

Derleme Makale/Review Article

# Organik Sentezlerde ve Biyolojik Sistemlerde Mikrodalga Etki

## Microwave Effect in Organic Synthesis and Biological Systems

Bilge EREN<sup>1\*</sup>, Yasemin SOLMAZ<sup>2</sup>

Gönderme Tarihi: 28.12.2017

Düzeltilme Tarihi: 09.03.2018

Kabul Tarihi: 29.03.2018

Öz-Günümüzde organik kimya alanında klasik ısıtma yöntemleri (su ve yağ banyoları, ısıtıcı tablalar, ceketli ısıtıcılar vb.) yerine mikrodalga sentez sistemleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Mikrodalgalar, organik reaksiyonlarda verim, hız, seçicilik ve tekrarlanabilirlik artışı gibi önemli avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca reaksiyonların çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmesine imkan oluşturduğundan çevreye zararsız, temiz bir sentetik yol oluşturan modern bir ısıtma yöntemidir. Mikrodalga ısıtma ile birçok sentez, reaktiflerde bozunma olmadan dakikalarla ifade edilebilecek kadar kısa sürelerde ve oldukça yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda kimyasal uygulamalarda ve besin hazırlama işlemlerinde oldukça yaygınlaşmış oluşu mikrodalgaların mikroorganizmadan gelişmiş canlılara kadar biyolojik sistemler üzerine olumlu ve olumsuz etkilerini merak konusu haline getirmektedir. Bu çalışmada mikrodalgaların organik sentezler ve biyolojik sistemler üzerine etkileri birlikte değerlendirilmiştir. Özellikle mikrodalga ışının dielektrik karakterinin sebep olduğu ve bazı durumlarda belirgin reaktivite ve seçicilik artışları sağlayan özel mikrodalga etkinin kaynağı araştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler-** mikrodalga, sentez, özel mikrodalga etki, biyolojik etki

**A**bstract- Instead of conventional heating methods, (water and oil baths, hot-plates, jacket heaters, etc.) microwave synthesis systems have begun widely to be used in the field of organic chemistry nowadays. Microwaves provide important advantages in organic reactions such as yield, rate, selectivity and reproducibility enhancement. As it allows reactions to be carried out in a solvent free environment, it is also a modern heating method that creates a clean synthetic path that is harmless to the environment. By means of microwave heating, various synthesis were carried out in very short times, with quite higher yields and without degradation. In recent years, widespread usage of them in chemical applications and food preparation processes made the positive and negative effects of microwaves on biological systems from microorganisms to advanced organisms become the subject of interest. In this study, the effects of microwaves on organic synthesis and biological systems was evaluated together. Particularly, the origin of the specific microwave effect, which is caused by the dielectric characteristic of the microwave irradiation and which provides significant reactivity and selectivity increases in some cases, has been investigated.

**Keywords-** microwave, synthesis, specific microwave effect, biological effect

### I. GİRİŞ

Mikrodalga ışınlarının kullanımı maddeleri ısıtma özelliği gösterdiklerinin fark edildiği 1946 yılından bu yana besinlerin ısıtılması, sterilizasyon, pastörizasyon, kurutma işlemleri, petrokimya, biyoteknoloji ve farmakoloji gibi pek çok endüstriyel alanda oldukça yaygınlaşmıştır [1-3]. Mikrodalgaların kimyada kullanımı 1970 sonlarında maddelerin kurutulması, külleme, parçalama, ekstraksiyon gibi işlemlerle başlamaktadır. 1990'larda organik sentez amaçlı ticari mikrodalga cihazların üretilmesi ile birlikte organik bileşiklerin sentezinde tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir [2].

Organik sentezlerde kullanılan mikrodalgalarla ısıtma tekniği klasik ısıtma yöntemlerine göre pek çok avantajlar sağlamaktadır. Daha önceleri reaksiyonların ısıtılmasında kullanılan ısıtıcı tablalar, yağ banyoları, kum banyoları, ceketli ısıtıcılar gibi klasik ısı transfer cihazlarında ısıtma oldukça yavaş olup önce reaksiyon

<sup>1\*</sup> Sorumlu yazar iletişim: [bilge.eren@bilecik.edu.tr](mailto:bilge.eren@bilecik.edu.tr)

<sup>2</sup> İletişim: [yaseminnsolmazz@hotmail.com](mailto:yaseminnsolmazz@hotmail.com)

<sup>1,2</sup> Kimya Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye.

kabı ısınır. Isı transferi dış kısımdan içe doğru iletim yolu ile, molekülün termal iletkenliğine bağlı olarak yavaşça gerçekleşir. Reaksiyon kabı çeperlerinde duvar etkisi olarak da adlandırılan aşırı ısınmalar oluşabilir ve reaktiflerde bozunma ihtimali artar. Buna karşılık mikrodalga ısıtmada ısınma polar moleküllerin veya iyonik türlerin elektrik alanla etkileşimi sonucu oluşur. Enerji transferi iç bölgelerden dışa doğrudur. Önce reaktifler ve çözücü sonra reaksiyon kabı ısınır. Sıcaklık artışı reaksiyon karışımının her bölgesinde aynı oranda gerçekleşir. Bu sebeplerle, ısınma olayı daha hızlı gerçekleşir, önemli miktarda enerji tasarrufu sağlanır, ürünlerin saflığında artış, yan ürün ve bozunma ürünleri oluşumunda azalma gözlenir [1-2, 4-5]

Klasik ısıtma yöntemlerine göre reaksiyonların hızında 10-1000 katlara varan hız artışları sağlayabilmektedir. Reaksiyonlarda klasik metotlara göre çok daha yüksek verimler sağlanmıştır. Mikrodalga koşullarda daha polar geçiş haline sahip reaksiyon daha istemlidir. Bu sebeple yarışmalı reaksiyonlar söz konusu ise seçicilikte belirgin artışlar ortaya çıkabilmektedir [6].

Organik sentezler için özel olarak geliştirilmiş mikrodalga reaktörlerde sıcaklık ve basınç gibi reaksiyon şartları düzenli olarak takip edilebildiği için reaksiyonların tekrarlanabilirliği ve yeniden üretim artar. Geliştirilen çok modlu reaktörler birden çok reaksiyonun farklı kaplarda aynı anda yürütülmesi yada büyük reaksiyon kaplarında büyük miktarlarda çalışabilme imkanı sağlar [7].

Çok bileşenli (kombinatoryal) sentezde mikrodalga kullanımı önemli bir yere sahiptir. Bu yaklaşımda tek basamakta birden çok ürün elde edilmesi ve reaksiyon bileşiminin değiştirilerek ürün çeşitliliğinin artırılabilmesi sebebiyle özellikle sentetik ilaçların geliştirilmesinde oldukça büyük faydalar elde edilebilmektedir [8-9]. Ayrıca çözücü kullanımı çok aza indirildiği hatta tamamen ortadan kalktığı için diğer yöntemlere göre daha çevreci bir yaklaşım ortaya koymaktadır [9-10].

Yeşil kimya, kimyasal prosesleri negatif çevresel faktörleri azaltmak veya tamamıyla ortadan kaldırmak yolu ile dizayn etmeyi, kimyasalların atık ürünleri azaltarak, toksik olmayan bileşenler kullanarak ve daha yüksek verimlerle üretimini hedefler [11]. Mikrodalgalar çözücüsüz reaksiyona imkan sağlaması, reaksiyonların hızlarında, verimlerinde ve seçicilik oranlarında artış oluşturmaları ve yan ürün oluşumunu azaltmaları yönleri ile yeşil kimya hedefine yönelik modern bir ısıtma yöntemidir [6].

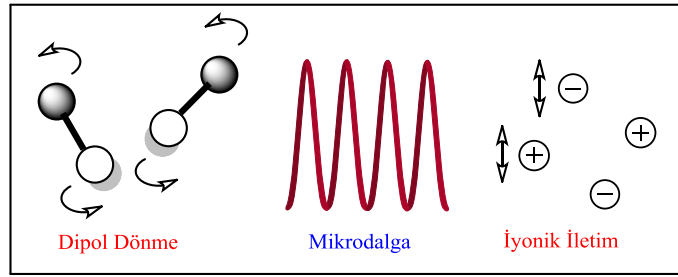
## II. MIKRODALGALARIN ÖZELLİKLERİ VE MADDE İLE ETKİLEŞİMİ

Dalga boyu 1mm-1m, frekansı ise 0,3-300 GHz bölgesinde yer alan mikrodalga ışınma elektromanyetik spektrumda IR ile radyo dalgaları arası bölgede bulunmaktadır. Haberleşme ve radar frekansları ile çakışma olmaması için laboratuvar çalışmalarında, ısıtma amaçlı olarak en çok 2,45 GHz'lik (12,2 cm) ışınların kullanımı tercih edilir.

Mikrodalga fotonunu, enerjisi çok düşük olduğu için ( $\sim 0,037$  kkal/mol) organik bir molekülün yapısını iyonlaştırma veya bağlarını kırma şeklinde etkileyemez. Sadece absorbe edildiği maddelerin kinetik enerjilerini artırarak hızlı ısınma sağlar ve aktivasyon enerjisinin daha kısa sürede aşılmasına sebep olur [1].

Maddeler mikrodalgalara karşı farklı tür davranış gösterirler. Kükürt, teflon, kağıt, cam, plastik gibi maddeler mikrodalgaları geçirdikleri halde kendileri ısınmadıklarından mikrodalga cihazlar için reaksiyon kabı olarak tercih edilirler. Metaller mikrodalga yansıtıcı maddeler olmaları sebebiyle cihaz içerisine konmaları tehlike oluşturacaktır. Mikrodalga ışınlarını absorbe ederek hızlıca ısınabilen polar çözücü ve organik reaktifler ise mikrodalga ısıtma çalışmaları için hedef maddelerdir [12].

Mikrodalga etkisi ile ısınmaya elektrik alan bileşeni sebep olduğundan dielektrik ısınma adını alır. Mikrodalga absorblayıcı maddeler yapılarına göre iki farklı mekanizmaya göre ısınırlar [1,2] (Şekil 1.); Dipol dönme, polar moleküllerin ısınmasından sorumlu olan mekanizmadır. Dipoller dış elektriksel alana duyarlıdır ve dönerek alanla aynı fazda hareket etmek isterler. Fakat moleküller arası kuvvetlerin engellemesi sebebiyle bu alanı takip edemezler. 2450 MHz'lik mikrodalga ışınmanın elektrik alan bileşeni 1 dakikada  $4,9 \times 10^9$  kez salınım yapmaktadır. Bu değerdeki bir elektriksel alan dipollerin değişen elektriksel alana cevap verebilmelerine yetecek ölçüdedir ve dönmelerini sağlar. Fakat frekans, alanı tam olarak takip edilebilecek bir dönme için yeterli miktarda yüksek değildir. Bu sebeple, dipol elektriksel alanla aynı hizaya gelebilmek için yeniden yönlendirilen alan tekrar değişir ve alan ile dipollerin yönelimi arasında faz farkı oluşur. Bu faz farkı dipolde moleküler çarpışmalar ve sürtünmeler sonucu enerji kayıplarına sebep olur ve dielektrik ısınma oluşur [2]. Moleküllerin polaritesi arttıkça elektrik alanla etkileşim artacağından daha hızlı bir ısınma gerçekleşir. Diğer türdeki ısınma mekanizması ise iyonların veya iyonik türlerin ısınmasından sorumlu iyonik iletim mekanizmasıdır. Mikrodalga ışının titreşim yapmakta olan elektromanyetik alan bileşeni bir elektrolit içerisindeki iyonların veya elektronların da titreşimine neden olur. Sonuçta bir elektrik akımı oluşur. Bu akım bir iç direnç oluşturur ve ısınma gerçekleşir. İletim mekanizması ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipol dönmeye göre daha güçlü bir etkileşimdir. Bu sebeple iyonlar içeren musluk suyu saf suya göre mikrodalgada daha kısa sürede ısınır [1,2].



Şekil 1. Mikrodalga ile ısıtma metotları.

Mikrodalga ışınlarına (2.45 GHz) maruz kalan polar çözücüler normal kaynama noktalarının 13-26 °C üzerinde kaynamaya başlarlar. Mikrodalga dielektrik ısıtmanın sebep olduğu oluşan bu olaya süper ısınma etkisi, oluşan yeni kaynama noktasına ise gecikmiş kaynama noktası (GKN) adı verilir. Polar çözücülerde gerçekleştirilen reaksiyonlardaki hız artışının sebebi süper ısınma etkisi ile açıklanır. Kaynamanın gecikme sebebi, kaynama olayının başlamasını sağlayan başlatıcı kabarcıkların oluşumunun mikrodalga etki ile geciktirilmesidir. Mikrodalga ısıtmada reaksiyon kabı ısınmadığı için içeriden dışarıya doğru düzenli bir ısıtma oluşur. Kap çeperleri ile temas eden bölge geç ısınacağından kaynama için gerekli kabarcık oluşumu ve dolayısıyla kaynama gecikir. [2]. Çoğu organik çözücü reaksiyon kabının iç yüzeyini çok iyi ıslatır. Bu durum kaynamayı başlatan kabarcık oluşumunu azaltır. Sonuç olarak aktif kabarcık bölgesi sayısı azalır ve GKN değerleri yükselir. Örneğin aseton, asetonitril, etanol, DMF gibi organik çözücülerin mikrodalgadaki GKN değerleri oldukça yüksek olup normalden 25, 26, 24, 17 °C daha yüksek sıcaklıkta kaynarlar. Diğer yandan su ısıtma yeteneği zayıf olduğundan aktif kabarcık bölgesi sayısı daha çoktur ve GKN değeri normalden sadece 4 °C yüksek olup 104 °C'dir. Suyun ısıtma kabiliyetini artırmak amacıyla çok az miktarda deterjan ilave edildiğinde daha yüksek GKN'ına ulaşılmıştır (110 °C ve 118 °C gibi).

### III. ORGANİK SENTEZLERDE MİKRODALGA ETKİ

Mikrodalga yardımcı organik reaksiyonlardaki hız artışı iki temel faktöre dayandırılarak açıklanmaktadır. Bunlar sıcaklığa bağlı etkiler ve sıcaklıktan bağımsız "özel mikrodalga etkiler" şeklinde adlandırılmıştır. Reaksiyon esnasında sıcaklık profilindeki değişimler, hızlı enerji transferinin sebep olduğu sıcak noktalar ve çözücülerin normal kaynama noktalarından daha yüksek sıcaklıklarda kaynaması (süper ısıtma) gibi faktörler sıcaklığa bağlı etkileri oluşturur [4]. Reaksiyon hız sabiti  $k$ , Arrhenius denkleminde tanımlanır;

$$k=A \cdot e^{(-E_a/RT)}$$

Denklemdaki pre-eksponensiyel faktör olan  $A$  terimi ( $L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$ ), reaksiyon için gerekli uygun geometrideki çarpışmaların frekansına,  $E_a$  ( $\Delta G^\ddagger$ ) aktivasyon enerjisi ( $kJ/mol$ ) olmak üzere  $e^{(-E_a/RT)}$  terimi ise reaksiyon için gerekli minimum enerjili moleküllerin oranına karşılık gelmektedir. Mikrodalgaların, Arrhenius denklemindeki sıcaklığı içeren parametreyi etkilediği düşünülmüştür. Sıcaklıktaki artış moleküllerin hareketini ve buna bağlı olarak çarpışma sayısını artıracaktır [1].

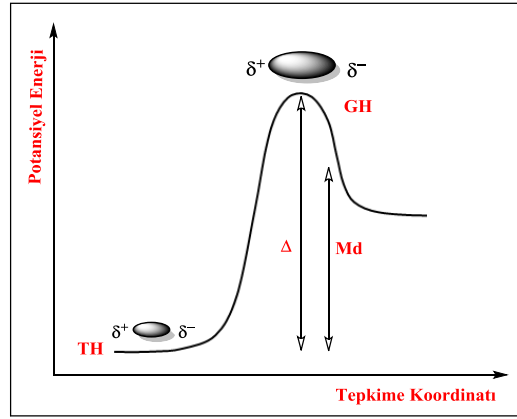
Sıcaklığa bağlı etkilerin dışında, yalnızca mikrodalga dielektrik ısıtma mekanizmalarından kaynaklanan değişimlere "özel mikrodalga etkiler" adı verilir. Klasik ısıtma ile gerçekleştirilen bir reaksiyon aynı şartlarda mikrodalga ile tekrarlandığında reaksiyon hızı, verimi ve ürün bileşimi oranları (seçicilik) açısından farklı sonuçlar elde ediliyorsa, bu durumunun özel mikrodalga etkilerden kaynaklandığı düşünülmüştür [5].

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda, gözlenen özel mikrodalga etkiler Arrhenius denkleminde bulunan  $A$  ve  $E_a$  ( $\Delta G^\ddagger$ ) büyüklüklerindeki değişimlere bağlı olarak açıklanmıştır. Arrhenius denklemindeki  $A$ 'nın sayısal büyüklüğü reaksiyon ortamındaki atomların titreşim frekanslarına bağlıdır. Mikrodalgaların, polar moleküllerin karşılıklı yönelmesini belirgin şekilde etkileyerek bu faktörü etkilemesi beklenir.

Dianhidrit (6FDA) ve diamin (BAPHF) monomerlerinden poliamik asit polimerlerinin mikrodalga (MD), ultrason (US) ve klasik ısıtma (KI) kullanılarak sentezi kinetik olarak çalışılmış ve özel mikrodalga etkiler araştırılmıştır. Reaksiyonlar özel mikrodalga etkilerin gözlenebilmesi için p-dioksan gibi zayıf mikrodalga absoblayıcı bir çözücüde ve 30, 50, 70 °C gibi düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar polikondenzasyon reaksiyonu hızının MD > US > KI sırasında azaldığı ve bu duruma mikrodalga ve ultrason yöntemlerinde ölçülen Arrhenius eşitliği aktivasyon enerjisi ( $E_a = \Delta G^\ddagger$ ) değerlerindeki azalmanın sebep olduğu

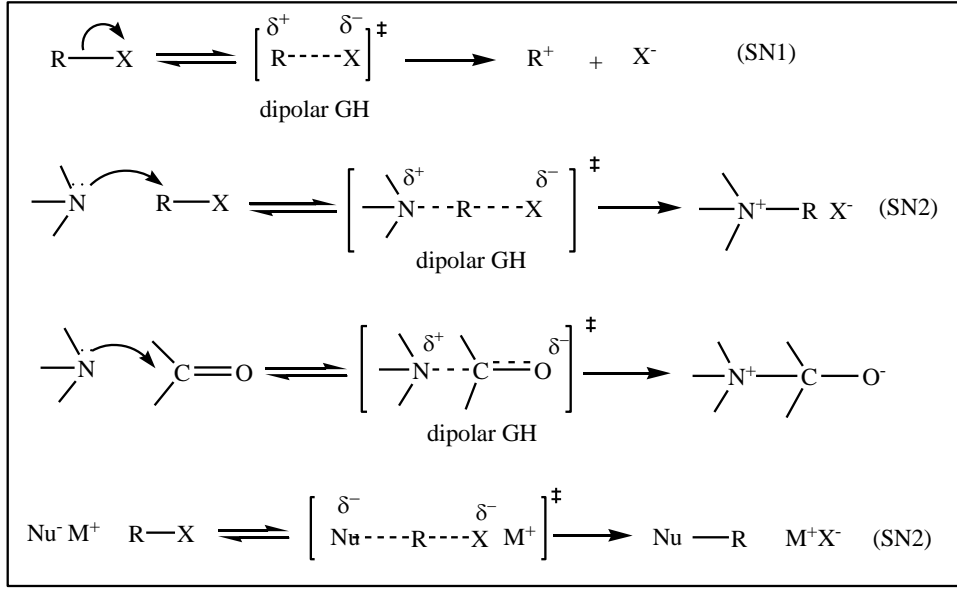
belirlenmiştir. Her üç sıcaklık değeri için de reaksiyon hız sabiti k değerleri MD > US > KI sırasında ölçülmüştür. Ölçülen pre-eksponensiyel faktörler (A) poliamikasinin üç farklı metotla sentezi için  $6.6 \times 10^4$  (KI) >  $3.4 \times 10^4$  (US) >  $2.2 \times 10^4$  (MD) L.mol<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> sırasında azalırken, aktivasyon enerjisi  $E_a = \Delta G^\ddagger$  değerleri 38.67 (MD) < 40.99 (US) < 46.37 (KI) kJ/mol sırasında artmaktadır [11]. Aynı çalışmada reaksiyonu tamamen başlatmak için gereken zaman olarak tanımlanan indüksiyon zamanı değerleri de ölçülmüştür. Klasik ısıtmada sıcaklık azaldıkça indüksiyon zamanı belirgin bir şekilde artarken mikrodalga ısıtmada düzenli bir artış olmaz. Yani reaksiyonun başlama süresi düşük sıcaklıklarda dahi kısadır ve sıcaklıktan çok etkilenmez. Poliamikasinin monomoleküler imitleşme reaksiyonu için yapılan bir başka kinetik çalışmada da çok benzer sonuçlar elde edilmiştir [13]. Sonuç olarak reaksiyon hızındaki artışı yalnızca sıcak noktaların oluşumu gibi termal fiziksel faktörlere açıklamak mümkün değildir. Tüm bunlar mikrodalgaların sıcaklıktan bağımsız özel etkilerine delil oluşturmaktadır.

Özel mikrodalga etki reaktivite ve kinetiğin prensipleri doğrultusunda, reaksiyon mekanizmasına ve özellikle reaksiyon mekanizması boyunca polaritedeki değişime bağlı olarak açıklanmaktadır. Bir reaksiyonda temel halden geçiş haline doğru gidildikçe polaritenin artış gösterdiği durumlarda özel mikrodalga etki beklenebilir. Çünkü polar yapılar dipolar polarizasyon yolu ile mikrodalga enerjisini daha etkili bir şekilde soğurabilirler. Reaksiyon ortamına ve mekanizmaya bağlı olarak, geçiş hali (GH) temel hale (TH) göre daha polar olup etkili bir şekilde kararlı hale getirilebiliyorsa, bu durum aktivasyon enerjisinde azalma ve reaktivitede artışla sonuçlanır (Şekil 2.) [6].



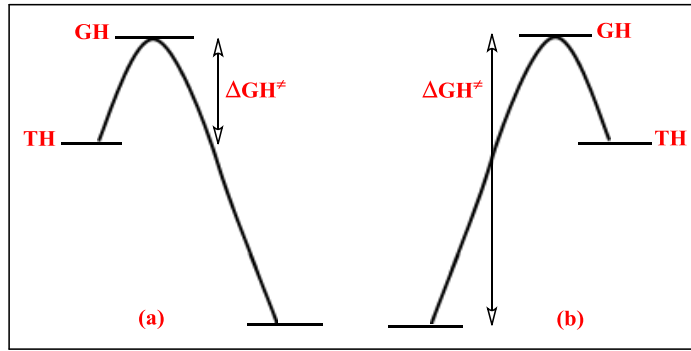
Şekil 2. Temel hale (TH) göre daha polar olan bir geçiş halinin (GH) mikrodalgalarla daha kararlı hale getirilmesi.

Buna göre özel mikrodalga etkinin belirgin şekilde gözlemlendiği durumlar, geçiş halinde dipollerin oluştuğu nötral moleküller arasındaki monomoleküler veya bimoleküler reaksiyonlar veya sıkı iyon çiftlerinin geçiş halinde ayrışmaya giden anyonik reaksiyonlardır. Bunlara örnek olarak iyonlaşmalar (SN<sub>1</sub> veya E<sub>1</sub>), intramoleküler katılmalar (halkalaşmalar), karbonil grubuna nükleofilik katılmalar ve yüksek yük yoğunluklu sert anyonların oluşturduğu geçiş halinde yük lokalizasyonu içeren anyonik SN<sub>2</sub> reaksiyonları verilebilir (Şekil 3.).



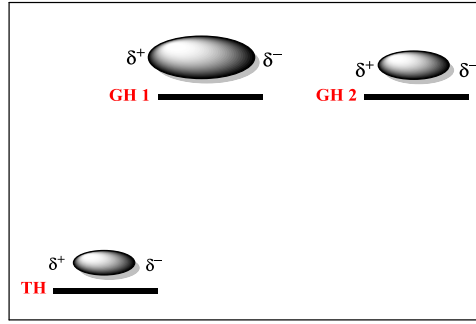
Şekil 3. Mikrodalgalarla hızlandırılan bazı reaksiyon türleri [6].

Hammond varsayımına göre geçiş halinin reaksiyon koordinatı buyunca aldığı durum da dikkate alınmalıdır. Eğer bir reaksiyon küçük bir aktivasyon enerjisine ( $\Delta G^\ddagger$ ) gerek duyuyorsa geçiş hali (GH), temel hal (TH) benzeri olur (Şekil 4-a). Bu durum reaktif benzeri geçiş hali olarak adlandırılır. Sonuçta temel halden geçiş haline gidişte polaritede çok az değişme olacağından çok zayıf bir mikrodalga etki gözlenebilir. Aksine aktivasyon enerjisi büyük olan bir reaksiyonda temel halden geçiş haline doğru gidildikçe geçiş hali daha geç oluşur (Şekil 4-b). Bu durum ürün benzeri geçiş hali olarak adlandırılır. Sonuçta ikinci durumda polaritede büyük oranda değişim olacağından mikrodalga etki daha belirgin bir şekilde gözlenebilecektir [6].



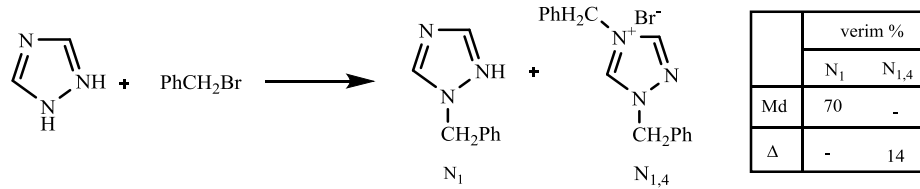
Şekil 4. (a) Küçük  $\Delta G^\ddagger$ , erken geçiş hali, polaritede az değişim, zayıf mikrodalga etki, (b) Büyük  $\Delta G^\ddagger$ , geç geçiş hali, polaritede çok değişim, büyük mikrodalga etki.

Klasik ısıtmaya göre mikrodalga ışına yardımcı reaksiyonların ilerleyişinde kemo veya bölge seçiciliğindeki artışlar ile ilgili olarak literatürde birçok örnek mevcuttur. Reaksiyonlardaki seçicilik artışları da mekanistik yaklaşıma göre açıklanabilir. Şekil 5'te görüldüğü gibi eğer bir ortamda yarışmalı reaksiyonlar söz konusuysa temel hal (TH) her iki durum için de ortaktır. Mikrodalga ışına altında daha polar geçiş haline sahip mekanizma (GH<sub>1</sub>) tercih edilecektir [6].



Şekil 5. Yarışmalı reaksiyonlarda mikrodalga ışıma ile seçicilik.

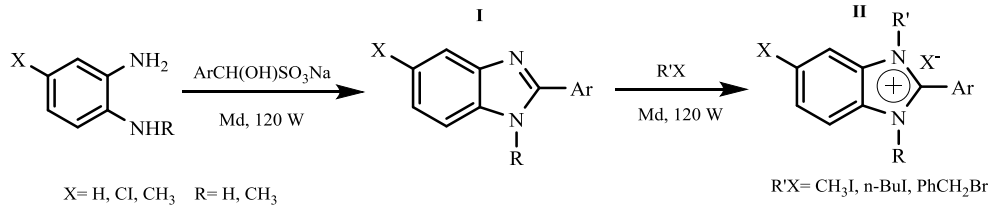
Mikrodalga kullanılarak çözücüsüz şartlarda 1,2,4-triazolün 1 pozisyonunda bölge seçici benzillenmesi Şekil 6'da görülmektedir. Mikrodalga şartlarda 165 °C'de, 5 dakikada, % 70 verimle sadece N<sub>1</sub> ürünü elde edilirken, klasik ısıtma ile aynı şartlarda % 14 verimle yalnızca N<sub>1,4</sub> ürünü ele geçmektedir. İki nötral reaktifin geçiş halinde dipolar bir yapıya dönüşmesi sebebiyle 1 pozisyonundaki benzillenme mikrodalga şartlarda daha istemlidir [6].



Şekil 6. 1,2,4-triazolün mikrodalga yardımıyla seçici benzillenmesi.

Özel mikrodalga etkinin belirlenmesinde reaksiyon ortamı ve çözücü etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer polar çözücüler (DMF, CH<sub>3</sub>CN, DMSO, alkol vb.) söz konusu ise enerji transferi büyük oranda çözücü moleküllerinden reaktiflere doğrudur. Ve çözücünün absorpsiyonu sebebiyle, mümkün olabilecek her hangi bir mikrodalga etkinin maskelenmesi beklenir. Çözücüsüz şartlar ve apolar çözücüler (ksilen, toluen, CCl<sub>4</sub>, hidrokarbonlar vb.) reaktiflerin mikrodalgaları özel olarak absorblamasına imkân tanır çünkü enerji transferi doğrudan reaktiflere doğrudur. Çözücü polaritesindeki artışın özel mikrodalga etkinin oluşumunu azlattığı belirlenmiştir [6,10].

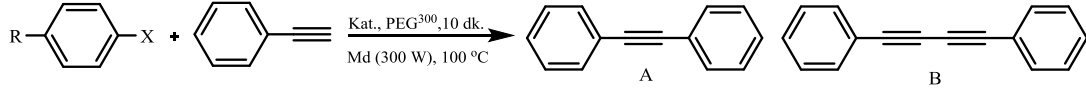
Mikrodalga ışıma yardımıyla birçok farklı türde organik reaksiyon çözücülü, çözücüsüz, katı destek maddeleri veya katalizör sistemleri kullanılarak oldukça kısa sürelerde yüksek verimlerle gerçekleştirilebilmiş olup literatürde bu konuda yapılan çok sayıda derleme mevcuttur [2,10]. Burada mikrodalga sentez sistemleri kullanılarak gerçekleştirilmiş çok sayıda reaksiyonlara birkaç örnek verilebilir. Mikrodalgada çözücü ile ısıtma (neat) metodu ile oldukça kısa sürelerde 2-arilbenzimidazol türevleri (I) ayrıca bunların N-alkilasyonu ile bir seri 1,3-dialkil-2-arilbenzimidazolyum tuzları (II) elde edilmiştir (Şekil 7) [14-16]. I türdeki 28 bileşik için 2-35 dakikada 65-95% verim elde edilirken II türdeki 27 bileşik için 5-35 dakikada 64-96 % verime ulaşılmıştır. Bu durum her iki basamakta da geçiş hali yapılarının polar oluşu ile açıklanmıştır.



Şekil 7. Mikrodalgada 2-arilbenzimidazol türevlerinin (I) ve 1,3-dialkil-2-arilbenzimidazolyum tuzlarının (II) sentezi [14,15].

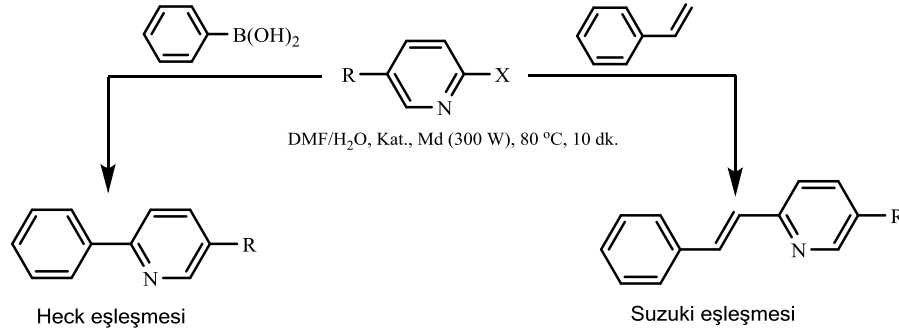
Aril halojenürler ve fenilasetilen arasındaki Sonogashira eşleşme reaksiyonlarının verimi, PEG<sup>300</sup> içerisinde bazı benzimidazol tuzları, Pd(OAc)<sub>2</sub> ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında bakır nanopartikülleri içeren bir katalizör sistemi kullanılarak, mikrodalga şartlar altında 10 dakikada önemli ölçüde artmıştır. Aynı reaksiyon sadece

ısıtma sistemi yağ banyosu olarak değiştirilerek gerçekleştirildiğinde beklenen eşleşme ürününün oluşmadığı gözlenmiştir. Reaksiyon verimlerinin fenil halkasının 4 konumunda elektron çeken süstituentler içeren aril iyodür ve bromürler için çok yüksek olduğu bulunmuştur [17].



Şekil 8. Aril halojenürler ve fenilasetilenin katalitik mikrodalga şartlarda Sonogashira eşleşme reaksiyonları [17].

Bir başka çalışmada aril halojenürlerle arilboronik asit ve stirenin Heck ve Suzuki eşleşme reaksiyonları mikrodalgada 10 dakikada oldukça yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Katalizör olarak DMF/H<sub>2</sub>O ortamında bir seri benzimidazolyum tuzu ve Pd(OAc)<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> katalitik sistemi kullanılmıştır. Mikrodalgaya ilave olarak metal katalizörlerin kullanımı ile klasik ısıtmaya göre büyük avantajların elde edilmesi mikrodalga şartlarda duvar etkisinin elimine edilmesi ve ters sıcaklık eğimi ile katalizör ömrünün uzaması şeklinde açıklanmıştır [18].



Şekil 9. Aril halojenürlerin mikrodalgada katalitik Heck ve Suzuki eşleşme reaksiyonları [18].

#### IV. MİKRODALGALARIN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Mikrodalgaların hücreden hayvana ve insana kadar tüm biyolojik seviyelerde, alan kuvvetine, frekansa, dalga şekline ve maruz kalma süresine bağlı olarak farklı etkilerinin bulunduğu belirlenmiştir. Mikrodalgalar, sıcaklıktan bağımsız olarak farklı fizyolojik etkilere de neden olabilmektedir. Biyolojik etki mekanizması üzerine yapılan çalışmalar, mikrodalgaların, biyosistemde genetik değişikliklere de sebep olabileceğini göstermiştir [3].

Mikrodalgaların biyolojik etkilerinin sıcaklığa bağlı veya sıcaklıktan bağımsız özel etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Yiyecek endüstrisinde mikrodalgalar sterilizasyon amaçlı olarak kullanılmaktadır. Burada hücre ölümünün sebebi sadece mikrodalga ısıma tarafından üretilen ısının bir sonucu olabileceği gibi özel mikrodalga etkilerden de kaynaklanıyor olabilir. *E. coli* ile 45, 47 ve 50 °C'de, yapılan bir çalışmada mikrodalga ısımaya maruz kalan *E. coli*'nin ölüm oranının aynı sıcaklıkta klasik ısıtma kullanılarak gerçekleştirilen sterilizasyona göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmada mikrodalganın sıcaklığa bağlı olmayan özel etkilerinin altında yatan mekanizma tam belirlenmemesine rağmen bu duruma mikrodalgaların iyonların hızlanmasına ve diğer moleküllerle çarpışmasına yada dipollerin hızlı bir şekilde değişen (2450 milyon/s) elektrik alan ile yönelmesine ve hizalanmasına sebep olarak mikroorganizmaların proteinlerinin ikincil ve üçüncül yapısında değişiklik oluşturmasının yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Sıvıların pastörizasyonunda mikrodalga etkileri test etmek amacıyla düzenlenen bir çalışmada *E.coli* ve *S. typhimurium*'un mikrodalga ısıtılma yoluyla pişirilen çorbada hayatta kalamadığı belirlenmiş, klasik ısıtma metodlarına kıyasla mikrobiyal bozunmanın daha düşük sıcaklıkta ve daha kısa zaman periyodunda meydana geldiği ve buna ancak sıcaklıktan bağımsız özel mikrodalga etkilerin sebep olabileceği düşünülmüştür.

*S. aureus* hücrelerinde öldürücü dozun altındaki mikrodalga ışımaya etkisini karakterize etmek amacıyla mikrodalga ışımaya maruz bırakılan hücrede, Glukoz-6 fosfat dehidrojenaz, membran ATPaz, alkalın fosfataz, malat dehidrojenaz, laktat dehidrojenaz, sitokrom oksidaz adozin trifosfataz gibi çeşitli metabolik enzimlerin aktivitelerinin etkilendiği fakat klasik yolla ısıtıldıkları duruma göre oldukça farklı bir şekilde etkilendikleri belirlenmiştir. Bu durum mikrodalga ışımının sıcaklıktan bağımsız davranışını göstermektedir.

1950'lerde mikrodalga üreten ekipmanların yakınında bulunan işçilerde rapor edilen baş ağrısı, halsizlik, mide ağrısı, uykusuzluk, asabiyet gibi subjektif semptomlarla ilgili olarak, mikrodalgaların sıcaklıktan bağımsız özel etkilerinden şüphelenilmiştir [3].

Düşük seviyedeki mikrodalgaların memelilerin bağımsızlığının niteliğinde değişmeye sebep olduğu bulunmuştur. Düşük yoğunluklu mikrodalga ışımaya vücut ve üreme hücreleri üzerindeki etkileriyle zayıf nonspesifik "stresör" olarak düşünülmüştür [19]. Düşük seviyedeki akut mikrodalgaların sinir sistemindeki endojen apoidleri etkinleştirerek beyin çıkıntısı ve frontal kortekste merkezi kolinerjik aktivitede azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir [20].

Hüresel büyüme hızı ve özellikleri üzerinde mikrodalga etkisi bazı maya ve bakteri türleri üzerine çalışılmış ve kullanılan mikrodalgaların gücüne bağlı olarak bazı durumlarda hücre büyüme hızında artış bazı durumlarda ise azalma oluşturduğu gözlemlenmiştir. Örneğin 2.2 mW/cm<sup>2</sup> ve 71 mm dalga boyuna 30 dakika boyunca maruz kalmanın *S. platensis* mavi-yeşil alg'inin büyümesini 50% ye kadar arttırdığı gözlemlenmiştir. Uyarıcı etki oluşturması sebebiyle, *S. Platensis*'in besin proteini ve biyolojik olarak aktif ürün üretmek için kullanıldığı biyoteknolojide mikrodalgaların umut vaadedici olduğu bildirilmiştir [21].

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda lokal mikrodalgaya maruz kalan organizmalardaki periferik reseptörlerin ve bazı sinir iletiminin tepki oluşturduğu tespit edilmiştir. 53- 78 GHz aralığında değişen frekanslarda mikrodalgaya maruz bırakılan anestezi altındaki farelerin doğal kalp atışı hızının belirgin bir şekilde değiştiği belirlenmiştir. Mikrodalganın teratonejik etkileri *Drosophila* sinekleri üzerinde çalışılmış ve mikrodalganın ontojenetik programın gerçekleşmesini belirleyen DNA-protein etkileşimini bozduğu öne sürülmüştür.

İnsan bedeni, frekansı yaklaşık 15 MHz'i aşan elektromanyetik radyasyonu önemli derecede absorbe etmeye başlar. Absorbsiyon miktarı bedenin bölümlerine göre değişir. TV ve radyo yayın frekanslarıyla çakışan 70-100 MHz frekans değerindeki ışını güçlü bir şekilde absorbe edebilen vücut etkili bir radyasyon anteni olarak hareket etmeye başlar [21].

Genetik etkilerinin araştırıldığı bir çok çalışma, mikrodalganın kromozom yapısını, hücre fonksiyonlarını, standart mutajenlere ve lezyon onarımına karşı hücre toleransını etkilediğini göstermiştir. Düşük güçte mikrodalga radyasyonunun memeli hücrelerinde ve böceklerde mutasyonlar meydana gelebileceği gösterilmiştir. 1960'lar ve 1970' lerdeki araştırmacılar, protein, DNA ve RNA' nın absorbe ettiğini 65-75 GHz'lik mikrodalgaların tamir mekanizmalarına müdahale edebildiğini ve hatta bakteride gen mutasyonuna neden olabildiğini gösterdiler.

Mikrodalgaların tedavi amaçlı kullanımları da mevcuttur. Hayvan ve insanlarda lokal mikrodalga uygulamalarının doku onarımı ve rejenerasyonu uyardığı, stres reaksiyonlarını baskıladığı ve çeşitli hastalıklarda iyileşmeyi kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Mikrodalga ayrıca hem hüresel hem organizma seviyesinde X-ışınlarının etkisini azaltmıştır. Gastrik, duodenal ülser, kardiyovasküler hastalıklar, solunumla ilgili hastalıklar, tüberküloz, deri hastalıkları vb. mikrodalgayla başarılı bir şekilde tedavi edildiği rapor edilen hastalıklar arasındadır [3,21].

## V. DEĞERLENDİRME

Hayatımızı birçok açıdan kolaylaştıran bazı teknolojik cihazları kullanırken avantajlarından faydalanmanın yanı sıra uzun vadede oluşturabilecekleri zararlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Cep telefonları gibi onlarla yaklaşık aynı frekansta çalışan mikrodalga cihazlar da besin hazırlama, kimyasal madde sentezi, pastörizasyon, sterilizasyon gibi biyolojik işlemler, farmakolojik ve biyoteknolojik çalışmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada mikrodalga ışımının özellikleri, madde ile etkileşimi, organik sentezlerde sağladığı avantajlar ve termal olmayan-özel mikrodalga etki hakkında derleme yapılmıştır. Ayrıca mikrodalgaların hücreden hayvana ve insana kadar tüm biyolojik seviyelerde, alan kuvvetine, frekansa, dalga



şekline ve maruz kalma süresine bağlı olarak oluşturdukları olumlu ve olumsuz sayılabilecek etkileri detaylı olarak anlatılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- [1] Taylor, M., Atri, B.S., Minhas, S., “Developments in Microwave Chemistry,” *Evalueserve.*, 2005.
- [2] Lindström, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J., “Microwave assisted organic synthesis- a review,” *Tetrahedron.*, vol. 57, pp. 9225-9283, 2001.
- [3] Banik, S., Bandyopadhyay, S., Ganguly, S., “Bioeffects of microwave- a brief review,” *Bioresource technology.*, vol. 87, pp. 155-159, 2003.
- [4] Kuznetsov, D.V., Raev, V.A., Kuranov, K.I., Arapov, O.R., Kostikov, R.R., “Microwave Activation in Organic Synthesis,” *Russian Journal of Organic Chemistry.*, vol. 41, pp. 1719-1749, 2005.
- [5] Kappe, C.O., “Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 43, pp. 6250-6284, 2004.
- [6] Perreux, L., Loupy, A., “A Tentative Rationalization of Microwave Effect in Organic Synthesis According to the Reaction Medium and Mechanistic Considerations,” *Tetrahedron.*, vol. 57, pp. 9199-9223, 2001.
- [7] The Milestonesci website. [Online]. Available: <http://www.milestonesci.com>, erişim tarihi: 15/12/2005.
- [8] Varma, R.S., “Solvent-free Accelerated Organic Syntheses using Microwaves,” *Pure Appl. Chem.*, vol. 73, pp. 193-198, 2001.
- [9] Kappe, C.O., “High-speed Combinatorial Synthesis Utilizing Microwave Irradiation,” *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 6(3), pp. 314-320, 2002.
- [10] Hoz, A., Ortis, A.D., Moreno, A., Langa, F., “Cycloadditions under Microwave Irradiation Conditions: Methods and Applications,” *Eur. J. Org. Chem.-Microreview.*, pp. 3659-3673, 2000.
- [11] Tellez, H.M., Alquisira, J.P., Alonso, C.R., López Cortés, J.G., Toledano, C.A., “Comparative Kinetic Study and Microwaves Non-Thermal Effects on the Formation of Poly(amic acid) 4,4' – (Hexafluoroisopropylidene)diphthalic Anhydride (6FDA) and 4,4' –(Hexafluoroisopropylidene)bis(p-phenyleneoxy)dianiline (BAPHF). Reaction Activated by Microwave, Ultrasound and Conventional Heating,” *Int. J. Mol. Sci.*, Vol. 12, pp. 6703-6721, 2011.
- [12] Ferguson, D., “The Basics of Microwave Heating For Organic Synthesis,” *R&D Magazine.*, vol. 42(10), pp. 69, 2000.
- [13] Lewis, D.A. Summers, J.D., Waard, T.C., Mcgrath, J.E., “Accelerated Imidization Reactions using Microwave Radiation,” *Journal of Polymer Science: Part A Polymer Chemistry.*, vol. 30, pp. 1647-1653, 1992.
- [14] Eren, B., “Bazı süstitüe benzimidazol ve bisbenzimidazol türevlerinin mikrodalga yardımıyla sentezi” Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2009, Samsun.
- [15] Eren, B., Bekdemir, Y., “Simple, mild and highly efficient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bisbenzimidazoles,” *Quim.Nova.*, vol. 37(4), pp. 643-647, 2014.
- [16] Eren, B., Yılmaz, Ö., Çetin, G., Darcan, C., “Microwave Assisted Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel 1,3-Dialkyl-2-arylbenzimidazolium Salts,” *Letters in Drug Design & Discovery.*, vol. 15, 2018. (DOI:10.2174/1570180814666170823162419)

- [17] Yavuz, K., Küçükbay, H., "Efficient and green catalytic system incorporating new benzimidazolium salts for the Sonogashira cross- coupling reaction," *Appl. Organometal Chem.*, vol. 32(1), e3897, pp. 1-8, 2018.
- [18] Yılmaz, U., Küçükbay, H., Deniz, S., Sireci, N., "Synthesis, Characterization and Microwave-Promoted Catalytic Activity of Novel N-phenylbenzimidazolium Salts in Heck-Mizoroki and Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions under Mild Conditions," *Molecules*, vol. 18, pp. 2501-2517, 2013.
- [19] Lu, S.T., Lebda, N.A., Lu, S.J., Pettit, S., Michaelson, S.M., "Effects of microwave on three different strains of rats." *Radiat Res.*, Vol. 110, pp. 173-191, 1981.
- [20] Lai, H., "Research on the neurological effects of nonionizing radiation at the University of Washington," *Bioelectromagnetics.*, vol. 13, pp. 513-526, 1992.
- [21] Pakhomov, A.G., Akyel, Y., Pakhomova, O.N., Stuck, B.E., Murphy, M.R., Current State and implications of research on biological effects of millimeter, 2001.