [Al <sub>13</sub> (OH)32] <sup>7+</sup>	5,52 13,96 113,35	<i>I</i> =3,0 (NaCl) <i>t</i> =25 °C	[41]
[Al(OH)] <sup>2+</sup> [Al <sub>8</sub> (OH) <sub>20</sub> ] <sup>4+</sup> [Al(OH)] <sup>2+</sup>	5,55 68,46 4,67	<i>I</i> =0,15 (NaNO <sub>3</sub> ) <i>t</i> =25 °C	[60]
$ \begin{array}{c} [AI(OH)_3] \\ [AI(OH)_4]^{-} \\ [AI_3(OH)_{11}]^{2-} \\ [AI_6(OH)_{15}]^{3+} \\ [AI_8(OH)_{22}]^{2+} \end{array} $	13,61 23,96 54,73 39,47 76,52	<i>I</i> =0,15 (NaCl) <i>t</i> =37 °C	[59] <sup>b</sup>
$\begin{array}{l} {\left[ {Al(OH)} \right]^{2 + }} \\ {\left[ {Al(OH)_2} \right]^ + } \\ {\left[ {Al_3(OH)_4} \right]^{5 + }} \\ {\left[ {Al_p(OH)_q} \right]^{3 p - q} } \end{array}$	5,33 10,91 13,13 5,73– 3,6p+4,64q	<i>I</i> =0,1 (NaNO <sub>3</sub> ) <i>t</i> =25 °C	[56]

Az Al(III)-OH- rendszerre vonatkozólag közölt különböző részecske modellek és a komplexek stabilitási állandóia

Az [Al(OH)]<sup>2+</sup> jól definiált részecskének tűnik (létezését NMRmódszerrel is igazolták), a képződését jellemző pK érték ~5,5. Ez azt jelenti, hogy mérhető koncentrációban pH~4,0-nél kezd képződni. Ennél savasabb pH-n kizárólagosan az [Al(H2O)6]3+-ion létezik. Lúgos pH-tartományban (pH>9) az [Al(OH)4] képződése minden kétségen felüli. A különböző részecskeeloszlási modellek a közbülső semleges, enyhén savas és enyhén lúgos pH-tartományban, a rosszul oldódó Al(OH)3 mellett képződő oldható hidroxokomplexek milyenségében térnek el egymástól. A legnagyobb nehézséget a rendszer egyértelmű leírásában a többmagvú hidroxo- komplexeknek a még nagyobb oligomer részecskékké való igen lassú átalakulása jelenti, melyek a makromolekuláris polimer Al(OH)3 prekurzorainak tekinthetők. A valódi termodinamikai egyensúly elérése órákat, napokat vehet igénybe [55]. Ez azt is jelenti, hogy az oldható hidroxokomplexek majdnem korlátlan ideig fenntarthatók metastabilis állapotban olyan körülmények között, amikor a szilárd Al(OH)3 lenne a termodinamikailag stabilis részecske. Az Al(III) analitikai koncentrációja szintén befolyásolja a részecskeeloszlást [49, 57-59]. Ennélfogva az alkalmazott kísérleti módszerekben meglévő technikai különbözőségek is jelentősen módosíthatják a kapott speciációs modellt. A többmagvú részecskék közül az [Al13(OH)32]7+ képződését szilárd fázisban röntgendiffrakciós módszerrel [61], oldatban pedig <sup>27</sup>Al és <sup>17</sup>O NMR- technikával [49, 51-53] egyértelműen igazolták. A kétmagvú [Al2(OH)2]4+ komplexet AKITT és ELDERS [49] nagyterű NMR-módszerrel jellemezték, de azt is kimutatták, hogy ez a részecske jelentéktelen koncentrációban fordul elő mM vagy ennél hígabb analitikai Al(III)-koncenrációknál. Ugyanez vonatkozik az [Al<sub>3</sub>(OH)<sub>4</sub>]<sup>5+</sup> komplexre is, de ennek feltételezése valamivel szélesebb koncentrációtartományban javította a kísérleti potenciometriás titrálási adatok illeszkedését, így a potenciometriás módszerrel nyert legtöbb speciációs modell tartalmazza ezt a komplexet [39, 40, 54-59].

Fenti eredmények világosan szemléltetik Al(III)-OH<sup>-</sup> rendszerre vonatkozólag a modell-kiválasztás nehézségét, pedig a hidroxokomplexek képződését mindig figyelembe kell venni, amikor valamely Al(III)ligandum rendszert pH>5 tartományban is vizsgálunk. Leggyakrabban a BAES és MESMER [60], vagy az ÖHMAN és munkatársai [55] által javasolt modellt fogadják el.

További nyitott kérdés még, hogy mennyi az a legkisebb analitikai Al(III)- koncentráció, amikor a többmagvú részecskék képződését még egyáltalán figyelembe kell venni. Biológiai folyadékokban és szövetekben, ahol az Al(III) koncentrációja általában a  $\mu$ M szintet éri csak el, ezek képződése bizonyosan alárendelt jelentőségű. A toxikológiai vizsgálatokban azonban, amikor a különböző oldható Al(III)-toxinokat mM vagy ennél is nagyobb koncentrációban adagolják, a többmagvú komplexek már biztosan nem hanyagolhatók el.

*Al(III)-foszfát rendszerek.* Az Al(III) rosszul oldódó vegyületet képez a foszfátionnal, amit általában AlPO<sub>4</sub>-ként ismerünk. Valószínű azonban, hogy ez bonyolultabb öszetételű [62, 63]. ÖHMAN és MARTIN leírták, hogy a testnedvekben kicsapódó, rosszul oldódó vegyület egy vegyes foszfáto-hidroxo-komplex, melyben a foszfát és hidroxid aránya a körülményektől függően más és más [63]. Például a vérszérum körülmények között a kiváló csapadék összetétele Al(PO<sub>4</sub>)<sub>0,2</sub>(OH)<sub>2,4</sub>.

Az Al(III)-foszfát rendszer oldategyensúlyi viszonyai csak savas közegben, pH<4 tartományban vizsgálhatók közvetlenül, és ez lehet az oka annak, hogy olyan kevés megbízható adat áll rendelkezésre. Egy újabb keletű munka [64] összegzi az Al(III)-foszfát rendszerre vonat-kozó eddigi eredményeket, rámutatva a rendszer vizsgálatával kapcsolatos legfontosabb problémákra és nehézségekre is.

Potenciometriás és különböző spektrális technikákat (IR, Raman, <sup>27</sup>Al és <sup>31</sup>P NMR) alkalmaztak az Al(III)-foszfát rendszer leírása érdekében [65-70]. Erősen savas közegben az Al<sup>3+</sup> és a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-molekula és kisebb mértékben az Al<sup>3+</sup> és a H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> között mutattak ki kölcsönhatást. A teljesen protonált H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-molekula a foszforil oxigénen keresztül koordinálódhat [66] igen gyengén. A részlegesen deprotonált H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> és HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>-ionok monodentát és bidentát módon is koordinálódhatnak, kötési izomereket képezve. Az Al<sup>3+</sup>-ionnal a kelátszerű kötés sokkal valószínűbb, mint a két pozitív töltésű alkáliföldfém- és átmenetifémionokkal [71, 72]. A potenciometriás módszerrel meghatározott részecskeeloszlási modellek szerint  $[Al(H_2PO_4)]^{2+}$  és  $[Al(HPO_4)]^+$ protonált komplexek, valamint foszfáto- és/vagy hidroxohidat tartalmazó  $[Al_2PO_4]^{3+}$ ,  $[Al_2(OH)_2(PO_4)]^+$  és  $[Al_2(OH)_3(PO_4)]$  kétmagvú komp-

28

lexek képződnek. Oldható [AIPO4] komplexet nem tételeznek fel, és csak egyetlen modell utal oldható biszkomplex, az [AlH(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> képződésére [67]. A modellek különbözősége és a közölt stabilitási állandók közötti lényeges számbeli eltérések oka a lassú komplexképződési folyamatokban, a metastabilis, túltelített oldatok képződésének a lehetőségében, illetőleg a nehezen kontrollálható és híg oldatokban nehezen észlelhető csapadékképződési folyamatokban keresendők. Ezen nehézségek kiküszöbölése érdekében a lineáris szabad energia összefüggést (LFER) alkalmazták két munkában is az Al<sup>3+</sup>-ion és a PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-ion közötti kölcsönhatás kvantitatív jellemzése céljából. HARRIS [71] az Al(III)komplexek szélesebb körében vizsgálta az LFER összefüggés érvényességét és lineáris kapcsolatot talált különböző oxigén donoratomot tartalmazó öttagú kelátot képező kétfogú ligandumok koordinálódó donorcsoportjainak bruttó bázicitása és a megfelelő Al(III)-komplexének stabilitási állandója között. Feltételezve, hogy a szervetlen foszfátion szintén kétfogúan koordinálódik az Al(III)-hoz, az Al(III)-foszfát kölcsönhatásra lg β(AlPO<sub>4</sub>)=14,10 stabilitási állandót határoztak meg, hasonló módon lg β(Al(OH)PO<sub>4</sub>)=8,37 állandót a nagyobb pH-n képződő [AIPO4(OH)] monohidroxo vegyes ligandumú komplexre. ATKÁRI [70] a szerkezetileg sokkal inkább hasonló szerves monofoszfátokat (közöttük több mononukleotidot is) és foszfonátokat használva szerkesztette meg a LFER összefüggést (lásd az 1. ábrát), és ez alapján a következő stabilitási állandókat nyerte a protonált [Al(HPO4)]<sup>+</sup> komplexre (lg  $\beta$ =17,61) és a vegyes [Al(HPO<sub>4</sub>)(OH)] és [AlPO<sub>4</sub>(OH)]<sup>-</sup> hidroxokomplexekre (1g B=13,5, illetve 7,2). Az in vitro modellvizsgálatok kísérleti körülményei között fellépő csapadékkiválás miatt sajnos nincs közvetlen információnk a fiziológiás pH- tartományban létező Al(III)-foszfáto-komplexek pontos összetételére, és ez az oka annak, hogy a biológiai folyadékokban az Al(III) speciációjára vonatkozó eddigi modellszámítások olyannyira ellentmondó eredményekre vezettek (lásd az 5. részt).

A di- és oligofoszfátok a szomszédos foszfátoxigéneken keresztül koordinálódva stabilis hattagú mono- és biszkelátot képeznek az Al(III)-ionnal. Ez a kölcsönhatás kb. négy nagyságrenddel erősebb, mint az Al(III) és a monofoszfát között kialakuló négytagú kelát [37, 70]. Érdemes megemlíteni, hogy az oligofoszfátok, ellentétben a mono-





(NPhP: 4-nitro-fenil-foszfát, PhP: fenil-foszfát, RibMP: ribóz-5'-monofoszfát, AMP: adenozin-5'--monofoszfát, ADP: adenozin-5'-difoszfát, ATP: adenozin-5'-trifoszfát, CMP: citidin-5'-monofoszfát, GMP: guanozin-5'-monofoszfát, TMP: timidin-5'-monofoszfát, UMP: uridin-5'-monofoszfát, MeP:metil-foszfonát, EtP:etil-foszfonát. A lg K(PO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>) vs. lg K<sub>1:1</sub> összefüggés alapján számított lg K=6,13 állandót a lg β(AIAH) stabilitási szorzat számításához a foszfát lg K=11,48 értékével korrigáltuk: lg β(AIAH)=lg K<sub>1:1</sub>+lg K(PO<sub>4</sub>)=6,13+11,48=17,61

foszfáttal hajlamosak biszkelátok kilakítására is, annak ellenére, hogy jóval nagyobb a térigényük és az elektrosztatikus taszítás is, ami a második oligofoszfát-molekula koordinálódáskor fellép. A keláttípusú koordinációt a di- és trifoszfát esetén <sup>31</sup>P NMR-módszerrel is igazolták [70].

A ciklo-trifoszfát és a ciklo-tetrafoszfát sztérikus okok miatt csak egy foszfátcsoportjával, négytagú kelátot képezve képes az Al(III)-hoz koordinálódni [74–76]. Igy a kötés erőssége többé-kevésbé összevethető a monofoszfátéval (lg K (AlP<sub>3</sub>O<sub>9</sub>)~3,1 és lg K(AlP<sub>4</sub>O<sub>12</sub>)~4,5) [74]. A nagyobb ciklo-hexafoszfát esetén két szomszédos foszfát egyidejűleg képes koordinálódni a fémionhoz, így a képződő komplexek stabilitása lényegesen nagyobb [75].

Al(III)-F rendszer. A fluoridion egyedülálló abban a tekintetben, hogy sokkal stabilisabb kompexet képez az Al(III)-mal, mint a Fe(III)mal. Az Al(III)-fluoro- komplexek stabilitási viszonyait összefoglaló közleményekben is tárgyalták [35, 42]. A lépcsőzetes stabilitási állandók sora (a lg K értékek rendre 6,4, 5,2, 3,9, 2,8, 1,1 és 0,4 [42]) mutatja, hogy az [AIF<sub>5</sub>]<sup>2-</sup> és az [AIF<sub>6</sub>]<sup>3-</sup>-komplexek stabilitása lényegesen kisebb, mint a megelőző komplexeké, ami részben statisztikus alapon, de főként a további fluoridionok koordinálódásakor fellépő nagy elektrosztatikus taszítással magyarázható. Ez lehet az oka annak, hogy igen sok közleményben az Al(III)-fluoro-komplexekre vonatkozólag csak négy stabilitási állandót közölnek. Amint arra MARTIN [77] rámutatott néhány kísérleti eredmény téves értelmezése is származott ebből. Igy például a G-protein rendszerben az [AIF4]-komplex aktivátor szerepére következtettek, amely a feltételezések szerint a szintén tetraéderes foszfátionhoz hasonlóan, képes a proteinhez kötődni. Azonban a feltételezetten tetraéderes [AlF4]-komplex a valóságban oktaéderes és az összetétele [AlF4(H2O)2] (lásd a 4. fejezetet).

Al(III)- $CO_2$ -OH rendszer. Az Al<sup>3+</sup>, a CO<sub>2</sub> és az OH közötti egyensúlyt két közleményben is tárgyalták eléggé eltérő kísérleti körülmények (ionerősség, pH-tartomány, teljes Al(III)-koncentráció és  $p(CO_2)$ ) között. Azt találták, hogy kis  $p(CO_2)$  esetén az Al(III) hidrolitikus folyamatai a dominánsak, míg  $p(CO_2)$ >0,1 bar nyomásnál két vegyes hidroxokomplexet is sikerült kimutatni: Al<sub>2</sub>H<sub>-4</sub>CO<sub>2</sub> és Al<sub>3</sub>H<sub>-5</sub>CO<sub>2</sub> öszszetétellel. Ezek a valóságban [Al<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>, illetve [Al<sub>3</sub>(OH)<sub>4</sub>(HCO<sub>3</sub>)]<sup>4+</sup> vagy [Al<sub>3</sub>(OH)<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>]<sup>4+</sup> sztöchiometriájúak. HEDLUND és munkatársai [41] modellszámításokat végeztek a hidrargilit (az angolszász irodalomban gibbsite), illetve az amorf Al(OH)<sub>3</sub> és a víz egyensúlyi viszonyaira vonatkozólag különböző CO<sub>2</sub>nyomás esetén. Megállapították, hogy az amorf Al(OH)<sub>3</sub> oldhatósága jelentős mértékben függ a  $p(CO_2)$  értékétől.

*Al(III)-SO*<sup>2-</sup> *rendszer*. Igen nehéz tanulmányozni az Al<sup>3+</sup>-ion és a szulfátion közötti gyenge komplexképződést, bár néhány adat ismeretes e kölcsönhatás jellemzésére. AKITT és munkatársai [38] <sup>27</sup>Al NMR-technikát alkalmazva belső szféra típusú szulfátokomplexet detektáltak. A H<sup>+</sup>-ionkoncentráció növelésével a komplex képződésének visszaszo-

rulását észlelték, amit a szulfátion protonálódásával értelmeztek. Külsőszféra komplexek képződését is kimutatták [39].

#### 3.2. KARBONSAVAK

Elvileg a monokarbonsavak egyfogúan vagy kétfogúan képesek koordinálódni a Al(III)-hoz, az utóbbi esetben négytagú kelátot képezve. A karboxilátcsoport, hasonlóan a karbonáthoz, hídligandumként is viselkedhet [40, 41], dimer részecskéket alkotva. Ez utóbbi kötésmód kialakulását feltételezték egyes egyszerű alifás karbonsavak (ecetsav és propionsav), a ciklohexán-karbonsav és néhány aromás monokarbonsav (benzoesav és 3-hidroxi-benzoesav)  $[Al_2(OH)_2L]^{3+}$  összetételű komplexében [78, 79]. Közelítőleg lineáris összefüggést találtak az Al<sup>3+</sup> + L<sup>-</sup>  $\leftrightarrow$   $[Al_2H_2L]^{3+}$  + 2H<sup>+</sup> folyamat egyensúlyi állandója és a karboxil-csoport savi disszociációs állandója (pK<sub>HL</sub>) között. Ez az öszszefüggés a gyakorlatban felhasználható egyéb Al(III) - monokarbonsav rendszerekben is az  $[Al_2(OH)_2L]^{3+}$ -komplex stabilitási állandójának becslésére. Apoláris oldószerben, mint az oktanol vagy a benzol még nagyobb tagszámú oligomerek (a tetramer  $[Al_4L_{12}]$  és  $[Al_4(OH)_4L_6]^{2+}$ és a hexamer  $[Al_6(OH)_6L_{12}]$ ) képződését is kimutatták [80].

A dikarbonsav oxálsav és malonsav sokkal erősebben köti az Al(III)-ot, mint az egyfogú monokarbonsavak és pH~6-ig képesek megakadályozni az alumínium-hidroxid vagy oldhatatlan vegyes hidroxokomplexek leválását. Domináns részecskék az [AlL<sub>n</sub>] (n=1,2 és 3) típusú törzskomplexek, melyekben a ligandum öt-, illetve hattagú kelátokat képezve koordinálódik [81–83]. A csapadékleválási pHtartományhoz közeledve (pH~5–6) az oxálsav esetén kétmagvú [Al<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>L<sub>2</sub>] és hárommagvú [Al<sub>3</sub>(OH)<sub>3</sub>L<sub>3</sub>] oldható hidroxohidas komplexek képződését is tapasztalták. Ezek a részecskék a pH emelésével, az L<sup>2-</sup> ligandum OH-re cserélődésével, a rosszul oldódó Al<sub>3</sub>(OH)<sub>7</sub>L<sub>(s)</sub> és NaAl(OH)<sub>2</sub>L<sub>(s)</sub> összetételű komplexekké alakultak [85].

A legegyszerűbb aromás dikarbonsavnak, a ftálsavnak az Al(III)kötő képessége lényegesen gyengébb, mint az alifás oxálsavé vagy malonsavé, ami a túl nagyméretű, így már viszonylag kis stabilitású héttagú kelátgyűrű kialakulásának tulajdonítható [86]. Ugyanezen okból az oligomer vegyes hidroxokomplexek képződésére való hajlam viszont sokkal kifejezettebb [87].

#### 3.3. HIDROXIKARBONSAVAK

A hidroxikarbonsavak különösen fontos ligandumok az Al(III) biospeciációját illetően, mivel közülük több is előfordul az élő szervezetben, és így a biológiai folyadékok kis molekulatömegű Al(III)-kötő molekulái lehetnek.

A laktát savas oldatban kis stabilitású [AlL]<sup>2+</sup>, [AlL<sub>2</sub>]<sup>+</sup> és [AlL<sub>3</sub>] összetételű törzskomplexeket képez, ezekben a részecskékben a ligandum alkoholos hidroxilcsoportja protonálva marad [88]. A protonált alkoholos hidroxilcsoport valószínűleg részt vesz a koordinációban, mivel a laktát [AlL]<sup>2+</sup>-komplexének a stabilitása mintegy egy nagyságrenddel nagyobb, mint a megfelelő monokarboxilátokomplexé [89, 90]. A triszkomplex kristályszerkezete a három laktátmolekula karboxilát- és hidroxilcsoportjainak kismértékben torzult oktaéderes elrendeződését mutatja [89, 90]. A (COO<sup>-</sup>, OH)-kötésmódú bisz- és triszkomplexek képződése oldatban elhanyagolható mértékű, ami jelzi, hogy a szilárd AlL<sub>3</sub>-vegyület oldatban nem stabilis. Semleges pH környékén, az  $[AlL]^{2+}$  és az  $[AlL_2]^+$ -komplexek pK~4 savi disszociációs állandóval protont veszítenek a laktátmolekula hidroxidcsoportjáról az egymagvú  $[Al(H_1L)]^+$  és  $[Al(H_1L)L]$  részecskéket eredményezve. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C és <sup>27</sup>Al NMR-vizsgálatok [90, 91] alkoholát-O koordinációjú komplexek képződését valószínűsítik semleges pH-n, bár a koordinált vízmolekulák protonvesztése, és így [Al(OH)L]<sup>+</sup> és [Al(OH)L<sub>2</sub>] összetételű vegyes hidroxokomplexek parallel képződése sem zárható ki teljesen. Az e komplexek képződését jellemző pK értékek jóval kisebbek, mint az [Al(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> akvakomplex pK=5,5 értéke, ami vagy a ligandummolekuláról való protondisszociációt, vagy a fémionhoz koordinált vízmolekula protonvesztésével együttjáróan a koordinációs szám csökkenését valószínűsíti [92]. Ezekben és más hasonló Al(III)hidroxikarbonsav rendszerekben is az ilyen típusú kötési izomerek együttes képződése valószínűleg sokkal gyakoribb jelenség, mint azt az irodalomban feltételezik. Az alkoholos hidroxilcsoport fémion indukált deprotonálódása és koordinációja az almasav (2-hidroxi-borostyánkősav) esetén sokkal kifejezettebb, mert itt egy további karboxilát jelenléte β helyzetben a ligandum háromfogú koordinációját teszi lehetővé (5+6)-tagú csatolt kelátrendszer kialakulásával [93]. Lassú reakciókban különböző többmagvú komplexek képződnek a hidroxikarbonsavakkal, melyekben a hidroxidion, az alkoholát-O<sup>-</sup> és a -COO<sup>-</sup> is viselkedhet hídligandumként [94]. Ilyen oligomer részecskéknek nagy szerepük lehet az Al(laktát)<sub>3</sub> vizes oldatának metastabilitásában is [90]. Vizes oldatban a glikolát lényegében hasonló koordinációs sajátságot mutat, mint a laktát [95]. Szilárd fázisban azonban ötös koordinációjú erősen torzult AlO<sub>5</sub> trigonális bipiramisos geometriájú komplexet képez [96, 97].

Az Al(III)-citrát kétség kívül a legkiterjedtebben vizsgált és legellentmondásosabb eredményeket adó rendszer [32, 98-111]. A részecskeeloszlás és a képződő komplexek kötésmódja nincs egyértelműen tisztázva, aminek oka részben a három karboxilát és az egy alkoholos hidroxilcsoport számtalan koordinációs és protonálódási lehetősége. részben pedig a meglehetősen lassú olációs/oligomerizációs reakciók lejátszódása, melyek jelentősége a pH emelésével fokozatosan nő. Frissen készített, nagy ligandumfeleslegű oldatokban egymagú 1:1 és 1:2 komplexek dominálnak [98]. A tridentát (COO<sup>-</sup>, OH, COO<sup>-</sup>)koordinációjú [AlHL]<sup>+</sup>-komplex (az egyik terminális COOH-csoport protonálva van) három egymást követő, átfedő lépcsőben protont veszít (a pK értékek rendre 2,7, 4 és 6) a citromsav alkoholos hidroxilcsoportjáról, a karboxilcsoportjáról és egy, a koordinációs szférában levő vízmolekuláról [33, 105, 112]. Az egymagú komplexek között pH 2-5 tartományban a semleges [AlL] a domináns részecske [104-106]. Hasonló kötésmódok tételezhetők fel az  $[AlL_2]^{3+}$  és az  $[AlL_2H_{-1}]^{4-}$  összetételű biszkomplexekben is. Amint azt ÖHMAN időfüggő pHpotenciometriás vizsgálatokkal kimutatta [32], ekvimoláris, enyhén savas oldatban az egymagvú komplexek nagyon lassú folyamatokban (a felezési idő ~10 óra) egy hárommagvú [Al<sub>3</sub>(H<sub>1</sub>L)<sub>3</sub>(OH)]<sup>4-</sup> összetételű komplexszé alakulnak. Ez a részecske, amint azt NMR-mérések igazolják, a pH-egyensúly elérésekor kizárólagosan képződik [112]. Az egymagvú komplexek lassú átalakulása NMR-módszerrel is nyomonkövethető: a 2. ábrán jól látható a <sup>1</sup>H NMR-spektrum időbeli változása, a kisebb tereknél jelentkező jelek intenzitásának csökkenése, és 72 óra
elteltével a hárommagvú komplexre jellemző igen összetett sávrendszer kialakulása. A komplex <sup>13</sup>C spektruma jóval egyszerűbb, kilenc különböző kémiai eltolódású <sup>13</sup>C rezonanciajel detektálható, ami mindhárom citrátmolekula eltérő kémiai környezetére utal. Ugyanezen hárommagvú komplex ammóniumsóját (NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>[Al<sub>3</sub>(H<sub>-1</sub>L)<sub>3</sub>(OH)(H<sub>2</sub>O)] sikerült semleges vizes oldatból kikristályosítani és NMR-spektrálisan, illetve röntgen-diffrakciós módszerrel egyértelműen azonosítani. A hárommagvú komplex anion egy trinukleáris Al<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magból áll, mindegyik citrátligandum két vagy három Al(III) centrumhoz koordinálódik a karboxilát és a deprotonált alkoholát-O<sup>-</sup> donoratomokon keresztül [109].

A két karbonsav és a két alkoholos hidroxilcsoport szimmetrikus elrendeződése valamivel egyszerűbbé teszi a borkősav koordinálódását. Potenciometriás [113] és multinukleáris NMR-vizsgálatok [114, 115] igazolták, egymagvú 1:1, 1:2 és 1:3, illetve kétmagvú 2:2 összetételű komplexek képződését, melyekben mind oktaéderes, mind tetraéderes · Al(III) központi ion előfordul. <sup>13</sup>C és <sup>27</sup>Al NMR kémiai eltolódás értékek egyértelműen igazolták, hogy a borkősav Al(III)-hoz koordinálódott alkoholos hidroxilcsoportjainak deprotonálódása pH<2-nél megkezdődik. A kétmagvú részecskében az Al(III) központi ionokat két négyfogúan koordinálódott 4 negatív töltésű ligandummolekula köti össze [113, 114]. Említésre méltó, hogy az erősen lúgos oldatban képződő és NMR-spektrálisan azonosított [Al(H-1L)3]6- egymagvú triszkomplexet kitüntetett stabilitásúnak és szimmetriájúnak találták, amit a koordinált és deprotonált alkoholát és a nem koordinált protonált alkoholos hidroxilcsoportok közötti kiterjedt hidrogénkötés rendszer kialakulásának tulajdonítottak [114, 115].

Egyszerű monoszacharidok karbonsavszármazékai, mint amilyen a glükonsav vagy szacharinsav igen hatékony Al(III)-kötő molekulának bizonyultak [102, 111]. Ezen rendszerek részecskeeloszlása nem ismert teljesen pontosan, mivel korai munkájukban MOTEKAITIS és MARTELL [102] csak egymagvú komplexek képződését vették figyelembe. A javasolt kötésmód, a glükonsav alkoholát-koordinációja, szabad karboxilátcsoporttal, illetve a szacharinsav  $\alpha$ - $\omega$  karboxilát-koordinációja kevéssé valószínűsíthető. Hasonlóan a többi, fentebb tárgyalt hidroxikarbonsavhoz, a karboxilátcsoportnak, mint horgonynak az elsődleges



2. ábra. A citrát (a) és az Al(III)-citrát (1:4) rendszer <sup>1</sup>H NMR-spektruma az idő függvényében pH= 6,6 esetén az összekeverés után (b) 1 órával, (c) 24 órával (d) 72 órával kötődése a fémionhoz alapvető fontosságú ezen ligandumcsoport koordinációjában, mivel ezen az alkalmas horgony donorcsoporton képes az Al(III) elég erősen koordinálódni ahhoz, hogy azután indukálni tudja a gyengén savas alkoholos hidroxilcsoport deprotonálódását és az azt követő koordinálódását. Bár az Al(III)-komplexek aktuális kötésmódja nem tisztázott, újabb vizsgálatok kimutatták, hogy a glükonát képes meggátolni az Al(OH)<sub>3</sub> kiválását és az Al(III)-ot még a lúgos pHtartományban is képes oldatban tartani a glükonát kimutatható mértékű disszociációja nélkül [111]. Figyelemre méltó, hogy a monoszacharid fruktóz képes a szilárd Al(OH)<sub>3</sub> mátrixhoz kötődni az alkoholos hidroxilcsoportokon keresztül, de ez a kölcsönhatás túl gyenge ahhoz, hogy a szilárd Al(OH)<sub>3</sub> feloldódását eredményezze [116].

# 3.4. AMINOSAVAK, PEPTIDEK, FEHÉRJÉK

Az aminosavak  $\alpha$ -karboxilátcsoportja gyengén bázikus (pK~2,4), ami meglehetősen gyenge Al(III)-kötő képességet sejtet. A pH-metriás módszer szokásos mintaösszetétele (néhány mM teljes fémionkoncentráció 1:1 és 1:5 közötti fémion:ligandum arány) nem alkalmas komplexképződés kimutatására [117]. Sokkal nagyobb ligandumfelesleg (egészen 1:40 arányig) esetén azonban egyértelműen kimutatható volt, hogy az egyszerű aminosavak, mint a glicin, az alanin, a szerin, a treonin hatással vannak az Al(III) speciációjára [118, 119]. Ezekben a rendszerekben a komplexképződés biztonsággal detektálható még nagy ligandumfelesleg esetén is, mivel a ligandumok puffertartománya és a fémkomplexek képződési pH-tartománya elég jól elkülönül, és így a fémion protonkiszorítási reakciója "tisztán" mérhető. [AlL]2+ egymagvú komplex, [Al(OH)L] vegyes ligandumú hidroxokomplex és a hidroxo- és/vagy karboxilát-hidas [Al2(OH)2L]3+ kétmagvú komplex képződését tételezték fel. Bár az Al(III)-egyszerű aminosav rendszerek részecskeeloszlása nem teljesen ismert, az ezen kölcsönhatásra pH-potenciometriásan meghatározott [119] lg β(AlL)= 5,8-5,9 stabilitási állandó jó egyezésben van az LFER számításokból származtatott értékkel [120]. Az egyszerű aminosavak Al(III)-karboxilát kölcsönhatása (feltehetően protonált aminocsoporttal) egyértelműen detektálható savas pH-tartományban 27 Al [121] és <sup>1</sup>H NMR [122] módszerekkel. A kevésbé bázikus aminocsoporttal ( $pK(NH_3^+)=5,2$ ) rendelkező pikolinát (2-piridin-karboxilát) Al(III)-koordinációja már kényelmesen detektálható; a kölcsönhatás mono-,  $[AlL]^{2+}$  és biszkomplexek  $[AlL_2]^+$  és  $[Al(OH)L_2]$  képződéséhez vezet [121-123].

A két terminális karboxilát-O és központi amino-N donorokat tartalmazó háromfogú ligandum, az aszparaginsav (Asp) sokkal erősebb Al(III)-kötő molekula, mint a kétfogú egyszerű aminosavak; az 1:1 komplex stabilitása ~2 nagyságrenddel haladja meg az egyszerű aminosavak Al(III)-komplexének a stabilitását, ami mindkét karboxilátcsoport kötésben való részvételére utal [119, 124]. Figyelemre méltó az a megfigyelés is, hogy a borostyánkősavval és az N-acetil-aszparaginsavval (egyik sem tartalmazza a központi amino kötési helyet), nem figyelhető meg ilyen erős kölcsönhatás, ami az Al(III)-Asp komplexben az aminocsoport kötésben való részvételét valószínűsíti. Ez az erős kölcsönhatás jellemző 27 Al NMR-jelet eredményez: egy viszonylag éles rezonanciajel ~10 ppm-nél (lásd az 3. ábrát), ami elég szimmetrikus körnvezetben elhelvezkedő oktaéderes Al(III)-iont jelez. Ez a spektrális viselkedés emlékeztet a trinukleáris Al(III)-citrát komplex sajátságára [109]. Az eredmények valószínűsítik azt, hogy a negatívan töltött O donorok mellett, mint amilyen a karboxilát, az alkoholát, a fenolát vagy a katecholát, kedvező sztérikus elhelyezkedés esetén az aminocsoport is képes az Al(III) kötésében részt venni. Még meglepőbb az, hogy NMR-mérések Al(III)-tiolát-S' kölcsönhatást indikálnak, az Al(III)-3merkapto-borostyánkősav rendszerben [119].

A potenciális kötési helyek számának növekedésével az aminopolikarboxilátok [mint az imino-diecetsav (ida), nitrilo-triecetsav (nta)] és a poliamino-polikarboxilátok [mint az etilén-diamino-tetraecetsav (edta), propán-diamino-tetraecetsav (pdta), ciklohexán-diamino-tetraecetsav (cdta) és dietilén-triamino-pentaecetsav (dtpa)] egyre hatásosabb Al(III)-kötő ligandumokká válnak [125–131]. A nagyszámú koordinálódó donorcsoport következtében, ezek a ligandumok a tridentát ida kivételével [128, 129] csak 1:1 komplexet képeznek. A N donorcsoport(ok) koordinálódását a karboxilát funkcióscsoportok mellett röntgendiffrakciós [132] és NMR-módszerrel [129] egyértelműen bizonyították. Amino-polikarboxilátok egy sorára lineáris összefüggést találtak az 1:1 Al(III)-kelát <sup>27</sup>Al NMR kémiai eltolódása és a ligandum



3. ábra. Az Al(III)-aszparaginsav rendszer <sup>27</sup>Al NMR-spektruma, 1:5 fémion-ligandum aránynál különböző pH értékeken

fogszáma (n) között. A tapasztalt additivitási szabály n=6-ig érvényesnek bizonyult. n=6 esetén már a koordinációs szféra minden vízmole-

kulája kicserélődik, így az n értékének további növekedése nem várható, hogy további hatással legyen a kémiai eltolódás értékére.

Hasonló kötési sajátságokat, valamivel gyengébb kötéserősséggel, mutatnak ezen ligandumcsoport foszfonsavanalógjai (amikor a karboxilátcsoportot foszfonát helyettesíti) [133-140]. Ez a tapasztalat elektrosztatikus és sztérikus tényezőkkel együttesen magyarázható, nevezetesen a két negatív töltésű foszfonátcsoportok közötti nagyobb elektrosztatikus taszítással és nagyobb helyigényükkel [136]. A piridoxál és tridentát aminosavak (Asp, Glu) egyes foszfonsavanalógjaiból képezett Schiff-bázisok Al(III)-komplexeit vizsgálták abból a célból, hogy tisztázzák a B6-vitamin katalitikus folyamataiban szereplő α-aminosavak és analógjaik transzaminálási és defoszfonileződési reakciói mechanisztikus sajátságait [136-139]. Úgy vélik, hogy az Al(III) templátként szolgál a Schiff-bázis szintéziséhez, és az Al(III)-komplexek átmeneti termékek lehetnek a B6-vitamin katalitikus folyamatában [139]. A képződött Schiff-bázisok Al(III) távollétében vizes oldatban könnyen hidrolizálnak. A témakör további részleteit illetően egy az Al(III) Schiff-bázisokkal képezett komplexeit tárgyaló összefoglaló közleményre utalunk [141].

Oligopeptidekkel és különösen fehérjékkel az aminosav-váz oldallánc donorcsoportjai az elsőleges fémion kötési helyek. Oligopeptidek esetén a rövid peptidlánc nem képes biztosítani a potenciális donorcsoportok olyan "zárt" elrendeződését, ami szükséges az Al(III)-ion elég erős megkötéséhez. Így az Al(III)- ionnak csak gyenge kötődését tudták <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR-módszerrel kimutatni a karboxilát donorcsoporton a Gly-Lys-Hyp-Gly-Glu-Hyp-Gly-Pro-Lys nonapeptidhez [142], nem észleltek ugyanakkor kölcsönhatást a Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu pentapeptiddel [120] vizes oldatokban. A karboxilát, illetve az alkoholos hidroxil oldallánc donorcsoportot tartalmazó Asp, Glu, illetve Ser tartalmú oligopeptidek hatékonyabb Al(III)-kötő kismolekuláknak bizonyultak. Amint azt pH-potenciometriás módszerrel kimutatták, az Asp-Asp karboxilátkoordinációjú kelátok képződése közben pH~5,5-ig képes megakadályozni az Al(III) hidrolízisét és az Al(OH)3-csapadék kiválását. Ugyanakkor a potenciálisan Al(III)-kötő donorcsoportokat feltehetően kedvezőbb szerkezeti elrendeződésben tartalmazó neurofilamens proteinfragmens az NF9 (Ac-Pro-Lys-Ser-Pro-Val-Glu-GluLys-Gly) még a fiziológiás pH-n is oldatban tartja az Al(III)-ot. A fémion megkötésében a Glu-COO<sup>-</sup> és a Ser-O<sup>-</sup> mellett feltehetően a Lys-NH<sub>2</sub> csoport is részt vesz [143]. Újabb munkájukban LAUSSAC és munkatársai [144] a timulin hormon (Glu-Ala-Lys-Ser-Glu-Gly-Gly-Ser-Asn) és az Al<sup>3+</sup>-ion között teljes egyértelműséggel kölcsönhatást (meglepő módon 1:2 összetételű Al(III)-komplex képződését) detektáltak a minta saját pH-ján kétdimenziós <sup>1</sup>H NMR-módszerrel. A Cterminális -COO<sup>-</sup>csoport mellet a Ser<sup>4</sup> alkoholos hidroxilcsoportjának részvételét valószínűsítették az Al(III) megkötésében.

Részletesen vizsgálták az Al3+ kölcsönhatását kalmodulinnal, a szervezet egyik fontos Ca2+-függő szabályozó fehérjéjével (azzal kapcsolatosan, hogy e kölcsönhatás az Al(III) neurotoxikusságának általános megnyilvánulása lehet). A kalmodulin egy viszonylag kis, 150 aminosavból álló fehérje, és az aminosav oldalláncok mintegy 1/4-e tartalmaz karboxilátcsoportot. Ily módon optimális Al(III)-kötő fehérje lehet. HAUG és munkatársai az Al(III) elég erős kölcsönhatását mutatták ki a kalmodulinnal (molekulánként maximálisan három Al(III) képes kötődni, stabilitási állandójuk nagyobb, mint 106), ami jelentős konformációváltozást indukál (az α-hélix tartalom 30 %-os csökkenését) a fehérjében [145, 146]. Figyelemre méltó, hogy az Al(III) nem a négy Ca2+ specifikus kötési helven koordinálódik. Méretben sokkal közelebb lévén a Mg2+-ionhoz, valószínű, hogy a fehérje α-hélix szerkezeti régióit stabilizáló Mg2+-ionokat szorítja ki [147]. Ez összhangban van az α-hélix tartalom Al<sup>3+</sup>-ion hatására bekövetkező csökkenésével. Ezzel szemben, más vizsgálatok nem mutattak jelentős kölcsönhatást az Al(III) és kalmodulin között 5,5-6,5 pH-tartományban [148]. MARTIN szerint [120] a kalmodulin negatív töltésű karboxilátcsoportjai révén polielektrolitként viselkedve nem specifikus fémionkötő molekulaként viselkedhet.

Meg kell említeni, hogy egy újabb közleményben erős kölcsönhatást mutattak ki az Al(III) és különböző  $\beta$ -amiloid polipeptid fragmensek a A $\beta$ P(1–40) és A $\beta$ P(25–35) között [149]. Cirkuláris dikro-izmus mérésekkel igazolták, hogy az A $\beta$ P(1–40), ami membránutánzó oldószerben (60 % 2,2,2-trifluor-etanol/40 % Tris puffer pH=7,0) részleges helikális konformációt vesz fel fiziológiás Al(III)koncentráció jelenlétében elveszíti ezt a szerkezetét.

Az albumin, ez a ~70 kDa molekulatömegű vízoldható fehérje is képes az Al(III) in vitro megkötésére fiziológiás pH-n. Az albuminhoz adott Al(III)<sup>27</sup>Al NMR- spektruma arra utal, hogy legalább két Al(III) kötődik minden egyes albumin-molekulához [150]. A kémiai eltolódás értékek O donoratomokon oktaéderes elrendeződésben koordinálódott Al(III)-t valószínűsítenek. A legvalószínűbb kötési hely az albumin karboxilátcsoportjai (feltehetőleg legalább három), ami viszonylag nagy kötéserősséget biztosít. Az Al(III)-hoz kapcsolódó további ligandumok valószínűleg vízmolekulák. A plazma albumin és globulin fehérjéi jóval gyengébb fémionkötő molekulák, mint a plazma másik fontos transzport fehérjéje, a transzferrin. Kvantitatív spektrofotometriás mérésekkel a következő megbízhatónak tűnő stabilitási állandókat nyertek a transzferrin két funkciós helye Al(III)-kötő képességének jellemzésére: lg  $K_1$ =12,9 és lg  $K_2$ =12,3 (pH=7,4, 27 mM HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> és t=25 °C) [151]; illetve lg  $K_1$ =13,5 és lg  $K_2$ =12,5 (pH=7,4, 100 mM NaCl, 25 mM Tris és 10 mM HCO<sub>3</sub>, t=37 °C) [152]. Röntgendiffrakciós vizsgálatok szerint a fémiont mindkét kötési helyen, két tirozin, egy hisztidin egy aszparaginát és egy bidentát koordinálódó karbonátion köti pszeudooktaéderes elrendeződésben [153]. Ami a két hely kötéserősségét illeti, az eredmények ellentmondásosak. A MARTIN és munkatársai [151] által közölt két állandó közötti 0,6 lg egységnyi különbség arra utal, hogy fiziológiás pH-n a két hely közel azonos kötési állandóval jellemezhető; a 0,6 lg egység különbség a statisztikus megfontolásokból származik. Ettől eltérően HARRIS és SHELDON [152] szerint a Cterminális hely kedvezményezettebb az N-terminálisnál. 27Al és 13C NMR-mérések alapján ARAMINI és VOGEL [153] arra következtettek, hogy az ovotranszferrinben a két hely kötéserőssége éppen ellentétes. Bár ez a különbség a két protein sajátságai miatt nem lenne meglepő, mivel csak mintegy 50 %-ban tekinthetők homológoknak, egy újabb kritikai elemzés szerint [154] a két közlemény kísérleti körülményei annyira eltérőek, hogy a kötési hely specifitási különbségekre vonatkozólag megbízható következtetések nem vonhatók le. A téma iránt mélyebben érdeklődők számára két egészen friss összefoglaló közleményt ajánlunk ARAMINI és munkatársai [155], illetve HARRIS [156] tollából.

# 3.5. SZERVES FOSZFÁTOK ÉS FOSZFONÁTOK

Valószínűleg a foszfátcsoport tekinthető a leggyakoribb és legfontosabb Al(III) kötési helynek a biológiai rendszerekben. Fémionkötő képességüket tekintve a foszfátok két csoportba sorolhatók: a bázikus foszfátok és a gyengén bázikus foszfátok [62]. A bázikus foszfátok monszubsztituáltak, általános képletük R-OPO<sub>3</sub><sup>2-</sup> pK=6-7 savi disszociációs állandóval jellemezhetők, két negatív töltésük van, nukleotidok terminális foszfátjaiként, foszforilált fehérjékben és sok más biofoszfátban fordulnak elő. A szervetlen mono- és polifoszfátok legalább egy ilyen foszfátcsoportot tartalmaznak (lásd a 3.1. fejezetet). A gyengén bázikus foszfátok diszubsztituáltak, általános képletük R-O(R'-O)PO<sub>2</sub><sup>-</sup>, savi disszociációs állandójuk pK<2, egy negatív töltésük van és nukleotidok közbülső foszfátjaiként, nukleinsavakban (DNS és RNS), illetve foszfolipidekben és foszfoglikolipidekben fordulnak elő.

Egyszerű szerves monofoszfátok, mint a fenil-foszfát vagy a pnitro-fenil-foszfát, illetve monofoszfátok, mint a metil-foszfonát és az etil-foszfonát hasonló erősséggel kötik az Al(III)-iont, mint a szervetlen ortofoszfát (lásd a 3.1. fejezetet) dominánsan 1:1 összetételű törzs és vegyes hidroxokomplexek formájában [70]. Ezek közül egyik ligandum sem képes azonban oldatban tartani az Al(III)-ot a fiziológiás pH-n. A foszforilált peptidek Al(III)-kötő helyeiként szereplő foszfoszerin és foszfotirozin már erősebben kötik az Al3+-iont, bár lényeges különbség van e tekintetben a két ligandum között. Az L-foszfoszerin, amely az elsődleges Al(III)-kötési helytől, a foszfátcsoporttól sztérikusan elkülönülten tartalmazza az α-aminokarboxilát részt, pH>6-nál már nem képes megakadályozni az Al(OH)3 leválását. Ezzel szemben a csatolt kelátgyűrű-rendszer kialakulásával tridentát (PO32-, NH2, CO2)-koordináció kialakítására képes L-foszfoszerin még pH>8-nál is oldatban tartja az Al(III)-ot [143]. Ez ismét egy példa arra, hogy a meglehetősen hard jellegű Al3+-iont nem kedvelő amin funkcióscsoport is lehet kötési hely a donorcsoport kedvező sztérikus elhelyezkedése esetén: jelen esetben is az aminocsoport két, az Al3+-ionhoz elég nagy affinitású oxigén donoratom között található. A 2,3-difoszfo-glicerát (2,3-dpg), a vörös vérsejtek fontos alkotója. A karboxilát- és a 2-foszfát-donorcsoportpáron keresztül mono- és biszkelátot képezve sokkal erősebben

43

képes kötni az Al(III)-ot, mint az előzőekben tárgyalt ligandumok. A biszkelát stabilitása lg K (AlL<sub>2</sub>)=12,5 összevethető az ATP komplexével [157, 158].

Az inozitfoszfátok (IP) bázikus foszfátcsoportokat tartalmaznak, és így potenciális Al(III)-kötő biomolekulának tekinthetők. A D-mioinozit-1,4,5-trifoszfát sok sejtben egy specifikus intracelluláris receptorhely stimulálását követően az endoplazma retikulumban kötött Ca2+ felszabadulását iniciáló molekulaként funkcionál [159]. Egy másik IP a D-mio-inozit-1,2,6-trifoszfát ígéretes farmakológiai hatású molekula, amely hatás ma még nem teljesen tisztázott extracelluláris folyamatokhoz rendelhető [160]. Ezen molekulák szerkezete, azaz az inozitgyűrű körül elhelyezkedő három bázikus foszfátcsoport azt sugallja, hogy a biológiai folyadékokban megtalálható fémionok megkötésére alkalmas biomolekulák. Összehasonlító részecskeeloszlási vizsgálatok szerint mindkét inozit-trifoszfát izomer hasonló komplexeket képez az Al(III)ionnal (lásd a 4. táblázatot), és a fiziológiás pH-n erősebben képesek kötni az Al(III)-ot az ATP-nél is [160]. Szintetikus inozitszármazékok, mint az 1,3,5-triamino-1,3,5-tri-dezoxi-cisz-inozit (taci) [161] különösen pedig az 1,3,5-tridezoxi-1,3-5-trisz(dimetil-amino)-cisz-inozit (tdci) [162] szintén erős Al(III)-kötő molekulák; sztérikusan az 1:1 komplexben három, az 1:2 komplexben hat foszfáton keresztüli faciális koordinációra hajlamosak. A képződő komplexek stabilitási állandóit a 4. táblázat tartalmazza. A táblázatban közölt stabilitási állandók segítségével végzett modellszámítások szerint sem az I(1,4,5)P, sem az I(1,2,6)P, sem a taci nem képes az Al(III) hidrolízisét meggátolni. Ezzel szemben a tdci-nek jóval nagyobb az affinitása az Al(III) ionhoz, és képes a szilárd Al(OH)3 feloldására is. A tdci-mole-kulában található Me<sub>2</sub>N-csoportok nagyobb térkitöltése a foszfát kötési helyeknek egy sokkal kedvezőbb feszített elrendeződését eredményezi, szemben a taci flexibilisebb donorcsoport elrendeződésével, és e különbség eredményezi a tdci Al(III) iránti nagyobb affinitását. A taci-nek ez az erős Al(III)-kötő képessége felhasználható lehet a hidroxi-Al(III)-szilikátok oldhatóvá tételében. A fitinsav (mio-inozit-hexa-foszfát) elsősorban oldhatatlan komplexet képez a létfontosságú fémionokkal, ezáltal befolyásolván hozzáférhetőségüket a biológiai rendszerek számára. Al(III)-ionnal mind oldható, mind oldhatatlan komplexei

#### 4. táblázat

	<i>I</i> (1,4,5)P3 <sup>c</sup>	<i>I</i> (1,2,6)P3 <sup>c</sup>	taci <sup>c</sup>	tdci <sup>c</sup>
LI	e interio venterio	0.40	0.7	0.69
HL L	8,74	9,48	9,1	9,08
H2L	7,02	1,22	9,1	7,02
H <sub>3</sub> L	5,80	5,70	8,9	5,89
H <sub>4</sub> L	2,61	2,40	8,1	
AlHL	18,98(6)	19,18(3)	borr- Antichter	al - breson
AIL	13,37(7)	13,72(3)	11,8(1)	14,31(5)
AIL-2	-	19,72(7)	18,8(1)	26,40(10)
AlH.1L	5,84(8)	6,10(4)	-	-
AlH-2L	1.82(10)	NUT SUCCE	and a subset	1 4 5 T
AlL-2H		pair and Long	25,30(30)	30,61(5)
AlH.1L2	Land-States a	the	10,53(1)	Ant-Di anti
AlH-2L2			1,63(1)	- A hereit
AlH-3L2		-	-7,45(1)	-
AlH-4L2	-	a standard Bridge	-17,16(1)	-
	and another Sur	and the state		

A mio-inozit-trifoszfát<sup>a</sup> és a triamino-inozit-származékok<sup>b</sup> protonkomplexeinek (lg K) és Al(III) komplexeinek (lg β) stabilitási állandói

<sup>a</sup> 160. hivatkozás, *I*=0,1 M tetra-n-butilammónium-klorid, *t*=25 °C

<sup>b</sup> 161., 162. hivatkozás, *I*=0,1 M KCl, *t*=25 °C

<sup>c</sup> I(1,4,5)P3: DL-mio-inozit-1,4-5-trifoszfát, I(1,2,6)P3: D-mio-inozit-1,2,6-trifoszfát, taci: 1,3,5-triamino-1,3,5-tridezoxi-cisz-inozit, tdci: 1,3,5-trisz-(dimetilamino)-cisz-inozit

képződnek 1:1, illetve 1:4 sztöchiometriai összetétellel [163]. A kölcsönhatás endoterm és egy Al(III)-nak egy foszfátcsoporttal való kölcsönhatása ~29 kJ mol<sup>-1</sup> entalpiaváltozással jellemezhető.

A foszforilált proteinek fontos összetevői a különböző testszöveteknek. Foszforileződési és defoszforileződési reakciók sok sejtfolyamatnak részei. A foszforilált fehérjék bázikus foszfátcsoportjai adják a kötési hely szükséges bázicitását és a szomszédos karboxilát vagy másik foszfátcsoporttal együtt erős Al(III)-kötési helyet képeznek [62]. Bár nem áll rendelkezésre pontos kvantitatív adat ezen biomolekulák Al(III)-kötő erősségére vonatkozólag egy Al<sup>3+</sup>-ion és egy foszfátcsoport közötti kölcsönhatásra lg K~6 értéket becsülhetünk. Ha

további donorcsoportok, egy karboxilát- vagy egy másik foszfátcsoport is jelen van a közelben, akkor felső határként, a kötési hely stabilitási állandója elérheti a 2,3-dpg vagy a pirofoszfát-komplexek stabilitását [157]. In vitro cirkuláris dikroizmus vizsgálatok szerint az Al3+-ion jelentős konformációváltozást képes indukálni a foszforilált, illetve a túlfoszforilált (9-100 mol foszfát fehérje mólonként) idegsejt fonadék fehérjékben, jelentős mértékű β-lemezes struktúrát alakítva ki [164]. Ez kétségkívül az Al3+-ion és a foszforilált fehérje legerősebb kötési helye a foszfátcsoport közötti közvetlen kölcsönhatásra utal [165]. Egy újabb enzimatikus vizsgálatban a foszvitint, a tojássárgája fő foszfoglikoproteidjét, használták modellként az Al(III) és a többszörösen foszforilált fehérjék közötti kölcsönhatás jellemzésére. Kompetíciós vizsgálattal meghatározták, hogy a foszvitin molekulánként 69±3 Al(III)-iont képes megkötni, és a disszociációs állandó kisebb, mint 10<sup>-9</sup> M [167]. Az eredmények azt támasztják alá, hogy az Al<sup>3+</sup> -ion hatása a foszvitinre jelentős mértékű hasonlóságot mutat az Al3+-ionnak az idegsejtfonadék fehérjékre gyakorolt hatásához.

A foszfolipidek a biológiai membránok leggyakoribb összetevői. Két polialkoholból a glicerinből vagy szfingozinból származtathatóak. A foszfogliceridek glicerinből, két zsírsavláncból és egy foszforilált alkoholból állnak. Ellentétben a foszforilált proteinekkel, csak gyengén bázikus egy negatív töltésű foszfátcsoportokat tartalmaznak, így fémionkötő képességük gyengébb. Biofizikai vizsgálatok [168–170] kimutatták, hogy az Al(III) μM koncentrációban a membrán aggregálódását és merevebbé válását eredményezi, ami nem korlátozódik a kizárólag negatívan töltött foszfolipideket tartalmazó membránokra. Hasonló változások léptek fel a foszfatidil-szerin, a foszfatidil-etanolamin és a foszfatidil-kolin tartalmú lipidhólyagocskákban is. Ez elég egyértelműen az Al(III) és a foszfát kötési helyek közötti közvetlen, bár gyenge kölcsönhatásra utal.

### 3.6. NUKLEOTIDOK

A nukleotidok három különböző fémion kötési helyet tartalmaznak: ezek a mono-, di- vagy trifoszfát láncok foszfátcsoportjai, a ribóz vagy a dezoxiribóz egység alkoholos hidroxilcsoportja(i) és a nukleinbázis karboxil-O és/vagy gyűrű-N donoratomjai. A foszfát kötési hely lehet gyengén bázikus, mint a nukleinsav DNS-ben és RNS-ben, de lehet bázikus is, mint a nukleozid-foszfátok, vagy más biofoszfátok terminális foszfátjai. Az adenozin-nukleotidok Al(III)-komplexeinek a közelmúltban meghatározott stabilitási állandóit az 5. táblázatban foglaltuk össze.

#### 5. táblázat

sared civily	AMP	ADP	ATP
HL	6,04(1)	6,19(1)	6,31(1)
H <sub>2</sub> L	3,74(2)	3,79(2)	3,89(2)
AIHL	-	10,98(4)	11,30(4)
AIL	6,17(1)	7,82(3)	7,92(4)
AIL <sub>1</sub> L	2,02(9)	2,94(8)	2,46(7)
AIL <sub>2</sub>	10,35(11)	12,16(4)	12,47(4)
AIH <sub>1</sub> L <sub>2</sub>	b	5,01(7)	4,84(5)

Az adenozin-5'-foszfátok (AMP, ADP és ATP) proton (lg K) és Al(III) (lg β) komplexeinek stabilitási állandói<sup>a</sup>

<sup>a</sup>158. hivatkozás, *I*=0,2 M KCl, *t*=25 °C <sup>b</sup>Csapadék

A nukleotidok esetén a bázikus terminális foszfát az elsődleges Al(III) kötési hely [158, 171-175]. Semmilyen szerkezetvizsgáló módszerrel nem sikerült eddig kölcsönhatást kimutatni a másik két potenciális kötési hellyel. A pH~4,5-nél domináns részecskének az ekvimoláris [AIL]<sup>-</sup> komplexnek a stabilitási állandója nagyobb, mint a legtöbb más fémion megfelelő komplexéé, beleértve a Cu(II)-iont is. Megállapították azt is, hogy az Al(III) készségesen képez biszkomplexet is egy további ligandum koordinálódásával. Bár a szabad ligandumok között alig mutatható ki stacking kölcsönhatás), az Al(III) koordinálódása eredményezte töltéssemlegesítődés segítheti elő a biszkomplexek képződését. Amint az a 4. ábrán látható, a fiziológiás pH tartományban, pH 7,0-7,4, az [AIL<sub>2</sub>]<sup>5-</sup> és [AlL<sub>2</sub>(OH)]<sup>6-</sup> összetételű biszkomplexek képződnek az [AlL(OH)]<sup>2-</sup> összetételű 1:1 sztöchiometriájú vegyes hidroxokomplex mellett. Ez utóbbi a ligandumfelesleg csökkenésével válik dominánssá.



 ábra. Az Al(III)-ATP rendszerben képződő komplexek koncentráció-eloszlási görbéi a pH függvényében.

Az 5. táblázatban megadott stabilitási állandókkal számítva, cAI=2 µM, cATP =20 mM

Az adenozin-5'-foszfát sorban a lg *K*(AlL) értéke AMP<ADP≤ATP sorrendet mutat, ami az Al(III)-nak a két terminális foszfáthoz való kelátszerű koordinációjára utal az ADP és ATP-komplexekben, míg a monodentát foszfát koordinációra az AMP komplexekben. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P és <sup>27</sup>Al NMR-mérések megállapították, hogy két fő részecske képződik, melyek lassú ligandumcsere sebességekkel jellemezhetők [173, 176,177]. pH 3,8-7,3 között és 1:1 Al(III):ATP aránynál egy 2:2 öszszetételű kétmagvú részecskét is detektáltak, míg biszkomplex képződésére következtettek pH 4,8-8,1 között ligandumfelesleg esetén. A <sup>31</sup>P NMR adatok az Al(III)-nak a foszfátlánc P<sub>β</sub> és P<sub>γ</sub>-donoratomjain való kötődésére utalnak, így a képződő komplexben hat oxigén donoratom található az Al(III) körül oktaéderes elrendeződésben, amit az <sup>27</sup>Al

NMR- mérések is megerősítenek [173]. <sup>1</sup>H NMR-mérések alapján feltételezik, hogy az Al(III) az adenin bázis N7 atomjához is koordinálódik [172]. Amint azt később igazolták [178, 179], a H8 proton észlelt upfield eltolódása inkább a nukleinbázis N1 donoratomjának deprotonálódásához vagy a bázisok közötti stacking kölcsönhatáshoz rendelhető, semmint az Al(III)-N7 koordinációhoz, ami inkább downfield eltolódást okoz. A potenciometriás és az NMR-mérések közötti ellentmondás: 1:1 sztöchiometriájú egymagvú vagy többmagvú részecskék képződése csupán látszólagos, mivel az NMR-méréseket egy nagyságrenddel töményebb oldatokban 10 mM Al3+ -koncentrációnál végezték (ami kétségkívül kedvez a dimer képződésének). Továbbá a pH-metriás mérések nem elég érzékenyek a közvetlen pH-hatással nem járó 2AIL ↔ Al<sub>2</sub>L<sub>2</sub> dimerizációs folyamat detektálására, és így az nem tud megbízhatóan különbséget tenni az [AlL] és az [Al2L2]2- között. Az [Al2L2]2- részecske képződése az adeningyűrűk közötti stacking kölcsönhatás révén igen ésszerű feltételezés.

Az Al(III) elsődlegesen a foszfát(ok)on keresztül koordinálódik az összes nukleozid-foszfáthoz. Az egyedüli bázikus foszfátcsoport ( $pK \ge 6$ ) a láncvégi csoport. Mivel a nukleozid-trifoszfátok foszfátbázicitása hasonló a nukleozid-difoszfátokéhoz és nukleozid-monofoszfátokéhoz az 5. táblázatban közölt stabilitási állandók jó közelítéssel használhatók más nukleozid-foszfátok stabilitási állandóinak becslésére. Megerősíti ezt a feltételezést az, hogy a különböző adenin- és guanin-nukleotidok Al(III)-kötő képességében jelentős hasonlatosságot mutattak a <sup>27</sup>Al NMR-mérések [180].

A nukleotidokkal ellentétben a nukleinsavak csak gyengén bázikus foszfátokat (pK<2) tartalmaznak, melyek fémionkötő képessége jóval gyengébb. Az Al(III) és a DNS közötti kölcsönhatás olyan gyengének bizonyult, hogy a kvantitatív vizsgálatokat csak pH<5,5-ig lehetett végezni a fémion hidrolízise és csapadékkiválása miatt [181]. Intracelluláris körülmények között az Al(III) és a DNS közötti kölcsönhatásra lg K~5,6 értéket becsültek, mint felső határértéket. KARLIK és munkatársai korai munkáikban [182, 183] különböző egy- és többmagvú komplexeket detektáltak az Al(III) és DNS között  $\mu$ M Al(III)-koncentrációnál denaturálódási és cirkuláris dikroizmus vizsgálatok alapján. Az Al(III)-DNS komplexek pontos szerkezete még megisme-

résre vár. Az azonban feltételezhető, hogy a gyengén bázikus foszfátcsoportjai révén az DNS csak mint polielektrolit viselkedhet, és csak nemspecifikus kölcsönhatásra lehet képes az Al(III)-ionnal. A lg K~5,6 érték több, mint három nagyságrenddel kisebb, mint a bázikus foszfát kötési helyeket tartalmazó nukleotidok látszólagos stabilitási állandója fiziológiás körülmények között. Ennélfogva, nyilvánvaló az, hogy a DNS nem képes eredményesen versengeni az ATP-vel, más nukleotidokkal vagy biofoszfátokkal az Al(III)-ionért. Kimondhatjuk, hogy az agyi idegsejtek nukleáris kromatinjában található Al(III) nem a DNS-hez való koordinálódás, hanem sokkal inkább más ligandumokhoz, például a foszforilált fehérjékhez való kötődés eredménye [120], mely kölcsönhatás, amint azt az előző fejezetben már tárgyaltuk, jóval stabilabb.

# 3.7. SZALICILÁTOK ÉS KATECHOLÁTOK

A donorcsoportok nagy bázikussága miatt a szalicilátok ( $\Sigma pK \sim 17$ ) és különösen a katecholátok ( $\Sigma pK \sim 22$ ) nagy stabilitású kelát-komplexeket képeznek az Al(III)-ionnal negatív töltésű oxigén donoratomjaikon keresztül koordinálódva. A kölcsönhatás erősségét semleges, vagy gyengén savas oldatokban jelentősen csökkenti a protonkompetíció a nagy bázicitású donorcsoportokon. Ezen ligandumok és származékaik mint a nagy molekulatömegű humin- és fulvosavak, valamint a lignin lehetséges lebomlási termékei, jó modellvegyületek lehetnek a talajok szerves vegyületei Al(III)-kötő, illetve Al(OH)<sub>3</sub>-oldó képességének becsléséhez.

A szalicilsav és származékaik elsősorban mono- és biszkelátokat képeznek. Ez utóbbi komplex pH>6-nál protont veszít, ami az  $[Al(OH)L_2]^{2-}$  és  $[Al(OH)_2L_2]^{3-}$  vegyes hidroxokomplexek képződéséhez vezet [184-188]. Néhány jelzés [189, 190] ellenére, a szalicilsav nem hajlamos oktaéderes triszkomplex képzésére, mivel a harmadik szalicilátkelát kötéserőssége nem elég nagy ahhoz, hogy visszaszorítsa a fémion és a komplex hidrolízisét, illetve pH~7 fölött az Al(OH)<sub>3</sub> csapadék leválását. Ezzel szemben a katecholszármazékok affinitása jóval nagyobb az Al(III)-ionhoz és lúgos pH-n az Al(OH)<sub>3</sub> leválását az okta-éderes [AlL<sub>3</sub>]<sup>3-</sup> triszkomplex képződése képes hatékonyan meggátolni

50

[188, 191-194]. Ennek a komplexnek a stabilitása olyan nagy, hogy a lúgos pH-tartományban a kitüntetett stabilitásúnak tartott tetraéderes hidroxokomplexnek, az [Al(OH)4]-nek a képződését is képes gátolni még pH>12-nél is. Oligomer hidroxohidas részecskék kis koncentrációban való képződését is valószínűsítik a gyengén savas-semleges pHtartományban. A várakozásoknak megfelelően a szintén o-dihidroxiszármazék, az 1,2-dihidroxi-naftalin komplexképző sajátsága a fentiekkel teljesen megegyezik [195]. Azonban, amikor a molekulában a rendelkezésre álló koordinációs helyek száma nő, mint például a galluszsavban (3,4,5-trihidroxi-benzoesav) [196, 197] a 2,3,4-trihidroxi-benzoesavban, vagy a 2,3 dihidroxi-tereftálsavban [188] az oligomer komplexek képzésére való hajlam nő, ugyanakkor a fémion hidrolízisre való hajlama csökken. A természetes eredetű polifenolok, mint amilyen az epikatechin, annak dimerje vagy a polimer tannin (ez utóbbi molekulánként átlagosan 10 katecholát helyet tartalmaz), az alapmolekula katecholnál nem képesek nagyobb erősséggel kötni az Al(III)-iont. A dimer epikatechin, amelyben a kelátképző helyek elkülönülten találhatók döntően, mint monokatecholát ligandum viselkedik [198], de a polimer tanninban egy kis stabilitásnövelő keláteffektus származik a távoli 1,2-difenolát helyek egyidejű koordinációjából [199].

A katecholaminok, melyek jelentős koncentrációban fordulhatnak elő a különböző testnedvekben, pl. az agy cerebrospinalis folyadékában, szintén fontos Al(III)-kötő molekulák lehetnek. Az Al<sup>3+</sup>-ion, mint egy tipikusan hard fémion előnyben részesíti az oxigéndonor kötési helyeket és inkább a katecholát helyen koordinálódik, mint az oldallánc aminocsoporton. Ennek megfelelően széles pH-tartományban (savastól a lúgos pH-ig) a katecholátszerű kötésmód a domináns. Még a katecholaminosav, dopa (3,4-dihidroxi-fenil-alanin) esetén is, mely aminosav kelátképző donorcsoportpárral is rendelkezik, csak katecholátszerű koordináció tapasztalható [194]. Fiziológiás pH-n a domináns komplex egy (O<sup>\*</sup>,O<sup>\*</sup>)-koordinációjú triszkomplex, amelyben az oldallánc aminocsoport protonálva van. *In vitro* enzimatikus vizsgálatok alátámasztják ezt a kötésmódot. Nevezetesen azt találták, hogy az Al<sup>3+</sup> képes inhibeálni a noradrenalin enzimatikus *O*-metileződését, de nem hat az *N*-metilezési folyamatra [200]. Analitikai kémiai jelentőségénél fogva különböző alizarinszármazékok (alizarin-3-szulfonsav és alizarin-4-szulfosav) komplexképző sajátságát is tanulmányozták és 1:1 és 1:2 sztöchiometriájú Al(III)komplexek képződését tapasztalták, melyek stabilitása nagyon hasonló volt az egyszerű Al(III)-katecholát komplexekéhez [201–203].

#### 3.8. HIDROXAMÁTOK

Az Al(III) és a hidroxámsavak közötti kölcsönhatás tanulmányozása iránti érdeklődés döntően azon alapszik, hogy a bakteriális eredetű triszhidroxamát sziderofor vegyületet a dezferrioxamin B-t (DFO) évek óta alkalmazzák a klinikai terápiában (Desferal<sup>R</sup>) az alumíniumfelesleg eltávolítására [193, 204]. A terápiás hatása azon alapszik, hogy stabilabban képes kötni az Al(III)-ot a citrátnál és a transzferrinnél is [151, 200] (és sokkal stabilabban, mint a közismert kelátképző ligandum az edta [193]). A DFO képletét a következő séma mutatja.



#### H<sub>4</sub>DFO<sup>+</sup>

Sok közlemény foglalkozik a DFO-val történő kezelés különböző aspektusaival és problémáival, alig néhány azonban az Al(III)-DFO rendszer speciációjának leírásával [193, 205, 206]. Ennek ellenére, döntően MARTELL és munkatársai munkásságának [193, 204, 206, 207] köszönhetően a kölcsönhatás tisztázottnak tekinthető. Bár a három hidroxámsavcsoport lépcsőzetes p*K* értékei elég nagyok (8,32, 8,96 és 9,55 [206]), már savas közegben is kialakul a három hidroxamát koordinálódásával a telített koordinációs szférájú oktaéderes [Al(HDFO)]<sup>+</sup>

52

összetételű komplex. Kizárólagosan ez a részecske létezik pH~8-ig. Ennél lúgosabb oldatokban a nem-koordinálódó láncvégi -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>csoport protont veszít. A hidroxidion nem képes hatékonyan versenyezni a DFO-val egészen pH~10-ig. Bár az említett közleményekben [193, 205–207] nincs szó vegyes hidroxokomplexek képződéséről, lúgos közegben feltételezhetjük azok előfordulását, mivel nagy pH-n végül az [Al(DFO)]-komplex is az [Al(OH)<sub>4</sub>]-komplexszé alakul [193]. Egy további tényt kell megemlíteni a DFO-val, mint fémion-kelátorral kapcsolatban: a Fe(III)-iont sokkal erősebben köti, mint az Al(III)-iont. A megfelelő lg K értékek 30,60, illetve 24,50 [193].

Az Al(III)-ionra szelektív komplexképző tervezésének problémáját elemezte közleményében HANCOCK és MARTELL [207]. Azt találták, hogy a stabilitási sorrendet a fémionoknak a hidroxidionhoz való affinitási sorrendje határozza meg, és nem változtatható meg például a hidroxamát funkciós csoportokat összekötő szénhidrogénláncok hoszszúságával. Megváltoztatható azonban a sztérikus tényezők révén, illetve a donoratomok cseréjével.

Az egyszerű monohidroxámsavak közül eddig csak az acetohidroxámsav (CH3CONHOH) kölcsönhatását vizsgálták Al(III)-mal [208, 209]. A ligandum hatékony kelátor, amely képes az Al(III) hidrolízisét visszaszorítani a fémion-ligandum aránytól, a pH-tól és az analitikai koncentrációtól függően eltérő mértékben [209] (lásd a 6. ábrát a 4. fejezetben). Bármilyen arány esetén, ha az eléri legalább az ekvamoláris mértéket, az Al(III) a teljes mérhető pH tartományban oldatban marad. α-alanin hidroxámsav származéka Az (CH<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)CHCONHOH) ugyanúgy köti az Al(III)-iont, mint az acetohidroxámsav és a nem-koordinálódó aminocsoport a savas és semleges pH-tartományban egészen gyengén lúgos pH-ig protonálva marad [209, 210]. Az α-alanin-hidroxámsavval képezett Al(III)-komplexek azonban jóval kisebb stabilitásúak, mint az acetohidroxámsav komplexei [210, 211]. Az 1:1 kelát képződését jellemző lg K értékek 8,05, illetve 5,19 az Al(III)-acetohidroxamát, illetve az Al(III)- $\alpha$ alanin-hidroxamát komplexekre vonatkozólag. A jelentős stabilitáskülönbség két hatással értelmezhető: egyrészt az -NH3<sup>+</sup>-csoport elektronvonzó képességével, ami a hidroxámsavcsoportot savasabbá teszi, másrészt az -NH3+-csoport és az Al3+-ion közötti elektrosztatikus taszítással. Ezt az értelmezést alátámasztja az a tapasztalat is, hogy a  $\beta$ -alaninhidroxámsavval [(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHOH] képezett komplex nagyobb stabilitású, mivel itt az -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-csoport távolabb kerül a fémiontól [210]. Az aszparaginsav- $\beta$ -hidroxámsav [HOOCCH(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)CH<sub>2</sub> CONHOH] és a glutaminsav- $\gamma$ -hidroxámsav [HOOCCH(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>CONHOH] Al(III)-komplexében a ligandum tridentát módon koordinálódik a terminális karboxilátcsoportok koordinációban való részvételével [211].

# 3.9. PIRON- ÉS PIRIDINON-SZÁRMAZÉKOK

A maltol elterjedten használt ízesítő adalékanyag sütőipari termékekben, sörökben és egyes tejipari termékekben különösen a tengerentúli országokban (Egyesült Államok és Kanada). A maltol termodinamikailag igen stabil, vízoldható, Al(ma)3 triszkomplexet képez a fiziológiás pH-n [212]. Ez a kis molekulatömegű, semleges komplex képes a sejtmembránokon passzív transzport révén átjutni, és így különböző állatkísérletekben az Al(III) könnyű felszívódását mutatták ki [213]. Különböző tulajdonságok, mint a vízoldékonyság, hidrolitikus stabilitás és lipofilicitás, szerencsés kombinációja az Al(ma)3-komplexben eredményezte azt, hogy részletesen vizsgálták az Al(III)-ionnal való komplexképződési reakciókat egyéb szerkezetileg hasonló vegyületekkel, így különböző 3-hidroxi-4-piron [214-216], 3-hidroxi-4-piridinon [217-221] és 3-hidroxi-2-piridinon [222] származékokkal, abból a célból, hogy Al(III) neurotoxicitási vizsgálatokban való potenciális használhatóságukat teszteljék. A vizsgált ligandumok szerkezeti képletét a következő sémán a törzskomplexeik stabilitási állandóit pedig a 6. táblázatban tüntetjük fel.

Fenti célra a 3-hidroxi-4-piridinon-komplexek bizonyultak a legjobb jelölteknek, mivel termodinamikai stabilitásuk kiemelkedően nagy (legalább 10 nagyságrenddel nagyobb, mint a pironszármazékoké) (lásd a 6. táblázatot), könnyen funkcionalizálható hellyel rendelkeznek a gyűrűn és a ligandumok (és Al(III)-komplexeik) lipofilicitása a gyűrű N-en levő szubsztituensek révén változtatható (anélkül, hogy az Al(III)-komplexek nagy stabilitása csökkenne) [141]. Az 1-aril-3-hid-

54





$R_1 = R_2 = H$		(pa)
R1=CH3,	R <sub>2</sub> =H	(ma)
$R_1=H$ ,	R <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> OH	(ha)

R <sub>3</sub> =H	(mpp)
R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>	(dpp)
R3=C2H5	(mepp)
R3=C6H13	(mhpp)
R3=C6H5	(ppp)



R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub> (mh2p) R4=OH (dh2p)



R5=H (ppp) R5=CH3 (ptp) R5=OCH3 (pap) R5=NO2 (pnp)

#### 6. táblázat

Egyes piron- és piridinon-származékok Al(III)-komplexeinek stabilitási állandói (lg β<sub>3</sub>)<sup>a</sup>

Ligandum <sup>b</sup>	log β <sub>3</sub>	Hivatkozás	Ligandum <sup>b</sup>	log β <sub>3</sub>	Hivatkozás
ma ka ima mh2p dh2p	22,47 19,26 14,45 25,10 25,16	[214] [214] [223] [222] [222]	mpp dpp mepp mhpp ppm	32,05 32,25 32,17 31,71 30,17	[219] [219] [219] [219] [219] [219]

$$\label{eq:basic_static} \begin{split} ^{a}\!\beta_{3} &= [AlL_{3}]/[Al^{3+}][L^{*}]^{3} \\ ^{b}\!A \ ligandumok \ teljes \ nevét \ a \ fenti sémán \ adjuk \ meg. \end{split}$$

roxi-2-metil-4-piridinon Al(III)-komplexe bizonyult a leglipofilebb tulajdonságúnak, amit a n-oktanol és víz közötti megoszlási hányadosuk alapján becsültek. A komplexnek ezen tulajdonsága nagy lipidoldékonysághoz és membrán-áthatolóképességhez vezet [220]. Az Al(piridinonát)<sub>3</sub> komplexek nagyobb stabilitása, a pironátkomplexekéhez viszonvítva azzal magyarázható, hogy a N-tartalmú gyűrű kevésbé képes a komplexképződés során a negatív töltés delokalizálására. Ily módon a  $C(\delta^+)$ - $O(\delta^-)$  kötés polarizáltabb és a hidroxilát- $O^-$  hardabb sajátságú, mint a hidroxi-pirononokban [219]. 27 Al NMR- vizsgálatok kimutatták, hogy a triszkomplexek hidrolitikusan stabilak pH 4 és 9 között. Csupán egyetlen <sup>27</sup>Al NMR-jel figyelhető meg 38-39 ppm-nél, ami enyhén torzult AlO6 oktaéderes geometriához rendelhető [216, 2171. Nagyobb pH-n mindegyik komplex hidrolizál és végül a tetraéderes [Al(OH)] komplexszé alakul, bár nagyobb mértékben képesek ellenállni a hidrolízisnek, mint a legtöbb kétfogú vagy háromfogú ligandummal képezett Al(III)-komplexek. Azt találták, hogy fiziológiás körülmények között a dpp hatékonyabb Al(III)-kötő molekula, mint az edta, a maltol vagy a katechol [131, 223].

Az acetilaceton és más  $\beta$ -diketonok a piron- és piridinonszármazékokhoz hasonlóan mono-, bisz- és triszkomplexeket képeznek az Al(III)-ionnal. A koordinálódó donorcsoportok bázicitásában levő különbségeket figyelembe véve Al(III)-kötő képességük (lg  $\beta$ =21,4) közelítőleg megegyezik a pironszármazékokéval [224–227]; vízoldékonyságuk azonban kisebb [228, 229]. Például a lipofil-hidrofil karakter jellemzésére használt *n*-oktanol/víz megoszlási hányados értéke majdnem két nagyságrenddel nagyobb az Al(acac)<sub>3</sub>, mint az Al(ma)<sub>3</sub> esetén: Al(acac)<sub>3</sub> bizonyult a lipofilebb komplexnek [230]. Ezen ligandumcsoport fémionkötő képességét részletesen tanulmányozták széles körű analitikai kémiai alkalmazhatóságuk (elsősorban mint oldószer extrakciós reagensek) miatt is [225, 231].

A többi itt tárgyalt ligandumokhoz hasonlóan az aszkorbinsav is tartalmaz egy "2-hidroxi-2-on" kötési helyet, és így várható lenne, hogy ugyanolyan erősen képes az Al(III)-iont kötni, mint a maltol. Ez a hasonlóság a ligandumok között azonban csak látszólagos, mivel a donorcsoportoknak mind az aciditása, mind az elrendeződése eléggé különböző. Az enolos-OH aciditás a pK~4, míg a piron- vagy piridinon-

származékok 2-OH-csoportjának aciditása jóval kisebb pK~8-9. A savbázis sajátságokat tekintve az aszkorbinsav sokkal inkább hasonlít a hidroxikarbonsavakhoz, mint amilyen pl. a tejsav. Továbbá az O-O távolság a maltol, a kojisav és a tropolon ligandumokban egységesen kb. 0,25 nm, míg az aszkorbinsavban sokkal hosszabb 0,298 nm. Ez azt jelenti, hogy az előbbi ligandumok képesek két vízmolekulát kiszorítani az [Al(H2O)6]2+ belső szférájából (az O-O távolság itt 0,266 nm), míg az aszkorbinsayban a távolság túl nagy hasonló szubsztituációhoz [232]. Az aszkorbinsav gyenge egymagvú [AlL]<sup>2+</sup>-komplexet képez egyéb oligonukleáris, feltehetőleg hárommagvú komplexek mellett [232]. Az [AlL]<sup>2+</sup>-komplex stabilitása (lg K=1,38), ami kb. egy nagyságrenddel kisebb, mint az Al(III)-laktát komplex stabilitása (lg K=2,36), de jól egyezik az Al(III)-monokarboxiláto komplexek stabilitásával [78]. Az oligonukleáris komplexek az Al3+-ion hidrolíziséhez közeli pH-tartományban képződnek, így feltételezhető, hogy azok hidroxohidas vegyes ligandumú komplexek, melyekben az aszkorbinsav két hidroxilcsoportja deprotonáltan koordinálódik az Al(III)ionhoz. Oldat IR-spektrális vizsgálatok az aszkorbátion O3 és O2 dokeresztüli koordinációját valószínűsítik. A szilárd norokon Al(aszkorbát)3 komplexben, mely vizes oldatból pH 6-7 között izolálható, a kötésmód különbözik az oldatbelitől: a két szomszédos alkoholos oxigénatomon túl (az enolos hidroxil deprotonálódik) a C1=O karbonilcsoport is részt vesz a koordinációban [233].

# 3.10. PORFIRINEK

Számos Al(III)-porfirin komplexet szintetizáltak, és jellemeztek spektroszkópiásan, elektrokémiailag és fotokémiailag [234–238]. Ezen vizsgálatok célja hármas volt: egyrészről, hogy mélyebb ismereteket szerezzenek a biológiai fontosságú Fe(III)-porfirinek szerkezeti és spektrális sajátságairól, másrészt, hogy jobban megértsék a klorofill szerepét a fotoszintézisben, és harmadrészt, hogy esetleges katalitikus aktivitásukat tanulmányozzák [236]. Az Al(III)-porfirinek sztereokémiailag jelentősen különböznek az átmenetifém-porfirinektől. A fő különbség a fémion síkból való kiemelkedésében ( $\Delta N$ ) van, ami jóval

57

nagyobb az Al(III)-komplexek esetén ( $\Delta N \sim 0,04-0,05$  nm), mint az átmenetifém-komplexekben ( $\Delta N \sim 0,005-0,015$  nm) [237, 238]. Az axiális irányban fém-szén  $\delta$ -kötést tartalmazó Al(III)-porfirin komplexeket használtak különböző kismolekuláknak (mint szén-dioxid) a fémion és a szénatom közé való inzertálódásának vizsgálatához; az ilyen vegyületeket a látható fény aktiválhatja és szenzibilizálhatja [239].

Az előzőekben rövid összegzést adtunk a biológiai fontosságú Al(III)-komplexekről, egyes esetekben jellemeztük a bioligandumok Al(III)-kötő képességét is a képződött komplexek stabilitási szorzata (lg  $\beta$ ) segítségével. Az olvasónak tudatában kell azonban lennie annak, hogy ezen szorzatok közvetlen összehasonlítása nem jellemzi egyértelműen egy adott pH-n a kötési hajlamban lévő különbségeket. A H<sup>+</sup> és az Al<sup>3+</sup> között a ligandumért való versengést is figyelembe kell ugyanis venni. Amikor ez a protonkompetíció jelentős, a stabilitási állandó túlértékeli a ligandum valódi Al(III)-kötő képességét.

A proton-fémion kompetíció figyelembevételére gyakran alkalmazott módszer az adott pH-n érvényes látszólagos stabilitási állandók ( $K_c$ ) számítása [200]. A látszólagos stabilitási állandó a fémionhoz nem kötött, deprotonált ligandum hányaddal ( $\alpha$ ) korrigálja a K vagy  $\beta$ értékeket egy adott pH-n:

### $K_{c} = K\alpha$ , ahol $\alpha = [L]/([L] + [HL] + [H_{2}L] + ... + [H_{n}L])$

Az  $\alpha$  értéke a fenti definíciónak megfelelően 1 és 0 között változik, és értékét a ligandum aciditási állandói határozzák meg. Egy másik gyakorta használt paraméter a különböző ligandumok Al(III)-kötő képességének összehasonlítására a pAl érték (=  $-lg[Al^{3+}]$ ), a szabad Al<sup>3+</sup>koncentráció negatív logaritmusa. Ez a látszólagos stabilitási állandóból számolható adott teljes fémion- és ligandumkoncentrációknál. A biológiai jelentőségű Al(III)-komplexekre a pAl értékeket gyakran számítják 1 µM teljes fémion és 50 µM teljes ligandumkoncentrációra [120]. A 7. táblázatban a látszólagos stabilitási állandókat és a fiziológiás pH=7,4-re vonatkozó pAl értékeket tüntetjük fel, a [120] és a [131] hivatkozás adatainak felhasználásával. Minél nagyobb a pAl érték, annál nagyobb a biomolekula Al(III)-kötési hajlama.

#### 7. táblázat

Ligandum	lg β <sub>látsz.</sub>	pAl	ligandum	lg β <sub>látsz.</sub>	pAl
pirokatechin(3)	15.5	12.3	citromsav(2)	12,7	12,9
dopa(3)	16.9	12.5	2,3-dpg(2)	12,2	12,1
dopamin(3)	17.1	12.7	ATP(2)	9,8	12,2
adrenalin(3)	18,2	13,2	nta(1)	11,6	13,3
noradrenalin(3)	18.4	13.4	edta(1)	14,7	16,4
tiron(3)	24,9	18.0	DFO(1)	19,2	20,9
kojisav(3)	18,1	12,2	transzferrin(1)	13,6	15,3
maltol(3)	18,4	12,6	100000000000	101262	
izomaltol(3)	14.5	12,1	amorf Al(OH)3	ani anti a	10,7
dpp(3)	24,9	17,9	Al-foszfát <sup>c</sup>	Josefe	11,4
szalicilsav(2)	11,7	12,1	Al <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> Si <sub>2</sub> O <sub>5</sub> <sup>d</sup>	inssa .	12,6
			a set it is a set of the		

Különböző Al(III)-komplexek látszólagos stabilitási állandói<sup>a</sup> és a pAl értékek<sup>b</sup> pH = 7,4-nél és 25 °C hőmérsékleten

<sup>a</sup>a β<sub>látsz</sub> értékek a maximális koordinációs számú komplexre vonatkoznak, amit a ligandum neve mögött zárójelben adunk meg

<sup>b</sup>l µM teljes Al(III)- és 50 µM teljes ligandum-koncentrációra számítva

<sup>2</sup> mM teljes foszfátkoncentráció, jellemző a plazmára

<sup>d</sup>5 µM teljes Si(OH)<sub>4</sub>-koncentráció, jellemző a plazmára

# 4. VEGYES LIGANDUMÚ KOMPLEXEK

A csupán Al(III)-iont tartalmazó vizes oldatok valójában már kétkomponensű rendszerek. Az Al(III)-ionnak a OH-ionhoz való nagy affinitása miatt, az olyan oldat, amely a OH-ion mellett egy további ligandumot is tartalmaz, már háromkomponensű vegyes ligandumú rendszernek tekinthető. A körülményektől (pH, fémion-ligandum arány, analitikai koncentrációk) és a ligandumtól függően vegyes hidroxokomplexek majdnem minden Al(III)-ligandum rendszerben előfordulnak. Ezen folyamatokra a pH-nak a hatása nem egyértelmű. Vegyes hidroxokomplexek képződését csak a biner részecske, az [Al(OH)]<sup>2+</sup> képződéséhez szükséges pH fölött várhatjuk. Másrészről lúgos oldatban pH>9-nél a tetraéderes [Al(OH)4]-komplex lesz a domináns részecske. Ennélfogva a vegyes hidroxokomplexek képződése legvalószínűbb a semleges és gyengén lúgos pH-tartományban. A fémion-ligandum aránynak a hatása is jól definiált. A ligandumfelesleg növelése csökkenti a vegyes hidroxokomplexek képződésének lehetőségét. A kérdés mélyebb elemzéséhez azonban az Al(III)-ligandum-OH komponensek viszonyát kell vizsgálnunk, azaz az Al(III) és a ligandum analitikai koncentrációja is jelentős hatással bír. Ha az oldat hígul, akkor a vegyes hidroxokomplexek képződésének a valószínűsége nő. Erről sohasem szabad megfeledkeznünk, amikor nagyon különböző analitikai koncentrációknál kapott speciációs eredményeket hasonlítunk össze. Ezt szemlélteti az 5. ábra, amelyen az Al(III)-acetohidroxámsav 1:3 fémion-ligandum arányú rendszerének koncentráció-eloszlási görbéit mutatjuk be. Az Al(III) analitikai koncentrációja az 5a ábrán 2 mM, ami tipikus nagyságrend az <sup>1</sup>H NMR-vizsgálatához, míg az 5b ábrán 40 mM, ami a 27 Al NMR-mérésekhez szükséges. Az ábrákon látható, hogy kis Al(III)-koncentrációnál, pH 8-9 között az [Al(OH)L2] vegyes hidroxokomplex a domináns, míg nagy Al(III)-koncentrációnál az





 ábra. Az Al(III)-acetohidroxámsav rendszerben képződő komplexek koncentrációeloszlási görbéi a pH függvényében, 1:3 fémion-ligandum aránynál.

(a)  $c_{AI}=2$  mM, (b)  $c_{AI}=40$  mM

61

[AlL<sub>1</sub>] összetételű szabályos triszkomplex az előbbivel összemérhető koncentrációban képződik. A vegyes hidroxokomplex képzésére való hajlamban a ligandum természetének fontossága is vitán felüli. Egy többfogú ligandum (pl. az aminopolikarboxilátok), amely stabil 1:1 komplex képződése közben telíti a fémion koordinációs szféráját jelentősen gátolja a hidrolitikus folyamatokat. Vegyes ligandumú komplexek, pl. [Al(OH)L] még ilyen esetekben is képződhetnek. Figyelemre méltó eredmény, hogy az [Al(OH)edta]<sup>2-</sup>-komplex hidrolízisállandója lg  $K=[Al(OH)edta][H]/[Aledta] \sim -5.8$  [239, 240], ami igen közel esik az  $[Al(OH)]^{2+}$  hidrolízisállandójához, ami lg  $\beta = -5,5$  [54]; ez arra utal, hogy a hidroxidion könnyen ki tud szorítani egy karboxilátcsoportot az Al(III) koordinációs szférájából. Ezzel szemben az [Al(OH)2edta]3komplex nem képződik. Ha a koordinációs szféra lépcsőzetes folyamatok révén telítődik, a hidrolitikus folyamatok szerepe nő. A vegyes hidroxokomplexképződés jelentőségét az egyes ligandumcsoportoknál a fejezet megelőző paragrafusaiban részletesen tárgyaltuk. Itt egy közös jelenséget hangsúlyozunk még. Nevezetesen, többfogú ligandumok Al(III)-komplexeire nézve az az általános, hogy az [AlL]-komplexek első protonjának leadását jellemző hidrolízisállandó kisebb, mint az [Al(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>-ioné és közel lineárisan függ az [AlL]-komplex stabilitásától. Ez a várakozásoknak megfelel, hiszen egy Al(III)-komplexben kevesebb dissziálódó vízmolekula marad, mint az akvaionban. Egy-, két- és háromfogú ligandumokkal képezett Al(III)-komplexek viszont úgy tűnik tartalmaznak az [Al(H2O)6]3+ akvakomplexben találhatóaknál egy savasabb vízmolekulát is. Nem ritkán ugyanis  $\lg K > -5,5$  hidrolízisállandót mérünk. Ez arra utal, hogy a koordinációs szféra hatosról kisebb koordinációs számúra csökken. Ahelyett, hogy a [Al(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>-ion lépcsőzetes deprotonálódási állandói között ~1-1 lg egység különbség lenne, négy protonnak a leadása az [Al(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>-ionból (ami végül a tetraéderes [Al(OH)4] képződését eredményezi), egy pH egységnél szűkebb tartományban lejátszódik. Ez a kooperativitás a koordinációs szám csökkenésének tulajdonítható [92]. Ennélfogva az Al(III)komplexeknél észlelt szokatlanul savas pK értékek gyakran a protonleadási folyamatot kisérő koordinációs szám csökkenést okozó szerkezeti átrendeződésre utalnak [200].

A valós biológiai rendszerek mindig több potenciális fémionkötő biomolekulát tartalmaznak, így a vegyes ligandumú komplexképződés jelentősége jóval nagyobb, mint a törzskomplexek képződéséé. Ezen nyilvánvaló tény ellenére kevés figyelmet fordítottak eddig az Al(III) vegyes ligandumú rendszereire. Ez részben azzal magyarázható, hogy amint az előzőekben láthattuk, az Al(III) törzsrendszerek már magukban is meglehetősen bonyolultak és technikai, módszertani problémák is fellépnek a lassú képződési és főként oligomerizációs hidrolitikus reakciók miatt. Így, a már két különböző ligandumot tartalmazó Al(III) rendszerek igen bonyolulttá és kvantitatíve nehezen kezelhetővé válnak. Példáub 30 különböző asszociátum képződését kell figyelembe venni az Al(III)-nukleozid-difoszfát-F<sup>-</sup>-OH<sup>-</sup> vegyes ligandumú rendszerben [241].

Egyes terner Al(III) rendszerekkel végzett vizsgálatokat analitikai problémák motiválták [240, 242], pl. a fémion maszkírozása a fluoridionszelektív elektródás meghatározása céljából Al<sup>3+</sup>-ion jelenlétében. A gyakran használt aminopolikarboxilát maszkírozószerek (nta, hedta, edta, cdta) alkalmazása nem bizonyult követhető útnak [240, 242] a probléma megoldására, mivel ezekkel a ligandumokkal igen stabilis fluoro vegyes ligandumú komplexképződés volt kimutatható, sőt mi több erős kompetíciót tapasztaltak az [Aledta]<sup>-</sup> és a F<sup>-</sup> között [240]. Nem meglepő ugyanakkor, hogy nem mutattak ki kölcsönhatást az [Aledta]<sup>-</sup> és a Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, Γ és SCN<sup>-</sup> között, de meglepő, hogy igen stabil [Al(edta)S]<sup>3-</sup> összetételű részecskét detektáltak a meglehetősen szoft S<sup>2-</sup> -ionnal [240].

Az Al(III)-nukleotidoknak a F<sup>-</sup>ionnal való kölcsönhatása modellként szolgálhat annak tanulmányozására, hogy a tetraéderes pszeudofoszfát AlF<sub>4</sub><sup>-</sup> képes-e kötődni a gunozin-difoszfáthoz (vagy más nukleozid-difoszfáthoz (NDP)) a guanozin-nukleotid-kötő protein, az ún. G-protein rendszerekben. Ezen csoport egyik tagját a transzducint részletesen vizsgálták. A transzducin a látási folyamat jelátvivő fehérjéje, mely három alegységből áll és molekulatömege 83 kDa. Megállapították, hogy az Al<sup>3+</sup>-ion fluoridionok jelenlétében jelentősen gátolja a transzducin GTPáz aktivitását. Ez azonban nem a foszfátanalógnak feltételezett [AlF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> GDP-vel való kölcsönhatásának tulajdonítható, amint azt kezdetben gondolták [243]. NELSON és munkatársai [241, 244] részletesen vizsgálták az  $Al^{3+}$ , a F-ionokat és nukleoziddifoszfátokat tartalmazó vegyes ligandumú rendszereket és különböző [(NDP)AlF<sub>x</sub>] (x = 1-3) összetételű vegyes ligandumú komplexeket azonosítottak <sup>19</sup>F és <sup>1</sup>H NMR-technikák alkalmazásával, de [(NDP)AlF<sub>4</sub>]- komplexet nem találtak. A vegyes ligandumú komplexek képződése a statisztikus megfontolások alapján várható mértékű volt. Legvalószínűbb az, hogy az [(OH)AlF<sub>3</sub>]<sup>-</sup> vegyes fluoro-hidroxokomplex az aktív kölcsönható részecske [245], amely a G-protein, normális örülmények között GTP aktiváló, foszfátot tartalmazó helyére köt. A képződő Mg<sup>2+</sup>-GDP-(OH)AlF<sub>3</sub> komplex pedig stabil intermedierként viselkedve nem képes mérhető sebességű katalitikus hidrolízisre. Ugyanakkor, kimutatták azt is, hogy az Al<sup>3+</sup>-ion fluoridionok jelenlétében jelentősen fokozza a jelátvitelt, azaz a Mg<sup>2+</sup>-GDP-(OH)AlF<sub>3</sub> komplex, úgy tűnik, képes hatékonyan utánozni a transzducin aktiváló Mg<sup>2+</sup>-GTP komplexet [246].

A vegyes ligandumú komplexképződés lehetőségét vizsgálták az Al(III)-adenozin-5'-foszfát (AMP, ADP, ATP) - B ligandum (oxálsav, tejsav, almasav és citromsav) rendszerekben pH-potenciometriás és <sup>31</sup>P NMR-módszerrel [93]. A vegyes ligandumú komplexek képződése minden rendszerben kedvezményezett volt a gyengén savas pHtartományban: [AlHLB]- és [AlLB]-komplexek képződtek jelentős koncentrációban. A fiziológiás körülmények között azonban az Al(III) főként a nukleotidokhoz kötődött: majdnem kizárólagosan, a viszonylag gyenge kétfogú Al(III)- kötő molekulák az oxálsav és a tejsav esetén és kb. 30 %-os mértékben a sokkal erősebben kötődő tridentátmolekula az almasav esetén (lásd a 6. ábrán bemutatott koncentrációeloszlási diagrammot), míg kizárólagosan a B ligandumhoz a citrát esetén. Az Al(III) vegyes ligandumú komplexek képződésének kedvezményezetlensége a semleges és gyengén lúgos közegben kapcsolatban lehet a törzskomplexek eltérő geometriájával, vagy azzal a feltevéssel, hogy a hidroxokomplex-képződés pH-tartományában az Al(III)-komplexek geometriája a hatos koordinációs számú oktaéderesből a négyes koordinációs számú tetraéderesbe változik, így a koordinációs szféra harom ligandum egyidejű koordinálódásával túltelítetté válna [247].

Az Al(III), Ga(III) és In(III) fémionokat tartalmazó vérplazma oldategyensúlyi viszonyainak számítógépes modelljét adta meg JACKSON



 ábra. A részecskék koncentráció-eloszlási görbéi az 1µM Al(III)-iont, 1 mM ATP-t (L) és 0,1 mM almasavat (B) tartalmazó rendszerben.

Az 5. táblázatban megadott stabilitási álandókkal és a következő itt megadott állandókkal (lg β) <sup>sz</sup>ámolva: HB: 4,57, H<sub>2</sub>B: 7,73, AIHB: 7,34, AIB: 3,8, AIH<sub>1</sub>B: 1,32, AIH<sub>2</sub>B: -3,74, AIH<sub>1</sub>B<sub>2</sub>: 4,74, AIHLB: 15,52, AILB: 11,29

[248], aki ezen fémionok *in vivo* sorsát tanulmányozta. Számításaikban a törzs rendszerekre és néhány vegyes ligandumú rendszerre, így az Al(III)-foszfát-ciszteinát, -malonát és -szalicilát [249], valamint -oxalát és -citrát [250] rendszerekre rendelkezésre álló stabilitási állandókon túl, a többi vegyes ligandumú komplex stabilitási állandóját a törzskomplexek állandóiból becsülték és a statisztikus esetet meghaladó 1,0 stabilizációs állandó feltételezésével és alkalmazásával. Ez a módszer az ECCLES számítógépes program [251] beépített lehetősége. A program maga elég elterjedten használatos például a vérplazma vagy más biológiai folyadék fémionkötő képességének a modellezésére. A fenti eredmények alapján azonban azt kell, mondanunk, hogy a vonatkozó modellrendszereket illetően megbízhatóbb adatokra lenne szükség ahhoz, hogy általános megállapításokat tegyünk a vegyes ligandumú komplexképződés jelentőségére az Al(III) biológiai folyadékokban való részecskeeloszlását illetően. A fenti automatikus számítógépes eljárás az ismeretlen vegyes ligandumú komplexek stabilitási állandójának becslésére nem tűnik mindenben megalapozottnak és elég pontosnak sem, legalábbis az Al(III) részecskeeloszlását célzó modellszámításokban.

# 5. AZ ALUMÍNIUM FELVÉTELE ÉS METABOLIZMUSA

Az alumínium földi eloszlásának kialakulása iránt érdeklődő olvasónak egy egészen friss összefoglaló munkát ajánlhatunk [252], amely a kozmogenézistől a földi ásványaink kialakulásáig tárgyalja a feltételezetten lejátszódó folyamatokat.

A biológiai evolúció korai szakaszában az alumínium nem állt a rendelkezésre a primitív organizmusok számára alumíniumásványainak nagyfokú oldhatatlansága miatt. Ennek eredményeként a legtöbb ma élő szervezet nem tud alkalmazkodni nagyobb Al(III)-koncentráció szinthez és elpusztul az Al(III)-nak jelentős sejten belüli felhalmozódása esetén. A környezeti savasodás fokozódása miatt a természetes vizek alumíniumtartalma a közelmúltban jelentősen megnövekedett [1]. Mivel az Al(III) biológiai hozzáférhetősége nagymértékben függ attól, hogy milyen kémiai formában van jelen, különböző módszereket dolgoztak ki annak becslésére hogyan oszlik meg az Al(III) a különböző formái között (lásd a 2.2. fejezetet) figyelemmel mind a homogén, mind a heterogén fázisú reakcióira (lásd például a 7. és 8. hivatkozások megfelelő fejezeteit). Az egyensúlyi számításokon alapuló kémiai modellezés hasznos megközelítés lehet az Al(III) oldategyensúlyi leírására, bár a valós rendszerek ritkán vannak termodinamikai egyensúlyban. Az oldódási és csapadékleválási reakciók általában lassabbak, mint az oldott részecskék közötti reakciók. Továbbá a leváló csapadékok gyakran amorfak, ennélfogva metastabilak a termodinamikailag stabilabb kristályos fázishoz viszonyítva. További bonyodalmat jelenthet a természetben kialakuló fázisokkal kapcsolatosan az is, hogy azok ritkán jelentenek tiszta szilárd fázisokat [253]. Például, az oldott Al(III) természetes vizekben kialakuló koncentrációját megszabó szilárd fázis feltételezésünk szerint a gibbszit [Al(OH)3], aminek ekvillibrálódási ideje vizes oldatban napokat sőt éveket vehet igénybe a kémiai körülményektől függően. Azt is kimutatták, hogy a természetes eredetű gibbszit oldott formái nem azonosak a nagy tisztaságú szintetikus gibbszitével [92]. A modellszámításokkal kapcsolatosan jelentkező másik nehézség az, hogy nem áll rendelkezésünkre az összes lehetséges egyensúlyra pontos és megbízható adatokat magában foglaló teljes adatbázis. Bár a stabilitási állandó gyűjtemények [254–256] nagyszámú fémkomplexképződési adatot tartalmaznak az adatbázis korántsem teljes. Továbbá, a vizes Al(III)-részecskék felületén végbemenő komplexképződési folyamatokat jellemző termodinamikai adatok ma még nagyon ritkák. Több számítógépes program is képes többkomponensű, többfázisú egyensúlyi rendszerek kezelésére; ezek a programok jól használhatók az Al(III) egyensúlyi speciációjának modellezésére kü-lönböző természetes rendszerekben a folyóvizekből és talajvíztől a biológiai folyadékokig [252, 253].

A természetes vizekre alkalmazott modellszámításoknál a fő megválaszolandó kérdés az, hogy a természetben jelenlévő szerves és szervetlen ligandumok milyen mértékben képesek befolyásolni a fémion vizes oldatbeli részecskeeloszlását, amikor a vizes fázisban oldott Al(III) összmennyiségét meghatározó szilárd fázis is jelen van. ÖHMAN és SJÖBERG egy önkényes példán illusztrálta az esetet [253], amikor azt vizsgálta, hogy a természetes szerves anyag humin- és fulvosavakban előforduló egyszerű alifás és aromás kötési helyek hogyan befolyásolják a gibbszit oldódását. A ftálsavat, szalicilsavat, a katecholt és a citromsavat használták modellvegyületként. Ezen vegyületek relatív hatását a gibbszit oldékonyságára mutatja a 7. ábra, amely megadja az egyes kötési helyeken kötött Al móltörtjét, ha a ligandumokat azonos koncentrációban (0,1 mM) hagyjuk ekvillibrálódni a gibbszittel. A kötött Al(III) frakciók mutatják, hogy az o-dikarboxilát hely sohasem elég. hatékony kötési hely, a szalicilát hely pH~5-nél mutat maximális hatékonyságot, míg a katecholát hely pH>6-nál. A számítások a hidroxokomplex-képződés jelentőségét is szemléltetik. Az alifás citrát sokkal hatékonyabb (nem látható a 7. ábrán) a gibbszit oldhatóvá tételében, mint bármely aromás kötési hely. A természetes, kémiailag nem pontosan jellemzett huminsav és fulvosav vegyületekkel végzett speciális vizsgálatok a fémkomplexek látszólagos stabilitási állandóit eredményezték, melyeket jól fel lehet használni a modellszámításokban [257-



<sup>7</sup>. ábra. Az Al(III)-ftaláto [Al(COO<sup>-</sup>,COO<sup>-</sup>)], az Al(III)-szaliciláto [Al(COO<sup>-</sup>,O<sup>-</sup>)], az Al(III)-katecholáto [Al(O<sup>-</sup>,O<sup>-</sup>)] és az Al(III)-hidroxo [Al(OH<sup>-</sup>)] komplexek összesített móltörtje a pH függvényében.

A ligandumok koncentrációja 0,1 mM és a szilárd fázis a gibbszit (az ábra a [253] hivatkozás alapján készült)

259]. A vizsgálatok az időfüggő nem-egyensúlyi folyamatok nagy jelentőségére is felhívták a figyelmet, melyeket az Al(III) természetes vizekben való részecskeeloszlásának modellezésénél nem lehet figyelmen kívül hagyni.

Az emberi eredetű biológiai folyadékokban előforduló fémionokat négy különböző frakcióba sorolhatjuk: (i) fémionok, melyek a különböző metalloproteinekben igen erősen kötődnek, és nem cserélhetőek, (ii) fémionok, melyek más típusú fehérjékhez lazábban kötöttek és cserélhetőek, (iii) fémionok, melyek kis molekulatömegű biomolekulákhoz, mint az aminosavak, karbonsavak, foszfátok, aszkorbinsav, citrát stb. kötöttek, és (iv) a szabad fém akvoionjai. A kémiai speciációnak az alumínium metabolizmusában és toxikológiájában játszott meghatározó szerepét részletesen tárgyalta BERTHON [260] nemrég megjelent kiváló összefoglaló közleményében. Az Al(III)-nak a testnedvekben való előfordulását illetően az előbbi osztályozás utolsó három frakciója jelenti a fémion többé-kevésbé mobilis formáit, melyekben a különböző szervekbe szállítódik, miközben membránokon halad át és melyekben képes a normális metalloprotein folyamatokat megzavarni. Általában, nagyon kevés Al(III) szívódik fel az egészséges ember szervezetében, mivel nagyon hatékony védőrendszer révén, a táplálékkal felvett Al(III) döntő része kiürül a széklettel a rosszul oldódó Al(OH)<sub>3</sub> vagy AlPO<sub>4</sub> formájában. Elegendő bizonyíték van azonban arra is, hogy ha megfelelően komplexálódik az Al(III), akkor képes felszívódni a gyomorban. Meggyőzően bizonyították, hogy a citrát elősegíti az Al(III) felszívódasát és a szövetekbe való beépülését [261–263]. A citrátról ismert (lásd a 3.3. fejezetet), hogy pH<6-nál semleges [AlL]-komplexet képez, amely képes passzív transzport révén átjutni a sejtmembránon, és így feltételezhető, hogy ez a részecske lehet leginkább a felelős az Al(III) felszívódásáért [120, 200].

Mivel a felszívódott fémiont a véráram szállítja a test minden részébe, az Al(III) speciációja a vérplazmában alapvető jelentőségű kérdés [264]. Az (ii) osztályba tartozó potenciális plazma Al(III)-kötő molekulák az albumin és a transzferrin, míg az (iii) osztályba tartozók a citrát, a foszfát és a hidroxid. Egyéb plazmakomponensek, mint a különböző aminosavak, a laktát, az oxalát, az aszkorbát, a szulfát és a karbonát, jóval gyengébben képesek megkötni az Al(III)-ot és nem lehetnek az előbb említett molekuláknak hatékony versenytársai. A különböző szerzők által javasolt részecskeeloszlási modelleket az Al(III) vérplazma-beli állapotát illetően a 8. táblázatban foglaltuk össze.

Az eredményekből látható, hogy a legfontosabb Al(III)-kötő molekula a plazmában a transzferrin. *In vitro* vizsgálatok az Al(III) gyenge nemspecifikus kölcsönhatását kimutatták az albuminnal is [267]. *In* vivo azonban az albumin sokkal gyengébb kötőmolekulának bizonyult és gyakorlatilag nem volt képes a plazmában levő Al(III)-ot komplexbe vinni [71, 120, 200]. A transzferrin, a fő vasszállító fehérje a Fe(III)iont kb. tíz nagyságrenddel erősebben köti, mint az Al(III)-ot [151], azonban normál körülmények között csak mintegy 30 %-ban telített Fe(III)-ionnal, így van elegendő üres kötőhely az Al(III)-mal való kölcsönhatásra is. A kis molekulatömegű Al(III)-kötő molekulákat illetően a kép már sokkal ellentmondásosabb. Számítógépes modellszámítások alapjan JACKSON [248] és HARRIS [71] a szervetlen foszfátot gondolják
#### 8. táblázat

Fehérjéhez kötött Al(III)	Kis molekulatömegű Al(III)-frakció	Hivatkozás
57%	Al(OH)3: 51% Al(PO4): 41,5% Al <sub>2</sub> (PO4)(OH) <sub>2</sub> : 7,2%	[68]
50%	Al(PO <sub>4</sub> ): 62% Al(CitH <sub>-1</sub> ): 23% Al(HPO <sub>4</sub> )(Cit): 10%	[248]
83%	Citrát: 98% Hidroxid: 2% a foszfát nincs figyelembe véve	[131]
80%	Al(CitH <sub>-1</sub> )(OH): 94% Al(CitH <sub>-1</sub> ): 3% Al(PO <sub>4</sub> ): 1,5% Al(Ox)(OH) <sub>2</sub> : 1,4%	[69]
81%	Al(PO <sub>4</sub> )(OH): 80% Al(CitH <sub>-1</sub> ):10% Al(OH) <sub>3</sub> : 4% Al(OH) <sub>4</sub> : 3% Al(PO <sub>4</sub> ): 2%	[71]
77% - des	Al-citrát: 80% Al-foszfát: 20%	[266]

A szérumban levő Al(III) részecskeeloszlására közölt modellek

a fő Al(III)-kötő ligandumnak. Amint a 3.1. fejezetben tárgyaltuk, az Al(III)-ortofoszfát rendszer részecskeeloszlását fiziológiás körülmények között nem tudjuk közvetlenül meghatározni, mivel AlPO<sub>4</sub> csapadék válik le pH>4-nél. A pH~7,4-re való extrapoláció tűnik a modellszámítások legkritikusabb pontjának. HARRIS az [Al(PO<sub>4</sub>)] és

71

[Al(OH)(PO<sub>4</sub>)]-komplexekre vonatkozó stabilitási állandókat LFER számításokból nyerte [71]. Nincs azonban bizonyíték oldható [Al(PO<sub>4</sub>)] részecske létezésére. Ugyanakkor oldható [Al(HPO<sub>4</sub>)]<sup>+</sup> és [Al(OH)(HPO<sub>4</sub>)]-komplexek minden bizonnyal léteznek [70]. Ez utóbbi részecske sztöchiometriája megfelel az [Al(PO<sub>4</sub>)]-nek (annak egy másik izomer formája), amit HARRIS is feltételezett, de a becsült stabilitási állandója valószínűleg kb. egy nagyságrenddel kisebb, azaz a lg β(Al(OH)(HPO<sub>4</sub>)=13,40 [70]. Még nehezebb dolog megbízható stabilitási állandók származtatása a lúgosabb pH-n feltételezhetően képződő egymagvú vegyes hidroxokomplexekre, mint az  $[Al(OH)_2(HPO_4)]^2 \equiv$ [Al(OH)(PO<sub>4</sub>)]<sup>2-</sup> és a kétmagvú (Al<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sup>3+</sup>, [Al<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)]<sup>+</sup>, illetve [Al<sub>2</sub>(OH)<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>] [68, 69, 260] komplexekre (bár ez utóbbiaknak a fiziológiás µM Al(III) koncentrációszint esetén alárendelt szerepük lehet) még nehezebb dolog. Úgy tűnik, hogy a foszfát Al(III)-kötő képességét fiziológiás körülmények között HARRIS [71] és JACKSON [248] kissé túlbecsülte. MARTIN meggyőződése, hogy a citrát az egyedüli jelentős kis molekulatömegű Al(III)-kötő molekula a plazmában [63], míg FATEMI és munkatársai [267] elvetik ennek jelentőségét. Némi bizonytalanság a citrát részecskeeloszlást illetően is van, bár ez nem olyan mértékű, mint a foszfát esetén. Egymagvú [Al(H<sub>1</sub>L)], [Al(OH)(H<sub>1</sub>L)]<sup>2-</sup>, [Al(H<sub>1</sub>L)L]<sub>4</sub> és [Al(H<sub>1</sub>L)<sub>2</sub>]<sup>5-</sup> összetételű 1:1 és 1:2 komplexek viszonylag gyors reakcióban képződnek; feltehetőleg ezek határozzák meg a részecskeeloszlást fiziológiás körülmények között. Az ekvimoláris oldatokban, mM Al(III)-koncentráció mellett dominánsan képződő oligonukleáris komplexek [32] jelentősége fiziológiás körülmények között alárendeltebb jelentőségű lehet. Vegyes ligandumú komplexek képződése, mint az Al(III)-citrát-foszfát, vagy a citráton és a foszfáton túl esetleg más kismolekulákkal is, és ezek részvétele a plazma Al(III)-kötésében indokolt feltételezés lehet. Ennek ugyan némileg ellentmondanak a 4. fejezetben a vegyes ligandumú komplexképződésre vonatkozó eredmények, a kérdés pontosabb tisztázása érdekében ilven vizsgálatok több laboratóriumban is folyamatban vannak.

Bár a modellszámítások és az *in vitro* vizsgálatok ellentmondó eredményekre vezettek, az Al(III)-nak citráthoz való kötődését érintetlen vérplazma mintában <sup>1</sup>H- NMR-módszerrel közvetlenül is kimutatták [268]. Egyéb biológiai folyadékokban, mint az anyatej, a nyál, a gyomornedv és a bélnedvek, melyek szintén gazdagok citrátban és foszfátban, ez a két molekula tűnik a legvalószínűbb kis molekulatömegű Al(III)-kötőnek [69, 260]. Az agyszövetekben és -folyadékokban, ahol alacsony a citrát- és a transzferrin-szint, a katecholaminok a legvalószínűbb Al(III)-kötő molekulák [194]. A 7. táblázat adatai szerint citrát vagy nukleotidok (ATP) jelenlétében igen nagy katecholamin feleslegre van szükség az Al(III) kötéséhez. A vörös vérsejtekben a mM koncentrációban jelenlévő 2,3-dpg (lásd a 3.5. fejezetet) lehet a fő Al(III)-kötő molekula az ATP mellett [157].

### 6. AZ ALUMÍNIUM TOXIKUS HATÁSAI

A felszívódott Al(III) nagy része a vesén keresztül ürül ki, így nem meglepő, hogy az Al(III) toxikus hatását először előrehaladott veseelégtelenségben szenvedő betegeken észlelték. Ma már egyértelműen bizonyított, hogy legyengült vesefunkciójú betegeken az Al(III) toxikus hatású az ideg-, a váz- és a vérrendszerre nézve. Káros hatása, erősebb kötődése miatt a Mg<sup>2+</sup>- és Ca<sup>2+</sup>-ionokat helyettesítő tulajdonságán alapulhat. Például az Al<sup>3+</sup>-ion 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup>-szer stabilabban köt a biofoszfátokhoz, így a nukleotidokhoz is, mint a Mg<sup>2+</sup>-ion [120]. Mivel a Ca<sup>2+</sup>-, a Mg<sup>2+</sup>- és a foszfátion számos biológiai folyamatban vesz részt, az Al<sup>3+</sup>-ionnak rendkívül sokrétű lehetősége van, hogy megzavarja a szervezet normális funkcióját. Az Al(III) mérgező hatását, és az Al(III)-nak a különböző neurológiai elváltozásokban játszott szerepét illető sokszor ellentmondásos nézeteket tárgyaló, néhány kiváló összefoglaló munkára és újabb közleményre hivatkozunk itt [269-272].

Neurológiai toxicitás. A hetvenes években veseelégtelenség miatt rendszeres dialízist kapó betegeken megnövekedett Al(III)-szintet tapasztaltak. ALFREY és munkatársai [273] írták le először ezen dialízis enkepholopathiának vagy dialízis dementiának nevezett betegség neurológiai tüneteit. Megemelkedett Al(III)-szintet mutatott ki az Alzheimer-kórban elhunyt betegek agyának szövettani vizsgálata is. Három lényeges patológiai elváltozást lehetett megkülönböztetni: az idegsejteken belül részben Al(III)-tartalmú neurofibrilláris fonadékokat, az agyi véredényeket körülvevő és az abba behatoló amiloidot és az amiloidban gazdag alumínium-szilikát lerakódásokat is tartalmazó plakkokat. Ilyen elváltozások a "normálisan" öregedő emberek agyában is tapasztalhatók, azonban náluk az elváltozások nem együtt fordulnak elő és nem olyan kiterjedtek, mint az Alzheimer-kóros betegeknél. Az elváltozások először a hippokampuszban jelentkeznek, és ahogyan fo-

kozatosan terjednek szét az agy egyéb területeire, a beteg mind rendellenesebb viselkedést mutat [274]. Az, hogy az Al(III) vajon okozója-e a neurofibrilláris fonadékok (neurofibrillary tangle, NFT) képződésének vagy csak hajlamos a más okok miatt képződött rendellenes fonadékokhoz kötődni, még nem eldöntött kérdés. Ismeretes, hogy az Alzheimer-kóros betegek idegsejtjei gazdagok foszforilált fehérjékben. Abnormális és túlfoszforilált fehérjéket találtak az idegsejtekben, különösen a sejtmag kromatin régiójában [275]. A 3.5. fejezetben tárgyaltuk, hogy ezen fehérjék foszfátcsoportjai bázikusak és szomszédos karboxilát- vagy másik foszfátcsoportokkal együtt erős Al(III)-kötőhelyek lehetnek. Kimutatták azt is, hogy az Al3+ konformációs változást indukál a neurofilamentum fehérjékben, jelentős mértékben megnövelve a β-lemezes szerkezet arányát [164, 276]. Az Al(III) aktív részvételét sugallja az NFT képződésében az is, hogy az Al3+-ion hatásosan iniciálta (még µM mennyiségben is) a tubulin fehérje normálisan Mg<sup>2+</sup>ion segítette polimerizációját mikrotubulusokká [225]. Az Al3+-ionnak ezt a rendkívüli hatékonyságú stimuláló szerepét azzal magyarázták, hogy az Al<sup>3+</sup> a Mg<sup>2+</sup>-ionnál 10<sup>7,5</sup>-ször erősebben képes kötődni a tubulin-guanozin-5'-foszfát komplexhez a tubulin alegység nukleotidkötő helyén. Ezen kölcsönhatás a feltételezések szerint alapvető fontosságú a polimerizációs folyamatban [277, 278].

Alumínium-indukált csontrendellenesség. Az osteomalacia a felnőtt csontrendszer kóros állapota, amit a csontmátrix hiányos kalcifikációja és ennek következményeként a csont szilárdságának a csökkenése jellemez [279]. Az Al(III) krónikus vesebetegeken képes osteomalaciát kiváltani. A betegség a csont mineralizálódás sebességének csökkenésével jár, az osteoid (nem mineralizálódott csontmátrix) fölöslegben képződik, és AlPO<sub>4</sub> rakódik le az osteoid és a kalcifikálódott mátrix határfelületén. MARTIN modellszámításai szerint [200] a csontképződés körülményei között a hidroxi-apatit által megengedett szabad Ca<sup>2+</sup>ionkoncentráció 10<sup>8</sup>-szor nagyobb, mint az AlPO<sub>4</sub> által megengedett szabad Al<sup>3+</sup>-ionkoncentráció. Így legalább is termodinamikailag az Al<sup>3+</sup> ki tudja szorítani a Ca<sup>2+</sup>-iont a foszfátkötőhelyekről. Kimutatták azt is, hogy az Al(III) (és hasonlóan a Fe(III)-ion is) rendkívül hatásos inhibitora a kalcium-foszfát képződésének [280], amit kis mennyiségű citrát hozzáadása jelentősen képes fokozni. Az Al(III) a kristály felűletén adszorbeálódva megakadályozza a rácsionok szabályos beépülését.

Anémia. A dementia és osteomalacia mellett a nagy Al(III)-terhelés harmadik, klasszikus társult betegsége az anémia. Az Al kiváltotta anémia morfológia megjelenése hasonlít a vashiányos betegségéhez, nevezetesen a vörös vértestek zsugorodottak (mikrocitózis), de nem mutatnak semmi választ a vasterápiára, jelezvén, hogy a vasszint normális. Annak módja, hogy az Al(III)-terhelés hogyan idézi elő ezen speciális vérszegénységet ma még nem teljesen ismert, de vélhetően meglehetősen összetett. In vitro vizsgálatok alapján megállapították, hogy az Al(III) gátolja a hem szintézisét, oly módon, hogy inhibeálja a hem-szintetizáló enzimeket, mint amilyen a ferrokelatáz vagy az uroporfirin dekarboxiláz [281]. Az Al(III)-ot transzferrin szállítja a véráramban, így ugyanazon úton jut a sejtekbe, mint a Fe(III), nevezetesen a transzferrin-transzferrin receptor rendszeren át. A vörös vérsejtekben a 2-4 mM koncentrációban jelenlévő 2,3-dpg tűnik a legfontosabb kis molekulatömegű Al(III)-kötő molekulának. Mivel a 2,3-dpg mennyisége jelentősen meghaladja a hemoglobinét, melynek oxigénmentes formájával normális körülmények között kölcsönhat, az Al(III)szint kóros esetekben sem emelkedhet meg annyira, hogy jelentősebb mennyiségű 2,3-dpg-t el tudjon vonni a hemoglobin-komplexéből. Ez tehát nem lehet a toxikus hatás kifejtésének a módja. A 2,3-dpg Al(III)komplexe azonban lehet károsan aktív ágens. Ami a 2,3-dpg Al(III)kötő képességét illeti (lásd a 7. táblázatot) az összevethető, mind a transzferrinével, mind a citrátéval a plazma két legfontosabb Al(III)kötő molekulájáéval. Ennélfogva egyensúlyi állapotban az Al(III) koncentrációja a vörös vérsejt membránjának mindkét oldalán összemérhető lehet [157]. Azaz, az Al(III) átjutva a membránon felhalmozódhat a vörös vérsejtekben és ott gátolhatja a hemoglobin szintézisét.

# 7. AZ ALUMÍNIUM SPECIÁCIÓJA ÉS KÍSÉRLETI TOXIKOLÓGIÁJA

aukaling vincings lingth blocs viselindutt Econ gradmenyets allau-Az Al(III)-felhalmozódás és a különböző humán kóresetek között megfigyelt fenomenológia kapcsolat széleskörűen serkentette a kísérleti toxikológiai vizsgálatokat. A különböző Al-toxinokkal (leggyakrabban valamilyen oldható alumíniumsó vizes oldatával) végzett vizsgálatok eredményei azonban nagyon ellentmondásosak. Az Al(III) oldatkémiájának ismeretében nyilvánvaló az, hogy az Al(III) kémiai formája meghatározó a biológiai hatásának kifejtésében. Újabb például in vitro vizsgálatokban EXLEY és munkatársai [282] kimutatták, hogy az Al(III) enziminhibitor sajátsága nagymértékben függött a mérések során használt Al(III) törzsoldat egyensúlyi állapotától. Megbízható eredmények csak akkor remélhetők, ha az adott toxikus anyag kémiailag pontosan ismert formában van és az el is jut a biológiai célszervhez [283, 285]. Az Al(III)-sók állapotát vizes oldatban fiziológiás pH-n a fémsó igen kis oldékonysága, illetve a nagyon lassú ligandumcsere folyamatok határozzák meg, ami gyakran definiálatlan metastabilis állapot kialakulásához vezet (lásd a 2.1. fejezetet). A toxikológiai kísérletekben használni kívánt Al(III)-oldatokat oxigéndonor ligandumok, mint a laktát, citrát, tartarát, glükonát, maltolát, acetilacetonát stb. összemérhető koncentrációban való adásával lehet stabilizálni a csapadékkiválással szemben. Az Al(III)-komplexek termodinamikai viselkedésének ismeretében, amit a 3. és 4. fejezetben részletesen tárgyaltunk, az Al(III)toxinok egyensúlyi állapota pontosan megadható ugyan, de ezt kinetikai tényezők jelentősen befolyásolhatják, és így a termodinamikai állapot lényegesen eltérhet az aktuális, toxikológiailag releváns oldatbeli állapottól. IR- és NMR-technika alkalmazásával CORAIN és munkatársai részletesen vizsgálták különböző Al(III)-hidroxikarboxilát komplexek (részben kereskedelmileg hozzáférhető, részben laboratóriumban szintetizált) oldatbeli állapotát, feloldás és a pH 7,5-re állítása után

[111, 286]. Lényeges eltéréseket tapasztaltak a részecskeeloszlási számítások eredményeitől, legalábbis mérsékelten tömény oldatokban (100 mM). Az Al(III)-laktát és -tartarát metastabilis állapotban volt oldatban, részben törzs- és vegyes hidroxokomplexek, részben szabad fémion formájában. Az Al(III)-glükonát, ellentmondásban a részecskeeloszlási modellel, nem veszítette el ligandumát valószínűleg a komplex kitüntetett kinetikai inertsége miatt. Az Al(III)-citrát a termodinamikailag vártnak megfelelően viselkedett. Ezen eredmények alátámasztják MARTIN javaslatának a megalapozottságát, amely szerint toxikológiai vizsgálatokhoz az Al(III)-ot célszerű oldható citrátkomplexe formájában, a citrát és az Al(III) 2:1 mólarányában adagolni [62]. Arra is figyelemmel kell lenni, hogy az Al(III)-toxinok termodinamikai és kinetikai sajátságai jelentősen függenek a fémion analitikai koncentrációjától és a fém/ligandum aránytól (lásd az 5. fejezetben írottakat), így a kérdés teljes tisztázásához további vizsgálatok mindenképpen indokoltak. Ezek majd segítséget jelenthetnek a kísérleti toxikológusok munkájához.

Fiziológiás pH-n az egy negatív töltésű anionos kétfogú ligandumok semleges triszkomplexet képezhetnek az Al(III)-ionnal, ezek a vegyületek különösen alkalmasak a toxikológiai vizsgálatokhoz. Az Al(lakt)<sub>3</sub>-ról kimutatták, hogy hidrolitikusan nem stabilis [90], míg az Al(acac)<sub>3</sub>, az Al(ma)<sub>3</sub> és különböző hidroxi-piridinon-származékok Al(III)-komplexei (lásd a 3.9. fejezetet) összetételüket tekintve pontosan ismertek és hidrolitikusan is stabilak [141], így ezekkel a vegyületekkel, legalábbis elvileg értékelhető dózis-válasz összefüggések nyerhetők a kísérleti toxikológiai vizsgálatokban.

Összehasonlító vizsgálatokban az Al(ma)<sub>3</sub> [287] és az Al(acac)<sub>3</sub> [288] kb. két nagyságrenddel bizonyult neurotoxikusabbnak, mint az Al(lakt)<sub>3</sub>, ami nyilvánvalóan a hidrolitikus stabilitásukban meglevő nagy különbségnek tulajdonítható. Továbbá, a hidroxi-piridinon-származékok Al(III)-komplexeinek hidrofil-lipofil karaktere a gyűrű szubsztituensei révén könnyen változtatható [141], ami hatással van a toxikológiai szempontból fontos membránáthatoló képességükre.

#### 8. AZ ALUMÍNIUM ÉS A GYÓGYSZEREK

Alumíniumvegyületek gyógyászati alkalmazása. Különböző Al(III)vegyületeket használnak gyógyszerként: pl. a hidroxidokat, a hidroxikarbonátokat, néhány szerves komplexet és egyszerű szervetlen sókat. Alkalmazhatják ezeket, mint antacidokat, puffereket, gyomor-bélrendszeri védőanyagokat és adszorbenseket, pepsin inaktivátorokat, vakcinák adjuvánsait, foszfátmegkötőket, vérzéscsillapító és izzadásgátló szereket [289].

Az amorf alumínium-hidroxid gél igen hatékony gyomorsav-megkötőszer, nagy a pufferkapacitása és viszonylag alacsony a pufferelési pH-tartománya. A szárított alumínium-hidroxid, amely könnyebben formulázható tablettába vagy kapszulába kevésbé hatékony, mint a szuszpenzió, az Al(OH)<sub>3</sub> kristályos állapota miatt. Vízzel elegyedő nemvizes oldószerből történő szárítással és liofilizálással igen jó minőségű amorf alumínium-hidroxid nyerhető, melynek antacid tulajdonsága eléri a gélekét [289].

A húgyúti kiürülés jelenti a szervezet foszfátveszteségét, így a krónikus vesebetegek visszatartják a foszfátot és magas szérumfoszfátszint alakulhat ki. Az amorf alumínium-hidrogén-karbonátot (antacidként is használják) elterjedten alkalmazzák a szérum fosztfátszintjének csökkentésére. Hatása két mechanizmussal is magyarázható: (i) a foszfát adszorbeálódik az alumíniumsó részecskék felületén [290], illetve (ii) a gyomorban a gyomorsavval való semlegesítődés révén oldható Al(III)sók képződnek, melyek a bélben reagálnak a foszfáttal, ahol oldhatatlan AlPO<sub>4</sub>-ot képeznek [291]. Az oldható Al(III)-komplexeket eredményező foszfátkötő gélek a szervezetben az alumínium felhalmozódását idézhetik elő. Ezzel szemben az Al(OH)<sub>3</sub> kristályos módosulatai nem reagálnak a gyomorsavval, de nagy fajlagos felületük révén foszfátkötő tulajdonságúak anélkül, hogy oldható Al(III)-vegyületeket eredmé-

79

nyeznének, ami az Al(III) gyomor-bélrendszerbeli felszívódását okozhatná. Újabban különböző alumíniummentes szereket, mint a CaCO<sub>3</sub> [292], Ca<sup>2+</sup>- és Fe<sup>3+</sup>-tartalmú heteropoliuronsav polimerek [293], fejlesztettek ki és teszteltek is kémiailag, mint a hiperfoszfatémia kezelésének alternatív szereit.

Kelátterápia az alumíniummentesítésben. Az alumínium felhalmozódásban szenvedő betegek kezelésében az alumíniumszint csökkentése alapvető fontosságú. Ma a leghatékonyabb kezelés az Al(III) kelátképzése dezferrioxaminnal (DFO). Amint azt a 3.8. fejezetben tárgyaltuk, a DFO rendkívül stabilis komplexet képez az Al(III)-ionnal (lg K= 22); fiziológiai körülmények között a DFO a legerősebb Al(III)-kötő molekula (lásd a 7. táblázatot). Termodinamikailag a DFO még a plazma transzferrinből is elvonja az Al(III)-ot. Az Al(III)-nak a transzferrinben való igen "szoros" kötődése és inertsége miatt a transzferrinben kötött Al(III)-nak DFO révén való elvonása elhanyagolható mértékű a szokásos kezelési idő alatt [200]. A DFO ligandum adagolásakor az Al(III) mobilizálódik a szövetekből és a plazma Al(III)-szintje növekszik az oldható [Al(DFO)]-kelát képződése következtében, ami dialízissel eltávolítható [294]. A DFO-s kezelés egyik előnye az, hogy sokkal nagyobb stabilitású komplexet képez a (3+) töltésű fémionokkal, mint a létfontosságú (2+) töltésű fémionokkal, így nem zavarja meg azok anyagcseréjét. A tartós kezelés egyik mellékhatása azonban, hogy csökken a ferritinszint, ami annak következménye, hogy a DFO a Fe(III)-at még az Al(III)-nál is stabilabban (lg K=31) köti. A normális vasszint viszonylag könnyen visszaáll a DFO-nal történő kezelés átmeneti szüneteltetése és/vagy vaspótlás útján [295]. A DFO-t ma elterjedten és hatásosan használják a dialízis dementiában, osteomalaciában vagy vérszegénységben szenvedő dializált betegek kezelésében. Kimutatták továbbá, azt is, hogy a DFO alacsony dózisban tartósan adagolva lassítja a dementia kialakulását Alzheimer-kóros betegeknél [296, 297]. A DFO terápia használhatóságát és hatékonyságát újabban több összefoglaló közleményben is tárgyalták [298-300].

Az alumínium és a szilícium. Amint az a 3.1. fejezetben tárgyaltuk, az Al(III) és a kovasav könnyen képez rosszul oldódó hidroxialumínium-szilikátokat fiziológiás körülmények között. Két fontos biológiai vonatkozása lehet a hidroxi-alumínium-szilikátok képződésének: az első az Al(III) élő szervezetek számára való hozzáférhetőségére gyakorolt hatása, pl. a halak kopoltyúján, a növényi gyökerek membránján és a gyomor-bél traktuson keresztüli felszívódás révén. A másik, az Al(III) *in vivo* transzportjához, kötődéséhez és mérgező tulajdonságaihoz kapcsolódik [301].

Epidemiológiai vizsgálatok összefüggést mutattak az ivóvíz Al(III)tartalma és az Alzheimer-kór előfordulási gyakorisága között [302] és fordított kapcsolatot a víz szilíciumtartalmával [303]. A vízben jelenlévő monomer kovasav csökkenti az Al(III) biológiai hozzáférhetőségét az oldhatatlan aluminoszilikátok képződése révén. Bár módszertani problémák akadályozzák kvantitatív adatok nyerését, ezen vegyületek képződésére és stabilitására vonatkozólag, annyi bizonyos, hogy képződésük nagymértékben függ a kovasav koncentrációjától. Úgy tűnik, hogy legalább 100 µM kovasavkoncentráció szükséges ahhoz, hogy az Al(III) toxicitását (biológiai hozzáférhetőségét) csökkentse [304]. Ennél kisebb koncentrációban a kovasav növeli az Al(III) toxikusságát [305]. A kovasavnak ezen anomális hatása feltehetőleg annak tulajdonítható, hogy a hidroxi-alumínium-szilikátok aggregálódása jóval lassúbb folyamat, mint az alumínium-hidroxidé, így kovasav jelenlétében kisebb részecskeméretű Al(III) aggregátumok képződnek [306]. A szövetekben, ahol a kritikus kovasavkoncentráció tovább már nem stabilizálja ezeket a részecskéket, az oldódásuk sokkal gyorsabb, mint maguknak az alumínium-hidroxid aggregátumoknak, amelyek kovasavmentes közegben képződtek volna. Ez vezet a reaktív és toxikus egymagvú Al(III) részecskeszint gyors megnövekedéséhez.

Vannak arra utaló jelek is, hogy a kovasav fokozza az alumínium kiválasztását az emberi szervezetben. A citromsav mellett feltételezik, hogy a kovasav is hozzájárul az Al(III)-nak a plazmában való kötődéséhez azáltal, hogy az Al(III)-ot kis molekulatömegű komplexekben tartja; ezek könnyen és gyorsan kiválasztódhatnak, elősegítve ezzel az Al(III) mobilizálódását [307, 308]. ROWATT és WILLIAMS [309] legújabb eredményei ezt a feltételezést némiképp cáfolni látszanak.

Alumínium-szilikát lerakódások megjelenhetnek az agyi szövetek aggkori plakkjaiban is. BIRCHALL szerint ez valószínűleg azzal a változással van összefüggésben, amely az Al(III)-nak a foszfát és a szilikát közötti kötődésében pH~6,6-nál lejátszódik [301].

Al-foszfát komplexek	pH	Al(OH) <sub>x</sub> <sup>(3-x)+</sup>	рH	aluminoszilikát
+ szabad kovasav	<6,6	PO43-	>6,6	részecskék +
	<u> </u>	Si(OH) <sub>4</sub>	$\rightarrow$	szabad foszfát

Az idegsejteken belül (pH~6,6) az Al(III) feltételezhetően a foszforilált fehérjék foszfát helyein kötődik (lásd a 3.4. fejezetet). Amikor a sejt elpusztul (részben talán az Al toxikussága miatt) az Al(III) kiszabadul a sejten kívüli térbe (pH~7,4) és a nagyobb pH az Al(III)-nak a kovasavhoz való kötődésének kedvez, és így hidroxi-alumínium-szilikátok formájában lerakódik.

Ezek az eredmények a kovasavnak jórészt kedvező hatását sugallják, minthogy elősegíti az Al(III)-nak az élő szervezetből való kizárását, megköti a fémiont, ezáltal csökkenti zavaró befolyását az enzimatikus folyamatokra, és csökkenti az Al(III)-nak a szövetek általi viszszatartását az Al(III) kiválasztódás fokozása révén.

### 9. KÖVETKEZTETÉSEK

1995. júliusában a kanadai Vancouverben "Workshop on Research Issues in Aluminum Toxicity" címmel másfél napos munkaértekezletet szerveztek, ahol a résztvevők nyolc különböző kérdéscsoportban vitatták meg az alumínium toxikus hatásával kapcsolatos legfrissebb, esetenként továbbra is ellentmondásos eredményeket. E rövid szakmai találkozót több hónapos előkészítő munka előzte meg, amikor az egyes kérdéskörök szakértői kihasználva az elektronikus levelezés nyújtotta előnyöket, írásos jelentést állítottak össze a kutatások helyzetéről, a nyitott kérdésekről. A vitában véglegesített anyagok a *Journal of Toxicology and Environmental Health* különszámaként [310] 1996. végén jelennek meg.

Befejezésként az alumínium biológiai rendszerekben való részecskeeloszlásával (Speciation of Aluminum in Biological Systems) foglalkozó munkacsoport kutatási ajánlásait ismertetem kivonatos formában, jelezve ezzel a közeljövő legfontosabb tennivalóit [310]:

 Fontos feladat pontosabb stablitási állandók meghatározása az Al(III)-ionnak a biológiailag legfontosabb kis molekulatömegű ligandumokkal (mint pl. a citrát vagy a foszfát) képezett komplexeire, beleértve ebbe a munkába jól ismert, megbízható laboratóriumok által végzett kooperatív ellenőrző vizsgálatokat is.

2. A hagyományos potenciometriás méréseket ki kell egészíteni egyéb technikákal, mint a multinukleáris NMR vagy a tömegspektrometria.

3. Új módszereket kell kifejleszteni az Al(III) kis molekulatömegű bioligandum komplexeire vonatkozó pontos lineáris szabadenergia öszszefüggések (LFER) meghatározására.

4. Szükséges az Al(III)-transzferrin kölcsönhatást 37 °C hőmérsékleten jellemző egyensúlyi és kinetikai adatok meghatározása. 5. A dezferrioxaminnal történt kezelést követően bizonyos kis molekulatömegű Al(III)-fehérje komplexek feltételezett képződésére azt megerősítő vagy cáfoló vizsgálatok szükségesek.

6. További erőfeszítések szükségesek abba az irányba, hogy a kinetikai megfontolásokat beépítsünk az egyensúlyi részecskeeloszlási modellszámításokba.

7. Megfelelő módszer és protokoll kidolgozása szükséges a toxikológiai vizsgálatokhoz, kémiailag jól definiált Al(III)-törzsoldatok készítése céljából.

8. A részletes részecskeeloszlási számításokat fel kell használni a toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokban.

 9. Részletes részecskeeloszlási modellszámítások felhasználása indokolt az alumíniumtoxicitás és a különböző vízminőségi paraméterek közötti kapcsolat leírását célzó epidemiológiai vizsgálatokban.

Az 1-3. pontok megbízható stabilitási állandó adatbázis felállítását jelentik a kis molekulatömegű ligandumok Al(III)-komplexeire vonatkozólag. Külön is hangsúlyozzuk pontos egyensúlyi állandók meghatározását az  $[Al(H_2O)_6]^{3+}$ ion hidrolitikus folyamataira és az  $[Al(H_1Cit)]^{-1}$ és az [Al(PO<sub>4</sub>)]-komplexek hidrolízisére. Megkülönböztetett figyelmet kell fordítani az Al(III)-ion többmagvú- és vegyes ligandumú komplexképződési folyamataira. A potenciomeriás vizsgálatok folytatása mellett nagyobb hangsúlyt kell kapjanak az olyan egyéb kísérleti technikák is, mint a multinukleáris NMR, különös tekintettel a 27Al NMRre, vagy a 26Al-izotópot alkalmazó gyorsító tömegspektrometria. Pontosabb lineáris szabadenergia összefüggéseket kell meghatározni, hogy jellemezni tudjuk az Al(III)-mal való komplexképződési viszonyokat olyan esetekben is, amikor a közvetlen vizsgálatok, pl. a komplexek kis vízoldékonysága miatt, erősen korlátozottak. Végül az Al(III)- komplexek stabilitási állandó adatbázisának megbízhatósága lényegesen javítható azzal, ha a legfontosabb Al(III)-bioligandum rendszerekre vonatkozólag párhuzamos és/vagy kooperatív vizsgálatok történnek jól ismert és nemzetközileg is elfogadott kutatólaboratóriumok között.

Ha csak a termodinamikai adatokat tekintjük, akkor a komplexek koncentráció-eloszlására irányuló számítási eljárások mindenben megfelelőek. A 6. pont azonban felhívja a figyelmet arra, hogy kinetikai lassú komplexképződési folyamatok és a metastabilis, túltelített oldatok képződése súlyos problémát jelent ezen számításokban. Kérdés az, hogy a biológiai körülményekre vonatkozó speciációs számításokban a rendszer leírására szolgáló valamennyi részecskét figyelembe kell-e venni, vagy csak a gyors folyamatokban képződő egymagvú komplexeket? Az előbbi módszer a teljes, termodinamikailag valós leírását adja az adott rendszernek. Valódi termodinamikai egyensúly azonban biológiai rendszerekben nem érhető el, így az utóbbi megközelítéssel kapott eredmények szintén informatívak lehetnek. Széles körű eszmecserét érdemel a két megközelítés alkalmazhatóságának, előnyeinek és hátrányainak a tisztázása.

A 7-9. pontok a részecskeeloszlási adatoknak a toxikológiai és epidemiológiai vizsgálatokban való szélesebb körű felhasználását ajánlják. Ennek első foka lehet kémiailag jól definiált Al(III)-törzsoldatoknak a készítése. Némi ellentmondás van ugyan a különböző laboratóriumok között a legalkalmasabb módszer tekintetében, egyhangú azonban az egyetértés abban, hogy erre a kérdésre jóval nagyobb figyelmet kell fordítani. A részletes speciációs számítások eredményeit fell kell használni az Al(III)-ionnak a felszívódását, a sejtek általi felvételét, a véragy gáton való átjutását, illetve az Al(III)-toxicitás és a vízminőségi paraméterek közötti epidemiológiai kapcsolatát célzó kutatásokban.

#### Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom Dr. Farkas Etelka egyetemi docensnek a kézirat egyes fejezeteinek öszeállításában való alkotó együttműködésért. Köszönöm R.B. Martin (University of Virginia, Charlottesville), C. Orvig (University of British Columbia, Vancouver), G. Berthon (INSERM U305, Toulouse), W. Harris (University of Missouri, St-Louis) professzoroknak a kézirat készítése során folytatott tartalmas diszkussziókat és Burger Kálmán egyetemi tanárnak (József Attila Tudományegyetem, Szeged) a kézirat elolvasását és értékes megjegyzéseit. Köszönet illeti Simon Ernőné előadót, Lakatos Andrea Ph.D. hallgatót és Nemes Gáborné egyetemi docenst a kézirat technikai előkészítésében nyújtott segítségért.

Ez a munka az Országos Tudományos és Kutatási Alap anyagi támogatásával (OTKA T7458) készült.

#### 10. IRODALOM

- 1. S. C. TAMM-R. J. P. WILLIAMS: J. Inorg. Biochem. 26, 35 (1986).
- 2. M. E. DE BROE-F. L. VAN DE VYVER (Eds.): Aluminium a Clinical Problem in Nephrology. Clinical Nephrology, 24, Supplement 1, 1985.
- J. W. COBURN-A. C. ALFREY (Eds.): Conference on Aluminium Related 3. Disease, 1984, Kidney International, 28, Supplement 18, 1986.
- 4. LORD WALTON of DETCHANT (Ed.): Alzheimer's Disease and the Environment, Royal Soc. Med. Services, Round Table Series 26, London 1991.
- 5. Aluminium in Biology and Medicine, Ciba Foundation Symposium 169, Wiley, Chichester 1992.
  - 6. S. G. EPSTEIN (Ed.): Aluminum and Health, The Current Issues, The Aluminum
  - 7. G. SPOSITO (Ed.): The Environmental Chemistry of Aluminum, CRC Press, Boca
  - 8. T. E. LEWIS (Ed.): Environmental Chemistry and Toxicology of Aluminum,
  - 9. R. MASSEY-D. TAYLOR (Eds.): Aluminium in Food and the Environment, Royal Soc. Chem. Spec. Publ. No. 73, London, 1989.
- 10. H. J. GITELMAN (Ed.): Aluminium and Health, Marcel Dekker, New York, 1989. 11. M. E. DE BROE-J. W. COBURN (Eds.): Aluminium and Renal Failure, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 1990.
- 12. M. NICOLINI-P. F. ZATTA-B. CORAIN (Eds.): Aluminium in Chemistry, Biology and Medicine, Vol 1, Cortina International, Verona, 1991; Vol 2, in Life
- 13. Aluminium Chemistry, Coord. Chem. Rev. 149, (1996). H. ONISHI: in Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium, Chapter 10, pp. 491-500, Blackie Academic, London, 1993.
- 15. J. SAVORY-M. R. WILLS: in Aluminium and Health, pp. 1-26, (Ed.: H.J. GITELMAN Marcel Dekker, New York, 1989.
- 16. P. R. BLOOM-M. S. ERICH: in Environmental Chemistry of Aluminium, pp. 1-26, (Ed.: G. SPOSITO) CRC Press, Boca Raton, 1989.
- 17. F. CARRILO-C. PÉREZ-C. CÁMARA: Anal. Chim. Acta 243, 121 (1991). 18. K. SCHELLER-S LETZEL-J. ANGERER: in Handbook on Metals in Chemical

and Analytical Chemistry, pp. 217-226, (Eds.: H. G. SEILER—A. SIGEL—H. SIGEL), Marcel Dekker, Inc., New York, 1993.

- M. NICOLINI P. F. ZATTA B. CORAIN (Eds.): Aluminium in Chemistry, Biology and Medicine, Vol 2, Section I, pp. 3-98, in Life Chemistry Reports, 11, (1994).
- 20. P. F ZATTA: Trace Elements and Medicines 10, 120 (1993).
- 21. S. S. KRISHNAN—D. R. MCLACHLAN—B. KRISHNAN—S. S. A. FENTON—J. E. HARRISON: Sci. Total Environ. 71, 59 (1988.)
- R. W. JACOBS—T. DOUNG—R. E. JONES—G. A TRAPP—A. B. SCHEIBEL: Can. J. Neurol. Sci. 16, 498 (1989).
- 23. W. D. EHMANN—W. R. MARKESBERY—E. J. KASARKSIS—D. E. VANCE—S. S. KHARE—J. D. HORD—J.R. THOMPSON: Biol. Trace Elem. Res. 13, 19 (1987).
- 24. D. P. PERL—P. F. GOOD: in International Conference on Aluminium and Health, The Aluminium Association, Orlando, 1990.
- A. J. STERN—D. P. PERL—D. MUNOZ-GARCIA—P. F. GOOD—C. ABRAHAM— D. J. SELKOE: Neuropathol. Exp. Neurol. (Abstract) 45, 361 (1986).
- 26. F. M. CORRIGAN-G. P. REYNOLDS-N. I. WARD: BioMetals 6, 149 (1993).
- 27. J. P. LANDSBERG-B. MCDONALD-F. WATT: Nature 360, 65 (1992).
- F. WATT—G. W. GRIME—G, M. GADD—J. M. CANDY—A. E. OAKLEY—J. EDWARDSON: in Proceedings XI. International Congress X-ray Optics and Microanalysis, pp. 127-136, University of Western Ontario 1986.
- A. K. DATTA—P. J. WEDLUND—R. A. YOKEL: Trace. Elem. Electrolytes Health Dis. 4, 107 (1990).
- G. F. VAN LANDEGHEM—C. D. D'HAESE—L. V. LAMBERTS—M. E. DE BROE: Anal. Chem. 66, 216 (1994).
- 31. L.-O. ÖHMAN: Inorg. Chem. 27, 2565 (1988).
- 32. J. W. AKITT: Progr. NMR Spectroscopy 21, 1 (1989).
- 33. A. K. POWELL-S. L. HEATH: Coord. Chem. Rev. 149, 58 (1996).
- 34. R. B. MARTIN: Polyhedron 9, 193 (1990).
- E. HOGFEDT (Ed.): Stability Constants of Metal-Ion Complexes, Part A, Inorganic Ligands, Pergamon Press, Oxford, 1982.
- R. A. VOBE—D. R. WILLIAMS: Chem. Speciation Bioavability 4, 85 (1992).
  (Chem. Abstr. 118, 57004p (1993)).
- 37. W. KNOCHE-M. A. LOPEZ-QUINTELA: Termochim. Acta 62, 295 (1983).
- J. W. AKITT-J. A. FARNSWORTH-P. LETTELLIER: J. Chem. Soc. Faraday Trans. 181, 193 (1985).
- 39. Y. MATSUSHIMA—A. MATSUNAGA—K. SAKAI—A. OKUWAKI: Bull. Chem. Soc. Japan 61, 4259 (1988).
- 40. L.-O. ÖHMAN—W. FORSLING: Acta Chem. Scand. A35, 795 (1981).
- 41. T. HEDLUND—S. SJÖBERG—L.-O. ÖHMAN: Acta Chem. Scand. A41, 197 (1987).
- 42. R. M. SMITH-A. E. MARTELL: Critical Stability Constants, Vol. 1, Plenum

Press, New York, 1974.

- 43. L.-O. ÖHMAN-S. SJÖBERG: Marine Chem. 17, 91 (1985).
- 44. D. HUNTER-D. S. Ross: Science 251, 1056 (1991).
- 45. T. B. KINRAIDE: Plant and Soil 134, 167 (1991).
- 46. J. R. SHANN-P. M. BERTSCH: Soil. Sci. Soc. Amer. J. 57, 116 (1993).
- 47. T. P. FLATEN-R. M. GURRATO: J. Theor. Biol. 156, 129 (1992).
- 48. J. W. AKITT-J. M. ELDERS: J. Chem. Soc. Faraday Trans. 181, 1923 (1985).
- 49. J. W. AKITT-J. M. ELDERS: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1347 (1988).
- 50. J. W. AKITT-J. M. ELDERS-X. L. R. FONTAINE-A. K. KUNDU: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1897 (1989).
- 51. A. R. THOMPSON-A. C. KUNWAR-H. S. GUTOWSKI-E. OLDFIELD: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2317 (1987).
- 52. P. M. BERTSCH-W. J. LAYRON-R. I. BARNHISEL: Soil. Sci. Soc. Amer. J. 50,
- 53. P. M. BERTSCH: Soil. Sci. Soc. Amer. J. 51, 825 (1987).
- 54. S. SJÖBERG-L.-O. ÖHMAN-N. INGRI: Acta Chem. Scand. A39, 93 (1985).
- 55. L.-O. ÖHMAN: Inorg. Chem. 27, 2565 (1988).
- 56. P. L. BROWN-R. N. SYLVA-G. E. BATLEY: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1967
- 57. N. B. MILIC-Z. D. BUGARČIČ-P. T. DJURDIEVIC: Can. J. Chem. 69, 28 (1991).
- 58. N. B. MILIC-Z. D. BUGARČIČ-S. R. NIKETIC: Gazetta Chim. Italiana 121, 45 59. M. VENTURINI-G. BERTHON: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1145 (1987).
- 60. P. L. HAYDEN-A. J. RUBIN: Separation Sci. and Techn. 21, 1009 (1986).
- 61. C. F. BAES-R. E. MESMER: The Hydrolysis of Cations. Wiley, New York, 1976. 62. R. B. MARTIN: Acc. Chem. Res. 27, 204 (1994).
- 63. L.-O. ÖHMAN-R. B. MARTIN: Clin. Chem. 40, 598 (1994).
- 64. T. KISS-P. F. ZATTA-B. CORAIN: Coord. Chem. Rev. 149, 329 (1996). 65. Q. TENG-H. WAKI: Polyhedron 10, 659 (1991).
- 66. R. WOLFRAM-W. E. STEGER: Z. Phys. Chem. 176, 185 (1992). 67. G. E. JACKSON-K. V. V. VOYI: S. Afr. Chem. 41, 17 (1988).
- 68. M. DAYDÉ-M. FILELLA-G. BERTHON: J. Inorg. Biochem. 38, 241 (1990). 69. J. R. DUFFIELD-K. EDWARDS-D. A. EVANS-D. M. MORRISH-R. A. VOBE-D. R. WILLIAMS: J. Coord. Chem. 23, 277 (1991).
- 70. K. ATKÁRI-T. KISS-R. BERTANI-R. B. MARTIN: Inorg. Chem. (megjelenés
- 71. H. R. HARRIS: Clin. Chem. 38, 1809 (1992).
- 72. G. BERTHON—S. DAYDÉ: J. Amer. Coll. Nutrition 11, 340 (1992).
- 73. G. BERTHON: in Metal Ions in Biology and Medicine, Vol 2, p. 253, (Eds.: ANASTASSOPOULOU I. Ph. GOLLERY-J. C. ETIENNE-Th. THEOPHANIDES), John Libbey Eurotext, Paris, 1992.
- 74. Y. GUSHIKEM-R. GIESSE-P. L.O. VOLPE: Thermochimica Acta 68, 83 (1983).
- 75. Q. FENG-H. WAKI: Polyhedron 10, 1527 (1991).

- T. MIYAJIMA—H. MAKI—M. SAKURAI—S. SATO—K. WARANABE: Phosphours Res. Bull. 3, 31 (1993).
- 77. R. B. MARTIN: Biochem. Biophys. Res. Commun. 155, 1194 (1988).
- 78. E. MARKLUND—L.-O. ÖHMAN—S. SJÖBERG: Acta Chem. Scand. A43, 641 (1989).
- 79. L.-O. ÖHMAN: Acta Chem. Scand. 45, 258 (1991).
- 80. H. YAMADA—H. HAYASHI—Y. FUJII—M. MIZUTA: J. Chem. Soc. Japan 59, 789 (1986).
- 81. S. SJÖBERG-L.-O. ÖHMAN: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2665 (1985).
- 82. F. THOMAS—A. MASION—J. Y. BOTTERO—J. ROUILLER—F. GENÉVRIER—D. BOUNDOT: Environ. Sci. Technol. 25, 1553 (1991).
- A. SINGH— S.N. DUBEY—H.L. KALRA—D.M. PURI: Indian J. Chem. 17A, 623 (1979).
- 84. H. K. J. POWELL-R. M. TOWN: Aust. J. Chem. 46, 721 (1993).
- H. BILINSKI-L. HORVÁTH-N. INGRI-S. SJÖBERG: Geochim. Cosmochim. Acta 50, 1911 (1986).
- T. HEDLUND—H. BILINSKI—L. HORVÁTH—N. INGRI—S. SJÖBERG: Inorg. Chem. 27, 1370 (1988).
- 87. L. LÖVGREN: Geochim. Cosmoschim. Acta 55, 3639 (1991).
- E. MARKLUND—S. SJÖBERG—L.-O. ÖHMAN: Acta Chem. Scand. A40, 367 (1986).
- 89. G. G. BOMBI-B. CORAIN-A. A. SHEIKH-OSMAN: Inorg. Chim. Acta 171, 79 (1990).
- 90. B. CORAIN—B. LONGATO—A. A. SHEIKH-OSMAN—G. G. BOMBI—C. MACCA: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 169 (1992).
- S. J. KARLIK—E. TARIEN—G. A. ELGAVISH—G. L. EICHHORN: Inorg. Chem. 22, 525 (1983).
- 92. R. B. MARTIN: J. Inorg. Biochem. 44, 141 (1991).
- T. KISS—I. sóvágó—R. B. MARTIN—J. PURSIAINEN: J. Inorg. Biochem. 55, 53 (1994).
- 94. E. MARKLUND-L.-O. ÖHMAN: Acta Chem. Scand. 44, 228 (1990).
- F. R. VENEMA—J. A. PETERS—H. VAN BEKKUM: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2137 (1990).
- 96. M. C. CRUICKSHANK-L. S. D. GLASSER: Acta Crystallogr. C41, 1014 (1985).
- 97. L. B. ALEMANY-G. W. KIRKER: J. Am. Chem. Soc. 108, 6158 (1986).
- 98. R. K. PATTNAIK-S. PANI: J. Ind. Chem. Soc. 38, 379 (1961).
- 99. A. D. TOY-T. D. SMITH-J. R PILBROW: Aust. J. Chem. 26, 1889 (1973).
- 100. G. E. JACKSON: S.-Afr. Tydskr. Chem. 35, 89 (1982).
- 101. L.-O. ÖHMAN-S. SJÖBERG: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2513 (1983).
- 102. R. J. MOTEKAITIS-A. E. MARTELL: Inorg. Chem. 23, 18 (1984).
- 103. F. T. GREENWAY: Inorg. Chim. Acta 116, L21 (1986).
- 104. R. B. MARTIN: J. Inorg. Biochem. 28, 181 (1986).
- 105. M. VENTURINI-G. BERTHON: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1145 (1987).

- 106. M. VENTURINI-G. BERTHON: J. Inorg. Biochem. 37, 69 (1989).
- 107. J. E. GREGOR-H. K. J. POWELL: Aust. J. Chem. 39, 1851 (1986).
- 108. M. A. LOPEZ-QUINTELA-W. KNOCHE-J. WEITH: J. Chem. Soc. Faraday I 80, 2313 (1984).
- T. L. FENG-P. L. GURIAN-M. D. HEALY-A. R. BARRON: Inorg. Chem. 29, 109. 408 (1990).
- 110. M. VAN DUIN-J. A. PETER-A. P. G. KIEBOOM-H. VAN BEKKUM: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 108, 57 (1989).
- 111. A. A. SHEIKH-OSMAN-R. BERTANI-A. TAPPARO-G. G. BOMBI-B. CORAIN: J. Chem. Soc. Dalton Trans 3229 (1993).
- T. KISS-P. DECOCK-D. BARBRY: (előkészületben) 112
- 113. E. MARKLUND-L.-O. ÖHMAN: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 755 (1990).
- 114. F. R. VENEMA-J. A. PETERS-H. VAN BEKKUM: Inorg. Chim. Acta 191, 261 (1992).
- 115. F. R. VENEMA-J. A. PETERS-H. VAN BEKKUM: Inorg. Chim. Acta 197, 1 (1992).
- 116. M. TONKOVIČ-H. BILINSKI-M. E. SMITH: Inorg. Chim. Acta 197, 59 (1992).
- 117. E. MARKLUND-L.-O. ÖHMAN: Acta Chem. Scand. 44, 353 (1990).
- 118. P. T. DJURDJEVIC-R. JELIC: Z. Anorg. Allg. Chem. 575, 217 (1989).
- 119. T. KISS-I. SÓVÁGÓ-I. TÓTH-R. B. MARTIN: (előkészületben)
- 120. R. B. MARTIN: in Aluminium in Chemistry, Biology and Medicine, pp. 3-20, (Eds.: M. NICOLINI-P. F. ZATTA-B. CORAIN), Cortaina Intl., Raven Press, New York, 1992.
- 121. O. JONS-E. S. JOHANSEN: Inorg. Chim. Acta 151, 129 (1988).
- J. A. FINDLOW-J. R. DUFFIELD-D. R. WILLIAMS: Chem. Speciation 122. Bioavail. 2, 3 (1990).
- 123. T. L. FENG-J. M. TSANGARIS-A. R. BARRON: Monat. Chem. 121, 113 (1990).
- P. CHARLET-J. P. DELOUME-G. DUC-G. THOMAS-DAVID: Bull. Soc. 124. Chim. France 1222. 1984.
- 125. C. G. MACAROVICI-E. CHIS: Rev. Roum. Chim. 24, 1457 (1979).
- 126. C. G. MACAROVICI-E. CHIS: Rev. Roum. Chim. 25, 95 (1980).
- 127. M. M. TAQUI KHAN-A. HUSSAIN: Ind. J. Chem. 19A, 50 (1980).
- 128. S. N. DUBEY-A. SINGH-D. M. PURI: J. Inorg. Nucl. Chem. 43, 407 (1981).
- 129. R. K. IYER-S. B. KARWEER-V. K. JAIN: Magn. Res. Chem. 27, 328 (1989).
- 130. L.-O. ÖHMAN: Polyhedron 9, 199 (1990).
- 131. D. J. CLEVETTE-C. ORVIG: Polyhedron 9, 151 (1990).
- 132. G. C. VALLE-G. G. BORULI-B. CORAIN-M. FAVARATO-P. ZATTA: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1513 (1989).
- 133. R. J. MOTEKAITIS-A. E. MARTELL: J. Coord. Chem. 14, 139 (1985).
- 134. N. M. DYATLOVA-T. YA. MEDVED-M. V. RUDOMINO-M. I. KABACHNIK Izv. Akad. Nauk SSSR 4, 815 (1970).

- V. E. LARCSENKO—K. I. POPOV—A. I. GRIGORJEV—N. M. DYATLOVA: Koord. Khim. 10, 1187 (1984).
- 136. T. KISS-I. LÁZÁR-P. KAFARSKI: Metal Based Drugs 1, 247 (1994).
- 137. B. SZPONGANICZ-A. E. MARTELL: Inorg. Chem. 24, 2414 (1985).
- 138. B. SZPONGANICZ-A. E. MARTELL: Inorg. Chem. 25, 327 (1986).
- 139. A. E. MARTELL-B. SZPOGANICZ: Inorg. Chem. 28, 4199 (1989).
- 140. P. A. TAYLOR-A. E. MARTELL: Inorg. Chim. Acta 152, 181 (1988).
- C. ORVIG: IN The Coordination Chemistry of Aluminium, Ch 3, pp. 85-121, (Ed.: G. H. ROBINSON) VCH, New York, 1993.
- 142. M. GERVAIS—G. COMMENGES—J.-P. LAUSSAC: Magn. Res. Chem. 25, 594 (1987).
- 143. E. KISS: Diplomamunka, KLTE, Debrecen, 1996.
- 144. J.-P. LAUSSAC-P. ORLEWSKI-M.-T. CUNG: Coord. Chem. Rev. 149, 179 (1996).
- N. SIEGEL—R. COUGHLIN—A. HAUG: Biochem. Biophys. Res. Comm. 115, 512 (1983).
- 146. N. SIEGEL-A HAUG: Biochim. Biophys. Acta 744, 36 (1983).
- 147. A. HAUG-V. VITORELLO: Coord. Chem. Rev. 149, 113 (1996).
- 148. G. YOU-D. J. NELSON: J. Inorg. Biochem. 41, 283 (1991).
- 149. C. EXLEY-N. C. PRICE-S. M. KELLY-J. D. BIRCHALL: FEBS Letters, 324, 293 (1993).
- S. J. A. FATEMI-D. J. WILLIAMSON-G. R. MOORE: J. Inorg. Biochem. 46, 35 (1992).
- 151. R. B. MARTIN—J. SAVORY—S. BROWN—R. L. BERTHOLF—M. R. WILLS: Clin. Chem. 33, 405 (1987).
- 152. W. R. HARRIS-J. SHELDON: Inorg. Chem. 29, 119 (1990).
- 153. J. M. ARAMINI-H. J. VOGEL: J. Am. Chem. Soc. 115, 245 (1993).
- 154. M. SOLA: Chemtracts-Inorg. Chem. 5, 201 (1993).
- 155. J. M. ARAMINI-J. A. SAPONJA-H. J. VOGEL: Coord. Chem. Rev. 149, 193 (1996).
- 156. W. R. HARRIS: Coord. Chem. Rev. 149, 347 (1996).
- 157. I. Sóvágó-T. KISS-R. B. MARTIN. Polyhedron 9, 189 (1990).
- 158. T. KISS-I. SÓVÁGÓ-R. B. MARTIN: Inorg. Chem. 30, 2130 (1991).
- 159. M. J. BERRIDGE-R. F. IRVINE: Nature 341, 197 (1989).
- K. MERNISSI-ARIFI-H. BIETH-G. SCHLEVER-B. SPIESS: J. Inorg. Biochem. 57, 127 (1995).
- 161. K. HEGETSCHWEILER—M. GHISLETTA—T. F. FÄSSLET—R. NESPER—H. W. SCHMALLE—G. RIHS: Inorg. Chem. 32, 2032 (1993).
- 162. T. KRADOLFER-K. HEGETSCHWEILER: Helv. Chim. Acta 75, 2243 (1992).
- 163. W. J. EVANS-C. J. MARTIN: J. Inorg. Biochem. 34, 11 (1988).
- 164. M. HOLLÓSI-L. ÜRGE-A. PERCZEL-J. KAJTÁR-I. TEPLÁN-L. ÖTVÖS JR.-G. D. FASMAN: J. Mol. Biol. 223, 673 (1992).

- M. HOLLÓSI L. ÜRGE A. PERCZEL J. KAJTÁR I. LACZKÓ ZS. VA-DÁSZ. G. D. FASMAN: Biopolymers 33, 497 (1993).
- 166. T. P. GELADOPOULOS-T. G. SOTIROUDIS: J. Inorg. Biochem. 54, 247 (1994).
- 167. E. ROWATT-R. J. P. WILLIAMS: J. Inorg. Biochem. 55, 249 (1994).
- M. DELEERS—J.-P. SERVAIS—E. WUELFER: Biochim. Biophys. Acta 813, 195 (1985).
- 169. M DELEERS-J.-P. SERVAIS-E. WUELFER: Biochim. Biophys. Acta 855, 271 (1986).
- K. PANCHALINGAM—S. SACHEDINA—J. W. PETTGREW—T. GLONEJ: Int. J. Biochem. 23, 1453 (1991).
- 171. G. E. JACKSON-K. V. V. VOYI: S. Afr. Chem. 41, 17 (1988).
- S. J. KARLIK—G. A. ELGAVISH—G. L. EICHHORN: J. Am. Chem. Soc. 105, 602 (1983).
- 173. J. LAUSSAC-G. COMMENGES: Nouv. J. Chim. 7, 579 (1983).
- 174. J. L. BOCK-D. E. ASH: J. Inorg. Biochem. 13, 105 (1980)
- 175. G. E. JACKSON-K. V. VOYI: Polyhedron 6, 2095 (1987).
- 176. Q. FENG-H. WAKI: Inorg. Chem. (közlésre beküldve)
- 177. J. LAUSSAC-J. LAURENT: C. R. Acad. Sci. Paris 291, 157 (1980).
- K. H. SCHELLER-W. SCHELLER-KRATTIGER-R. B. MARTIN: J. Am. Chem. Soc. 103, 6833 (1981).
- 179. K. H. SCHELLER—F. HOFSTETTER—P. R. MITCHELL—B. PRIJS—H. SIGEL: J. Am. Chem. Soc. 103, 247 (1981).
- S. J. KARLIK—G. A. ELGAVIS—R. P. PILLAI—G. L. EICHHORN: J. Magn. Res. 49, 164 (1982).
- D. DYRSSEN—C. HARALDSSON—E. NYBERG—M. WEDBORG: Inorg. Biochem. 29, 67 (1987).
- 182. S. J. KARLIK—G. L. EICHHORN—P. N. LEWIS—D. R. CRAPPER: Biochemistry 19, 5991 (1980).
- S. J. KARLIK—G. L. EICHHORN—D. R. CRAPPER MCLACHLAN: Neurotoxicology 1, 83 (1988).
- 184. L.-O. ÖHMAN-S. SJÖBERG: Acta Chem. Scand. A37, 875 (1983).
- 185. F. ZONNEVIJLLE-K. BRUNISHOLZ: Inorg. Chim. Acta 102, 205 (1985).
- L. H. J. LAJUNEN—P. KOKKONEN—R. ANTTILA: Finn. Chem. Lett. 15, 101 (1988).
- P. CHARLET—J. P. DELOUME—G. DUC—G. THOMAS-DAVID: Bull. Soc. Chim. France 683 (1985).
- T. KISS—K. ATKÁRI—M. JEZOWSKA-BOJCZUK—P. DECOCK: J. Coord. Chem. 29, 81 (1993).
- 189. L. H. J. LAJUNEN: J. Indian Chem. Soc. 59, 1238 (1982).
- L. HAVELKOVÁ—M. BARTUSEK: Collection Czechoslov. Chem. Comm. 34, 3722 (1969).
- 191. L.-O. ÖHMAN-S. SJÖBERG: Polyhedron 2, 1329 (1983).
- 192. J. A. KENNEDY-H. K. J. POWELL: Aust. Chem. 38, 659 (1985).

- 193. A. E. MARTELL-R. J. MOTEKAITIS-R. M. SMITH: Polyhedron 9, 171 (1990).
- 194. T. KISS-I. SÓVÁGÓ-R. B. MARTIN: J. Am. Chem. Soc. 111, 3611 (1989).
- 195. L.-O. ÖHMAN-S. SJÖBERG-N. INGRI: Acta Chem. Scand. A37, 561 (1983).
- 196. L.-O. ÖHMAN-S. SJÖBERG: Acta Chem. Scand. A35, 201 (1981).
- 197. L.-O. ÖHMAN-S. SJÖBERG: Acta Chem. Scand. A37, 47 (1982).
- 198. J. A. KENNEDY-H. K. J. POWELL: Aust. J. Chem. 38, 879 (1985).
- 199. H. K. J. POWELL-A. W. RATE: Aust. J. Chem. 40, 2015 (1987).
- 200. R. B. MARTIN: Metal Ions in Biol. Syst. 24, 1 (1988).
- 201. Y. CONTURIER: Bull. Soc. Chim. France 963 (1987).
- 202. Y. CONTURIER: Bull. Soc. Chim. France 756 (1989).
- 203. D. A. ROWLEY-J. C. COOOPER: Inorg. Chim. Acta 147, 257 (1988).
- 204. A. E. MARTELL—R. J. MOTEKAITIS: in The Environmental Chemistry and Toxicology of Aluminium, Ch. 1, pp. 3-17, (ED.: T. E. LEWIS), Lewis Publ. Chelsea, 1989.
- 205. G. SCHWARZENBACH-K. SCHWARZENBACH: Helv. Chim. Acta 46, 1390 (1963).
- 206. A. EVERT—R. D. HANCOCK—A. E. MARTELL—R. J. MOTEKAITIS: Inorg. Chem. 28, 2189 (1989).
- 207. R. D. HANCOCK-A. E. MARTELL: Chem. Rev. 89, 1875 (1989).
- G. ANDEREGG—R. L'EPLATTENIER—G. SCHWARZENBACH: Helv. Chim. Acta 46, 1409 (1963).
- 209. E. FARKAS—E. KOZMA—T. KISS—I. TÓTH—B. KURZAK: J. Chem. Soc. Dalton 477 (1995)
- E. FARKAS—J. SZŐKE—T. KISS—H. KOZLOWSKI—W. BAL: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2247 (1989).
- 211. E. FARKAS-T. KISS-B. KURZAK: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1255 (1990).
- 212. M. FINNEGAN—T. G. LUTZ—W. O. NELSON—A. SMITH—C. ORVIG: Inorg. Chem. 26, 2171 (1987).
- 213. D. R. CRAPPER-MCLACHLAN: Neurobiol. Aging 7, 525 (1986).
- 214. T. HEDLUND-L.-O. ÖHMAN: Acta Chem. Scand. A42, 702 (1988).
- 215. M. M. FINNEGAN-S. J. RETTIG-C. ORVIG: J. Am. Soc. 108, 5033 (1986).
- 216. M. M. FINNEGAN—T. G. LUTZ—W. O. NELSON—A. SMITH—C. ORVIG: Inorg. Chem. 26, 2171 (1987).
- 217. W. O. NELSON—T. B. KARPISHIN—S. J. RETTIG—C. ORVIG: Inorg. Chem. 27, 1045 (1988).
- 218. W. O. NELSON—S. J. RETTIG—C. ORVIG: Inorg. Chem. 28, 3153 (1989).
- 219. D. J. CLEVETTE—W. O. NELSON—A. NORDIN—C. ORVIG—S. SJÖBERG: Inorg. Chem. 28, 2079 (1989).
- 220. Z. ZHANG—S. J. RETTIG—C. ORVIG: Inorg. Chem. 30, 509 (1991).
- 221. E. T. CLARKE-A. E. MARTELL: Inorg. Chim. Acta 191, 57 (1992).
- 222. E. T. CLARKE-A. E. MARTELL: Inorg. Chim. Acta 196, 185 (1992).
- 223. T. G. LUTZ-D. J. CLEVETTE-S. J. RETTIG-C. ORVIG: Inorg. Chem. 28, 715 (1989).
- 224. J. STARY-E. HLADKY: Anal. Chim. Acta 28, 227 (1963).

- 225. J. STARY-J. O. LILJENZIN: Pure Appl. Chem. 54, 2557 (1982).
- 226. J. IZATT-W. C. FERNELIUS-C. G. HAAS-B. P. BLOCH: J. Phys. Chem. 59, 170 (1955).
- 227. A. KRISHEN-H. FREISER: Anal. Chem. 31, 923 (1959).
- 228. K. S. PATEL-A. A. ADIMADO: J. Inorg. Nucl. Chem. 42, 1241 (1980).
- 229. B. A. KOLESOV-I. K. IGUMENOV: Spectrochim. Acta 40A, 233 (1984).
- 230. A. TAPPARO-M. PERAZZOLO: Int. J. Environ. Anal. Chem. 36, 13 (1989).
- 231. J. STARY-E. HADKY: Anal. Chim. Acta 28, 227 (1963).
- 232. L.-O. ÖHMAN-A. NORDIN: Acta Chem. Scand. 46, 515 (1992).
- 233. H. A. TAJMIR-RIAHI: Inorg. Biochem. 44, 39 (1991).
- 234. Y. KAIZU-N. MISU-K. TSUJ-Y. KANEKO-H. KOBAYASHI: Bull. Chem. Soc. Japan 58, 103 (1985).
- 235. Y. HIRAI-M. MURAYAMA-T. AIDA-S. INOUE: J. Am. Chem. Soc. 110, 7387 (1988).
- 236. W. NAM-J. S. VALENTINE: J. Am. Chem. Soc. 112, 4977 (1990).
- R. GUILARD—A. ZRINEH—A. TABARD—A. ENDO—B. C. HAN—C. LECOMTE—M. SONHASSON—A. HABBON—M. FERHAT—K. M. KADISH: Inorg. Chem. 29, 4476 (1990).
- 238. R. GUILARD-C. LECOMTE-K. M. KADISH: Struct. Bonding 64, 205 (1987).
- G. ANDEREGG: IUPAC Chemical Data Series, No 14, Critical Survey of Stability Constants of EDTA Complexes, Pergamon Press, Oxford, 1977.
- 240. I. TÓTH-E. BRÜCHER-L. ZÉKÁNY-V. VEKSIN: Polyhedron 8, 2057 (1989).
- 241. D. J. NELSON-R. B. MARTIN: Inorg. Biochem. 43, 37 (1991).
- A. YUCHI—H. HOTTA—H. WADA—G. NAKAGAWA: Bull. Chem. Soc. Japan 60, 1379 (1987).
- 243. M. CHABRE: Trends. Biochem. Sci. 15, 6 (1990).
- 244. X. WANG-J. H. SIMPSON-D. J. NELSON: J. Inorg. Biochem. 58, 29 (1995).
- 245. R. B. MARTIN: Coord. Chem. Rev. 149, 23 (1996).
- 246. D. J. NELSON: Coord. Chem. Rev. 149, 95 (1996).
- 247. K. ATKÁRI-I. SÓVÁGÓ-T. KISS-R. B. MARTIN: J. Inorg. Biochem. 59, 172 (1995).
- 248. G. E. JACKSON: Polyhedron 9, 163 (1990).
- 249. S. RAMAMOORTHY-P. MANNING: J. Inorg. Nucl. Chem. 37, 363 (1975).
- 250. P. ARP-W. MEYER: Can. J. Chem. 63, 3357 (1985).
- P. M. MAY—P. W. LINDER—D. R. WILLIAMS: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 588 (1977).
- 252. G. FAVERO-P. JOBSTRAILIZER: Coord. Chem. Rev. 149, 367 (1996.
- L.-O. ÖHMAN—S. SJÖBERG: in Metal Speciation: Theory, Analysis and Application, (Eds.: J. R. KRAMER—H. E. ALLEN) Lewis Publ. Chelsea, 1988.
- A. E. MARTELL—R. M. SMITH: Critical Stability Constants, Vol 1-6, Plenum, New York, 1974-1989.
- L. D. PETTIT—H. K. J. POWELL (Eds.): Stability Constants Database, IUPAC/ Academic Software, Otley, 1993.

- A. E. MARTELL (Ed.): NIST Critical Stability Constants and Related Thermodynamic Constants of Metal Complexes Database, NIST, Gaithersburg, 1993.
- 257. E. TIPPING-C. A. BACKES-M. A. HURLEY: Wat. Res. 5, 597 (1988).
- 258. M. S. SHUMAN: Environ. Sci. Technol. 26, 593 (1992).
- 259. B. A. BROWNE-C. T. DRISCOLL: Environ. Sci. Technol. 27, 915 (1993).
- 260. G. BERTHON: Coord. Chem. Rev. 149, 241 (1966).
- P. SLANINA-W. FRECH-L.-G. EKSTROM-L. LOOF-S. SLORACH-A. CEDERGREN: Clin. Chem. 32, 539 (1986).
- J. L. DOMINGO—M. GOMEZ—J. M. LLOBE—J. CORBELLA: Kidney International 39, 598 (1991).
- 263. C. D. HEWITT-C. L. POOLE-F. G. WESTERWELT JR.-J. SAVORY-M. R. WILLS: Lancet 2, 849 (1988).
- 264. W. R. HARRIS: Coord. Chem. Rev. 149, 347 (1966).
- 265. C. ORVIG—G. BERTHON in Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids, Bioinorganic Chemistry, Vol 2, pp. 1266-1280, (Ed.: G. BERTHON) Marcel Dekker, New York, 1995.
- 266. T. KISS—A. LAKATOS—E. KISS—B. MARTIN: NATO ASI Series, (Ed.: N. HADJILIADIS), Kluwer Acad. Publ., Dordrecht (megjelenés alatt).
- 267. S. J. A. FATEMI-F. H. A. KADIR-D. J. WILLIAMSON-G. R. MOORE: Advances Inorg. Chem. 36, 409 (1990).
- 268. J. D. BELL—G. KUBAL—S. RADULOVIC—P. J. SADLER—A. TUCKER: Analyst 118, 241 (1993).
- 269. W. BANLES-A. KARTIN: Neurosci. Biobehavioral Rev. 13, 47 (1989).
- 270. R. DELONCE—O. GUILLARD: Neurochem. Res. 15, 1239 (1990).
- 271. G. L. EICHHORN: Exp. Gerontology 28, 493 (1993).
- E. Elenhork, Exp. Gelonology 20, 495 (1997).
  H. MEIRI-E. BANIN-M. ROLL-A. ROUSSEAU: Progr. Neurobiol. 40, 89 (1993).
- 273. A. C. ALFREY: Ann. Rev. Med. 29, 93 (1978).
- 274. I. LACZKÓ-M. HOLLÓSI: Magy. Kém. Folyóirat 100, 112 (1994).
- 275. N. H. STERNBERGER—L. A. STERNBERGER —J. ULRICH: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 82, 4274 (1985).
- 276. G. D. FASMAN: Coord. Chem. Rev. 149, 125 (1996).
- 277. T. L. MACDONALD-W. G. HUMPHREYS-R. B. MARTIN: Science 236, 183 (1987).
- 278. P. F. ZATTA-D. CERVELLIN-P. ZAMBENEDETTE: Life Chem. Reports 11, 111 (1994).
- 279. E. BONUCCI-P. BALLANT-S. BERNI-C. DELLA ROCA: Life Chem. Reports 11, 225 (1994).
- 280. J. L. MEYER-W. C. THOMAS JR: Kidney International 29, S20 (1986).
- 281. T. B. DRÜCKE: Life Chem. Reports 11, 231 (1994.
- 282. C. EXLEY-N. C. PRICE-J. D. BIRCHALL: J. Inorg. Biochem. 54, 297 (1994).
- 283. B. CORAIN—A. TAPPARO—A. A. SHEIKN-OSMAN—B. B. BOMBI: Coord. Chem. Rev. 112, 19 (1992).

- 284. B. CORAIN-M. NICOLINI-P. F. ZATTA: Coord. Chem. Rev. 112, 33 (1992).
- B. CORAIN—G. GUIBOMBI—A. TAPPARO—M. RERAZZOLO—P. ZATTA: Coord. Chem. Rev. 149, 11 (1966).
- 286. B. CORAIN—A. A. SHEIK-OSMAN—R. BERTANI—A. TAPPARO—P. F. ZATTA —G. G. BOMBI: Life Chem. Report 11, 103 (1994).
- 287. D. R. CRAPPER MCLACHLAN; Neurobiol. Aging 7, 525 (1986).
- 288. P. F. ZATTA—R. GIORDANO—B. CORAIN—M. FAVARATO—G. G. BOMBI: Toxicol. Lett. 39, 185 (1987).
- S. L. HEM—J. L. WHITE: in Aluminium and Health, pp. 257-282, (Ed.: H. J. GITELMAN) Marcel Dekker, New York, 1989.
- J.-C LIN-J. R. FELDKAMP-J. L. WHITE-S. L. HEM: J. Pharm. Sci. 73, 1355 (1984).
- 291. W. H. VAN RIEMSDIJK-J. LYKLEMA: J. Colloid Surf. 1, 33 (1980).
- 292. A. FOURNIER—P. MORINIERE—B. BOUDAILLIER—J. D. LALAN—H. RENAUD —C. HOCINE—S. BELLRIK—P.-F WESTEL: in Aluminium and Renal Failure, pp. 325-343, (Eds.: M. E. BROE—J. W. COBURN) Kluwer Publ. Dordrecht, 1990.
- 293. H. W. SCHNEIDER—K. D. KULBE—H. WEBER—E. STREICHER: Kidney International 29, S120 (1986).
- 294. D. S. MILLINER—G. HERCZ—J. H. MILLER—J. H. SHINABERGER—A. R. NISSENSON—J. W. COBURN: Kidney International 29, S100 (1986).
- 295. D. R. MCLACHLAN—P. E. FRASER—A. J. DALTON: in Aluminium in Biology and Medicine pp. 92-94, (Eds.: D. J. CHADWICK—J. WHELAN) Wiley Chichester, 1992.
- S. A. CHARTON: in Aluminium and Renal Failure, pp. 309-323, (Eds.: M. E. DE BORE—J. W. COBURN) Kluwer Publ., Dordrecht, 1990.
- 297. D. R. C. MCLACHLAN—A. J. DALTON—T. P. A. KRUCK—M. Y. BELL—W. L. SMITH—W. KALOW—D. F. ANDREWS: Lancet 337, 1304 (1991).
- 298. F. L. VAN DE VYER—F. J. E. SILVA—P. C. D'HAESE—A. H. VERBEUKEN —M. E. DE BROE: Contrib. Nephrol 55, 198 (1987).
- 299. R. A. YOKEL: J. Toxicol. Environ. Health 41, 131 (1995).
- 300. P. ACKRILL-J. P. DAY: Contrib. Nephrol 102, 125 (1993).
- J. D. BIRCHALL: in Proceedings Second International Conference on Aluminium and Health, pp 47-49, (Ed.: H. J. GITELMAN), Tampa, 1992.
- C. N. MARTYN: in Aluminium in Biology and Medicine, pp. 69-86, (Eds.: D. J. CHADWICK —J. WHELAN) Wiley, Chichester (Ciba Found Symp. 169), 1992.
- J. D. BIRCHALL—J. S. CHAPPEL: in Geochemistry and Health, pp. 231-342, (Ed.: I. THORNTON), Science Reviews Ltd, Northwood, 1988.
- 304. C. EXLEY-J. D. BIRCHALL: Geochim. Cormochim. Acta 59, 1017 (1995).
- 305. C. EXLEY-J. D. BIRCHALL: J. Theor. Biol (megjelenés alatt)
- 306. C. EXLEY-J. D. BIRCHALL: Polyhedron 12, 1007 (1993).

96

- 307. O. H. PETERSEN—M. WAKUI—C. C. H. PETERSEN: in Aluminium in Biology and Medicine, pp. 237-253, (Eds.: D. J. CHADWICK —J. WHELAN) Wiley, Chichester (Ciba Found Symp. 169), 1992.
- 308. J. D. BIRCHALL—J. P. BEILLIA—N. B. ROBERTS: Coord. Chem. Rev. 149, 231 (1996).
- 309. E. ROWATT-R. J. P. WILLIAMS: Coord. Chem. Rev. 149, 167 (1996).
- 310. W. R. HARRIS-G. BERTHON-J. P. DAY-C. EXLEY-T. P. FLATEN-W. F. FORBES-T. KISS-C. ORVIG-P. F. ZATTA: J. Toxicol. Environ. Health, 48, 543 (1996).

they commented as to station in wanta & commenter kideo

### KÉMIAI ÁTALAKULÁSOK MIKROHULLÁMÚ ÉS SZONOKÉMIAI AKTIVÁLÁSSAL

TÖRÖK BÉLA MOLNÁR ÁRPÁD

## KÉMIAI ÁTALAKULÁSOK MIKROHULLÁMÚ ÉS SZONOKÉMIAI AKTIVÁLÁSSAL

TÖRÖK BELA MOLNÁR ÁRPÁD

	I I DESCRIPTION OF A DE	
	MIRENNASYAR	
	ARESOLATINE SCIENCE AND	
ŧ,	AGINY VTARA	

#### TARTALOM

	Bevezetés	107
1.	Kémiai átalakulások mikrohullámú besugárzással	109
1.1.	A mikrohullámú sugárzás kölcsönhatása az anyaggal	111
1.1.1.	Dielektromos polarizáció	112
1.1.1.1.	Dipoláris polarizáció ( $\alpha_d$ )	112
1.1.1.2.	Határfelületi polarizáció (a)	114
1.1.2.	Vezetési veszteségek	115
1.1.3.	Folyadékok és szilárd anyagok melegítése	116
1.2.	Kísérleti berendezések	117
1.2.1.	A mikrohullámú készülék	117
1.2.2.	Módosított készülékek	119
1.2.3.	Folyamatos üzemű mikrohullámú reaktorok	121
1.2.4.	Reakcióedények nyomás alatti reakciókhoz	122
1.2.3.	A specifikus mikrohullámú hatás kérdése	124
1.3.	A mikrohullámú sugárzás alkalmazása a szintetikus	
131	szerves kémiában	126
1311	Oldószerben végzett reakciók	128
1310	Periciklusos reakciók	131
1312	Heterociklusok szintézise	134
131.3.	Karbonilvegyületek kondenzációja	141
1316	Védőcsoportok kiépítése és eltávolítása	141
1310	Atrendeződések és izomerizáció	142
1.3.1.0.	Elimináció	145
1.3.1.0	Alkilezés és arilezés	146
1.310	Acilezés	147
3110	Aromás szubsztitúciók	148
.3 1 11	Oxidáció	150
	Hidrogénezés	150

1.3.1.12	. Hidrolízis és alkoholízis	151
1.3.1.13	. Egyéb reakciók	152
1.3.2.	Reakciók oldószer nélkül	154
1.3.2.1.	Periciklusos reakciók	156
1.3.2.2.	Heterociklusok szintézise	161
1.3.2.3.	Karbonilvegyületek kondenzációja	166
1.3.2.4.	Védőcsoportok kiépítése és eltávolítása	169
1.3.2.5.	Átrendeződések és izomerizáció	171
1.3.2.6.	Elimináció	173
1.3.2.7.	Alkilezés	174
1.3.2.8.	Acilezés	177
1.3.2.9.	Oxidáció és dehidrogénezés	178
1.3.2.10.	Egyéb átalakulások	180
1.3.3.	Komplexek és elemorganikus vegyületek előállítása	111
	és reakciói	183
1.4.	Szervetlen vegyületek szintézise nikrohullámú	-
	aktiválással	188
1.5.	A mikrohullámú sugárzás egyéb kémiai alkalmazásai	190
	Irodalom	195
2.	Kémiai átalakulások ultrahang-besugárzással	211
2.1.	A szonokémia fizikai alapjai	212
2.1.1.	Hanghullámok által indukált rezgések	213
2.1.2.	Akusztikus kavitáció és buborékdinamika	214
2.1.3.	A kísérleti paraméterek hatása a szonokémiai	
	reaktivitásra	218
2.1.3.1.	Frekvencia	219
2.1.3.2.	Teljesítmény	220
2.1.3.3.	Az oldat hőmérséklete	221
2.1.3.4.	Nyomás	221
2.1.3.5.	Az alkalmazott védőgáz	222
2.1.3.6.	Oldószer	223
2.1.3.7.	Pulzáló ultrahangforrás	225
2.2.	Kísérleti berendezések	225
2.2.1.	Az ultrahang generálása	225
2.2.2.	Készülékek, reaktorok	228

2.3.	Az ultrahang alkalmazása a szintetikus szerves	
-	kémiában	233
2.3.1.	Homogén szonokémia	233
2.3.1.1.	Vizes szonokémia	
2.3.1.2.	Nemvizes szonokémia	237
2.3.1.3.	Fémorganikus szonokémia, szonokatalízis	250
2.3.2.	Heterogén szonokémia	254
2.3.2.1.	Fázistranszfer-katalitikus reakciók	254
2.3.2.2.	Reakciók fémekkel	
2.3.2.3.	Nem fémekkel végrehaitott reakciók	272
2.4.	Egyéb alkalmazások	279
2.4.1.	Enzimkatalizált reakciók	
2.4.2.	Interkalációs reakciók	
2.4.3.	Heterogén katalízis	
2.4.4.	Flektroszonokémia	283
2.5.	Inari alkalmazások és további példák	286
	Irodolom	290
	noualon	



# RÖVIDÍTÉSEK

Ac	acetil
Ar	aril
ATP	adenozin-5'-trifoszfát
Bn	benzil
Bu	1-butil
Bz	benzoil
cHex	ciklohexil
Ср	ciklopentadienil
DMF	N,N-dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
Et	etil
Hex	1-hexil
iBu	izobutil (2-metil-1-propil)
iPr	izopropil (2-propil)
МСРВА	3-klór-perbenzoesav
Me	metil
NMF	N-metil-formamid
Pen	1-pentil
Ph	fenil
Piv	2.2-dimetil-propionil (pivaloil)
Pr	1-propil
PTC	fázistranszfer-katalízis
tBu	terc-butil
TON	időegység alatt egységnyi katalizátor által átalakított
	molekulák száma (turnover number)
Ts	para-toluolszulfonil
цw	mikrohullámmal történő besugárzás
)))	ultrahanggal történő besugárzás


# BEVEZETÉS

A kémia fejlődése során időről időre új, hatékony vizsgálati eljárások, kutatási módszerek alakulnak ki, amelyek új lehetőségeket nyújtanak a kutatás számára, és többnyire gyorsan az általános gyakorlat részévé válnak.

Munkánkban két, az elmúlt évtizedekben kifejlődött, és még ma is tökéletesedő, a kutatás és alkalmazás számára sok előnyt nyújtó, egyre szélesebb körben használt módszerről, a mikrohullámú és szonokémiai aktiválásról adunk összefoglaló áttekintést. Jelentőségük miatt elsősorban a szerves kémiai szintézisekben történő felhasználásra vonatkozóan rendelkezésre álló információkat emeljük ki, hangsúlyozva a módszerek sajátságos jellemzőit és az alkalmazásukkal nyerhető előnyöket.

Jóllehet a mikrohullám kémiában történő alkalmazása korábbi időszakra nyúlik vissza, az igazi fejlődés 1986-tól számítható. Ekkor jelent meg ugyanis GEDYE és munkatársainak közleménye, ill. GIGUERE csoportjának eredményeit összefoglaló munka, amelyekben többfajta, mikrohullámú aktiválással kivitelezett szerves kémiai folyamattal kapcsolatos megfigyeléseiket összegezték. Az azóta eltelt egy évtizedben speciális, a mikrohullámú besugárzással végrehajtható reakciók céljára tervezett készülékeket fejlesztettek ki, és sok, érdekessségeket és jelentős újdonságokat bemutató publikáció látott napvilágot. Csak a kifejezetten szerves szintetikus célú munkák száma megközelíti a háromszázat. A módszer és a szerves kémiai alkalmazásban nyert eredmények tárgyalása során teljességre törekedtünk, és csak vázlatosan utalunk a nem kevésbé jelentős, de nem oly gazdag és sokszínű egyéb kémiai célú felhasználási lehetőségekre.

Fentiekkel szemben a szonokémia jóval hosszabb múltra tekint vissza, így természetesen a hozzáférhető irodalom is sokkal gazdagabb. Ennek megfelelően itt nem törekedtünk – nem törekedhettünk – arra, hogy a rendelkezésre álló információkat a mikrohullámú kémiához hasonló mélységben és részletességgel ismertessük. Mivel az eddig közölt eredmények tárgyalása messze meghaladja e munka terjedelmét, célunk az volt, hogy a legújabb, könyvekben és összefoglaló munkákban még fel nem dolgozott közleményeket – elsősorban az 1993–1996 közötti időszakból – a teljesség igényével ismertessük. Emellett a régebbi, könyvekben is megtalálható eredményeket fontos és jellemző példákon keresztül illusztráljuk, és ily módon próbálunk átfogó képet adni az alkalmazási lehetőségek széles tárházáról.

Mind a mikrohullámú aktiválással kivitelezett szerves kémiai átalakulások területén, mind a szonokémia tárgykörében ez az első, magyar nyelven megjelenő összefoglaló munka.

biterieteseto, a katakas es akcimazas veniniri tak etnigi fiyujto, egyne szélesebb kökben katarali mödzerröl, a mitoohullamit és azonokémiai aktiválásnól adutk öszeftöplaió áttögintést. Jelemőségtik mint elsősorban a szerves kémiai seintegintést emeltők ki, hangsúlyozva a módtendelkezásre álló informáziókat emeltők ki, hangsúlyozva a módszerek sajátakos jellemzöl és az alkalmazásukkal nyerhető előnyölest. Jöllehet a mitoohullan kéritákan tönénő alkulmazása kortbbi időszalta nyúlik viatar, az igazi fejlődés 1956-től számítható. Ekkor jelent neg ugymis GEDVK és munionáraninek köztenténye, ill. Ötöttéke esoportjának terdményeit összejögláló munica, melyekben töbötlajta, mikneg ugymis GEDVK és munionáraninek köztenténye, ill. Ötöttéke esotos megfigyelésekse összejögláló munica, melyekben töbötlajta, mikportjának terdményeit összejögláló munica, inelyekben töbötlajta, miktös megfigyelésekse ös szeresek kémiai fölyernattal kapcsolatös megfigyelésekse ös szeresek körteszte szerves kémiai fölyernattal kapcsolaszalta szerves szintestirus terenek köztestnénye ill. Ötöttéke esotös megfigyelésekse ös szeresek köniai fölyernattal kapcsolaetiálik, a mitrohullára benunté putitikáso i szerves kémiai fölyernattal kapcsolatös megfigyelésekse ös szeresek köniai fölyernattal kapcsolaetiálik, a mitrohullára benunté putitikáso i atott napvílágot. Csak a kítétés ajdonakgoisat benunté putitikáso i kitött napvílágot. Csak a kítészázat A módszer és szerves köniai alkalmazásban nyert eredmények törgynátas sevara tejtösségter töröttönia alkalmazásban nyert eredmények atogynát felhasznélási köntönia ilkalmazásban nyert eredmények törötő felhasznélási körtöségenet töröttöségenet.

Fentiekkal szemben a szonośrówia jóval hoszzabb műltra tel int vitsza, igy tarmétretesző a közcéllerhető frodalom is sökkal gazdagabb. Ennek megfelélően iti nem törökedtőak – arm törekedhettünk – arm,

## 1. KÉMIAI ÁTALAKULÁSOK MIKROHULLÁMÚ BESUGÁRZÁSSAL

A mikrohullámok, illetve a mikrohullámú készülékek alkalmazása a háztartásokban ma már hazánkban is teljesen általános; a készülékek – rendkívüli gyorsaságuknak köszönhetően – egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek a háziasszonyok körében. A mikrohullámú sugárzás energiájának hasznosítása azonban nemcsak otthonainkban népszerű, hanem a kémia különböző területein dolgozó kutatók, ipari szakemberek figyelmét is felkeltette.

A kémiai reakciók túlnyomó többségének kivitelezéséhez energiabefektetésre van szükség, mivel e folyamatok - ritka kivételektől eltekintve - aktiválási energiát igényelnek. A kémia viszonylag hosszú története során a tüzet, illetve az égés során felszabaduló energiát használták különböző reakciók gerjesztésére. Később, különösen a szerves kémia kialakulása és egyre jelentősebbé válása után a nyílt láng alkalmazása - meglehetős veszélyessége miatt - háttérbe szorult, hiszen az általánosan használt tűz- és robbanásveszélyes oldószerekkel ilyen körülmények között nagyon kockázatos dolgozni. A közvetett módszerek (víz-, olaj- vagy homokfürdő) alkalmazása ugyan lehetővé tette nyílt láng használatát, de körülményességük miatt ezeket ma már ritkán alkalmazzák. Napjainkra az elektromos áram energiájára alapozott melegítők gyakorlatilag egyeduralomra tettek szert, különösen a szerves kémiai reakciók esetén, de könnyű szabályozhatóságuk, biztonságos működésük révén a kémia minden ágában hamar közkedveltté és általánosan alkalmazottá váltak. Mindezek a melegítési módszerek a konduktív hőközlésen alapulnak, azaz a közölt energia a reakcióedény falától hővezetés révén terjed tovább a reakcióelegyben.

Ezzel szemben a mikrohullámú sugárzás – egy új és sok előnnyel kecsegtető lehetőség – alkalmazása nem konduktív hőközlést jelent. A mikrohullámmal történő melegítésre az ad lehetőséget, hogy egyes fo-

lyadékok és szilárd anyagok képesek az elektromágneses sugárzást hőenergiává alakítani (ami az anyag dielektromos tulajdonságain alapul, ezért dielektromos fűtésnek nevezzük), s így kémiai reakciókat létrehozni. Ez a módszer elvileg gázfázisú reakciók megvalósítására is lehetőséget ad, azonban e folyamatok során lényegében plazma állapot alakul ki, s az itt bekövetkező fragmentációs reakciók ellenőrizhetetlenné teszik a folyamatokat.

Mikrohullámú sugárzást előállító berendezést először HULL készített, de mint a tudomány, különösen a legújabb kori tudomány oly sok eredményét, a mikrohullámú sugárzás előállítására alkalmas készüléket is katonai célokra tökéletesítették. RANDALL és BOTH a II. világháború alatt tervezték meg az ún. magnetront, a közismert *radar* kifejlesztésének részeként. Már ebben a korai időszakban felismerték, hogy a mikrohullámok igen gyorsan felmelegítik a vizet, amelynek nyomán az Egyesült Államokban már az 1950-es években is használták élelmiszeripari célokra. Az igazi áttörést, a háztartási készülékek tömeges elterjedését az 1970-es 80-as években az hozta meg, hogy japán cégek nagy mennyiségben és elérhető áron hozták forgalomba a készülékeket.

A mikrohullámú sugárzást szerves kémiai szintézisekben először 1969-ben alkalmazták akrilsav, metakrilsav és butil-akrilát vizes, emulziós polimerizációja során [1], amely lényegesen nagyobb sebességgel játszódott le, mint a hagyományos módon végrehajtott reakció. Később széles körben használták nedvességanalízis, biológiai minták nedves hamvasztása, geológiai minták feltárása, aktív szén előállítása és regenerálása során, valamint szennyvíztisztításra és polimerek kezelésére (1.5. fejezet). Igazán széles körű szerves kémiai szintetikus alkalmazását azonban csak 1986-tól számíthatjuk, amikor GEDYE és munkatársai [2], ill. GIGUERE és munkatársai [3] írtak le több, mikrohullám jelenlétében végrehajtott reakciót. Az azóta eltelt évtized eredményeiről az utóbbi években már összefoglaló közlemények is napvilágot láttak [4– 17], és a módszer az egyetemi oktatásban is helyet kapott [18–20].

110

## 1.1. A MIKROHULLÁMÚ SUGÁRZÁS KÖLCSÖNHATÁSA AZ ANYAGGAL

Az elektromágneses spektrum mikrohullámú tartománya az infravörös és a rádiófrekvenciás sugárzás között található (1.1. ábra). Hullámhossza 1 cm-től 1 m-ig változhat, amely 30 GHz-től 300 MHz-ig terjedő frekvenciának felel meg.



1.1. ábra. Az elektromágneses sugárzás spektruma, valamint a dielektromos fűtésre alkalmas tartomány

Kis nyomású gázok esetén, ahol a részecskék rotációja gyakorlatilag szabad, mikrohullámú besugárzás hatására megfelelő készülékkel éles csúcsokat figyelhetünk meg, amelyek *ujjlenyomatszerűen* jellemzőek az adott anyagra (mikrohullámú spektroszkópia). Folyadékokban és szilárd anyagokban, ahol a molekulák általában nem képesek független rotációra, meglehetősen széles csúcsokat kaphatunk. Ebben az esetben az anyagok dielektromos tulajdonságain alapuló mikrohullámú veszteségi fűtési hatás (lásd később) jól megkülönböztethető a spektroszkópiás hatástól.

A mikrohullámú melegítés azon alapszik, hogy az elektromos tér erőt fejt ki a töltött részecskékre. Ha az anyagban lévő részecskék szabadon elmozdulnak, áram indukálódik. Ha a töltéshordozók kötöttek, vagyis mozgásuk erősen korlátozott, akkor dielektromos polarizáció lép fel. A hővezetés és a dielektromos polarizáció a mikrohullámú fűtés fő forrásai. A mikrohullámú fűtés elméletét sokan és részletesen vizsgálták (DEBYE, FROLICH, DANIEL, COLE, HILL, HASTED stb. [7]), itt azonban csak a legalapvetőbb összefüggések ismertetésére térünk ki.

## 1.1.1. Dielektromos polarizáció

A mikrohullámú dielektromos fűtés egyik fő forrása azon alapszik, hogy az elektromos tér képes polarizálni az anyagban lévő töltéseket, amelyek ebben az elektromos térben nem képesek visszarendeződésre. A teljes polarizáció ( $\alpha_t$ , 1.1 egyenlet) négy tagból tevődik össze:  $\alpha_e$  - az elektronpolarizáció,  $\alpha_a$  - az atompolarizáció,  $\alpha_d$  - a dipoláris polarizáció és  $\alpha_i$  - a határfelületi polarizáció (Maxwell–Wagner-hatás, lásd később). Az elektronpolarizáció ( $\alpha_e$ ) és atompolarizáció ( $\alpha_a$ ) esetén a polarizált és depolarizált állapotok közötti átmenetek sebessége jóval nagyobb a mikrohullámok frekvenciájánál, így a mikrohullámú sugárzás ezekre a folyamatokra számottevő hatást nem gyakorol. Ezzel szemben  $\alpha_d$  és  $\alpha_i$  esetén az átmenetek sebessége összemérhető a mikrohullámú frekvenciákkal, vagyis itt várhatjuk a mikrohullámú hőhatás fellépését.

$$\alpha_{\rm t} = \alpha_{\rm e} + \alpha_{\rm a} + \alpha_{\rm d} + \alpha_{\rm i} \tag{1.1}$$

#### 1.1.1.1. Dipoláris polarizáció ( $\alpha_d$ )

Tekintsük példaként a vizet, mint a legközönségesebb oldószert. A polarizáció alapja az oxigén- és hidrogénatomok elektronegativitása közötti különbség. Amikor alacsony frekvenciájú elektromágneses sugárzással besugározzuk a vizet, a molekulák, mint dipólusok, könynyen követik az elektromágneses tér periodikus változását és az erőtér irányának megfelelően rendeződnek (mivel az elektomos tér irányváltozásának ideje hosszabb, mint a dipólusok "reakcióideje"). Az energiaátmenet igen csekély, és a hőmérséklet csak nagyon kis mértékben emelkedik. Hasonló az eredmény, ha az elektromos tér túl gyorsan oszcillál. Ez esetben a molekulák nem képesek követni az elektromos erőtér nagyon gyors változását, következésképp melegedés ekkor sem lép fel.

A mikrohullámú régióban viszont a sugárzás frekvenciája körülbelül ugyanaz, mint a dipólusok forgási átmeneteihez szükséges idő. A vízmolekulák rotációjukkal azonban nem tudják pontosan követni az elektromágneses tér változását, attól egy kicsit mindig elmaradnak. Ennek eredményeként a víz abszorbeálja az elektromágneses sugárzást és felmelegszik. Az oldószerek dielektromos tulajdonságait leíró két alapvető paraméter az  $\varepsilon'$  dielektromos állandó és az  $\varepsilon''$  dielektromos veszteség. Ez utóbbi annak a hatásossága, hogy az elektromágneses energia milyen mértékben alakul hővé. E két paraméternek a besugárzás hullámhosszától való függését az 1.2. ábra szemlélteti.



1.2. ábra. A dielektromos tulajdonságok változása a frekvencia függvényében

A fenti két paraméter hányadosaként definiált ún. veszteségi tangens (tg  $\delta = \varepsilon''/\varepsilon'$ ) adja meg az anyagok azon képességét, hogy – adott frekvencián és hőmérsékleten – milyen mértékben alakítják át az elektromágneses sugárzást hőenergiává. További fontos jellemző a behatolási mélység ( $D_p$ , 1.2 egyenlet), amelynek mértéke arányos a besugárzás hullámhosszával ( $\lambda_0$ ).

$$D_p \approx \lambda_0 \sqrt{(\varepsilon'/\varepsilon'')}.$$
 (1.2)

113

A dielektromos állandó és a dielektromos veszteség függ továbbá a frekvenciától, a relaxációs időtől és a sztatikus dielektromos állandótól, amelynek kvantitatív leírását a Debye-egyenletek adják meg.

#### 1.1.1.2. Határfelületi polarizáció (α<sub>i</sub>)

Ha vezető részecskéket nemvezető közegben szuszpendálunk, akkor olyan inhomogén elegyet kapunk, melynek dielektromos állandója hullámhosszfüggő. A veszteség ebben a rendszerben a töltések határfelületen történő felépülésével kapcsolatos, és *Maxwell–Wagnerhatás*ként ismert. A hatás fontossága a mikrohullámú tartományban még nem tisztázott. WAGNER szerint, gömb alaku részecskéket feltételezve, a dielektromos veszteségi faktor – adott v térfogatú anyagmenynyiségre – az (1.3) egyenlettel adható meg ( $\sigma$  a vezető fázis vezetőképessége,  $f_{max}$  a maximális veszteség frekveniája,  $\omega$  és  $\tau$  a relaxáció frekvenciája és ideje). Az összefüggés jól közelíti a mérési adatokat, amelyet az 1.3. ábra mutat be.







(A: 0,62 tf% réz-ftalocianin komplex paraffinban, B: számított görbe) [21]

Néhány általánosan használt oldószer dielektromos tulajdonságait az 1.1. táblázatban foglaltuk össze.

6	-	11	1	11	1		1	
2	zai	a	DI	Ia	ſ.,	1	1	
	2ui	u	$_{u}$	iu		1	1	

Oldószerek dielektromos tulajd	onságai különböző frekvenciákos	[22]
--------------------------------	---------------------------------	------

	Frekvencia						
Oldószer	3.10 <sup>8</sup> Hz		3.10 <sup>9</sup> Hz		1.10 <sup>10</sup> Hz		
	Ê	<i>E</i> <sup>n</sup>	É	ε"	É	E"	
Víz 0.1 M NaCl	77,5	1,2	76,7	12,0	55,0 54	29,7	
Heptán	1,97	-	1,97	0,0002	1,97	0,003	
Etanol	22,3	6,0	6,5	1,6	8,9 1,7	0,11	
1-Propanol 1-Butanol	16,0 11,5	6,7 6,3	3,7 3,5	2,5 1,6	2,3 0,2	0,20	
Etilénglikol Szén-tetraklorid	39 2,2	6,2	12 2,2	12 0.0009	7 2.2	5,5	

1.1.2. Vezetési veszteségek

Vezető részecskék nemvezető közegben képzett diszperziója esetén számolhatunk vezetési veszteségek fellépésével is. A hatás az egyszerű Debye-elmélettel magyarázható és mértéke jelentősen változik a vezetőképességgel. Jó vezetőképességgel rendelkező folyadékok és szilárd anyagok esetén, különösen, ha azok nagy mennyiségben tartalmaznak sókat, elérhetünk egy olyan pontot, ahol a konduktív vezetési veszteség nagyobb lesz a dipoláris relaxációs hatásnál. Zsugorított alumíniumoxid esetén a dielektromos sajátságok változását az 1.4. ábrán mutatjuk be.

A görbékből látható, hogy a vezetési veszteség szobahőmérsékleten csak alacsony frekvenciáknál számottevő, így itt a mikrohullámú régióban a veszteség a dipoláris relaxációnak köszönhető. A hőmérséklet emelésével a vezetési veszteség – noha csökken a frekvenciával – még a mikrohullámú tartományban is számottevő, a dipoláris relaxációval közel azonos jelentőségű.





#### 1.1.3. Folyadékok és szilárd anyagok melegítése

A mikrohullámú sugárzás hatására bekövetkező hőmérséklet-emelkedés sebessége ( $\delta T/\delta t$ ) függ a frekvenciától (f), az elektromos erőtér intenzitásától ( $E_{rms}$ ), a sűrűségtől ( $\rho$ ) és a specifikus hőkapacitástól ( $C_p$ ) (1.4 egyenlet, ahol C konstans).

$$\frac{\delta T}{\delta t} = \frac{C\varepsilon'' f E_{rms}^2}{\rho C_p}.$$
(1.4)

A sugárzásból eredő veszteségek az (1.5) egyenlet szerint csökkentik a hőmérsékletet, ahol e a minta emisszivitása,  $\alpha$  pedig a Stefan-Boltzmann-állandó.

$$\frac{\delta T}{\delta t} = \frac{-e\alpha}{\rho C_p} \left( \frac{ter \ddot{u} let}{t \acute{e} f ogat} \right)_{\text{minia}} T^4.$$
(1.5)

Több vizsgálatot végeztek mind folyadékok, mind szilárd anyagok esetén annak megállapítására, hogy mikrohullámú sugárzás hatására milyen mértékű hőmérséklet-változás következik be. A kapott eredmények közül néhányat az 1.2. táblázatban foglaltunk össze. Az itt feltűntetett anyagokon kívül grafit, bór és  $Fe_3O_4$  esetén is hasonló nagy hőmérséklet-emelkedés várható [8]. Ugyanakkor az üveg, a teflon, a NaCl és a  $Fe_2O_3$  "átlátszó" a mikrohullámok számára, vagyis ezek jelentéktelen mértékben melegszenek fel.

#### 1.2. táblázat

Minta	<i>P</i> (W)	<i>t</i> (min)	<i>T</i> (°C)	Minta	<i>P</i> (W)	<i>t</i> (min)	<i>T</i> (°C)
Víz	560	1	81	Al	1000	6	577
Metanol	560	1	56	C	1000	1	1283
Etanol	560	1	78	C02O3	1000	3	1290
Ecetsav	560	1	110	FeCl <sub>3</sub>	1000	4	41
CHCl <sub>3</sub>	560	1	49	NiO	1000	6.2	1305
CCl4	560	1	28	CaO	500	30	83
Aceton	560	1	56	CuO	500	0.5	701
DMF	560	1	131	WO <sub>3</sub>	500	0.5	532
Hexán	560	1	25	V <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	500	9	701

Folyadékok és szilárd anyagok hőmérséklet-változása 2,45 GHz frekvenciájú mikrohullámú besugárzás hatására (szobahőmérsékletű minták, 50 cm<sup>3</sup> folyadék, ill. 25 g (1000 W) vagy 5–6 g (500 W) szilárd anyag) [23, 24]

Egyszerű kvalitatív szabályként megállapíthatjuk, hogy minél nagyobb egy anyag dielektromos állandója, annál jelentősebb mértékű a mikrohullámokkal történő kölcsönhatás, vagyis ezeknél várható jelentős hőhatás mikrohullámmal történő besugárzás esetén.

## 1.2. KÍSÉRLETI BERENDEZÉSEK

#### 1.2.1. A mikrohullámú készülék

Egy közönséges, háztartási mikrohullámú készülék lényeges szerkezeti elemeit mutatja be az 1.5. ábra. E készülékek egyik legnagyobb előnye, hogy az újabban kereskedelmi forgalomba került célkészülékekhez viszonyítva áruk alacsony. Komoly hátrányuk lehet ugyanakkor, hogy a teljesítmény változtatását egyszerűen a magnetron ki- és bekapcsolásával oldják meg. Ennek eredményeként a reakcióelegy az inaktív szakaszban túlságosan lehűlhet, azaz a hőhatás időben nem egyenletes. Ennek ellenére igen sok reakció kivitelezésére alkalmasak és a legáltalánosabban használtak. Meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy forgalomba kerültek már pulzálásmentes, ún. fókuszált mikrohullámú berendezések is [25].



1.5. ábra. Háztartási mikrohullámú készülékek vázlatos szerkezete

A készülék egyik legfontosabb egysége a magnetron, amely a mikrohullámú sugárzást állítja elő. Mivel a magnetron csak mintegy 50 %os hatásfokkal képes elektromágneses sugárzást előállítani, működés közben hűtésre van szükség, amelyet az esetek túlnyomó részében beépített légbefűvóval biztosítanak. Noha az 1.1. ábra szerint a mikrohullámú és a rádiófrekvenciás tartomány jelentős része alkalmas dielektromos fűtés céljára, a háztartási készülékek 2,45 GHz, míg néhány speciális készülék 900 MHz frekvenciára van beállítva. Ennek oka egyrészt az, hogy így elkerülhető a rádiófrekvenciás sugárzással, ill. a radarhullámokkal fellépő interferencia, amely a készülékek működésében zavart okozhat. Másrészt, a mikrohullámú tartományban az említett frekvenciákon a legkedvezőbb a fűtés hatásosságának jellemzésére szolgáló tg  $\delta$  érték. A háztartási mikrohullámú készülékek általában 1 kW alatti (többnyire 600–800 W) teljesítménnyel működnek. Ennél jóval alacsonyabb teljesítmény (10–30 W) elegendő fókuszált mikrohullámú berendezéseknél, ill. speciális célokra kifejlesztettek nagy (GW) teljesítményű magnetronokat is [26].

A magnetron által előállított mikrohullámokat megfelelő terelőlapokkal a készülék munkaterébe vezetik, ahol azok a falakról visszaverődve lépnek kapcsolatba a besugárzandó anyaggal. Amennyiben a hullámok nem nyelődnek el, a hullámterelőbe visszajutva károsíthatják a magnetront. Ezt megelőzendő, nagyon kis mennyiségű minta besugárzása esetén mindig célszerű a szóródó mikrohullám abszorpciójára képes ballasztanyagot is (pl. egy főzőpohár vizet) a munkatérbe tenni.

#### 1.2.2. Módosított készülékek

Az utóbbi években több, kifejezetten a laboratóriumi felhasználás céljára épített vagy módosított mikrohullámú készüléket írtak le [8, 15, 18, 27–32], illetve több cég (*Milestone, Berghof, Prolabo* stb.) hozott forgalomba ilyen berendezéseket. Ezek elsősorban oldószerek jelenlétében végrehajtható reakciók céljára készültek.

Az oldószerek forráspont-hőmérsékletén végrehajtható reakciók számára a mikrohullámú készüléket oly módon kell átalakítani, hogy a besugárzás alatt elpárolgó oldószergőzöket visszafolyó hűtőben kondenzálni tudjuk. A szerkezeti módosítás amiatt szükséges, mert maga a hűtő természetesen nem lehet a munkatérben, hiszen ekkor a hűtővíz is felmelegedne. Az átalakítás esetén igen nagy figyelemmel kell lenni arra, hogy megfelelő hullámcsapdát alkalmazzunk, és így a sugárzást a készülék terén belül tudjuk tartani. Egy, oldószerek forráspont-hőmérsékletén végrehajtható reakciók céljára átalakított készülék az 1.6. ábrán látható.

Újabban egyszerű, szellemes megoldást közöltek a fenti kísérletek céljára [33–35]. Ennek lényege, hogy egy megfelelően átalakított (1.7. ábra) és alkalmas hűtőfolyadékkal töltött visszafolyós hűtőt helyeznek el a munkatérben, amely ugyan korlátozott ideig, de kitűnően használható oldószerek forráspont-hőmérsékletén végrehajtható reakciók céljára. Hűtőfolyadékként hexánt, xilolt vagy tetraklór-etilént használnak, melyek egyike sem abszorbeálja a mikrohullámú sugárzást. Ez a fajta hűtő általában kb. 15 percig tartó folyamatos használatot biztosít, figyelembe véve azonban a mikrohullámú reakciók nagyon rövid reakcióidejét, ez az időtartam többnyire elegendő.



1.6. ábra. Forráspont-hőmérsékleten végrehajtott reakciók kivitelezésére alkalmas módosított készülék [28]



1.7. ábra. Módosított visszafolyós hűtő oldószerek forráspont-hőmérsékletén végrehajtható reakciók céljára

#### 1.2.3. Folyamatos üzemű mikrohullámú reaktorok

A folyamatos üzemű mikrohullámú reaktort (Continuous Microwave Reactor, CMR) napjainkban dolgozták ki [17, 36, 37], és egyelőre laboratóriumi méretekben használják szerves kémiai reakciók végrehajtására. Hasonló átáramlásos rendszert mások is kifejlesztettek [38].

A reakciókat egy tekercsszerűen kialakított viszonylag vékony csőben végzik, melynek egyik végén betáplálják a reakcióelegyet, a másik végén pedig folyamatosan eltávozik a termék (1.8. ábra). A tekercs a mikrohullámú sugárzást átengedő, inert anyagból készül. A leggyakrabban alkalmazott anyagok a teflon és a kvarc, mivel a fenti feltételeknek megfelelnek, sőt az utóbbi lehetővé teszi a reakcióelegy szemrevételezését is a mikrohullámú térben. Természetesen a tekercs a mikrohullámú térben helyezkedik el, míg a betáplálás és az elvétel a mikrohullámú téren kívül történik. A reaktánsokat megfelelő oldószerben előre összekeverik, majd pumpa segítségével az adott reakcióhoz megfelelő áramlási sebességgel átáramoltatják a mikrohullámú téren. A készülékkel 200 °C-ig lehet kontrollált körülmények között reakciókat végrehajtani.



1.8. ábra. A folyamatos mikrohullámú reaktor (CMR) felépítése [37]

## 1.2.4. Reakcióedények nyomás alatti reakciókhoz

Ha a reakciókat zárt térben hajtjuk végre, a melegítés hatására az oldószer vagy a reaktánsok párolgásának következtében nyomásnövekedéssel kell számolnunk, amely a reakció alatt végig megmarad. Miyel a mikrohullámú besugárzással a rendszert belülről fűtjük, jelentősen csökken a hagvományos autoklávoknak az a hátránya, amelyet a nagy méretű és viszonylag nagy hőtehetetlenségű acélköpeny lassú felmelegedése és lehűlése okoz. Igen sok olyan műanyag van, amely nem abszorbeálja a mikrohullámú sugárzást, így alkalmas a reakciók kivitelezésére. Természetesen olyat kell választani, amely emellett kémiailag inert és a megnövekedett nyomás hatásának is ellenáll. E célra a legáltalánosabban használt műanyag a teflon és a poliéterimid. A reakciókat az ún. Parr-féle vagy a CEM-reaktorban (1.9. ábra, [7]), illetve az MBR-készülékben (Microwave Batch Reactor) [17, 39-42] haithatjuk végre. A CEM-reaktor üvegszáloptikás hőmérsékletmérési lehetőséggel is rendelkezik, illetve olyan nyomásszabályozóval van felszerelve, amely adott nyomáshatár elérésénél megszakítja a mikrohullámú besugárzást.



1.9. ábra. A nyomás alatti mikrohullámú reakciók végrehajtására alkalmas CEM-reaktor Mind a CEM-, mind az MBR-reaktornál a hőmérséklet és a nyomás reakció közbeni folyamatos mérése is megoldott. Ez egyrészt biztonságtechnikai szempontból fontos, másrészt a nyomás növekedésének követése révén sepciális esetben még a reakciósebességet is meghatározhatjuk. A reaktorok általában nagy nyomáson és magas hőmérsékleten használhatóak. Az MBR-készülék első variációjánál az értékek 200 °C és 1 MPa, későbbi fejlesztéssel ezek 260 °C-ra és 10 MPa-ra módosultak [42]. A készülék további előnye, hogy bemerülő hűtővel is rendelkezik, és ennek segítségével a mikrohullámú besugárzás megszakítása után a reakcióelegy gyorsan lehűthető. Ez azért fontos, mert a reakcióedények egy része rossz hőtani tulajdonságokkal rendelkező anyagokból készül, így igen lassan hűlnek le, s ezáltal a mikrohullámú reakciók legnagyobb előnyét (gyors, rövid ideig tartó reakciók) elveszíthetjük.

Különleges célokra alkalmas speciális reakcióedényeket is leírtak, például elemorganikus vegyületek előállítására [43], vagy kinetikai vizsgálatokhoz [44]. Érdekes megoldást közöltek mikrohullámban inaktív anyagok kezelésére [45]. Egy kvarc reakcióedény aljába ferrit lapot forrasztottak, amely abszorbeálni képes a mikrohullámú sugárzást, és így hővezetés útján melegíti fel a reakcióelegyet. Természetesen ez ugyanolyan melegítési módnak felel meg, mintha hagyományos hőközlést alkalmaznának. Lényegében hasonló célt szolgál az a megoldás, amikor a reakcióelegybe kémiailag inert, de mikrohullám aktív anyagot kevernek [46], vagy a reakcióedényt Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-ágyba helyezik [47].

A mikrohullámú technika egyik legnagyobb problémáját a hőmérséklet mérése jelenti. Kezdetben ismert olvadáspontú anyagokkal töltött kapillárisokat helyeztek a munkatérbe, és ezek alapján becsülték meg a hőmérsékletet, ami természetesen csak durva közelítést jelent. A különböző infravörös detektorok ugyan használhatóak a mikrohullámú térben is, azonban ez csak a reaktor falának hőmérsékletét jelzi számunkra, vagyis ez sem ad pontos információt a reakcióelegy tényleges hőmérsékletéről. Újabban azonban már ismertek olyan megoldások, melyekkel a reakcióelegy hőmérséklete közvetlenül mérhető, azonban így is csak átlaghőmérsékletet kapunk. Ahogy azt a következő alfejezetben tárgyaljuk, a reakcióelegy nem egyenletesen melegszik, abban úgynevezett forró pontok alakulhatnak ki, melyek hőmérséklete jelentősen magasabb. Ennek következtében a reakcióelegy valós hőmérsékletének pontos mérésére tulajdonképpen nincs is lehetőségünk, legfeljebb akkor, ha folyamatos keverést biztosítunk. Forró pontok kialakulását, és ennek következtében hőmérséklet-gradiens létrejöttét természetesen így sem lehet megakadályozni.

## 1.2.5. A specifikus mikrohullámú hatás kérdése

Külön kell szólni arról a kérdésről is, hogy vajon a megfigyelt, a hagyományos hőközléssel szembeni előnyök pusztán a kedvezőbb hőmérsékleti hatások eredményeként lépnek fel, vagy – túlmenően ezen a termikus hatáson – létezik-e valamilyen speciális mikrohullámú effektus is. A mikrohullámú sugárzás frekvenciájából értelemszerűen következik, hogy természetesen nem képes a kémiai kötések közvetlen gerjesztésére. Ennek ellenére, főleg korai munkákban, több olyan adatot közöltek, amelyekben bizonyos kísérleti megfigyeléseket valamiféle speciális mikrohullámú hatás fellépésének tulajdonítottak. Újabban már a problémakört külön tárgyaló közlemények is születtek [48-52].

Az ATP biológiai hidrolízisénél [53] tételezték fel először, hogy a megfigyelt sebességnövekedés a mikrohullám különleges hatásának eredménye lehet. Ugyanezen szerzők egy később megjelent közleményükben azonban már megállapították, hogy a sebesség növekedése pusztán a mikrohullámú aktiválás körülményei között kialakuló magasabb hőmérséklet eredménye volt [54].

Később több esetben végeztek összehasonlító vizsgálatokat hagyományos melegítéssel, ill. mikrohullámú aktiválással, és úgy találták, hogy a látszólag azonos reakciókörülmények (azonos hőmérséklet) ellenére az utóbbi esetben a reakciók sokkal gyorsabban játszódtak le.

Ahogy azt már a fentiekben említettük, bármilyen módon mérjük is a hőmérsékletet, a reakcióelegyben mindig fellépő hőmérséklet-gradiens miatt az adatokból nem kapunk pontos képet a rendszer valóságos állapotáról. Ráadásul ez a hőmérséklet-gradiens – a mikrohullámú fűtés sajátságaiból kifolyólag – a reakcióelegyben kívülről befelé növekszik. Egyes anyagok igen gyors felmelegedése és bizonyos esetekben a kor-

látozott hővezetés miatt forró pontok alakulhatnak ki. Különösen jelentős lehet ez szilárd anyagok felületén [51]. Ennek következtében helyileg mindig létrejöhetnek olyan magas hőmérsékletű gócok, amelyeket érzékelni nem tudunk. Tévedések forrása lehet az is, hogy mikrohullám hatására folyadékok igen könnyen és gyorsan - akár 20-30 °C-kal is forráspontjuk fölé hevíthetők [55, 56]. Vagyis egy hagyományos módon melegített, az oldószer forráspontján tartott reakció, ill. egy ugyanabban az oldószerben kivitelezett mikrohullámú átalakulás eredményeinek összehasonlítása hibás, félrevezető következtetésekhez vezethet, Igen alapos és körültekintő – a későbbiekben, a konkrét szintézismódszereknél majd részletezett - módon kivitelezett vizsgálatokkal bizonyítani lehetett, hogy a tényleges reakciósebességek hőközléstől függetlenül mindig azonosak [39, 41, 44, 54, 57, 58], vagyis a megfigyelt sebességnövekedések pusztán termikus hatásnak tulajdoníthatók. Illusztrációként az 1.10. ábrán a β-pinén és dietil-mezoxalát között lejátszódó "én"-reakció (lásd az 1.32 reakcióegyenletet) összehasonlító vizsgálatának eredményét mutatjuk be, mely világosan bizonyítja a fentieket [58].



*I.10. ábra.* β-Pínén és dietil-mezoxalát "én"-reakciójának konverziója
 (oldószer: CCl<sub>4</sub>; ● - hagyományos fűtés, 80±0,5 °C, Δ - mikrohullámú fűtés, 80±2 °C)

Fentiek ugyanakkor nem zárják ki azt, hogy mikrohullámmal aktivált reakciók során szelektivitásbeli különbségek felléphessenek. Párhuzamosan lefutó reakciók aktiválási entalpiájának eltérő hőmérsékletfüggése eredményeként ugyanis magasabb hőmérsékleten különböző termékek eltérő sebességgel, vagyis eltérő szelektivitással képződhetnek. Ilyen megfigyeléseket tettek például a Williamson-szintézis során (a szubsztitúció és elimináció kissé eltérő arányai) [59], a neopentán zeoliton történő krakkolási reakciójában (a metán jelentősen megnövekedett szelektivitása) [60], 3-butén-2-onnal végzett Diels-Alder-reakciónál (a hagyományos körülmények közötti jelentős polimerizációval szemben szelektív addíció lejátszódása) [27], acetilénalkoholok átrendeződésénél (95 % átrendeződéssel képződött termék a hagyományos körülmények közötti 2 %-kal szemben) [61] és a pirazol adamantilezésénél (4-szubsztitúció helyett 3-alkilezés) [62]. Ugyanakkor nehezen értelmezhető ilyen módon az α-D-glükóz mutatrotációjánál megfigyelt anomális viselkedés (1.3.1.5. alfejezet).

## 1.3. A MIKROHULLÁMÚ SUGÁRZÁS ALKALMAZÁSA A SZINTETIKUS SZERVES KÉMIÁBAN

A mikrohullámok és a különböző anyagok kölcsönhatásának tárgyalásánál már láttuk, hogy melyek az energiaközlés e típusának alapvető tulajdonságai. Ezekből következik, hogy ebben az esetben a besugárzott anyag gyorsan, teljes tömegében egyszerre melegszik. Mindezek ismeretében a mikrohullámú energiaközlés sok előnnyel rendelkezik a hagyományos, konduktív úton történő melegítéssel szemben. Ezek a következők.

(i) A gyors és a rendszer belsejében történő felmelegedés miatt elkerülhető az igen magas hőmérsékletek, illetve a nagyon hosszú reakcióidők alkalmazása. A hagyományos hőközlés esetén a felmelegedés kívülről befelé, a reakcióedény falán keresztül történik. Ennek eredményeként a reakcióedény falának túlmelegedése miatt másodlagos reakciók (a reagensek bomlása, illetve a termékek bomlása és továbbalakulása) játszódhatnak le, amelyek miatt csökken a hozam és a termék tisztasága. Ezek elmaradása jelentős mértékben hozzájárul ahhoz, hogy magasabb hozamot érjünk el és a terméket nagyobb tisztaságban állíthassuk elő. Mivel tisztább terméket kapunk, egyszerűbbé válik a termékfeldolgozás is.

(ii) A reakciósebesség jelentős növelése lehetővé teszi, hogy a bizonyos esetekben igen hosszú (esetleg több napos) reakciók az eredeti idő tört része alatt is lejátszódjanak. A reakcióidők általában két nagyságrenddel csökkenthetők. A legnagyobb sebességnövekedést a 4-ciano-fenoxid-ion benzil-kloriddal, metanolban végzett O-alkilezésénél mérték: a mikrohullám jelenlétében végzett reakció 1240-szer gyorsabban ment végbe, mint amikor ugyanazt a reakcióelegyet az oldószer forráspontjának hőmérsékletén tartották (mindkét esetben 65 %-os hozamot értek el 35 másodperc, ill. 12 óra alatt) [24]. A lényegesen rövidebb reakcióidő jelentős energiamegtakarítást is eredményez.

(iii) A készülékek adottságaiból következően a teljesítmény, illetve a reakcióidő pontosan és könnyen szabályozható.

Természetesen nemcsak előnyökkel, hanem hátrányokkal is számolnunk kell. A legfőbb probléma (amely esetleg előny is lehet, pl. a reakcióedény megválasztásánál), hogy nem minden anyag képes abszorbeálni a mikrohullámú sugárzást, így a reaktánsok alkalmazhatósága anyagi minőségük függvénye. További problémát jelent, hogy zárt térben extrém magas nyomás és hőmérséklet alakulhat ki, amely a reakcióedény robbanásához vezethet. Ezért minden esetben meg kell fontolnunk, alkalmasak-e reaktánsaink, a választott módszer és a rendelkezésünkre álló készülék a feladat végrehajtására. Miután a módszerek széles skálája ismert, a megfelelő típus kiválasztása az első lépés.

Mivel a mikrohullámú készülékeket napjainkban egyre elterjedtebben alkalmazzák különböző kémiai reakciók megvalósítása során, a körülményektől függően több eljárást dolgoztak ki a gyakorlati megvalósítás céljára. E módszereket általános szempontok szerint csoportosíthatjuk, úgy mint az oldószer jelenléte, a reaktánsok halmazállapota, a rendszer jellege, kísérleti paraméterek. Mindezek alapján a mikrohullámú sugárzással kivitelezett reakciókat alapvetően aszerint oszthatjuk két fő csoportba, hogy oldószerben végzik-e a reakciót vagy anélkül. Az oldószermentes reakciókat – a reakcióelegy komponenseinek halmazállapota alapján – további alfejezetekre is oszthatjuk (lásd 1.3.2.). A továbbiakban a fenti felosztásnak megfelelő rendszerezésben gyakorlati példákat mutatunk be szerves kémiai átalakulások széles skálájára. Itt kell megjegyezni azt is, hogy oldószerben végzett reakciónak tekintettük az olyan átalakulásokat is, amelyeknél a reakcióelegy egyik komponensét (valamelyik reaktánst vagy egy reagenst) nagy (legalább ötszörös) feleslegben alkalmazták. Külön részben foglalkozunk komplexek és elemorganikus vegyületek előállításával és szintetikus célú felhaszlásával.

#### 1.3.1. Oldószerben végzett reakciók

Amint az az 1.1. táblázatból látható, különösen az alacsony molekulatömegű és nagy dipólmomentummal rendelkező oldószerek képesek hatásosan abszorbeálni a mikrohullámú sugárzást 2,45 GHz frekvencián, vagyis ezeknél várható nagy hőmérséklet-emelkedés a mikrohullámú sugárzás hatására. A szintetikus célra leggyakrabban alkalmazott oldószerek a víz, metanol és etanol. Acetonitril és DMF ugyancsak használatosak, azonban ezeket az előző oldószereknél jóval kevésbé általánosan használják. Az apoláros oldószerek (benzol, széntetraklorid stb.) a mikrohullámú sugárzást egyáltalán nem abszorbeálják, kis mennyiségű víz vagy alkohol hozzáadásával azonban drámai hatást érhetünk el. Az 1:4 összetételű etanol:toluol elegy például standard mikrohullámú készülékben néhány perc alatt forráspontjára melegíthető. Az oldószerben oldott sók, ill. egyéb ionok is jelentős hatást gyakorolnak a mikrohullámú energia konverziójára, hiszen az oldószer dielektromos vesztesége mellett a vezetési veszteség is hozzájárul a melegedéshez (1.11. ábra) [59].

Mikrohullámú készülékben gyúlékony szerves oldószereket csak oly módon szabad melegíteni, hogy az oldószergőzök a készülék terébe ne jussanak. Ebben az esetben ugyanis a magnetron kikapcsolásánál keletkező szikrák a készülék felrobbanását okozhatják. Mindezek alapján érthető, hogy az ilyen típusú eljárások legfontosabb eleme az oldószerek kiválasztása. A megfelelő oldószer kiválasztásán alapszik a *MORE Chemistry* elnevezéssel (Microvawe-induced Organic Reaction Enhancement) jelölt technológia is [63–67]. Oldószer jelenlétében végrehajtott reakcióknál a nagy koncentrációban jelen lévő oldószermole-





kulák aktiválódnak elsősorban, és mintegy leárnyékolják a reagensmolekulákat a mikrohullám hatása elől. Vagyis az oldószer molekulái melegszenek fel és adják tovább az energiát a reagensmolekuláknak.

A MORE eljárásnál olyan poláros, nagy dielektromos állandójú oldószereket választanak, melyek forráspontja 20–30 °C-kal magasabb a kívánt reakcióhőmérsékletnél. Az e célra legalkalmasabb oldószerek klórozott szénhidrogének, dioxán, diglim, etilénglikol, DMF [65]. A reakciót magas Erlenmeyer-lombikban vagy főzőpohárban végzik, amelyre fordított helyzetben tölcsért tesznek. Ha a besugárzást megfelelő energiával végzik úgy, hogy a reakcióelegy hőmérséklete az oldószer forráspontja alatt maradjon, valamint a reakció során többször megszakítják a besugárzást, akkor oldószerveszteség alig van.

Lényegében hasonló módon, a mikrohullámot jól abszorbeáló oldószerekben (elsősorban víz, metanol, etanol, ecetsav, DMF) nagyon sok fajta szintetikus reakciót mások is vizsgáltak [37, 42, 45].

Ha oldószer jelenlétében, mikrohullámú besugárzással kívánunk kémiai reakciót végrehajtani, három lehetőség áll rendelkezésünkre.

 (i) Szerves kémiai szintéziseket igen gyakran az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten, visszafolyós hűtő alkalmazásával hajtunk végre. Mivel itt az oldószer biztosítja az energia átalakítását, megfelelő oldószer kiválasztásával a reakciók kimenetele nagyban befolyásolható. A reakciók ilyen módon történő megvalósítására alkalmas készülékeket az 1.2.2. alfejezetben ismertettük.

(ii) Egy másik lehetőség, ha zárt térben, azaz nyomás alatt végezzük a reakciókat. A mikrohullámú készülékben alkalmazható autoklávokat alapvetően geológiai, botanikai, metallurgiai és biológiai minták feltárására tervezték. Ebből adódóan gyakorlati célú felhasználásuk jelentős, tekintettel arra, hogy a feltárások lényegesen rövidebb idő alatt hajthatók végre, mint a hagyományos módszerrel. Ugyanezek a berendezések természetesen alkalmasak szerves kémiai szintézisek kivitelezésére is. Gyakorlatilag a nyomás alatt végzett reakciókat tekinthetjük a mikrohullámú kémia egyik legnépszerűbb te ületének. Az 1.2.4. alfejezetben ismertetett zárt teflon reakcióedények mellett nyomás alatti reakcjókat vastag falú, leforrasztott üvegampullában is végrehajthatunk. Az ilven rendszerekben esetenként fellépő extrém nagy nyomások és hőmérsékletek miatt azonban a biztonságtechnikai meggondolások nagyon fontosak. A műanyag reakcióedények hosszabb használat után általában deformálódnak. Megelőzendő a nyomás veszélyessé válható növekedését, célszerű, ha a reakcióelegy a reakcióedénynek csak kb. 10 %-át tölti ki. Ennek következtében ezt a módszert többnyire csak kis mennyiségekkel végzett reakciókban használják.

GEDYE [2], ill. GIGUERE [3] már korai munkáikban rámutattak arra, hogy a mikrohullámú besugárzással végzett reakcióknál tapasztalható – a hagyományos melegítéssel szembeni – kedvező hatás (jelentős sebességnövekedés) függ a reakcióedény térfogatától, méretétől és alakjától, a reakcióelegy és a reakcióedény térfogatának arányától és az oldószer forráspontjától. Alacsony forráspontú oldószerek alkalmazásával érhető el a legnagyobb sebességnövekedés. Célszerű, ha a reakcióedény egyszerű alakú (henger, kocka) és átmérője kb. tizede a magasságnak (2,54 GHz frekvenciánál az ideális magasság 12,2 cm). Amennyiben a reakcióelegy térfogatát oldószer hozzáadásával növeljük, egy bizonyos pontig növekszik a reakciósebesség. A hatást azonban túlságosan nagy mennyiségű oldószer alkalmazása esetén elveszítjük, mert ennek felmelegítése – adott teljesítményű készülékkel – hosszabb időt vesz igénybe. (iii) A harmadik lehetőség a folyamatos üzemű mikrohullámú reaktorok [37, 38] használata (1.2.3. alfejezet). Az e módszer alkalmazásával végzett reakciók száma egyelőre meglehetősen korlátozott.

#### 1.3.1.1. Periciklusos reakciók

Ebben az alfejezetben elsősorban különböző Diels-Alder-szintézisekre vonatkozó példákat ismertetünk. A heterociklusos vegyületek előállítására használható hetero-Diels-Alder-reakciókat és 1,3-dipoláris cikloaddíciókat – rendszerezési okokból – külön tárgyaljuk, a heterociklusos vegyületek szintézisénél (1.3.1.2. alfejezet).

GIGUERE, a mikrohullámmal aktivált szerves szintézismódszerek egyik úttörője, legelső munkájukban – egyebek között – antracén maleinsavanhidriddel és dimetil-fumaráttal lejátszódó Diels–Alder-addícióit is tanulmányozta [3]. Már e legelső vizsgálatok rámutattak a mikrohullámmal gerjesztett szintézisek két szembetűnő, fontos előnyére, a hagyományos melegítéssel végzett reakciókhoz képest lényegesen rövidebb – többnyire néhány perces – reakcióidőkre és a gyakran magasabb hozamokra.

A fenti reakciókat BOSE és munkatársai is tanulmányozták azzal a céllal, hogy a *MORE* eljáráshoz legmegfelelőbb oldószert kiválasszák [64]. Vizsgálataik alapján megállapították, hogy a magas hozam eléréséhez magas forráspontú, azaz megfelelően magas reakció-hőmérsékletet biztosító oldószer használata szükséges. Az antracén és maleinsavanhidrid reakciójában például klór-benzolban alacsony (40 %), míg 1,2-diklór-benzolban és diglimben nagyon jó (80–90 %) hozamokat értek el. Ugyanezekben az oldószerekben az antracén és dimetil-fumarát közötti cikloaddíció gyenge hozammal ment végbe, viszont a még magasabb forráspontú 1,2,4-triklór-benzolban az eredmény már kielégítő (1.6).

Hasonló megfigyeléseket írtak le 2,3-dimetil-1,3-butadién és maleinsavanhidrid közötti Diels–Alder-reakcióban is [68]. Ecetsavanhidridben vagy benzaldehidben az addíció kitűnően lejátszódott (32 min, 75 %, ill. 1 h, 78 %), viszont klór-benzolban csak 27 %-os hozamot értek el. Nagyon jól használható oldószer a DMF is [45].



 klór-benzol (5 min)
 < 5 %</td>

 1,2-diklór-benzol (5 min)
 15-25 %

 1,2,4-triklór-benzol (5-10 min)
 70 %

Periciklusos reakciókat GEDYE is vizsgált azzal a céllal, hogy tisztázzák, vajon fellép-e valamilyen specifikus mikrohullámú hatás e reakciókban [59], ugyanis egyes megfigyelések szerint (2,3-dimetil-1,3-butadién cikloaddíciója 3-butén-2-onnal, antracén reakciója maleinsav-dietil-észterrel és furán cikloaddíciója dimetil-acetilén-dikarboxiláttal xilolban, ill. dibutil-éterben) ilyen hatás létezik [69]. Hagyományos körülmények között végrehajtott reakciókra vonatkozó megfigyelések azt mutatják, hogy a ciklopentadién és metil-akrilát átalakulásában az izomerarány függ a hőmérséklettől [70]. Ezen irodalmi adatoknak a mikrohullámú reakcióban mért magasabb hőmérsékletre történő extrapolálásával megállapították, hogy a megfigyelt izomerarány a vártnak megfelelő, azaz specifikus mikrohullámú hatás nem lép fel (1.7) [59]. Hasonló következtetésekre jutottak antracén és nagy feleslegű maleinsav-dietil-észter közötti Diels–Alder-addíció vizsgálata során is [39].



hagyományos (56 °C) 84,9 15,1 μw (110 °C, 560 W, 2,5 min) 79 21

A Diels-Alder-reakciót gyakran és sikeresen használják bonyolult szerkezetű természetes eredetű szerves vegyületek szintézisére. A mikrohullámú aktiválás ilyen esetekben is kitűnően alkalmazható módszer. FALLIS és munkatársai egy szeszkviterpén (longifolén) szintézisének egyik lépésében hajtottak végre intramolekulás cikloaddíciót (toluol, 500 W, 2,5 h, 97 %) [71, 72], és hasonló eljárást alkalmaztak egy taxánszármazék szintézise során is (10 h, 35–40 %) [73].

A mikrohullámú aktiválás a hagyományosnál sokkal gyorsabb és kissé jobb szelektivitást eredményez a kompaktin nevű, egyes penicillingombákból izolált vegyület szintézisének kulcsintermedierje előállításában (130 °C, 10 h, 91:8:1, ill. 500 W, 2x9 min, 94:5:1) [74].

Az 1.12. ábrán bemutatott Diels–Alder-cikloaddíció hagyományos körülmények között kevés és a nagymértékű polimerizáció miatt csak igen nehezen izolálható terméket adott. Viszonylag hosszú idejű mikrohullámú besugárzással, egyszerű termékfeldolgozás mellett, sokkal jobb eredményeket kaptak (1.12. ábra) [27]. A reakciót oly módon végezték, hogy 15 perc besugárzás után 15 perc szünetet tartottak.



1.12. ábra. A 6-demetoxi-β-dihidrotebain cikloaddíciója 3-butén-2-onnal

Tandem "én"-Diels-Alder-átalakulással érdekes policiklusok egyszerű, gyors szintézisére van lehetőség (DMF, 20 min, 49-95 %) [45].

Végül megemlítjük, hogy közöltek példákat mikrohullámmal aktivált cikloaddíciók hallgatói laboratóriumi gyakorlatként történő kivitelezésére (antracén és maleinsavanhidrid [19], tetrafenil-ciklopentadienon és dimetil-acetilén-dikarboxilát [20]); az utóbbi esetben a képződött biciklus szén-monoxid-vesztés eredményeként végtermékként tetrafenil-ftálsav-dimetil-észtert ad.

#### 1.3.1.2. Heterociklusok szintézise

BOSE és munkatársai a mikrohullámú reakciók kivitelezésére kidolgozott *MORE* módszer elveinek és gyakorlatának demonstrálására, a módszer alkalmazhatóságának bizonyítására alapos vizsgálatokat végeztek több típusú, heterociklusos vegyületek előállítására alkalmas szintéziseljárással [63, 64].

Ftálimido-ecetsav, barbitursav, 2-tio-6-metil-uracil, benzimidazol, ill. alkaloidszármazékok szintézisét végezték el. E reakciók többsége természetesen hagyományos melegítési eljárással - az Organic Reactions könyvsorozatban megjelent jól ismert, megbízható szintéziseljárás. Oldószerként DMF-ot, etanolt vagy 1,2-diklór-etánt használva megállapították, hogy a mikrohullámmal aktivált átalakulások reakcióideje minden esetben jelentősen rövidebb (néhány perc, szemben a klasszikus reakciók 6-36 órás reakcióidejével). A fenti szintézisek hozamai változóak, azonban mikrohullám esetén ezek majdnem mindig meghaladják a hagyományos reakciókét. Igen érdekes a Bischler-Napieralski-reakciónál tett megfigyelésük. N-Benzoil-fenil-etil-amin nem reagált POCla jelenlétében, ellenben foszfor-pentoxid hatására 1.2-diklór-etánban történt ugyan reakció, de nem a várt 3,4-dihidroizokinolinszármazékot (1.1), hanem az 1.2 N-acil-amidint kapták. Későbbi részletesebb vizsgálatok alapján megállapították, hogy a két termék képződésének aránya eltolható a gyűrűzáródás irányába, ha olyan oldószert választanak, amellyel a reakcióelegyben megfelelő magas hőmérséklet érhető el (1.8) [64]. Azt is megfigyelték, hogy az 1.2 vegyületet POCl<sub>3</sub> vagy P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> jelenlétében mikrohullámmal besugározva nem történt átalakulás, ellenben néhány csepp víz hozzáadására gyors

reakcióban adta a dihidroizokinolint. További vizsgálatok alapján megállapították, hogy 1.2 ugyan nem közvetlen köztitermék 1.1 képződésében, de elsődleges termék, és a reakciókörülmények közötti továbbalakulása a feltétele a gyűrűzáródás sikeres lejátszódásának.



Hasonló elvek alkalmazásával *N*,*N*-dietil-acetamid oldószerben végezték el *N*-aril-ftálimidek szintézisét is ftálsavanhidrid, valamint klórés nitroszubsztituált ftálsavanhidridek és aromás izocianátok vagy tioizocianátok reakciójával (210 W, 1–3 min, 85–96 %) [75]. Tetraklórftálsavanhidrid és glicin reakcióját 320 grammos méretben végrehajtva készítettek tetraklór-ftálimido-ecetsavat (8 min, 90 %) [76].

A három egyszerű, öttagú, egy heteroatomot tartalmazó aromás vegyület ferrocenilszármazékának szintézisére dolgoztak ki módszereket, melyeknél a mikrohullám alkalmazása jelentősen jobb hozamokat eredményezett [77]. 2-Ferrocenil-furánokat és -tioféneket az (1.9) reakcióegyenlet szerinti módon, míg 2-ferrocenil-pirrolokat ferrocenilketoximok és acetilén reakciójával állítottak elő.



Érdekes megfigyelést tettek a Fischer-féle indolszintézis mikrohullámú gerjesztéssel történő kivitelezésével kapcsolatosan. Ámbár az ún. száraz körülmények közötti reakciók többnyire kitűnően használhatók heterociklusok szintézisére (1.3.2.2. alfejezet), különböző hidrazonok KSF montmorillonit jelenlétében mégsem adtak gyűrűzárt terméket [78]. Ugyanakkor oldatfázisban, 96 %-os hangyasavban könnyen végbement a reakció, még p-nitro-fenil-hidrazonnal is (1.10). A gyűrűzárást ilyen körülmények között hagyományos melegítéssel nem lehet végrehajtani. Némileg hasonló módon, fenil-hidrazin és ciklohexanon ecetsavban 1 perc alatt kvantitatív hozammal adta a megfelelő indolszármazékot [45].





Konjugált diének és glioxál vagy glioxilsavszármazékok hetero-Diels-Alder-reakciója ugyancsak figyelemre méltó eredményekkel használható dihidropiránok előállítására [79]. Ezeket a megfigyeléseket - a hagyományos, ill. oldószermentes körülmények között kapott eredményekkel együtt - az 1.3.2.2. alfejezetben tárgyaljuk.

B-Laktámok enantioszelektív szintézisét mikrohullámú besugárzás mellett, Schiff-bázisok és benzil-oxi-acetil-klorid trietil-aminos oldatában végezték el, a MORE eljárás alkalmazásával, 25 g-os méretben (1.11) [65]. A szubsztituensekkel és a mikrohullámú sugárzás teljesítményének nagyságával befolyásolni lehet a cisz-transz izomerarányt [80].



Hasonló módon állítottak elő Schiff-bázisok és krotonil-klorid közötti reakcióval  $\alpha$ -vinil- $\beta$ -laktámokat is (5 min, 65–70 %) [64]. A hagyományos eljárásban használt benzol helyett klór-benzolt használtak oldószerként, mivel ez jelentős mértékben képes a mikrohullámú sugárzás abszorpciójára. Amennyiben a Schiff-bázist védett glicil-kloriddal (tetraklór-ftálimido-acetil-klorid) hajtják végre, a  $\beta$ -laktám antibiotikumok szintézisében fontos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -laktámok szelektív szintézisére nyílik lehetőség. Így például a cinnamaldehid 4-metoxi-anilinnel képzett Schiff-bázisa kizárólag *cisz*- $\beta$ -laktámot ad, míg az ánizsaldehid reakciójában szelektíven a *transz*- $\beta$ -laktám képződik [76]. Szubsztituált azetidinvázas vegyületeket amino-difenil-metán és benzil-2,4-dibrómvalerát acetonitrilben végzett reakciójával állítottak elő (15 min, 92 %; hagyományos reakcióban 24 h, 82 %) [81].

A Hantzsch-szintézis fontos, gyógyszerként is alkalmazott 1,4-dihidropiridinek szintézisében gyakran használt eljárás. A szokásos módon, aldehidek és acetecetsav-észterek reakciójával, NH<sub>4</sub>OH–etanol jelenlétében, mikrohullám hatására (400 W, 3–4 min) elvégzett szintézis eredményeként sokféle, 4-es helyzetben szubsztituált vegyületet állítottak elő [82]. Rövid besugárzási idő elégséges még sztérikusan gátolt vegyületek előállítására is, amikor pedig a hagyományos módszernél hosszú (1–12 órás) melegítést kell alkalmazni. Érdekes kivételként kell kiemelni, hogy 2-nitro-benzaldehiddel a hozam jóval kisebb volt, mint amit hagyományos módon értek el, aminek oka egy tetrahidropirimidinvázas melléktermék képződése (37 %).

Alifás ketonok és  $\beta$ -amino-krotononitril ecetsavban, a fentiekhez hasonló kísérleti körülmények között végzett reakciójával 4,4-dialkil--1,4-dihidropiridinek szintézisére is lehetőség nyílik [82]. Hasonlóan jól megoldható 1,4-dihidropiridinek szintézise aldehidek, acetecetsavészterek és  $\beta$ -amino-krotonsav-észterek reakciójával, nátrium-butilmonoglikolszulfonát 50 %-os vizes oldatában (3–6 min, 35–97 %) [83]. Ez utóbbi vegyület szerepe az, hogy jelentősen megnöveli a vízben egyébként rosszul oldódó szerves anyagok oldékonyságát.

Nem szimmetrikusan 3,5-diszubsztituált vegyületek (1,4-dihidropiridinek és imidazo-[1,5*a*]-pirimidinek) szintézisére új módszert dolgoztak ki. Ennek során aril-metilén-acetoacetátokat visznek reakcióba alkil-β-amino-krotonátokkal (1.12) vagy szubsztituált imidazollal, ill. benzimidazollal (NaOAc, DMF, 400 W, 1 min, 73–83 %) [84]. A mikrohullámú reakciók hozamai minden esetben jobbak, és mindig tisztább termékeket izoláltak.



A mikrohullámú aktiválást eredményesen alkalmazták fontos, két heteroatomos gyűrűrendszerek szintézisében is. Piridazindionok előállítása során szubsztituált borostyánkősavanhidrideket ecetsavban reagáltattak különböző fenil-hidrazinokkal [85]. A reakcióidők jelentősen rövidebbek, a hozamok ugyanakkor körülbelül megegyeznek a hagyományos melegítéssel elérhetőkkel. Lényeges különbség azonban, hogy egyes fenil-hidrazinok csak mikrohullám jelenlétében reaktívak, ill. az, hogy mikrohullámú besugárzással szelektív reakciókat lehet kivitelezni. Nem szimmetrikusan szubsztituált borostyánkősavanhidridek használata esetén ugyanis regioizomerek képződésére van lehetőség. Míg hagyományos körülmények között ezek valóban izolálhatók is, addig mikrohullámú aktiválásnál csak egy izomer képződik (1.13).



1,3-Oxazolinokat szintetizáltak ZnCl<sub>2</sub> jelenlétében, a kiindulási aminoalkohol nagy feleslegében (1.14) [35]. Egyes esetekben hosszú

reakcióidő alkalmazásával jelentősen nőttek a hozamok (pl. *o*-metoxibenzonitril esetén 18 %-ról 53 %-ra). Tiazolgyűrűs rendszerek intramolekuláris gyűrűzárással történő előállításánál a mikrohullámú aktiválás minden előnyét megfigyelték (2,5–3 min, 85–94 %) [86].



A fontos, gyógyszerként használt benzodiazepinek és benzotiazepinek előállítása ugyancsak megoldható mikrohullámú szintézissel. Etil--acetoacetát vagy etil-benzoilacetát és szubsztituált *o*-fenilén-diaminok xilolban végzett reakciójával kitűnő hozammal készíthetők izomer 1,5--benzodiazepin-2-onok (700 W, 10 min, 80–98 %) [87]. Egy másik, az (1.15) reakcióegyenlet szerinti szintézisnél a kitűnő hozamok mellett az is feltűnő volt, hogy az izomer vegyületek a szubsztituensektől függően szelektíven képződtek [88]. Amennyiben R" nitro vagy benzoil, kizárólag az 1.4 izomer képződött (73–80 %), míg egyéb szubsztituensek esetén csak 1.3 képződését figyelték meg (74–93 %).



A Ditiazem nevű (kalcium ioncsatorna blokkoló) gyógyszer egyik kulcsintermedierje előállításával kapcsolatos az 1.13. ábrán bemutatott reakció. Mikrohullámú gerjesztéssel, az oldószer és a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával, és így az epoxidgyűrű szelektív nyitásával lehetőség adódik a két izomer szelektív szintézisére [89]. Az apoláros toluolban a tiofenol és az epoxid oxigénje közötti hidrogénkötés képződése *cisz* gyűrűnyitást eredményez és főleg az **1.5**-*cisz* termék képződik (75 %, 9:1 *cisz/transz* arány). Ecetsav jelenlétében *transz* támadás a domináló, mely főtermékként az **1.5**-*transz* acetáthoz vezet (84 %, 1:9 *cisz/transz* arány).



1.13. ábra. Oldószerhatás a benzotiazepin izomerek szelektív szintézisénél

#### 1.3.1.3. Karbonilvegyületek kondenzációja

Aromás aldehidek (benzaldehid, ánizsaldehid, 1-naftilaldehid, indol-3-karboxaldehid) és malonészter Knoevenagel-kondenzációját végezték el klór-benzolos oldatban, 1:3 aldehid/malonészter mólaránynyal, piperidin és vízelvonószerként szolgáló  $P_2O_5$  jelenlétében. A reakciók nagyon rövid idő alatt, kitűnő hozamokkal játszódtak le (5–15 min, 55–85 %) [90]. Közel kvantitatív oximok képződése különböző oxovegyületekből (acetofenon, ferrocénvázat tartalmazó vegyületek, acetil- $\eta^6$ -benzol-trikarbonil-króm- és -mangán-származékok) [33]. A hagyományos melegítéssel szemben, mikrohullám jelenlétében (1:1 etanol–piridin elegy, 500 W, 20 s-8 min, 85–98 %) mindig csak egy, a stabilabb oximizomer képződik.

Tanulmányozták a mikrohullámú aktiválás hatását Mannich-kondenzáció esetén is. Folyamatos rendszerben (CMR-készülék) változó hozamokkal (29–97 %) képződtek a termékek [37].

#### 1.3.1.4. Védőcsoportok kiépítése és eltávolítása

Aldehidek és ketonok acetálképzési reakciója – az egyik legfontosabb, a karbonilcsoport védésére alkalmas reakció – megfelelő katalizátorok jelenlétében kitűnő hozamokkal, egyszerű módon megvalósítható mikrohullámú besugárzással. A vas(III)-kloridot és *p*-toluolszulfonsavat különösen aktívnak találták különféle oxovegyületek etilénacetáljának etilénglikol feleslegében végrehajtott szintézisében (650 W, 2 min, 52–98 %) [91]. Alumínium-oxiddal ugyan többnyire alacsonyabb hozamokat kaptak, érdekes módon azonban furfural átalakulásában ez adta a legjobb eredményt (88 %). Egyes Lewis-savak (TiCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub> és ZnCl<sub>2</sub>) a TsOH-hoz hasonló hatékonyságúak. Új típusú, környezetbarát heterogén katalizátorokat (Envirocat EPZG, EPZ10 és EPIC, [92]) vizsgálva hasonló kedvező eredményekről számoltak be [93]. Alkalmazásuk során további előny, hogy többször is felhasználhatók.  $O^1, O^2$ -Izopropilidén-glicerint igen egyszerű, gyors reakcióban állítottak elő (CMR-készülék, 1 min, 84 %) [37]. Organoón-oxidok és -hidroxidok alkalmasak karbonsavészterek hasítására, a megfelelő karbonsavak előállítása céljából. Metil-, ill. izopropil-észterek toluol mint oldószer jelenlétében végzett reakciójában a bisz(tributil-ón)-oxidot és trimetil-ón-hidroxidot találták a leghatékonyabb reagensnek, 1, ill. 2 ekvivalens mennyiségben alkalmazva (500 W, 2,5–20 min, 82–100 %) [94].

Metil-éter formájában védett fenolos hidroxilcsoporton az éterkötés hasítását KOH–etilénglikol–víz elegyben, hosszú ideig tartó forralással (400 W, 10 h, 63 %) [27, 95], vagy 48 %-os HBr-dal, ecetsavban végezték el (5-15 min, 46-96 %) [45].

A benzil védőcsoport eltávolításának egyik leghatékonyabb és leghasznosabb módja a palládium jelenlétében végzett hidrogenolízis.  $\alpha$ -Benzil-oxi-*N*-benzil- $\beta$ -laktámok hidrogenolízisét az (1.16) reakcióegyenlet szerint elvégezve a benzil-C–O kötes szelektív hasítását érték el, miközben a benzil-C–N kötés nem reagált [65, 96].



Kálium-tioacetát és -fenil-tioacetát, illetve nátrium-trifenil-metántiolát S-alkilezését végezték el megfelelően védett dideoxi-jód-nukleozidokkal (DMF, 700 W, 30–70 s, 65–100 %) [97]. Az S-acil-védőcsoport eltávolítása báziskatalízissel (NaOH vagy K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) kvantitatív hozammal odható meg (dioxán–víz, 700 W, 4–5x7 s).

#### 1.3.1.5. Átrendeződések és izomerizáció

Kettőskötés-vándorlással járó izomerizációk (olefinizomerizáció, allil-alkoholok ketonná történő átalakulása, ill. allil-átrendeződése) hatékonyan végrehajthatók báziskatalízissel (KOH, DMSO-etanol vagy etanol-víz, 3–10 min, 41–97 %) [45]. Benzofenon Beckmann-
átrendeződését hangyasavban, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H jelenlétében hajtották végre (3 min, 99 %) [45].

Allil-fenil-éterek o-allil-fenolokhoz vezető Claisen-átrendeződése sikeresen kivitelezhető mikrohullám alkalmazásával is (DMF, 5 min-5 h, 80–97 %) [45]. Különleges példát mutatunk be az (1.17) reakcióegyenletben. A folyamat során először orto-Claisen-átrendeződés történik, ezt Cope-átrendeződés követi, majd tautomer átalakulással nyerjük a végterméket. Külön érdemes kiemelni azt, hogy MBR-készülékben, magas hőmérsékleten és nyomáson – első példaként – vizes közegben is sikerült végrehajtani Claisen-átrendeződést (240 °C, 3,3 MPa, 10 min, 84 %) [42].



Több közlemény foglalkozik az elektrofil katalízissel kiváltható Claisen-féle ortoészter-átrendeződéssel [98–101]. A módszerrel allilalkoholokból  $\gamma$ , $\delta$ -telítetlen karbonsavészterek (1.18 [98, 99]), míg propargil-alkoholokból kiindulva diének (1.19 [100]) állíthatók elő.



OH

82 %

A mikrohullámú aktiválás – DMF oldószerben, propionsav vagy szilára katalizátorok jelenlétében – gyors, egyszerű szintézist tesz lehetővé, a hagyományosnál többnyire magasabb hozamokkal (10–15 min, 60–100 %). Megfelelően optimalizált feltételek között mellékreakció (acetálképződés) sem figyelhető meg.

Naftil-propargil-éterek NMF oldatában, mikrohullám hatására – a körülményektől függően – két különböző termékké rendeződnek át [102]. Ha nátrium-metilát jelenlétében végzik a reakciót, akkor naftofuránok képződnek (2,5 min, 78-89 %), míg anélkül naftopiránok izolálhatók (1–2,5 min, 75-96 %).

Karvon karvakrollá történő – savkatalízissel kiváltható – izomerizációját végrehajtották folyamatos rendszerben (1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, emulgeátor, 4 ciklus után 83 %) [37], és MBR-reaktorban is (TsOH, klór-benzol– dioxán, 330 kPa, 35 min, 85 %) [42]. A *p*-toluolszulfonsavval katalizált reakció kinetikáját külön is vizsgálták abból a célból, vajon megfigyelhető-e valamilyen specifikus mikrohullámú hatás. A hagyományos melegítéssel és mikrohullámú aktiválással nyert adatok gondos elemzése alapján ilyen hatás fellépését nem tudták igazolni [39].

Fentiekkel szemben az  $\alpha$ -D-glükóz mutarotációjánál specifikus mikrohullámú hatásról számoltak be (etanol–D<sub>2</sub>O, 80,5 °C) [103]. Hagyományos melegítéssel kb. 40 perc alatt 45:55 összetételű egyensúlyi elegyhez jutottak, és ez az összetétel további hőközlésre nem változott. Ezzel szemben mikrohullámú gerjesztéssel hamarabb elérték az egyensúlyt, azonban további besugárzás eredményeként a kiindulási  $\alpha$ -D-glükóz mennyisége ismét növekedni kezdett, és 140 perc után kb. 58:42 arányt értek el.

L-α-Aminosavak racemizációját ecetsav vagy trifluor-ecetsav jelenlétében 2 perces gyors reakcióban végezték el [104]. Ilyen körülmények között még érzékeny aminosavak bomlása sem figyelhető meg.

A (+)-vinkadifformin – a (+)-vinkamin szintézisének prekurzora – előállítását igen egyszerű módon, az enantiomer inverziója útján oldották meg (DMF, 500 W, 20 min, 92,2 %) [105]. A folyamat Diels–Alder cikloreverzió majd cikloaddíció révén megy végbe.

Benzodiazepinek különös, nagy feleslegű POCl<sub>3</sub>-ban végbemenő átrendeződését mutatjuk be az (1.20) reakcióegyenletben, melynek mechanizmusa még nem ismert [106].



#### 1.3.1.6. Elimináció

A későbbiekben tárgyalandó O-alkilezési reakciókhoz kapcsolódóan vizsgálták az egyidejűleg végbemenő eliminációt is [59]. A hőközlés módja (hagyományos, ill. mikrohullámú) csekély mértékben befolyásolja a termékeloszlást, azt azonban megállapíthatjuk, hogy mikrohullám hatására mindig a kisebb mértékben lejátszódó reakció szelektivitása nő meg (1.21). Ez figyelhető meg a 2-bróm-oktán hasonló reakciója esetén is, amikor az elimináció a fő reakció, és a melléktermék 2-metoxi-oktán képződése 30-ról 33 %-ra növekszik.

# RONa $+ nC_6H_{13} - CH_2CH_2 - Br \xrightarrow{ROH} ROC_8H_{17} + nC_6H_{13} - CH = CH_2$ (1.21)

R= Me	hagyományos (1 h)	97,6	2,4
	μw (560 W, 1,5 min)	95,6	4,4
R= tBu	hagyományos (1 h)	94,7	5,3
	uw (720 W, 10 min)	86	14

MBR-készülékben végrehajtott Hofmann-eliminációra is ismert példa (víz–kloroform, 1 min, 97 %) [17, 42]. A folyamat érdekessége, hogy a két, nem elegyedő folyadékfázis hőmérséklete jelentősen eltér egymástól (40 s besugárzás után a vizes fázis 105 °C, a szerves fázis 48 °C hőmérsékletű). A vizes fázisban oldott kvaterner ammóniumsóból képződött alkén átoldódik a hidegebb kloroformos fázisba, és így mellékreakciókra (polimerizáció) jóval kisebb lehetőség adódik.

A mikrohullámú aktiválás előnyeit – rövidebb reakcióidő, magasabb hozam – világosan láthatjuk az (1.22) reakcióegyenletben is, a telítetlen cukorszármazékok előállítására használható Tipson–Cohenreakcióban [107]. Szén-szén kettős kötés szulfoxidok  $\beta$ -eliminációjával is könnyen kialakítható (NMF, 650 W, 1 min, 80–99 %) [107a].



## 1.3.1.7. Alkilezés és arilezés

Az 1.3.1.6. alfejezetben már említettük, hogy primer vagy szekunder halogénvegyületekkel (1-, ill. 2-bróm-oktánnal) elvégzett O-alkilezési reakciók (Williamson-féle éterszintézis) szelektivitása (a szubsztitúció és elimináció aránya) csak kismértékben változik, ha hagyományos melegítés helyett mikrohullám jelenlétében végezzük a reakciókat [59].

Nátrium-4-ciano-fenolát és benzil-klorid hasonló reakciójában (metanol, 560 W) figyelték meg a legnagyobb, mikrohullámmal kiváltott sebességnövekedést: a 65 %-os hozam eléréshez szükséges idő 1240szer rövidebb, mint hagyományos körülmények között (35 s, ill. 12 h) [24]. Rámutattak ugyanakkor a megfelelő méretű reakcióedény kiválasztásának fontosságára is, megállapítva, hogy a reakciósebesség lineárisan nő a nyomással. A legalkalmasabb körülmények között a reakciót 93 %-os hozammal sikerült végrehajtani [2, 24]. Szélesebb körű vizsgálatban különbözőképpen szubsztituált fenolok hasonló, benzil-, ill. fenacil-kloridokkal és -bromidokkal történő O-alkilezési reakcióit írták le [108]. Oldószer nélkül a reakció nem ment végbe, néhány csepp víz hozzáadására azonban a termékek gyors reakcióban képződtek. A víz hatása abban keresendő, hogy hatékonyan abszorbeálja a mikrohullámú sugárzást, valamint homogenizálja a reakcióelegyet.

Sok példát közöltek a Williamson-szintézis CEM-, CMR- és MBRkészülékekben történő sikeres kivitelezésére [37, 42, 45]. Érdekes megfigyelés ugyanakkor, hogy 2-fenil-etil-halogenidek és alkáli-alkoxidok folyamatos üzemű reaktorban főleg sztirolt adtak [37], míg MBRreaktorban metanollal, katalizátor nélkül jó hozammal képződtek éterek (75–78 %) [42]. Egy példa ismert a 2-metil-1,3-ciklopentándion monoenol-metil-éterének előállítására (TsOH, 2 min, 86 %) [45].

Egy hatékony  $\beta_1$  receptor ligandumának előállítása céljából az imidazolgyűrű N-alkilezését <sup>11</sup>C metil-jodiddal hajtották végre (600 W, 90 s, radiokémiai hozam 5 %) [109]. Aporfin és egyes tetralinszármazékok N-[<sup>18</sup>F]-fluoroalkilezését 1-fluor-2-jód-etánnal, ill. -propánnal végezték el (NaHCO<sub>3</sub>, acetonitril, 600 W, 5x1,5-2 min) [110]. Az ionerősség változtatásával (megfelelő mennyiségű NaI adagolásával) jelentősen megnövelték a radiokémiai hozamokat. Etanolban végrehajtott N-arilezéssel 2-amino-piridinből tri-(2-piridil)-amint szintetizáltak (6 min, 20 %) [111].

# 1.3.1.8. Acilezés

GEDYE és munkatársai átfogóan tanulmányozták a közvetlen észterképzést, elsősorban azzal a céllal, hogy meghatározzák az optimális reakciókörülményeket (reakcióedény és reakcióelegy térfogata, oldószer kiválasztása, energiaközlés és biztonságos kivitelezés módja) [2, 24, 59]. Ezen túlmenően vizsgálták a specifikus mikrohullámú hatás fellépésének lehetőségét is. A közvetlen észteresítést a megfelelő reakciókörülmények (oldószer, teljesítmény) kidolgozására, ill. készülékek alkalmazhatóságának ellenőrzésére ugyancsak széleskörűen vizsgálták [37, 42, 45].

Benzoesav különböző alkoholokkal (metanol, 1-propanol, 1- és 2butanol, 1-pentanol) kénsav jelenlétében végzett észteresítésénél a 78 %-os konverzió eléréséhez szükséges reakcióidők az alkoholok növekvő szénatomszámával növekedtek (metanol: 5 min, 1-propanol: 6 min, 1-butanol és 1-pentanol: 7,5 min), ami a csökkenő dielektromos állandó következménye [2, 24]. Ebből akár az a téves következtetés is levonható lenne, hogy a mikrohullámú reakciókat alacsony forráspontú oldószerekben lehet hatékonyan kivitelezni. Ezzel szemben a reakcióedény méretének helyes megválasztásával, ill. a mikrohullámú sugárzás teljesítményével vagy a besugárzás idejének növelésével a reakciósebesség megfelelően növelhető magas forráspontú oldószerekben is [24, 59]. Benzoesav és 2-butanol reakciójában a reakcióelegy térfogatának növelésével bekövetkező sebességcsökkenést (10 cm<sup>3</sup> alkohol jelenlétében, 8 perc alatt 53 %-os, háromszoros térfogatban csak 42 %-os hozam) hosszabb idejű besugárzással kompenzálni lehetett (30 perc alatt 70 %) [59].

1-Propanol és propionsav reakcióját kénsav, ill. szilícium-dioxid (Cab-O-Sil) jelenlétében tanulmányozták [57]. Abból a célból, hogy a hagyományos termikus, ill. mikrohullámú körülmények közötti összehasonlíthatóságot biztosítsák, mindkét esetben atmoszferikus nyomáson, a nagy feleslegben lévő alkohol forráspontjának hőmérsékletén végeztek méréseket. Az összevetés szempontjából fontos az is, hogy mind a kiindulási anyagok, mind a reakciótermék erősen abszorbeálja a mikrohullámú sugárzást. Az észterkoncentrációk időben történő növekedését összehasonlítva megállapították, hogy nincs lényeges eltérés a kétfaita aktiválási mód között. Hasonló eredményre jutottak 2,4,6--trimetil-benzoesav 2-propanollal történő észteresítésénél is [41]. Az olajfürdőn történő melegítéssel kivitelezett reakcióban nyert értékekből meghatározott Arrhenius-paraméterek alapján modellezték az észterképződési reakciót. Az így számított észterkoncentrációk igen jó egyezésben voltak a mikrohullámú aktiválásnál mért értékekkel. A reakció a hőközlés során kialalkuló hőmérsékletprofiltól függ ugyan, de független a melegítés módjától.

Glicin-etil-észtert, szarkozint és taurint acileztek különböző epesavakkal *N*-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidroizokinolin jelenlétében (Et<sub>3</sub>N, etanol, 455 W, 5–10 min, 65–90 %) [112, 113]. Hagyományos körülmények között azonos eredmények eléréséhez 16–30 órás melegítés szükséges.

A mikrohullámú sugárzás kedvező hatását tapasztalták peptidek szintézisében is [114, 115].

### 1.3.1.9. Aromás szubsztitúciók

1,4-Diklór-benzol, naftalin és antrakinon szulfonálásánál tanulmányozták a mikrohullámú gerjesztés hatását. 1,4-Diklór-benzolt ötszörös feleslegű klór-kénsav jelenlétében 3–30 percig besugározva (160–220 W) 75–80 %-os hozammal képződött a szulfonált termék, csakúgy, mint hagyományos melegítéssel (150–160 °C, 1 óra) [68]. Naftalin szulfonálását 98 %-os kénsavval, keverés mellett 92,5 %-os hozammal oldották meg (750 W, 3 min,  $\beta/\alpha = 87,7:4,7$ ) [116]. A kevésbé reaktív antrakinon szulfonálásához 30 %-os óleumot használtak (750 W, 6 min, 53,9 %).

Ismeretesek olyan adatok is, melyek szerint a naftalin szulfonálásánál a regioszelektivitás befolyásolható a mikrohullámú besugárzás teljesítményével [117]. Azt találták, hogy nagy teljesítmény alkalmazása esetén (gyors felfűtés 130 °C-ra) csaknem kizárólag a  $\beta$ -izomer képződött, míg alacsonyabb teljesítménynél jelentősen megnőtt az  $\alpha$ -izomer mennyisége (1.14. ábra).



1.14. ábra. A naftalin szulfonálásának szelektivitásváltozása a mikrohullámú sugárzás teljesítményének függvényében

#### (reakcióidő= 15 min, **II** - naftalin-β-szulfonsav, **II** - naftalin-α-szulfonsav)

Több munkában közöltek aromás nukleofil szubsztitúcióval kapcsolatos eredményeket. A *p*-klór-nitro-benzol vizes ammóniával, Cu<sub>2</sub>O jelenlétében végzett ammonolízisénél 2–2,5 perces besugárzási periódusokkal (teljes besugárzási idő 1 óra) 93,2 % -os hozamot értek el (hagyományos melegítéssel hasonló hozam eléréséhez 10 óra szükséges) [116]. *p*-Klór-nitro-benzol, valamint *o*-klór-fenol NaOH–etanol jelenlétében, fázistranszfer-katalízissel (polietilénglikolok vagy kvaterner ammóniumsók) végzett etoxilezésének hozamai is kitűnőek (2 min, 51–99 %) [118, 119]. A klór-benzol hasonló reakciója értelemszerűen sokkal rosszabb eredményt ad (9 %) [118]. Aktiváló és dezaktiválló szubsztituenst tartalmazó benzolszármazékok aromás nukleofil szubsztitúcióját <sup>18</sup>F-ionnal és <sup>131</sup>I-ionnal hajtották végre jelzett vegyületek előállítása céljából [120]. A nitrocsoport cseréje, ill. a fluor izotópcseréje dimetil-szulfoxidban elvégezve 5 perc alatt közel azonos eredményeket adott, mint hagyományos melegítéssel 135 °C-on, 30 perc alatt. A reakcióidő lerövidítése azonban az izotópok rövid felezési ideje miatt nagy jelentőségű. Jód izotópcserét hasonló hatékonysággal hajtottak végre (DMSO, NaOH, víz, CuCl, 80 %). A legjobb eredményeket egyébként akkor kapták, ha a reakcióedényt a mikrohullámú készülékben 30 percig előmelegítették.

# 1.3.1.10. Oxidáció

Mivel az oxidációkat többnyire szobahőmérsékleten vagy hűtés mellett hajtjuk végre, a mikrohullámú aktiválástól nem várhatunk különösebb előnyöket. Az enyihe oxidálószernek számító MnO<sub>2</sub>-dal benzilés allil-alkoholok oxidációjának CEM-reaktorban történő vizsgálatában viszont jó eredményeket kaptak (3–7 min, 52–82 %) [45]. Mivel oldószerként mikrohullám inaktív dietil-étert használtak, speciális (beforrasztott ferritlapot tantalmazó) reakcióedényben dolgoztak, és a reakciók közben jelentős myomás alakult ki (kb. 600 kPa).

Toluol lúgos KMmO<sub>#</sub>-ttal wizes közegben lejátszódó, benzoesavvá történő oxidációjánál zánt tefflonedényben 40 %-os hozamot értek el (560 W, 5 min), azonban biztonsági okokból (a kialakuló igen nagy nyomás miatt) további részlettes vizsgálatokat nem végeztek [2, 24].

1,2-Dibromidokat DMSO jelenlétében egyszerű módon alakítottak a megfelelő 1,2-diketonokká (350 W, 3 min, 51–75 %) [121]. A legtöbb adat benzilek előállítására vonatkozik, azonban az oxidáció sikeres és hatékony 1,2-dibróm-indán és dibróm-szteroidok esetén is.

#### 1.3.1.11. Hidrogénezés

Oldallánc**ban telűtetlen kettő**s kötést tartalmazó szubsztituált β-laktámok hidrogénezése könnyen kivitelezhető hidrogénátvitellel [64, 96]. Azt tapasztalták azomban, hogy az egyéb szubsztituensektől függően C-N kötéshasadás is lejátszódik (1.23). Ezt a reakciót  $\beta$ -helyzetű sztirilszubsztituens gátolja, telítetlen észter pedig teljesen megszűnteti. Raney-nikkel jelenlétében azonban a folyamat teljesen szelektív, vagyis csak a szén-szén kettős kötés hidrogéneződik, és gyűrűnyitás nem megy végbe.



Szójababolaj ugyancsak hidrogénátvitellel, mikrohullámú sugárzás hatására kivitelezett hidrogénezése kinetikai vizsgálatánál (10 % Pd-C, HCOONa, víz) a reakciósebességet lényegesen magasabbnak találták, mint amikor a folyamatot hagyományos melegítéssel hajtották végre [122]. A szerzők úgy vélik, ennek oka az, hogy mikrohullám jelenlétében a katalizátor felületén és az olaj-víz határfelületen a transzportfolyamatok hatékonyabban mennek végbe.

Benzaldehid és hangyasav közötti, honnogén fázisban végzett hídrogénátviteli reakcióban (1.24) a hagyományos körülményekhez képest jelentős sebességnövekedést észleltek (a TON 280 h<sup>-1</sup>-ról 6700 h<sup>-1</sup>-ra emelkedett) [123]. Teljes konverziót 7 perc alatt értek el.

$$Ph-C \stackrel{O}{\vdash} + HCOOH \stackrel{RuHCl(CO)(PPh_3)_3}{\longrightarrow} Ph-CH_2-OH + Ph-CH_2-OOCH + CO_2 (1.24)$$

hagyományos (10 min) - 6% μw (600 W, 5x2 min) 3% 16%

#### 1.3.1.12. Hidrolízis és alkohollízis

Benzamidok és benzil-klorid hidrolízisét 20 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-ban, ill. vízben nyomás alatt (500 kPa) vizsgálták [24, 59]. Az utóbbi esetben, amikor is nincsenek ionok az oldatban, a reakciósebesség párhuzamosan növekszik a tiszta oldószer (víz) hőmérséklet-emelkedésével. N-Fenil-benzamid hidrolízisénél a méretnövelés hozamra gyakorolt hatását tanulmányozták (10 cm<sup>3</sup>, 8 min: 47 %; 10 cm<sup>3</sup>, 12 min: 74 %; 25 cm<sup>3</sup>, 16 min: 52 %). KOH vagy HCl vizes vagy H<sub>2</sub>O-metanolos (1 mol/l koncentrációjú) oldata hatékony savamidok, nitrilek, észterek és peptidek hidrolízisében (CEM-reaktor, 83-98 %) [45].

A szacharóz Amberlite 200C kationcserélő gyanta savas formájával elvégzett hidrolízisének kinetikáját a specifikus mikrohullámú hatás kérdésével kapcsolatban vizsgálták egy keverési lehetőséget is biztosító módosított készülékben [44], amelynek során ilyen hatást nem tapasztaltak.

Tanulmányozták a mikrohullámú sugárzás hatását benzodiazepinek savas hidrolízisére (6 M HCl, 520 W, 8 min) [124]. A vizsgálatok jelentőségét az adja, hogy a kapott szubsztituált benzofenonok műszeres meghatározása révén e pszichoterápiás gyógyszerek biológiai mintákban történő pontos kimutatására eljárás dolgozható ki. A glicin-etil--észter korábban már tárgyalt epesavakkal történő acilezési reakciójának termékeit lúgos hidrolízissel alakították át a szabad savakká [113].

Perfenil-benzilezett oligoszacharidok metanolízise során (3:1 arányú 5 % HCl–MeOH/dioxán) anomerizációt tapasztaltak:  $\alpha$ ,  $\alpha$ -diglikozidokból  $\beta$ -metil-glikozidok, míg  $\beta$ , $\beta$ -diglikozidokból főtermékként a megfelelő  $\alpha$ -metil-glikozidok képződtek [125].

## 1.3.1.13. Egyéb reakciók

Indol-2-karbonsavak kinolinban, katalizátorok jelenlétében (CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, Cu(I)- és Cu(II)-sók, rézpor) vagy anélkül (1.25) indolokká alakíthatók [126]. A dekarboxilezés MBR-reaktorban, nyomás alatt, vizes közegben is végbemegy (255 °C, 4,2 MPa, 20 min, kvantitatív) [17]. 2-Etoxi-karbonil-ciklohexanonokat ettől eltérő körülmények között, de hasonló jó hozamokkal alakítottak át (LiBr–Bu<sub>4</sub>NBr–H<sub>2</sub>O, 30-90 W, 8–20 min, 87-96 %) [127]. Hagyományos reakciókörülmények között 160 °C-on, ilyen rövid reakcióidőknél nincs reakció. A módszert monoszubsztituált dietil-malonátoknál is sikeresen alkalmazták [128].



Cu(I)-ionok által katalizált folyamatban szén-tetrakloridot és etiltriklór-acetátot addicionáltattak sztirolra (600 W, 15–40 min, kb. 90 %) [129]. Oldószer nélkül reakció nem játszódik le, és az acetonitrilt találták a legmegfelelőbb oldószernek.

Érdekes példa az (1.26) reakcióegyenletben bemutatott Baylis-Hillman-reakció, amelyet az akrilsavszármazék nagy feleslegében, 1,4--diazabiciklo[2.2.2]oktán (DABCO) jelenlétében végeznek el [130]. Hagyományos hőközléssel 2–14 nap szükséges hasonló hozamok eléréséhez. Érdekes az is, hogy az akril-amid, valamint etil-krotonát átalakulása (25 min, 40 %, ill. 40 min, 10 %) csak mikrohullám hatására megy végbe. A reakciót vizes formalinnal is elvégezték úgy, hogy a felhasznált formalinoldatot paraformaldehidből, ugyancsak mikrohullámú aktiválással állították elő [37].



3- és 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4,5-triMeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R'= COOMe, CN, CONH<sub>2</sub>

Biarilok szintézisét gyantához kötött 4-bróm- vagy 4-jód-benzoesav reakcióival végezték el. A Suzuki-kapcsolás szerint a reagens BAr(OH)<sub>2</sub> (etanol–1,2-dimetoxi-etán, 45 W, 3,8 min, 84-99 %), míg a Stille-kapcsolás során Bu<sub>3</sub>SnPh-nal hajtották végre a reakciót (*N*-metil--pirrolidinon, 85 %) [130a].

1,4-Kinonok és kumarinok szelektíven brómozhatók IBr-dal (ecetsav, 5 min, 63-92 %) [131]. A mikrohullámú sugárzás hatékonyan elősegítette az anhidridképzést dikarbonsavak és nagy feleslegű izopropenil-acetát reakciójában (350 W, KSF, 2-5 min, 70-95 %, ill. TsOH, 2-4 min, 48-80 %) [132].

Hidroxil-halogén szubsztitúciót (NaBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, víz, 30 s-10 min, 49-81 %) [45], valamint halogéncsere-reakciókat is végrehajtottak mikrohullámú besugárzással [37, 45]. Az utóbbi reakcióban primer halogénvegyületek jódcseréjére kaptak jó eredményeket (aceton vagy 2-butanon, NaI, 1,5-10 min, 36-90 %).

A mikrohullámmal aktivált Willgerodt-szintézis példáit mutatjuk be az (1.27) egyeneletben [42, 133]. Hasonló módon sztirolból is készítettek fenil-acetamidot (10 min, 51 %).



*N*-Metil-anilin és aceton közötti reduktív aminálási reakcióval 64 %-os hozammal készítettek *N*-izopropil-*N*-metil-anilint [120] (a közlemény további részleteket nem tartalmaz).

Tioétereket Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub> vagy Na<sub>2</sub>S és oldószer jelenlétében, *o*- és *p*-nitro--fenil-halogenidekkel végzett reakciójával szintetizáltak (etanol, etanol-etilénglikol, DMF vagy DMSO, 750 W, 1–20 min) [134].

Szerves halogénvegyületek lebontását vizsgálva tanulmányozták a tritil-klorid benzolos oldatának átalakulását. Az eredményeket részletesen az 1.3.2.10. alfejezetben tárgyaljuk.

# 1.3.2. Reakciók oldószer nélkül

Ebben a fejezetben azokat a mikrohullámmal aktivált átalakulásokat mutatjuk be, amelyeknél oldószert nem használnak, és sem valamelyik szerves reaktáns, sem a reagens nincs nagy feleslegben. Elsősorban folyadékfázisú, valamint folyadék-szilárd határfelületen végrehajtott reakciókat ismertetünk. Olyan esetekben, amikor a reaktánsok egymással nem elegyedő anyagok, a reakciók lejátszódására lényegében csak a fázishatáron van lehetőség. Mivel a mikrohullámú készülékek terében többnyire nincs lehetőség arra, hogy keverést biztosítsunk (ámbár újabban ilyen célra alkalmasan módosított készülékeket is kifejlesztettek [42, 44]), ezért ilyen esetekben fázistranszfer-katalizátorokat alkalmaznak. A mikrohullámú aktiválással végzett szintézisek során leggyakrabban kvaterner ammóniumsókat használnak.

Az egyik legtöbbször alkalmazott és még a mikrohullámmal aktivált reakciók között is különlegesen hatékony és eredményes eljárás az a módszer, amikor a reakció előtt egy szilárd anyagot (hordozó) impregnálnak a reaktánsokkal. Ezt az impregnált hordozót sugározzák be mikrohullámmal, majd a termékeket a reakció után alkalmas oldószerrel leoldják a hordozóról. Az eljárást "száraz" körülmények között kivitelezett reakciónak nevezik, és a későbbiekben mi is ezt az elnevezést használjuk. Rendkívül népszerű módszerről van szó, mivel nem igényel különleges eszközöket, azaz egyszerűen kivitelezhető, hiszen egy lombik vagy teflonedény elegendő a megvalósításhoz. Az eljárás hátránya, hogy ha a termékek illékonyak, a reakció során eltávozhatnak a rendszerből, s ez veszteséget okoz.

A felhasznált hordozó az esetek egy részében nem vesz részt a reakcióban, többnyire azonban reaktánsként vagy katalizátorként is szerepel. Amennyiben a szilárd anyag mikrohulláminaktív (azaz nem abszorbeálja a mikrohullámú sugárzást), a reaktánsok valamelyikének kell aktívnak, azaz polárosnak lennie. Különleges előnyöket kínálhat azonban az a lehetőség, amikor a reakciót mikrohullámaktív szilárd anyagon hajtják végre.

Nagyon gyakran alkalmazzák hordozóként az alumínium-oxidot és a szilícium-dioxidot. Mindkettő mikrohulláminaktív és ráadásul rossz hővezetők is. Ennek következtében a felületükön adszorbeáltatott poláros szerves molekulák azonnal és igen gyorsan felmelegszenek. Ilyenkor akár túlfűtés is felléphet és a hordozó pórusaiban magas lokális nyomások alakulhatnak ki. A molekulák mobilitása ilyen körülmények között jelentősen megnő és a reakciók nagymértékben gyorsulnak. Gyakran és általánosan használnak katalizátorként különböző montmorillonitokat (KSF, K10, esetenként fémioncserével). Nagyon sok közleményben írták le a kálium-fluoriddal impregnált alumínium-oxidot nukleofil reakciók katalizátoraként.

# 1.3.2.1. Periciklusos reakciók

Hasonlóan az 1.3.1.1. alfejezethez, ebben a részben is különböző Diels-Alder-reakciókat tárgyalunk, és a hetero-Diels-Alder-reakciók és 1,3-dipoláris cikloaddíciók – mint heterociklusok előállítására alkalmas módszerek – a következő alfejezetben kerülnek ismertetésre.

GIGUERE és munkatársai a korábban (1.3.1.1. alfejezet) már hivatkozott munkájukban [3] vizsgálták a Diels-Alder-addíciót oldószermentes körülmények között is. 1,4-Difenil-1,3-butadién és dietil-acetilén-dikarboxilát (55 %), 2,3-dimetil-1,3-butadién és 2-ciklohexénon (25 %), valamint furán és dietil-acetilén-dikarboxilát közötti reakciók közül az utóbbi esetben kapták a legjobb hozammal az addíciós terméket (1.28). A közölt adatok ugyan mind alacsonyabbak a hagyományos reakciókban elérhető hozamoknál, ne feledjük azonban, hogy ez az egyik legelső közlemény, melyben a mikrohullámú aktiválás szerves kémiai szintézisekben történő alkalmazásával foglalkoznak.



Maleinsavanhidrid reakciója antracénnel vagy *transz*,*transz*-1,4-difenil-1,3-butadiénnel rövid (3 perces) mikrohullámú besugárzás eredményeként kitűnő, mintegy 90 %-os hozammal adja a megfelelő addíciós termékeket [68]. Hosszabb reakcióidő alkalmazásánál – a retro-Diels–Alder reakció miatt – a hozamok jelentősen kisebbek (10-15 perc után csak kb. 40 %).

Mivel a maleinsavanhidrid erősen poláros molekula, reakciójához sem oldószer, sem szilárd hordozó nem szükséges. Az (1.29) reakcióegyenlet a hagyományos, ill. a mikrohullámmal aktivált reakciók összehasonlító adatait mutatja [68].



A reakció még tovább gyorsítható grafit jelenlétében, ami kitűnően csatolódik a mikrohullámmal. Az antracént dietil-fumaráttal, maleinsavanhidriddel (1.30) vagy dimetil-acetilén-dikarboxiláttal reagáltatva már 1 perc reakcióidő után kitűnő hozamokkal képződnek a megfelelő Diels–Alder adduktumok [135].



Hasonló körülmények között valósították meg az (1.31) szerinti reakciót is, amelynek során a klasszikus [136], ill. mikrohullám hatására végbemenő folyamat [135] eltérő eredményeket adott.



Az 1-fenil-4-vinil- és -5-vinil-pirazol mikrohullám jelenlétében könnyen reagál különböző dienofilekkel (780 W, 130 °C, 6 perc), sőt az egyébként jelentős mértékű polimerizáció is visszaszorul [137]. Ilyen körülmények között még a kis reaktivitású, hagyományos termikus aktiválás hatására nem reagáló etil-fenil-propiolát is reakcióba vihető, igaz, a termékek alacsony hozammal képződnek: 1-fenil-4-vinilpirazol átalakulásánál 12 % (780 W, 10 min), ill. 1-fenil-5-vinil-pirazol esetén 19 % (180 W, 15 min).

Ciklopentadién és metil-2-acetamido-akrilát reakcióját a cikloadduktumok gyűrűs  $\alpha$ -aminosavakká történő átalakítási lehetősége miatt tanulmányozták [138]. Mikrohullám és szilárd katalizátorok (SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, K10 montmorillonit) jelenlétében az addíció – a dienofil kis rektivitása ellenére – jól kivitelezhető. A legjobb eredményeket AIEt<sub>2</sub>CI-dal előkezelt SiO<sub>2</sub>-dal, közepes teljesítménnyel nyerték (540 W, 1 h, 75 %-os konverzió, *endo/exo*= 67:33).

A karbonil–"én" reakció vagy Alder-reakció jelentősen nagyobb aktiválási energiát igényel, mint a Diels–Alder-szintézis. Grafit jelenlétében végzett mikrohullámú besugárzással azonban ebben az esetben is megfelelő eredmények érhetők el. Az (1.32) reakcióegyenlet szerint a (-)- $\beta$ -pinén átalakulásának hozama elmarad ugyan a hagyományos körülmények között [58] kapott értéktől, azonban a nagyon rövid reakcióidőt figyelembe véve ez kielégítő [139].



A citronellal gyűrűzáródására vonatkozó, KSF montmorillonit [58], NaY-zeolit [140] és grafit jelenlétében [139] mért adatokat és a hagyományos módon kivitelezett reakció eredményét [58] az (1.33) reakcióegyenletben foglaltuk össze.



 hagyományos (CCl<sub>4</sub>, KSF, 0,5 h)
 76 %

 μw (CCl<sub>4</sub>, KSF, 0,5 h)
 68 %

 μw (NaY-zeolit, 500 W, 3 min)
 95 %

 μw (grafit, 30 W, 4 min)
 80 %

Az (1.34) reakcióegyenletben közölt, GIGUERE úttörő jelentőségű munkájából származó példa a mikrohullámú aktiválás jelentősen rövidebb reakcióideje miatt érdemel kiemelést [3].



β-Fenilszubsztituált γ,δ-telítetlen ketonok K10 montmorillonit jelenlétében intramolekuláris "én"-reakció majd vízvesztés eredményeként szubsztituált naftalinszármazékokká alakíthatók (980 W, 8 min, 45-69 %) [141].

Különleges tandem-"én" intramolekuláris Diels-Alder-reakciót mutat az (1.35) reakcióegyenlet, a legjobb eredményeket biztosító reakciókörülmények feltüntetésével [142]. Az átalakulás végbemegy monoszubsztituált acetilénekkel is, amikor is ZnCl<sub>2</sub>-katalizátor jelenlétében érték el a legjobb, viszonylag alacsony hozamokat (25–32 %), amelyek viszont elmaradnak a hagyományos körülmények közötti értékektől (68–77 %).



Ugyancsak intramolekuláris Diels-Alder-reakciót mutat az (1.36) reakcióegyenlet [143]. Az addíciót vízzel telített szilícium-dioxidon végzik, ahol a víz egyrészt a mikrohullám hőhatásának kifejtését segíti elő, ugyanakkor kedvezően befolyásolja a gyűrűs félacetál-hidroxiketon egyensúlyt is.



Végrehajtottak mikrohullámmal aktivált Diels-Alder-reakciót az utóbbi években oly népszerűvé vált fullerénekkel is [144]. Az **1.6** szultinból *in situ* képződő 5,6-dimetilén-1,3-ciklohexadiénnel hagyományos termikus, ill. mikrohullámú körülmények között végbemenő átalakulás – a reagensek arányától függően –változó hozamokat eredményez (1.37).



#### 1.3.2.2. Heterociklusok szintézise

A hagyományosan használt, heteroatomot tartalmazó gyűrűk felépítésére szolgáló kondenzációs módszerek alkalmazásánál sokszor megfigyelték azt, hogy mikrohullámmal történő aktiválás során, szilárd elektrofil katalizátorok jelenlétében kitűnő hozamokkal képződnek a kívánt termékek. Agyagásványokkal (K10 és KSF montmorillonit) [145–150] és alumínium-oxiddal [145, 148, 151] hajtottak végre reakciókat. Heterobiciklusok és 1,2,4-oxadiazolok szintézisét mutatjuk be az (1.38) [145], ill. (1.39) [148] reakcióegyenletben.





Hasonló szintézisekkel állítottak elő szubsztituált pirazolt [146] és benzimidazolokat [147, 149], benzoxazolokat és benzotiazolokat [149]. Kitűnő eredményekkel megvalósították a Fischer-féle indolszintézist is (1.40) [150].



Az (1.41) reakcióegyenlet a nukleofil jellegű alumínium-oxidhordozós KF alkalmazását mutatja 1,3-oxazolinok szintézisében [151]. Érdekes e reakciónál az a megfigyelés, hogy általában még jobb hozamokat (58–93 %) kaptak akkor, amikor magát az imino-étert, és nem hidrokloridját reagáltatták zárt edényben, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> jelenlétében.



A mikrohullámú sugárzás egyéb elektrofil katalizátorok alkalmazása mellett is jó eredményeket ad. Ily módon szintetizáltak 1,3,4-oxadiazolokat (SOCl<sub>2</sub>, 5–7 min, 78-92 %) [148] és kinoxalinokat [152]. Az (1.42) reakcióegyenletben megadott példán kívül a kondenzáció sok más 1,2-dioxovegyülettel (kámforkinon, izatin, ninhidrin, fenantrénkinon, acenafténkinon, alloxán, izoalloxán), valamint oxálsavval, piroszőlősavval és észtereikkel is kivitelezhető (TsOH, 40 W vagy 100 W, 15 s–4 min, hozamokat nem közöltek).



162

Egyéb, heterociklusok szintézisére alkalmas eljárások, katalizátorok alkalmazása nélkül, egyszerű mikrohullámú besugárzással alkalmasak 1,3-oxazolinok szintézisére [153], illetve pirimidino-benzimidazolok [154] és 1,4-dihidropiridinek Hantzsch-szintézis révén [34] történő előállítására. Az 1-fenil-3-metil-pirazolon-5 szintézise például kvantitatív hozammal megy végbe (1.43) [155].

$$CH_{3}CCH_{2}COOEt + Ph-NHNH_{2} \xrightarrow{\mu w}{(280 \text{ W}, 10 \text{ min})} N_{N} \xrightarrow{I} O (1.43)$$

Több példát közöltek hetero-Diels–Alder-reakciók mikrohullámú aktiválással történő kivitelezésére is. Az (1.44) reakcióegyenletben leírt átalakulások grafit jelenlétében jelentősen gyorsabbak és jobb hozammal adták a terméket, mint a hagyományos eljárásnál, valamint az oldószer jelenlétében végzett mikrohullámú aktiválásnál (1.3. táblázat) [139].



Hasonlóan szubsztituált dihidropiránszármazékok képződésével jár  $\alpha$ ,  $\beta$ -telítetlen oxovegyületek és ketén acetálok cikloaddíciója is (1.45) [157, 158].



1.3. táblázat

1.7	и сторици и стори	Hagyományos
HCCOOH II O	60 W, 10x1 perc, 249 °C 54 %	nincs adat
HCCOOEt    0	ZnCl <sub>2</sub> -katalizátor 30 W, 10x1 perc, 165 °C 87 %	ZnCl <sub>2</sub> -katalizátor 6 óra, 140 °C 65 % [79]*
EtOOCCCOOEt    0	30 W, 10x1 perc, 165 °C 75 %	acetonitril 130-135 °C, 4 óra 86 % [156]

2,3-Dimetil-1,3-butadién és α-oxokarbonsavak hetero-Diels-Alder-reakciója különböző körülmények között

\*2-Metil-1,3-pentadién reakciója metil-glioxaláttal.

Két, mikrohullámmal aktivált reakciólépést – N-arilezést, majd nitrogénvesztéssel járó gyűrűzárást – hajtanak végre az (1.46) reakcióegyenletben (Graebe–Ullmann-szintézis) [159, 160]. A szubsztituált vegyületekkel kapott hozamok (30–81 %) közel azonosak a klasszikus körülmények között (150–220 °C, 15–30 min) elérhetőkkel.



Az 1,3-dipoláris cikloaddíciók gyakran alkalmazott módszerek heterociklusok szintézisére. Száraz körülmények között, KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> jelenlétében vagy fázistranszfer-katalízis melett difenil-klór-nitril-imin reagál különböző, olefinkötést tartalmazó vegyületekkel ( $\alpha$ ,  $\beta$ -telítetlen ketonok, sztirol, indén, benzofurán) [161]. Az (1.47) reakcióegyenletben zárójelben feltüntettük az azonos körülmények közötti termikus reakciók hozamait is. Imidátok (mint potenciális azometin-ilidek) és iminoalkoholok mikrohullámmal aktivált 1,3-dipoláris cikloaddíciója 1,2,4--triszubsztituált 2-imidazolin-5-onok szintézisét teszi lehetővé [162].

$$\begin{array}{c} Ph & C = N & Ph \\ I & I \\ CI & H \end{array} + CH_2 = CH - COOBu & Ph & (1.47) \\ KF - Al_2O_3 & (700 \text{ W}, 126 ^{\circ}\text{C}, 12 \text{ min}) & 87 \% (6 \%) \\ (30 \text{ W}, 140 ^{\circ}\text{C}, 5 \text{ min}) & 92 \% (2 \%) \\ KF, Aliguat (30 \text{ W}, 120 ^{\circ}\text{C}, 4 \text{ min}) & 56 \% (6 \%) \end{array}$$

 $N,\alpha$ -Diaril-nitronok (más néven alkilidén-amin-oxidok) [157, 158] és nitril-oxidok [157, 163] 1,3-dipoláris cikloaddíciójával 1,2-oxazolidineket állítottak elő. Az (1.48) reakcióegyenlet egy spirovegyület szintézisét mutatja be [157], míg az (1.49) reakcióegyenletben változatos reakciókörülmények közötti, mikrohullámmal aktivált reakciók eredményeit tüntettük fel [163]. Érdekes megfigyelni a reakcióedény hatását a hozamokra.



ISOH	(650	VV,	15	min,	zan)	10	70
TsOH	(650	W,	30	min,	nyitott)	91	%

10 %

# 1.3.2.3. Karbonilvegyületek kondenzációja

Legáltalánosabban KSF vagy K10 montmorillonit jelenlétében végeznek mikrohullámmal aktivált kondenzációs átalakulásokat. Nitrofurfural malonsavszármazékokkal és barbitursavval [164], ill. aromás aldehidek barbitursavval [165], valamint 2,4(3*H*,5*H*)-furándionnal [166] végzett kondenzációjára kaptak jó eredményeket. Az (1.50) reakcióegyenlet szerinti reakcióban mindig a megfelelő Z-olefin képződött főtermékként (Z/E = 54-80:46-20), kivéve az indol-3-karboxaldehid kondenzációját (Z/E = 33:67) [155].



1,3-Diketonokat és  $\beta$ -keto-karbonsavésztereket K10 montmorillonit vagy szilikagél jelenlétében karbamiddal és szubsztituált karbamidokkal (100–440 W, 2,5–10 min, 54–99 %) [146] vagy aminokkal (100– 400 W, 1–10 min, 87–99 %) [167] kondenzáltatva énamino-ketonokat, ill. énamino-karbonsavésztereket állítottak elő. Az utóbbi esetben *p*-toluolszulfonsav is hatékony katalizátor volt (1.51).



166

Érdekes, hogy eltérő termékeloszlást kaptak nyitott, ill. zárt reakcióedény alkalmazásakor. A szerzők a jelenséget úgy magyarázták, hogy zárt edényben a melléktermékként képződő víz nem tud eltávozni és az énamin hidrolízisét okozza, majd az így képződött hidrolízistermék vesz részt a szén-szén kötéshasadási reakcióban.

Gyors, egyszerű feldolgozási lehetőséget adó módszert dolgoztak ki tetrafenil-porfirin előállítására [168]. Benzaldehidet és pirrolt adszorbeáltatnak szilikagél felületén, majd az anyagot mikrohullámú kezelésnek vetik alá. A legjobb eredményt (135 W, 10 min, 9,5 %) roncsolóbombában érték el.

A szilikagél jelenlétében, mikrohullám hatására végzett reakció alkalmazható különböző karbonilvegyületek és malononitril közötti Knoevenagel-kondenzáció kivitelezésére is (1.52) [169]. Szubsztituált benzaldehidek, 2-fenil-propanal, valamint ciklopentanon és 2-metil--ciklohexanon esetén is jó eredmények érhetők el (150–780 W, 3–9 min, 54–75 %).

$$Ph-C \stackrel{O}{\leftarrow} H + H_{2}C \stackrel{CN}{\leftarrow} szilikagél \rightarrow Ph-CH=C \stackrel{CN}{\leftarrow} N$$
hagyományos (120 °C, 30 min) 48 %
$$\mu w (150 \text{ W, 3 min}) 79 \%$$
(1.52)

Leírták a báziskatalizált folyamat mikrohullámú aktiválását is, melynek során aldehidek, ciklopentanon, ciklohexanon és acetofenon piperidin jelenlétében hatékonyan reagál malonsavszármazékokkal, cián-ecetsavszármazékokkal, 1,3-diketonokkal és nitrovegyületekkel (200–300 W, 3–15 min, 50–98 %) [170].

Sokkal általánosabb azonban az az eljárás, hogy a báziskatalizált kondenzációkat száraz körülmények között, a nukleofil katalizátorként gyakran alkalmazott KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> jelenlétében hajtják végre. Többnyire aromás aldehidek reakcióját tanulmányozták 3-fenil-izoaxol-5-onnal [171], fenil-szulfonil-ecetsavszármazékokkal (1.53) [172] és 1,4-diacetil-piperazin-2,5-dionnal (1.54) [173]. Az utóbbi esetben a terméket második kondenzációs reakcióba is vitték, és a mikrohullám alkalmazásával ekkor is jobb eredményeket kaptak, mint egyszerű termikus aktiválással (58–82 %, ill. 70–91 %).



Hasonló jó eredményeket ad a piperonál reakciója fenil-szulfonilacetonitrillel, rodaninnal és antronnal (55 W, 20 min, 95 %, 90 % és 62 % hozam) [61]. A KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hatékony aldoximok előállításában [174], valamint formil-ferrocén (20 s, 95 %) oximképzésében is [33]. A termékek bomlása miatt az acetil-ferrocén (13 min, 50 %) és fenacilferrocén (18 min, 18 %) esetén a hozam sokkal alacsonyabb.

A fázistranszfer-katalízis hatékony módszer aldolkondenzációban is. Így állítottak elő például ferrocénkarbaldehid és ketonok, illetve acetil-ferrocén és aromás aldehidek reakciójával  $\alpha,\beta$ -telítetlen oxovegyületeket (KOH, fázistranszfer-katalizátor, 2–3 min, 53–88 %) [175]. A jázminaldehid szintézise során, alkalmas reakciókörülmények között, a heptanal önkondenzációja jelentéktelenné válik, és a mikrohullám alkalmazása nagyságrendekkel gyorsítja a folyamatot [176]. Az (1.55) reakcióegyenlet a legjobb eredményeket tünteti fel.

$$Ph-C \stackrel{O}{\leftarrow} + CH_{3}(CH_{2})_{5}CHO \stackrel{K_{2}CO_{3}}{\longrightarrow} Ph-CH=C \stackrel{CHO}{\leftarrow} C_{5}H_{11}$$
(1.55)  
szobahőmérséklet, 60 h 82 %  
 $\mu w$  (600 W, 1 min) 74 %

#### 1.3.2.4. Védőcsoportok kiépítése és eltávolítása

Az L-galakto-1,4-lakton különböző 5,6-*O*-acetáljainak szelektív szintézisét oldották meg, C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub> aldehidekkel, KSF montmorillonit jelenlétében, mikrohullámú sugárzás hatására (600 W, 10 min) [177]. A hozamok (60–65 %) jelentősen felülmúlják a hagyományos eljárással elérhető értékeket (20–38 %).

A *terc*-butil-dimetil-szililcsoport egyike a leggyakrabban használt védőcsoportoknak. Eltávolítására sok módszer használható, amelyek közül a mikrohullámú aktiválással, alumínium-oxid jelenlétében vég-rehajtott eljárás (1.56) egyszerűsége és gyorsasága mellett azzal tűnik ki, hogy alkalmas körülmények között a fenoléter kötés szelektív hasítása is megoldható [178].



Észter védőcsoport hidrolízissel történő eltávolítását is vizsgálták. Hatékony módszereket dolgoztak ki aromás és telítetlen karbonsavak, ill. aminosavak benzil-észtereinek savas [179], ill. alkoholok és fenolok pivaloil-észtereinek bázikus alumínium-oxid jelenlétében történő, mikrohullámmal aktivált hidrolízisére [180], illetve epimer szteroid-acetátok szelektív dezacetilezésére [181]. Az (1.57) reakcióegyenlet szelektív védőcsoport eltávolítást mutat. Hagyományos melegítés hatására a folyamat nem megy végbe, és a mikrohullám alkalmazásának további előnye, hogy izomerizációt sem figyeltek meg.



Megoldották vegyes fenol, ill. alkohol diacetátok szelektív hasítását is, mindössze a besugárzási idő megfelelő megválasztásával [182]. Rövid reakció során csak a reaktívabb fenil-észter-kötés hidrolízise megy végbe, míg hosszabb reakcióval az alkoholos észterkötés hasítása is lejátszódik (1.58). Az 5-nitro-furfural diacetátjának hidrolízise is sikeresen kivitelezhető a vizes KSF montmorilloniton adszorbeált anyag besugárzásával (350 W, 3 min, 78 %) [164].



Hasonló hatékonyságú a szilárd kálium-hidroxid jelenlétében, fázistranszfer-katalízissel végzett észterhidrolízis is [183, 184]. A bisz-(tributil-ón)-oxid fenil-ecetsav alkil-észtereinek hasításában azonos eredményeket adott mikrohullámú és hagyományos reakciókörülmények között [94].

Alumínium-oxid felületén adszorbeált geminális aldehid diacetátok mikrohullámú sugárzás jelenlétében gyors hidrolízist szenvednek [185]. Megfelelő reakcióidő alkalmazásával az észterkötés hasítása is megoldható (1.59). K10 montmorillonit az 5-nitro-furfural-diacetát átalakításában bizonyult hatékonynak (355 W, 2 min, > 99 %) [186].



#### 1.3.2.5. Átrendeződések és izomerizáció

Több munkában közölték, hogy az 1,2-diolok pinakolátrendeződése könnyen, gyorsan kiváltható száraz körülmények között. A hidrobenzoin átalakulását KSF montmorillonit (270 W, 5 min, 98 % difenil--acetaldehid) [61], ill. heteropolisavak jelenlétében tanulmányozták [187]. Utóbbi esetben jelentős mennyiségben képződött az izomer keton is (11–13 % dezoxibenzoin), valamint oxidációs folyamatok következtében benzil és benzofenon képződését is megfigyelték. A 2,3dimetil-2,3-butándiol Cu-, La-, Cr- és Al-montmorillonit jelenlétében nagy szelektivitással vesz részt az átrendeződésben (450 W, 15 min, 94-99 % pinakon) [188].

Acetilén-alkoholok  $\alpha$ ,  $\beta$ -telítetlen ketont adó átrendeződése (Meyer–Schuster-reakció) mikrohullám hatására KSF montmorillonit jelenlétében váltható ki (1.60) [61].



A mikrohullámú aktiválás egyszerű lehetőséget ad 2,3-telítetlen *O*-<sup>-</sup>aril-glikozidok előállítására az **1.8** triacetil-glukál Ferrier-átrendeződé-<sup>se</sup> révén (1.61) [189]. Bár a termékek igen könnyen vesznek részt 3,3-<sup>-</sup>szigmatrop átrendeződésben, a mikrohullámú szintézis körülményei között ez az átrendeződés nem játszódik le.



R=H, Me, Et, tBu, Cl, MeO, NO2

NaY-zeolit felületén adszorbeált különböző allil-éterek mikrohullám hatására történő Claisen-átrendeződése teljes konverzió mellett minden esetben három terméket adott (1.62) [140]. Katalizátor nélkül, pusztán mikrohullám hatására szelektív *orto-* vagy *orto-* és *para-*helyzetű vándorlást figyeltek meg [3], de a legjobb hozamokat oldószer jelenlétében érték el (1.3.1.5. alfejezet).



A Beckmann-átrendeződést szilikagélen adszorbeáltatott cikloalkanonok és hidroxil-amin-O-szulfonsav közötti reakcióban képződött oximokkal, 1 ekvivalens víz hozzáadása után, *in situ* mikrohullámú besugárzással váltották ki [190]. A feldolgozás módjától függően (a reakcióelegy bepárlása vagy semlegesítés utáni extrakció) aminosavak szulfátjai vagy laktámok izolálhatók (30 W, 10–20 min, laktám hozam 60–86 %).

Érdekes, szintetikus célból hasznos, mikrohullámú sugárzással kiváltott gyűrűbővülést mutatunk be az (1.63) reakcióegyenletben, mely eddig hagyományos körülmények között csak oxigénanalógokra volt ismert [191].



*O*-Aril-*N*,*N*-dimetil-tiokarbamátok grafit jelenlétében O–S arilvándorlással *S*-aril-*N*,*N*-dimetil-tiokarbamátokká rendeződnek át (400 W, 10 min, 30–90 %) [192].

2-Metil-pentán 0,2 % Pt-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-katalizátoron végbemenő átalakulásánál megfigyelték, hogy az izomerizáció szelektivitása (a krakkolódással szemben) jelentősen – 40 %-ról kb. 80 %-ra – növekedett, akár a katalizátor előkezelésénél alkalmaztak mikrohullámú sugárzást, akár az izomerizációs reakció közben [193, 194]. A jelenséget azzal magyarázzák, hogy mikrohullám hatására a platinarészecskék megnövekednek, és ily módon csökken a krakkolódásért felelős aktív centrumok (B5 aktív helyek) száma. Szerepet játszhat az is, hogy a katalizátor mikrohullám jelenlétében történő redukciója hatékonyabb lehet, vagyis az így előkezelt katalizátor kevesebb ionos platinát tartalmaz.

#### 1.3.2.6. Elimináció

Új eljárást közöltek ketén *O*,*O*- és *S*,*S*-acetálok előállítására a megfelelő halogénezett acetálokból, a hidrogén-halogenid eliminációja révén, esetenként fázistranszfer-katalízis alkalmazásával [195]. A hozamok jelentősen felülmúlják az azonos reakciókörülmények (reagensarány, hőmérséklet, idő) között kivitelezett klasszikus melegítéssel vagy ultrahang jelenlétében végzett reakciók hozamait (1.64).



A mikrohullámú aktiválást elektrofil katalizátorok jelenlétében alkoholok vízeliminációjára (NaY-zeolit) [140], diolok dehidratálására (K10 és KSF montmorillonit, heteropolisavak) [61, 187] és egy telítetlen terpén lakton előállítására (szilikagél) [196] is felhasználták.

Hatékony, egylépéses szintézist írtak le aldehidekből nitrilek előállítására a megfelelő oximok dehidratálásán keresztül. Benzaldehid, fahéjaldehid, valamint aktiváló szubsztituenseket tartalmazó aromás aldehidek oximjai mexikói bentonit jelenlétében kielégítő hozammal adják a megfelelő nitrileket (15 min, 50–85 %) [197]. Amennyiben a mikrohullámú kezelést KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> jelenlétében végzik el (350 W, 5 min), a nitrilek a besugárzás után nyert, a szilárd katalizátoron adszorbeált reakciótermékből szén-diszulfid–acetonitril elegyben történő 16–48 órás keverés után izolálhatók (53–89 %) [174].

#### 1.3.2.7. Alkilezés

A mikrohullámú aktiválás fázistranszfer-katalízissel kombinálva hatékony módszer C-alkilezési reakciók kivitelezésére [198–201]. KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, vagy keverékük, valamint fázistranszfer-katalizátor jelenlétében alkil-halogenidek könnyen reakcióba vihetők aktív metiléncsoportot tartalmazó vegyületekkel (1.65) [201].



Az alkilezés – ugyan kisebb hatékonysággal – de bázis nélkül, alumínium-oxidon adszorbeált kvaterner ammóniumsó hatására is végbemegy [202]. Az (1.66) reakcióegyenlet érdekes epoxidnyitási reakciót mutat be, amely csak LiCl jelenlétében vezet az **1.9** laktonhoz. A folyamat jelentőségét az adja, hogy a laktonok továbbalakíthatók  $\gamma$ -hidroxi-- $\alpha$ -aminosavakká [203].



Különleges szelektivitásváltozást figyeltek meg a pirazol 1-bróm--adamantánnal történő alkilezésénél [62]. Hagyományos módon, autoklávban történő melegítéssel szelektív folyamatban 4-(1-adamantil)--pirazol képződik. Ezzel szemben mikrohullámú sugárzással 3-(1--adamantil)-pirazol izolálható (teflon autokláv, 1-bróm-adamantán/pirazol= 1 : 6, 600 W, 3 min, 44 %). Fontos a zárt reakcióedény és a megfelelő teljesítményű mikrohullámú sugárzás alkalmazása, mert csökkenő nyomással és teljesítménnyel az *N*-szubsztituált izomer képződése kerül előtérbe. A 3,5-diszubsztiutált vegyület szelektíven képződik 1 : 1 reagensaránynál.

174

A mikrohullámú sugárzás előnyösen használható éterek O-alkilezéssel történő előállításában. Kálium-hidroxid és fázistranszfer-katalizátor alkalmazása jó eredményeket ad 2,5-bisz(hidroxi-metil)-furán biszétereinek, ill. furfurol dihalogénvegyületekkel történő reakciójával kettős éterek szintézisében (30-180 W, 10 min, 40–93 %) [204]. Fázistranszfer-katalizátor önmagában, bázis nélkül is képes alkoholokból különböző halogénvegyületekkel az éterkötés kialakítására (BnMe<sub>3</sub>NCl, 560 W, 5–10 min, 18–96 %) [205].

Hasonló módszerek használhatók észterek előállítására is. Fázistranszfer-katalizátorok jelenlétében kapták a legjobb eredményeket, akár közvetlenül reagáltattak karbonsavakat és halogénvegyületeket (560, 5–10 min, 33–92 %) [206], akár karbonsavak káliumsóját használták (600 W, 30 s-5 min, 60–99 %) [207, 208].

Az utóbbi reakció úgy is kivitelezhető, hogy karbonsavakat KOH,  $K_2CO_3$  vagy KOtBu jelenlétében visznek reakcióba, amikor is a káliumsó *in situ* képződik [209]. Ilyen körülmények között még a tereftálsav is kitűnően reagál, amely pedig a hagyományos módszerrel nem ad kielégítő eredményt (1.67).



Sokkal rosszabb eredményeket kaptak azonban akkor, amikor halogénvegyület helyett tozilátot használtak [208]. Ugyancsak kevéssé hatékony az eljárás, ha nem fázistranszfer-katalizátor jelenlétében dolgoznak, hanem alumínium-oxidon adszorbeáltatott káliumsóval végzik a szintézist, kivéve kálium-acetát és hosszú szénláncú halogének reakcióját (600 W, 3 min, 90–99 %) [208, 210].

Aminok mikrohullámú gerjesztéssel történő N-alkilezési reakcióira ismert adatok szerint anilint vagy szubsztituált származékait alkoholokkal reagáltatják Raney-Ni jelenlétében [211]. Primer alkoholok adják a legjobb eredményeket (1.68), míg az anilin metanollal, ill. 2-propanollal csak 19 %, ill. 23 %-os hozammal ad *N*-metil-, ill. *N*-izopropil-anilint. Hasonlóképpen gyenge ereményt ad etil-indol-2-karboxilát N-alkilezése 2-fenil-etil-bromiddal (Bu<sub>4</sub>NF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 720 W, 5 min, 19 %) [202]. Primer és szekunder aminok Eschweiler-módszerrel gyors reakcióban, közepes hozamokkal metilezhetők (hangyasav, paraformaldehid vagy formaldehid vizes oldata, 80 W, 43–76 %) [211a].



Érdekes megfigyelést tettek 2-imidazol-1-il-borostyánkősav-észterek – imidazol dialkil-fumarátokra és -maleinátokra való addícióval történő – előállítása során (lásd 1.3.2.10) [212]. Nagyobb teljesítményű (200 W helyett 400 W) besugárzás eredményeként, a dietil- és dibutilészterek alkalmazása esetén, az addíciós termék helyett kvantitatíven a megfelelő 1-etil-, ill. 1-butilszármazék képződött.

Savamidok N-alkilezését benzoxazinok és benzotiazinok (alkil-bromidok és jodidok, NaOH, Bu<sub>4</sub>NCl, szilikagél, 400 W, 8–10 min, 72–90 %) [213], valamint szacharin esetén tanulmányozták. Utóbbi vegyületnél a legjobb hozamokat akkor érték el, amikor szilikagélt és fázistranszfer-katalizátort együtt alkalmaztak (alkil-kloridok és -bromidok, 750 W, 2–6 min, 71–97 %) [214]. A Gabriel-szintézis céljára *N*-alkil--ftálimideket K<sub>2</sub>O<sub>3</sub> és fázistranszfer-katalizátor jelenlétében gyors reakcióban készítettek (450 W, 4–10 min, 49–95 %) [215].

S- és P-alkilezés egy-egy példáját mutatjuk be az (1.69) [216], ill. az (1.70) reakcióegyenletben [217]. A korábban már említett (1.3.1.4. alfejezet), védőcsoportok kiépítését célzó S-alkilezéseket száraz körülmények között is nagy hatékonysággal sikerült végrehajtani (SiO<sub>2</sub>, ill. semleges vagy bázikus Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 700 W, 2–5 min, 75–100 %) [97].



COOEt, vinil



1.3.2.8. Acilezés

Lantanida-bromidok (LaBr<sub>3</sub>, NdBr<sub>3</sub>, SmBr<sub>3</sub>, DyBr<sub>3</sub>, ErBr<sub>3</sub>) tanulmányozásával megállapították, hogy igen gyenge Lewis-savas tulajdonságaik ellenére, mikrohullámú sugárzás hatására hatékonyan katalizálják alkil-benzil-éterek és alifás karbonsavak benzil-észterképződési reakcióját (560 W, 1,5–2 min, 61–84 %; katalizátor nélkül a benzil-butil-éter ecetsavval lejátszódó reakciójában 22 %-os hozamot értek el) [218].

Részletesen és átfogóan vizsgálták a közvetlen észteresítést, ill. az átészteresítési reakciókat is [208]. Alifás és aromás karbonsavak alkoholokkal történő észteresítésében a vizsgált különböző elektrofil katalizátorok közül (KSF montmorillonit, 13X-zeolit, TsOH) *p*-toluolszulfonsavval érték el a legjobb hozamokat (350 W, 3–10 min, 82–97 %). A metil-benzoát és 1-oktanol közötti, sav- vagy báziskatalizált átészteresítés legjobb eredményeit az (1.71) reakcióegyenletben tüntettük fel. A metil-2,4,6-trimetil-benzoát hasonló reakciójában TsOH-val és KOMe + Aliguattal érték el a legjobb hozamokat (98 %, ill. 89 %).

PhCOOMe +	$HO-C_8H_{17}n \xrightarrow{\mu W}_{(600 W)}$	Ph-CCOC <sub>8</sub> H <sub>17</sub> n	(1.71)
	Amberlyst 15, 1 min TsOH, 2 min	61 % 97 %	
	$K_2CO_3$ +Aliquat, 2,5 min	90 %	

177

Alifás és aromás karbonsavak és alifás primer és szekunder aminok változó hozammal alakíthatók karbonsavamidokká (650 W, 5–10 min, 20–99 %) [219].

Heterociklussal kondenzált kinonok intramolekuláris acilezés eredményeként történő szintézisében a tisztított K10 montmorillonitot találták a legaktívabbnak, és a diklórszubsztituált vegyülettel érték el a legjobb eredményt (1.72) [220]. Hasonló intramolekuláris acilezéssel állítottak elő antrakinont o-benzoil-benzoesavból, bentonit jelenlétében (600 W, 5 min, > 90 %) [47]. A hagyományos melegítéssel szemben a katalizátor – az aktivitás lényeges csökkenése nélkül – sokkal többször újra felhasználható (a reakciót tizenötször ismételték).





Szubsztituált piridinek előállításának egyik fontos módszere Hantzsch-szintézissel nyert 1,4-dihidropiridinek dehidrogénezése. MnO<sub>2</sub>-bentonit jelenlétében 4-arilszubsztituált vegyületekkel az eljárás mikrohullámú besugárzással megfelelő hozamokkal kivitelezhető (1.73) [221].



178
A reagenst korábban ilyen célra nem használták, és oldószer jelenlétében (hexán, benzol) hagyományos melegítéssel nem megy végbe a gyűrű dehidrogéneződése. Amennyiben 4-alkil-dihidropiridinek reakcióját hajtják végre hasonló körülmények között, a dehidrogénezés mellett bizonyos mértékig az alkilszubsztituens eliminációja is lejátszódik, azaz a folyamat nem szelektív [222]. Ha azonban HNO<sub>3</sub>-bentonit reagenst használnak, a metil-, etil- és propilszubsztituált vegyületek is szelektíven adják a megfelelő 4-szubsztituált piridineket [223]. Ugyanakkor a 4-izopropil- és 4-benzilszubsztituált vegyületből, bármelyik reagenst használják is, mindig szelektív a szubsztituas lehasadása [222, 223]. A MnO<sub>2</sub>-bentonit reagenst allil- és benzil-alkoholok oxidációjában is alkalmazták (1 min, 32–100 %) [224]. MnO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub>-ot pirrolidinek dehidrogénezésére használtak (850 W, 3–7 min, 58–96 %) [225].

A mikrohullámú sugárzást felhasználták tetralin és terpinén aromatizációjára is, CuO-NaY-zeolit jelenlétében (500 W, 8 min, 60 % naftalin, ill. 5 min, 70 % 4-izopropil-toluol) [140].

Epoxidok KSF montmorillonit jelenlétében jó hozammal oxidálhatók dimetil-szulfoxid hatására a megfelelő  $\alpha$ -hidroxi-ketonokká (1.74) [226].

R	KSF, Me <sub>2</sub> SO, µw 🝃	R	_	(1.74)
0		0	он	
	R	W/min	hozam %	
	Me	350/3	55	
	Hex	350/3	75	
	nC14H29	420/4	77	
	Ph	420/3	81	
	ciklohexén-oxid	420/3	90	
	β-pinén-oxid	420/2	72	

Naftolok vas(III)-klorid jelenlétében, mikrohullámú besugárzás hatására oxidatív kapcsolás eredményeként adják a megfelelő 1,1'-bisz--2-naftolokat (40 W, 20–140 s, 40–96 %) [227]. Az eljárás még akkor is hatékony, amikor elektronvonzó szubsztituensek vannak a gyűrűn, pedig oldatfázisban ilyen esetekben a kapcsolás nem megy végbe.

Egy napjainkban megjelent közleményben aromás aldehidek szintézisét írták le a megfelelő benzil-bromidok piridin-N-oxiddal történő oxidációjával (160–350 W, 40–120 s) [228]. Benzil-bromiddal és 4--szubsztituált származékaival (4-metil-, 4-metoxi-, 4-acetoxi-, 4-nitrobenzil-bromid) a hozamok megfelelőek (40–92 %), azonban cinnamilbromiddal csak 15 %-os hozamot értek el. Savas jellegű C–H kötések anionos oxidációját az (1.75) reakcióegyenlet szerint ditioacetálok előállítása céljából hajtották végre [229].



#### 1.3.2.10. Egyéb átalakulások

Az oldószerben végzett reakcióknál már tárgyalt (1.3.1.13. alfejezet) kinon és kumarin brómozási reakciót hasonló jó eredményekkel száraz körülmények között is végrehajtották [131]. A brómot és a szerves reaktánst külön-külön adszorbeáltatták alumínium-oxidon, majd keveréküket vetették alá mikrohullámú besugárzásnak (3–6 min, 80–96 %). Hasonló hozamok érhetők el akkor is, ha a reagenskeveréket szobahőmérsékleten 1–3 óráig állni hagyják.

KSF montmorilloniton adszorbeáltatott NaI segítségével benzil-alkoholok nagy szelektivitással, jó hozammal alakíthatók a megfelelő jódvegyületekké (640 W, 5 min, 85–90 %) [230]. Ilyen körülmények között telített alkoholok és fenolok nem reagálnak.

Különböző oligo- és poliszacharidokat (cellulóz, keményítő, maltodextrin,  $\beta$ -ciklodextrin) mikrohullámmal besugározva az **1.10** 1,6-anhidro- $\beta$ -D-glükopiranóz izolálható [231]. A megfelelő hőmérséklet eléréséhez viszonylag nagy mennyiségű (legalább 25 g) kiindulási anyagot kell használni. A hozamok ugyan nagyon alacsonyak (0,65–1,7 %), azonban kis mennyiségek (~1 g) előállítására a módszer kiválóan alkalmas, mert gyors, és olcsók a kiindulási anyagok.



1.10

Szerves halogénvegyületek lebontása környezetvédelmi szempontból fontos reakció. Metil-klorid, diklór-metán és klór-benzol bomlását tanulmányozták gázfázisban, vas-oxid–alumínium-oxid katalizátor jelenlétében, mikrohullámú besugárzás hatására [232]. Megállapították, hogy a folyamat gyökös mechanizmussal megy végbe. Az első lépés a szén–halogén kötés hasadása a katalizátor felületén, mely szénhidrogéngyök és stabil fém-halogenid képződésével jár. A szénhidrogéngyök – a katalizátor aktiválása során a rendszerbe került hidrogénnel reagálva – szénhidrogén-képződéssel stabilizálódhat, ill. víznyomok jelenléte miatt alkoholok és éterek képződését is megfigyelték. Tritil-klorid esetén szilárd fázisban végezték a reakciót oly módon, hogy a vegyület Ni-, Fe- vagy Co-porral készült keverékét héliumáramban sugározták be.

Nitrilek karbonsavvá történő közvetett hidrolízisét dikarbonsavakkal vagy kristályvizet tartalmazó szervetlen sókkal (NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O, CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O) hajthatjuk végre [233]. A mikrohullámú aktiválás és a hagyományos hőközlés ftálsavra vonatkozó összehasonlító adatait közöljük az (1.76) reakcióegyenletben. Mikrohullám jelenlétében az eredmények még magasabb hőmérsékleten is nagyon hasonlóak, míg a hagyományos melegítésnél a hozamok jelentős mértékben csökkennek.



1H-Perimidinszármazékok izocianátokra történő, karbonsavamidokat eredményező addíciójánál a mikrohullámú és hagyományos melegí(10–25 min, 75–80 %) [234]. Imidazol dialkil-fumarátokra és -maleinátokra való addíciójával 2-imidazol-1-il-borostyánkősav-észte-reket állítottak elő (1.77) [212]. Érdekes módon a metil-észterekkel az addíció nem játszódott le.



Ismeretes, hogy Schiff-bázisok és szilil-ketén-acetál elektrofil katalizátorok jelenlétében lejátszódó reakciójával β-amino-karbonsav-észtereket lehet előállítani, amelyek báziskatalizátor hatására β-laktámokat adnak. Az első lépést K10 montmorillonit jelenlétében, mikrohullámú gerjesztéssel meg is valósították (400 W, 5 min, 65 %), azonban a gyűrűzárási reakciót nem sikerült végrehajtani [235]. Ezzel szemben KF és kevés koronaéter jelenlétében végzett mikrohullámú besugárzással, közvetlenül egy lépésben kapták a gyűrűzárt terméket (1.78).



A Leuckart-reakció (karbonilvegyületek N-szubsztituált formamidokhoz vezető reduktív aminálása), amely hagyományos módon hosszú idejű, magas hőmérsékleten végzett melegítést igényel és gyenge hozamokat eredményez, mikrohullámú sugárzással nagyon jó eredményeket ad (formamid, ammónium-formiát, 60–200 W, 30 min, a legjobb hozamok 90 % fölött) [235]. Cianursav karbamidból mikrohullámú besugárzással történő szintézise sokkal gyorsabb és tisztább terméket ad a hagyományos eljárásnál (33 W, 60 s, 82 %) [50, 236]. Enyhe vákuum – az ammónia eltávolítása révén – elősegíti a magasabb hozam elérését.

#### 1.3.3. Komplexek és elemorganikus vegyületek előállítása és reakciói

A mikrohullámú sugárzás fémkomplexek szintézisében is hasznosítható [7, 9]. Diének Rh(I)- és Ir(I)-komplexeit alkoholos oldatban (metanol vagy 5:1 etanol–víz) a megfelelő dién és RhCl<sub>3</sub> vagy IrCl<sub>3</sub> közötti reakcióval állították elő (500 W, 1 min, 62–91 %) [237]. Hasonló módszerrel, esetleg eltérő oldószerek alkalmazásával különböző egyéb típusú komplexeket is készítettek (1.4. táblázat) [238]. A hagyományos eljáráshoz képest a reakcióidők látványosan csökkennek. A szintéziseket Parr-autoklávban végezték, egyes esetekben – a kialakuló nagy nyomások miatt – periodikus besugárzással (30 s után 15–20 min hűlési periódus).

Ru(II)-polipiridil komplexeket – amelyekhez hagyományos melegítéssel csak kerülő úton,  $[RuCl_2(CO)_2]_n$  felhasználásával lehetett hozzájutni – hasonló módon, ugyancsak jó hozamokkal szintetizáltak (650 W, 2×20 s, 60–94 %) [239]. Egy későbbi munkában egy speciális, vastag üvegből készült reakcióedény (módosított Fischer–Porteredény), valamint nyomásszabályozó alkalmazásával a periodikus besugárzás helyett egyszerűbb és eredményesebb módon oldották meg a szintéziseket [43]. A folyamatos besugárzás és a reakcióelegy közvetlen megfigyelése eredményeként az eljárás hatékonyságát tovább javították (1.5. táblázat).

Mások oldószerek forráspontján történő 20 perces melegítéssel állítottak elő hasonló [RuL<sub>3</sub>]X (X= (PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, (ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) polipiridil komplexeket (500 W, 57–95 %) [30]. Ugyanezt az eljárást használták egyéb Ru-, Rh- és Re-komplexek szintézisére is (metanol, etanol vagy etanol– víz, 10–30 min) [28]. Karbaplatina-boránokat nyomás alatt végzett reakcióban készítettek (etanol, 1 MPa, 30 min) [240], míg a glicerin kalciumkomplexét 180 °C feletti reakcióban szintetizálták [241].

21	
táblázu	
1.4.	

Komplexek előállítása mikrohullámú sugárzás jelenlétében (500-600 W) [238]

t (h) (hagyományos)	24 12 24-100 24-100 24-
Hozam (%)	71 70 98 47 37 70 49
 t (S)	40 45 45 16 2x30 2x30 2x30 3x20 6x25
Termék	[Cr(dpm) <sub>3</sub> ] [irCl(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] [irCl <sub>3</sub> (9S3)] [PtCl(tpy)]Cl <sub>2</sub> :3H <sub>2</sub> O [AuCl(tpy)]Cl <sub>2</sub> :3H <sub>2</sub> O [RuCl(CO)(bpy) <sub>2</sub> ]Cl [RuCl(CO)(bpy) <sub>2</sub> ]Cl [Ru(9S3) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> 9S3: 147-tritiacit/honon64
Oldószer	EtOH-H <sub>2</sub> O DMF MeOH H <sub>2</sub> O DMF MeOH -heptadionato:
Reakcióelegy	CrCl3-3H2O, karbamid, dipivaloi1-metán IrCl3-xH5O, PPh3 IrCl3-xH5O, 9S3 K2PtCl4, tpy HAuCl4, tpy RuCl3-xH2O, bpy RuCl3-xH2O, 9S3 dpm: 2,2,6,6-tetrametil-3,5

Intuit, opy: 2,2-bipiridil \* Közvetlenül nem állítható elő.

1.5. táblázat

Fém-fém kötésű vegyületek és komplexek előállítása mikrohullámú sugárzás jelenlétében (500 W) [43]

 $(\eta$ -Arén) $(\eta$ -ciklopentadienil)vas(II)-hexafluoro-foszfátokat aromás vegyületek (aromás szénhidrogének és halogenidek, aromás aminok és oxovegyületek, benzil-alkoholok) és ciklopentadién ferrocénnel történő ligandumcseréjével állítottak elő Al + AlCl<sub>3</sub> jelenlétében, 1,2,4-triklórbenzol oldószerben [242, 243]. Néhány perces reakciókkal változó hozamokat értek el. A komplexek elbontását is megvalósították. Ennek során [Fe $(\eta$ -*N*-fenil-karbazol) $(\eta$ -Cp)][PF<sub>6</sub>] és grafit keverékét sugározták be, és 96 %-os hozammal izoláltak *N*-fenil-karbazolt (850 W, 2 min). A reakciókat oly módon hajtották végre, hogy a reakcióedénybe egy peremezett főzőpohár nyúlt be, amelyet szilárd szén-dioxiddal töltöttek meg. Mivel a CO<sub>2</sub> nem abszorbeálja a mikrohullámú sugárzást, nem melegszik fel, és így hatékony hűtőként szolgálva megakadályozza a párolgási veszteségeket.

Tetraalkil- és tetraaril-germánok és GeCl<sub>4</sub> vagy GeBr<sub>4</sub> közötti, mikrohullámmal aktivált ligandumcserével, Lewis-sav katalízis mellett készítettek R<sub>n</sub>GeX<sub>4-n</sub> vegyületeket (AlCl<sub>3</sub>, ill. AlBr<sub>3</sub>, 210 vagy 300 W, 3-30 min) [244]. A reakciókörülmények alkalmas megválasztásával (a reagensek mólaránya, ill. a 3 perces besugárzási idő 1 perces szünetekkel történő ismétlése) az átalakulás szelektivitását befolyásolni lehetett (80-96 %-os hozamok, a legjobb szelektivitások 80 % felett). Aromás vegyületek Friedel–Crafts-germanilezését is elvégezték, igaz, alacsony hozamokkal (GeCl<sub>4</sub> + AlCl<sub>3</sub>, 300 W; benzol, 8x15 min, 25 %, toluol, 4x15 min, 25 %).

Ph<sub>3</sub>Bi és BiCl<sub>3</sub> közötti reakció során lejátszódó ligandumcserével PhBiCl<sub>2</sub>-ot készítettek (2-propanol, 6 min, 46 %), míg Hg(OAc)<sub>2</sub>-ot 2--(*o*-klór-fenil)-piridinnel vagy 2-klór-azo-benzollal etanolban reagáltatva a megfelelő higanyszármazékokat állították elő (30 min, 29 %, ill. 47 min, 30%) [111].

Elemorganikus vegyületeket széleskörűen használnak szintetikus szerves kémiai célra, és ismertek példák az ilyen szintéziseljárások mikrohullámú gerjesztéssel történő kivitelezésére is. 6,6-Dibróm-penicillinsav sztereoszelektív, gyökös mechanizmusú dehalogénezését tributil-ón segítségével, 2,2'-azo-bisz(2-metil-propionitril) (AIBN) jelenlétében hajtották végre (1.79) [64]. A megfelelő *transz*-6α-bróm-származék csak minimális mennyiségben képződött.



Hagyományos melegítéssel igen rosszul kivitelezhető a 2- és 4-vinil-piridin hidroszililezése MeSiCl<sub>2</sub>H-nal. Ugyanakkor mikrohullámú aktiválás mellett, CuCl és tetrametil-etilén-diamin jelenlétében, Parrbombában, rövid reakcióidővel, egyszerű feldolgozást követően nyerték a megfelelő addíciós termékeket (750 W, 6x30 s, 30 perces hűtési periódusokkal, 75, ill. 71 %) [116].

Sikeresen megoldható diolok és poliolok regioszelektív benzoilezése a megfelelő dibutil-ón-acetálokon keresztül (Bu<sub>2</sub>SnO, toluol, benzoil-klorid, trietil-amin, 9 min) [245, 246]. A szelektivitás bizonyos mértékig befolyásolható az oldószerrel és a sugárzás teljesítményével, azonban legtöbb esetben a termékek csak alacsony (többnyire 50 %-nál kisebb) hozammal izolálhatók. Hasonló módon, de jóval nagyobb szelektivitással és hozammal végezhető el 1,2- és 1,3-aminoalkoholok Nacilezése (100–815 W, 9x1 min, a legjobb szelektivitások 90 % fölött) [247].

Az egyes esetekben lassú Wittig-reakció jelentősen gyorsítható mikrohullámú sugárzással, száraz körülmények között végrehajtott reakcióval (1.80) [248, 249].

$$Ar - C \stackrel{O}{\vdash} + Ph_{3}P = CHCOR \xrightarrow{szilikagél, \mu w} ArCH = CHCOR (1.80)$$

82-96 %

Ar= Ph, 3- és 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2- és 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3- és 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3 és 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R= Ph, OEt

A szilil-Reformatszkij-reakció, ugyancsak száraz körülmények között kivitelezve, KF vagy CsF jelenlétében szelektív szintézisekre ad lehetőséget (1.81) [250, 251]. Trimetil-szilil-acetonitril hasonló addíciója katalitikus mennyiségű piperidinnel váltható ki, és a megfelelő 2szubsztituált 2-trimetil-szilil-oxi-propionitrilek izolálhatók (300 W, 40-50 min, 38-63 %) [252].

Ph-C+ Me3S	SiCH <sub>2</sub> R - HW PhCH-CH <sub>2</sub> R + F	PhÇH−CH <sub>2</sub> R +	PhCH=CHR
renzol H dosze	Me <sub>3</sub> SiO	ОН	(1.81)
R= CN, COOEt, P(O)(OEt) <sub>2</sub>	R= CN KF (440 W, 1,5 min) KF (440 W, 3 min) KF-K10 (270 W, 3 min)	100 - 100 - 100	70 % 90 % 50 %

### 1.4. SZERVETLEN VEGYÜLETEK SZINTÉZISE MIKROHULLÁMÚ AKTIVÁLÁSSAL

Zeolitok és egyéb alumínium-szilikátok és alumínium-foszfátok szintézisében - ahol igen hosszú, esetenként akár több napos reakciójdők is szükségesek a megfelelő szerkezetű kristályos fázisok kialakulásához - kitűnően hasznosítható a mikrohullámú technika [253, 254]. Zeolit A [255, 256], zeolit Y és ZSM-5 [257], alumínium-foszfátok (MgAPO-5 [258], CoAPO-5 és -44 [259], MnAPO-5 és -44 [260] AlPO4-5 [261]), óntartalmú mordenit, zeolit A, X és Y [262], valamint hidroxi-szodalit [256] mikrohullámmal aktivált szintézisét írták le. Zeolit Y-t például 120 °C-on, 30 másodpercig, ill. 100 °C-on 10 percig végzett kezeléssel állítottak elő, szemben a hagyományos eljárás 10-50 órás reakcióidejével [257]. Zeolitok mikrohullám hatására történő dehidratálását is tanulmányozták [263, 264]. Különböző zeolitokat vizsgálva úgy találták, hogy a hidrogénformák rosszul, a Na- és K-formák viszont jól csatolódnak a mikrohullámú sugárzással [265]. Így például 3,9 g száraz NaX vagy nedves NaY 700 W teljesítménnyyel történő besugárzással 6 perc alatt megolvasztható.

Új, mezopórusos alumínium-szilikátok egyikét, hexagonális szerkezetű MCM-41-et állítottak elő az öregített prekurzor gél szabályozott hőmérsékletű, mikrohullámú készülékben történő kezelésével (160 °C 1 min, majd 150 °C 80 min) [266]. A szintézis hagyományos módszerrel 100 °C-on néhány napot, szobahőmérsékleten pedig még hosszabb időt igényel. A mikrohullámú kezelést egyéb hidrotermális szintéziseknél [267], például elektrokerámiák (BaTiO<sub>3</sub>, SrTiO<sub>3</sub>, PbTiO<sub>3</sub>, BaZrO<sub>3</sub>) [268], kettősrétegű anioncserélők [269], BiFeO<sub>3</sub> és CsAl<sub>2</sub>PO<sub>6</sub> [270] és foszfátok [271] előállítására is sikeresen alkalmazták.

A természetes szkorodittal azonos összetételű vas(III)-arzenátot(V) (FeAsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) sikerült előállítani mikrohullámmal gerjesztett hidrotermális szintézissel (CEM-készülék, 130 °C, 600 kPa, pH= 0,9–1,1, 10-60 min) [272]. Az eljárás jelentőségét az adja, hogy segítségével bányászati szennyvizekből az arzén kvantitatívan eltávolítható.

Kitűnő eredményeket értek el egyéb szervetlen vegyületek elemekből, ill. oxidokból történő előállítása során. Mivel a félvezetők és ionvezetők jól csatolódnak a mikrohullámú sugárzással, besugárzás hatására gyorsan melegszenek. A hőmérséklet emelkedése a vezetőképesség növekedését és még hatékonyabb csatolódást eredményez, s ennek következtében a besugárzott anyag megolvad.

Ezt a lehetőséget aknázzák ki például fémkalkogenidek készítésére oly módon, hogy a tiszta elemek sztöchiometrikus arányú keverékét leforrasztott üvegampullában besugározva az olvadékból kristályosodva nyerik a termékeket [273-276]. Fémporok és a megfelelő gázok (halogének, oxigén, nitrogén, ammónia) reakciójával halogenidek, oxikloridok, nitridek szintézisét oldották meg [277]. Többkomponensű oxidok előállítása során [278, 279] az oxidok keverékét a fenti módon megolvasztják és megolvadás után a besugárzást azonnal megszüntetik ("melt and quench" eljárás) [278]. Egyebek mellett CuFe2O4, BaWO4 és KVO3 szintézisét valósították meg (500 W, 7-30 min, kvantitatív). Fémnitrideket lítium-nitrid és Ti-, Zr- vagy Hf-klorid reakciójával készítettek [280]. A mikrohullámú aktiválást szupravezető kerámiaoxidok, pl. YBa<sub>2</sub>Cu<sub>3</sub>O<sub>7-x</sub> [281-283], illetve hagyományos és új összetételű üvegek előállításánál is alkalmazták. Az utóbbi esetben a mikrohullám alkalmazásának fő előnye, hogy a rövid reakcióidő miatt nem lépnek fel anyagveszteségek, így oxigénvesztés sem, ami pedig hagyományos körülmények között azzal jár, hogy az üveg fémrészecskéket tartalmazhat [284]. Oxidok fókuszált mikrohullámmal történő kezelésével érdekes átalakulásokat váltottak ki (Cu2O-ból Cu, V2O3-ból V6O13 és V2O5, anatázból rutil képződése) [285].

Az  $\alpha$ -VO(PO<sub>4</sub>)·2H<sub>2</sub>O réteges szerkezetű keverékoxiddal mikrohullámú sugárzás jelenlétében piridin, 4-metil- és 4-fenil-piridin interkalációját hajtották végre [286]. Teljes interkaláció 0,85 ekvivalens piridinmolekula beépülését jelenti. A hagyományos melegítéssel szemben a folyamat nagyságrendekkel gyorsabban és sokkal nagyobb hatékonysággal megy végbe (0,35–0,61-gyel szemben 0,84–0,86 ekvivalens piridin beépülése).

Különleges példaként említjük alkálifém-fulleridek szintézisét, melynek során a komponenseket argonatmoszférában, a mikrohullám hatására képződő argonplazmával olvasztják meg [287, 288]. 30 másodperces besugárzás eredményeként először keverék képződik (pl.  $K_xC_{60}$ , ahol x főleg 4 és 5), amit  $C_{60}$ -nal elegyítve és újabb 10 másodpercig besugározva alakítanak tovább  $K_3C_{60}$ -ná.

### 1.5. A MIKROHULLÁMÚ SUGÁRZÁS EGYÉB KÉMIAI ALKALMAZÁSAI

Kezdeti eredmények ismertek a mikrohullám ipari jelentőségű heterogén katalitikus folyamatokban történő alkalmazására [9, 289–293].

Metán oxidatív kapcsolását vizsgálták megfelelő katalizátorok (SrCe<sub>0.95</sub>Y<sub>0.05</sub>O<sub>3</sub>, BaCe<sub>0.93</sub>Y<sub>0.07</sub>O<sub>3</sub>) jelenlétében [293]. A termékeloszlás eltér a termikus körülmények között megfigyelttől, ugyanakkor az aktivitások közel azonosak annak ellenére, hogy a mikrohullámú aktiválás esetén a reakciótér hőmérséklete alacsonyabb. Feltűnő, hogy mikrohullám jelenlétében acetilén is képződik. A szerzők utalnak arra, hogy egyes katalizátorok esetén mikrohullám jelenlétében lokalizált kisülések történhetnek, és ennek tulajdonítják az acetilén megjelenését a termékek között. Metán átalakulását más körülmények között is vizsgálták [289]. Ferromágneses fémet tartalmazó katalizátort igen rövid ideig tartó mikrohullámimpulzusokkal besugározva (3 kW, néhány ms) a katalizátor felülete igen magas hőmérsékletet érhet el (> 1400 °C). A metán közvetlenül nem, csak a katalizátorfelülettel érintkezve melegszik fel és reagál. A nyomás és az áramlási sebesség megfelelő változtatásával befolyásolható a szelektivitás (főtermékek etán, etilén és acetilén). A benzol Ni-Al2O3- és Ni-SiO2-katalizátoron végbemenő, mikrohullámmal aktivál krakkolása magas (> 90 %) szelektivitással vezet acetilénhez [292].

Fotoszintézist utánzó reakciót hajtottak végre hordozott nikkelkatalizátor jelenlétében [290]. Metán, etán, metanol,  $C_3$  és  $C_4$  alkoholok és aceton képződését figyelték meg. Maximális hozamot 2,2 kW teljesítményű sugárzásnál 30 s alatt értek el.

Titán-szilikalit-katalizátor (TS-1) jelenlétében tanulmányozták a *n*hexán hidrogén-peroxiddal lejátszódó oxidációját (metanol, 2,5 kW, 100 °C) [294]. Az összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint a mikrohullámú aktiválás esetén az oxidáció sokkal gyorsabb, és a termékek (2- és 3-hexanol, 2- és 3-hexanon) magasabb hozammal képződnek, mint hagyományos melegítésnél. Ugyanakkor az oxigénbeépülés hatékonysága kisebb, ugyanis a hidrogén-peroxid nagyobb hányada bomlik el mikrohullám jelenlétében.

Érdekes megfigyelést közöltek mikrohullámmal előkezelt 10 % Pd-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-katalizátor hidrogénező aktivitásáról [295]. Ha a katalizátor prekurzort a hagyományos kalcinálás (450 °C, 5 h) helyett 5 percig mikrohullámmal sugározták be, felülete és diszperzitása csökkent, benzol hidrogénezésében mért fajlagos aktivitása azonban egy nagyságrenddel emelkedett.

A mikrohullám alkalmazásának egyik legrégebbi területe biológiai (élelmiszerek, növényi és állati szövetek, vér) és geológiai minták (talaj, kőzet, üledék) olyan – nedves vagy száraz, többnyire savas körülmények között végzett – lebontása (hamvasztása), amelynek célja, hogy a mintát analízisre alkalmas állapotba hozzák [16, 296]. A teljesség igénye nélkül, pusztán illusztrációként utalunk néhány fontosnak ítélt irodalmi példára [297–306]. Különösen előnyös az áramló rendszerben történő gyors on-line mintaelőkészítés [306–308]. Mintaelőkészítéshez sorolhatjuk szerves és szervetlen anyagok mikrohullámmal történő szárítását [309, 310], ill. az extrakciót is [16, 311].

A mikrohullámú kémiának jelentős alkalmazási lehetőségei vannak a biológiai kutatásban és az orvostudományban is [312]. Az eddig ismert példák legtöbbje biológiai eredetű minták olyan reakcióit írja le, melyek segítségével könnyű, gyors analízislehetőséget biztosíthatnak. Peptidek és proteinek [313–317], epesavészterek [318], valamint benzodiazepinek [124] gyors hidrolízisét valósították meg mikrohullámú aktiválással. Peptidek mikrohullánmal aktivált savas hidrolízise során például jobb hozammal nyerték az egyes aminosavakat, és csak minimális racemizációt tapasztaltak (6 N HCl, 450 W, 30 min) [317]. Hasonlóan az ananalízis szempontjából (GC-MS módszer) jelentős zsíralkoholok és diacil-gliceridek észteresítése [319–323] és szililezése [321, 322], lipidek átészteresítése [324]. Amfetamin és származékai perfluoracilezése [325], ill. acetaminofén metabolitok gyors savas hidrolízise [326] a vizeletben történő kimutatás szempontjából bír jelentőséggel. Utóbbi esetben például a hagyományos körülmények közötti 20 perces reakcióval szemben a minta 2 perces, 120 W-os kezeléssel elkészíthető. Nukleozid antibiotikumok szerkezetmeghatározásában mikrohullámú sugárzás jelenlétében végzett metanolízist alkalmaztak [326a]. Növényvédő szer maradványok kimutatására [327], ill. aldehidek vízben történő, oximképzésen alapuló meghatározására is ismertek példák [328].

Egy hidrofil (etilén–vinil-alkohol), implantálható polimer mátrixba bevitt rákgyógyszer (5-fluoracil) *in vitro* körülmények közötti vizsgálatával megállapították, hogy mikrohullámú besugárzással megnövekedett mértékű kontrollált gyógyszerkibocsátás érhető el [329].

Ugyancsak ide sorolhatjuk az L-prolin racemizációjának vizsgálatát. Korábban úgy találták ugyanis, hogy a csecsemőtápszerben lévő L--prolin és hidroxi-prolinok mikrohullámmal történő melegítés folyamán kismértékben racemizációt szenvednek, a képződött D-prolin viszont idegméreg. Körültekintő vizsgálatokkal azonban megállapították [48, 330], hogy vizes közegben a racemizáció jelentősebb mértékben (0,8–1 %) csak zárt edényben, nyomás alatt (400–500 kPa) játszódik le. Hagyományos melegítéssel ilyen mértékű racemizáció eléréséhez 24 h szükséges.

A mikrohullámú gerjesztésnek igen nagy jelentősége van rövid életű radioaktív izotópokkal jelzett diagnosztikai célú vegyületek szintézisében. <sup>11</sup>C- [109, 331], <sup>18</sup>F- [110, 120, 332–334] és <sup>131</sup>I-izotóppal [120] jelzett vegyületek igen rövid idejű szintézisét közölték.

A mikrohullám alkalmazásának legtöbb példáját – a szintetikus szerves kémiában történő felhasználás mellett – a polimerkémiában találjuk [7, 9, 49]. Nem véletlen, hogy az első kémiai alkalmazásnak tekinthető, korábban már idézett példa is polimerizációval kapcsolatos [1]. Az előzőekhez hasonlóan itt sem lehet célunk a tématerület átfogó és kimerítő elemzése, mindössze keresztmetszetet kívánunk adni a fontos, jellemző alkalmazási lehetőségekről.

A mikrohullámú sugárzásnak a polimerizáció folyamatára gyakorolt hatásán kívül [335–342] főleg polimerfeldolgozásra [343, 344], elsősorban is a térhálósításra vonatkozóan végeztek sok vizsgálatot [345-351], különös tekintettel a kompozitanyagokra (szén [347, 352], ill. üvegszál [348, 353–355]). A mikrohullámmal történő besugárzással nyert termék a legtöbb esetben jobb mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik [347–349, 356–358]. Térhálósítási folyamatok nagyobb sebességgel mennek végbe, ami sokkal rövidebb idejű, tehát gazdaságosabb technológiát tesz lehetővé [350, 359–361].

Technológiai vonatkozásúak a mikrohullám kerámiafeldolgozásban történő alkalmazásai is [362–367]. A cél itt is az, hogy újabb technológiai és ipari alkalmazásokat lehetővé tevő termékeket (jobb mechanikai tulajdonságok, nagyobb keménység, finomabb mikroszerkezet) energiatakarékos módon készítsünk.

Egyéb felhasználási lehetőségek közül megemlítjük a szén kénmentesítésében [368], különböző faanyagok foszlatásban [369] és a környezetvédelemben [9, 16] történő alkalmazásokat (például radioaktív hulladékok vitrifikálása [370, 371]).

Néhány érdekes megfigyelést tettek különböző anyagok és ionok mikrohullám hatására történő diffúziójával kapcsolatosan. Kobaltionok diffúziója Pyrex üvegben jelentősen megnövekszik mikrohullámú sugárzás hatására (a behatolás mélysége 1035 °C-on, 10,5 perc alatt 200 µm, míg hagyományos melegítéssel 925 °C-on, 60 perc alatt csak 40 µm) [372]. Az etilén-oxid PVC-ben ugyancsak nagyobb sebességgel diffundál, amit a hidrogénkötések mikrohullám hatására történő felszakadásával értelmeznek [373].

Egy közleményben komplexképzési és sav-bázis reakciókon, mint példákon keresztül mutatták be, hogy a mikrohullámú aktiválás megbízható módszer termodinamikai paraméterek gyors meghatározásában [374]. Előnye, hogy vízen kívül egyéb poláros oldószerek esetén is jól alkalmazható, a válaszidő rövid és széles hőmérséklethatárok között, különböző sebességgel történő gyors felfűtést tesz lehetővé.

Befejezésül az 1,1'-dimetil-4,4'-dipiridínium diklorid (metil-viologén) különleges alkalmazási lehetőségét említjük. A vegyület igen erős elektronakceptor, ill. ebben a formájában a felvett elektront könnyen átadja protonok redukciójára. Távlatokban a folyamat jelentőséggel bír a víz napenergiával végzett fotolízise révén hidrogén előállításában. Az elektronfelvétel cellulózon adszorbeálva, alkáli-hidroxidok jelenlétében, mikrohullám hatására nagyon könnyen lejátszódik, ráadásul a képződött gyökion oxigénnel történő oxidácója így jelentősen gátolt is [375].

ection/deial voortleestedukra-märzhullän-kess

#### IRODALOM

- VANDERHOFF, J.W.: US szabadalom 3,432,413 (1969); Chem. Abstr. 70, 97422v 1.
- GEDYE, R.-SMITH, F.-WESTAWAY, K.-ALI, H.-BALDISERA, L.-LABERGE, 2. L.-ROUSSEL, J.: Tetrahedon Lett. 27, 279 (1986).
- GIGUERE, R.J.-BRAY, T.L.-DUNCAN, S.M.-MAJETICH, G.: Tetrahedon Lett. 3.
- GIGUERE, R.J.: Organic Synthesis: Theory and Applications, Vol. 1 (Hudlicky, T., 4. szerk.), JAI Press, Greenwich, CT 1989, 103. old.
- GIGUERE, R.J.: Materials Research Society Proceeedings, Vol. 269, Microwave Processing of Materials III (Beatty, R.L., Sutton, W.H., Iskander, M.F., szerk.), 5. Materials Research Society, Pittsburgh 1992, 387. old.
- GEDYE, R.-SMITH, F.-WESTAWAY, K.: J. Microwave Power Electromagn. 6. Energy 26, 3 (1991).
- MINGOS, D.M.P.-BAGHURST, D.R.: Chem. Soc. Rev. 20, 1 (1991). 7.
- MINGOS, D.M.P.: Chem. Ind. (London) 1994, 596. 8.
- ABRAMOVITCH, R.A.: Org. Prep. Proced. Int. 23, 683 (1991).
- 9.
- BRAM, G.-LOUPY, A.-VILLEMIN, D.: Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis (Smith, K., szerk.), Ellis Horwood, PTR Prentice Hall, New York 1992, 10. 12. fejezet.
- LOUPY, A.-BRAM, G.-SANSOULET, J.: New. J. Chem. 16, 233 (1992). 11.
- LOUPY, A.: Spectra Anal. 22, 33 (1993). 12.
- TOMA, Š.: Chem. Listy 87, 627 (1993). 13.
- WHITTAKER, A.G.-MINGOS, D.M.P.: J. Microwave Power Electromagn. Energy 14. 29, 195 (1994).
- CADDICK, S.: Tetrahedon 51, 10403 (1995). 15.
- ZLOTORZYNSKI, A.: Crit. Rev. Anal. Chem. 25, 43 (1995). 16.
- STRAUSS, C.R.-TRAINOR, R.W.: Aust. J. Chem. 48, 1665 (1995). 17.
- ANDREWS, J.—ATKINSON, G.F.: J. Chem. Educ. 61, 177 (1984).
- BARI, S.S.—BOSE, A.K.—CHAUDHARY, A.G.—MANHAS, M.S.—RAJU, V.S.— 18.
- 19. ROBB, E.W.: J. Chem. Educ. 69, 938 (1992).
- ELDER, J.W.: J. Chem. Educ. 71, A142 (1994). 20.
- HAMON, B.V.: Austr. J. Phys. 6, 304 (1953). 21.
- VON HIPPEL, A.R.: Dielectric Materials and Applications, MIT Press, 1954.
- 22.

- MCGILL, S.L.—WALKIEWICZ, J.W.: J. Microwave Power Electromag. Energy, Symp. Summ. 1987, 175.
- 24. GEDYE, R.N.-SMITH, F.E.-WESTAWAY, K.C.: Can. J. Chem. 66, 17 (1988).
- 25. Merck Spektrum, 1/96, 38. old.
- NUSINOVICH, G.S.—ANTONSEN, T.M., JR.—BRATMAN, V.L.—GINZBURG, N.S.: Application of High-Power Microwaves (GAPONOV-GREKHOV, A.V., GRANATSTEIN, V.L., szerk.), Artech House, Boston, London 1994, 2. fejezet, 25. old.
- 27. LINDERS, J.T.M.—KOKJE, J.P.—OVERHAND, M.—LIE, T.S.—MAAT, L.: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 107, 449 (1988).
- 28. BAGHURST, D.R.-MINGOS, D.M.P.: J. Organomet. Chem. 384, C57 (1990).
- 29. PAGNOTTA, M.-NOLAN, A.-KIM, L.: J. Chem. Educ. 69, 599 (1992).
- MATSUMURA-INOUE, T.—TANABE, M.—MINAMI, T.—OHASHI, T.: Chem. Lett. 1994, 2443.
- 31. POUGNET, M.A.B.: Rev. Sci. Instrum. 64, 529 (1993).
- CHEMAT, F.—POUX, M.—DIMARTINO, J.L.—BERLAN, J.: J. Microwave Power Electromagn. Energy 31, 19 (1996).
- 33. PUCIOVÁ, M.-TOMA, Š.: Collect. Czech. Chem. Commun. 57, 2407 (1992).
- ZHANG, Y.-W.—SHEN, Z.-X.—PAN, B.—LU, X.-H.—CHEN, M.-H.: Synth. Commun. 25, 857 (1995).
- 35. CLARKE, D.S.-WOOD, R.: Synth. Commun. 26, 1335 (1996).
- 36. PETERSON, C.: New Scientist 123(9), 44 (1989).
- 37. CABLEWSKI, T.-FAUX, A.F.-STRAUSS, C.R.: J. Org. Chem. 59, 3408 (1994).
- CHEN, S.-T.—CHIOU, S.-H.—WANG, K.-T.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 807.
- RANER, K.D.—STRAUSS, C.R.—VYSKOC, F.—MOKBEL, L.: J. Org. Chem. 58, 950 (1993).
- CONSTABLE, D.—RANER, K.—SOMLO, P.—STRAUSS, C.: J. Microwave Power Electromagn. Energy 27, 195 (1992).
- 41. RANER, K.D.-STRAUSS, C.R.: J. Org. Chem. 57, 6231 (1992).
- 42. RANER, K.D.-STRAUSS, C.R.-TRAINOR, R.W.: J. Org. Chem. 60, 2456 (1995).
- 43. BAGHURST, D.R.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem Soc., Dalton Trans. 1992, 1151.
- 44. PLAZL, I.-LESKOVŠEK, S.-KOLOINI, T.: Chem. Eng. J. 59, 253 (1995).
- 45. MAJETICH, G.-HICKS, R.: Radiat. Phys. Chem. 45, 567 (1995).
- ÁGOD, S.—GYÖKÉR, I.—BENE, G.—PUSKÁS, A.—VÁRI, J.—PINTÉR, A.— TAKÁCS, S.: Hung. Teljes 47,613 (1987); Chem. Abstr. 111, 193766w (1989).
- 47. BRAM, G.—LOUPY, A.—MAJDOUB, M.—PETIT, A.: Chem. Ind. (London) 1991, 396.
- WESTAWAY, K.C.—GEDYE, R.N.: J. Microwave Power Electromag. Energy 30, 219 (1995).
- 49. JACOB, J.-CHIA, L.H.L.-BOEY, F.Y.C.: J. Mat. Sci. 30, 5321 (1995).
- 50. BERLAN, J.: Radiat. Phys. Chem. 45, 581 (1995).
- 51. STUERGA, D.-GAILLARD, P.: Tetrahedron 52, 5505 (1996).

- 52. STUERGA, D.A.C.-GAILLARD, P.: J. Microwave Power Electromagn. Energy 31, 87 (1996).
- SUN, W.-C.-GUY, P.M.-JAHNGEN, J.H.-ROSSOMANDO, E.F.-JAHNGEN, 53. E.G.E.: J. Org. Chem. 53, 4414 (1988).
- JAHNGEN, E.G.E.-LENTZ, R.R.-PESHECK, P.S.-SACKETT, P.H.: J. Org. Chem. 54. 55, 3406 (1990).
- 55. BUFFLER, C.R.-LINDSTROM, T.: Microwave World 9, 10 (1988).
- BAGHURST, D.R.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 674. 56.
- 57. POLLINGTON, S.D.-BOND, G.-MOYES, R.B.-WHAN, D.A.-CANDLIN, J.P.-JENNINGS, J.R.: J. Org. Chem. 56, 1313 (1991).
- 58. LAURENT, R.-LAPORTERIE, A.-DUBAC, J.-BERLAN, J.-LEFEUVRE, S.-AUDHUY, M.: J. Org. Chem. 57, 7099 (1992).
- 59. GEDYE, R.N.-RANK, W.-WESTAWAY, K.C.: Can. J. Chem. 69, 706 (1991).
- ROUSSY, G.-THIÉBAUT, J.-M.-ANZARMOU, M.-RICHARD, C.-MARTIN, R.: 60. J. Microwave Power Electromagn. Energy, Symp. Summ. 1987, 169.
- BEN ALLOUM, A .--- LABIAD, B .--- VILLEMIN, D.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 61. 1989, 386.
- FORFAR, I.—CABILDO, P.—CLARAMUNT, R.M.—ELGUERO, J.: Chem. Lett. 1994, 62. 2079.
- Bose, A.K.—Manhas, M.S.—Ghosh, M.—Raju, V.S.—Tabei, K.— 63. URBANCZYK-LIPKOWSKA, Z.: Heterocycles 30, 741 (1990).
- Bose, A.K.—Manhas, M.S.—Ghosh, M.—Shah, M.—Raju, V.S.—Bari, 64. S.S.—NEWAZ, S.N.—BANIK, B.K.—CHAUDHARY, A.G.—BARAKAT, K.J.: J. Org. Chem. 56, 6968 (1991).
- BANIK, B.K.-MANHAS, M.S.-KALUZA, Z.-BARAKAT, K.J.-BOSE, A.K.: 65. Tetrahedon Lett. 33, 3603 (1992).
- BANIK, B.K.-MANHAS, M.S.-NEWAZ, S.N.-BOSE, A.K.: Bioorg. Med. Chem. 66. Lett. 3, 2363 (1993).
- BOSE, A.K.-MANHAS, M.S.-BANIK, B.K.-ROBB, E.W.: Res. Chem. Intermed. 67. 20, 1 (1994).
- ZHU, R.-HONG, P.-DAI, S.: Synth. Commun. 24, 2417 (1994). 68.
- BERLAN, J.-GIBOREAU, P.-LEFEUVRE, S.-MARCHAND, C.: Tetrahedon Lett. 69. 32, 2363 (1991).
- BERSON, J.A .- HAMLET, Z .- MUELLER, W.A .: J. Am. Chem. Soc. 84, 297 70. (1962).
- LEI, B.-FALLIS, A.G.: J. Am. Chem. Soc. 112, 4609 (1990). 71.
- LEI, B.-FALLIS, A.G.: J. Org. Chem. 58, 2186 (1993). 72.
- LU, Y.-F.-FALLIS, A.G.: Tetrahedron Lett. 34, 3367 (1993). 73.
- 74. TAKATORI, K.-HASEGAWA, K.-NARAI, S.-KAJIWARA, M.: Heterocycles 42, 525 (1996).
- KHAJAVI, M.S.-NIKPOUR, F.-HAJIHADI, M.: J. Chem. Res. (S) 1996, 96. 75.
- Bose, A.K.-JAYARAMAN, M.-OKAWA, A.-BARI, S.S.-ROBB, E.W.-76. MANHAS, M.S.: Tetrahedon Lett. 37, 6989 (1996).

- 77. PUCIOVÁ, M.—ERTL, P.—Тома, Š.: Collect. Czech. Chem. Commun. 59, 175 (1994).
  - 78. ABRAMOVITCH, R.A.-BULMAN, A.: Synlett 1992, 795.
- 79. STAMBOULI, A.—CHASTRETTE, M.—SOUFIAOUI, M.: Tetrahedon Lett. 32, 1723 (1991).
  - 80. BOSE, A.K.-BANIK, B.K.-MANHAS, M.S.: Tetrahedon Lett. 36, 213 (1995).
  - RAMA RAO, A.V.—GURJAR, M.K.—KAIWAR, V.: Tetrahedron: Asymmetry 3, 859 (1992).
  - ALAJARÍN, R.--VAQUERO, J.J.-GARCÍA NAVÍO, J.L.-ALVAREZ-BUILLA, J.: Synlett 1992, 297.
- 83. KHADILKAR, B.M.—GAIKAR, V.G.—CHITNAVIS, A.A.: Tetrahedron Lett. 36, 8083 (1995).
  - ALAJARIN, R.—JORDÁN, P.—VAQUERO, J.J.—ALVAREZ-BUILLA, J.: Synthesis 1995, 389.
- 85. BOUREL, L.-TARTAR, A.-MELNYK, P.: Tetrahedron Lett. 37, 4145 (1996).
- 86. KIDWAI, M.-KUMAR, P.: J. Chem. Res. (S) 1996, 254.
- BOUGRIN, K.—BENNANI, A.K.—TÉTOUANI, S.F.—SOUFIAOUI, M.: Tetrahedon Lett. 35, 8373 (1994).
- REDDY, A.C.S.—RAO, P.S.—VENKATARATMAN, J.: Tetrahedon Lett. 37, 2845 (1996).
- VEGA, J.A.—CUETO, S.—RAMOS, A.—VAQUERO, J.J.—GARCÍA-NAVIO, J.L.— ALVAREZ-BUILLA, J.: Tetrahedon Lett. 37, 6413 (1996).
- KIM, J.-K.—KWON, P.-S.—KWON, T.-W.—CHUNG, S.-K.—LEE, J.-W.: Synth. Commun. 26, 535 (1996).
  - 91. MOGHADDAM, F.M.-SHARIFI, A.: Synth. Commun. 25, 2457 (1995).
- Envirocats Supported Reagents: Product Information, Contract Chemicals (Anglia), 1993.
- 93. BEREGSZÁSZI, T.-MOLNÁR, Á.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, közlés alatt.
  - 94. FURLÁN, R.L.E.—MATA, E.G.—MASCARETTI, O.A.: Tetrahedron Lett. 37, 5229 (1996).
- Woudenberg, R.H.—Oosterhoff, B.E.—Lie, T.S.—Maat, L.: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 111, 119 (1992).
- 96. BOSE, A.K.—BANIK, B.K.—BARAKAT, K.J.—MANHAS, M.S.: Synlett 1993, 575.
- 97. KUMAR, P.-GUPTA, K.C.: Chem. Lett. 1996, 635.
  - 98. HUBER, R.S.-JONES, G.B.: J. Org. Chem. 57, 5778 (1992).
- 99. Jones, G.B.—Huber, R.S.—Chau, S.: Tetrahedron 49, 369 (1993).
  - 100. SRIKRISHNA, A .- NAGARAJU, S.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1992, 311.
- 101. SRIKRISHNA, A.-NAGARAJU, S.-KONDAIAH, P.: Tetrahedron 51, 1809 (1995).
  - 102. MOGHADDAM, F.M.-SHARIFI, A.-SAIDI, M.R.: J. Chem. Res. (S) 1996, 338.
- PAGNOTTA, M.—POOLEY, C.L.F.—GURLAND, B.—CHOI, M.: J. Phys. Org. Chem. 6, 407 (1993).
- 104. CHEN, S.T.-WU, S.H.-WANG, K.T.: Int. J. Pept. Protein Res. 33, 73 (1989).

- 105. TAKANO, S.-KIJIMA, A.-SUGIHARA, T.-SATOH, S.-OGASAWARA, K.: Chem. Lett. 1989, 87.
- 106. RAULT, S.-GILLARD, A.-C.-FOLOPPE, M.-P.-ROBBA, M.: Tetrahedon Lett. 36, 6673 (1995).
- 107. BAPTISTELLA, L.H.B.-NETO, A.Z.-ONAGA, H.-GODOI, E.A.M.: Tetrahedon Lett. 34, 8407 (1993).
- 107a. MOGHADDAM, F.M.-GHAFFARZADEH, M.: Tetrahedron Lett. 37, 1855 (1996).
- WANG, J.-X.-ZHANG, M.-XING, Z.-HU, Y.: Synth. Commun. 26, 301 (1996). 108.
- 109. ELSINGA, P.H.-VAN WAARDE, A.-VISSER, G.M.-VAALBURG, W.: Nucl. Med. Biol. 21, 211 (1994).
- ZIJLSTRA, S.—DE GROOT, T.J.—KOK, L.P.—VISSER, G.M.—VAALBURG, W.: J. 110. Org. Chem. 58, 1643 (1993).
- ALI, M.—BOND, S.P.—MBOGO, S.A.—MCWHINNIE, W.R.—WATTS, P.M.: J. 111. Organomet. Chem. 371, 11 (1989).
- 112. DAYAL, B.-RAPOLE, K.R.-PATEL, C.-PRAMANIK, B.N.-SHEFER, S.-TINT, G.S.-SALEN, G.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1301 (1995).
- 113. DAYAL, B.-RAPOLE, K.R.-SALEN, G.-SHEFER, S.-TINT, G.S.-WILSON, S.R.: Synlett 1995, 861.
- 114. YU, H.-M.-CHEN, S.-T.-WANG, K.-T.: J. Org. Chem. 57, 4781 (1992).
- CHEN, S.-T.-CHIOU, S.-H.-WANG, K.-T.: J. Chin. Chem. Soc. 38, 85 (1991). 115.
- 116. ABRAMOVITCH, R.A.-ABRAMOVITCH, D.A.-IYANAR, K.-TAMARESELVY, K.: Tetrahedon Lett. 32, 5251 (1991).
- 117. STUERGA, D.-GONON, K.-LALLEMANT, M.: Tetrahedron 49, 6229 (1993).
- YUAN, Y.-GAO, D.-JIANG, Y.: Synth. Commun. 22, 2117 (1992). 118.
- 119. PANG, J.-XI, Z.-CAO, G.-Yuan, Y.: Synth. Commun. 26, 3425 (1996).
- 120. HWANG, D.-R.-MOERLEIN, S.M.-LANG, L.-WELCH, M.J.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1799.
- 121. VILLEMIN, D.-HAMMADI, M.: Synth. Commun. 25, 3145 (1995).
- 122. LESKOVŠEK, S.—ŠMIDOVNIK, A.—KOLOINI, T.: J. Org. Chem. 59, 7433 (1994).
- D.C.—JEBBER, K.A.—ZACHARIAS, D.M.: 123. E.M.-GABA, GORDON, Organometallics 12, 5020 (1993).
- MORALES-RUBIO, A.-JULIÁN-ORTIZ, J.V.-SALVADOR, A.-DE LA GUARDIA, 124. M.: Microchem. J. 49, 12 (1994).
- 125. Chang, M.—Meyers, H.V.—Nakanishi, K.—Ojika, M.—Park, J.H.—Park, M.H.-TAKEDA, R.-VÁZQUEZ, J.T.-WIESLER, W.: Pure Appl. Chem. 61, 1193 (1989).
- 126. JONES, G.B.-CHAPMAN, B.J.: J. Org. Chem. 58, 5558 (1993).
- 127. BARNIER, J.P.-LOUPY, A.-PIGEON, P.-RAMDANI, M.-JACQUAULT, P.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1993, 397.
- 128. LOUPY, A.-PIGEON, P.-RAMDANI, M.-JACQUAULT, P.: J. Chem. Res. (S) 1993, 36.
- АДА́мек, F.—НА́јек, М.: Tetrahedon Lett. 33, 2039 (1992). 129.

- 130. KUNDU, M.K.—MUKHERJEE, S.B.—BALU, N.—PADMAKUMAR, R.—BHAT, S.V.: Synlett 1994, 444.
- 130a. LARHED, M.—LINDEBERG, G.—HALLBERG, A.: Tetrahedon Lett. 37, 8219 (1996).
- 131. BANSAL, V.—KANODIA, S.—THAPLIYAL, P.C.—KHANNA, R.N.: Synth. Commun. 26, 887 (1996).
- 132. VILLEMIN, D.-LABIAD, B.-LOUPY, A.: Synth. Commun. 23, 419 (1993).
- 133. STRAUSS, C.R.-TRAINOR, R.W.: Org. Prep. Proced. Int. 27, 552 (1995).
- 134. ELT'SOV, A.V.—SOKOLOVA, N.B.—DIMITRIEVA, N.M.: Zh. Obshch. Khim. 65, 1581 (1995).
- 135. GARRIGUES, B.—LAPORTE, C.—LAURENT, R.—LAPORTERIE, A.—DUBAC, J.: Liebigs Ann. 1996, 739.
- 136. CARBONI, R.A.-LINDSEY, R.V., JR.: J. Am. Chem. Soc. 81, 4342 (1959).
- 137. DÍAZ-ORTIZ, A.—CARRILLO, J.R.—DÍEZ-BARRA, E.—DE LA HOZ, A.—GÓMEZ-ESCALONILLA, M.J.—MORENO, A.—LANGA, F.: Tetrahedron, **52**, 9237 (1996).
- 138. CATIVIELA, C.—GARCÍA, J.I.—MAYORAL, J.A.—PIRES, E.—ROYO, A.J.— FIGUERAS, F.: Appl. Catal., A 131, 159 (1995).
- 139. GARRIGUES, B.—LAURENT, R.—LAPORTE, C.—LAPORTERIE, A.—DUBAC, J.: Liebigs Ann. 1996, 743.
- 140. IPAKTSCHI, J.-BRÜCK, M.: Chem. Ber. 123, 1591 (1990).
- 141. SRIKRISHNA, A.-KUMAR, P.P.: Tetrahedon Lett. 36, 6313 (1995).
- 142. GIGUERE, R.J.—NAMEN, A.M.—LOPEZ, B.O.—AREPALLY, A.—RAMOS, D.E.— MAJETICH, G.—DEFAUW, J.: Tetrahedon Lett. 28, 6553 (1987).
- 143. WANG, W.-B.—ROSKAMP, E.J.: Tetrahedon Lett. 33, 7631 (1992).
- 144. ILLESCAS, B.—MARTÍN, N.—SEOANE, C.—DE LA CRUZ, P.—LANGA, F.—WUDL, F.: Tetrahedon Lett. 36, 8307 (1995).
- PILARD, J.-F.—KLEIN, B.—TEXIER-BOULLET, F.—HAMELIN, J.: Synlett 1992, 219.
- 146. RUAULT, P.—PILARD, J.-F.—TOUAUX, B.—TEXIER-BOULLET, F.—HAMELIN, J.: Synlett 1994, 935.
- 147. BOUGRIN, K.-SOUFIAOUI, M.: Tetrahedon Lett. 36, 3683 (1995).
- 148. OUSSAID, B.—MOEINI, L.—MARTIN, B.—VILLEMIN, D.—GARRIGUES, B.: Synth. Commun. 25, 1451 (1995).
- 149. VILLEMIN, D.—HAMMADI, M.—MARTIN, B.: Synth. Commun. 26, 2895 (1996).
- 150. VILLEMIN, D.-LABIAD, B.-OUHILAL, Y.: Chem. Ind. (London) 1989, 607.
- OUSSAID, B.—BERLAN, J.—SOUFIAOUI, M.—GARRIGUES, B.: Synth. Commun. 25, 659 (1995).
- 152. VILLEMIN, D.-MARTIN, B.: Synth. Commun. 25, 2319 (1995).
- 153. MARRERO-TERRERO, A.L.-LOUPY, A.: Synlett 1996, 245.
- 154. RAHMOUNI, M.—DERDOUR, A.—BAZUREAU, J.P.—HAMELIN, J.: Tetrahedon Lett. 35, 4563 (1994).
- 155. VILLEMIN, D.-LABIAD, B.: Synth. Commun. 20, 3213 (1990).
- 156. BONJOUKLIAN, R.-RUDEN, R.A.: J. Org. Chem. 42, 4095 (1977).

- 157. DÍAZ-ORTIZ, A.-DÍEZ-BARRA, E.-DE LA HOZ, A.-PRIETO, P.-MORENO, A.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1994, 3595.
- DÍAZ-ORTIZ, A.—DÍEZ-BARRA, E.—DE LA HOZ, A.—PRIETO, P.—MORENO, 158. A.-LANGA, F.-PRANGÉ, T.-NEUMAN, A.: J. Org. Chem. 60, 4160 (1995).
- MOLINA, A.-VAQUERO, J.J.-GARCÍA-NAVIO, J.L.-ALVAREZ-BUILLA, J.: 159. Tetrahedon Lett. 34, 2673 (1993).
- MOLINA, A.-VAQUERO, J.J.-GARCIA-NAVIO, J.L.-ALVAREZ-BUILLA, J.-DE 160. PASCUAL-TERESA, B.-GAGO, F.-RODRIGO, M.M.-BALLESTEROS, M.: J. Org. Chem. 61, 5587 (1996).
- BOUGRIN, K.-SOUFIAOUI, M.-LOUPY, A.-JACQUAULT, P.: New J. Chem. 19, 161.
- LERESTIF, J.M.—PERROCHEAU, J.—TONNARD, F.—BAZUREAU, J.P.—HAMELIN, 162. J.: Tetrahedron 51, 6757 (1995).
- TOUAUX, B.-KLEIN, B.-TEXIER-BOULLET, F.-HAMELIN, J.: J. Chem. Res. (S) 163. 1994, 116.
- VILLEMIN, D.-MARTIN, B.: J. Chem. Res. (S) 1994, 146. 164.
- VILLEMIN, D.-LABIAD, B.: Synth. Commun. 20, 3333 (1990). 165.
- VILLEMIN, D.-LABIAD, B.: Synth. Commun. 20, 3207 (1990). 166.
- 167. RECHSTEINER, B.-TEXIER-BOULLET, F.-HAMELIN, J.: Tetrahedon Lett. 34,
- PETIT, A.-LOUPY, A.-MAILLARD, Ph.-MOMENTEAU, M.: Synth. Commun. 168.
- DE LA CRUZ, P.-DIEZ-BARRA, E.-LOUPY, A.-LANGA, F.: Tetrahedon Lett. 37, 169. 1113 (1996).
- AYOUBI, S.A.-E.—TEXIER-BOULLET, F.—HAMELIN, J.: Synthesis 1994, 258. 170.
- 171. VILLEMIN, D.—MARTIN, B.—GARRIGUES, B.: Synth. Commun. 23, 2251 (1993).
- VILLEMIN, D.-BEN ALLOUM, A.: Synth. Commun. 21, 63 (1991). 172.
- 173.
- VILLEMIN, D.-BEN ALLOUM, A.: Synth. Commun. 20, 3325 (1990). VILLEMIN, D.-LALAOUI, M.-BEN ALLOUM, A.: Chem. Ind. (London) 1991, 174.
- VILLEMIN, D.-MARTIN, B.-PUCIOVA, M.-TOMA, S.: J. Organomet. Chem. 175.
- 176. ABENHAIM, D.-NGOC SON, C.P.-LOUPY, A.-BA HIEP, N.: Synth. Commun.
- 177. CSIBA, M.-CLEOPHAX, J.-LOUPY, A.-MALTHETE, J.-GERO, S.D.:
- Tetrahedon Lett. 34, 1787 (1993). VARMA, R.S.-LAMTURE, J.B.-VARMA, M.: Tetrahedon Lett. 34, 3029 (1993).
- 178. VARMA, R.S.-CHATTERJEE, A.K.-VARMA, M.: Tetrahedon Lett. 34, 4603 179.
- (1993). 180. LEY, S.V.-MYNETT, D.M.: Synlett 1993, 793.
- VASS, A .- TAPOLCSÁNYI, P.- WÖLFLING, J.- SCHNEIDER, GY .: Microwave 181. Newslett., előkészületben.

- VARMA, R.S.—VARMA, M.—CHATTERJEE, A.K.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1993, 999.
- LOUPY, A.—PIGEON, P.—RAMDANI, R.—JACQUAULT, P.: Synth. Commun. 24, 159 (1994).
- 184. DÍAZ-ORTIZ, A.—DÍEZ-BARRA, E.—DE LA HOZ, A.—PRIETO, P.—MORENO, A.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1996, 259.
- VARMA, R.S.—CHATTERJEE, A.K.—VARMA, M.: Tetrahedon Lett. 34, 3207 (1993).
- 186. PÉREZ, E.R.—MARRERO, A.L.—PÉREZ, R.—AUTIÉ, M.A.: Tetrahedon Lett. 36, 1779 (1995).
- TOROK, B.—BUCSI, I.—BEREGSZÁSZI, T.—MOLNÁR, Á.: Catalysis of Organic Reactions (Malz, R.E., Jr., szerk.), Marcel Dekker, New York 1996, 393. old.
- GUTIERREZ, E.-LOUPY, A.-BRAM, G.-RUIZ-HITZKY, E.: Tetrahedon Lett. 30, 945 (1989)
- 189. SOWMYA, S.-BALASUBRAMANIAN, K.K.: Synth. Commun. 24, 2097 (1994).
- 190. LAURENT, A.—JACQUAULT, P.—DI MARTINO, J.-L.—HAMELIN, J.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 1101.
- 191. VILLEMIN, D.-LABIAD, B.: Synth. Commun. 22, 2043 (1992).
- 192. VILLEMIN, D.-HACHEMI, M.-LALAOUI, M.: Synth. Commun. 26, 2461 (1996).
- 193. THIEBAUT, J.-M.—ROUSSY, G.—MEDJRAM, M.-S.—GARIN, F.—SEYFRIED, L.— MAIRE, G.: Catal. Lett. 21, 133 (1993).
- 194. SEYFRIED, L.—GARIN, F.—MAIRE, G.—THIÉBAUT, J.-M.—ROUSSY, G.: J. Catal. 148, 281 (1994).
- DÍAZ-ORTIZ, A.—PRIETO, P.—LOUPY, A.—ABENHAIM, D.: Tetrahedon Lett. 37, 1695 (1996).
- SUBBARAJU, G.V.—MANHAS, M.S.—BOSE, A.K.: Tetrahedron Lett. 32, 4871 (1991).
- 197. DELGADO, F.—CANO, A.C.—GARCÍA, O.—ALVARADO, J.—VELASCO, L. ALVAREZ, C.—RUDLER, H.: Synth. Commun. 22, 2125 (1992).
- 198. WANG, Y.-JIANG, Y.: Synth. Commun. 22, 2287 (1992).
- 199. DENG, R.-WANG, Y.-JIANG, Y.: Synth. Commun. 24, 1917 (1994).
- 200. DENG, R.-WANG, Y.-JIANG, Y.: Synth. Commun. 24, 111 (1994).
- 201. WANG, Y.-DENG, R.-MI, A.-JIANG, Y.: Synth. Commun. 25, 1761 (1995).
- 202. ABRAMOVITCH, R.A.-SHI, Q.-BOGDAL, D.: Synth. Commun. 25, 1 (1995).
- 203. ABENHAIM, D.-LOUPY, A.-MAHIEU, C.-SÉMÉRIA, D.: Synth. Commun. 24, 1809 (1994).
- MAJDOUB, M.—LOUPY, A.—PETIT, A.—ROUDESLI, S.: Tetrahedron 52, 617 (1996).
- 205. YUAN, Y.—JIANG, Y.—PANG, Y.—ZHANG, X.—YANG, C.: Gazz. Chim. Ital. 123, 519 (1993).
- 206. YUAN, Y.-JIANG, Y.-GAO, D.: Synth. Commun. 22, 3109 (1992).
- 207. BRAM, G.-LOUPY, A.-MAJDOUB, M.: Synth. Commun. 20, 125 (1990).

- 208. LOUPY, A.-PETIT, A.-RAMDANI, M.-YVANAEFF, C.-MAJDOUB, M.-LABIAD, B.-VILLEMIN, D.: Can. J. Chem. 71, 90 (1993).
- LOUPY, A.-PIGEON, P.-RAMDANI, M.: Tetrahedron, 52, 6705 (1996). 209
- BRAM, G.-LOUPY, A.-MAJDOUB, M.-GUTIERREZ, E.-RUIZ-HITZKY, E.: 210. Tetrahedron 46, 5167 (1990).
- JIANG, Y.-L.—HU, Y.-Q.—FENG, S.-Q.—WU, J.-S.—WU, Z.-W.—YUAN, Y.-C.: 211. Synth. Commun. 26, 161 (1996).
- 211a. BARBRY, D-TORCHY, S.: Synth. Commun. 26, 3919 (1996).
- 212. ZADERENKO, P.-GIL, S.M.-BALLESTEROS, P.-CERDÁN, S.: J. Org. Chem. 59, 6268 (1994).
- 213. HUANG, Z.-Z.-ZU, L.-S.: Org. Prep. Proced. Int. 28, 121 (1996).
- DING, J.-GU, H.-WEN, J-LIN, C.: Synth. Commun. 24, 301 (1994). 214.
- BOGDAL, D.-PIELICHOWSKI, J.-BORON, A.: Synlett 1996, 873. 215.
- VILLEMIN, D.-BEN ALLOUM, A.: Synth. Commun. 20, 925 (1990). 216.
- GIGUERE, R.J.-HERBERICH, B.: Synth. Commun. 21, 2197 (1991). 217.
- JIANG, Y.-YUAN, Y.: Synth. Commun. 24, 1045 (1994). 218.
- VÁZQUEZ-TATO, M.P.: Synlett 1993, 506. 219.
- 219a. BALDWIN, B.W.-HIROSE, T.-WANG, Z.-H.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1996, 2669.
- 220. Acosta, A.—de la Cruz, P.—De Miguel, P.—Diez-Barra, E.—de la Hoz, A.-LANGA, F.-LOUPY, A.-MAJDOUB, M.-MARTÍN, N.-SANCHEZ, C.-SEOANE, C.: Tetrahedon Lett. 36, 2165 (1995).
- ALVAREZ, C.-DELGADO, F.-GARCÍA, O.-MEDINA, S.-MÁRQUEZ, C.: Synth. 221. Commun. 21, 619 (1991).
- DELGADO, F.-ALVAREZ, C.-GARCÍA, O.-PENIERES, G.-MÁRQUEZ, C.: 222. Synth. Commun. 21, 2137 (1991).
- GARCÍA, O.-DELGADO, F.-CANO, A.C.-ALVAREZ, C.: Tetrahedon Lett. 34, 223. 623 (1993).
- MARTÍNEZ, L.A.-GARCÍA, O.-DELGADO, F.-ALVAREZ, C.-PATIÑO, R.: 224. Tetrahedron Lett. 34, 5293 (1993).
- OUSSAID, B.-GARRIGUES, B.-SOUFIAOUI, M.: Can J. Chem. 72, 2483 (1994). 225.
- VILLEMIN, D.-HAMMADI, M.: Synth. Commun. 25, 3141 (1995). 226.
- VILLEMIN, D.-SAUVAGET, F.: Synlett 1994, 435. 227.
- BARBRY, D.-CHAMPAGNE, P.: Tetrahedron Lett. 37, 7725 (1996). 228.
- VILLEMIN, D.-BEN ALLOUM, A.-THIBAULT-STARZYK, F.: Synth. Commun. 229. 22, 1359 (1992).
- KAD, G.L.-KAUR, J.-BANSAL, P.-SINGH, J.: J. Chem. Res. (S) 1996, 188. 230.
- 231. STRAATHOF, A.J.J. VAN BEKKUM, H.-KIEBOOM, A.P.G.: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 107, 647 (1988).
- 232. DINESEN, T.R.J.-TSE, M.Y.-DEPEW, M.C.-WAN, J.K.S.: Res. Chem. Intermed. 15, 113 (1991).
- 233. CHEMAT, F.-POUX, M.-BERLAN, J.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1994, Reference New York 1993, Vol. N. 707, pM 2597; 1996, 1781.

- 234. CADO, F.—DI-MARTINO, J.L.—JACQUAULT, P.—BAZUREAU, J.P.—HAMELIN, J.: Bull. Soc. Chim. Fr. 133, 587 (1996).
- TEXIER-BOULLET, F.—LATOUCHE, R.—HAMELIN, J.: Tetrahedon Lett. 34, 2123 (1993).
- 235a. LOUPY, A.—MONTEUX, D.—PETIT, A.—AIZPURUA, J.M.—DOMÍNGEZ, E.— PALOMO, C.: Tetrahedon Lett. 37, 8177 (1996).
- 236. 'BERLAN, J.-KAPELL, C.P.-IMBERT, J.L.-TEISSIER, R.: Fr. szabadalom 2,684,376; Chem. Abstr. 120, 77292a (1994).
- BAGHURST, D.R.—MINGOS, D.M.P.—WATSON, M.J.: J. Organomet. Chem. 368, C43 (1989).
- 238. BAGHURST, D.R.—COOPER, S.R.—GREENE, D.L.—MINGOS, D.M.P.— REYNOLDS, S.M.: Polyhedron 9, 893 (1990).
- 239. GREENE, D.L.-MINGOS, D.M.P.: Transition Metal Chem. 16, 71 (1991).
- BAGHURST, D.R.—COPLEY, R.C.B.—FLEISCHER, H.—MINGOS, D.M.P.—KYD, G.O.—YELLOWLEES, L.J.—WELCH, A.J.—SPALDING, T.R.—O'CONNELL, D.: J. Organomet. Chem. 447, C14 (1993).
- TAYLOR, R.M.—SLADE, P.G.—AIDOUS, G.L.—WILDING, I.R.—SIDDIQUI, O.— WHITEHOUSE, M.W.: Austr. J. Chem. 45, 1179 (1992).
- 242. DABIRMANESH, Q.-ROBERTS, R.M.G.: J. Organomet. Chem. 460, C28 (1993).
- 243. DABIMANESH, Q.—FENANDO, S.I.S.—ROBERTS, R.M.G.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 743.
- 244. LAURENT, R.—LAPORTERIE, A.—DUBAC, J.—BERLAN, J.: Organometallics 13, 2493 (1994).
- 245. HERRADÓN, B.-MORCUENDE, A.-VALVERDE, S.: Synlett 1995, 455.
- 246. MORCUENDE, A .- VALVERDE, S .- HERRADÓN, B .: Synlett 1994, 89.
- MORCUENDE, A.—ORS, M.—VALVERDE, S.—HERRADÓN, B.: J. Org. Chem. 61, 5264 (1996).
- 248. XU, C.-CHEN, G.-FU, C.-HUANG, X.: Synth. Commun. 25, 2229 (1996).
- 249. XU, C.-CHEN, G.-HUANG, X.: Org. Prep. Proced. Int. 27, 559 (1995).
- LATOUCHE, R.—TEXIER-BOULLET, F.—HAMELIN, J.: Tetrahedon Lett. 32, 1179 (1991).
- LATOUCHE, R.—TEXIER-BOULLET, F.—HAMELIN, J.: Bull. Soc. Chim. Fr. 130, 535 (1993).
- JOLIVET, S.—AYOUBI, S.A.-E.—MATHE, D.—TEXIER-BOULLET, F.—HAMELIN, J.: J. Chem. Res. (S) 1996, 300.
- CHU, P.—DWYER, F.G.—VARTULI, J.C.: US szabadalom 4,778,666 (1986); Chem Abstr. 110, 10669d (1989).
- CHU, P.—DWYER, F.G.—VARTULI, J.C.: Európai szabadalom 358,827 (1990); Chem Abstr. 112, 201648x (1990).
- 255. MENG, X.-XU, W.-TANG, S.-PANG, W.: Chin. Chem. Lett. 3, 69 (1992).
- 256. JANSEN, J.C.—ARAFAT, A.—BARAKAT, A.K.—VAN BEKKUM, H.: Synthesis of Microporous Materials (Occelli, M.L., Robson, H.E., szerk.), Van Nostrand Reinhold, New York 1992, Vol. 1, 507. old.

- 257. ARAFAT, A.-JANSEN, J.C.-EBAID, A.R.-VAN BEKKUM, H.: Zeolites 13, 162 (1993).
- 258. WHITTAKER, A.G.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem Soc., Dalton Trans. 1995, 2315.
- LOHSE, U.-BERTRAM, R.-JANCKE, K.-KURZAWSKI, I.-PARLITZ, B.-259. LÖFFLER, E.-SCHREIER, E.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 91, 1163 (1995).
- LOHSE, U.-BRUCKNER, A.-SCHREINER, E.-BERTRAM, R.-JANCHEN, J.-260. FRICKE, A.: Microporous Mat. 7, 139 (1996).
- GIRNUS, I.—JANCKE, K.—VETTER, R.—RICHTER-MENDAU, J.—CARO, J.: 261. Zeolites 15, 33 (1995).
- HIX, G.B.-SLADE, R.C.T.-MOLLOY, K.C.-DUCOURANT, B.: J. Mat. Chem. 4, 262. 1913 (1994).
- ROUSSY, G.-ZOULALIAN, A.-CHARREYRE, M.-THIEBAUT, J.-M.: J. Phys. 263. Chem. 88, 5702 (1984).
- CHANAA, M.B.-LALLEMANT, M.-SIMONOT-GRANGE, M.H.-BERETRAND, G.: 264. Thermochimica Acta 115, 317 (1987).
- WHITTINGTON, B.I.-MILESTONE, N.B.: Zeolites 12, 815 (1992). 265.
- WU, C.-G.-BEIN, T.: J. Chem Soc., Chem. Commun. 1996, 925. 266.
- 267. Roy, R.: J. Solid State Chem. 111, 11 (1994).
- KOMARNENI, S.-KARIN, Q.L.-STEFANSSON, M.-ROY, Y.: J. Mater. Res. 8, 268. 3176 (1993).
- KOMARNENI, S.-LI, Q.H.-ROY, R.: J. Mat. Res. 11, 1866 (1996). 269.
- KOMARNENI, S.-MENON, V.C.-LI, Q.H.-ROY, R.-AIGNER, E.: J. Am. 270. Ceramic Soc. 79, 1409 (1996).
- KOMARNENI, S.-LI, Q.H.-ROY, R.: J. Mater. Chem. 4, 1903 (1994). 271.
- BAGHURST, D.R.-BARRETT, J.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem. Soc., Chem. 272. Commun. 1995, 323.
- WHITTAKER, A.G.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem Soc., Dalton Trans. 1992, 2751. 273.
- WHITTAKER, A.G.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem Soc., Dalton Trans. 1993, 2541. 274.
- LANDRY, C.C.-BARRON, A.R.: Science 260, 1653 (1993). 275.
- LANDRY, C.C.-LOCKWOOD, J.-BARRON, A.R.: Chem. Mat. 7, 699 (1995). 276.
- WHITTAKER, A.G.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem Soc., Dalton Trans. 1995, 2073. 277.
- BAGHURST, D.R.-MINGOS, D.M.P.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 829. 278
- KNIEP, R.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 32, 1411 (1993). 279.
- FRITZMAURICE, J.C.—HECTOR, A.—PARKIN, I.P.: Polyhedron 12, 1295 (1993). 280.
- ACHMAD, J.-CHANDLER, G.T.-CLARK, D.E.: Materials Research Society 281. Proceeedings, Vol. 124, Microwave Processing of Materials (Sutton, W.H., Brooks, M.H., Chabinsky, I.J., szerk.), Materials Research Society, Pittsburgh 1988, 239, old.
- BAGHURST, D.R.-CHIPPINDALE, A.M.-MINGOS, D.M.P.: Nature (London) 282. 332, 311 (1988).
- BOSI, S .- BEORD, G .- MOON, A .- BELCHER, W .: J. Microwave Power 283. Electromag. Energy 27, 75 (1992).

- VAIDHYANATHAN, B.—GANGULI, M.—RAO, K.J.: J. Solid State Chem. 113, 448 (1994).
- GASGNIER, M.—LOUPY, A.—PETIT, A.—JULLIEN, H.: J. Alloys Compd. 204, 165 (1994).
- CHATAKONDU, K.—GREEN, M.L.H.—MINGOS, D.M.P.—REYNOLDS, S.M.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 1515.
- 287. DOUTHWAITE, R.E.—GREEN, M.L.H.—ROSSEINSKY, M.J.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2027.
- 288. DOUTHWAITE, R.E.—GREEN, M.L.H.—ROSSEINSKY, M.J.: Chem. Mat. 8, 394 (1996).
- 289. TSE, M.Y.-DEPEW, M.C.-WAN, J.K.S.: Res. Chem. Intermed. 13, 221 (1990).
- 290. WAN, J.K.S.—BAMWENDA, G.—DEPEW, M.C.: Res. Chem. Intermed. 16, 241 (1991).
- WAN, J.K.S.—TSE, M.Y.—HUSBY, H.—DEPEW, M.C.: J. Microwave Power Electromag. Energy 25, 32 (1990).
- BAMWENDA, G.—DEPEW, M.C.—WAN, J.K.S.: Res. Chem. Intermed. 19, 553 (1993).
- CHEN, C.—HONG, P.—DAI, S.—KAN, J.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 91, 1179 (1995).
- 294. KOOYMAN, P.J.-LUIJKX, G.C.A.-ARAFAT, A.-VAN BEKKUM, H.: J. Mol. Catal. A: Chem. 111, 167 (1996).
- 295. SAI PRASAD, P.S.—LINGAIAH, N.—KANTA RAO, P.—BERRY, F.J.—SMART, L.E.: Catal. Lett. 35, 345 (1995).
- 296. SMITH, F.E.-ARSENAULT, E.A.: Talanta 43, 1207 (1996).
- 297. NADKARNI, R.A.: Anal. Chem. 56, 2233 (1984).
- 298. FISCHER, L.B.: Anal. Chem. 58, 261 (1986).
- MAHAN, K.I.—FODERARO, T.A.—GARZA, T.L.—MARTINEZ, R.M.—MARONEY, G.A.—TRIVISONNO, M.R.—WILLGING, E.M.: Anal. Chem. 59, 938 (1987).
- 300. AYSOLA, P.-ANDERSON, P.-LANGFORD, C.H.: Anal. Chem. 59, 1582 (1988).
- KINGSTON, H.M.—JASSIE, L.B.: Introduction to Microwave Sample Preparation, Am. Chem. Soc., Washington 1988.
- DE LA GUARDIA, M.—SALVADOR, A.—BURGUERA, J.L.: J. Flow Injection Anal. 5, 121 (1988).
- 303. MATUSIEWICZ, H.-STURGEON, R.E.: Prog. Anal. Spectrosc. 12, 21 (1989).
- MORALES-RUBIO, A.—SALVADOR, A.—DE LA GUARDIA, M.: Fresenius J. Anal. Chem. 342, 452 (1992).
- 305. Kuss, H.M.: Fresenius J. Anal. Chem. 343, 788 (1992).
- DE LA GUARDIA, M.—CARBONELL, V.—MORALES-RUBIO, A.—SALVADOR, A.: Talanta 40, 1609 (1993).
- CARBONELL, V.—DE LA GUARDIA, M.—SALVADOR, A.—BURGUERA, J.L.— BURGUERA, M.: Anal. Chim. Acta 238, 417 (1990).
- CARBONELL, V.—MORALES-RUBIO, A.—SALVADOR, A.—DE LA GUARDIA, M.— BURGUERA, J.L.—BURGUERA, M.: J. Anal. At. Spectrom. 7, 1085 (1992).

- 309. HESEK, J.A.-WILSON, R.C.: Anal. Chem. 46, 1160 (1974).
- 310. BEARY, E.S.: Anal. Chem. 60, 742 (1988).
- 311. YOUNG, J.C.: J. Agric. Food Chem. 43, 2904 (1995).
- 312. ISKANDER, M.F.: Materials Research Society Proceedings, Vol. 124, Microwave Processing of Materials (Sutton, W.H., Brooks, M.H., Chabinsky, I.J., szerk.), Materials Research Society, Pittsburgh 1988, 69. old.
- CHEN, S.-T.—CHIOU, S.-H.—CHU, Y.-H.—WANG, K.-T.: Int. J. Pept. Protein Res. 30, 572 (1987).
- 314. YU, H.-M.—CHEN, S.-T.—CHIOU, S.-H.—WANG, K.-T.: J. Chromatogr. 456, 357 (1988).
- 315. CHIOU, S.-H.-WANG, K.-T.: J. Chromatogr. 491, 424 (1989).
- 316. MARGOLIS, S.A.-JASSE, L.-KINGSTON, H.M.: J. Autom. Chem. 13, 93 (1991).
- PÉTER, A.—LAUS, G.—TOURWÉ, D.—GERLO, E.—VAN BINST, G.: Peptide Res. 6, 48 (1993).
- 318. DAYAL, B.-SALEN, G.-DAYAL, V.: Chem. Phys. Lipids 59, 91 (1991).
- 319. LIE KEN JIE, M.S.F.-YAN-KIT, C.: Lipids 23, 367 (1988).
- 320. KHAN, M.U.-WILLIAMS, J.P.: Lipids 28, 953 (1993).
- 321. DASGUPTA, A.-BANERJEE, P.: Chem. Phys. Lipids 65, 217 (1993).
- 322. DASGUPTA, A.—THOMPSON, W.C.—MALIK, S.: J. Chromatogr. A 685, 279 (1994).
- 323. DASGUPTA, A.-MACAULAY, R.: J. Chromatogr. A 695, 136 (1995).
- 324. DASGUPTA, A.-BANERJEE, P.-MALIK, S.: Chem. Phys. Lipids 62, 281 (1992).
- 325. THOMPSON, A.-DASGUPTA, A.: Clinical Chem. 40, 1703 (1994).
- 326. DASGUPTA, A.-KINNAMAN, A.: Clinical Chem. 39, 2349 (1993).
- 326a. UBUKATA, M.—KIMURA, K.—ISONO, K.—NELSON, C.C.—GREGSON, J.M.— MCCLOSKEY, J.A.: J. Org. Chem. 57, 6392 (1992).
- 327. DEMA-KHALAF, K.—MORALES-RUBIO, A.—DE LA GUARDIA, M.: Anal. Chim. Acta 281, 249 (1993).
- 328. CANCILLA, D.A.—HOU, C.C.—BARTHEL, R.—HEE, S.S.Q.: J. AOAC Int. 75, 842 (1992).
- MIYAZAKI, S.—YOKOUCHI, C.—TAKADA, M.: Chem. Pharm. Bull. 37, 208 (1989).
- MARCHELLI, R.—DOSSENA, A.—PALLA, G.—AUDHUY-PEAUDECERF, M.—
   LEFEUVRE, S.—CARNEVALI, P.—FREDDI, M.: J. Sci. Food Agric. 59, 217 (1992).
- 331. STONE-ELANDER, S.A.—ELANDER, S.—THORELL, J.-O.—SOLAS, G.—
   ŠVENNEBRINK, J.: J. Labelled Comp. Radiopharm. 34, 949 (1994).
- 332. STONE-ELANDER, S.—ELANDER, S.: Appl. Radiat. Isot. 44, 89 (1993).
- 333. MCCHARTY, T.J.—DENCE, C.S.—WELCH, M.J.: Appl. Radiat. Isot. 44, 1129 (1993).
- 334. ZIJLSTRA, S.—DE GROOT, T.J.—KOK, L.P.—VISSER, G.M.—VAALBURG, W.: Eur. J. Morphol. 33, 154 (1995).
- GOURDENNE, A.—MAASSARANI, A.H.—MONCHAUX, P.—AUSSUDRE, S.— THOUREL, L.: Polym. Prepr. 20, 471 (1979).

- 336. TEFFAL, M.-GOURDENNE, A.: Eur. Polym. J. 19, 543 (1983).
- 337. JULIEN, H.-VALOT, H.: Polymer Res. 26, 506 (1985).
- PARK, K.H.-WATANABE, S.-KAKIMOTO, M.-IMAI, Y.: Polym. J. 25, 209 (1993).
- WATANABE, S.—HAYAMA, K.—PARK, K.H.—KAKIMOTO, M.—IMAI, Y.: Makromol. Chem., Rapid Commun. 14, 481 (1993).
- MURRAY, M.—CHARLESWORTH, D.—SWIRES, L.—RIBY, P.—COOK, J.— CHOWDHRY, B.Z.—SNOWDEN, M.J.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 90, 1999 (1994).
- IMAI, Y.-NEMOTO, H.-KAKIMOTO, M.A.: J. Polymer Sci., A: Plymer Chem. 34, 701 (1996).
- 342. IMAI, Y.: Reactive Functional Polymers 30, 3 (1996).
- 343. LEWIS, D.A.: Materials Research Society Proceedings, Vol. 269, Microwave Processing of Materials III (Beatty, R.L., Sutton, W.H., Iskander, M.F., szerk.), Materials Research Society, Pittsburgh 1992, 21. old.
- 344. CHEN, M.—HELLGETH, J.W.—SIOCHI, E.J.—WARD, T.C.—MCGRATH, J.E.: Polym. Eng. Sci., 33, 1122 (1993).
- 345. SILINSKI, B.-KUZMYCZ, C.-GOURDENNE, A.: Eur. Polym. J. 23, 273 (1987).
- 346. BAZIARD, Y .- GOURDENNE, A .: Eur. Polym. J. 24, 881 (1988).
- 347. AGRAWAL, R.K.-DRZAL, L.T.: J. Adhesion 29, 63 (1989).
- 348. BOEY, F.-YUE, C.Y.: J. Mater. Sci. Lett. 10, 1333 (1991).
- 349. WEI, J.-JOW, J.-DELONG, J.D.-HAWLEY, M.C.: SAMPE J 27, 33 (1991).
- LEWIS, D.A.—SUMMERS, J.D.—WARD, T.C.—MCGRATH, J.E.: J. Polym. Sci. Chem. 30, 1647 (1992).
- 351. MIJOVIC, J.—FISHBAIN, A.—WIJAYA, J.: Macromolecules 25, 986 (1992).
- 352. ADEGBITE, V.—HAWLEY, M.—DECKER, D.—STICKLEN, J.: Materials Research Society Proceedings, Vol. 269, Microwave Processing of Materials III (Beatty, R.L., Sutton, W.H., Iskander, M.F., szerk.), Materials Research Society, Pittsburgh 1992, 425. old.
- 353. BOEY, F.-LEE, W.L.: J. Mater. Sci. Lett. 9, 1172 (1990).
- 354. BOEY, F.-GOSLING, I.-LYE, S.W.: J. Mater. Proc. Techn. 29, 311 (1992).
- 355. RAMAKRISHNA, D.—TRAVIS, S.—HAWLEY, M.C.: Materials Research Society Proceedings, Vol. 269, Microwave Processing of Materials III (Beatty, R.L., Sutton, W.H., Iskander, M.F., szerk.), Materials Research Society, Pittsburgh 1992, 431. old.
- KARMAZSIN, E.—SATRA, P.—ROCHAS, J.F.: Thermochimica Acta 93, 305 (1985).
- 357. BELDJOUDI, N.-GOURDENNE, A.: Eur. Polym. J. 24, 265 (1988).
- SINGER, S.M.—JOW, J.—DELONG, J.D.—HAWLEY, M.C.: SAMPE Q 20, 4 (1989).
- THULLIER, F.M.—JULLIEN, H.—GRENIER-LOUSTALOT, M.-F.: Polymer Commun. 27, 206 (1986).

- MARAND, E.—BARER, K.R.—GRAYBEAL, J.D.: Macromolecules 25, 2243 (1992).
- 361. HEDRICK, J.C.—LEWIS, D.A.—LYLE, G.D.—WU, D.—WARD, T.C.—MCGRATH, J.E.: PMSE 60, 438 (1989).
- 362. DAGANI, R.: Chem. Eng. News 66 (5), 7 (1988).
- 363. VARADAN, V.K.—YUSHIEH, M.—LKHTAKIA, A.—VARADAN, V.V.: Materials Research Society Proceedings, Vol. 124, Microwave Processing of Materials (Sutton, W.H., Brooks, M.H., Chabinsky, I.J., szerk.), Materials Research Society, Pittsburgh 1988, 45. old.
- 364. SUTTON, W.H.: Am. Chem. Soc. Bull. 68, 376 (1989).
- 365. PALAITH, D.-SILBERGLITT, R.: Am. Chem. Soc. Bull. 68, 1601 (1989).
- 366. HOLCOMBE, C.E. DYKES, N.L.: J. Mater. Sci. 26, 3730 (1991).
- BYKOV, Y.V.—SEMENOV, V.E.: Application of High-Power Microwaves (GAPONOV-GREKHOV, A.V., GRANATSTEIN, V.L., szerk.), Artech House, Boston, London 1994, 8. fejezet, 319. old.
- 368. HAYASHI, J.—OKU, J.—KUSAKABE, K.—MOROOKA, S.: Fuel 69, 739 (1990).
- 369. ABRAMOVITCH, R.A.-IYANAR, K.: Holzforschung 48, 349 (1994).
- 370. PETERSEN, R.D.-JOHNSON, A.J.; Trans. Am. Nucl. Soc. 60, 132 (1989).
- 371. JANTZEN, C.M.-CADIEUX, J.R., JR.: Ceram. Trans. 21, 451 (1991).
- 372. MEEK, T.T.—BLAKE, R.D.—KATZ, J.D.—BRADBURY, J.R.—BROOKS, M.H.: J. Mater, Sci. Lett. 7, 928 (1988).
- GIBSON, C.—MATTHEWS, I.—SAMUEL, A.: J. Microwave Power Electromag. Energy 23, 17 (1988).
- BACCI, M.—BINI, M.—CHECUCCI, A.—IGNESTI, A.—MILLANTA, L.— RUBINO,
   N.— VANNI, R.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1 77, 1503 (1981).
- 375. MAEDA, M.-KANEKO, M.: New J. Chem. 18, 1241 (1994).



## 2. KÉMIAI ÁTALAKULÁSOK ULTRAHANG-BESUGÁRZÁSSAL

Mo az egyik ferkitziso-mabb faboratóriumi folhor-nullise szilári m Az ultrahang felfedezését, illetve az ezzel kapcsolatos kutatások kezdetét 1880-tól számíthatjuk, amikor is a CURIE-testvérek felfedezték a piezoelektromos jelenséget, majd néhány évvel később GALTON kifejlesztette (1893) az ultrahang képzésére alkalmas sípot. Az ultrahangok gyakorlati alkalmazására azonban egészen 1917-ig várni kellett, amikor LANGEVIN kidolgozta az ún. visszhangtechnikát [1]. LANGEVIN felfedezését egy, a Titanic elsüllyedése nyomán egyre sürgetőbbé váló igény – a jéghegyek méretének, kiterjedésének meghatározása – iniciálta. Ez a módszer az alapja gyakorlatilag az összes ma használatos, az ultrahang visszaverődésének alkalmazásán alapuló eljárásnak, az orvosi készülékektől a roncsolásmentes anyagvizsgálatig. A visszhangtechnikát mélységmérésre úgy használják, hogy a hajó tőkesúlyáról ultrahangimpulzusokat sugároznak a tengerfenék felé, majd a visszaverődő hullámokat az ugyancsak a tőkesúlyon elhelyezett detektorral érzékelik. Az impulzus kibocsátása és detektálása között eltelt idő alapján számítható a mélység: mélység = (időintervallum • a hang terjedési sebessége a vízben)/2. Hasonló elven működött a világháború alatt tengeralattjárók felderítésére használt ASDIC (Allied Submarine Detection Investigation Committee) rendszer is, amelynek modernebb változata a SONAR (Sound Navigation and Ranging) [2].

1945-től a kavitáció (lásd 2.1.2. alfejezet) jelenségének alaposabb megértése és az elektronikában bekövetkezett fejlődés eredményeként az ultrahang alkalmazási területe szélesedett, és többek között megkísérelték a kémiai eljárások során való felhasználását is. Ma szonokémiának az ultrahang hatására lejátszódó kémiai átalakulásokat leíró tudományterületet nevezzük. Hozzávetőlegesen 70 éve ismert, hogy az ultrahang kémiai reakciókra és biológiai rendszerekre hatást gyakorol [3–6]. Felhasználását ipari folyamatok során is megfigyelhetjük, azonban a mikrohullámú sugárzáshoz hasonlóan a korai felismerés ellenére ez a módszer sem terjedt el széles körben. Egészen az 1980-as évekig mitikus köd lengte körül, s a szintetikus kémia művelői inkább fekete mágiának tekintették, semmint tudománynak. A technikai eszközök, módszerek fejlődésével azonban az ultrahang mindennapi életünk részévé vált [7]. Széleskörűen használják az orvosi gyakorlatban [8, 9], a nem destruktív anyagvizsálatok során, víz alatti mélységmérésnél. Talán az egyik legközismertebb laboratóriumi felhasználása szilárd minták felületének tisztítása, a fogorvosi gyakorlattól az ékszerekig.

A széles körű elterjedést az 1980-as évek elején az olcsó és megbízható ultrahang-generátorok laboratóriumi tisztítókádak formájában történő megjelenése biztosította. Az 1980-as évek közepétől az ultrahang aktiváló hatásán alapuló szonokémiát önálló tudományágnak tekinthetjük. Ettől az időtől kezdve rendszeresen jelennek meg könyvek [2, 6, 10–28], összefoglaló közlemények [1, 29–32] a szonokémia minden területéről. 1990-ben indult egy speciális sorozat, *Advances in Sonochemistry* [33–35] címmel, amely évenként közöl összefoglaló közleményeket. Az új, eredeti kutatási eredményeket közlő folyóirat az *Ultrasonics* [36] biztosított még fórumot e speciális terület kutatóinak, majd ebből kiválva avagy tágabb teret adva, egy kifejezetten szonokémiai beállítottságú folyóirat az *Ultrasonics Sonochemistry* [37] 1994-ben indult.

# 2.1. A SZONOKÉMIA FIZIKAI ALAPJAI

Mint a bevezetőben már említettük, a szonokémiai aktiválás ultrahanggal történő besugárzás hatására következik be. Az ultrahang elnevezés az ultraibolya fény analógiájára (amelyet nem látunk) az emberi hallás határán kívül eső hangfrekvenciás tartományt jelöli, amely lényegében a 20 kHz-től 10 000 kHz-ig terjedő tartományt foglalja magába [10]. A szonikus spektrumot a 2.1. ábrán láthatjuk.

Az ultrahanghullámok folyadékokban történő terjedésének, azokra gyakorolt hatásának részletes matematikai kezelése megtalálható sok, többnyire fizikusok által írott könyvben, összefoglaló közleményben [6, 16, 21, 23, 25–28, 38, 39]. Jelen összefoglalóban, egyrészt terje-

delmi okok miatt, másrészt mivel elsődleges célunk a gyakorlati felhasználás bemutatása, csak a legszükségesebb összefüggések ismertetésére térünk ki.



2.1. ábra. A szonikus spektrum

#### 2.1.1. Hanghullámok által indukált rezgések

Amikor egy folyadékot akusztikus mezőbe helyezünk, a hangrezgések *akusztikus nyomást* ( $P_a$ ) indukálnak, amely hozzáadódik a közeg *hidrosztatikai nyomásához* ( $P_h$ ). Amint a (2.1) egyenletből látható, az akusztikus nyomás időfüggő mennyiség, ahol f a hang frekvenciája (>20 kHz az ultrahang esetén), t az idő,  $P_A$  a hullám maximális amplitudójához tartozó akusztikus nyomás [1].

$$P_a = P_A \sin 2\pi ft. \tag{2.1}$$

Az elektromos rezgések analógiájára a hullám intenzitása (I, a folyadék 1 cm<sup>2</sup>-én 1 másodperc alatt átalakított energia) a (2.2) egyenlet $szerint adható meg [1], ahol <math>\rho$  a közeg sűrűsége, c pedig a hang adott közegben mért terjedési sebessége.

$$I = P_A^2 (2\rho c)^{-1}.$$
(2.2)

A hanghullámok terjedésével intenzitásuk csökken [40]. A folyadék molekuláinak rezgése során fellép a közeg viszkozitásából eredő hatás, amely csökkenti az akusztikus intenzitást, és az energia egy része hővé alakul. Hőtermelés történik a kompressziós helyeken és hűtés a ritkítási helyeknél. A folyadékok kis összenyomhatósága miatt azonban ez a hatás nem alkalmas a folyadékok fűtésére, és a tömbi fázis kismértékű melegedése az átalakult akusztikus energia részleges abszorpciójának következménye. Az energiaveszteség a (2.3) egyenlettel adható meg, ahol  $I_{\theta}$  a kezdeti intenzitás, I az l távolságban észlelt intenzitás,  $\alpha$  pedig az abszorpciós koefficiens.

$$I = I_0 e^{-2at}.$$
 (2.3)

KIRCHOFF az abszorpciós koefficiens értékét a (2.4) egyenlettel írta le, ahol  $\eta_s$  és  $\eta_b$  a közeg nyíró- és tömbi fázisának viszkozitása, k' a közeg hővezető képessége,  $C_p$  a hőkapacitás (állandó nyomáson), és  $\gamma$  a hőkapacitások aránya.

$$\alpha = \frac{2\pi^2 f^2}{\rho_c^3} \left[ \eta_b + \frac{4\eta_s}{3} + \frac{(\gamma - 1)k^2}{C_p} \right].$$
(2.4)

Adott közegben, adott hőmérsékleten az  $\alpha/f^2$  érték állandó, így a frekvencia növelése  $\alpha$  növekedését eredményezi. Egy példán bemutatva: 20 kHz frekvenciájú hang esetén az intenzitás 30 km vízben csökken a felére, míg 118 kHz-nél ugyanez a távolság csak 1 km. Ezek a számítások jelzik, hogy magasabb frekvenciákon azonos intenzitások eléréséhez nagyobb teljesítményű forrás szükséges. Az  $\alpha/f^2$  érték az akusztikus abszorpciós koefficiens, amely az egyik legjellemzőbb érték az akusztikus energia átalakítását illetően, és a (2.5) egyenlettel adható meg [41], ahol A a relaxációs amplitudó,  $f_c$  a karakterisztikus frekvencia és B a frekvenciafüggetlen abszorpciós tag.

$$\frac{\alpha}{f^2} = \frac{A}{1 + (f/f_c)^2} + B.$$
(2.5)

#### 2.1.2. Akusztikus kavitáció és buborékdinamika

Az ultrahang kémiai reakciókra gyakorolt hatásának precíz, minden részletre kiterjedő elméleti leírása mind a mai napig nem ismert. Természetesen, mint minden kísérleti jelenséget, a szonokémiai aktiválást is megpróbálták értelmezni, és több elmélet is született ebben a tárgykörben [42]. A szonokémiai reakciók lejátszódását alapvetően két el-
mélet szerint értelmezik. E két elmélet *elektromos* és *termikus* hatások alapján magyarázza az ultrahang hatását [43]. 1984-ig, noha a két elmélet követői között a vita folyt, a termikus hipotézis egyre kizárólagosabbá vált [43]. Az 1985-ben közölt új elektromos elmélet [44] azonban elődjével ellentétben a kísérleti adatok legnagyobb részét már értelmezni tudta.

Az elektromos értelmezés az ún. szonolumineszcencia jelenségén, azaz a víz, ill. vizes oldatok ultrahangos besugárzás hatására bekövetkező fényemisszióján alapszik [45-57]. Az elmélet szokásos elektrongerjesztést tételez fel, a vízben képződő lencse alakú buborékok megjelenése mellett. Elméleti számítások szerint a buborékon belül óriási elektromos nyomás uralkodik, az elektromos térerő az elmélet szerint mintegy 600 V cm<sup>-1</sup> [10]. Mindezek alapján a lejátszódó reakciókat elektrokémiai természetűnek tartották. Ezt bizonyítani látszott, hogy egyes szerzők szerint szerves folyadékok a szonolumineszcencia jelenségét nem mutatják [47]. Ugyanakkor oldatban levő komplexek esetén e jelenséget megfigyelték [58]. Ez a hipotézis egészen az 1970-es évekig dominált a szonokémiai reakciók lejátszódásának magyarázatára. Ennek némi alapot az biztosított, hogy a víz szonolízise során hasonló részecskék keletkeznek, mint akár az elektromos vízbontásnál, akár a víz radiolízisénél. A legnagyobb ellenérv, amely megkérdőjelezte az egész elektromos elmélet létjogosultságát, hogy a szerves oldószerekben végbemenő szonokémiai reakciók lejátszódását egyáltalán nem tudta értelmezni, holott az ilyen típusú folyamatokra a szerves kémiai szakirodalom már az 1950-es évek óta sok példát szolgáltatott. Emellett a szonolumineszcencia jelenségét szerves folyadékokban is megfigyelték [59].

A szonokémiai hatás magyarázatára ma a legelfogadottabb az úgynevezett *forró pont (hot spot)* modell (1950) [39, 60], amely a következőkön alapszik.

Az ultrahang különböző közegekben történő terjedése során gerjeszti a molekulák longitudinális rezgéseit. Ennek következtében a folyadékban kompressziók és ritkítások sorozata jön létre. Ha a molekulák mozgása oly mértékű, hogy az őket összetartó másodlagos kötések megszűnnek, a folyadékban üregek, buborékok képződnek, amelyekben a nyomás jóval a folyadék adott hőmérsékleten mérhető telített gőznyomása alatt van. Ezt a jelenséget, amelyet oldatok mellett fémolvadékokban is megfigyeltek [61, 62], *akusztikus kavitációnak* nevezzük [16, 25, 42, 48, 63–67].

Az így képződött buborékok mérete meghatározza élettartamukat is. A viszonylag nagy méretű buborékok stabilisak, élettartamuk, az akusztikus ciklus hosszát figyelembe véve, hosszú. Egyszerűen oszcillálnak a hanghullámokkal, ily módon a rendszerre lényeges hatást nem fejtenek ki, azaz nem felelősek a kémiai reakciók bekövetkezéséért (*stabil kavitáció*). Mindebből már sejthető, hogy a kémiai reakciók iejátszódását a kis buborékok tulajdonságai alapján magyarázhatjuk. Ezek a buborékok nagyon nagy sebességgel képződnek, és ugyanilyen gyorsan fel is oldódnak. Élettartamuk rövid, csupán néhány ciklus, ez alatt az idő alatt a kezdeti méretük két-háromszorosára tágulnak. Mivel a buborékok belsejében uralkodó nyomás kezdetben is az adott hőmérsékletnek megfelelő telített gőznyomás alatt van, a tágulás miatt egy bizonyos méret elérése után összeroppannak. Ennek következtében a buborékok összeroppanásának közvetlen környezetében extrém nagy nyomás és magas hőmérséklet alakul ki (*átmeneti kavitáció*) [68].

A *stabil* és az *átmeneti* kavitáció szétválasztása nem mindig könynyű, a legtöbb szerző átmenetet javasol a két alapvető kategória között [10], míg mások megkísérelték a kavitáció kvantifikálását [69]. A kavitációs ciklus sematikus ábrázolását a 2.2. ábrán mutatja be.



2.2. ábra. Az átmeneti kavitáció lejátszódása az idő függvényében

Egyes adatok szerint a buborékok összeroppanásánál közel 10<sup>5</sup> kPa nyomás és 1000–3000 K hőmérséklet kialakulásával számolhatunk [10]. Más adatok szerint a buborékok belsejében az összeroppanás pillanatában 5200 K körül van a hőmérséklet [46, 70], sőt az egyszeres, stabil, pulzáló gázbuborék által produkált jelenséget egy *fekete test* modellel értelmezve igen magas, mintegy 40 000 K hőmérsékletet számítottak [53]. A megfigyelt makroszkopikus hatás azonban közel sincs olyan mértékű, amint az előbbbiek alapján várható lenne. Így az elképzelést annyiban finomították, hogy egy vékony folyadékfilmet tételeznek fel a buborék körül (2.3. ábra) [71].



2.3. ábra. A kavitációs buborékok héjszerkezete

Az elmélet nagy előnye az elektromos hipotézissel szemben, hogy a reakciók lejátszódását poláros és apoláros oldószerekben egyaránt értelmezni tudja, ami a gyakorlatban is igazolást nyert [53, 72, 73].

Az eddigiek alapján a *forró pont* modell szerint az ultrahang által aktivált kémiai reakciók elsődlegesen termikus hatással magyarázhatók. Ennek alapja a rendszerben lokálisan gerjesztett rendkívül magas hőmérséklet, amely a mikroszkopikus hőátadás révén aktiválja a reaktánsokat. Ez a fűtési hatás makroszkopikus méretben is követhető, a rendszer hőmérséklete azonban mindössze 10–15 °C-kal emelkedik. Miután azonban a hőátadás (energiaátadás) a rendszeren belül történik, sokkal hatékonyabb, mint a hagyományos konvektív hőközlés. Különböző aril-észterek hidrolízise esetén például a hagyományos melegítés (100 °C) ugyanazon idő alatt mindössze a 13 %-át adta az ultrahangos besugárzás után elérhető hozamnak. A két módszert összehasonlítva elmondhatjuk, hogy egy 10 perces szonolízis körülbelül 90 perces melegítésnek (forralásnak) felel meg [74].

Mivel az ultrahang elsődlegesen kiváló keverési sajátságai révén (amely szintén értelmezhető a kavitációval) népszerű a laboratóriumokban (tisztítókádak), több összehasonlító vizsgálatot végeztek, hogy kizárják vagy megerősítsék az elméleti magyarázatot. Megállapították, hogy kavitáció hiányában nem játszódnak le reakciók. Másképp megfogalmazva ez annyit jelent, hogy az erőteljes keverés vagy egyéb mechanikai behatás nem okoz említésre méltó reakciósebesség-növekedést, azaz a reakciók ultrahanggal történő aktiválásában nem a keverési hatás az elsődleges [74–77].

A két elmélet, ill. inkább követői között a vita azonban ma sem zárult le. A MARGULIS által kidolgozott modern *elektromos* hipotézis [43, 44, 64, 78] a folyadékban lévő fázishatárokon fellépő töltésszeparálódás jelenségén alapul, és különböző összevetések [43, 77, 79] szerint a jelenségek jóval nagyobb hányadát képes értelmezni, mint a termikus elmélet.

### 2.1.3. A kísérleti paraméterek hatása a szonokémiai reaktivitásra

A következőkben tekintsük át röviden, hogy az ultrahangos besugárzás alatt alkalmazott kísérleti körülmények (frekvencia, oldószer, gőznyomás, teljesítmény stb.) hogyan, s milyen mértékben befolyásolják az akusztikus kavitáció különböző szakaszait, azaz a buborékok képződését, növekedését és összeroppanását, s végső soron a reakciók kimenetelét. Az 1990-es évek elejéig viszonylag kevés ilyen irányú tanulmány született, mivel a reakciók legnagyobb részét egyszerű laboratóriumi tisztítófürdőben végezték, ahol nincs mód a frekvencia, a teljesítmény, illetve egyéb működési paraméterek befolyásolására. Napjainkban a korszerűbb készülékekkel azonban ezen változók értékei is módosíthatók.

### 2.1.3.1. Frekvencia

Mivel az elektromágneses sugárzás energiáját a frekvencia (illetve a hullámhossz) határozza meg, várható, hogy a sugárzás frekvenciájának emelése a reakciósebesség növekedését eredményezi. A várakozással ellentétben a frekvencia változásának nincs szignifikáns hatása a reakciók lejátszódására [80–82]. A buborékok összeroppanásánál fellépő nyomás azonban – amint azt a 2.4. ábrán láthatjuk – változik a frekvencia növelésével [39].





Ezt a csökkenő tendenciát több szerző is megfigyelte a kémiai reaktivitás vonatkozásában is [41, 83–85]. Mindezekkel ellentétben több közleményben úgy találták, hogy a szonokémiai hatás optimumot mutat a frekvencia függvényében [68, 86–88]. A I-ionok vizes közegű oxidációjában a frekvencia növelése 20 kHz-ről 900 kHz-re 30-szorosára [89], más kísérleti körülmények között duplájára [90] növelte a reakciósebességet.

Mindezeket összegezve arra a következtetésre juthatunk, hogy a frekvencia hatása valószínűleg egyedi reakciók esetén más és más lehet, így általános összefüggések sem adhatók meg.

#### 2.1.3.2. Teljesítmény

A besugárzás teljesítményének változása jelentősen hat a szonokémiai aktivitásra. Meg kell azonban jegyezni, hogy különböző forrásokból származó adatok nem mutatnak egységes képet. Némelyek szerint létezik egy optimális teljesítmény a kémiai reakciók szonokémiai aktiválására. Ezzel szemben mások szerint a hatás monoton nő az ultrahangforrás teljesítményének növelésével, amit pl. a Barbier-reakció (alkil-lítium és aldehid reakciója) esetén is megfigyeltek (2.5. ábra) [10]. Fontos megjegyezni azonban, hogy a sebesség csak viszonylag nagy bizonytalansággal határozható meg, mivel az első néhány percben a hőmérséklet jelentősen ingadozik.



2.5. ábra. A besugárzás teljesítményének hatása alkil-lítium és benzaldehid között lejátszódó Barbier-reakció sebességére

A CCl<sub>4</sub> szonolízisénél [91] a reakció számára kedvező a teljesítmény növelése. Hasonló jelenséget tapasztaltak a dietil-malonát kalkonnal lejátszódó Michael-addíciójában [92], illetve jodidionok oxidációjában [93]. Így lényegében kijelenthető, hogy a teljesítmény növelése a reakciósebesség növekedését eredményezi, noha felhívják a figyelmet a teljesítmény és a reakcióelegy térfogatának helyes megválasztására [94].

# 2.1.3.3. Az oldat hőmérséklete

Mivel az oldatok gőznyomása jelentős szerepet játszik a buborékképződésben [1, 10, 69], sokáig általános volt az a nézet, hogy az oldat hőmérsékletének csökkentése a reakciósebesség növekedésével jár, amelyre többen kísérleti bizonyítékokat is találtak [41, 95]. Később azonban egyértelműen igazolták és több közleményben kimutatták, hogy a reakciósebesség szempontjából létezik egy optimális hőmérséklet [1, 10, 96]. Ennek oka valószínűleg az, hogy a hőmérséklet növekedésével a képződő kavitációs magok száma is nő addig a pontig, amely után már az oldószer megnövekedett gőznyomása dominál a rendszer reaktivitása szempontjából [94]. Ennek megfelelően pl. az alumínium felületi erózióját -10 °C-tól 90 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban vizsgálva megállapították, hogy a hatás maximuma (a felületi erózió maximális sebessége) a vizsgált tartomány közepén, 50 °C-nál van [1, 10]. Némiképp meglepő, hogy ez az eredmény különböző oldószerek széles skálájánál megfigyelhető.

## 2.1.3.4. Nyomás

A külső, sztatikus nyomás hatása még nem teljesen tisztázott. A várakozás szerint a külső nyomás növelésével a buborékok összeroppanásának intenzitása nő, a meglehetősen ellentmondó adatok azonban nem igazolták egyértelműen ezt a várakozást [10], pl. HENGLEIN és GUTIÉRREZ szerint létezik egy optimális nyomás [97]. Jelenleg a kavitáció általánosan elfogadott mechanizmusa alapján azt mondhatjuk, hogy az oldószerben lévő kis méretű szilárd részecskéken a külső nyomás emelésével nő a buborékok képződésének valószínűsége (2.6. ábra). Ezt az elképzelést erősíti meg az a megfigyelés is, hogy ha egy oldatot ultraszűréssel tisztítanak, a szonokémiai reakció sebessége erősen csökken [10].





### 2.1.3.5. Az alkalmazott védőgáz

A kísérleti adatok tanúsága szerint a szonolitikus reakciók sebessége nagyobb monoatomos, mint kétatomos gázok alkalmazása esetén [94]. Valójában a kavitáció során elérhető maximális hőmérséklet  $(T_{\text{max}})$  a gázra jellemző úgynevezett politrop aránytól  $(\gamma = C_p/C_n)$ , a gáz hővezető képességétől és oldhatóságától függ [98]. A 2.1. táblázat néhány adatot mutat be a víz–szén-tetraklorid elegyben lejátszódó klórképződés sebességének, illetve az alkalmazott gázok anyagi minőségének (fizikai és kémiai jellemzőinek) összefüggésével kapcsolatban [1].

#### 2.1. táblázat

Gáz	Reakciósebesség (mmol min <sup>-1</sup> )	γ	Hővezető képesség $(10^{-2} \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1})$
Argon	0,074	1,66	1,73
Neon	0,058	1,66	4,72
Hélium	0,049	1,66	1,30
Oxigén	0,047	1,39	1,64
Nitrogén	0,045	1,40	2,52
Szén-monoxid	0,028	1,43	2,72

A szabad klór képződési sebessége víztartalmú CCl4 ultrahangos besugárzása során, a védőgáz anyagi minőségétől függően

Feltétlenül meg kell jegyezni, hogy bizonyos gázok, pl. hidrogén, nitrogén, oxigén, szén-dioxid nem inertek a szonokémiai reakciókban, redoxi és gyökös átalakulásokban vesznek részt, pl. metánból CO, H<sub>2</sub> és magasabb szénhidrogének is képződnek [99, 100]. Ugyanakkor ezen gázok nagy oldhatósága további problémát is okozhat. Így például a nitro-benzol CO<sub>2</sub> jelenlétében végzett szonolízisénél sötét színű vegyületek képződését figyelték meg [101]. Oldott gázok jelenlétében az oldott anyagok, ill. oldatok szonolumineszcenciája megváltozik [95], és Cr(CO)<sub>6</sub>-oldat esetén párhuzamosan növekszik a  $\gamma$  értékekkel [72]. Érdekes, hogy a perfluorozott szénhidrogének (CF<sub>4</sub> és C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>) több reakció esetén is jó védőgáznak bizonyultak [102].

# 2.1.3.6. Oldószer

Az oldószerek kiválasztásánál általában az egyik legfontosabb szempont, hogy a reakcióban lehetőség szerint inertek legyenek, vagy legalább ismerjük az alkalmazott oldószer mellék- és degradációs reakcióit. Ezért az ultrahangos besugárzás hatását az oldószerként felhasználható folyadékokra igen széles körben vizsgálták [41, 83, 84, 91, 96, 99, 103–108]. A szonokémiai reakciók esetén gyakorlatilag nem találunk teljesen inert oldószert, mert az oldószerek bizonyos mértékű – több-kevesebb mellékterméket adó – szonolízise mindig lejátszódik. A halogénezett oldószerek általában kerülendők, mivel ultrahangos besugárzás hatására ezekből igen reaktív gázok (pl. kloroformból hidrogén-klorid, szén-tetrakloridból klór és foszgén) képződnek [91, 99, 104]. További példaként említhetjük az acetonitrilt, amely hidrogénre, nitrogénre és metánra bomlik [99]. Az aromás szénhidrogének ugyanakkor polimerizálódnak [101], az alkánok pedig krakkolódnak [109] a besugárzás hatására. A 2.7. ábra a *n*-dekán szonolízise során a különböző fragmentumok képződésének sebességét mutatja be [10, 109].





(argonatmoszféra, 25 °C, 100 W cm-2 akusztikus intenzitás)

Amint azt már korábban említettük, a kavitáció folyamatának végén az összeroppanás intenzitása erősen függ az oldószer gőznyomásától, és az eddigiek alapján a kis gőznyomású oldószerek használatát ajánlották. A kép azonban nem ennyire egyértelmű, hiszen a reakciók sok esetben a közismerten illékony dietil-éterben is jó hozammal játszódnak le.

### 2.1.3.7. Pulzáló ultrahangforrás

A különböző típüsú jelet kiadó ultrahangforrások vizsgálata a szonokémia egyik legújabb területe. A ritkán előforduló ún. zengő hangteres [110] vagy hullámmodulációs ultrahanggal [111] végzett vizsgálatok mellett viszonylag gyakran találkozhatunk pulzáló ultrahangforrások alkalmazásával [99, 112]. A pulzáló ultrahang hatásának vizsgálata egészen az 1950-es évekre nyúlik vissza [99], és különösen az orvosi alkalmazásoknál jelentős, ahol a rövid pulzusokat hosszabb szünetek követik. Makromolekulák degradációjának összehasonlítása során megállapították, hogy hosszú pulzusok esetén a kémiai hatás azonos a folyamatos besugárzás során megfigyelttel, míg a pulzusok rövidítésével a hatás csökken [112].

A pulzáló ultrahangforrások egy speciális esetét írta le KAWABATA és UMEMURA [113]. A szonokémiai reakciókat fókuszált ultrahanggal hajtották végre 750 kHz-en. A forrás adott ideig bocsátott ki ultrahangot. E technikát alkalmazva a I<sup>-</sup>ionok vizes fázisú oxidációja során optimumot figyeltek meg.

Az eddigiek összegzéseképpen a 2.2. táblázatban megadjuk, hogy a kísérleti körülmények milyen módon befolyásolják a szonokémiai reakciók lejátszódását [114].

# 2.2. KÍSÉRLETI BERENDEZÉSEK

# 2.2.1. Az ultrahang generálása

Az ultrahangok generálásához használt berendezésekben az általunk közölt energia ultrahangokká alakul. Ezek az átalakítók, amelyek a mechanikus vagy az elektromos energiát nagyfrekvenciájú hangokká alakítják át, három fő csoportra, a *gázvezetéses, folyadékvezetéses* és *elektromechanikus átalakítókra* oszthatók [115]. Ide sorolható a Galton-síp, speciális szirénák, a magnetosztrikciós adók és a legelterjedtebben használt, akár 500 kHz frekvenciát is szolgáltatni tudó piezoelektromos ultrahangadók [85, 115].

#### 2.2. táblázat

Külső paraméter	Fizikai tulajdonság	Hatás		
Akusztikus frekven- cia Akusztikus intenzi- tás vagy teljesít- mény	A buborékok összeroppa- násának periódusa A reakciózóna mérete	A buborékok méretének vál- tozása Az egységnyi térfogatban be- következő kavitációs esemé- nyek avakoriáca		
Hőmérséklet	Folyadék gőznyomása	A buborékok tartalma, az összeroppanás intenzitása		
Sztatikus nyomás	Termikus aktiválás A rendszer teljes nyomása A gáz oldhatósága	Másodlagos reakciók Az összeroppanás intenzitása A buborékok tartalma (gőztér)		
Öblítőgáz	Politróp arány Hővezetőképesség Kémiai reakcióképesség Oldhatóság	Az összeroppanás intenzitása Az összeroppanás intenzitása Primer és szekunder reakciók A buborékok tartalma		
Oldószer	Göznyomás Felületi feszültség Viszkozitás Kémiai reakciókészség	Az összeroppanás intenzitása Tranziens kavitációs küszöb Tranziens kavitációs küszöb Primer és szekunder reakciók		

A reakciókörülmények változásának hatása a szonokémiai reakciókra

A gázvezetéses átalakítók legegyszerűbb példája egy egyszerű síp, amely a nagy sebességgel áramló gáz energiáját alakítja hanggá. Ennek különleges megoldási módja a GALTON által közel száz éve hallásvizsgálatok céljára készített és már említett síp (2.8. ábra), amelyben a levegő nagy sebességgel áramlik át egy speciálisan kiképzett csövön.

A *folyadékvezetéses* átalakítók lényegében folyadékáramlással működtetett sípnak tekinthetők, az előzővel teljesen analóg felépítéssel.

Az elektromechanikus átalakítók működése a piezoelektromosságon, vagy a magnetosztrikció jelenségén (lásd később) alapszik. Noha jóval drágábbak, mint a mechanikus átalakítók, kényelmesen használhatók és széles körben elterjedtek.



2.8. ábra. A Galton-síp vázlatos szerkezete

A leggyakrabban használt átalakítók működése a piezoelektromos hatáson (J. és P. CURIE, 1880), pontosabban a reciprok piezoelektromos jelenségen alapszik. Bizonyos kristályok (pl. a kvarc, turmalin) megfelelően metszett darabjainák felületén deformáció (nyomás, csavarás stb.) esetén elektromos töltések mutathatók ki. Ha viszont egy ilyen kristályt elektromos térbe helyezünk, akkor e hatás reciproka eredményeként a kristály deformálódik. Így, ha egy kvarckristályból készült lemez kristálytani x tengelyére merőleges két – fémbevonattal ellátott – véglapjára gyorsan változó elektromos feszültséget adunk, akkor a lemez vastagsága (d) és hossza (l) a feszültségtől függően megváltozik (2.9. ábra), azaz a lemez rezegni kezd [115].



2.9. ábra. Ultrahang generálása a piezoelektromos jelenség alapján

E mechanikai rezgések amplitudója akkor a legnagyobb, ha a rezgések frekvenciája megegyezik a kvarclemez valamelyik sajátfrekvenciájával ( $v_n$ ). A sajátfrekvenciákat x-irányú rezgéseknél a (2.6) egyenlet írja le, ahol, n = 1, 2, 3, ...; d a lemez vastagsága,  $\rho$  a kvarc sűrűsége és E a nyújtási modulus.

$$\nu_n = \frac{n}{2d} \sqrt{\frac{E}{\rho}}.$$
 (2.6)

Az egyenletből adódik, hogy pl. egy 1 mm-es lemez alaprezgésénél  $\nu \sim 3$  MHz. A kvarclemezt úgy helyezik el, hogy a rezgések csak az egyik oldalra (pl. felfelé, 2.9./b ábra) sugárzódjanak ki. A lemez a tartószerkezettel együtt rendszerint folyadékba merül. A piezoelektromos ultrahangadók teljesítménye meghaladja az 1 kW-ot, a hullámok intenzitása pedig a 10 W cm<sup>-2</sup>-t, amely kb. 10 000-szerese a hallható hangok esetén fájdalomküszöbnek nevezett intenzitásnak.

A másik gyakran alkalmazott típus a *magnetosztrikció* (JOULE, 1847) elvén alapszik. A jelenség lényege az, hogy ferromágneses anyagból készült rudak hosszúsága mágneses térben megváltozik. Ezért egy váltakozó árammal táplált tekercs nikkel- vagy vasmagja – ha a váltakozó áram frekvenciája megegyezik valamelyik sajátfrekvenciájával – hosszirányú rezgéseket végez és két végén ultrahangokat sugároz ki [115].

### 2.2.2. Készülékek, reaktorok

A gyakorló kémikusok számára a laboratóriumi ultrahangos berendezések négy típusa áll rendelkezésre: a sípreaktor, a fürdőreaktor, a bemerülő szondareaktor és a beépített ultrahangforrással rendelkező reakcióedények (*kürt reaktor*). Ezeken belül is többféle, formailag különböző reaktor készíthető az adott reakciók céljainak megfelelően. E négy reaktortípus alapvető jellemzői az alábbiakban foglalhatók össze [116]. Érdemes megemlíteni, hogy bizonyos esetekben meghatározható a reaktorban a kémiailag aktív zónák helye és mérete [117].

A sípreaktor (2.10. ábra) az áramló folyadék mechanikus energiájának átalakításán alapuló készülék. Elsősorban homogenizálásra, emulziók készítésére használjuk, mivel erre a célra jóval hatékonyabb, mint az elektromechanikus átalakítók. Emellett reakciók (pl. zsírok és viaszok hidrolízise) végrehajtására is alkalmas.



Valószínűleg az *ultrahangos tisztítókádak* a legyakrabban használt készülékek, mivel ezek a legkönnyebben és legolcsóbban hozzáférhetőek. Így nagyon sok kutató kezdi a szonokémiával való ismerkedést a tisztítófürdők (2.11. ábra) használatával. Népszerűségüket emellett az is fokozza, hogy rendkívül egyszerűek, a reakciók végrehajtása nem igényel egyéb különleges berendezéseket. Az előnyök mellett természetesen a hátrányokkal is szembe kell néznünk (2.3. táblázat). Ezek elsősorban a teljesítmény, a hőmérséklet, és a frekvencia szabályozásával kapcsolatosak, amelyek mind-mind a reakciók reprodukálhatóságát rontják. A hangtér homogenitása sem a legmegfelelőbb, amint azt SOUDAGAR és SAMAT ultrahang intenzitásprofil meghatározásával kimutatta [118].

A *bemerülő szondareaktorok* legfontosabb alkotórésze lényegében az ultrahangforrásul szolgáló, a reakcióelegybe merülő fémrúd (szonda). A reakciók megvalósítása szempontjából a szonda hossza, valamint kiképzése alapvető fontosságú. A leggyakrabban használt típusok közé tartozik a lépcsős, lineáris és exponenciális módon kiképezett szonda (2.12. ábra).



2.12. ábra. Különböző típusú bemerülő szondák

Ezeknél a típusoknál a szonda sugárzó végén igen nagy (néhány száz W cm<sup>-2</sup>) teljesítménysűrűséget kapunk. A működési frekvencia általában 20–40 kHz. A nagyobb hatásfok mellett a módszer alapvető előnye az, hogy optimális módon szabályozható (2.3. táblázat).

Természetesen az adott kísérleti feladathoz nemcsak az ultrahangforrást, hanem a reaktorokat is megfelelően kell kiválasztanunk. Néhány reprezentatív típust a 2.13. ábrán mutatunk be.



2.13. ábra. A bemerülő reaktorok néhány gyakran alkalmazott típusa

Egy új típusú reaktort fejlesztett ki MAEDA és AMEMIYA, amelyben az ultrahangforrást mikrohullámú generátorral kombinálva lehetővé vált a reakcióelegy egyidejű szonikálása és mikrohullámú besugárzása [119]. A szerzők egy új terület, a *mikrohullámú-szonokémia* dinamikus fejlődését várják, de éppen a közlés újdonsága miatt (1995), ma még ellenőrző vagy éppen ilyen módon végrehajtott reakciókkal kapcsolatos adatok nem állnak rendelkezésre. Mindezek után a 2.3. táblázatban röviden összefoglaljuk az előbb ismertetett reaktortípusokat, figyelembe véve az általuk nyújtott előnyöket és a munka során szem előtt tartandó esetleges hátrányokat [2].

### 2.3. táblázat

A leggyakoribb laboratóriumi ultrahangforrások összehasonlítása

Tisztítófürdők	Jellemzőik		
Előnyök	<ul> <li>(i) A legkönnyeben hozzáférhető (olcsó) laboratóriumi ultrahangforrás</li> <li>(ii) Egyenletes energiaeloszlás a reakcióedény falán</li> <li>(iii) Nem szükséges speciális reakcióedény</li> </ul>		
Hatranyok	<ol> <li>Viszonylag kis teljesítmény</li> <li>(ii) Rögzített frekvencia (esetleg különböző frekvenciák is)</li> <li>(iii) Nehézkes hőmérséklet-szabályozás</li> <li>(iv) A reakcióedény elhelyezése befolyásolja a szonikálás intenzitását</li> </ol>		
Bemerülő szonda	Ball anterior		
Előnyök Hátrányok	<ul> <li>(i) Nagy teljesítmény</li> <li>(ii) Könnyen szabályozható (optimális körülmények)</li> <li>(i) Rögzített frekvencia</li> <li>(ii) Nehézkes hőmérséklet-szabályozás</li> <li>(iii) Gyökök képződhetnek a hangforrásnál</li> <li>(iv) A forrás eróziója következtében a reakcióelegybe kerülő fémrészecskék fémreagensekkel ötvöződhetnek</li> </ul>		
Kürt	East to thouse matched topic sheet in MATCA in All		
Előnyök Hátrányok	<ul> <li>(i) Jobb hőmérséklet-szabályozás</li> <li>(ii) Kisebb, de jól szabályozható intenzitás</li> <li>(iii) A gyökök képződése kis valószínűségű</li> <li>(iv) A forrás eróziója nem okoz problémát</li> <li>(i) Kisebb intenzitások</li> <li>(ii) A reakcióelegy térfogata meghatározott</li> <li>(iii) Rögzített frekvencia</li> </ul>		

# 2.3. AZ ULTRAHANG ALKALMAZÁSA A SZINTETIKUS SZERVES KÉMIÁBAN

A szonokémiai úton végrehajtott reakciók többféle elv szerint csoportosíthatók. Fontos lehet a cél, a reaktánsok köre, a kémiai átalakulások típusa stb. [10, 13]. Mivel mi a szonokémia metodikai jellegét kívánjuk kiemelni, ezért az osztályozást is e szempont szerint tesszük meg. Természetesen a szintetikus szerves kémiai alkalmazások céljaink miatt elsőbbséget élveznek, de ezek összefoglalása után – az első fejezethez hasonlóan – röviden kitérünk az egyéb felhasználási területekre is. Az irodalomban több könyvet [2, 6, 10–24], illetve összefoglaló közleményt [120–124] találhatunk ebben a tárgykörben, ezért igyekeztünk az ezekben nem található legújabb eredmények minél teljesebb bemu-tatására, míg a régebbi adatokból illusztrációként egy-egy példát muta-tunk be. Törekedtünk arra, hogy minden esetben, ahol rendelkezésre állt, a hagyományos reakciók során kapott reakciósebességeket, hoza-mokat feltüntessük. Ezeket a reakciókat az irodalomnak megfelelően "csendes" reakcióknak neveztük.

A fentiek figyelembevételével a szonokémiai reakciókat – a reagáló rendszerek alapján – két alapvető típusba soroljuk, s ezeket homogén, illetve heterogén szonokémiának nevezzük [13].

### 2.3.1. Homogén szonokémia

A homogén szonokémia nevéből adódóan az oldatokban lejátszódó szonokémiai reakciókat foglalja magába, s mint ilyen, az esetek nagy részében az oldószer degradációján alapuló eljárásokat jelent. Az ilyen átalakulások azonban a kémia bármely területén nehezen kontrollálhatók, s ez az oka annak, hogy a homogén rendszerben végrehajtott reakciók száma jóval kisebb, mint a heterogén fázisú eljárásoké [10, 12, 13]. E reakciók között – az oldószertől függően – két további csoportot különböztetünk meg: külön csoportba soroljuk a vizes, illetve a nemvizes közegben végzett átalakulásokat [114].

#### 2.3.1.1. Vizes szonokémia

Az ultrahang vízre gyakorolt hatását először SCHMITT figyelte meg 1929-ben [125]. Vizsgálatai szerint a vízben ultrahangos besugárzás hatására hidrogén-peroxid képződött. Természetes, hogy ezt követően ez a terület jelentős fejlődésnek indult, tekintve, hogy a víz, mint oldószer, a kémiában központi szerepet tölt be. Mivel az oldószer tulajdonságai meghatározhatják a különböző reakciók lejátszódását, így érthető, hogy részletesen vizsgálták a vízben ultrahang hatására lejátszódó folyamatokat. A vizsgálatok szerint reaktív részecskék képződésével számolhatunk, amelyet a 2.14. ábra reakcióegyenletei szemléltetnek.



#### 2.14. ábra. Ultrahang hatására vízben lejátszódó reakciók

A képződő, igen nagy energiájú részecskék jelenlétében szelektív reakciók lejátszódására nem számíthatunk, hanem másodlagos folyamatok dominálnak, amelyek lényegében semmilyen kapcsolatban nincsenek a kívánt szonokémiai átalakulással. E reaktív részecskék kimutatása és vizsgálata az ún. gyökfogó módszerrel történik, melynek során a gyököket reakcióba viszik, s így hosszú életű, ESR-spektroszkópiával vizsgálható részecskéket kapnak [85, 106, 126–130]. Ha β-karbolint, mint ionos indikátort alkalmazunk a képződő gyökök detektálására, akkor UV-spektroszkópiát is használhatunk a folyamat követésére [131]. Más esetekben e célra Fricke-dozimetriát [132, 133] vagy tereftalát dozimétert [134, 135] használnak a képződő gyökök megfigyelésére. Különböző szerves oldószerek vizes oldatainak szonolízisénél a szerves komponens degradációját figyelték meg. Így DMF esetén · N(CH<sub>3</sub>)CHO és · CH<sub>3</sub> [105], metanol esetén viszonylag nagy menynyiségű hidrogén [96], míg vizes glicerinaldehid szonolízise során primer és szekunder gyökök reakciójából dimerek [107] képződnek. Ugyanakkor paration híg vizes oldatának besugárzása során a molekula első lépésben kettéhasad, majd egyszerű végtermékekké dekomponálódik (2.7) [136].



Az ultrahang jelenlétében vizsgálták különböző szerves anyagok, pl. diolok és a víz kölcsönhatását, és meghatározták az akusztikus abszorpciós koefficiens ( $\alpha/f^2$ ) értékeit különböző körülmények között [137]. Hasonló vizsgálatokat végeztek  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -ciklodextrinekkel [138], polimerekkel [139], illetve kolloid rendszerekkel [140].

A vizes közegű szonokémiai átalakulásokban bekövetkező degradációt egy gyakorlati fontosságú folyamatban, a veszélyes hulladékok ultrahangos besugárzással történő klórmentesítésénél használják ki [141, 142]. Bizonyos esetekben a CCl<sub>4</sub> vízben lejátszódó dekompo-nálódási reakciójában (Weissler-reakció) a MgCl<sub>2</sub> jelenléte inhibiáló hatást okozott [143]. Hasonló céllal dolgoztak ki eljárásokat szerves vegyületek <sup>0</sup>xidáció révén történő szén-dioxiddá alakítására [144, 145]. A módszer környezetvédelmi analitikára is felhasználható: a szonikálás után a halogénezett szénhidrogénekből képződő CI<sup>-</sup>ionok detektálásával már 30–80 ppm szén-tetraklorid, kloroform, vagy triklór-etilén is kimutatható [146]. A fentiek figyelembevételével megállapíthatjuk, hogy a szerves vegyületek vizes közegű szonokémiai reakciói a legtöbb esetben jelentős mértékű degradációval járnak, és nagyon kevés olyan reakció van, amelyet szintetikus célból – egy adott céltermék megfelelő szelektivitással történő előállítására – felhasználhatunk. Ezek egy példája a maleinsav telített oldatának szonolízise nyomnyi mennyiségű Br<sub>2</sub> jelenlétében, amely gyors reakcióban fumársavat adott izomerizáció eredményeként (2.8) [147]. Bizonyos esetekben CHBr<sub>3</sub>-ot használtak a reakció iniciátoraként [87].



További példaként említjük, hogy benzoesavoldat szonolízise során hidroxi-benzoesav-izomerek képződését figyelték meg (2.9) [148].



A vízből képződő OH-gyököknek tulajdonították a rákellenes hatásáról ismert adriamicin oxidációját (2.10) [149].



BREMNER és munkatársai a pivalinsav Fenton-reagens jelenlétében lejátszódó dimerizációja során tetrametil-adipinsavat és trimer-dikarbonsavat kaptak (2.11) [150].



Foszfin állítható elő vörös foszfor hidrolízisével, amely bázikus közegben többszörös C–C-kötésekre addícionálódik, s így alkil- és vinilszubsztituált foszfinok állíthatók elő [151].

Végül, vizes oldatokról lévén szó, a szolvolitikus reakciókat is kiterjedten vizsgálták. Így pl. a *terc*-butil-klorid hidrolízise ultrahang hatására jó hozammal játszódik le (2.12) [152, 153].



#### 2.3.1.2. Nemvizes szonokémia

A nemvizes közegű homogén szonokémiai reakcióknak – az előzőekhez hasonlóan – nincs túl nagy jelentőségük a szonokémián belül, aminek fő oka valószínűleg itt is az oldószerek degradációjában keresendő [114]. Ezen a területen WEISSLER és munkatársai végeztek úttörő jelentőségű munkát, akik egyúttal az első kísérleti bizonyítékok egyikét is szolgáltatták arra vonatkozóan, hogy a kavitációs hatás nem csak vízben, hanem szerves oldószerekben is bekövetkezhet. Az aceto-nitril és a szén-tetraklorid szonolízisét vizsgálva megállapították, hogy mindkét vegyület homolízist szenved a C–C, C–H, C–N és a C–Cl kötések hasadása révén [154]. Az általánosan használt, egyéb illékony szerves oldószerek esetén azonban nem figyeltek meg jelentős szonokémiai hatást. Ez arra a következtetésre vezetett, hogy a szonokémiai jelenségek csak alacsony tenziójú és magas dielektromos állandójú oldószerekben következnek be [155]. Amint ezt a szonokémiai hatás értelmezésénél is említettük, ennek oka az oldószerek nagy gőznyomásában keresendő, mivel növekvő gőznyomással jelentősen csökken a buborékok összeroppanásának intenzitása.

Részletesen vizsgálták többek között a *n*-alkánok szonolízisét, amely általánosan megfigyelhető folyamat, s a termikus pirolízishez hasonló fragmenseket ad. A *n*-dekán fragmentációja során képződő molekulatöredékek eloszlását a 2.7. ábrán már bemutattuk. A legalapvetőbb termékek képződése jól értelmezhető az általánosan elfogadott Riceféle mechanizmussal (2.15. ábra) [156].



2.15. ábra. Az alkánok fragmentációjának Rice-féle mechanizmusa

Hasonló fragmentációs hatást figyeltek meg Diesel-olajok ultrahangos besugárzásánál is [157]. A degradáció mellett a képződő gyökök polimerizációs reakciókban is részt vesznek, amely során oldhatatlan üledékek képződnek [158].

Ugyancsak a degradációs folyamatokkal összefüggésben PRICE és munkatársai megállapították, hogy sztirol toluolban lejátszódó polimerizációs reakcióját szonokémiai aktiválással végrehajtva a képződő polimerek átlagos molekulatömege a besugárzás időtartamával csökken, s így a kívánt molekulatömegű polimer a reakcióidő alkalmas megválasztásával előállítható [159].

Az előbbiekhez hasonlóan inkább elméleti fontosságú vizsgálatokban tanulmányozták az 1-ciklohexil-uracil és a 9-etil-adenin között kialakuló hidrogénkötések képződésének kinetikáját [160], a difenil-pikril-hidrazil gyök absztrakciós reakcióját [161], illetve a nitro-benzol és trifenil-metán-származékok szonokémiailag stimulált elektronátviteli reakcióját, amelyben többkomponensű termékelegyet kaptak [162].

MANZO és munkatársai 4-jód-anizol és 1-halo-naftalinok S<sub>(RN)</sub>1 reakcióját vizsgálták difenil-foszfino-ionnal cseppfolyós ammóniát használva oldószerként [163].

A modern, szabályozható intenzitású készülékek megjelenésének köszönhetően a degradációs reakciók ellenére az utóbbi években azért ebben a tárgykörben is szép számmal születtek szintetikus érdeklődésre is számot tartó munkák [114, 144].

KUMAR és munkatársai kromanonok és 2-spirokromanonok oxidációs reakcióját vizsgálták hidroxi-tozil-oxi-jód-benzollal (HTIB), acetonitriloldatban (2.13) [164]. A reakció során az oxidáció velejárójaként izomerizációt is megfigyeltek. A folyamatot a hagyományos módon végrehajtva ~30 %-al alacsonyabb hozamot kaptak, mint a szonokémiai reakcióban.



GRIGNON-DUBOIS és munkatársai kinolin- és izokinolinszármazékok szonokémiai és hagyományos triklór-metilezési (2.14) [165], oxidációs (2.15) [166], valamint az aceton aktív metiléncsoportjával lejátszódó alkilezési reakcióit (2.16) [167] vizsgálták. Amint az a reakcióegyenletekből látható, mindkét módszerrel hatékonyan állíthatók elő a célvegyületek.



91 - 98 %

A kromil-klorid egy érdekes reakciójának szonokémiai alkalmazását közölte LUZZIO és MOORE [168]. Az eddig is ismert alkohol és diol oxidációkat csaknem kvantitatív hozammal hajtották végre (88–99 %). A meglepő azonban, hogy az eljárással aromások benzil helyzetű CHvagy CH<sub>2</sub>-csoportjait szelektíven és igen jó hozammal lehet alkohollá, illetve ketonná oxidálni komplexképzési reakción keresztül (2.17).



Szintetikus célból is jelentőséggel bíró eredményeket közöltek LUCHE és munkatársai, akik a dietil-foszfonát addícióját vizsgálták 3--metil-imino-metil-tiofénre, amely a megfelelő amino-foszfonátot szolgáltatta. Amint az a (2.18) reakcióegyenletben látható, a szonokémiai reakció hozama jóval nagyobb, mint hagyományos kivitelezésnél. A reakciót ugyan argonatmoszféra alatt hajtották végre, de megállapították, hogy az oldat oxigénmentesítése csak mintegy 5 %-ban befolyásolja a hozamot [73].



Az aminosavak és peptidek acetilezése igen fontos szintetikus lépés sok biológiailag aktív vegyület szintézisében. A kívánt reakció szonokémiai úton gyorsan és tisztán kivitelezhető, s majdnem mindig kvantitatíven adja az acetilezett származékokat (2.19) [169]. Néhány eszenciális aminosavra a következő eredményeket kapták: Ala: 96 %, Phe: 98 %, Asp: 99 %, Glu: 99 %.

H<sub>2</sub>N-CH-COOH 
$$\xrightarrow{H_2O, Ac_2O}$$
 AcO-NH-CH-COOH (2.19)  
R R R  $\xrightarrow{I}$  R  $\xrightarrow{I}$  AcO-NH-CH-COOH (2.19)

A homogén vizes szonokémiánál említett maleinsav-fumársav (2.8) izomerizációhoz hasonló, Br · által indukált *cisz-transz* izomerizációt figyeltek meg az 1,2-diklór-etán esetén [108]. A reakciót CCl<sub>4</sub>-ban hajtották végre és elemi Br<sub>2</sub> helyett alkil-bromidokat használtak iniciátorként (2.20). Az izomerizációt növekvő lánchosszúságú bróm-alkánokkal indukálva a legjobb hozamot bróm-propán esetén kapták (C<sub>3</sub>: 66 %, C<sub>4</sub>: 57 %, C<sub>5</sub>: 49 %, C<sub>6</sub>: 43 %, C<sub>12</sub>: 19 %).



Különböző egyszerű és szililezett nitro-olefinek előállíthatók a megfelelő olefin, sav (HOAc, TsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl) jelenlétében, kloroformos oldatban NaNO<sub>2</sub>-tel és Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>-tal lejátszódó reakciójában (2.21) [170]. A reakciókat leforrasztott csőben hajtották végre, a termékeket eléggé változó hozammal izolálták.



(2.21)

A különböző típusú készülékeket is összehasonlítandó, vinil-szulfonok izomerizációját vizsgálták bróm-triklór-metán jelenlétében (2.22). Az izomerizációval párhuzamosan azonban addíció is bekövetkezett [171]. A vizsgálatok igazolták azt a korábbi megfigyelést, mely szerint homogén reakcióban a szondareaktorok, míg heterogén reakcióban a tisztítófürdők fejtenek ki jobb hatást.



NAKAMURA és munkatársai ónorganikus vegyületek előállítására dolgoztak ki homogén közegű eljárást. A módszer alapja, hogy olefinek és acetilének toluolos oldatban esetenként igen alacsony (általában 7 °C, bizonyos esetekben –55 °C) hőmérsékleten képesek Ph<sub>3</sub>SnH addíciójára (2.23). Az eljárás jó hozammal adja a megfelelő trifenil-sztannin terméket [172]. A reakció szonikálás hiányában nem játszódott le.



Ha azonban a reakciót etanolban és levegő jelenlétében NaBH<sub>4</sub>-del hajtjuk végre, hidroxi-sztannán-származékokat izolálhatunk (2.24).



Az 5-heteroaril-1-pentének Na-tozilát által indukált, ecetsavban, Cu(OAc)<sub>2</sub> jelenlétében lejátszódó intramolekuláris ciklizációs reakciójával különböző heterobiciklusok állíthatók elő [173]. A (2.25) és (2.26) reakcióegyenletekben két példával illusztráljuk az átalakulást. Meg kell jegyezni, hogy noha a reakciók hozama közel azonos a hagyományos reakciókéval, lejátszódásukhoz csak az eredeti reakcióidők mintegy 25–50 %-a szükséges.



Japán szerzők alkil-hidroperoxidok szonokémiai szintézisét hajtották végre alkil-halogenidek levegő oxigénjével történő oxidációs reakciójában. Az oxidációt Bu<sub>2</sub>*t*BuSnH katalizátor jelenlétében hajtották végre [174]. Az ón-hidrid azonban a reakció közben redukálni tudja a képződött hidroperoxidot, s így az alkohol képződésére is számítanunk kell (2.27).

-x	Bu <sub>2</sub> tBuSnH, levegő	R-	-OOH ·	+ R-OH		
	))), toluol, - 9 — + 9 °(	C	2.3	2.4		
			hozam (%)			
	R C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHBu CH <sub>3</sub> -cC <sub>12</sub> H <sub>22</sub>	X     	<b>2.3</b> 59 65 47		2.4 11 10 26	

R

Az  $\alpha$ -amino-foszfonsavak és észtereik fontos gyógyszeripari és agrokémiai kiindulási anyagok. Szintézisük a (2.28) reakcióegyenlet szerinti "csendes" reakcióban jól ismert. Az egyetlen, de jelentős probléma, hogy a reakciók lejátszódásához minimálisan 72 óra szükséges, de közöltek 480 órás reakcióidőt is (60°C). A reakcióelegy szonikálásával a ~75 %-os hozam oldószermentes körülmények között néhány perc alatt elérhető, míg oldószer alkalmazásával (toluol, 85 °C) a termékeket 2 óra alatt 90 % feletti hozamokkal nyerték [175].



(2.28)

(2.27)



72 - 98 %

Aril-metil-ketonok a megfelelő foszfonsavszármazékkal BuLi jelenlétében, THF oldatban 20 °C-on közepes és jó hozammal a (2.29) reakcióegyenlet szerint, vinil- és allil-szulfonok elegyévé alakíthatók [176]. A termékek képződése, illetve **2.5** E és Z izomerjeinek aránya erősen függ az aromás szubsztituenstől.



STUHR-HANSEN és munkatársai egy vinil-helyzetű klórszubsztitúció kivitelezésére alkalmas reagens, a fenil-szelenium-triklorid jó hozammal történő előállítására dolgoztak ki szonokémiai eljárást (2.30) [177].

$$PhSeO_{2}H \xrightarrow{SO_{2}Cl_{2} \text{ pentán}}_{))), 25 °C} PhSeCl_{3}$$
88 %
(2.30)

A Diels–Alder-reakciók a homogén nemvizes szonokémiai átalakulások között speciális jellegükből adódóan külön csoportot képviselnek. A [4+2] cikloaddíciós folyamatokat évtizedek óta tanulmányozzák és ennek megfelelően alkalmazási területük is igen széles [29, 178–180]. A napjainkban egyre szélesebb körben alkalmazott új aktivá-lási módszerekkel a Diels–Alder-reakciók igen enyhe körülmények mellett hajthatók végre [181]. Meglepő ugyanakkor, hogy a szonokémiai alkalmazások száma viszonylag kevés. Ez annál is érthetetlenebb, mivel ezek a reakciók hőmérséklet- és nyomásfüggőek, így ha visszagondolunk a *forró pont* elméletre vagy a kísérleti paraméterek hatására (2.1.3. alfejezet), akkor joggal várhatjuk, hogy a Diels–Alderreakciók érzékenyek legyenek a szonokémiai aktiválásra.

Az első kísérletek egyike volt akrilészterek reakciója ciklopentadiénnel (2. 31). A reakcióban lényeges különbséget nem tudtak kimutatni az eltérő aktiválási technikák között [182]. Természetesen az azóta eltelt csaknem egy évtized alatt jónéhány közlemény, s egy összefoglaló [183] is született a Diels–Alder-reakciók szonokémiai aktiválásával kapcsolatban.

Az első, igazán sikeresnek mondható, ultrahanggal aktivált Diels– Alder-szintézis vinil-ciklohexének *o*-kinonokra történő addíciója volt (2.32) [183].





R, R', R" = H, Me, SiMe3, PhCOO

keverés, melegítés: 10 - 53 % szonikálás: 57 - 93 %

Az ultrahangos aktiválás különböző nitrogéntartalmú heterociklusok szintézisében is hatékony módszernek bizonyult [184]. A rövidebb reakcióidő és a megnövekedett hozam mellett további előnyöket is megfigyeltek, úgymint eddig ismeretlen típusú addíciós termékek izolálhatóságát, valamint más esetekben a mellékreakciók arányának csökkenését (2.33).

Szubsztituált 1,3-butadiének és 2,3-dimetoxi-ciklohexadién-1,4dionok Diels–Alder-reakciója során különböző kondenzált biciklusos termékeket izoláltak, amelyekből naftokinolok és lonapalén készíthető (2.34). Az így nyert termékek 5-lipooxigenáz inhibítorok, s mint ilyenek hatásos anti-pszoriatikus hatású vegyületek [185].





keverés - 64 % (12 h) keverés - 75 % (15 h) keverés - 78 % (17 h)

Krotonaldehid N,N-dimetil-hidrazonokat reagáltatva p-kinonokkal szintén kondenzált nitrogéntartalmú heterociklusok szintetizálhatók (2.35) [186].



A szonikálás jelentősen növelte ketonok tozil-oxilezési reakciójának sebességét is. A módszer különösen ciklikus ketonok esetén vezet jó eredményre, amelyek tozil-oxilezése hagyományos módszerrel nehézségeket okoz [187].

52 %

Végül, gyakorlatilag csak történeti érdekességként, megemlítjük a téma magyar vonatkozásait is. 1933-ban két magyar kutató, SZALAY [188] és SZENT-GYÖRGYI [189] (egymástól függetlenül) közölték, hogy a keményítő ultrahangos besugárzás hatására depolimerizálódik. E felfedezésükkel lényegében ők tekinthetők a *polimer szonokémia* [190–193] úttörőinek, noha azóta sok példát írtak le polimerizációval [190, 191, 193] és depolimerizációval [192] kapcsolatban.

### 2.3.1.3. Fémorganikus szonokémia, szonokatalízis

A fémorganikus rendszerek, vegyületek ultrahang hatására bekövetkező változásainak vizsgálata az 1980-as évektől kezdődően a szonokémia önálló területét jelenti [11, 114, 194].

A fém-karbonilok reakciói, ezen belül is a ligandumcsere-reakciók vizsgálata, igen széles körben tanulmányozott átalakulások. Ezeknek a reakcióknak azonban inkább a szervetlen kémián belül van jelentő-ségük. A legfontosabb példákat a 2.4. táblázat foglalja össze [114, 195–197].

Amint a táblázat adataiból látszik, szerves kémiai szempontból leginkább a fém-karbonilok jelenlétében végrehajtott szonokatalitikus reakciók tarthatnak számot érdeklődésre. Az ultrahangos besugárzás hatására lejátszódó katalitikus reakciók több előnnyel is rendelkeznek:
### 2.4. táblázat

Típus	Reaktáns	Termék
Klaszterképzés	Fe(CO)s Fe <sub>2</sub> (CO)9	Fe3(CO)12, Fe Fe, Fe(CO)5
Ligandumcsere	$Cr(CO)_6 + L$ $FeCp(CO)_2I + L$ $Fe_3(CO)_{12} + L$ $Mn_2(CO)_{10} + L$ $Co(Cp)_2 + CO$	Cr(CO) <sub>5</sub> L, Cr(CO) <sub>4</sub> L <sub>2</sub> FeCp(CO)LI Fe(CO) <sub>4</sub> L, Fe(CO) <sub>3</sub> L <sub>2</sub> Mn <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> L <sub>2</sub> CoCp(CO) <sub>2</sub>
Másodlagos reakció	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> + alkán	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>6</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> ), Co <sub>4</sub> (CO) <sub>10</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> )
Szonokatalitikus reakció	$\begin{array}{l} Fe_x(CO)_y + 1\text{-alk\acute{e}n} \\ Ru_x(CO)_y + 1\text{-alk\acute{e}n} \\ Mo(CO)_6 + 1\text{-alk\acute{e}n} \\ Co_2(CO)_8 + 1\text{-alk\acute{e}n} \\ Mo(CO)_6 + alk\acute{e}n + O_2 \end{array}$	<i>cisz-, transz-</i> 2-alkén <i>cisz-, transz-</i> 2-alkén <i>cisz-, transz-</i> 2-alkén <i>cisz-, transz-</i> 2-alkén enol, epoxid

Homogén fémorganikus szonokémiai és szonokatalitikus reakciók

- alacsony hőmérsékleten hajthatók végre, ami lehetővé teszi hőér-(i) zékeny reaktánsok használatát is,
- általában nagyobb szelektivitással játszódnak le, mint a termikus (ii) reakciók.
- (iii) nagy energiájú részecskék képződnek, amelyek sem a fotolízis, sem az egyszerű termikus pirolízis hatására nem keletkeznek,
- (iv) mikroméretben hajthatók végre,
- (v) egyszerű a méretnövelés.

A szonokatalitikus reakciók katalizátoraként igen elterjedten használják a különböző fém-karbonilokat. A besugárzás hatására képződő koordinatíve telítetlen részecskék hasonlóak, mint a termikus [198] Vagy fotokémiai [199] reakciók reaktív köztitermékei. Az egyik leggyakrabban vizsgált reakció az olefinek *cisz-transz*-izomerizációja, illetve kettőskötés-vándorlása. A mechanizmus még nem teljesen tisztázott, de az eredmények megfelelnek az analóg termikus vagy fotokémiai rendszerekben tapasztaltaknak, így jelenleg a 2.16. ábrán feltüntetett mechanizmust feltételezik.

 $\begin{array}{c|c} M(CO)_m & \xrightarrow{))} & M(CO)_m + (n-m) CO \\ M(CO)_m + 1-alkén & \longrightarrow & M(CO)_x(1-alkén) + (m-x) CO \\ M(CO)_x(1-alkén) & \longrightarrow & M(CO)_x(H)(\pi-allil) \\ M(CO)_x(H)(\pi-allil) & \longrightarrow & M(CO)_x(H)(2-alkén) \\ M(CO)_x(2-alkén) + 1-alkén & \longrightarrow & M(CO)_x(1-alkén) + 2-alkén \end{array}$ 

2.16. ábra. Olefinek szonokatalitikus kettőskötés-vándorlásának mechanizmusa

A kettőskötés-vándorlás relatív sebességi és szelektivitási adatait a 2.17. ábra szemlélteti [196].



2.17. ábra. Az 1-pentén fém-karbonilokkal katalizált szonokatalitikus kettőskötés-vándorlásának reakciósebességi és szelektivitási adatai A szonokatalitikus reakciók egy másik, gyakori típusa az alkének oxidációs folyamata [200], amelyet a propén példáján keresztül a 2.18. ábrán foglaltunk össze.



2.18. ábra. A propén szonokatalitikus oxidációjának mechanizmusa

A fenti két reakció között jelentős különbség, hogy míg a kettős kötés izomerizációja esetén a katalizátor, addig az oxidációs reakcióknál a szerves reaktáns szonokémiai aktiválása indítja a folyamatot.

A transz-β-metil-sztirol ecetsavas oldatban Pb(OAc)<sub>4</sub> katalízissel végrehajtott reakciója jóval nagyobb hozammal játszódik le ultrahangos besugárzással. Ennek ellenére a reakció szelektivitása – valószínűleg a szerzők által gyökösnek vélt mechanizmus következtében – igen rossz. Főterméknek a (2.36) reakcióegyenletben látható 2.6 monoacetát tekinthető, amely azonban csak maximum 40 %-os hozammal képződik. A hőmérséklet emelkedése ugyan gyorsítja a folyamatot, a szelektivitás azonban lényegesen nem változik [201]. A reakció mechanikus keveréssel hasonló szelektivitással, de kisebb hozammal megy végbe, és heteroaromásokkal, illetve konjugált kettőskötés-rendszert tartalmazó ciklusos olefinekkel is lejátszódik.



A fém-karbonilok szintetikus szempontból is érdekes alkalmazása a szubsztituált króm-penta-karbonilok Dötz-reakciója, Ce<sup>4+</sup>-sók jelenlétében (2.37) [202].



R, R' = H, Me, OMe R", R" = H, Pr, Ph

### 2.3.2. Heterogén szonokémia

45 - 75 %

A szintetikus szerves kémiai szempontból leginkább értékelhető reakciók legnagyobb része ebbe az alfejezetbe tartozik. Természetesen ennek megfelelően igen sok összefoglaló közlemény jelent meg ebben a tárgykörben [2, 10, 30, 203–210]. Mivel az eddig közölt eredmények minden részletre kiterjedő ismertetése messze meghaladja e fejezet terjedelmét, arra törekedtünk, hogy a legújabb eredményeket lehetőleg a teljesség igényével mutassuk be. Emellett a könyvek, összefoglalók által már – esetleg több ízben is – feldolgozott adatok tárházából csak egy-egy fontosabb példát mutatunk be, illusztrálandó a vizsgált reakciók széles skáláját.

## 2.3.2.1. Fázistranszfer-katalitikus reakciók

A fázistranszfer-katalízissel lejátszódó reakciók lényegében a vizes közegű reakciók analógiájának tekinthetők, ezért e reakciókat is – a 2.3.1.1. alfejezethez hasonlóan – külön kezeljük. Természetesen a fázistranszfer-reakciók nem vizes oldatban lejátszódó reakciók, ugyanakkor a viszonylag jelentős mennyiségű víz jelenléte mindenképpen indokolja a különálló tárgyalást. A fázistranszfer-katalízissel lejátszódó átalakulások egyik jól ismert és fontos példája a diklór-karbénnel végzett ciklopropanilezési reakció [211]. A hagyományos kivitelezéssel ellentétben szonokémiai aktiválással végrehajtott reakció esetén a fázishatáron történő anyagtranszport katalizátor nélkül is bekövetkezik, a reakciók igen jó termeléssel hajthatók végre, még a hagyományos körülmények között szükséges fázistranszfer-katalizátorok hiányában is. A legjobb eredményeket akkor kapták, amikor az ultrahangot és a keverést kombinálták (2.38) [212]. A diklór-karbén képződését elektrontranszfer mechanizmussal értelmezték [203].



Karbazol, indol és difenil-amin halogénszármazékokkal lejátszódó N-alkilezési reakciója is igen jó hozamokkal (60–98 %) játszódott le ultrahangos besugárzás eredményeként [205]. A fázistranszfer- átalakulások szonokémiai aktiválása azonban nem mindig vezet jobb eredményre, mint a hagyományos keverés. REEVES és MCCLUSKY szerint a halogenid-tiocianát cserereakció esetén a hagyományos keverés legalább olyan hatásos, sőt esetenként hatásosabb, mint az ultrahangos besugárzás [213].

Az előbbiekben már tárgyalt Reimer–Tiemann-reakció módosításával megvalósítható biciklovegyületek C–H kötésébe törénő diklór-karbén inzertálódás. Az ismert módon előállított diklór-karbént reagáltatták bicikloalkánokkal, melynek során a reaktáns szelektíven inzertálódott az anellációs szénatom melletti C–H kötésbe [214]. Amikor biciklo[4.1.0]heptán és kloroform elegyét reagáltatták NaOH-porral trietil-benzil-ammónium-bromid (TEBA) fázistranszfer-katalizátor jelenlétében, majd 3 órán át szonikálták, diklór-bicikloheptánok elegyét kapták (2.39). A reakció hagyományos módszerrel nem játszódott le, míg a szokásos fázistranszfer-katalízis körülményei között (50 %-os vizes NaOH, keverés) 9 óra után a hozam csak 15 % volt.



Amint azt a (2.38) reakcióegyenletben már láttuk, a szonokémiai aktiválás bizonyos esetekben lehetővé teszi a reakciók végrehajtását kétfázisú rendszerekben fázistranszfer-katalizátor alkalmazása nélkül. MILLS és HOLLAND szekunder alkoholok kétfázisú (CCl<sub>4</sub>-víz) rendszerben lejátszódó oxidációját írták le (2.40) [215].

2.40)

 $\begin{array}{c} R \\ R' \\ CH - OH \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} NaBrO_3, RuO_4 \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} R \\ P \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} R \\ R' \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} C = O \\ R' \\ \hline \end{array}$ 

keverés keverés+szonikálás alkohol hozam (%)/idő (h) hozam (%)/idő (min) 2-oktanol 52/5 100/15 mentol 38/5 100/16 ciklohexanol 100/4 100/15 1-fenil-etil-alkohol 100/2 5 100/10

Az oxidálószer NaBrO<sub>3</sub> volt, azonban egy igen érdekes megoldást kellett alkalmazniuk az elektrontranszfer biztosítására. RuO<sub>4</sub>-ot használtak erre a célra, amely az alkohol oxidációja után Ru(IV)-gyé redukálódik, s így vízoldékonnyá válik. A Ru(IV)-ionokat vizes fázisban a BrO<sub>3</sub><sup>-</sup> újra RuO<sub>4</sub>-dá alakítja, melynek révén ez újra a szerves fázisba kerül. Lényegében tehát a reaktánsok transzportja nem következik be a fázishatáron, a Ru elektronközvetítő ciklusa révén vált lehetségessé az oxidáció, mely kvantitatíven játszódott le.

Hasonló kétfázisú (szilárd-folyadék) oxidációs reakció révén állították elő különböző telítetlen karbonsavak epoxidjait. Az epoxidálást 3-klór-perbenzoesavval (MCPBA) vagy magnézium-monoperoxi-ftaláttal (MMPP) hajtották végre [216]. A (2.41) reakcióegyenletben a legjobb hozammal járó átalakulást láthatjuk.

$$H_2C = CH(CH_2)_8 - COOMe \longrightarrow H_2C - CH(CH_2)_8 - COOMe (2.41)$$

verés

oxidálószer	szonikálás	keverés
	hozam (%)/idő (min)	hozam (%)/ido (h)
МСРВА	94/25	61/2
MMPP	48/2 h	49/4

Nem elegyedő oldószerekben (D2O és egy szerves oldószer) hajtották végre az 1-O-metil-β-D-galaktopiranozid (2.7) <sup>1</sup>H-<sup>2</sup>H cserereakcióját [217]. A legjobb cserét 2,5-dimetil-tetrahidrofurán (C2: 28 %; C3: 84 %; C4: 93 %) és heptán (C2: 20 %; C3: 90 %; C4: 85 %) alkalmazása esetén figyelték meg.



Tercier alkil-halogenidek egyszerű módon acetilezhetők Zn(OAc)2tal tetra-n-oktil-ammónium-bromid fázistranszfer-katalizátor jelenlétében (2.42) [218]. A reakciók kielégítő hozammal játszódnak le, különösen ha figyelembe vesszük, hogy tercier alkil-halogenidek szolvolitikus szubsztitúciója esetén az eliminációs termék aránya nő az αhelyzetű szénatomon lévő szubsztituens méretével.

CH <sub>3</sub>			CH3	
H <sub>2</sub> C-C-CI	Zn(OAc)2, P	TC, CHCl <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C-C-OAc	(2.42)
R	))),:	25 °C	R	
R	t (min)	hozam (%)		
Ph	65	65		
Me-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	55 25	70 75		

Izomer 1,4-diszelena-fulvalének szintézisét fenil-acetilénből kiindulva valósíthatjuk meg a fázistranszfer-katalízis kísérleti körülményei között, elemi Se felhasználásával (2.43). PEG-400 fázistranszfer-katalizátort használva, a reakció igen mérsékelt hozammal adta az izomerek keverékét [47].



GHOSH és NICHOLS ciklikus konjugált nitro-olefinek jó hozammal végrehajtható szintézisét közölték mind szonokémiai reakcióban, mind pedig mechanikus keveréssel (2.44) [220]. A reakciók általában azonos hozamokkal játszódtak le, mint a termikus, kevert reakciók esetén (52– 90 %), ami – tekintve, hogy a hagyományos reakciók lejátszódásához jóval több, esetenként tízszer annyi idő szükséges – jónak mondható.



0 - 90 %

szonikálás: 52 - 79 %

keverés:

R = H, Ar; Y= H, OCH<sub>3</sub> i - KNO<sub>2</sub>, 18-koronaéter-6, I<sub>2</sub>, THF, keverés/szonikálás ii - piridin A közismert és már töbször említett Reimer–Tiemann ciklopropanilezési reakcióval speciális aril-szeleno-ciklopropánok állíthatók elő jó hozammal. A reakció során aril-halo-metil-szelenideket reagáltatnak a megfelelő olefinekkel fázistranszfer-katalizátor jelenlétében [221]. Mint a szonokémiai és a hagyományos szintézis közötti lényeges különbséget kell megemlíteni, hogy ultrahang-besugárzás esetén szilárd KOH-ot használnak, míg mechanikai keverésnél az általánosan elterjedt 50 %-os NaOH-oldatban végezték a reakciókat (2.45).



Királis fázistranszfer-katalizátor, (-)-*N*-benzil-*N*-metil-efedríniumbromid jelenlétében lejátszódó aszimmetrikus Michael-reakció esetén is vizsgálták a szonokémiai aktiválás hatását. Az addíció oldószermentes körülmények között, lényegében változatlan hozammal és enantioszelektivitással játszódott le, mindössze 5 perc alatt (2.19 ábra) [222].

A jól ismert ciklopropanilezési reakció egy új alkalmazási lehetőségét írta le aril-klór-diazirinek, mint kiindulási anyagok alkalmazásával BERTRAM és LIU. A reakció ugyan szelektíven adja a célterméket, de a hozamok csak közepesnek mondhatók (2.46) [223].



2.19. ábra. Aszimmetrikus Michael-reakció

52-82 %



R = H, CI, Me R' = H, CH<sub>2</sub>Br, COOEt, Me, CI

(2.46)

POLÁCKOVÁ és munkatársai 4-klór-benzaldehid Canizzaro-reakcióját írták le fázistranszfer-katalitikus körülmények között. Főtermékként 4-klór-benzoesavat és ekvivalens mennyiségű 4-klór-benzil-alkoholt kaptak (2.47) [224]. A legjobb hozamot 50 %-os KOH-ban TEBA alkalmazásával figyelték meg.



Aromás karbonsavak szintetizálhatók aromás alkánok szonokémiai oxidációja során (2.48). A reakciókat vizes KMnO<sub>4</sub>-tal hajtották végre kétfázisú rendszerben fázistranszfer-katalizátor használata nélkül. Az oxidáció esetenként jó hozammal adja a megfelelő karbonsavat, míg a hagyományos reakciók esetén a hozamok rendkívül alacsonyak [225].



R = H, 2-, 3-, 4-CH<sub>3</sub>, 2-, 3-, 4-NO<sub>2</sub>, 2-Cl R' = H, 2-, 3-, 4-COOH, 2-, 3-, 4-NO<sub>2</sub>, 2-Cl

TEBA-NaOH

70 %

szonokémiai: 10 - 82 % hagyományos: 4 - 15 %

Ciklikus ketén acetálok szintetizálhatók a megfelelő brómszármazékokból β-eliminációval oldószermentes fázistranszfer-katalitikus reakcióban. Az eliminációt szilárd KOH-dal tetrabutil-ammónium-bromid (TBAB) jelenlétében hajtották végre 75 °C-on 1 órás szonikálással (50 kHz, 200 W) (2.49). A kapott hozamok ugyan csak kevéssel jobbak,

(2.48)

mint a hagyományos módszerrel nyerhetők, azonban az enyhe reakciókörülmények további előnyt jelentenek [226].



2.3.2.2. Reakciók fémekkel

A fémek jelenlétében végrehajtott reakciók jelentik a szonokémia legnépszerűbb, s ennek megfelelően legkiterjedtebben vizsgált területét.

Alkálifémek. Az alkálifémek közül a *lítium* központi szerepet foglal el a szonokémiai alkalmazás tekintetében. A sok lehetőség közül tekintsük először a Barbier-reakciót. Szerves halogenidek és oxovegyületek között lítium jelenlétében a (2.50) szerinti reakció játszódik le [205, 227].

R

(2.50)

R'	N	1 - 1 S	)]	)) R'-1`0 R"	н
R	R'	R"	x	reakcióidő (min)	hozam (%)
2-furil	н	Me	1	10	92
Ph	н	Pr	Br	10	100
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	iPr	Br	15	96
Bu	Bu	Bu	Br	15	90
Me	Me	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Br	30	68
ciklohexand	on	<i>t</i> Bu	Br	30	74
Me	Me	Ph	Br	30	95
C5H11	Н	CH <sub>2</sub> =CMe	Br	40	71

262

R.

A reakciót ultrahanghullámok jelenlétében végrehajtva a képződő alkoholt jobb termeléssel izolálták, a reakcióidő jelentős csökkenése mellett. A folyamat már szobahőmérsékleten is lejátszódott, ami a mellékreakciók (Wurtz-kapcsolás, redukció stb.) visszaszorítása szempontjából előnyös, arányukat minimálisra lehetett csökkenteni. Különösen kedvelt az ultrahang használata ketonok benzilezésénél, mivel hagyományos körülmények mellett a benzil-lítium igen kis mennyiségben képződik, és a Wurtz-reakció bizonyul fő reakcióiránynak, dibenzilt adva főtermékként [205].

Ketonok szintetizálhatók igen egyszerű módon a szonokémiai Barbier-reakció módosításával, amelyben a megfelelő karbonsav lítiumsójából indulnak ki. A várt ketonok azonban igen változó hozammal képződnek (az alkilcsoporttól függően 0–100 %) [228]. A legjobb hozamokat a (2.51) reakcióegyenlet mutatja be.



A fenti szintézis érdekes módosítását figyelhetjük meg, ha aldehid helyett aromás karbonsavakat használunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben egy váratlan átalakulás eredményeként aromás 1,2-diketonok szintetizálhatók [229, 230]. A reakció lítiumfelesleg alkalmazásával játszódik le, katalitikus mennyiségű 4,4'-di-*terc*-butil-bifenil (DBB) jelenlétében, amely a dimerizáció sebességét növeli (2.52).



A reakciót ultrahangos tisztúckádban, szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszféra alatt vezetve 24–170 h reakcióidő, majd savas bontás után a megfelelő diketonok jó termeléssel izolálhatók. Érdekes, hogy a reakció sem lítium nélkül, sem hagyományos keveréssel nem játszódik le. Nátrium jelenlétében nincs termékképződés, s ugyanezt lehet megfigyelni lítiummal is ultrahangos besugárzás nélküli reakcióban.

A Bouveault-reakciót szonokémiai módosítás révén, egyetlen reakcióedényben, magas hozammal hajthatjuk végre. A reakciókörülmények igen enyhék, szobahőmérsékleten 15 perc szükséges a teljes lejátszódáshoz. E módosítás kényelmes, új utat jelent aldehidek szerves halogenidekből történő előállítására (2.53) [231].

	CODE INTERNA DE	1011010100	CA (COULD AND AND AND AND AND AND AND AND AND AN	H <sup>+</sup> (2.52)
D-V	Ma NCHO	- R-C	H(NMea)0-1 i+ ]-	R—CHO (2.53)
R-11	INE2NCHO			
	R	x	hozam (%)	
	Bu	CI	78	
	Bu	Br	88	
	nC17H15	Br	83	
	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CI	70	
	cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Br	76	
	tBu	CI	84	
	<i>t</i> Bu	Br	80	
	Ph	CI	78	
	Ph	Br	86	

A (+)-kámfor redukciója tetrahidrofurános oldatban, K, Na, vagy Li diszperziójával hajtható végre (2.54). A redukció sztereokémiája nagyon hasonló a Birch-redukció esetén, cseppfolyós ammóniában megfigyeltekhez [10, 232].



Az eredményekből arra következtettek, hogy enolizálható telített ketonok oldott fém jelenlétében bekövetkező redukciója – proton donorok hiányában – a ketil-dimeren belüli hidrogénvándorlással játszódik le (2.20. ábra). Ez a mechanizmus ellentmondásban van a korábban elfogadott *dianion-mechanizmussal*. Érdekes, hogy jelentős mennyiségű pinakol képződését figyelték meg nátrium és lítium jelenlétében, míg ez a reakcióirány kálium használata esetén nem jelentős [233].





A PTC-szonokémiából jól ismert diklór-karbénen át lejátszódó reakciót alkalmazták többszörösen szubsztituált metilén-ciklopropánok szintézisére [234]. Ebben az esetben azonban a reakció mindhárom alkálifém jelenlétében lejátszódott (2.55).



Izoalkil-nitritek előállítására közöltek egyszerű, egy reakcióedényben végrehajtható szintézist BERLAN és munkatársai [235]. Alkil--cianidból kiindulva nátrium-diszperzióval sót képeznek, majd ehhez adagolják az alkil-bromid oldatát. A reakció során kétszeres szubsztitúció is bekövetkezhet, szerencsére a diszubsztituált termék aránya elenyésző (2.56).

$$R-CH_{2}-CN+C_{3}H_{7}-Br \xrightarrow{Na, toluol} R-CH + R-C-Pr (2.56)$$

$$R=Me Pr Bu Pen PC-H_{7} + 44 -78\%$$

A megfigyelések szerint kálium xilolban vagy toluolban már 10 °Con is néhány perc alatt diszpergálható egy egyszerű ultrahangos fürdőben is. A képződő kolloid állapotú fém reakciók széles skáláját katalizálhatja, pl. az adipinsav-dietilészter Dieckmann-ciklizációja 10 °C-on 5 perc alatt lejátszódik (2.57) [236].



DUEE és munkatársai új, fém nátrium jelenlétében lejátszódó szintézist dolgoztak ki a valpronsav szintéziséhez kulcsintermedierként használt 2-propil-pentánnitril előállítására. A szonokémiai reakcióban enyhe reakciósebesség és hozamnövekedést figyeltek meg [237].

Egyéb fémek. A cink fémorganikus vegyületeit régóta és kiterjedten használják szerves kémiai szintézisekben. E reakciók közül talán a legismertebb a Reformatszkij-reakció [29, 238]. Az eredeti kísérleti eljárás különböző módosításaival (pl. frissen előállított cinkpor használata) jelentős termelésnövekedés érhető el. A szonokémiai aktiválás alkalmazása további számottevő javulást eredményezett (2.58).

$$R = C = 0 + CH_2COOEt \xrightarrow{1,8 \text{ ekv. Zn, } I_2 \text{ (kat.)}}_{\text{Br}} R' \xrightarrow{R}_{\text{I}} CCH_2COOEt (2.58)}_{\text{OH}}$$

A reaktánsoktól függően a reakció rövid idő alatt lejátszódik, igen jó hozammal, s ami igen fontos, egy lépésben végrehajtható. Az eljárás további előnye, hogy a reakció melléktermékek képződése nélkül megy végbe [239]. Analóg eljárásal addícionáltak 1-bróm-2,4-pentadiént aromás aldehidekre JUNG és NICHOLS [239a] AlCl<sub>3</sub>-ot használva társkatalizátorként.

A módszer alkalmazható monociklusos  $\beta$ -laktámok szintézisénél is, amelyek szerves kémiai szintézisek fontos prekurzorai. A reakció általában sztereoszelektív, egy esetben a *transz*-izomer kizárólagos képződését figyelték meg (2.59) [240].



Halo-alkil-epoxidok új gyűrűnyitási reakciója eredményeképpen ciklopropil-karbinol izomereket állítottak elő Zn(Cu) katalizátor alkalmazásával (2.60) [241].



Érdekes, Zn-katalizált szintézist közöltek perfluor-alkán-karbonsavak előállítására, amely perfluor-halogenidek direkt karboxilezésén alapszik. A reakciót DMF-ben ultrahangos fürdőben (25 kHz, 160 W) végrehajtva a halogenid szerkezetétől függően változó hozamokat kaptak [242]. A (2.61) reakcióegyenletben néhány példával illusztráljuk a hozam alakulását a perfluor-alkilcsoport függvényében.

(2.61)

$$R_F - X + CO_2 \xrightarrow{Zn, DMF} R_F - COOH$$

RF	X	hozam (%)
CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	Br	35
CF <sub>3</sub> CFBr	Br	43
nC <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	1	61
nC6F13	1	77

A Zn–AcOH redukáló rendszer érdekes szelektivitást mutatott  $\alpha$ , $\beta$ telítetlen szteroid-ketonok, illetve 3-oxo-szteroidok redukciója során [243]. Míg az első esetben szelektív oxo-redukció és kettős kötés izomerizáció játszódik le, addig a második vegyülettípusnál egy új, Clemmensen-redukciónak megfelelő terméket szolgáltató folyamat megy végbe. Az eljárás előnye, hogy az eredeti Clemmensen-redukcióhoz képest jóval enyhébb körülmények között játszódik le. Mindkét folyamatot egy-egy példával illusztráljuk (2.62 és 2.63).



Szonokémiai ciklizációval királis dihidropiridineket állítottak elő Zn és CuI jelenlétében vizes izopropil-alkoholos oldatban [244]. A ciklizációs reakciók jó hozammal játszódtak le, azonban minden esetben két melléktermék képződésével kell számolnunk (2.64).

Ā

))), 10 min

Ē



A fentiekben vázolt intramolekuláris kapcsolási reakció nyílt láncú analógja esetén a halogénvegyületet kapcsolják az aktivált olefinkötésre sztereoszelektív reakcióban (2.65) [245].

269



A magnéziumból előállítható Grignard-reagens egyike azon fémorganikus vegyületeknek, amelyek teljesen integrálódtak a szintetikus szerves kémiába [29]. A reakció iniciálására – a magnézium és az alkilhalogenid aktiválására – igen sokféle módszert (jód vagy CH<sub>3</sub>I adagolása, erősen koordináló oldószerek alkalmazása stb.) dolgoztak ki. 1950-ben figyelték meg először, hogy a Grignard-reagens (illetve szerves lítium- és alumínium-vegyületek) szonolízissel már nem vízmentes éterben is előállítható. Ez bizonyítást nyert a magnézium 2-bróm-butánnal végzett reakciója esetén is (2.66) [10].



TUULMETS és munkatársai a Grignard-reagens képződésének kinetikáját, illetve annak a kísérleti körülményektől való függését vizsgálták [246]. Megállapították, hogy pl. butil-magnézium-bromid esetén a képződés szonokémiai sebességi állandója toluolban hozzávetőlegesen kétszerese a csendes reakcióban mérhetőnek, s ez az arány csökken a koncentráció növelésével ( $k_{szono}/k_{csendes}$ = 2,8 (0,12 M); 3,0 (0,21 M); 2,2 (0,63 M); 1,7 (0,84 M)). Az arányok THF-ban sokkal jobbak (~ 7–8). Az alkilcsoport hatását a Grignard-reagens képződési sebességére nem találták jelentősnek. Az allil-magnézium-bromid szokatlan reakcióját közölték FELIX és munkatársai [247]. A Grignard-reagens trifluor-metil-ketonokkal reagálva redukálószerként (is) viselkedett és a megfelelő allilezett származék (A<sub>N</sub>) mellett a keton redukciójából származó alkohol képződését is megfigyelték (2.67).



A redukciót egy-elektron transzferrel értelmezik. Az allil-magnézium-bromidból, amely így pozitív töltésű lesz, MgBr<sup>+</sup> és allilgyök képződik, s a magnéziumsóból a vizes bontás során kapjuk meg a redukcióban képződő alkoholt.

A szintetikus kiindulási anyagként gyakran alkalmazott arilsztannánokat szubsztituált bróm-benzolok Grignard-reakciójával esetenként kiváló hozammal állították elő (2.68) [248].



Ha magnézium és tetrahidrofurán elegyébe kis mennyiségű antracént adagolnak, oldható Mg-komplex képződik, amelynek szonolitikus bontása igen nagy reakciókészségű magnéziumot eredményez (2.69) [249].



(2.69)

Az *alumínium*vegyületek jelentős szerepet töltenek be a trialkil-boránok szintézisében (2.70). A folyamatot ultrahangos besugárzással végezve a reakcióidő felére csökkenthető [10].

 $3 \text{ Etl} + 2 \text{ Al} \xrightarrow{I_2 (2 \text{ mol}\%)} \text{ Et}_3 \text{ Al}_2 \text{ I}_3 \xrightarrow{B(\text{OEt})_3} \text{ Et}_3 \text{ B}$  (2.70)

## 2.3.2.3. Nem fémekkel végrehajtott reakciók

A nem fémekkel végrehajtott szonokémiai reakciók jelentősége az utóbbi időben számottevő mértékben nőtt. Ezek egyik alapvető típusa a komplex *fém-hidridek* jelenlétében végrehajtott átalakulások. A lítium[tetrahidrido-aluminát(III)], amely az aril-halogenideket csak erőteljes melegítés hatására redukálja [250], ultrahanggal besugározva már szobahőmérsékleten is hatékony reagens (2.71) [251].

Ar—X +	LiAIH <sub>4</sub>	))) Ar—H		(2.71)
Ar	×	reakciókörülmények	hozam (%)/r	reakcióidő (h)
		(.,,	szonokémia	hagvományos
2-CH3C6H4	Br	25 °C, THF	98/5	21/24
4-CH3 CBH4	Br	25 °C, THF	97/5	20/24
3-CH3 C6H4	Br	of altivillas jelenios	81/6	hatunk viere.
2-CH3 C6H4	1	100 °C, diglim	95/5	92/24
2-CH3O C6H4	Br	100 °C, diglim	98/4	58/24
4-CH3O C6H4	Br	100 °C, diglim	70/7	35/24
4-CH3 C6H4	1	100 °C, diglim	73/7	91/24
1-naftil	Br	65 °C, THF	99/6	99/6
1-naftil	101	65 °C, THF	99/6	72/24
3-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	25 °C, THF	98/4	95/24
4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	die alle maistraneare	98/4	
	Ar X + Ar 2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 2-CH <sub>3</sub> O C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 2-CH <sub>3</sub> O C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 4-CH <sub>3</sub> O C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 1-naftil 3-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 4-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ar—X + LiAIH <sub>4</sub> Ar X 2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br 3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br 2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I 1-naftil Br 1-naftil I 3-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br 4-CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	ArXreakciókörülmények (T, oldószer)2-CH_3C_6H_4Br25 °C, THF4-CH_3 C_6H_4Br25 °C, THF3-CH_3 C_6H_4Br25 °C, THF2-CH_3 C_6H_4Br-2-CH_3 C_6H_4Br100 °C, diglim2-CH_3 C_6H_4Br100 °C, diglim4-CH_3 C_6H_4Br100 °C, diglim4-CH_3 C_6H_4Br100 °C, diglim1-naftilBr65 °C, THF1-naftilI65 °C, THF3-CIC_6H_4Br25 °C, THF4-CIC_6H_4Br25 °C, THF	Ar X + LiAlH <sub>4</sub> Ar H         Ar X reakciókörülmények       hozam (%)/i         Ar X reakciókörülmények       hozam (%)/i         2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br       25 °C, THF       98/5         4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br       25 °C, THF       97/5         3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br       -       81/6         2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br       -       81/6         2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I       100 °C, diglim       95/5         2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I       100 °C, diglim       98/4         4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br       100 °C, diglim       70/7         4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I       100 °C, diglim       73/7         1-naftil       Br       65 °C, THF       99/6         1-naftil       I       65 °C, THF       99/6         3-CIC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br       25 °C, THF       98/4

A lítium[tetrahidrido-aluminát(III)] reakciókészsége oly mértékben megnő az ultrahangos besugárzás hatására, hogy képes a szilícium, a germánium és az ón halogén-, alkoxid- és aminoszármazékainak redukciójára is apoláros oldószerekben, pl. hexánban (2.72) [76]. E vegyületek termikus úton nem redukálhatók [205].

R-X	+	LiAIH <sub>4</sub>	)))	Ar—H			
	R	x	oldószer	<i>t</i> (h)	T (°C)	hozam (%)	
	Me <sub>3</sub> Si	CI	hexán	3	40	80	
	Ph <sub>2</sub> SiH	CI	hexán	2	40	>95	
	Et <sub>3</sub> Ge	CI	pentán	4,5	40	>95	
	Me <sub>3</sub> Sn	CI	ciklohexán	2,5	25	>95	
	Me <sub>3</sub> Si	NEt <sub>2</sub>	hexán	3	40	70	

Ultrahang hatására a reakciósebesség jelentős növekedése tapasztalható igen sok lassú heterogén hidroborálási reakció esetén. Például a triciklohexil-borán előállítása során a harmadik ciklohexénmolekula beépülése 24 órát vesz igénybe (25 °C-on), mivel az oldhatatlan diciklohexil-borán kicsapódása miatt a harmadik lépés heterogén fázisban játszódik le. Ultrahangos besugárzást alkalmazva a reakció 1 óra alatt végbemegy (2.73) [252].

273

(2.72)



Fém-oxidok és származékaik jelenlétében oxidációs reakciókat hajthatunk végre. Az ultrahangos aktiválás jelentős javulást eredményez szekunder alkoholok kálium-permanganáttal, apoláros oldószerekben kivitelezett oxidációja esetén (2.74). A szonokémiai reakcióban nincs szükség a nyomnyi mennyiségű víz jelenlétére, amely iniciálja a reakciót, és a kapott hozamok jóval magasabbak, min a mechanikus keverés esetében. Ilyen körülmények mellett szelektív aldehidszintézis nem oldható meg, mert további oxidáció eredményeként karbonsavak képződhetnek [253].

(2.73)



Az átalakulások hasonló csoportját jelentik az alumínium-oxid-víz jelenlétében lejátszódó halogenid-cianid szubsztitúciós reakciók. Alkil-halogenidek esetén az ultrahangos besugárzás a reakció hozamát megduplázta [205, 254]. Érdekes módon benzil-bromid esetén a hagyományos reakció során az oldószerként használt toluol Friedel-Crafts-reakciója játszódik le a benzil-kationnal 2- és 4-benzil-toluolt adva termékként (2.75). A szonokémiai reakció azonban ebben az esetben is jó hozammal adta a várt benzil-cianidot [205].



A szonokémiai reakciók esetén a hagyományosan szokásos melléktermékek (éter és alkohol) megjelenésére nem kell számítanunk. Általánosan, jobb eredménnyel hajthatók végre a reakciók (jobb hozam, rövidebb reakcióidő), mint pl. fázistranszfer-katalízissel, hagyományos körülmények mellett. Hasonló eredményeket kaptak a szilikagél jelenlétében végrehajtott nukleofil szubsztitúciók esetén is (alkil-halogenidek szubsztitúciója acetáttal vagy tiocianáttal) [205].

VILLEMIN és BEN ALLOUM alkil-fenil-szulfonokat állítottak elő nátrium-fenil-szulfinát és alkil-halogenidek reakciójában [255]. A szintéziseket Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-hordozón mikrohullámú és szonokémiai aktiválással hajtották végre (2.76).

Na <sup>+ Al</sup> 2	03 ► Ph-		(2.76)
	hoza	m (%)	
X	μW	szonikálás	
1	52	90	
CI	99	97	
Br	99	99	
	Na <sup>+<u>Al</u><sub>2</sub> µw va I Cl Br</sup>	Na <sup>+</sup> <u>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></u> μw vagy ))) Ph- hoza X μw I 52 CI 99 Br 99	Na <sup>+</sup> <u>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></u> <u>wwvagy)))</u> Ph—SO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —R hozam (%) X µw szonikálás I 52 90 CI 99 97 Br 99 99

Érdekes, hogy a reakciók hozama erősen függ a kiindulási halogenid szerkezetétől, és esetenként az aktiválás fajtájától. A szonikálás közel azonos, sőt általában egy kicsit jobb, egyébként kiváló eredményeket ad. A reakcióban más hordozók lényegében inaktívak, a maximális hozam a 13X-zeolittal nyerhető, de ez sem haladja meg az 50 %-ot.

EYNDE és munkatársai egy hasonló, K10-montmorillonit-hordozós ZnCl<sub>2</sub>-dal katalizált Friedel–Crafts benzilezési reakciót vizsgálva a reakciósebesség jelentős növekedését figyelték meg [256]. Ugyancsak savkatalizált reakcióban jó hozammal (83 %) hajtották végre O-acil--fenolok Fries-átrendeződését [256a].

A mikrohullámú kémiában gyakran használt kálium-fluoriddal impregnált hordozók a szonokémiai átalakulások esetén is jó katalizátornak bizonyultak. Az e csoportba tartozó KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hatékonyan katalizálja különböző karbonsavszármazékok jód jelenlétében lejátszódó dimerizációs reakcióját [257]. A folyamat oxidatív kapcsoláson alapszik, ezért szükséges a jód jelenléte a reakcióelegyben. A szonikálás a termikus, kevert reakcióban kapott egyébként is jó hozamokat jelentősen megnövelte (2.77).



Citotoxikus tengeri makrolidokban talált terminális *N*-alkenil-*N*--metil-formamidok szintézisét közölték szonokémiai reakcióban, illetve Wittig-kapcsolással (2.78) [258]. A szonokémiai reakciók hozama ebben az esetben alatta maradt a Wittig-eljárással kaphatónak.



Aromás vegyületek szonokémiai halogénezésével az egyébként igen fontos haloaromások előállítása oldható meg (2.79) [259].



Érdekes olefinlaktonizációs reakciót közöltek ALLEGRETTI és munkatársai [260], melynek során alifás karbonsavak addicionálódnak olefinekre, Mn(OAc)<sub>3</sub> katalízissel (2.80).



Cérium-ammónium-nitrát jelenlétében ecetsavas és acetonitriles oldatban olefinek malonsav-monometil-észterrel jó hozammal laktonokká alakíthatók [261].

Az ANURADHA és RAVINDRANATH által kidolgozott eljárás cinksók jelenlétében DMF oldatban szonokémiai reakcióban hatékony aminosavszármazékok Merrifield-gyantára történő kapcsolásában [262]. A reakciók 10–45 percen belül, minimálisan 93 % hozammal játszódtak le. Hasonló rendszerben, bázikus oldatban a gyantára kötött aminosavak, peptidek hasítása is könnyen megoldható [263]. Szonokémiai szintézissel aminosavak N-acetilezett származékai is jó hozammal állíthatók elő [264].

Végül a kifejezetten szerves kémiai alkalmazások lezárásaként bemutatjuk a LIE KEN JIE és PASHA által közölt szonokémiai totálszintézist, amelynek több lépésében alkalmaznak ultrahangos besugárzást (2.21. ábra) [265].



i - CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min ii - NaN<sub>3</sub>, DMF, ))), 20 °C, 30 min

- iii MCPBA, H<sub>2</sub>O, ))), 20 °C, 30 min iv - Mel, Nal, ))), 120 °C, 15 min
- v Mel, Nal, DMF, 120 °C, 20 h
- vi Ph<sub>3</sub>P, THF, ))), 20 °C, 30 min
- vii PtO<sub>2</sub>, EtOH, ))), 20 °C, 30 min
- viii Ac2O, 90 °C, 1 h

2.21. ábra. Pirrol és piridinszármazékok szonokémiai totálszintézise

278

## 2.4. EGYÉB ALKALMAZÁSOK

#### 2.4.1. Enzimkatalizált reakciók

Biológiai rendszerek szerves kémiai reakciókra kifejtett hatásának vizsgálata az utóbbi időben igen népszerű kutatási területté vált. Az enzimek felhasználásától, specifikus viselkedésüknek megfelelően, a reakciók nagyfokú sztereo-, illetve regioszelektivitását várták. A sütőélesztő, mint a szterol-cikláz enzim olcsó és könnyen hozzáférhető forrása, sok vizsgálat alapanyagaként szolgált. Vizsgálták a 2,3-szkvalénepoxid ciklizációját lanoszterinné hagyományos módszerrel és ultrahangos besugárzással (2.68) [266].



lanoszterin (R=Me) metil-ganoderát (R=COOMe)

 Ultrahanggal besugárzott éleszt ő, 37 °C, 6 h, 0,1 M puffer, Triton X-100

> A hagyományos eljárás (mikroszomális cikláz enzimmel) teljességgel alkalmatlan volt a ciklizáció végrahajtására, ugyanis csak rendkívül kis mennyiségű terméket izoláltak. Ezzel szemben az élesztőt tartalmazó reakcióelegy ultrahangos besugárzása esetén 42 %-os termeléssel nyerték a lanoszterint. Hasonló eredményekre jutottak, ha a reakciót szkvalénnel hajtották végre. A referenciakísérletek azonban (amelyek során sejtmentes élesztőt használtak fel) teljességgel érzéketlenek voltak a besugárzásra. Ebből arra a következtetésre jutottak, hogy az ultrahang fő hatása e rendszerekben a sejtfal elroncsolásában van, nem pedig a cikláz enzim aktiválásában. Így a reakciók fő előnye abban áll,

hogy az élesztő a rendelkezésre álló formájában is felhasználható, nem szükséges az enzim tiszta állapotban történő kinyerése.

Keményítő extraktot is tartalmazó *Lactobacillus delbrueckii* kultúrák felhasználásával végzett tejfermentálás során az ultrahangos besugárzás növelte a laktózhidrolízis sebességét, azonban csökkentette a sejtek működését. Az előző példával ellentétben azonban az ultrahang kikapcsolása után a sejtműködés normalizálódott, azaz a sejteket nem érte maradandó károsodás [267].

Az ultrahang elősegítette a nikkel kioldódását *Aspergilus niger* törzsek jelenlétében. Így a "csendes" reakcióban kapott 24,9 %-os hozammal szemben ultrahanggal 95 %-os hozamot értek el [268].

## 2.4.2. Interkalációs reakciók

Az interkalációs reakciók során valamely ún. vendégmolekulát viszünk be réteges szerkezetű szervetlen szilárd anyag rétegei közé. Ezek az anyagok különleges optikai, elektromos és katalitikus tulajdonságokkal rendelkeznek, szintézisük azonban igen magas hőmérsékleteken is nagyon hosszú időt igényel. Ezzel szemben a szonokémiai úton végrehajtott reakciók jóval nagyobb sebességgel játszódnak le, akár alacsonyabb hőmérsékleteken is [269]. Néhány példát a 2.5. táblázatban mutatunk be.

#### 2.5. táblázat

Termék	Reakcióidő (hőmérséklet)			
	Szonokémiai	Hagyományos		
(Cp2Co)5.25ZrS	2 h (20 °C)	50 h (20 °C)		
(BuNH <sub>2</sub> ) <sub>0.46</sub> TaS <sub>2</sub>	15 min (20 °C)	50 h (20 °C)		
(hexiINH <sub>2</sub> ) <sub>0.40</sub> TaS <sub>2</sub>	15 min (20 °C)	50 h (20 °C)		
(piridin)MoO3	3 nap (80 °C)	30 nap (180 °C)		

Interkalációs vegyületek szintézise szonokémiai aktiválással

A reakciók lejátszódását vizsgálva megállapítható, hogy a beépülés sebességének növekedése nemcsak a tömegtranszport gyorsulásával, hanem a szilárd anyag irreverzíbilis változásával magyarázható. Elektronmikroszkópiás módszerekkel kimutatható, hogy a TaS<sub>2</sub> részecskék mérete a besugárzás hatására már az első 15 percben 60–90 μm-ről 5 μm-re csökken [10].

## 2.4.3. Heterogén katalízis

A katalitikus vizsgálatok céljára szolgáló fém-, illetve savkatalizátorok előállítása során az ultrahang alkalmazása a katalizátor tulajdonságait általában előnyösen befolyásolja [270]. A hordozómentes fémek redukcióját általában formaldehid jelenlétében, homogén fázisban végzik el. Amennyiben a redukciót ultrahang jelenlétében hajtják végre, a hagyományos eljáráshoz viszonyítva aktívabb katalizátorok állíthatók elő. A platinasó formaldehides redukciójával előállított Pt-korom felülete 62 % -kal nőtt, ami a katalitikus aktivitás jelentős növekedését hozza magával [12]. Ez az ultrahang kristálygócképződést elősegítő hatásával magyarázható. Hasonló jelenséget figyeltek meg a Pd-korom előállítása során is (2.6. táblázat) [271].

#### 2.6. táblázat

A katalitikus aktivitás változása ultrahangos besugárzással előállított Pt- és Pd-korom katalizátorok esetén\*

Folvamat	Pt-korom			Pd-korom		
	2 MHz	548 kHz	20 kHz	3 MHz	548 kHz	20 kHz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> bomlás	2,60	1,75	1,35	1,00	2,00	3,20
1-Hexén hidrogénezés	1,38	1,04	1,13	1,75	1,40	1,30
oxidáció	1,40	0,84	0,74	0,79	1,35	2,40

\*Az ultrahang nélkül előállított katalizátorok aktivitása 1.

Alumínium-oxid-hordozós ruténiumkatalizátorok előállítása során a BET-felület nem változott jelentősen (szonikálás: 161 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>, csendes: 169 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>), míg a diszperzitás (a felületi fématomok aránya) jelentősen, átlagosan 20-30 %-al megnőtt, ami a katalizátor aktivitását növelte [272].

A heterogén katalitikus szempontból is érdeklődésre számot tartó szulfidok előállításáról számoltak be fém-kén rendszerekben. A fém és a kén elegyét direkt módon elemi állapotban oldószerekben ( $H_2O$ ,  $CS_2$  stb.) szuszpendálva szonikálták, s így a megfelelő fém-szulfidokat kapták. A vizsgált fémek közül a Cu (76 %) és a Fe (68 %) szulfidja képződött a legjobb hozammal [273].

HYEON és munkatársai a molibdén-hexakarbonil szonokémiai dekompozíciójával nanorészecskés Mo<sub>2</sub>C-ot állítottak elő, amely erősen porózus 2 nm méretű részecskéket tartalmazott. Az ily módon előállított Mo<sub>2</sub>C kiváló, a Pt-val összemérhető dehidrogénező aktivitást mutatott [274]. A módszert később általánosan hatékonynak találták nanorészecskés katalizátorok előállítására. Fém-karbonilok besugárzása során Fe és Co esetén nanorészecskés fém, míg Mo és Wo esetében karbidok képződnek. Megfelelő polimer ligandum vagy oxidhordozó együttes alkalmazása révén a képződő részecskék kolloidokba vagy hordozók felületére válnak le [275].

Az ultrahang használata nikkel- és kobalt-oxalát lecsapása során is a részecskeméret nagymértékű csökkenéséhez (50 %) vezetett. A lecsapást követő redukció után a katalizátorokat benzol ciklohexánná történő hidrogénezésében vizsgálva megállapították, hogy a Ni-katalizátor aktivitása 87 %-kal, míg a Co-katalizátoré 14 %-kal nőtt [271].

Hasonló jelenséget figyeltek meg alumínium-oxid-hordozós fémoxid-katalizátorok hidrogén-peroxid bomlására kifejtett hatását vizsgálva. A felület és reakciósebesség hasonló mértékben növekedett. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az ultrahang hatása az aktív centrumok számának növelésében és átalakításában jut érvényre [271]. Ugyancsak alumínium-oxid-hordozós Cu-Zn-katalizátorok szintézisénél az ultrahangos besugárzás hatására a BET-felület jelentősen nőtt, párhuzamosan a frekvenciával. A kész katalizátorokat az iparilag is fontos metanolszintézisben tesztelve megállapították, hogy a szonokémiai úton előállított katalizátorok jóval aktívabbak, s az aktivitás az előállítás során alkalmazott frekvencia növelésével nő [276].

Az ultrahangos besugárzás reakciósebességet növelő hatását tapasztalták a benzol szilárd savakon ciklohexénnel lejátszódó alkilezési reakciójában is [277]. Ugyancsak szilárd sav jelenlétében, Amberlyst ioncserélő gyanta H<sup>+</sup>-formáját használva vizsgálták aromás és heteroaromás vegyületek halogénezését *N*-halo-szukcinimidekkel (NBS, NCS). A reakció a szilárd-folyadék határfelületen magas konverziókat adva játszódott le [278].

CAINS és munkatársai 1-oktén hidrogénezésénél kimutatták, hogy nikkel- és palládiumkatalizátorok aktivitása jelentősen megnőtt a szonokémiai előkezelés hatására (2.82) [279].

 $nC_6H_{13}$ — $CH=CH_2 \xrightarrow{H_2} nC_6H_{13}CH_2CH_3$  (2.82)

	csendes	előkezelt		
3 µm Ni-por	0 % (60 min)	65 % (60 min)		
10 % Pd-C	66 % (30 min)	100 % (30 min)		

Ugyancsak nikkelkatalizátort (Raney-Ni) alkalmazva hajtották végre a 2.3.2.1. alfejezetben már említett modell-szacharid (**2.7** vegyület)  ${}^{1}\text{H}-{}^{2}\text{H}$  cserereakcióját [217].

### 2.4.4. Elektroszonokémia

E fejezetben lényegében azokat az eljárásokat kívántuk egy csoportba gyűjteni, amelyeknél a szonokémiai aktiválás valamilyen módon elektrokémiai technikákkal kapcsolódik. Az 1990-es évek elején jelentek meg az első vizsgálati eredmények, s azóta a terület egyre kiterjedtebbé kezd válni.

A klórpromazin (CPM) voltametrikus oxidációjánál az ultrahangos besugárzással a reakció teljessé tehető, mivel az ultrahang eltávolítja a további oxidációt gátló CPM<sup>+</sup> depozitumokat a Pt-elektród felületéről (2.83) [280].



WALTON és munkatársai különböző aromás karbonsavészterek oxidációját vizsgálták Pt-lemez elektródon vizes metanolban és acetonitrilben, tetrametil-ammónium-hidroxid elektrolit jelenlétében, ultrahang-besugárzás mellett (2.84) [281].



2-, 3-, 4-NO2C6H4CH2

Ismeretesek már módosított és speciálisan e célra kiképzett "szonoelektrokémiai" reaktorok is különböző szonokémiai paraméterek tanulmányozására [282, 283]. Az egyik rendszerben pl. metil-viologén (1,1'--dimetil-4,4'-dipiridínium diklorid) és hexaciano-ferrát(III) redukcióját, illetve pirrol oxidációját vizsgálták. Az ultrahang használata megakadályozta az elektród passziválódását és az elektrodepozitumok lerakódását az elektródon, ami különösen a filmszerű pirrolpolimerek képződése miatt jelentős lehet. Hasonló következtetésre jutottak KLIMA és munkatársai a metilviologén redukcióját vizsgálva [284]. Lényegében ugyanezt a jelenséget, azaz a tömegtranszport gyorsulását és a depozitumok mennyiségének csökkenését figyelték meg fluoreszcein szemifluoreszceinné történő redukciója során Pt-elektródok felületén [285]. Az elektród tisztántartása révén az ultrahang használatát az elektroanalitikai eljárásoknál is előnyösnek találták [286].

Hasonló készüléket használva lépcsős szondával vizsgálták szubsztituált benzaldehidek elektroredukcióját ultrahang jelenlétében, illetve csendes reakcióban, ahol a szondát katódként is használták az elektrokémiai folyamatban. A reakcióban a benzil-alkoholok mellett a megfelelő dimer hidrobenzoinszármazékok képződtek (2.85) [159, 287]. Ultrahang hatására a reakció szelektivitása és az áramkihasználás is jelentősen javult.

ArCHO	e <sup>-</sup> + H <sup>+</sup> /2e <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup>	05 Ar-CH-CI	CH-Ar + ArCH2OH	(2.85)
	))) (20 kHz, 80-120 W)	ОН	ОН	
	2.10			
	Ar	2.10 szelektivita	ktivitás (%)/áramkihasználás (%) szonokémiai	
	Ph 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	29/ 5 65/ 8	36/26 75/19 52/48	
	4-CNC6H4	1/10	02/40	

Szubmikroszkópos fémporok állíthatók elő a szono- és elektrokémiai módszerek kombinációjával, amelyek – különösen a cink – igen reaktívak a Barbier-reakcióban, vizes közegben is [288]. Az elektrokémiai és szonokémiai jelenségek együttes hatását tanulmányozták egy előzőekhez hasonló elektrokémiai cellában. A kavitáció jelenségét vizsgálva a buborékok aszimmetrikus összeroppanását figyelték meg ferrocén aranyelektródon történő oxidációja során [289].

# 2.5. IPARI ALKALMAZÁSOK ÉS TOVÁBBI PÉLDÁK

Tekintettel a szonokémia viszonylag tág felhasználási lehetőségeire, természetesen találtak olyan folyamatokat, amelyek a kémiai iparban is előnyösen, előnyösebben hajthatók végre, mint hagyományos eljárással. Noha az ipari eljárások leírásai a viszonylag nehezen hozzáférhető szabadalmi irodalomban találhatók, több összefoglaló is napvilágot látott különböző folyóiratokban [86, 290–292]. Ezekből mutatunk be itt néhány példát, kiegészítve a fejezet eddigi rendszerébe nem sorolható alkalmazásokkal, pl. a polimerizációs és szervetlen kémiai átalakulásokkal vagy a biológiai, biokémiai példákkal.

Az ipari folyamatok végrehajtása természetesen speciális reaktorok használatát követeli meg a méretnövelés miatt. A reaktorok lényegében a már ismertetett típusok speciálisan megnövelt méretű változatai (pl. több ultrahangforrást is alkalmaznak egyszerre) [290]. Jónéhány vállalat (Undatim Ultrasonics, AlpaSonics, Sonic Systems, Somerset, Telonic, Branson Ultrasonics stb.) állít elő ilyen ipari célokra is alkalmas berendezéseket. A jelenleg az ipar igényeinek kiszolgálására legjobbnak tartott berendezések a következők.

A Sonoreactor 16-80 kHz intervallumban, vagyis az ultrahangtartomány minden szakaszán működik. Szabályzó egységei lehetővé teszik, hogy a legtöbb szonokémiai reakció számára meghatározzuk az ideális paramétereket, míg a méretnövelés igen kényelmesen valósítható meg a RUM<sup>®</sup> (Reverberatory Ultrasonic Mixer) reaktorral [293]. Az elválasztási technikák közül az extrakció kivitelezését meggyorsítja a szonikálás alkalmazása [294]. A kémiai ipar mellett a faiparban is felhasználják: ultrahangos kezeléssel impregnálják tartósítószerekkel a fát, így növelve a tartósságot [295]. Az ultrahang alkalmazása az autoklávokban képződő zagyok jellemzésében is hatékonynak bizonyult [296].
Ultrahangos besugárzással, az aszfaltének vagy a kőolaj lepárlásánál megmaradó bitumenek – amelyek igen nagy molekulatömegű polimerek – az energiaipar számára jól hasznosítható könnyű szénhidrogénekké alakíthatók [297].

Noha a szervetlen szonokémia korántsem olyan népszerű terület, mint a szerves kémiai reakciók vizsgálata, itt is találhatunk összefoglaló közleményt [14]. Az egyik legismertebb reakció a különböző fémkarbonilok bontása. A Fe(CO)<sub>5</sub> ultrahangos besugárzás hatására elbomlik és szokatlan mágneses és katalitikus tulajdonságokat mutató amorf szerkezetű vaspor képződik [298, 298a]. Ugyanakkor oxidált állapotú Fe(CO)<sub>5</sub> és dekán elegyét szonikálva ugyancsak amorf szerkezetű hematit képződését figyelték meg DIODATI és munkatársai [299]. Amenynyiben a szonikálást poli-vinil-pirrolidon jelenlétében hajtjuk végre, a stabilizáló hatás eredményeként nanorészecskés vaskolloid képződik [299a].

WORSLEY és HILL a RuO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O bromátionok jelenlétében lejátszódó oxidatív oldódását vizsgálva megállapította, hogy az előszonikálás majd a reakció alatti besugárzás jelentősen növelte a reakciósebességet [300]. Az említett ruténium-oxid-hidrát katalizátorként használható a hexaciano-ferrát(III) tioszulfát-ionokkal lejátszódó szonokémiai redukciójában [301].

HOBSON és munkatársai kvantumméretű CdS részecskéket tartalmazó kolloidokat állítottak elő Cd<sup>2+</sup>-tiol-Na-hexametafoszfát oldatából 20 kHz ultrahang-besugárzással [302]. Ugyanez a kutatócsoport közölte a 10 nm méretű részecskéket tartalmazó aranyszol előállítását is hasonló módszerrel [303]. CRAIEVICH és munkatársai nanorészecskés CdS kristályokat szintetizáltak és építettek be nanokompozitos szilika szonogélbe [304].

MASON és munkatársai a nátrium-hipoklorit CuO és MnO<sub>2</sub> által katalizált bomlása során egy új katalitikus anyag képződését figyelte meg a CuO- és MnO<sub>2</sub>-részecskék ütközésének eredményeként [305].

Formaldehides szonokémiai redukció révén rezet sikerült kerámiák felületére leválasztani. Az így kapott rézfelület sokkal egyenletesebb, mint az eddigi módszerekkel előállíthatók [306]. Az ultrahang alkalmazása ugyanakkor megkönnyítette a különböző oxidok és kerámiák analízisét is [307]. Szén-diszulfid ultrahangos besugárzása során  $C_3S_2$ ,  $C_3S_6$ ,  $C_3S_7$ ,  $C_3S_8$  vegyületek képződését figyelték meg; a hozam hozzávetőlegesen arányos volt a besugárzás idejével [308]. Hasonló módon választható le ólom-oxalát ólom-nitrát-oldatból [309].

Nehézvízben szuszpendált 1 µm méretű Pd-részecskék jelenlétében a deutérium igen kis mértékű hidegfúzióját is megfigyelték [310].

A kálium-perszulfát hidrolízisét vizsgálva SCHUMB és RITTNER megállapította, hogy az ultrahang alkalmazása jelentősen növelte a folyamat sebességét [311].

HOMER és munkatársai kimutatták, hogy bizonyos kristályos anyagok mobilitásának változtatása révén az ultrahangos besugárzás megváltoztathatja az olvadáspont tartományt [312].

A szonokémia egy új területe, a *mechanoszonokémia* látszik kibontakozni a mechanokémiai eljárások ultrahangos módosítása révén [313].

Az ultrahang a *polimerkémiában* is jól alkalmazhatónak bizonyult. Több összefoglalót is publikáltak ebben a tárgykörben [103, 190, 191, 209, 314], de természetesen itt is csak a legújabb eredményeket ismertetjük. PORTENLANGER és HEUSINGER [315] az  $\alpha$ -D-glükóz polimerizációját figyelte meg ultrahang és  $\gamma$ -sugarak hatására vizes oldatban. A reakcióban mintegy 40 kdalton molekulatömegű polimereket kaptak az oxigén inhibiáló hatása eredményeként. Az oxigén kizárása ultrahang esetén nem okozott változást, mivel a vízből szonokémiai behatásra oxigén képződik,  $\gamma$ -sugarak esetén azonban jóval nagyobb molekulatömegű polimer képződött. Ezzel egybehangzóan LORIMER és munkatársai a természetes dextrán degradációját figyelték meg vizes oldatban [316]. A cukorszármazékokhoz hasonlóan szerves polimer ónfluoridok alkálifémsók jelenlétében szonokémiai behatásra depolimerizálódnak és R<sub>3</sub>SnX (R=Bu, Ph; X=Cl, Br, OCN, SCN) vegyületek képződnek jó hozanmal [317].

Az ultrahang sokrétű felhasználhatóságát tükrözi a *biokémiai, biológiai* rendszerekben történő felhasználás. Albuminból és hemoglobinból mikroméretű gömbszerű részecskék szintetizálhatók folyadék-(mikrokapszulák) és levegő- (mikrobuborékok) zárványokkal [318]. Ugyanakkor az ultrahang alkalmazásával gyorsítható a biológiai rendszerekben (pl. membránokban) a diffúzió [319]. MISIK ÉS RIESZ kimutatták, hogy DMF és DMSO egyébként nem toxikus koncentrációban olyan bomlástermékeket ad szonokémiai behatásra, amelyek elpusztították a humán *promyelocita leukemia* sejteket [320]. Ugyancsak RIESZ és KONDO vizsgálta a szonikálás során keletkező gyökök biológiai rendszerekre gyakorolt hatását [321].

Végül, ISHIMORI és munkatársai az agarózban immobilizált  $\alpha$ -chimotripszin aktivitásának 2–2,2-szeres növekedését figyelte meg ultrahang-besugárzás hatására, azonban négyszeri újrafelhasználás után kismértékű dezaktiválódást tapasztaltak [322].

## IRODALOM

- 1. LORIMER, J.P.-MASON, T.J.: Chem. Soc. Rev. 16, 239 (1987).
- MASON, T.J.—LORIMER, J.P.: Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry, Ellis Horwood, Chichester 1988.
- 3. RICHARDS, W.T.-LOOMIS, A.L.: J. Am. Chem. Soc. 49, 3086 (1927).
- 4. WOOD, R.V.-LOOMIS, A.L.: Phil. Mag. vii, 4, 417 (1927).
- FRIZZEL, L.A.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 287. old.
- EL'PINER, I.E.: Ultrasound, Physical, Chemical and Biological Effects, Consultant Bureau, New York 1964.
- 7. LICKISS, P.D.-MCGRATH, V.E.: Chem. Br. 32, 47 (1995).
- 8. AMSO, N.N.: Ultrasonics Sonochem. 1, S69 (1994).
- TER HAARM, G.R.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 305. old.
- LEY, S.V.—LOW, C.M.R.: Ultrasound in Synthesis (Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry), Vol. 27 (Hafner, K., Rees, C.W., Trost, B.M., Lehn, J.-M., Schleyer, P.R., Zahradnik, R., szerk.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1989.
- BREMNER, D.: The Chemistry of Functional Groups The Chemistry of Metal-Carbon Bond, Vol. 5, (Patai, S., Hartley, F.R., szerk.), Wiley, New York 1989, 3. old.
- MASON, T.J. (szerk.): Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry), Vol. 28, SCI&Elsevier, London, New York 1990.
- SUSLICK, K.S. (szerk.): Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects, VCH, New York, Weinheim 1988.
- KOB, N.E.: Inorganic reactions induced by ultrasound, M. S. Thesis, Illinois State University 1993.
- KRUGLITSKII, N.N.—BOIKO, G.P.: Strukturno-akusztiches-kiirezonans v khimii i khimicheskoi tekhnologi, Akad. Nauk Ukr. SSR., Kijev 1985.
- MARGULIS, M.A.: Sonochemistry and Cavitation, Gordon, Yverdon, Langhorne 1993.
- MASON, T.J.: Practical Sonochemistry: the Uses and Applications of Ultrasound, Ellis Horwood, New York 1991.

- MASON, T.J.: Practical Sonochemistry: a User's Guide to Applications in Chemistry and Chemical Engineering, Ellis Horwood, Chichester 1991.
- KOWALCZYK, B.A.: Synthetic applications of addition reaction; organic sonochemistry, Ph. D. Thesis, University of California, Berkeley 1989.
- RANDALL, N.: Food Sonochemistry and Sonoprocessing: Use of High Intensity Ultrasound in the Food Industry, British Food Manuf. Ind. Res. Ass., Leatherhead 1989.
- BLANDAMER, M.J.: Introduction to Chemical Ultrasonics, Academic Press, London, New York 1973.
- PRICE, G.J. (szerk.): Current Trends in Sonochemistry, Royal Society of Chemistry, Cambridge 1992.
- BROWN, B.—GOODMAN, J.E.: High Intensity Ultrasonics, Iliffe Books, London 1965.
- MASON, T.J. (szerk.): Sonochemistry, the Uses of Ultrasound in Chemistry, Royal Society of Chemistry, London 1990.
- 25. YOUNG, F.R.: Cavitation, McGraw-Hill, New York 1989.
- 26. MORSE, P.M.: Vibration and Sound, McGraw-Hill, New York 1948.
- 27. MORSE, P.M.—INGARD, K.U.: Theoretical Acoustics, McGraw-Hill, New York 1968.
- MARGULIS, M.A.: Principles of Sonochemistry, Chemical Reactions in Acoustic Fields, Vishaya Schola, Moscow 1984.
- 29. MARCH, J.: Advanced Organic Chemistry, Wiley, New York 1992.
- 30. LINDLEY, J.-MASON, T.J.: Chem. Soc. Rev. 16, 275 (1987).
- 31. BREMNER, D.: Chem. Br. 22, 633 (1986).
- 32. LOW, C.M.R.: Current Trends in Sonochemistry (Price, G.J., szerk.), Royal Society of Chemistry, Cambridge 1992, 59. old.
- 33. MASON, T.J. (szerk.): Advances in Sonochemistry 1, JAI Press, London 1990.
- 34. MASON, T.J. (szerk.): Advances in Sonochemistry 2, JAI Press, London 1991.
- 35. MASON, T.J. (szerk.): Advances in Sonochemistry 3, JAI Press, London 1992.
- 36. Ultrasonics, Elsevier Science B.V. 1963-tól.
- 37. Ultrasonics Sonochemistry, Elsevier Science B.V. 1994-től.
- 38. NEPPIRAS, E.A.-NOLTINGK, B.E.: Proc. Phys. Soc. B64, 1032 (1951).
- 39. NOLTINGK, B.E.-NEPPIRAS, E.A.: Proc. Phys. Soc. B63, 674 (1950).
- 40. ROONEY, J.A.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 65. old.
- 41. COCHRAN, M.A.—NORTH, A.M.—PETHRICK, R.A.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2 70, 1274 (1974).
- 42. ATCHLEY, A.A.—CRUM, L.A.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 1. old.
- 43. MARGULIS, M.A.: Adv. Sonochem. 1, 39 (1990).
- 44. MARGULIS, M.A.: Zh. Fiz. Khim. 85, 1497 (1985).
- 45. FRENZEL, H .- SCHULTES, H .: Z. Phys. Chem. B27, 421 (1935).

- 46. SEGHAL, C.—SUTHERLAND, R.G.—VERRALL, R.E.: J. Phys. Chem. 84, 396 (1980).
- 47. GRIFFING, V.-SETTE, D.: J. Chem. Phys. 23, 503 (1955).
- 48. Roy, R.A.: Ultrasonics Sonochem. 1, S5 (1994).
- 49. DIDENKO, Y.T.—PUGACH, S.P.: Ultrasonics Sonochem. 1, S9 (1994).
- 50. HARVEY, E.N.: J. Am. Chem. Soc. 61, 2392 (1939).
- 51. CRUM, L.A.-ROY, R.A.: Science 265, 233 (1994).
- 52. CRUM, L.A.: Physics Today 1994, 22.
- 53. CRUM, L.A.: J. Acoust. Soc. Am. 95, 559 (1994).
- 54. DIDENKO, Y.T.-PUGACH, S.P.: J. Phys. Chem. 98, 9742 (1994).
- 55. SEGHAL, C.—STEER, R.P.—SUTHERLAND, R.G.—VERRALL, R.E.: J. Phys. Chem. 81, 2618 (1977).
- VERRAL, R.E.—SEGHAL, C.M.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 227. old.
- 57. CRUM, L.A.: Physics Today 47, 22 (1994).
- SUSLICK, K.S.—FLINT, E.B.—GRINSTAFF, M.W.—KEMPER, K.A.: J. Phys. Chem. 97, 3098 (1993).
- WENINGER, K.—HILLER, R.—BARBER, B.P.—LACOSTE, D.—PUTTERMAN, S.J.: J. Phys. Chem. 99, 14195 (1995).
- SUSLICK, K.S.—CLINE, R.E.—HAMMERTON, D.A.: J. Am. Chem. Soc. 108, 5641 (1956).
- 61. ESKIN, G.I.: Ultrasonics Sonochem. 1, S59 (1994).
- 62. ESKIN, G.I.: Ultrasonics Sonochem. 2, S137 (1995).
- 63. LEPOINT, T.-MULLIE, F.: Ultrasonics Sonochem. 1, S13 (1994).
- 64. MARGULIS, M.A.: Ultrasonics Sonochem. 1, S87 (1994).
- 65. CRUM, L.A.: Ultrasonics Sonochem. 2, S147 (1995).
- APFEL, R.E.: Methods in Experimental Physics (Edmunds, P., szerk.), Academic Press, New York 1981, 360. old.
- 67. FLYNN, H.G.: Physical Acoustic I (Part B) (Mason, W.P., szerk.), Academic Press, New York 1964.
- HUANG, J.—FENG, R.—ZHU, C.—CHEN, Z.: Ultrasonics Sonochem. 2, S93 (1995).
- 69. CHIVATE, M.M.-PANDIT, A.B.: Ultrasonics Sonochem. 2, S19 (1995).
- SEGHAL, C.—STEER, R.P.—SUTHERLAND, R.G.—VERRAL, R.E.: J. Chem. Phys. 70, 2242 (1979).
- 71. LEIGHTON, T.G.: Ultrasonics Sonochem. 2, S123 (1995).
- 72. SUSLICK, K.S.-KEMPER, K.A.: Ultrasonics 31, 463 (1993).
- 73. HUBERT, C.-MUNOZ, A.-GARRIGUES, B.-LUCHE, J.-L.: J. Org. Chem. 60, 1488 (1995).
- 74. MOON, S.-DUCHIN, L.-COONEY, J.V.: Tetrahedron Lett. 1979 3917.
- 75. HAN, B.-BOUDJOUK, P.: Tetrahedron Lett. 23, 1643 (1982).
- 76. LUKEVICS, E.: Tetrahedron Lett. 25, 1415 (1984).

292

- 77. LUCHE, J.L.: Ultrasonics 30, 157 (1992).
- 78. MARGULIS, M.A.: Ultrasonics 30, 152 (1992).
- 79. LEPOINT-MULLIE, F.—DE PAUW, D.—LEPOINT, T.: Ultrasonics Sonochem. 3, 73 (1996).
- 80. MARGULIS, M.A.-GRUNDEL, L.M.: Zh. Fiz. Khim. 56, 1445 (1982).
- 81. MARGULIS, M.A.-GRUNDEL, L.M.: Zh. Fiz. Khim. 56, 1941 (1982).
- 82. MARGULIS, M.A.-GRUNDEL, L.M.: Zh. Fiz. Khim. 56, 2592 (1982).
- 83. BLANDAMER, M.J.—CLARKE, D.E.—HIDDEN, N.J.—SYMONS, M.C.R.: Trans. Faraday Soc. 64, 2691 (1968).
- BLANDAMER, M.J.—FOSTER, M.J.—HIDDEN, N.J.—SYMONS, M.C.R.: Trans. Faraday Soc. 64, 3242 (1968).
- 85. PETRIER, C.-JEUNET, A.-LUCHE, J.-L.-REVERDY, G.: J. Am. Chem. Soc. 114, 3148 (1992).
- 86. BERLAN, J.-MASON, T.J.: Ultrasonics 30, 203 (1992).
- 87. REISSE, J.—YANG, D.-H.—MAECK, M.—VANDERCAMMEN, J.—DONCKT, E.V.: Ultrasonics 30, 397 (1992).
- 88. CUM, G.-GALLI, G.-GALLO, R.-SPADARO, A.: Ultrasonics 30, 267 (1992).
- 89. ENTEZARI, M.H.-KRUUS, P.: Ultrasonics Sonochem. 1, S75 (1994).
- 90. ENTEZARI, M.-KRUUS, P.: Ultrasonics Sonochem. 3, 19 (1996).
- 91. ALIPPI, A.-CATALDO, F.-GALBATO, A.: Ultrasonics 30, 148 (1992).
- 92. RATOARINORO—CONTAMINE, F.—WILHELM, A.M.—BERLAN, J.—DELMAS, H.: Ultrasonics Sonochem. 2, S43 (1995).
- 93. KAWABATA, K.-UMEMURA, S.: Ultrasonics Sonochem. 3, 1 (1996).
- 94. MASON, T.J.-LORIMER, J.P.-BATES, D.M.: Ultrasonics 30, 40 (1992).
- 95. GRIFFING, V.-SETTE, D.: Phys. Rev. 1952, 234.
- 96. RASSOKHIN, D.-KOVALEV, G.V.-BUGAENKO, L.T.: J. Am. Chem. Soc. 117, 344 (1995).
- 97. HENGLEIN, A.-GUTIÉRREZ, M.: J. Phys. Chem. 97, 158 (1993).
- 98. MARGULIS, M.A.-DMITRIEVA, A.F.: Zh. Fiz. Khim. 56, 323 (1982).
- 99. HENGLEIN, A.: Adv. Sonochem. 3, 17 (1993).
- 100. Henglein, A .- Herburger, D .- Gutiérrez, M .: J. Phys. Chem. 96, 1126 (1992).
- 101. DONALDSON, D.J.—FARRINGTON, M.D.—KRUUS, P.: J. Phys Chem. 83, 3130 (1979).
- Lepoint, T.—Mullie, F.—Voglet, N.—Yang, D.H.— van der Cammen, J.— Reisse, J.: Tetrahedron Lett. 33, 1055 (1992).
- 103. MAEDA, M.—WAJIMA, N.—LIN, R.-J.—TERATANI, S.—KANEKO, M.: New. J. Chem. 17, 523 (1993).
- 104. NAGATA, Y.—HIRAI, K.—OKITSU, K.—DOHMARU, T.—MAEDA, Y.: Chem. Lett. 1995, 203.
- 105. MISIK, V.--KIRSCHENBAUM, L.J.-RIESZ, P.: J. Phys. Chem. 99, 5970 (1995).
- MAKINO, K.—MOSSOBA, M.M.—RIESZ, P.: J. Am. Chem. Soc. 104, 3537 (1982).

- BERLAN, J.—TRABELSI, F.—DELMAS, H.—WILHELM, A.M.—PETRIGNANI, J.F.: Ultrasonics Sonochem. 1, S97 (1994).
- 108. CAULIER, T.P.-MAECK, M.-REISSE, J.: J. Org. Chem. 60, 272 (1995).
- SUSLICK, K.S.—GAWIENOWSKI, J.J.—SCHUBERT, P.F.—WANG, H.H.: J. Phys. Chem. 87, 2299 (1983).
- 110. WANG, S.-FENG, R.-MO, X.: Ultrasonics Sonochem. 3, 65 (1996).
- 111. WANG, S.-FENG, R.-MO, X.: Ultrasonics Sonochem. 3, 69 (1996).
- 112. HENGLEIN, A.: Ultrasonics Sonochem. 2, S115 (1995).
- 113. KAWABATA, K.-UMEMURA, S.: Ultrasonics 31, 457 (1993).
- 114. SUSLICK, K.S.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects, (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 123. old.
- 115. BUDÓ, Á.: Kísérleti Fizika I., Tankönyvkiadó, Budapest 1986, 360. old.
- GOODWIN, T.J.: Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry), Vol. 28 (Mason, T.J., szerk.), SCI&Elsevier, London, New York 1990, 159. old.
- 117. RENAUDIN, V.—GONDREXON, N.—BOLDO, P.—PÉTRIER, C.—BERNIS, A.— GONTHIER, Y.: Ultrasonics Sonochem. 1, S81 (1994).
- 118. SOUDAGAR, S.R.-SAMANT, S.D.: Ultrasonics Sonochem. 2, S49 (1995).
- 119. MAEDA, M.-AMEMIYA, H.: New J. Chem. 19, 1023 (1995).
- 120. MIETHCHEN, R.: Ultrasonics 30, 173 (1992).
- 121. Low, C.M.R.: Ultrasonics Sonochem. 2, S153 (1995).
- 122. LUCHE, J.-L.: Ol. Corps Gras Lipides, 1, 69 (1994).
- DAVIDSON, R.S.: Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry), Vol. 28 (Mason, T.J., szerk.), SCI&Elsevier, London, New York 1990, 65. old.
- GIGUERE, R.J.: Organic synthesis, theory and applications, Vol. 1 (Hudlicky, T., szerk.), Greenwhich, CT 1989, 103. old.
- 125. SCHMITT, F.O.—JOHNSON, C.H.—OLSON, R.A.: J. Am. Chem. Soc. 51, 370, (1929).
- 126. MISÍK, V.-RIESZ, P.: Ultrasonics Sonochem. 3, 25 (1996).
- 127. MISÍK, V.-MIYOSHI, N.-RIESZ, P.: J. Phys. Chem. 99, 3605 (1995).
- 128. MISÍK, V.-RIESZ, P.: J. Phys. Chem. 98, 1634 (1994).
- 129. KONDO, T.—KIRSCHENBAUM, L.J.—KIM, H.—RIESZ, P.: J. Phys. Chem. 97, 522 (1993).
- 130. KONDO, T.-RIESZ, P.: Int. J. Rad. Biol. 69, 113 (1996).
- PÉTRIER, C.—REYMAN, D.—LUCHE, J.-L.: Ultrasonics Sonochem. 1, S103 (1994).
- 132. JANA, A.K.-CHATTERJEE, S.N.: Ultrasonics Sonochem. 2, S87 (1995).
- 133. FUCHS, E.-HEUSINGER, H.: Ultrasonics Sonochem. 2, S105 (1995).
- MASON, T.J.—LORIMER, J.P.—BATES, D.M.—ZHAO, Y.: Ultrasonics Sonochem. 1, S91 (1994).
- 135. FANG, X.-MARK, G.-VON SONNTAG, C.: Ultrasonics Sonochem. 3, 57 (1996).

294

- KOTRONAROU, A.—MILLS, G.—HOFFMANN, M.R.: Environ. Sci. Technol. 26, 1460 (1992).
- 137. NISHIKAWA, S.-NAKAO, N.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1 81, 1931 (1985).
- 138. RAUH, S.-KNOCHE, W.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1 81, 2551 (1985).
- DUNBAR, J.H.—NORTH, A.M.—PETHRICK, R.A.—STEINHAUER, D.B.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2 71, 1438 (1975).
- RASSING, J.—SAMS, P.J.—WYN-JONES, E.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2 70, 1247 (1974).
- 141. CATALLO, W.J.-JUNK, T.: Waste Managment 15, 303 (1995).
- 142. CHEUNG, H.M.-KURUP, S.: Env. Sci. Tech. 28, 1619 (1994).
- GUTIÉRREZ, M.—HENGLEIN, A.—MÖCKEL, H.: Ultrasonics Sonochem. 2, S111 (1995).
- 144. COLARUSSO, P.-SERPONE, N.: Res. Chem. Intermed. 22, 61 (1996).
- 145. OLSON, T.M.-BARBIER, P.F.: Water Res. 28, 1383 (1994).
- 146. ORZECHOWSKA, G.E.—POZIOMEK, E.J.—HODGE, V.F.—ENGELMANN, W.H.: Env. Sci. Tech. 29, 1373 (1995).
- EL'PINER, I.E.—SZOKOLOVSZKAJA, A.V.—MARGULIS, M.A.: Nature (London) 208, 945 (1965).
- 148. WEISSLER, A.: J. Am. Chem. Soc. 71, 419 (1949).
- 149. TATA, D.B.—BIGLOW, J.—WU, J.—TRITTON, T.R.—DUNN, F.: Ultrasonics Sonochem. 3, 39 (1996).
- 150. BREMNER, D.H.—MITCHELL, S.R.—STAINES, H.: Ultrasonics Sonochem. 3, 47 (1996).
- 151. SEMENZIN, D.—ETEMADMOGADAM, G.—ALBOUY, D.—KOENIG, M.: Tetrahedron Lett. 35, 3297 (1994).
- 152. MASON, T.J.-LORIMER, J.P.-MISTRY, B.P.: Tetrahedron Lett. 24, 4371 (1983),
- 153. MASON, T.J.-LORIMER, J.P.-MISTRY, B.P.: Tetrahedron Lett. 23, 5363 (1982).
- 154. WEISSLER, A.-PECHT, I.-ANBAR, M.: Science 150, 1288 (1965)
- 155. BERKOWITZ, N.-SRIVASTAVA, S.C.: Can. J. Chem. 41, 1787 (1963).
- SUSLICK, K.S.—GAWIENOWSKI, J.W.—SCHUBERT, P.F.—WANG, H.H.: J. Phys. Chem. 87, 2299 (1983).
- 157. PRICE, G.J.-MCCOLLOM, M.: Ultrasonics Sonochem. 2, S67 (1995).
- 158. PRICE, G.J.-MCCOLLOM, M.: Fuel 74, 1394 (1995).
- 159. PRICE, G.J.-WEST, P.J.-SMITH, P.F.: Ultrasonics Sonochem. 1, S51 (1994).
- 160. HAMMES, G.G.-PARK, A.C.: J. Am. Chem. Soc. 90, 4151 (1968).
- LORIMER, J.P.—KERSHAW, D.—MASON, T.J.: J. Chem. Soc., Faraday Trans. 91, 1067 (1995).
- VINATORU, M.—IANCU, A.—BARTHA, E.—PETRIDE, A.—BADESCU, V.— NICULESCU-DUVAZ, D.—BADEA, F.: Ultrasonics Sonochem. 1, S27 (1994).
- MANZO, P.G.—PALACIOS, S.M.—ALONSO, R.A.: Tetrahedron Lett. 35, 677 (1994).
- 164. KUMAR, D.—SINGH, O.V.—PRAKASH, O.—SINGH, S.P.: Synth. Commun. 24, 2637 (1994).

- GRIGNON-DUBOIS, M.—DIABA, F.—GRELLIER-MARLY, M.-C.: Synthesis 1994, 800.
- 166. GRIGNON-DUBOIS, M.-MEOLA, A.: Synth. Commun. 25, 2999 (1995).
- DIABA, F.—LEWIS, I.—GRIGNON-DUBOIS, M.—NAVARRE, S.: J. Org. Chem. 61, 4830 (1996).
- 168. LUZZIO, F.A.-MOORE, W.J.: J. Org. Chem. 58, 512 (1993).
- 169. VEERA REDDY, A.-RAVINDRANATH, B.: Synth. Commun. 22, 257 (1992).
- 170. HWU, J.R.—CHEN, K.-L.—ANATHAN, S.—PATEL, H.V.: Organometallics 15, 499 (1996).
- 171. PETERS, D.—PAUTET, F.—EL FAKIH, H.—FILLION, H.—LUCHE, J.-L.: J. Prakt. Chem. 337, 363 (1995).
- 172. NAKAMURA, E.-IMANISHI, Y.-MACHII, D.: J. Org. Chem. 59, 8178 (1994).
- 173. CHUANG, C.-P.-WANG, S.-F.: Synlett 1995, 763.
- 174. NAKAMURA, E.-SATO, K.-IMANISHI, Y.: Synlett 1995, 525.
- 175. HUBERT, C.—OUSSAID, B.—ETEMAD-MOGHADAM, G.—KOENIG, M.— GARRIGUES, B.: Synthesis 1994, 51.
- 176. EL FAKIH, H.—PAUTET, F.—PETERS, D.—FILLION, H.—LUCHE, J.L.: Synth. Commun. 24, 3225 (1994).
- 177. STUHR-HANSEN, N.—HENRIKSEN, L.—KORDA, J.T.: Synth. Commun. 26, 3345 (1996).
- 178. OPPOLZER, W.: Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5 (Trost, B.M., szerk.), Pergamon Press, Oxford 1993, 315. old.
- BORGER, D.L.: Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5 (Trost, B.M., szerk.), Pergamon Press, Oxford1993, 45. old.
- ROUSCH, W.R.: Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5 (Trost, B.M., szerk.), Pergamon Press, Oxford 1993, 315. old.
- 181. PINDUR, U.-LUTZ, G.-OTTO, C.: Chem. Rev. 93, 741 (1993).
- ELGUERO, J.—GOYA, P.—PAEZ, J.A.—CATIVIELA, C.—MAYORAL, J.A.: Synth. Commun. 19, 473 (1989).
- NEBOIS, P.—BOUAZIZ, Z.—FILLION, H.—MOEINI, L.—PIQUER, M.J.A.—LUCHE, J.-L.—RIERA, A.—MOYANO, A.—PERICÁS, M.A.: Ultrasonics Sonochem. 3, 7 (1996).
- VILLACAMPA, M.—PÉREZ, J.M.—AVENDANO, C.—MENÉNDEZ, C.: Tetrahedron 50, 10047 (1994).
- 185. JAVED, T.—MASON, T.J.—PHULL, S.S.—BAKER, N.R.—ROBERTSON, A.: Ultrasonics Sonochem. 2, S3 (1995).
- 186. BOUAZIZ, Z.-NEBOIS, P.-FILLION, H.: Tetrahedron 51, 4057 (1995).
- TUNCAY, A.—DUSTMAN, J.A.—FISHER, G.—TUNCAY, C.I.: Tetrahedron Lett. 33, 7647 (1992).
- 188. SZALAY, A.: Z. Physik. Chem. 164A, 231 (1933).
- 189. SZENT-GYÖRGYI, A.: Nature (London) 131, 278 (1933).
- 190. PETHRICK, R.A.: Adv. Sonochem. 2, 65 (1991).
- 191. KRUUS, P.: Adv. Sonochem. 2, 1 (1991).

- 192. PRICE, G.J.: Adv. Sonochem. 1, 231 (1990).
- LORIMER, J.P.: Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry), Vol. 28 (Mason, T.J., szerk.), SCI&Elsevier, London, New York 1990, 115. old.
- LINDLEY, J.: Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry), Vol. 28 (Mason, T.J., szerk.), SCI&Elsevier, London, New York 1990, 27. old.
- 195. SUSLICK, K.S.—SCHUBERT, P.F.—GOODALE, J.W.: J. Am. Chem. Soc. 103, 7343 (1981).
- SUSLICK, K.S.—GOODALE, J.W.—SCHUBERT, P.F.—WANG, H.H.: J. Am. Chem. Soc. 105, 5781 (1981).
- SUSLICK, K.S.—CHINE, JR., R.E.—HAMMERTON, D.A.: J. Am. Chem. Soc. 108, 5641 (1986).
- 198. CASEY, C.P.: J. Am. Chem. Soc. 95, 2248 (1973).
- 199. GRAFF, J.L.-SANNER, R.D.-WRIGHTON, M.S.: Organometallics 1, 837 (1981).
- SUSLICK, K.S. (szerk.): High Energy Processes in Organometallic Chemistry, ACS Symposium Series Vol. 333, American Chemical Society, Washington, D.C. 1987.
- ANDO, T.—FUJITA, M.—BAUCHAT, P.—FOUCAUD, A.—SOHMIYA, H.— KIMURA, T.: Ultrasonics Sonochem. 1, S33 (1994).
- 202. HARRITY, J.P.A.-KERR, W.J.-MIDDLEMISS, D.: Tetrahedron 49, 5565 (1993).
- 203. LUCHE, J.-L.: Ultrasonics Sonochem. 1, S111 (1994).
- 204. PESTMAN, J.M.—ENGBERTS, J.B.F.N.—DE JONG, F.: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 113, 533 (1994).
- BOUDJOUK, P.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 165. old.
- 206. ANDO, T.-KIMURA, T.: Adv. Sonochem. 2, 211 (1991).
- 207. PUGIN, B.-TURNER, A.T.: Adv. Sonochem. 1, 81 (1990).
- 208. LUCHE, J.-L.: Adv. Sonochem. 1, 119 (1990).
- 209. TOMLINSON, W.J.: Adv. Sonochem. 1, 187 (1990).
- 210. SERPONE, N.-COLARUSSO, P.: Res. Chem. Intermed. 20, 635 (1994).
- 211. JULIA, S.-GINEBREDA, A.: Synthesis 1977, 682
- 212. REGEN, S.-JINGH, A.: J. Org. Chem. 47, 1587 (1982).
- 213. REEVES, W.P.-MCCLUSKY, J.V: Tetrahedron Lett. 24, 1585 (1983).
- 214. XU, L.-SMITH, W.B.-BRINKER, U.H.: J. Am. Chem. Soc. 114, 783 (1992).
- 215. MILLS, A .- HOLLAND, C .: Ultrasonics Sonochem. 2, S33 (1995).
- 216. LIE KEN JIE, M.S.F.-LAM, C.K.: Ultrasonics Sonochem. 2, S11 (1995).
- 217. CIOFFI, E.A.: Tetrahedron Lett. 37, 6231 (1996).
- 218. JAYASREE, J.-MADHUSUDANA RAO, J.: Synth. Commun. 26, 1103 (1996).
- 219. WANG, J.-X.-ZHAO, K.: Synth. Commun. 26, 1617 (1996).
- 220. GHOSH, D.-NICHOLS, D.E.: Synthesis 1996, 195.
- 221. SILVEIRA, C.C.-BRAGA, A.L.-FIORIN, G.L.: Synth. Commun. 24, 2075 (1994).

- MIRZA-AGHAYAN, M.—ETEMAD-MOGHADAM—ZAPARUCHA, A.—BERLAN, J.— LOUPY, A.—KOENIG, M.: Tetrahedron: Asymm. 6, 2643 (1995).
- 223. BERTRAM, A.K.-LIU, M.T.H.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 467.
- 224. POLÁCKOVÁ, V.—TOMOVÁ, V.—ELECKO, P.—TOMA, S.: Ultrasonics Sonochem. 3, 15 (1996).
- 225. SOUDAGAR, S.R.-SAMANT, S.D.: Ultrasonics Sonochem. 2, S15 (1995).
- 226. Díez-BARRA, E.—De LA HOZ, A.—DÍAZ-ORTIZ, A.—PRIETO, P.: Synlett 1992, 893.
- 227. LUCHE, J.-L.-DAMIANO, J.-C.: J. Am. Chem Soc. 102, 7926 (1980).
- 228. AURELL, M.J.-DANHUI, Y.-EINHORN, C.-LUCHE, J.L.: Synlett 1995, 459.
- 229. BREMNER, D.H.: Ultrasonics Sonochem. 1, S119 (1994).
- 230. KARAMAN, R.-FRY, J.L.: Tetrahedron Lett. 30, 6267 (1989).
- 231. PETRIER, C.-GEMAL, A.L.-LUCHE, J.-L.: Tetrahedron Lett. 23, 3361 (1982).
- HUFFMAN, J.W.—LIAO, W.P.—WALLACE, R.H.: Tetrahedron Lett. 28, 3315 (1987).
- RAUTENSTRAUCH, V.-WILLHALM, B.-THOMMEN, W.-BURGER, U.: Helv. Chim. Acta 64, 2109 (1981).
- 234. XU, L.-LIN, G.-TAO, F.-BRINKER, U.: Acta Chem. Scand. 46, 650 (1992).
- BERLAN, J.—DELMAS, H.—DUÉE, I.—LUCHE, J.L.—VUIGLIO, L.: Synth. Commun. 24, 1253 (1994).
- 236. LUCHE, J.-L.-PÉTRIER, C.-DUPUY, C.: Tetrahedron Lett. 25, 757 (1984).
- DUEE, I.—BERLAN, I.—CASAMATTA, G.—DELMAS, H.—WILHELM, A.M.– RATOARINORO—VUIGLIO, L.: Chem. Eng. Biochem. Eng. J. 59, 121 (1995).
- 238. RATHKE, M.W.: Org. React. 22, 423, (1975).
- 239. HAN, B.H.-BOUDJOUK, P.: J. Org. Chem. 47, 5030 (1982).
- 239a. JUNG, M.E.-NICHOLS, C.J.: Tetrahedron Lett. 37, 7667 (1996)
- 240. BASE, A.K.—GUPTA, K.—MANKAS, M.E.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 86.
- 241. SARANDESES, L.A.—MOURINO, A.—LUCHE, J.-L.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 798.
- 242. PETERS, D.-MIETHCHEN, R.: J. Prakt. Chem. 337, 615 (1995).
- 243. SÁ E MELO, M.L.—MORENO, M.J.S.M.—PEREIRA DA COSTA, S.C.—SALVADOR, J.A.R.—CAMPOS NEVES, A.S.: Ultrasonics Sonochem. 1, S37 (1994).
- 244. RAUSSOU, S.—URBAIN, N.—MANGENEY, P.—ALEXAKIS, A.: Tetrahedron Lett. 37, 1599 (1996).
- 245. ROTH, M .- DAMM, W .- GIESE, B .: Tetrahedron Lett. 37, 351 (1996).
- 246. TUULMETS, A.-KAUBI, K.-HEINOJA, K.: Ultrasonics Sonochem. 2, S75 (1995).
- 247. FELIX, C.-LAURENT, A.-MISON, P.: J. Fluorine Chem. 70, 71 (1995).
- 248. LEE, A.S.-Y.-DAI, W.-C.: Tetrahedron Lett. 37, 495 (1996).
- 249. BÖNNEMANN, H.—BOGDANOVIC, B.—BRINKMAN, R.—HE, D.W.—SPLIETHOFF, B.: Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 22, 728 (1983).
- 250. BROWN, H.C.-KRISHNAMURTY, S.: J. Org Chem. 34, 3918 (1969).
- 251. HAN, B.-H.-BOUDJOUK, P.: Tetrahedron Lett. 23, 1643 (1982).

298

- 252. BROWN, H.C.-RACHERTA, U.S.: Tetrahedron Lett. 26, 2187 (1985).
- 253. YAMAWAKI, J.-SUMI, S.-ANDO, T.-HANAFUSA, T.: Chem. Lett. 1983, 379.
- 254. ANDO, T.-KAWATE, T.-ICHIHARA, J.-HANAFUSA, T.: Chem. Lett. 1984, 725.
- 255. VILLEMIN, D.-BEN ALLOUM, A.: Synth. Commun. 20, 925 (1990).
- 256. EYNDE, J.J.V.—MAYENCE, A.—HAVERBEKE, VAN, Y.: Tetrahedron Lett. 36, 3133 (1995).
- 256a. HARROWVEN, D.C.-DAINITY, R.F.: Tetrahedron Lett. 37, 7653 (1996)
- 257. VILLEMIN, D.-BEN ALLOUM, A.: Synth. Commun. 22, 3169 (1992).
- 258. PATERSON, I.-COWDEN, C.-WATSON, C.: Synlett 1996, 209.
- 259. PROKES, I.-TOMA, S.-LUCHE, J.-L.: J. Chem. Res. (S) 1996, 164.
- 260. ALLEGRETTI, M.-D'ANNIBALE, A.-TROGOLO, C.: Tetrahedron 49, 10705 (1993).
- 261. DANNIBALE, A .- TROGOLO, C .: Tetrahedron Lett. 35, 2083 (1994).
- 262. ANURADHA, M.V.-RAVINDRANATH, B.: Tetrahedron 51, 5671 (1995).
- 263. ANURADHA, M.V.-RAVINDRANATH, B.: Tetrahedron 51, 5675 (1995).
- 264. REDDY, A.V.-RAVINDRANATH, B.: Synth. Commun. 22, 257 (1992).
- 265. LIE KEN JIE, M.S.F.-PASHA, M.K.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1996, 1331.
- 266. BUJONS, J.-GUAJARDO, R.-KYLER, K.S.: J. Am. Chem. Soc. 110, 604 (1988).
- SAKAKIBARA, M.—WANG, D.—IKEDA, K.—SUZUKI, K.: Ultrasonics Sonochem. 1, S107 (1994).
- 268. SWAMY, K.M.—SUKLA, L.B.—NARAYANA, K.L.—KAR, R.N.— PANCHANADIKAR, V.V.: Ultrasonics Sonochem. 2, S5 (1995).
- CHATAKONDU, K.—GREEN, M.L.H.—THOMMPSON, M.E.—SUSLICK, K.S.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 900.
- 270. LINDLEY, J.: Ultrasonics 30, 163 (1992).
- LINDLEY, J.: Chemistry with Ultrasound (Critical Reports on Applied Chemistry), Vol. 28 (Mason, T.J., szerk.), SCI&Elsevier, New York, London 1990, 27. old.
- BIANCHI, C.L.—CARLI, R.—LANZANI, S.—LORENZETTI, D.—VERGANI, G.— RAGAINI, V.: Ultrasonics Sonochem. 1, S47 (1994).
- 273. GOH, N.K.-TEOH, A.-CHIA, L.S.: Ultrasonics Sonochem. 1, S41 (1994).
- 274. HYEON, T.-FANG, M.-SUSLICK, K.S.: J. Am. Chem. Soc. 118, 5492 (1996).
- 275. SUSLICK, K.S.—HYEON, T.—FANG, M.—CICHOWLAS, A.A.: Mat. Sci. Eng. A204, 186 (1995).
- 276. LI, J.-L.-INUI, T.: Appl. Catal., A 139, 87 (1996).
- 277. SATO, S.-NOZAKI, F.-ZHANG, S.-J.-CHENG, P.: Appl. Catal., A 143, 271 (1996).
- 278. GOLDBERG, Y .- ALPER, H .: J. Mol. Catal. 88, 377 (1994).
- CAINS, P.W.—MCCAUSLAND, L.J.—BATES, D.M.—MASON, T.J.: Ultrasonics Sonochem. 1, S45 (1994).
- 280. TATSUMOTO, N.-FUJII, S.-KAWANO, N.: Ultrasonics Sonochem. 2, S27 (1995).

- WALTON, D.J.—PHULL, S.S.—COLTON, D.—RICHARDS, P.—CHYLA, A.— JAVED, T.—CLARKE, L.—LORIMER, J.P.—MASON, T.J.: Ultrasonics Sonochem. 1, S23 (1994).
- 282. BENAHCENE, A.—PETRIER, C.—REVERDY, G.—LABBE, P.: New J. Chem. 19, 989 (1995).
- 283. REISSE, J.—FRANCOIS, H.—VAN DER CAMMEN, J.— FABRE, O.— KIRSCHDEMESMAEKER, A.—MAERSCHALK, C.—DELPLANCKE, J.L.: Electrochim. Acta 39, 37 (1994)
- 284. KLIMA, J.-BERNARD, C.-DEGRAND, C.: Chem. Listy 89, 587 (1995).
- 285. LEE, C.-W.—COMPTON, R.G.—EKLUND, J.C.—WALLER, D.N.: Ultrasonics Sonochem. 2, S59 (1995).
- 286. HAGAN, C.R.S.-COURY, L.A.: Anal. Chem. 66, 399 (1994).
- 287. ATOBE, M.-NONAKA, T.: Chem. Lett. 1995, 669.
- 288. DURANT, A.—DELPLANCKE, J.L.—WINAND, R.—REISSE, J.: Tetrahedron Lett. 36 (4257) (1995).
- 289. BIRKIN, P.R.-SILVA-MARTINEZ, S.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 1807.
- 290. MASON, T.J.: Ultrasonics 30, 192 (1992).
- SHOH, A.: Ultrasound, Its Chemical, Physical and Biological Effects, (Suslick, K.S., szerk.), VCH, New York, Weinheim 1988, 97. old.
- 292. MASON, T.J.: Chem. Ind. 2, 47 (1993).
- 293. CORDEMANS, E.: Inf. Chimie 1991, 124; Magy. Kém. Lapja 49, 114 (1994).
- 294. SKAUEN, D.M.: Chem. Eng. Progr. Symp. Ser. 109, 35 (1971).
- 295. WHEAT, P.E.-CURTIS, K.C.-CHATRATHI, R.S.: Forest Prod. J. 46, 43 (1996).
- 296. SOONG, Y.—GAMWO, I.K.—BLACKWELL, A.G.—HARKE, F.W.—SCHEHL, R.R.—ZAROCHAK, M.F.: Ind. Eng. Chem. Res. 35, 1807 (1996).
- 297. SADEGHI, K.M.-LIN, J.R.-YEN, T.F.: Energy Sources 16, 439 (1994).
- 298. GRINSTAFF, M.W.—CICHOWLAS, A.A.—CHOE, S.-B.—SUSLICK, K.S.: Ultrasonics 30, 168 (1992).
- 298a. SUSLICK, K.S.—CHOE, S.-B.—CICHOWLAS, A.A.—GRINSTAFF, M.W.: Nature 353, 414 (1991).
- 299. DIODATI, P.-MIRRI, L.-PETRILLO, C.-SACCHETTI, F.: Solid State Commun. 92, 433 (1994).
- 299a. SUSLICK, K.S-FANG, M.-HYEON, T.: J. Am. Chem. Soc. 118, 11960 (1996).
- 300. WORSLEY, D.-MILLS, A.: Ultrasonics 30, 333 (1992).
- 301. MILLS, A.-LI, X.-MEADOWS, G.: Ultrasonics Sonochem. 2, S39 (1995).
- HOBSON, R.A.—MULVANEY, P.—GRIESER, F.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 823.
- 303. AU YEUNG, S.—HOBSON, R.—BIGGS, S.—GRIESER, F.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 378.
- 304. CRAIEVLICH, A.—ROSAFOX, DE LA, N.—BLANCO, E.—PINERO, M.—RAMIREZ, DEL SOLAR, M.—ESQUIVIAS, L.: Nanostruct. Mat. 5, 363 (1995).

- MASON, T.J.—NEWMAN, A.—LORIMER, J.P.—LINDLEY, J.—HUTT, K.: Ultrasonics Sonochem. 3, 53 (1996).
- ZHAO, Y.—BAO, C.—FENG, R.—CHEN, Z.: Ultrasonics Sonochem. 2, S99 (1995).
- GASGNIER, M.—ALBERT, L.—DEROUET, J.—BEAURY, L.: J. Solid State Chem. 115, 532 (1995).
- 308. OUELLHORST, H.-BINNEWEIS, M.: Z. Anorg. Allg. Chem. 622, 259 (1996).
- 309. CHOI, H.L.-ENOMOTO, N.-NAKAGAWA, Z.E.: J. Mat. Sci. 29, 3239 (1994).
- 310. JORNE, J.: Fusion Techn. 29, 83 (1996).
- 311. SCHUMB, W.C.-RITTNER, E.S.: J. Am. Chem. Soc. 62, 3416 (1940).
- HOMER, J.—HOWARD, M.J.—GOODA, S.C.: Ultrasonics Sonochem. 2, S71 (1995).
- 313. BOLDYREV, V.V.: Ultrasonics Sonochem. 2, S143 (1995).
- 314. LORIMER, J.P.-MASON, T.J.: Ultrasonics Sonochem. 2, S79 (1995).
- 315. PORTENLANGER, G.-HEUSINGER, H.: Ultrasonics Sonochem. 1, S125 (1994).
- LORIMER, J.P.—MASON, T.J.—CUTHBERT, T.C.—BROOKFIELD, E.A.: Ultrasonics Sonochem. 2, S55 (1995).
- 317. LICKISS, P.D.-LUCAS, R.: J. Inorg. Organomet. Polymers 5, 247 (1995).
- SUSLICK, K.S.—GRINSTAFF, M.W.—KOLBECK, K.J.—WONG, M.: Ultrasonics Sonochem. 1, S65 (1994).
- 319. FLOROS, J.D.-LIANG, H.H.: Food Tech. 48, 79 (1994).
- 320. MISIK, V.-RIESZ, P.: Free Rad. Biol. Med. 20, 129 (1996).
- 321. RIESZ, P.-KONDO, T.: Free Rad. Biol. Med. 13, 247 (1992).
- 322. ISHIMORI, Y.-KARUBE, J.-SUZUKI, S.: J. Mol. Catal. 12, 253 (1981).

Chos H L -- Distances N -- Hercissian S. I - I Mail Son 29 1221 (1990) Casher is a strate of the second section 2 starters

A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó Rt. vezérigazgatója A nyomást és a kötést a DABAS JEGYZET Kft. végezte Budapest, 1997 Felelős szerkesztő: Nagy Tibor Műszaki szerkesztő: Marton <u>Andor</u> László Megjelent 19 (A/5) ív terjedelemben Kiadványszám:1-96-162 HU ISSN 0075–5397





## A KÉMIA ÚJABB EREDMÉNYEI 82. kötet

SZERKESZTI CSÁKVÁRI BÉLA

Kiss Tamás a ma már elismerten toxikus elem, az alumínium bioszervetlen kémiájáról nyújt átfogó, a magyar nyelvű szakirodalomban hézagpótló összefoglalást. Az alumíniumionnak a biológiai rendszerekben előforduló molekulákkal való koordinációs kémiai kölcsönhatásán túl tárgyalja ezek lehetséges szerepét az alumínium fiziológiai, toxikológiai hatásaiban. Így e munka a kémikusok, a biológusok, a biokémikusok és a kutató orvosok érdeklődését is kiválthatja.

Török Béla és Molnár Árpád monográfiája két modern, különösen a szintetikus szerves kémiában széleskörűen alkalmazható és egyre népszerűbbé váló kísérleti módszerről ad részletes áttekintést. A mikrohullámú sugárzás és az ultrahang felhasználásával nagyon sok reakció gyorsabban, egyszerűbben hajtható végre, és a termékek nagyobb tisztaságban, jobb hozamokkal izolálhatók.



Mindkét témakörben ez az első, magyar nyelven megjelenő munka, amely elsősorban a szerves kémiával foglalkozó szakemberek érdeklődésére tarthat számot.

