



***Lactobacillus kefir* P2 BİYOKATALİZÖRÜ İLE
AROMATİK VE HETEROAROMATİK PROKİRAL
KETONLARIN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ**

Yasemin BAYDAŞ

**Yüksek Lisans Tezi
Gıda Mühendisliği
Anabilim Dalı
Doç. Dr. Engin ŞAHİN
2019
(Her Hakkı Saklıdır)**

T.C.
BAYBURT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

***Lactobacillus kefir* P2 BİYOKATALİZÖRÜ İLE AROMATİK VE
HETEROAROMATİK PROKİRAL KETONLARIN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ**
(Asymmetric Reduction of Aromatic and Heteroaromatic Ketones with *Lactobacillus kefir* P2
Biocatalyst)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasemin BAYDAŞ

Danışman: Doç. Dr. Engin ŞAHİN

Bayburt
Aralık, 2019

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Doç. Dr. Engin ŞAHİN danışmanlığında, 172003011 numaralı Yasemin BAYDAŞ tarafından hazırlanan "*Lactobacillus kefir* P2 Biyokatalizörü ile Aromatik ve Heteroaromatik Prokiral Ketonların Asimetrik İndirgenmesi" adlı bu çalışma 30/12/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Gıda Mühendisliği (Atatürk Üniv. Ortak) Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Harun BUDAK

İmza: 

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Engin ŞAHİN

İmza: 

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Enes DERTLİ

İmza: 

Bu tezin Bayburt Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

30/12/2019


Doç. Dr. Fazıl GÜRBÜZ
Enstitü Müdür Vekili

ETİK VE BİLDİRİM SAYFASI

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “*Lactobacillus kefir* P2 Biyokatalizörü ile Aromatik ve Heteroaromatik Prokiral Ketonların Asimetrik İndirgenmesi” başlıklı çalışmanın tarafımdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını ve yararlandığım eserleri kaynakçada gösterdiğimi beyan ederim.

30/12/2019

Yasemin BAYDAŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmamı yönlendiren, yardımlarını esirgemeyen başta değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Engin ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Her türlü alt yapısından yararlandığım Gıda Mühendisliği Bölümü ve Bayburt Üniversitesi Araştırma Laboratuvarına, çalışmalarım aşamasında vermiş olduğu desteklerinden ötürü Doç. Dr. Enes DERTLİ'ye teşekkür ederim.

Yüksek lisans yaptığım süre boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler.



ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***Lactobacillus kefir* P2 BİYOKATALİZÖRÜ İLE AROMATİK VE HETEROAROMATİK
PROKİRAL KETONLARIN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ**

Yasemin BAYDAŞ

Aralık 2019, 124 sayfa

Son yıllarda endüstrinin çeşitli alanlarında enantiyomerik saflıkta kiral alkol eldesi için çalışmalar artmıştır. Ketonların asimetrik indirgenmesi sonucu elde edilen kiral alkoller ilaç endüstrisi başta olmak üzere birçok maddenin sentezinde büyük oranda kullanılmaktadır. Bu çalışmada, üç farklı laktik asit bakteri (LAB) suşu model substrat asetofenon kullanılarak biyoindirgenme potansiyelleri değerlendirildi. Test edilen bu suşlardan *Lactobacillus kefir* P2 suşu en iyi asimetrik indirgenme yeteneğine sahip biyokatalizör olarak belirlendi. *Lactobacillus kefir* P2 suşu ve model substrat asetofenon kullanılarak pH, sıcaklık, reaksiyon süresi ve karıştırma hızı gibi reaksiyon koşulları sistematik olarak optimize edildi. Bu optimize reaksiyon şartları altında, çeşitli prokiral ketonların biyoindirgenmesiyle %99 enantiyomerik aşırılığa varan sonuçlar ile ilgili sekonder kiral alkoller elde edilmiştir. Substratların elektronik ve sterik olarak seçiciliğe etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada *Lactobacillus kefir* P2 biyokatalizörünün asimetrik indirgenmede etkili bir katalizör olduğu ve ilaç endüstrisi için önemli olan kiral sekonder alkollerin başarılı bir şekilde elde edildiği gösterilmiştir. Bu metot kiral sekonder alkollerin sentezi için çevre dostu bir yöntem ve kimyasal katalizörlere alternatif bir yaklaşım sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik sentez, Biyokatalizör, Kiral sekonder alkol, Asimetrik indirgenme, *Lactobacillus kefir* P2

ABSTRACT

MASTER THESIS

ASYMMETRIC REDUCTION OF AROMATIC AND HETEROAROMATIC KETONES WITH *Lactobacillus kefir* P2 BIOCATALYST

Yasemin BAYDAŞ

December 2019, 124 Pages

In recent years, studies have increased so as to obtain chiral alcohol of enantiomeric purity in various fields of industry. The chiral alcohols obtained by asymmetric reduction of ketones are widely used in the synthesis of many substances, particularly in the pharmaceutical industry. In this study, three different lactic acid bacteria (LAB) strains were evaluated for their bioreduction potential using acetophenone as a model substrate. Among these strains, *Lactobacillus kefir* P2 strain was determined as the best asymmetric reduction biocatalyst. Reaction conditions such as pH, temperature, reaction time and stirring speed were systematically optimized using *Lactobacillus kefir* P2 strain and model substrate acetophenone. Under these optimized reaction conditions, secondary chiral alcohols were obtained with results up to 99% enantiomeric excess by bioreduction of various prochiral ketones. The effects of substrates on selectivity were electronically and sterically evaluated. In this study, it has been shown that *Lactobacillus kefir* P2 biocatalyst is an effective catalyst for asymmetric reduction and that chiral secondary alcohols which are important for the pharmaceutical industry have been successfully obtained. This method provides an environmentally method for the synthesis of chiral secondary alcohols and an alternative approach to chemical catalysts.

Keywords: Asymmetric synthesis, Biocatalyst, Chiral alcohol, Asymmetric reduction, *Lactobacillus kefir* P2

İÇİNDEKİLER

ETİK VE BİLDİRİM SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
BİRİNCİ BÖLÜM	1
Giriş	1
Araştırmanın Konusu ve Problemi	1
Araştırmanın Amacı.....	1
Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi.....	1
İKİNCİ BÖLÜM.....	3
Kuramsal Çerçeve ve Alan Yazın Derleme.....	3
Kuramsal Çerçeve.....	3
Asimetrik Sentez.....	3
Kiralite.	3
Stereoizomerler.....	4
Enantiyomerler ve Diastereomerlerin Özellikleri.....	5
Optikçe Aktiflik.	6
Asimetrik Sentezin Önemi.....	7
Kiral Moleküllerin Sentez Yöntemleri.	9
Stereo seçimli Sentez Metot.	10
Rasematların Rezolüsyonu.	10
Kinetik Rezolüsyon Metot.	10

Kristalizasyon Metot.....	10
Kromatografik Metot.....	11
Diastereomer Kristalizasyon Metot.....	11
Prokiral Ketonların Asimetrik İndirgenmesi.....	11
Enantiyomerik Saflık.....	13
Kiral Sekonder Alkollerin Sentetik Önemi.....	13
Alan Yazın Derlemesi.....	16
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM.....	25
Materyal ve Yöntem.....	25
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM.....	35
Bulgular.....	35
Kromatografik Ayırmalar.....	35
Kolon Kromatografisi.....	35
İnce Tabaka Kromatografisi.....	35
Spektrumlar.....	35
¹ H-NMR Spektrumları.....	35
¹³ C-NMR Spektrumları.....	35
HPLC Spektrumları.....	35
Genel Asimetrik İndirgenme Prosedürü.....	35
BEŞİNCİ BÖLÜM.....	51
Sonuç, Tartışma ve Öneriler.....	51
Sonuç.....	51
Tartışma.....	51
Öneriler.....	56
Kaynakça.....	57
Ekler.....	62

Ek-1. HPLC Spektrumları	62
Ek-2. NMR Spektrumları.....	94
Özgeçmiş	124



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Çeşitli mikroorganizmalar ile 4-kloroasetoasetat etil ester'in enantiyomerik saf (R) alkole indirgenmesi	18
Tablo 2. Çeşitli mikroorganizmalar ile 4-kloroasetoasetat etil ester'in enantiyomerik saf (S) alkole indirgenmesi	18
Tablo 3. <i>Geotrichum candidum</i> tozu ile ketonların indirgenmesi	19
Tablo 4. Farklı konsantrasyonlarda feniletanon ve 2-kloro-1-feniletanon'un <i>Bacillus sp. ECU0013</i> aracılığıyla biyoindirgenmesi	22
Tablo 5. Asetofenon'un farklı mikroorganizmalarla indirgenme sonuçları	23
Tablo 6. Asetofenon'un kiral alkole asimetric indirgenmesinde en iyi sonuç veren bakteri suşunun belirlenmesi	25
Tablo 7. <i>Lactobacillus kefiri</i> P2 bakteri suşu kullanılarak model substrat asetofenon'un asimetric indirgenme parametrelerinin optimizasyonu	26
Tablo 8. Biyokatalizör olarak <i>Lactobacillus kefiri</i> P2 bakteri suşu kullanılarak asetofenon türevleri ve heteroaromatik prokiral ketonların asimetric indirgenmesi	28
Tablo 9. 2-benzofuranil metil keton (28)'in farklı substrat miktarlarında asimetric indirgenmesi	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. <i>Lactobacillus kefir</i> bakterisi suşu ile prokiral ketonların asimetric indirgenmesi	1
Şekil 2. Kiral ve akiral nesnelere ve ayna görüntüleri	3
Şekil 3. Laktik asit enantiyomer çifti	4
Şekil 4. (a) Merkez kiral bileşik (b) Aksiyal kiral bileşik (c) Düzlemsel kiral bileşik	4
Şekil 5. (a) Enantiyomerler (optiksel izomerler) ve (b) Diastereomerler (geometrik izomerler) ayna görüntüleri	5
Şekil 6. Polarimetre ile düzlem polarize ışığın çevirme açısının gözlenmesi	6
Şekil 7. Talidomit enantiyomerinin meydana getirdiği doğum kusurları	7
Şekil 8. Tek kiral merkeze sahip Talidomit molekülünün (<i>R</i>) ve (<i>S</i>) enantiyomeri	8
Şekil 9. Tek kiral merkeze sahip Ketamin molekülünün (<i>S</i>) ve (<i>R</i>) enantiyomeri	8
Şekil 10. Enantiyomerik olarak saf kiral bileşiklerin eldesinde kullanılan metotlar	9
Şekil 11. Keton'un alkole asimetric indirgenmesi	11
Şekil 12. İbuprofen'in enantiyomer çifti	14
Şekil 13. Metildopa'nın (<i>S</i>) enantiyomeri	14
Şekil 14. Fluoksetin molekülünün (<i>S</i>) ve (<i>R</i>) enantiyomeri	15
Şekil 15. Penisilamin molekülünün (<i>S</i>) ve (<i>R</i>) enantiyomeri	15
Şekil 16. (<i>R</i>) ve (<i>S</i>) 1-feniletanol molekül yapısı	16
Şekil 17. Asetofenon'un (<i>S</i>)-1-feniletanol'e indirgenmesi	23
Şekil 18. Asetofenon'un kiral alkole indirgenmesi	25

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ADH : Alkol Dehidrogenaz Enzimi

ee : Enantiyomerik aşırılık

LAB : Laktik Asit Bakterileri

m : Meta

o : Orto

p : Para

RT : Oda sıcaklığı

μl : Mikrolitre

ml : Mililitre

mmol : Milimol

BİRİNCİ BÖLÜM

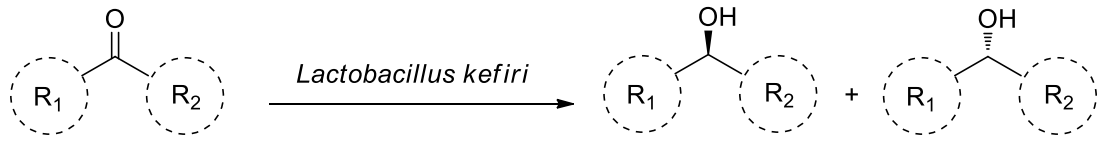
Giriş

Araştırmanın Konusu ve Problemi

Enantiyomerik olarak saf bileşikler asimetrik sentez sonucu elde edilir. Prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi organik moleküllerin sentezinde temel bir procestir. Prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi sonucu elde edilen kiral alkoller; farmasötik (ilaç) sanayi başta olmak üzere zirai ve kimya gibi birçok alanda kullanılmaktadır. İndirgenme reaksiyonlarında bakteriler, saf enzimler, bitki katalizörleri ve mayalar gibi biyokatalizörler ile yapılabilmektedir. Mikroorganizmaların biyokatalizör olarak kullanılması, pahalı olan kofaktörlerin dışarıdan eklenmesini gerektirmediğinden avantajlı olmaktadır.

Araştırmanın Amacı

Bu tez kapsamında, asimetrik indirgenme yeteneğine sahip olabilecek *Lactobacillus kefiri* P2, *Lactobacillus fermentum* P1 ve *Lactobacillus fermentum* H3 bakteri suşları test edilerek en etkili biyokatalizör belirlenecektir. En etkili biyokatalizör belirlendikten sonra asimetrik indirgenme şartları optimize edilerek çeşitli prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi gerçekleştirilecektir (Şekil 1).



Şekil 1. *Lactobacillus kefiri* bakteri suşu ile prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi.

Elde edilen sonuçlardan prokiral ketonlarda bağlı olan grupların elektronik ve sterik olarak seçiciliğe etkileri değerlendirilecektir.

Araştırmanın Önemi ve Gerekçesi

Farklı biyolojik etkilerinden dolayı enantiyomer çiftlerinden yalnız bir tanesi istenen aktiviteyi gösterirken diğer enantiyomer biyolojik olarak aktif değildir ve çoğu zaman toksik etki gösterir. Geçmiş yıllarda İlaç sanayisinde rasemik olarak kullanılan ilaçlar geri dönüşü olmayan hasarlara sebep olmuştur. Optikçe aktif saf enantiyomerler hedef seçici ve rasemik

karışımlardan daha az yan etki gösterirler. Bundan dolayı günümüzde tek enantiyomere sahip optik saflıkta madde elde etmek büyük önem taşımaktadır.



İKİNCİ BÖLÜM

Kuramsal Çerçeve ve Alan Yazın Derleme

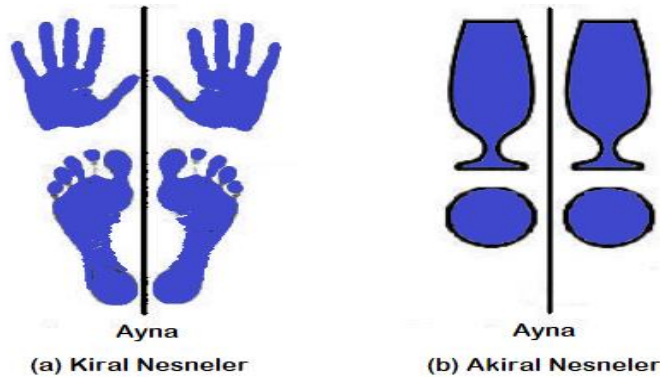
Kuramsal Çerçeve

Asimetrik Sentez.

Asimetrik sentez, kiral olmayan bir madde kiral bir moleküle dönüştürüldüğünde enantiyomerlerin eşit olmayan miktarda sentezlenmesidir. Asimetrik sentez; kiral sentez, enantiyoseçici sentez, stereoseçici sentez olarak da adlandırılan kimyasal sentez biçimidir. Asimetrik sentezin avantajı yüksek verim ve yüksek enantiyomerik aşırılık (ee) elde edilmesidir. Bu sentez türü ilaç üretimi bakımından oldukça önemlidir. Önemli olmasının sebebi, bir molekülün enantiyomerlerinin ya da diastereomerlerinin farklı biyolojik etki göstermesidir.

Kiralite.

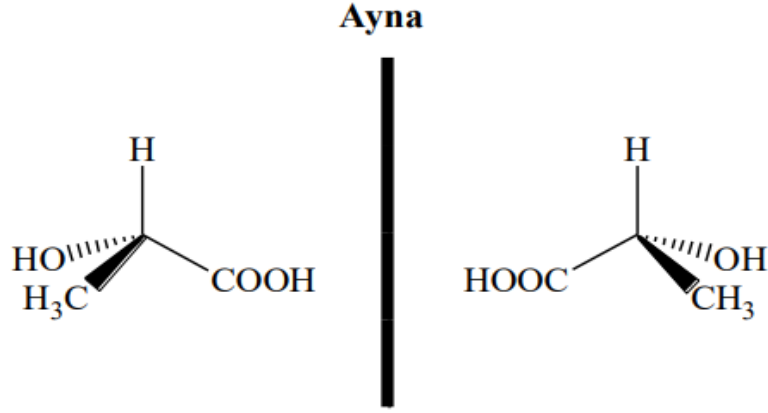
Kiralite ilaç sanayisi başta olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır (Güven, Bolat, & Gedik, 2016). *Cheiros* kelimesinden gelip Yunanca'da el anlamına gelmektedir (Ali, & Aboul-Enein, 2005). Kendisinin ayna görüntüsü ile üst üste çakışmayan nesne kiral özelliktedir. Kendisinin ayna görüntüsü ile üst üste çakışan nesne ise akiral özelliktedir (Şekil 2).



Şekil 2. Kiral ve akiral nesnelere ait ayna görüntüleri.

Kiral moleküller canlı sistemlerde yaygın olarak görülmektedir. Örneğin; nükleik asitler, amino asitler, karbonhidratlar, lipitler, metabolik ara ürünler ve diğer birçok biyomolekül kiral özellik gösterir (Palabıyık, 2011). Ayna görüntüleri birbiri ile çakıştıramayan moleküllerin her biri enantiyomer olarak isimlendirilerek birbirinin enantiyomer çifti yani stereoizomeridir. Kiral bir molekül olan laktik asit ayna görüntüsü ile üst

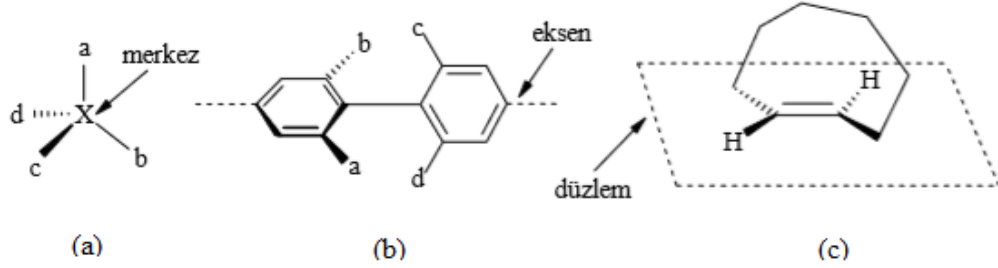
üste çakışmayıp birbirinin enantiyomer çifti olarak örnek gösterilebilir (Şekil 3) (Palabıyık, 2011).



Şekil 3. Laktik asit enantiyomer çifti.

Stereojenik Merkez ve Kiral Bileşik.

Dört farklı atomun bağlı olduğu merkez karbon atomu stereojenik merkez olarak adlandırılır. Stereojenik merkez tipine göre üçe ayrılır. Bunlar; merkezi, aksiyal ve düzlemseldir (Şekil 4) (Aitken, & Kilenyi, 1992).



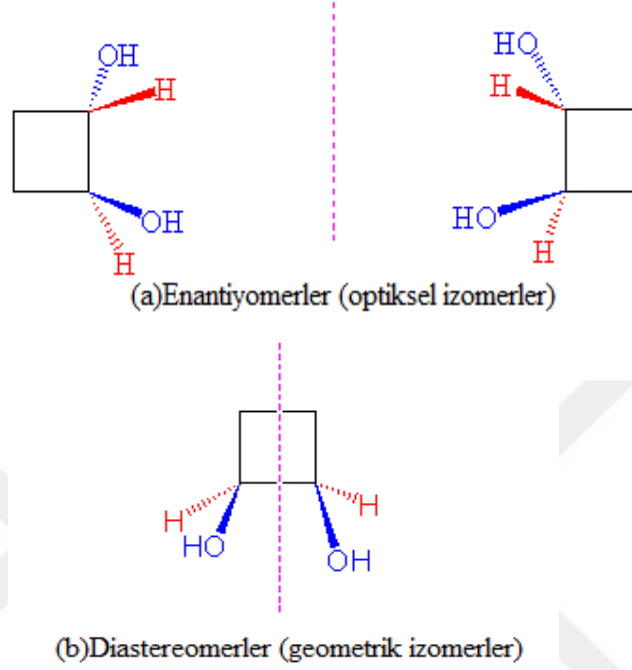
Şekil 4. (a) Merkez kiral bileşik (b) Aksiyal kiral bileşik (c) Düzlemsel kiral bileşik.

Merkez atoma dört ayrı atom veya grup bağlı ise bu atom merkez kiral bileşik olup en genel kullanılan stereojenik merkezdir. Aksiyal kiral bileşikte bulunan asimetriklik, atom ve grupların stereojenik eksene göre düzenlenmesine bağlıdır. Düzlemsel kiral bileşikte ise asimetriklik stereojenik düzleme bağlıdır.

Stereoizomerler.

Stereoizomerler, ayna görüntülerinin olup olmamasına göre enantiyomerler (optiksel izomerler) ve diastereomerler (geometrik izomerler) olmak üzere iki grupta incelenir. Diastereomerler, birbirlerinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerler olup akiral bileşiklerdir.

Enantiyomerler ise birbirlerinin ayna görüntüsü olan fakat üst üste çakışmayan optikçe aktif izomerler olup kiral bileşiklerdir (Ersez, 2011). Karbon bileşikleri de stereoizomer yapıda olan bileşiklere örnek olarak verilebilir (Şekil 5).



Şekil 5. (a) Enantiyomerler (optiksel izomerler) ve (b) Diastereomerler (geometrik izomerler) ayna görüntüleri.

Enantiyomerler ve Diastereomerlerin Özellikleri.

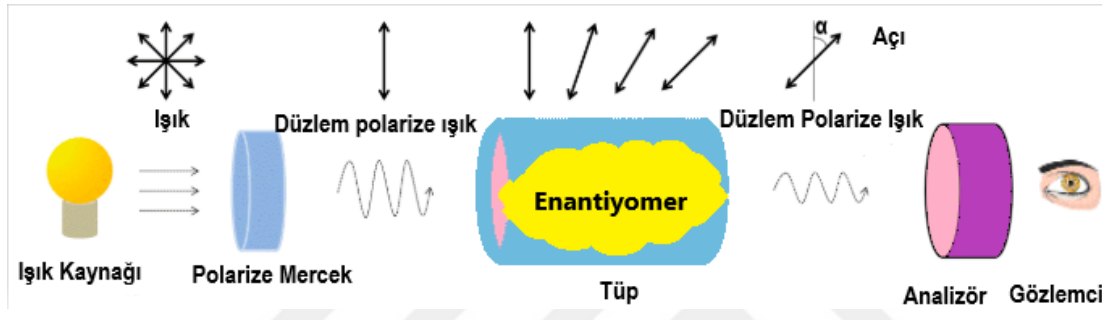
Moleküllerin biri diğ erinin ayna görüntüsü olup birbiriyle çakışmayan iki moleküle enantiyomer denir. Kiral bir molekülün kendisi ve aynadaki yansıması enantiyomerik olup *R* ve *S* olarak adlandırılır. *R-S* sistemi Latince adı ile *Cahn-Ingold-Prelog* sistemi ile ifade edilir. (*R*) Latince *Rectus* sağ anlamını, (*S*) Latince *Sinister* sol anlamını taşıyan kelimenin baş harfini ifade etmektedir (Mislow, 2002). Kiral özelliğe sahip moleküllerin enantiyomer çiftleri optikçe aktif oldukları için polarize ışığı sola ve sağa kırarlar. *S*-enantiyomer ışığı sola kırarken, *R*-enantiyomeri ışığı sağa kırmaktadır (Mislow, 2002).

Enantiyomerlere dışardan herhangi bir asimetrik etki yapılmamışsa aynı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir (Karaküçük, 2006). Kimyasal ve fiziksel yapısı aynı olmasına rağmen enantiyomer çiftlerini birbirinden ayıran özellikler vardır. Birincisi polarize ışığı çevirme açısı yönünün farklılık göstermesi, ikincisi ise kiral ortamlarda birbirinden farklı olmalarıdır (Karaküçük, 2006).

Diastereomerler, molekülün optik izomerleri birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerlerdir. Diastereomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirinden farklılık göstermektedir. Enantiyomer ve diastereomerler birbirinin zıttıdır.

Optikçe Aktiflik.

Optikçe aktiflik, polarize ışığın titreşim düzlemini çevirme özelliğine denir. Polarize ışığa etki edebilen bileşiklere ise optikçe aktif bileşik denir (Wrolstad, 2012). Optikçe aktifliğin tespiti için polarimetre cihazı kullanılmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. Polarimetre ile düzlem polarize ışığın çevirme açısının gözlenmesi.

Polarimetrenin çalışma prensibinde, ışık polarize mercekten geçerek ışık dalgalarının tek bir düzlem üzerinde kutuplaşması ile polarize ışık elde edilir. Polarize ışık demeti tek bir enantiyomer içeren çözelti içerisinde geçirdiği anda, ışın polarizasyon düzlemini α açısı kadar sağa veya sola çevirdiği gözlenir. Kiral bileşiklerin enantiyomer çiftlerinden her biri düzlem polarize ışık düzlemini eşit miktarda fakat zıt yönlü çevirme gösterirler. Gözlenen çevirme, kirale merkezle farklı şekilde etkileşime giren düzlemsel polarize ışığın farklı bileşenlerinin bir sonucudur (Wrolstad, 2012).

Rasemik Karışımlar.

Rasemik karışım, herhangi bir kirale bileşikte enantiyomer çiftini eşit miktarda içeren karışıma denir (Aitken, & Kilenyi, 1992). Rasemik karışımlar optikçe aktif olmayıp birbirlerinin çevirmelerini yok ederek polarize ışık düzlemine etki etmezler. Enantiyomer çiftleri biyolojik kirale ortamda farmakolojik, toksikolojik, metabolik olarak birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Moleküllerin kirale yapısından dolayı organizma tarafından enantiyomerler farklı moleküller olarak tanınıp farklı fizyolojik tepkilere yol açarlar. Enantiyomerlerden biri istenen etkiyi gösterirken diğer enantiyomer istenmeyen bir etki

gösterebilir (Aitken, & Kilenyi, 1992). İstenmeyen etkiyi gösteren enantiyomer toksik etki gösterebileceği için oranının düşürülmesi hedeflenir. İlaç endüstrisi başta olmak üzere birçok alanda optikçe aktif tek enantiyomerli bileşikler tercih edilmektedir. Geçmiş yıllarda rasemat olarak piyasaya sürülen ilaçlar günümüzde saf enantiyomerik olarak piyasaya sürülmektedir.

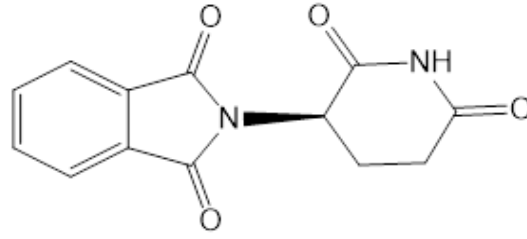
Asimetrik Sentezin Önemi.

İlaç endüstrisi tarafından kiral ilaçların üretimi üzerine araştırmalar artmıştır. Bazı ilaçlarda sadece bir enantiyomer etkin madde olup diğer enantiyomer istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Bu etkinin en bilinen örneği talidomidtir (Walsh, Smith, & Castello, 1998). Talidomid Chemie Grunenthal tarafından 1950'lerde sakinleştirici olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1961 yılında McBride ve Lenz tarafından eklem bozuklukları olan bebekler ile anneleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (McBride, & Griffith, 1961; Lenz, 1962). Talidomid ilk olarak hamilelikte mide bulantısının tedavisi için kullanılmaya başlandı. 1958'de talidomid, dünya çapında yoğun bir şekilde kullanılmaktaydı. Ancak, Nisan 1961 yılında kadın doğum uzmanı William McBride doğan çocuklardaki eksik organ ya da kısa eklemelerin olduğunu fark etti (Lenz, 1962). Bu ilaç 1958 ve 1961 yılları arasında rasemat olarak piyasaya sürülmüş ve telafisi olmayan doğum kusurlarına neden olmuştu (Şekil 7).

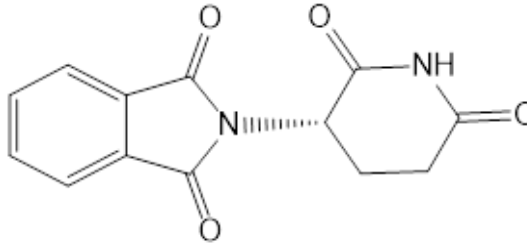


Şekil 7. Talidomid enantiyomerinin meydana getirdiği doğum kusurları.

Talidomid rasemik bir karışım olup moleküllerin kapalı formülleri aynı olmasına rağmen üç boyutlu düzlemde farklı dizilime sahip izomeri vardır. Optik izomerler, polarize ışığı farklı yönlere, sağa veya sola çevirirler. Bu iki izomerin farmakolojik etkileri ve kimyasal özellikler farklıdır. *R* izomeri kusma, bulantı ve halsizliği giderirken; *S* izomeri kol ve bacaklarda yapısal sorunlara yol açmaktadır (Şekil 8).



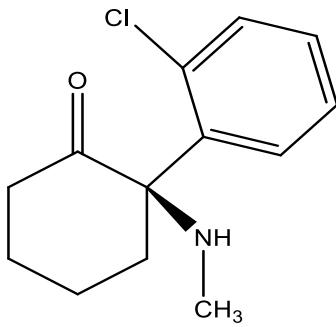
(R) Talidomit



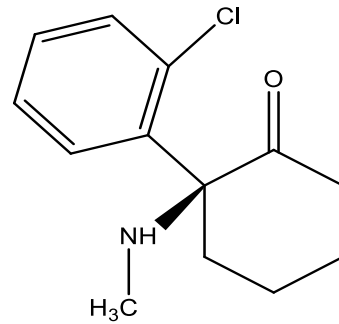
(S) Talidomit

Şekil 8. Tek kiral merkeze sahip Talidomit molekülünün (R) ve (S) enantiyomeri.

Tek kiral merkeze sahip olup rasemik halde bulunan enantiyomer çiftinin farklı etkilere yol açtığına verilecek diğer bir örnek ketamindir. Ketamin analjezik (ağrı kesici) ve anestezik olarak kullanılan bir maddedir. Hastalara rasemik olarak uygulandığında, anestezi sonrası zihinsel karışıklıklar ve hastalarda halusinasyon görüldü. Ketaminin enantiyomer çiftleri araştırıldığında (S) ketaminin anestezik olduğu, istenmeyen yan etkilerin büyük çoğunlukla (R) ketaminin sebep olduğu belirlendi (Şekil 9) (Kujovic, 2016).



(S) Ketamin



(R) Ketamin

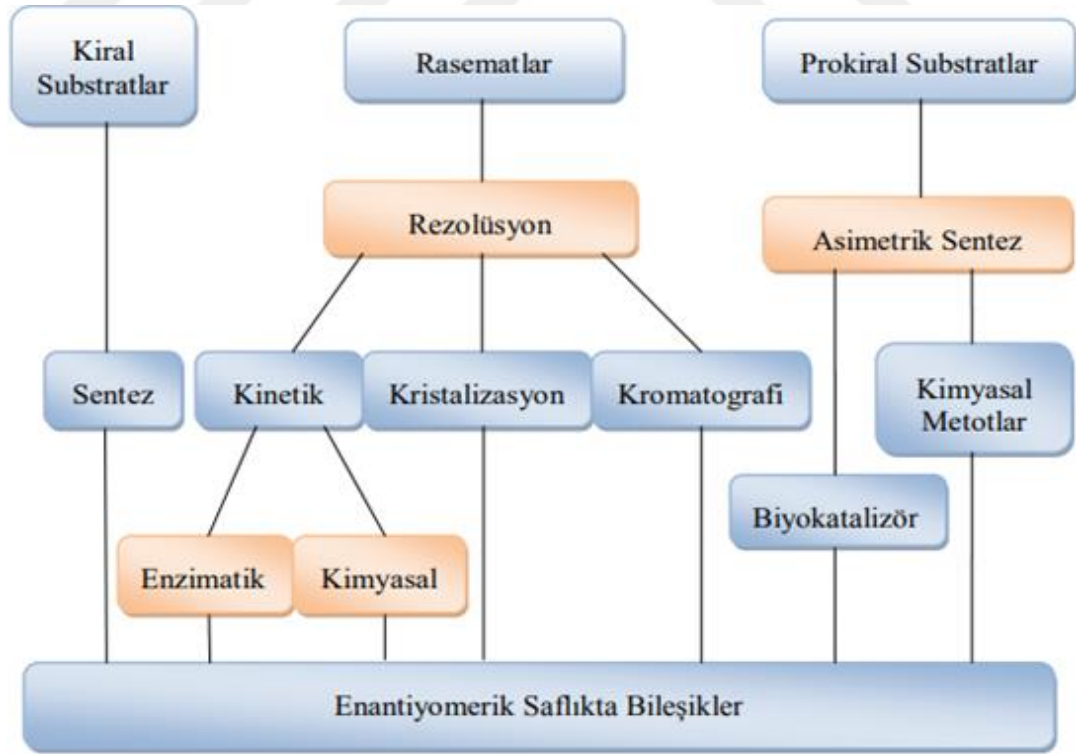
Şekil 9. Tek kiral merkeze sahip Ketamin molekülünün (S) ve (R) enantiyomeri.

Diğer bir örnek olarak propranolol molekülünün (S) propranolol kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılırken, (R) propranolol ise gebeliği önleyici olarak kullanılmaktadır (Stoschitzky, Linder, Egginger, & Brunner, 1992).

Verilen örneklerde görüldüğü gibi her iki enantiyomer aktif olmasına rağmen birbirinden farklı etkiye yol açabilir. Toksik etki oluşturan enantiyomer uzaklaştırılarak stereokimyasal olarak saf aktif enantiyomerler üretilmesi ve kullanımı önemlidir. İlaç endüstrisinin günümüzde en çok önem verdiği konulardan biri kiral ilaçların iki enantiyomerinin hangi etkilere yol açtığını belirleyerek rasemat yerine tek bir enantiyomer içeren ilaçların üretilmesi ve piyasaya sürülmesidir. Bazı ilaçların yalnızca bir enantiyomeri etkin madde olmasına rağmen, yıllardır rasemat olarak üretilip piyasaya sürülmüştür. İlaç kullanımında aktif enantiyomer belirlenerek enantiyomerik saflıkta ilaç üretmek ve istenilen aktiviteyi göstermeyen enantiyomerin hastada meydana getireceği olumsuzlukları ve yan etkileri belirlemek insan sağlığı için önemli bir konudur.

Kiral Moleküllerin Sentez Yöntemleri.

Farklı yapıya sahip kiral moleküllerden aşamalı sentez yöntemleri kullanılarak yeni kiral madde eldesinde kullanılacak yollar şematik olarak gösterilmiştir (Şekil 10) (Ghanem, & Aboul-Enein, 2004). Kullanılan hammaddenin türlerine göre kiral substratlardan yola çıkarak stereoseçimli sentez metodu, rasematların rezolüsyonu ve asimetrik sentez olmak üzere üç farklı yöntem ile kiral moleküller sentezlenmektedir.



Şekil 10. Enantiyomerik olarak saf kiral bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan yöntemler.

Stereoseçimli Sentez Metot.

Doğal bir kiral katalizör kullanılarak istenen yapıya dönüşebilen enantiyomerikçe saf bileşiklerin sentezlenmesine stereoseçimli sentez metodu denir (Bolm, Hermanns, Hildebrand, & Muniz, 2000). Kiral çevre ile biyolojik kiral ayırıcı kullanılarak akiral bileşiklerden yeni enantiosaf kiral yapı taşı elde edilmektedir.

Rasematların Rezolüsyonu.

Enantiyomer çifti eşit miktarda bulunan rasemik karışımdan istenen enantiyomerin ayrılmasına rezolüsyon denir. Bir bileşik kimyasal uygulamalarla sentezlendiğinde rasem olarak elde edilir. İlaç olarak kullanılan herhangi bir bileşiğin bir enantiyomeri etkin olurken diğer enantiyomerin ilaç etkinliği çok azdır. Elde edilen rasem bileşikten etkin enantiyomerin eldesi için rezolüsyon metot kullanılır. Endüstriyel sentezlerde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Ghanem, & Aboul-Enein, 2004). Rasemat rezolüsyon uygulanmak üzere dört farklı metot bulunmaktadır.

Kinetik Rezolüsyon Metot.

Rasem olarak bulunan enantiyomer çifti kiral katalizörler ile farklı kiral bileşiğe dönüştürüldüğünde enantiyomerlerin dönüşüm hızları birbirinden farklı olmaktadır. Dönüşüm hızlarının farklılığından yararlanılarak enantiyomerlerin ayrıştırılmasına kinetik rezolüsyon metot denir. Kinetik rezolüsyon metotta rasemik bir karışımdaki enantiyomer çifti, kiral reaktif ya da biyokatalizör kullanılarak birbirlerinden ayrılabilir. Enantiyomer çiftlerinin birbirinden kararlı bir şekilde ayrılması için genellikle Lipaz enzimi kullanılır. Bu enzimin yaygın olarak kullanılma nedenleri;

Organik sentezde etkili olmaları

Hücre dışı enzimler olup endüstriyel uygulamalardaki kolaylıkları

Ekonomik olarak kolay elde edilebilmeleri ve birçok substrat tarafından kabul edilebilmesi (Andersch *vd.*, 1997).

Kristalizasyon Metot.

Kristalizasyon metot, enantiyomer çiftlerinden birini tercihli olarak kristallendirip diğerini kristallendirmemektir. Saf olmayıp organik reaksiyonlar sonucu elde edilen katı organik bileşikler uygun çözücü veya çözücü karışımlar ile kristallendirilerek saflaştırılmaktadır.

Kromatografik Metot.

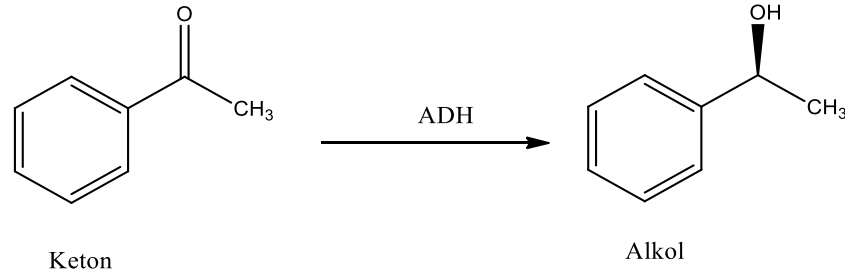
Genel tanım olarak kromatografi, karışımı oluşturan farklı kimyasal maddelerin birbiri ile karışmayan iki faz arasındaki etkileşimlerine bakılarak maddelerin birbirinden ayrılmasıdır. Kiral bileşikte enantiyomer çiftleri farklı etkileşim gösterdiği için bu yöntemle rasemik karışımların ayrılması sağlanmaktadır. Kiral çözücüler kullanılarak yapılan kromatografik metotla rasemik bir karışım enantiyomerlerine ayrıştırılabilmektedir. Rasemik karışımlar kiral maddelerle doldurulmuş (amin, alkol, şeker) olan kolondan geçirilerek optik olarak saf enantiyomerlere dönüştürülür (Blaschke, 1980).

Diastereomer Kristalizasyon Metot.

Diastereomer kristalizasyon metot, rasemik karışımın kiral bir madde ile reaksiyonu sonucunda diastereomer çiftinin elde edilmesidir. Diastereomerler, çözünürlük farkından dolayı kristallendirme ile birbirlerinden ayrılırlar tuz halinde elde edilirler.

Prokiral Ketonların Asimetrik İndirgenmesi.

Optikçe aktif alkollerin eldesinde kullanılan en önemli metotlardan birisi asimetrik sentezdir. Oksidoredüktazlara ait olan alkol dehidrogenazlar (ADH), karbonil grubu indirgeyebilmek için asimetrik sentez tepkimelerinde katalizör olarak kullanılmaktadır (Şekil 11).



Şekil 11. Ketonun alkole asimetrik indirgenmesi.

Kullanılan alkoldehidrogenazların etki gösterebilmesi için kofaktör gereklidir. Reaksiyon ilerledikçe kofaktör tükenir. Kofaktörler pahalı olduğu için daha ekonomik yöntemlerin kullanımı tercih edilmektedir. Son yıllarda saf enzimler yerine farklı biyokatalizörler kullanılmaktadır (Kazıcı, & Mehmetoğlu, 2015).

Ketonların asimetrik indirgenmesi için katalizörler kimyasal ve biyolojik olmak üzere iki kategoride sınıflandırılır. Biyokatalizör canlı tepkimelerini uyandırarak reaksiyonu hızlandırıcı

etkisinden dolayı organik moleküllerin sentezinde önemli bir parametredir. Biyokatalizörler yalnızca katalize ettiği reaksiyona değil, farklı organik moleküllerin stereokimyasal yapısında da yüksek etkiye sahiptir (Leuenberger, 1990). Biyokatalizörler, kimyasal (homojen ve heterojen) katalizörlerle karşılaştırıldığında üstün özelliklere sahiptir. Biyokatalizörleri kimyasal katalizörlerden ayıran bazı özellikler şunlardır (Nakamura, Yamanaka, Matsuda, & Harada, 2003):

Biyokatalizörler seçici özellikte olup substratı tam olarak tanıyarak yüksek enantioseçicilik sağlar. Kimyasal katalizörler de ise ketonların karbonil karbonunun iki grubu belirgin bir şekilde farklı olduğu için enantioseçicilikte azalmalar olabilir.

Biyokatalitik indirgenmelerde reaksiyon güvenli olarak gerçekleşir. Reaksiyon koşulları hafiftir, çözelti genellikle sudur ve tehlikeli reaktifler gerekli değildir.

Biyokatalizörler reaksiyon koşullarına uyum sağlayarak yüksek ee değerinde ürün sentezleyebilirler.

Biyokatalizörler tepkimeyi yüksek hızda gerçekleştirebilirler.

Biyokatalizörler doğal katalizörlerdir. Mikroorganizmalar, bitkiler veya izole edilmiş enzimler tekrarlanabilir ve kullanımdan sonra ortamdaki kolayca ayrışabilirler.

Biyokatalizörler, yukarıda bahsedilen avantajlarından dolayı enantiyomerik olarak kiral alkollerin üretiminde tercih edilmektedir.

Asimetrik sentezde kiral grup, kiral çevre ve kiral başlangıç maddesi optikçe aktiflik için önemli olup bunların seçimine özen gösterilir. Kiral grup, kiral çevre ve kiral başlangıç maddesi seçiminde aranması gereken özellikler şunlardır,

Kullanılan grup enantioseçici özellikte olmalı ve reaksiyon sırasında yeni kiral merkez oluşturabilmelidir.

Reaksiyon bitiminde rasemizasyon gerçekleşmemelidir.

Kiral grubun enantiyomerik olarak saflığını kaybetmeden yüksek verimli olarak elde edilebilmelidir.

Asimetrik sentez diğer yöntemlerle kıyaslandığında uygun koşullarda yüksek enantiyomerik saflık elde edilebilir. Kinetik resolüsyon ile kıyaslandığında, asimetrik sentez de başlangıç maddesi kiral olmayıp enantiyomer çiftlerinin birinden %100 verim elde edilebildiği için kinetik resolüsyona göre avantaj sağlamaktadır. Derasemizasyon ile kıyaslandığında,

asimetrik sentez de bir tane enzim kullanılarak tepkime gerçekleştiği için daha avantajlı olmaktadır (De, Daria, & Winfried, 2005).

Enantiyomerik Saflık.

Enantiyomerik saflık, enantiyomer çiftlerinin biri diğerine oranla aşırı miktarda bulunması olarak tanımlanır. Enantiyomerik aşırlık % olarak (%ee) ile gösterilir. %100 ee değerine sahip olan bileşikler enantiosaf olarak bilinir. Herhangi bir özel işlem uygulanmadığı sürece laboratuvar da bileşikler rasem olarak sentezlenmektedir. Bazı reaksiyonlar sırasında kiral bileşikte bulunan asimetrik merkezde enantiyomerik olarak herhangi bir durum gerçekleşemediği için enantiyomerik saflık sıfır olur.

Doğada serbest veya bağlı olarak bulunan *R* ve *S* enantiyomerlerden biri faydalı iken, diğerini zararlı olabilmektedir. Bu yüzden ilaç ve ziraat gibi sektörlerde kullanılmakta olan kimyasalların kontrolü için enantiyomerik saflık önemli olup, son yıllarda gerekli bir analiz yöntemi olarak görülmektedir.

Kiral Sekonder Alkollerin Sentetik nemi.

Ketonların enantiyomerik olarak kiral sekonder alkollere indirgenmesi asimetrik sentezin önemli yapıtışıdır. Prokiral ketonların saf enzim veya mikroorganizma biyokatalizörlüğünde asimetrik indirgenmesi sonucu enantiyomerik olarak kiral sekonder alkoller elde edilmektedir. Kiral sekonder alkoller, endüstri açısından önemli ilaçların sentezi başta olmak üzere tarım, kimya, biyokimya ve parfüm alanlarında kullanılmaktadır.

Farmakolojik etkilerine göre enantiyomerler eutomer ve distomer olmak üzere iki eşitir. Aktif olarak tedavi edici enantiyomer eutomer, az etkili olan inaktif izomer distomer olarak bilinir. Rasemik bir ilaçta eutomer ve distomer farklı etkilere yol açabilir. Bu etkilere göre ilaçlar e ayrılır:

Enantiyomer çiftlerinden biri aktif iken diğerini inaktif özellik gösteren ilaçlar.

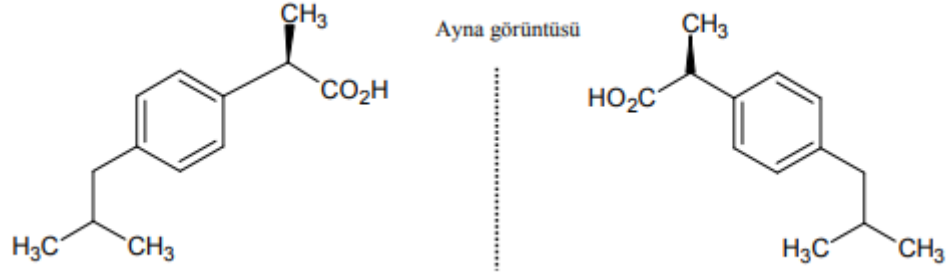
Her iki enantiyomer aynı tedavi edici özellikte ya da toksik etkiye sahip ilaçlar.

Enantiyomer çiftlerinden biri tedavi edici özellikte diğerini toksik etkiye sahip ilaçlar.

a) Enantiyomer çiftlerinden biri aktif iken diğerini inaktif özellik gösteren ilaçlar

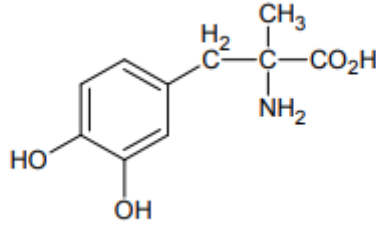
Örneğin; ibuprofen ve metildopa gibi ilaçlarda enantiyomer çiftlerinden bir enantiyomerin diğerine göre etkinliği daha fazladır.

İbuprofen'in sadece (*S*) izomeri etkin olup (*R*) izomeri vücutta yavaş yavaş (*S*) izomerine dönmesine rağmen iltihap önleyici bir etkiye sahip değildir (Şekil 12). Yalnızca (*S*) enantiyomerden oluşmuş ilaç, rasemattan oluşan ilaca göre hızlı etki etmektedir (Geisslinger, Stock, Bach, Loew, & Brune, 1989).



Şekil 12. İbuprofen'in enantiyomer çifti.

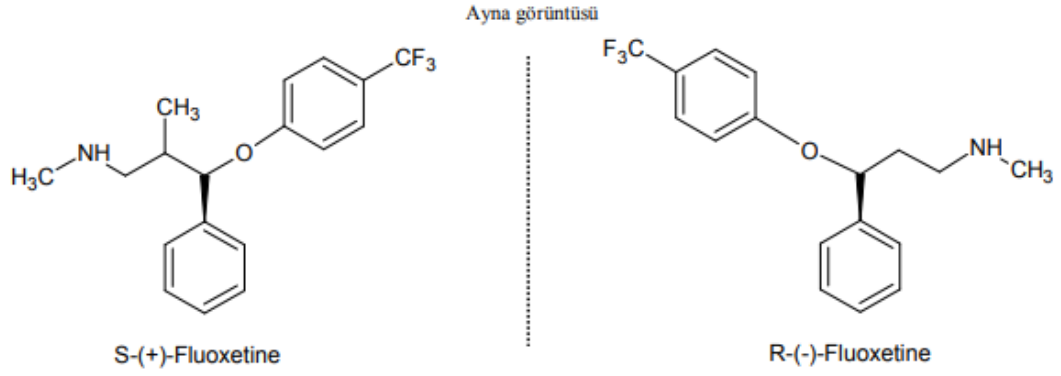
Metildopa hipertansiyona karşı kullanılan bir ilaçtır. İnsanlarda hipertansiyona karşı (*S*) izomeri etkilidir (Şekil 13).



Şekil 13. Metildopa'nın (*S*) enantiyomeri.

b) Her iki enantiyomer aynı tedavi edici özellikte ya da toksik etkiye sahip ilaçlar

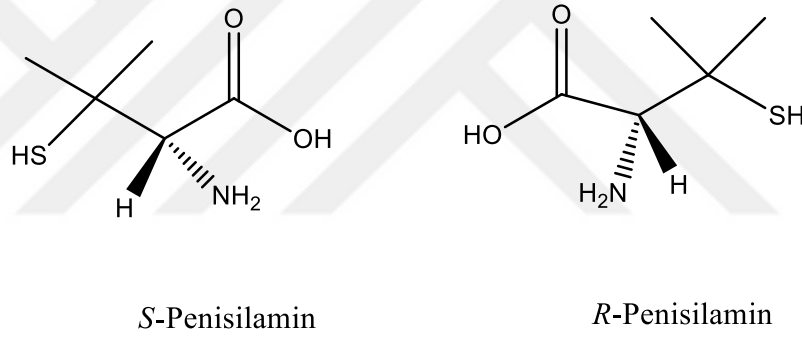
Örneğin, Fluoxetine depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların etken maddesidir. Fluoxetine'nin (*S*) ve (*R*) izomerleri farmakolojik ve biyolojik aktiviteleri hemen hemen birbirinin aynısı olduğu gösterilmiştir (Şekil 14).



Şekil 14. Fluoxetine molekülünün (*S*) ve (*R*) enantiyomeri.

c) Enantiyomer çiftlerinden biri tedavi edici özellikte diğeri toksik etkiye sahip ilaçlar

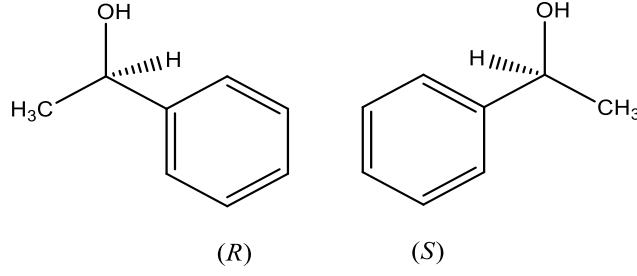
Örneğin, Penisilamin (*S*) izomeri eklem iltihapları için etkili tedavi edici özelliğe sahipken, (*R*) izomeri herhangi bir tedavi edici etkisi olmayıp insan sağlığı için tehdit edici olup körlüğe neden olmaktadır (Şekil 15).



Şekil 15. Penisilamin molekülünün (*S*) ve (*R*) enantiyomeri.

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre dünyada piyasaya sürülen reçeteli ve kayıtlı ilaç sayısı 2000'e yakındır. Doğal ürünlerden elde edilen ilaçların çoğu rasem olarak değil tek enantiyomer olarak piyasaya sürülmektedir. Elde edilen ilaçların çoğu kiral madde sentetik kimya ürünüdür.

Enantiyomer çiftleri farklı biyolojik etkilerinden dolayı farklı alanlarda da kullanılabilir. Örneğin; asimetrik indirgenme sonucu elde edilen 1- feniletanol'ün (*R*) alkolü; parfüm, boya, ilaç ve kolesterol inhibitörü olarak endüstrinin çeşitli alanlarında kullanılmaktadır. (*S*) alkolü ise Alzheimer ilaçlarının üretiminde kullanılmakta olup biyokimya için önemlidir (Şekil 16) (Chua, Lee & Sarmidi, 2004).



Şekil 16. (R) ve (S) 1-feniletanol molekül yapısı.

Kiral sekonder alkoller birçok ilacın hammaddesidir. Örneğin; antidepresanlar, antibiyotikler, antibakteriyel ve antivirütik ilaçlar, kalp ilaçları ve potasyum kanal açıcılar. Kiral ilaçların ana maddeleri; *R*-denopamin, *L*-klorpromazin, *R*-atomoksetin ve *S*-fluoksetin bileşikleridir (Şahin, 2017b).

Alan Yazın Derlemesi

Ketonların asimetrik indirgenmesinde enzimatik yollara başvurulmaktadır. İndirgenme reaksiyonları saf enzimler, bakteriler, mayalar ve bitki katalizörleri ile yapılabilmektedir. Enantiyomerik saflıkta kiral alkol eldesinde biyokatalizör olarak alkol dehidrogenaz olarak adlandırılan (ADH) enziminin kullanılması sonucu prokiral ketonların biyoindirgenmesi gerçekleşir. Alkol dehidrogenazlar (ADH) yükseltgenme ve indirgenme tepkimelerinde yer almaktadır. Alkol dehidrogenazlar (ADH) geniş substrat aralığına ve yüksek stereoseçimliliğe sahiptir. Bazı enzimlerin aktif olabilmesi için, kofaktör olarak bilinen küçük organik moleküllerin varlığına ihtiyaç duyarlar. ADH enzimi de kofaktöre ihtiyaç duyar ve tepkime süresince kofaktör tükenerek kofaktör rejenerasyonu gerekir (Aydoğan, 2012). Saf enzimlerin kullanımında kofaktör rejenerasyonu gerçekleşebilmesi için ortama kofaktör eklemek gereklidir. Kofaktör maliyet açısından pahalı olduğu için kullanılması avantajlı olarak görülmemektedir. Mikroorganizmalar ise kofaktör rejenerasyonunu kendileri sağlayarak kendi içerisinde bulunan kofaktörlerle yapabilmektedir. Hücrenin kendi içinde bulunan enzimler tepkimeleri katalize edip ekstra maliyet gerektirmeden reaksiyonu gerçekleştirebilmektedir (Aydoğan, 2012).

Kaynaklarda, saf enzim ve mikroorganizmalar biyokatalizörlüğünde asimetrik sentez sonucu elde edilen enantiyomerik saf alkol eldesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Corey, Raman, Bakshi ve Shibata (1987) yaptıkları çalışma asimetrik sentezin ilk uygulamalarındandır. Fluoksetin, enantiyomerik olarak saf bir enantiyomerin sentezlenmesi

sonucu elde edilmiş bir maddedir. Sentezlenen ürün Prozac olarak bilinen ve ilaç endüstrisinde antidepresan olarak üretilen bir ilaçtır.

Hummel (1990) yaptığı çalışmada, *Lactobacillus kefir* (DSM 20 587) bakterisinin NADPH'ye bağlı asetofenon'un, *R*-(+)-1-feniletanol'e indirgenmesini katalize eden bir dehidrogenaz olduğunu tespit etmiştir. *Lactobacillus kefir* (DSM 20 587) yüksek enantiyoseçici özellikte biyokatalizör olduğunu belirlemiştir. % 100'lük bir enantiyomerik saflığa sahip *R*-1-(+)-feniletanol oluşumu kiral HPLC ile doğrulamıştır.

Cheng ve Ma (1996) yaptıkları çalışmada, *Saccharomyces cerevisiae* ile *Candida utilis* biyokatalizörlerini karşılaştırmış, *Candida utilis*'in daha hızlı büyüdüğünü tespit etmişlerdir. *Candida utilis* biyokatalizörün optimum koşulları sağlanarak asetofenon ve türevlerinden %98 ee saflık derecesinde *S*-(-)-1-feniletanol elde etmişlerdir.

Shimizu, Kataoka ve Kita (1998) yaptıkları çalışmada, 4-kloroasetoasetat etil esterinin mikrobiyal asimetric indirgenmesi ile 4-klor-3-hidroksibütanoat etil ester üretimini gerçekleştirmişlerdir. Mikroorganizmaların farklı substrat spesifikliğine sahip çeşitli karbonil redüktazlar ve alkol dehidrogenazları ürettikleri görülmüştür. Bu enzimlerdeki prokiral karbonil bileşiklerinin optik olarak aktif alkollere dönüştürülmesinde yararlı katalizörler olduğunu belirlemişlerdir. 4-kloroasetoasetat etil ester, yani prokiral karbonil bileşiği kiral 4-klor-3 hidroksibütanoat etil esterinin sentezi için umut verici bir başlangıç materyali olduğu görülmüştür. Çeşitli mikroorganizmalar kullanılarak 4-kloroasetoasetat etil esterinin mikrobiyal asimetric indirgemelerini rapor etmişlerdir (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Çeşitli mikroorganizmalar ile 4-kloroasetoasetat etil esterinin enantiyomerik saf (R) alkolde indirgenmesi

Mikroorganizma	%Dönüşüm	% ee (R-alkol)
<i>Debaryomyces castellii</i> AKU 4360	69	21
<i>Sporobolomyces salmonicolor</i> AKU 4429	41	62
<i>Torulopsis nagoyaensis</i> AKU 4537	56	34

Tablo 2. Çeşitli mikroorganizmalar ile 4-kloroasetoasetat etil esterinin enantiyomerik saf (S) alkolde indirgenmesi

Mikroorganizma	%Dönüşüm	%ee (S-alkol)
<i>Pichia farinosa</i> AKU 4251	66	52
<i>Pichia farinosa</i> AKU 4262	81	77
<i>Lipomyces lipofer</i> AKU 4420	66	80
<i>Candida lipolytica</i> AKU 4582	95	83
<i>Candida lipolytica</i> AKU 4598	92	73
<i>Candida lipolytica</i> AKU 4600	53	>90
<i>Candida magnoliae</i> AKU 4643	82	>90
<i>Candida apis</i> AKU 4645	72	>90

İndirgenmeyi en iyi gerçekleştiren biyokatalizörler sırasıyla *Sporobolomyces salmonicolor* ve *Candida magnoliae* olduğunu belirlemişlerdir.

Nakamura (1998) yaptığı çalışmada, *Geotrichum candidum* tozunun yüksek enantiyoseçici özellikte olduğunu tespit etmiştir. Alifatik ketonlar, aromatik ketonlar ve β -keto esterleri kiral alkollere indirgemedede başarılı sonuçlar elde etmiştir. Optimum koşullar sağlanarak farklı substratlarda ketonların (>%99 ee) saflık derecesinde (S) alkole indirgenmiştir.

Tablo 3. *Geotrichum candidum* tozu ile ketonların indirgenmesi

Substrat	%Dönüşüm	%ee (S-alkol)
Metil-3-oksobutanoat	>99	>99
Etil-3-oksobutanoat	99	>99
Neopentil-3-oksobutanoat	>99	>99
Asetofenon	89	99
o-Klor asetofenon	>99	>99
m- Klor asetofenon	95	>99
p- Klor asetofenon	80	99
2-Oktanon	87	>99
6-Metil-5-hepten-2-one	90	99

Tablo 3’de görüldüğü gibi *Geotrichum candidum* tozu ile ketonların indirgenmesi sonucu (>%99 ee) saflığa sahip (S) alkol elde edilmiştir.

Itoh, Matsuda, Mabuchi, Dairi ve Wang (2002) yaptıkları çalışmada, *Corynebacterium* ST-10 tarafından üretilen fenilasetaldehit redüktaz enzimi kiral alkolleri sentezlemek için kullanılmıştır. Geniş bir substrat çeşitliliğine sahip olan bu enzim, çeşitli prokiral aromatik

ketonları ve ketoesterleri indirgeyerek ($ee > 99\%$) enantiyomerik saflığı sahip optik olarak aktif sekonder alkoller elde etmişlerdir.

Carballeira, Valmaseda, Alvarez ve Gago (2004) yaptıkları çalışmada, mikrobiyal biyokatalizörleri araştırmak için farklı mikroorganizmalar ile karbonil bileşiklerin enantiyoseçici olarak indirgenme reaksiyonlarını yapmışlardır. *Gongronella butleri*, *Schizosaccharomyces octosporus* ve *Diplogelasinospora grovesii* mikroorganizmaları diğer mikroorganizmalara göre yüksek enantiyoseçicilik gösterdiğini belirlemişlerdir. *D. grovesii* IMI 171018 biyokatalizörü ile (4*S*)-karvon'dan (2*R*,4*S*)-karveol iyi verim ve enantiyomerik aşırılık (ee) ile elde edilmiştir.

Mandal, Ahmad, Khan ve Kumar (2004) yaptıkları çalışmada, 6 farklı mantar türünü biyokatalizör olarak kullanarak asetofenon'un biyoindirgenme reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir. *Trichothecium sp.* mantarı %93.5 enantiyomerik aşırılık ve %85 dönüşüm ile diğer mantar türlerine oranla yüksek biyoindirgeme potansiyeline sahip olduğunu belirlemişlerdir. Belirlenen *Trichothecium sp.* mantarı ile farklı ketonların biyoindirgenme reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir.

Yand *vd.* (2006) yaptıkları çalışmada, *Rhodotorula sp.* AS2.2241 hücreleri kullanılarak prokiral ketonların indirgenmesi ile optik olarak aktif sekonder alkoller verimli bir şekilde elde etmişlerdir. *Rhodotorula sp.* AS2.2241. hücreleri ile çeşitli aromatik ketonların ve asetilpiridinlerin indirgenmesi sonucu yüksek enantiyoseçicilik ($> 97\% ee$) elde edilirken, α ve β -keto esterlerin indirgenmesi sonucu orta ile yüksek enantiyoseçicilik elde etmişlerdir. *Rhodotorula sp.* AS2.2241 hücreleri ile 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanon'un asimetric indirgenmesi ile elde edilen 2-bromo-1(*R*)-(4-nitrofenil)etanol (97% ee) kullanılarak (*R*)-Nifenalol, α ve β -adrenerjik bloker sentezlenmiştir.

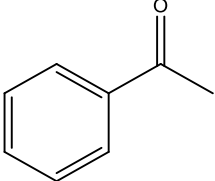
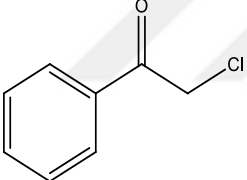
Yang *vd.* (2008) yaptıkları çalışmada, çeşitli bitki dokularından elde edilen biyokatalizörler ile farklı prokiral ketonların asimetric indirgenmesini incelemişlerdir. Asetofenon, 4p-kloroasetofenon ve etil 4-kloroasetoasetat, halojen içeren aromatik keton ve p-ketoesterler model substratlar olarak seçmişlerdir. Elma (*Malus pumila*), havuç (*Daucus carota*), salatalık (*Cucumis sativus*), soğan (*Allium cepa*), patates (*Solanum tuberosum*), turp (*Raphanus sativus*) ve tatlı patates (*Ipomoea batatas*) olmak üzere farklı biyokatalizörler seçmişlerdir. Bu biyokatalizörler ile prokiral ketonlar indirgenerek yüksek enantiyoseçicilik elde etmişlerdir. Hem (*R*) hem de (*S*) konfigürasyonunda kiral alkollerin elde edilebileceğini göstermişlerdir. Uygun biyokatalizör ile 4p-kloroasetofenon'un asimetric indirgenmesi ile

yaklaşık %98 enantiyomerik aşırılık ve% 80 verim ile kiral alkol elde etmişlerdir. Etil 4-kloroasetoasetat'ın indirgeme reaksiyonu sonucu yaklaşık % 91 enantiyomerik aşırılık ve% 45 verim ile kiral alkol elde etmişlerdir.

Lin, Cheng, Xu ve Xia (2009) yaptıkları çalışmada, *Saccharomyces cerevisiae* CGMCC 2.396'nın yüksek enantiyoseçiciliğe sahip mikroorganizma olduğunu belirlemişlerdir. Optimize şartlar altında ürünü yüksek verim (% 97) ve mükemmel enantiyoseçicilik (>% 99 ee) ile elde etmişlerdir. Bu suş varlığında farmasötik açıdan önemli (*R*)- α -halohidrin (>% 99 ee) sentezini gerçekleştirmişlerdir.

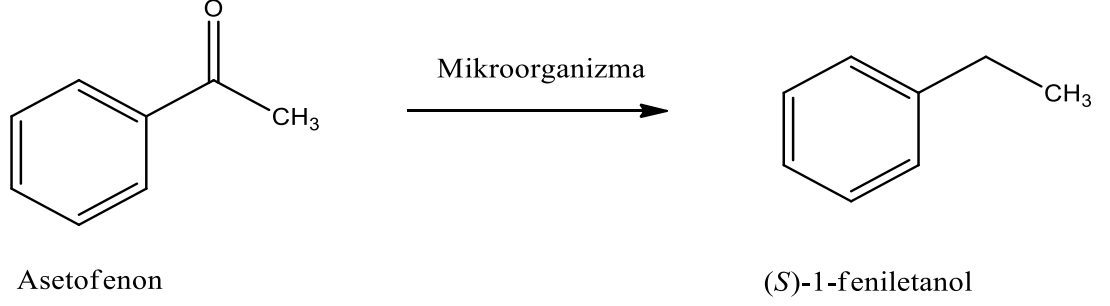
Xie, Xu J ve Xu (2010) yaptıkları çalışmada, toprak örneklerinden izole edilen *Bacillus* sp. ECU0013 yüksek stereoseçicilik yeteneği ve yüksek substrat toleransı sergilediği gözlenmiştir. Bir çok antidepresan ilaçları, α ve β adrenerjik ilaçların hazırlanmasında öncü madde olan (*R*)-2-klor-1-feniletanol elde etmişlerdir. 2-klor-1-feniletanon'un asimetric indirgenmesiyle 99% ee saflığında (*R*)-2-klor-1-feniletanol elde edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Farklı konsantrasyonlarda feniletanon ve 2-kloro-1-feniletanon'un *Bacillus sp.* ECU0013 aracılığıyla biyoindirgenmesi

Substrat ve yapısı	Konsantrasyon (mM)	Zaman(saat)	%dönüşüm	% ee
Feniletanon 	10	24	49.9	>99.9 (S)
	30	24	45.5	>99.9 (S)
	50	24	44.8	>99.9 (S)
	100	96	41.5	>99.9 (S)
	150	96	39.5	>99.9 (S)
	200	96	26.7	>99.9 (S)
	2-kloro-1-feniletanon 	10	24	100
30		24	100	98.3 (R)
50		24	93.3	>99.9 (R)
100		48	74.4	>99.9 (R)
150		48	72.6	>99.9 (R)
200		48	67.7	>99.9 (R)

Tablo 4'de görüldüğü gibi feniletanon ve 2-kloro-1-feniletanon substratları *Bacillus sp.* ECU0013 ile yüksek bir indirgenme sonucu elde edilmiştir. Çeşitli ketonlarda da enantiyoseçici olarak indirgenme yapılarak yüksek ee değerlerine sahip kiral alkoller elde etmişlerdir.

Kurbanoğlu ve Zilbeyaz (2011) yaptıkları çalışmada, 4 farklı mikroorganizma biyokatalizör olarak kullanılarak asetofenon'un (S)-1-feniletanol'e indirgenme sonuçlarını incelemiştir. Reaksiyonun optimizasyon parametreleri belirlenmiştir. Tris tamponunda pH, sıcaklık, karıştırma hızı ve süre parametreleri belirlenmiştir. Kosubstrat olarak glukoz kullanmışlardır (Şekil 17).



Şekil 17. Asetofenon'un (S)-1-feniletanol'e indirgenmesi.

Belirlenen reaksiyon koşullarına göre 4 farklı mikroorganizmada indirgenme sonuçları incelenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Asetofenon'un farklı mikroorganizmalarla indirgenme sonuçları

Mikroorganizma	%Dönüşüm	%ee (S-alkol)
<i>R. glutinis</i>	86	>99
<i>S. cerevisiae</i>	67	>99
<i>H. capsulata</i>	73	>99
<i>C. laurentii</i>	91	>99

Tablo 5'de görüldüğü gibi asetofenon'un enantiyomerik saf (S)-1-feniletanol'e indirgenmede en iyi sonuç *C. laurentii* mikroorganizmasında gözlenmiştir. *C. laurentii* mikroorganizmasını kullanarak %91 dönüşüm ve >%99 ee değerleri elde etmişlerdir. Elde edilen sonuç üzerine *C. laurentii* mikroorganizmasında asimetric indirgenme tepkimesi için pH 7.5, 35°C sıcaklık, 150 rpm karıştırma hızı ve 36 saat tepkime süresi olmak üzere optimum şartları belirlemişlerdir. Farklı substratlar da *C. laurentii* katalizörlüğünde asimetric indirgenme tepkimeleri gerçekleştirilerek, yüksek dönüşüm ve ee sonuçları elde etmişlerdir.

Liang, Qin, Mao, Zhang, Jia ve You (2013) yaptıkları çalışmada, *Candida glabrata*'da bulunan iki ketoredüktaz enzimini (CgKR1 ve CgKR2) asimetric indirgenme reaksiyonunda kullanmışlardır. Bu iki ketoredüktazın enantiyoseçicilik üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Dönüşüm ve enantiyomerik aşırılık değerlerini kiral detektöre sahip

HPLC ile belirlemişlerdir. Bu iki ketoredüktazın *orto*, *meta* ve *para* olmak üzere farklı pozisyonlardaki asetofenonlarda farklı enantiyoseçici özellik göstermiştir.

Homola, Thomas, Viera ve Milan (2015) yaptıkları çalışmada, koku ve aroma endüstrisinde önemli bir madde olan (*R*)-1-feniletanol'ü elde etmişlerdir. Asetofenon *Pichia kapsulata* mayası biyokatalizör olarak kullanılarak (*R*)-1-feniletanol'e indirgenmiştir. Optimum şartlar altında asetofenon %93 ee değerinde optikçe aktif alkollere dönüştürülmüştür.

Yılmaz, Şahin ve Dertli (2017) yaptıkları çalışmada, yedi farklı laktik asit bakteri (LAB) suşları arasından *Lactobacillus paracasei* BD101 suşunun ketonları ilgili kiral sekonder alkollere indirgemede başarılı bir biyokatalizör olarak tespit etmişlerdir. Reaksiyon koşullarını sistematik olarak optimize ederek reaksiyonlar yapmışlardır. Reaksiyon sonucunda yüksek enantiyoseçicilik (%99) ve verim elde etmişlerdir.

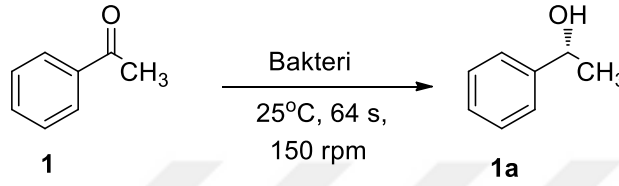
Şahin (20017b) yaptığı çalışmada, Sekiz farklı *Lactobacillus curvatus* suşu asetofenon'un 1-fenil etanol'e asimetric indirgenmesinde biyokatalizör olarak değerlendirmiştir. Bu laktik asit bakteri (LAB) suşları arasında *Lactobacillus curvatus* N5 asetofenon'un enantiyoseçici indirgenmesinde en etkili biyokatalizör olarak belirlemiştir. Optimize edilen reaksiyon şartları altında asetofenon türevleri % 99 enantiyomerik aşırılığa varan sonuçlarla ilgili kiral sekonder alkollere dönüştürülmüştür.

Kazıcı, Bayraktar ve Mehmetoğlu (2017) yaptıkları çalışmada, farmakolojik ürünün öncü maddesi olan, ayrıca Alzheimer karşıtı ilaçlar olarak da kullanılan (*S*)-1-feniletanol elde etmişlerdir. Havuç bitkisinden elde edilen *D. carota* biyokatalizörü kullanılarak asetofenon (>% 99) ee oranında (*S*)-1-feniletanol'e indirgenmiştir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Materyal ve Yöntem

Asimetrik indirgenme yeteneğine sahip uygun biyokatalizör seçimi için model substrat asetofenon (**1**) kullanıldı. Kefirden izole edilmiş *Lactobacillus kefir* P2, *Lactobacillus fermentum* P1 ve *Lactobacillus fermentum* H3 bakteri suşları model substrat asetofenon kullanılarak asimetrik indirgenme yetenekleri test edildi (Şekil 18).



Şekil 18. Asetofenon'un kiral alkole indirgenmesi.

Tablo 6. Asetofenon'un kiral alkole asimetrik indirgenmesinde en iyi sonuç veren bakteri suşunun belirlenmesi

Bakteri ^a	Dönüşüm ^b (%)	%ee ^d (R)
<i>Lactobacillus kefir</i> P2	95	66
<i>Lactobacillus fermentum</i> P1	2	18
<i>Lactobacillus fermentum</i> H3	25	4

Reaksiyon Şartları: Substrat: 1 mmol, sıcaklık: 25°C, süre: 64 saat, 150 rpm.

^aBiyokatalizörlerin karşılaştırılması.

^bDönüşümler HPLC ile belirlendi.

^dEnantiyomerik aşırılık kiral OD-H kolon kullanılarak belirlendi.

Tablo 6'da görüldüğü gibi kullanılan suşlar (R)-1-feniletanol (**1a**)'yı % 4'den % 66'a değişen enantiyomerik aşırılıkta ürettiler. En iyi dönüşüm (%95) ve ee'ye (%66) sahip olan *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suş'u biyokatalizör olarak belirlendi ve daha sonraki reaksiyon optimizasyonu bu biyokatalizör kullanılarak yapıldı.

Asimetrik indirgenme reaksiyonlarında pH, sıcaklık, inkübasyon süresi ve karıştırma hızı gibi parametreler enantiyoseçiciliği ve dönüşümü etkileyen önemli parametrelerdir. Bu yüzden belirlenen *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suş'u varlığında model substrat asetofenon kullanılarak şartların optimizasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suşu kullanılarak model substrat asetofenon'un asimetric indirgenme parametrelerinin optimizasyonu

	pH		Sıcaklık		İnkübasyon süresi			Karıştırma Hızı			
	Dönş. (%) ^b	Ee (%) ^{c,d}	°C	Dönş. (%) ^b	ee (%) ^{c,d}	Saat	Dönş. (%) ^b	ee (%) ^{c,d}	rpm	Dönş. (%) ^b	ee (%) ^{c,d}
4.5	99	99(R)	25	99	98(R)	24	67	96 (R)	100	95	97 (R)
5	96	97(R)	28	94	82(R)	48	96	97 (R)	150	99	98 (R)
5.5	98	98(R)	30	93	96(R)	64	99	98 (R)	200	92	97 (R)
6	99	97(R)	32	88	96(R)	72	92	96(R)	250	94	97 (R)
6.5	97	97(R)	34	83	80(R)	96	84	92(R)			
7	99	96(R)									
7.5	98	96(R)									
8	80	95(R)									

^aSubstrat miktarı 1 mmol.

^bDönüşümler HPLC ile belirlendi.

^cEnantiyomerik aşırılık kiral kolon OD-H kullanılarak belirlendi.

^dKonfigürasyonlar literatürdeki çevirme açıları ile karşılaştırılarak belirlendi.

Lactobacillus kefir P2 bakteri suşu varlığında model substrat asetofenon (**1**) kullanılarak pH, sıcaklık, inkübasyon süresi ve karıştırma hızı gibi reaksiyon şartları optimize edildi (Tablo 7). Optimizasyon sürecinde ilk olarak pH'ın enantiyoseçicilik üzerindeki etkisine bakıldı. Bakteriler ilk olarak 5 ml steril MRS broth besiyeri ve 50 µl bakteri kullanılarak 2 gün 37°C'de öngeliştirme işlemi gerçekleştirildi. Sonra bakteri 100 ml steril MRS broth besiyeri 1 ml bakteri olacak şekilde geniş hacimde 1 gün 37°C'de geliştirilme yapıldı. Bu işlem tamamlandıktan sonra bakteri karıştırıcıya alınarak 2 saat 25°C (RT) ve 150 rpm'de karıştırıldı. Sonrasında pH değerleri (4.5-8) arasında değişen farklı pH'lara ayarlandı ve yine 2 saat aynı şartlarda karıştırıldı. 2 saatin sonunda ortama 1 mmol substrat (**1**) eklendi ve 64 saat boyunca aynı şartlar altında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon bittikten sonra dikloro metan eklenerek ekstrakte edildi. Saflaştırılan madde HPLC de analiz edilerek sonuçlara bakıldı. pH enzimin üç boyutlu yapısında değişime neden olduğun için seçicilik açısından önemli bir parametredir. Tablo 7'de görüldüğü gibi yapılan denemeler sonucunda ee ve dönüşümün en yüksek olduğu pH değeri 4.5'dur. pH değerinin ee üzerine çok fazla bir etkisinin olmadığı fakat pH değeri 7.5'in üzerine çıktığında dönüşümde azalmalar olduğu görülmektedir. Bu da muhtemelen pH değeri yükseldikçe enzimin katalitik aktivitesinin düşmesi ile açıklanabilir. pH'nın 4.5 olduğu

noktada %99 dönüşüm ve %99'luk ee elde edilmiştir, bundan dolayı reaksiyon optimum pH'sı 4.5 olarak seçildi ve bundan sonraki denemeler bu pH değeri kullanılarak yapıldı. Enantiyoseçicilik üzerine sıcaklığın etkisini belirlemek için pH değerinin 4.5 olduğu ve sıcaklığın (25-34°C) arasında değişen farklı sıcaklıklarda reaksiyonlar yapıldı. Tablo 7'de görüldüğü gibi sıcaklık arttıkça hem dönüşüm hemde ee'de düşmenin olduğu görülmektedir. Bu da yüksek sıcaklıklarda enzimin hem aktivitesinin hemde seçiciliğinin düştüğünü göstermektedir. En iyi dönüşüm ve ee'nin elde edildiği sıcaklık 25°C'dir. Optimum reaksiyon sıcaklığı 25°C olarak belirlenerek bundan sonraki reaksiyonlar bu sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Diğer bir optimizasyon parametresi olan inkübasyon süresinin seçicilik ve ee üzerine etkisini belirlemek için pH değerinin 4.5, sıcaklığın 25°C olduğu reaksiyon koşullarında farklı inkübasyon sürelerinde reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Tablo 7'de görüldüğü gibi inkübasyon süresi arttıkça hem ee hemde seçiciliğin düştüğü görülmektedir. Bu düşüş inkübasyon süresinin artması ile enzimin seçiciliğinin ve aktivitesinin düşmesi ile açıklanabilir. Yapılan farklı sürelerdeki reaksiyonlar sonucu 64 saat sonunda %99 dönüşüm ve %98 ee ile en iyi sonuç elde edilerek optimum inkübasyon süresi 64 saat olarak belirlendi. Bundan sonraki reaksiyonlarda inkübasyon süresi 64 saat olarak kullanıldı. Optimizasyon şartlarının belirlenmesinde son parametre olarak enzimin aktivitesi ve seçiciliğini değiştirebilen karıştırma hızının seçicilik ve ee üzerine etkisi değerlendirildi. Karıştırma hızları karşılaştırıldığında en iyi sonuç 150 rpm'de elde edildi. 150 rpm'de %99 dönüşüm ve %99 ee ile en iyi sonuçlar elde edildi. Bundan dolayı optimum karıştırma hızı 150 rpm olarak belirlendi.

Lactobacillus kefir P2 bakteri suşu varlığında model substrat asetofenon'un asimetrik indirgenmesinde optimizasyon şartları aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

pH 4.5

Sıcaklık 25°C

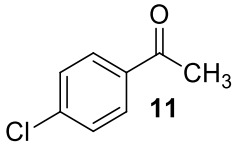
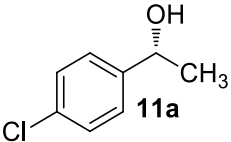
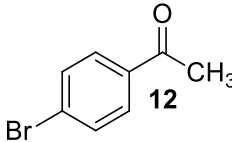
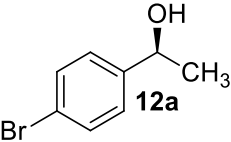
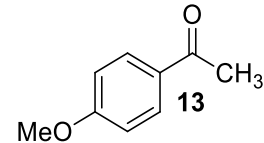
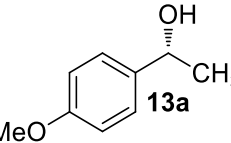
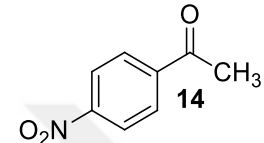
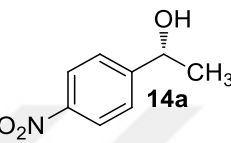
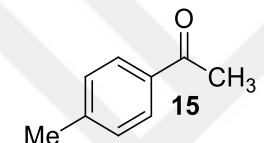
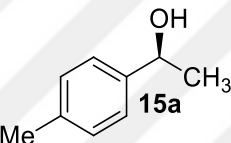
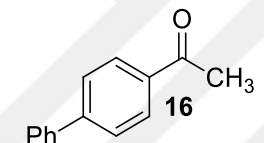
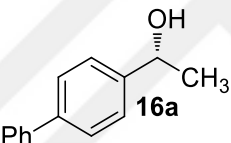
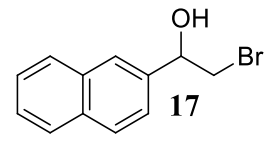
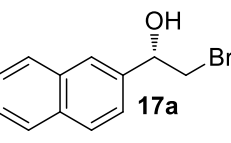
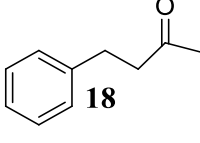
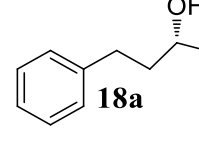
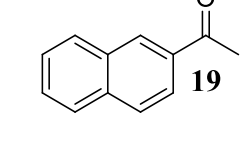
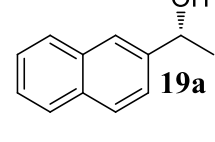
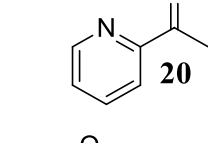
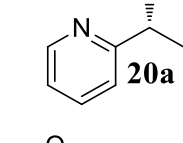
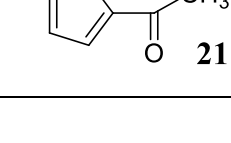
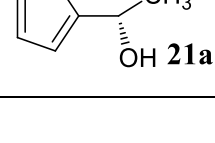
İnkübasyon süresi 64 saat

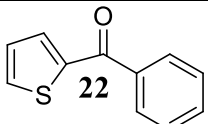
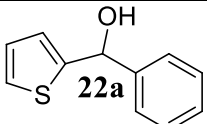
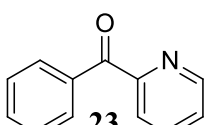
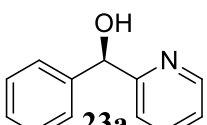
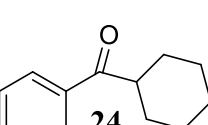
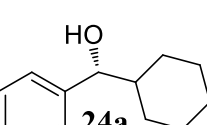
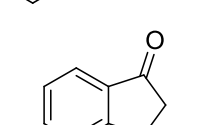
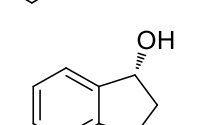
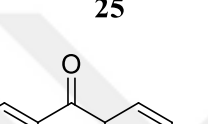
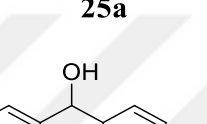
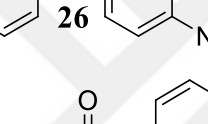
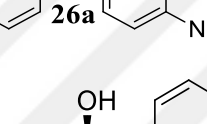
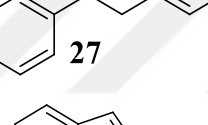
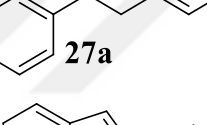
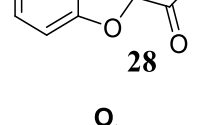
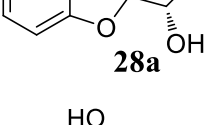
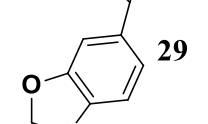
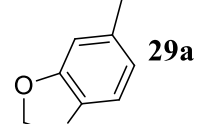
Karıştırma hızı 150 rpm

Belirlenen optimizasyon şartları altında *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suşu ile çeşitli asetofenon türevleri ve farklı prokiral ketonların asimetrik indirgenme reaksiyonları gerçekleştirilerek bu biyokatalizörün endüstriyel olarak kullanılabilirliği ve değişik substratları indirgeyerek substrat kapsamı araştırıldı. Bu kapsamda yapılan asimetrik indirgenme sonuçları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Biyokatalizör olarak *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suşu kullanılarak asetofenon türevleri ve prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi

Deney	Substrat	Ürün	ee (%) ^{a,b}	Dönüşüm (%) ^c	Verim (%) ^d
1			99 (R)	99	94
2			46 (R)	53	47
3			40(S)	33	30
4			97 (R)	100	95
5			50 (R)	82	78
6			100 (S)	86	80
7			94 (R)	72	69
8			90 (S)	88	84
9			94(S)	91	89
10			98 (R)	62	58

11			98 (<i>R</i>)	96	93
12			94 (<i>S</i>)	97	94
13			74 (<i>R</i>)	83	79
14			88 (<i>R</i>)	96	92
15			100 (<i>S</i>)	100	95
16			94 (<i>R</i>)	93	89
17			32 (<i>R</i>)	68	65
18			91 (<i>R</i>)	99	94
19			82 (<i>R</i>)	71	68
20			93 (<i>R</i>)	56	52
21			95 (<i>R</i>)	99	95

22			Rasem	27	24
23			43 (<i>S</i>)	8	6
24			28 (<i>R</i>)	14	11
25			52 (<i>R</i>)	99	95
26			Rasem	14	12
27			100 (<i>S</i>)	100	95
28			100 (<i>R</i>)	100	96
29			73 (<i>S</i>)	98	95
30			22 (<i>R</i>)	94	91

İndirgenme koşulları: Substrat: 1 mmol, sıcaklık: 25°C, süre: 64 saat, pH: 4.5, 150 rpm.

^aEnantiyomerik fazlalıklar kiral kolon OD-H, OD, AS-H ve AS kullanılarak belirlendi.

^bKonfigürasyonlar literatürdeki çevirme açıları ile karşılaştırılarak belirlendi.

^cDönüşümler HPLC ile belirlendi.

^dSaflaştırılan verimler.

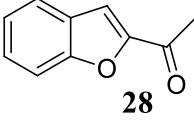
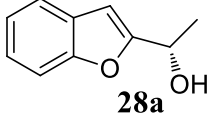
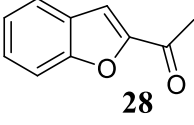
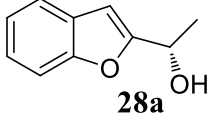
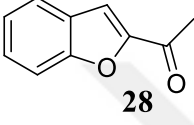
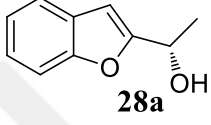
Lactobacillus kefir P2 bakteri suşu kullanılarak belirlenen optimizasyon şartlarında (pH 4.5, Sıcaklık 25°C, İnkübasyon süresi 64 saat, Karıştırma hızı 150 rpm) tablo 8’de özetlendiği gibi asetofenon türevleri ve değişik heteroaromatik prokiral ketonların asimetrik indirgenme reaksiyonlarında dönüşüm ve ee oranları elde edilmiştir. Substrat (2)’nin optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %53 dönüşüm ve %46 ee oranında sekonder alkol **2a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 2). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 4’deki (**2a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat (3)’ün optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %33’lük bir dönüşüm ve %40 oranında ee ile sekonder alkol **3a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 3). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 6’daki (**3a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **4** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi sonucu %100 dönüşüm ve %97 ee oranı ile sekonder alkol **4a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 4). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, (**1a**)’nın ee oranı ile ek 1, şekil 8’deki (**4a**)’nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **5** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %50’lik bir dönüşüm ve %82 oranında ee ile sekonder alkol **5a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 5). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 10’daki (**5a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **6** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi sonucu %100 ee oranı ve %86 dönüşüm oranı ile sekonder alkol **6a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 6). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon **1a**’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 12’deki (**6a**)’nın ee oranı daha yüksektir. Substrat **7** optimize şartlar altında %72 oranında dönüşüm ve %94 oranında ee ile sekonder alkol **7a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 7). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, (**1a**)’nın ee oranı ile ek 1, şekil 14’deki (**7a**)’nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **8** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %90 ee ve %88 dönüşüm ile sekonder alkol **8a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 8). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 16’daki (**8a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **9** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %91’lik bir dönüşüm ve %94 ee oranı ile sekonder alkol **9a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 9). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, (**1a**)’nın ee oranı ile ek 1, şekil 18’deki (**9a**)’nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **10** optimize şartlar altında %62’lik bir dönüşüm ve %98 oranında ee ile sekonder alkol **10a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 10). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında (**1a**)’nın ee oranı ile ek 1, şekil 20’deki (**10a**)’nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **11** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %96’lık bir dönüşüm ve %98 ee oranı ile sekonder alkol **11a** elde edilmiştir

(Tablo 8, deney 11). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında (**1a**)’nın ee oranı ile ek 1, şekil 22’deki (**11a**)’nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **12** optimize şartlar altında %72 dönüşüm ve %94 ee oranı ile sekonder alkol (**12a**)’ya dönüşmüştür (Tablo 8, deney 12). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, (**1a**)’nın ee oranı ile ek 1, şekil 24’deki (**12a**)’nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **13** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %83 oranında dönüşüm ve %74 oranında ee ile sekonder alkol **13a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 13). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 26’daki (**13a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **14** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %96’lık bir dönüşüm ve %88 oranında ee ile sekonder alkol **14a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 14). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 28’deki (**14a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **15** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi sonucu %100 oranında ee ve dönüşüm (%100) ile sekonder alkol **15a** elde edildi (Tablo 8, deney 15). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 30’daki (**15a**)’nın ee oranı daha yüksektir. Substrat **16** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %93 dönüşüm ve %94 ee oranı ile sekonder alkol **16a** elde edildi (Tablo 8, deney 16). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, (**1a**)’nın ee oranı ile ek 1, şekil 32’deki (**16a**)’nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **17** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %32 oranında ee ve %62 oranında dönüşüm ile sekonder alkol (**17a**) elde edildi (Tablo 8, deney 17). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 34’deki (**17a**)’nın ee oranı oldukça düşüktür. Substrat **18** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %91 oranında ee ve %99 oranında dönüşüm ile sekonder alkol **18a** elde edildi (Tablo 8, deney 18). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 36’daki (**18a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **19** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %71 oranında dönüşüm ve %82 oranında ee ile sekonder alkol **19a** elde edildi (Tablo 8, deney 19). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 38’deki (**19a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **20** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %93 oranında ee ve %56 oranında dönüşüm ile sekonder alkol **20a** elde edildi (Tablo 8, deney 20). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 40’daki (**20a**)’nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **21** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %95 oranında ee ve %99 oranında dönüşüm ile sekonder alkol **21a** elde edildi (Tablo 8, deney 21). Ek 1, şekil 2’de model substrat asetofenon (**1a**)’ya göre karşılaştırıldığında (**1a**)’nın

ee oranı ile ek 1, şekil 42'deki (**21a**)'nın ee oranı birbirine yakındır. Substrat **22** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %27 oranında dönüşüm elde edilirken, oluşan ürün rasem olduğu görülmektedir (Tablo 8, deney 22). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 44'deki (**22a**)'nın rasem olduğu görülmektedir. Substrat **23** ve **24** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile sırasıyla %8, %14 oranında dönüşüm ve %43, %28 oranında ee ile sekonder alkol **23a** ve **24a** elde edildi (Tablo 8; deney 23, 24). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 46'daki **23a** ve ek 1, şekil 48'deki (**24a**)'nın ee oranı oldukça düşüktür. Substrat **25** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %99'luk bir dönüşüm ve %52 oranında ee ile sekonder alkol **25a** elde edildi (Tablo 8, deney 25). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 50'deki (**25a**)'nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **26** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %14 oranında dönüşüm elde edilirken, oluşan ürünün rasem olduğu görülmektedir (Tablo 8, deney 26). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 52'deki (**26a**)'nın rasem olduğu görülmektedir. Substrat **27** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi sonucu %100 enantiyomerik aşırılık ve dönüşüm (%100) ile sekonder alkol **27a** elde edildi (Tablo 8, deney 27). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 54'deki (**27a**)'nın ee oranı daha yüksektir. Aynı şekilde substrat **28**'de optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi sonucu %100 oranında enantiyomerik aşırılık ve dönüşüm (%100) ile sekonder alkol **28a** elde edildi (Tablo 8, deney 28). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 56'daki (**28a**)'nın ee oranı daha yüksektir. Substrat **29** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %98 oranında dönüşüm ve %73 oranında ee ile sekonder alkol **29a** elde edildi (Tablo 8, deney 29). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 60'daki (**29a**)'nın ee oranı daha düşüktür. Substrat **30** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %94'lük bir dönüşüm ve %22 ee oranı ile sekonder alkol **30a** elde edildi (Tablo 8, deney 30). Ek 1, şekil 2'de model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, ek 1, şekil 62'deki (**30a**)'nın ee oranı daha düşüktür.

Enantiyomerik aşırılık ve dönüşüm oranı yüksek olan substrat (**28**)'in miktarları artırılarak çeşitli asimetrik indirgenme reaksiyonlar yapılmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. 2-benzofuranil metil keton (**28**)'in farklı substrat miktarlarında asimetrik indirgenmesi

Substrat	Ürün	Miktar	Saat	ee (%) ^{a,b}	Dönüşüm (%) ^c	Verim (%) ^d
		1mmol	64	100(R)	100	96
		5mmol	64	100(R)	100	96
		10mmol	64	100(R)	100	96

Substrat **28**'den 5 mmol eklenerek kurulan reaksiyon sonucu %100 ee ve %100 dönüşüm oranında sonuç elde edilmiştir. Ek 1, şekil 56'daki (**28a**)'nın ee oranı ile ek 1, şekil 57'deki (**28a**)'nın ee oranı aynı olduğu görülmüştür. 5 mmol'de yüksek sonuç elde edilince substrat miktarı 10 mmol eklenip yeniden reaksiyon kurularak sonuçlar incelenmiştir. 10 mmol substrat miktarında da %100 dönüşüm ve %100 enantiyomerik aşırılık ile **28a** elde edilmiştir. Ek 1, şekil 56'daki (**28a**)'nın ee oranı ile ek 1, şekil 58'deki (**28a**)'nın ee oranı aynı olduğu görülmüştür.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Bulgular

Kromatografik Ayırmalar.

Kolon Kromatografisi.

Silikajel 60 (70-230 Mesh) ASTM (Merck)

İnce Tabaka Kromatografisi.

Silikajel 60 (HF 254+366) (Merck)

Spektrumlar.

¹H-NMR Spektrumları.

¹H-NMR 400 MHz Spektrometre (Bruker)

¹³C-NMR Spektrumları.

¹³C-NMR 100 MHz (Bruker)

HPLC Spektrumları.

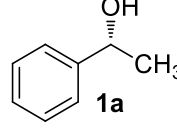
Kiral detektöre sahip Agilent 1260 HPLC

Genel Asimetrik İndirgenme Prosedürü.

5 ml steril MRS broth besiyeri ve 50µl *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suşu kullanılarak 2 gün 37°C'de öngeliştirme işlemi gerçekleştirildi. 100 mL'lik steril MRS broth besiyerine 1 mL *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suşu eklenerek 37°C'de 1 gün daha geniş hacimde geliştirme işlemi gerçekleştirildi. Gelişimi tamamlanan *Lactobacillus kefir* P2 bakteri suşu 2 saat, 25°C (RT) ve 150 rpm karıştırma hızı ile karıştırıldı. 2 saat sonunda pH 4.5'e ayarlanarak 2 saat daha aynı şartlarda karıştırıldı. Belirlenen sürenin sonunda 1 mmol substrat eklenerek 64 saat boyunca 25°C (RT) ve 150 rpm'de karıştırılmaya devam edildi. 64 saatin sonunda sıvı kısım dietil eter kullanılarak ekstrakte edildi. Dietil eter ekstraktı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Ekstraktta bulunan dietil eter düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün HPLC'de alkol ile aynı şartlarda analiz edilerek keton piki ile alkol piklerinin karşılaştırılması sonucu dönüşümler belirlendi. Geriye kalan ham ürün kolon kromatografisinde etil asetat-hekzan

(10:90) çözücüsü ile saflaştırılma yapıldı. Elde edilen kiral alkollerin yapılarını NMR ile ve enantiyomerik aşırılıklar da kiral detektöre sahip HPLC ile belirlendi.

(*R*)-1-feniletanol (**1a**) (Şahin, 2017b)



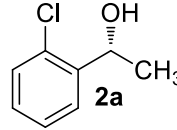
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.33 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.84 (q, *J* = 6.45 Hz, 1H), 2.62 (bs, OH), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 146.0, 128.4, 127.3, 125.5, 70.2, 25.2; $[\alpha]_D^{25}$ = +43.6 (EK-2, Şekil-1).

Enantiyomerik aşırılık: %99

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 95:5 akış hızı 1.0 mL/dak., 210 nm. Alıkonma zamanları: 9.2 dak. (*R* enantiyomer), 10.9 dak. (*S* enantiyomer) (EK-1, Şekil-1, 2).

(*R*)-1-(2-kloro fenil)etanol (**2a**) (Liu *vd.*, 2015; Zhang, Zhui, Jain, & Antilla, 2011)



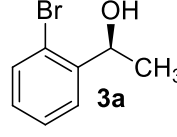
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58-7.56 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 3H), 5.27 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.25 (bs, OH), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 143.0, 131.6, 129.4, 128.4, 127.2, 126.4, 66.9, 23.5; $[\alpha]_D^{25}$ = +31.3 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-2).

Enantiyomerik aşırılık: %46

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 98:2 akış hızı 0.8 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 16.4 dak. (*R* enantiyomer), 17.5 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-3, 4).

(*S*)-1-(2-bromo fenil)etanol (**3a**) (Ren, Li, Wei, & Du, 2015; Şahin, 2017b)



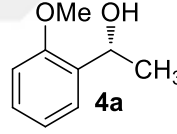
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.56-7.54 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.39 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.79 (bs, OH), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 144.7, 132.6, 128.7, 127.8, 126.7, 121.6, 69.1, 23.6; $[\alpha]_D^{25}$ = -22.8 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-3).

Enantiyomerik aşırılık: %40

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 99:1 akış hızı 1.0 mL/dak., 210 nm. Alıkonma zamanları: 19.6 dak. (*S* enantiyomer), 22.2 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-5, 6).

(*R*)-1-(2-metoksi fenil)etanol (**4a**) (Yılmaz, Şahin, & Dertli, 2017)



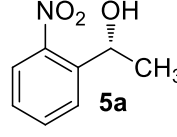
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36-7.43 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.78 (bs, OH), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 156.5, 133.4, 128.3, 126.3, 120.8, 110.4, 66.4, 55.2, 22.9; $[\alpha]_D^{25}$ = +23.9 (c 1.1, CHCl₃), (EK-2, Şekil-4).

Enantiyomerik aşırılık: %97

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 98:2 akış hızı 1.0 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 19.2 dak. (*S* enantiyomer), 20.8 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-7, 8).

(*R*)-1-(2-nitro fenil)etanol (**5a**) (Şahin, 2017b)



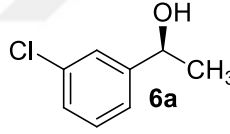
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 5.35 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.85 (bs, 1H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 147.7, 141.0, 133.6, 128.0, 127.5, 124.2, 65.4, 24.2 [α]_D²⁵ = +15 (c 0.4, CHCl₃), (EK-2, Şekil-5).

Enantiyomerik aşırılık: %50

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n- heksan /i-PrOH, 95:5, akış hızı 0.8 mL/dak, 220 nm. Alıkonma zamanları: 20.4 dak (*R* enantiyomer), 21.7 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-9, 10).

(*S*)-1-(3-kloro fenil)etanol (**6a**) (Guo, Chen, & Lu, 2015; Yılmaz *vd.*, 2017)



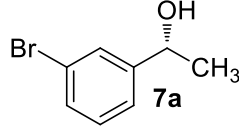
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34-7.19 (m, 4H), 4.82 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.43 (bs, OH), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 147.8, 134.3, 129.8, 127.5, 125.6, 123.5, 69.7, 25.2 [α]_D²⁵ = -38.7 (c 0.60, CHCl₃), (EK-2, Şekil-6).

Enantiyomerik aşırılık: %100

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n- heksan /i-PrOH, 99.5:0.5, akış hızı 1.0 mL/dak, 220 nm. Alıkonma zamanları: 49.5 dak. (*S* enantiyomer), 54.2 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-11, 12).

(*R*)-1-(3-bromo fenil)etanol (**7a**) (Ren *vd.*, 2015)



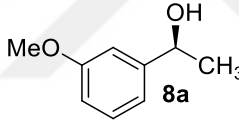
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 2.67 (bs, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.1, 130.4, 130.1, 128.5, 124.0, 122.5, 69.6, 25.2 [α]_D²⁵ = +80.3 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-7).

Enantiyomerik aşırılık: % 94

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n- heksan /i-PrOH, 98:2, akış hızı 1.0 mL/dak, 210 nm. Alıkonma zamanları: 16.3 dak. (*S* enantiyomer), 18.4 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-13, 14).

(*S*)-1-(3-metoksi fenil)etanol (**8a**) (Şahin, 2017)



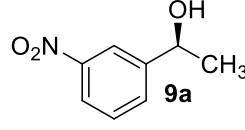
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27-7.23 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 4.83 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.41 (bs, OH), 1.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.7, 147.6, 129.5, 117.7, 112.8, 110.9, 70.2, 55.2, 25.1 [α]_D²⁵ = -53.4 (c 0.9, CHCl₃), (EK-2, Şekil-8).

Enantiyomerik aşırılık: %90

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n- heksan /i-PrOH, 95:5, akış hızı 0.8 mL/dak, 210 nm. Alıkonma zamanları: 18.1 dak. (*S* enantiyomer), 21.0 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-15, 16).

(*S*)-1-(3-nitro fenil) etanol (**9a**) (Liang *vd.*, 2013; Lin, Cheng, Xu, & Xia, 2009)



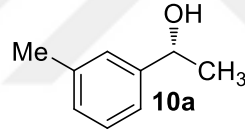
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.21 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.49(m, 1H), 4.99 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.84 (bs, OH), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.3, 147.9, 131.6, 129.4, 122.3, 120.4, 69.3, 29.4; $[\alpha]_D^{25}$ = -35.2 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-9).

Enantiyomerik aşırılık: %94

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 95:5 akış hızı 0.8 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 23.4 dak. (*R* enantiyomer), 25.4 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-17, 18).

(*R*)-1-(3-metil fenil)etanol (**10a**) (Yılmaz *vd.*, 2017)



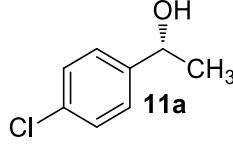
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25-7.09 (m, 4H), 4.84 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.20 (bs, OH), 1.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-10).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 145.8, 138.1, 128.4, 128.2, 126.1, 122.4, 70.4, 25.1, 21.5; $[\alpha]_D^{25}$ = -13.5 (c 0.6, CHCl₃), (EK-2, Şekil-10).

Enantiyomerik aşırılık: %98

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 97:3 akış hızı 1.0 mL/dak., 210 nm. Alıkonma zamanları: 11.9 dak. (*R* enantiyomer), 15.1 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-19, 20).

(*R*)-1-(4-kloro fenil)etanol (**11a**) (Yılmaz *vd.*, 2017)



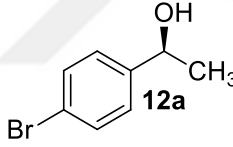
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.29-7.22 (m, 4H), 4.79 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.77 (bs, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-11).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 144.2, 132.9, 128.5, 126.8, 69.6, 25.2; [α]_D²⁵ = -45.7 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-11).

Enantiyomerik aşırılık: %98

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hexane/*i*-PrOH, 98:2, akış hızı 1.0 mL/min, 220 nm. Alıkonma zamanları: 14.1 dak (*S* enantiyomer), 15.7 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-21, 22).

(*S*)-1-(4-bromo fenil)etanol (**12a**) (Şahin, 2017b)



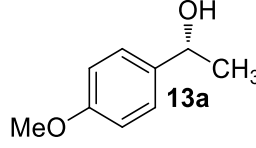
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.43-7.40 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.75 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.93 (bs, OH), 1.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-12).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 144.7, 131.5, 127.2, 121.0, 69.6, 25.2; [α]_D²⁵ = -44.5 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-12).

Enantiyomerik aşırılık: %94

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 95:5 akış hızı 1.0 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 9.9 dak. (*R* enantiyomer), 10.8 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-23, 24).

(*R*)-1-(4-metoksi fenil)etanol (**13a**) (Singh ve Chopra, 2016)



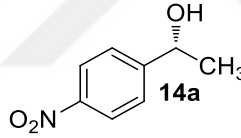
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.27 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.83 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.11 (bs, OH), 1.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-13).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.9, 138.0, 126.7, 113.8, 69.9, 55.3, 25.0; $[\alpha]_D^{25}$ = +44.2 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-13).

Enantiyomerik aşırılık: %74

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 95:5 akış hızı 0.8 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 17.2 dak. (*R* enantiyomer), 19.2 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-25, 26).

(*R*)-1-(4-nitro fenil)etanol (**14a**) (Şahin, 2017b)



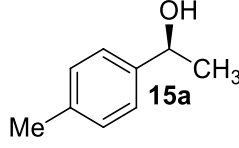
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.10-8.14 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 5.00-4.94 (m, 1H), 2.75 (bs, OH), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-14).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 153.3, 147.0, 126.1, 123.7, 69.4, 25.4; $[\alpha]_D^{25}$ = +22.5 (c 0.5, CHCl₃), (EK-2, Şekil-14).

Enantiyomerik aşırılık: %88

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 80:20 akış hızı 1.0 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 12.0 dak. (*R* enantiyomer), 15.7dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-27, 28).

(*S*)-1-(4-metil fenil)etanol (**15a**) (Şahin, 2017b)



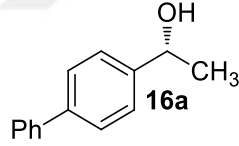
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.42 (bs, OH), 2.37 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-15).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 142.9, 137.0, 129.1, 125.4, 70.1, 25.1, 21.1; $[\alpha]_D^{25}$ = +63.4 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-15).

Enantiyomerik aşırılık: %100

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 95:5 akış hızı 1 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 8.2 dak. (*S* enantiyomer), 9.1 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-29, 30).

(*R*)-1-(*p*-bifenil)etanol (**16a**) (Şahin, 2017b)



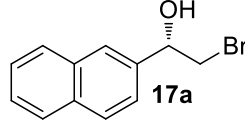
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.63-7.60 (m, 4H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 1H), 4.95 (qd, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 1H), 2.24 (bs, OH), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-16).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 144.9, 140.9, 140.4, 128.8, 127.3, 127.3, 127.1, 125.9, 70.1, 25.2; $[\alpha]_D^{25}$ = +46.2 (c 0.55, CH₂Cl₂), (EK-2, Şekil-16).

Enantiyomerik aşırılık: %94

HPLC analizi: Chiralcel OD kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 90:10 akış hızı 0.6 mL/dak., 220 nm, 17.3 dak. (*S* enantiyomer), 18.5 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-31, 32).

(*R*)-2-bromo-1-(naftalin-2-il)etanol (**17a**) (Kang ve Shin, 2017)



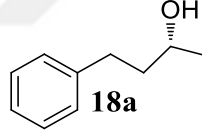
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.88-7.79 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 4H), 5.04 (dd, *J* = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 5.4, 4.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.4, 2.6 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H (OH)), (EK-2, Şekil-17).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 135.0, 133.3, 128.4, 127.9, 127.8, 126.4, 126.3, 126.1, 125.2, 122.6, 72.8, 39.9; [α]_D²⁵ = +15.4 (c 1.06, CHCl₃), (EK-2, Şekil-17).

Enantiyomerik aşırılık: %32

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 95:5 akış hızı 1 mL/dak., 254nm. Alıkonma zamanları: 16.2 dak. (*S* enantiyomer), 18.7 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-33, 34).

(*R*)-4-fenil-2-(butan)etanol (**18a**) (Node vd., 1997)



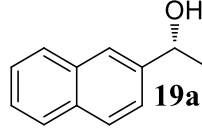
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.29-7.21 (m, 5H), 3.83 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.42 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-18).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 142.0, 128.4, 125.8, 67.5, 40.8, 32.1, 23.6; [α]_D²⁵ = +25.5 (c 0.94, CHCl₃), (EK-2, Şekil-18).

Enantiyomerik aşırılık: %91

HPLC analizi: Chiralcel OD kolon, n-hekzan/i-PrOH, 95:5 akış hızı 1 mL/dak., 254nm. Alıkonma zamanları: 14.5 dak. (*R* enantiyomer), 21.8 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-35, 36).

(*R*)-1-(naftalin-2-il)etanol (**19a**) (Wu *vd.*, 2016)



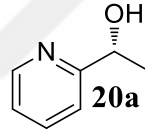
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (m, 4H), 7.52 (m, 3H), 5.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.21 (bs, OH), 1.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-19).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 143.2, 133.3, 132.9, 128.3, 128.0, 127.7, 126.2, 125.8, 123.9, 123.8, 70.5, 25.2; $[\alpha]_D^{25}$ = +30.6 (c 0.50, CH₂Cl₂), (EK-2, Şekil-19).

Enantiyomerik aşırılık: %82

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 97:3 akış hızı 1 mL/dak., 230 nm. Alıkonma zamanları: 19.7 dak. (*R* enantiyomer), 23.4 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-37,38).

(*R*)-1-(piridin-2-il)etanol (**20a**) (Wu *vd.*, 2016)



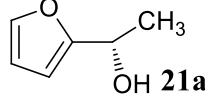
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 1.86 (q, *J* = 6.5, 6.4 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-20).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 163.2, 148.1, 136.8, 122.2, 119.8, 68.9, 24.2; $[\alpha]_D^{25}$ = +19.5 (c 0.50, CH₂Cl₂), (EK-2, Şekil-20).

Enantiyomerik aşırılık: %93

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 97:3 akış hızı 0.6 mL/dak., 230 nm. Alıkonma zamanları: 20.8 dak. (*R* enantiyomer), 24.2 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-39, 40).

(*R*)-1-(furan-2-il)etanol (**21a**) (Kang ve Shin, 2017)



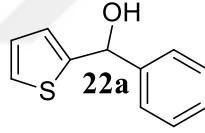
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz 1H), 6.31 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz 1H), 6.21 (d, J = 3.2 Hz 1H), 4.86 (q, J = 6.4 Hz 1H), 1.20 (s, 1H, (OH)), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-21).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 157.6, 141.9, 110.1, 105.1, 63.6, 21.2; $[\alpha]_D^{25}$ = +6.2 (c 1.3, CHCl₃), (EK-2, Şekil-21).

Enantiyomerik aşırılık: %95

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 99:1 akış hızı 1 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 40.6 dak. (*S* enantiyomer), 46.4 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-41, 42).

1-fenil(tiyofen-2-il)metanol (**22a**) (Wang, Zong, Huang, & Song, 2017)



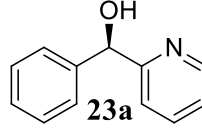
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.47-7.26 (m, 6H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 3.9 Hz, 1H (OH)), (EK-2, Şekil-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.1, 143.1, 128.5, 128.0, 126.4, 126.3, 125.4, 124.9, 72.4, (EK-2, Şekil-22).

Enantiyomerik aşırılık: 0

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 92:8 akış hızı 0.8 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 16.6 dak. (*S* enantiyomer), 18.1 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-43, 44).

(*S*)-1-fenil(piridin-2-il)metanol (**23a**) (Maerten ve Agbossou-Niedercorn, 2008)



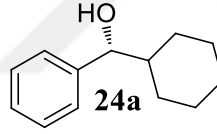
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.56-8.54 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H (OH)), (EK-2, Şekil-23).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 160.9, 147.8, 143.2, 136.8, 128.6, 127.8, 127.1, 122.4, 121.3, 75.0; $[\alpha]_D^{25}$ = -2.4 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-23).

Enantiyomerik aşırılık: %43

HPLC analizi: Chiralcel AD kolon, n-hekzan/i-PrOH, 90:10 akış hızı 0.8 mL/dak., 254 nm. Alıkonma zamanları: 15.9 dak. (*R* enantiyomer), 19.8 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-45, 46).

(*R*)-sikloheksil-(fenil)metanol (**24a**) (Carlos ve Contreira, 2015)



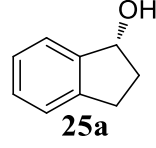
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36-7.28 (m, 5H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.01-1.61 (m, 6H), 1.42-0.94 (m, 6H), (EK-2, Şekil-24).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 143.6, 128.2, 127.4, 126.6, 79.4, 45.0, 29.3, 28.8, 26.4, 26.1, 26.0; $[\alpha]_D^{25}$ = +10.7 (c 0.50, CH₂Cl₂), (EK-2, Şekil-24).

Enantiyomerik aşırılık: %28

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 99:1 akış hızı 1 mL/dak., 254 nm. Alıkonma zamanları: 19.9 dak. (*S* enantiyomer), 25.5 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-47, 48).

(*R*)-2,3-dihidro-1-indenol (**25a**) (Guo ve Chen, 2015)



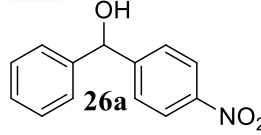
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.46-7.37 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 5.29-5.20 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.56-2.38 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 1H), (EK-2, Şekil-25).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 145.0, 143.3, 128.3, 126.7, 124.9, 124.2, 59.5, 35.9, 29.7; [α]_D²⁵ = +16.1 (c 0.88, CHCl₃), (EK-2, Şekil-25).

Enantiyomerik aşırılık: %52

HPLC analizi: Chiralcel AS-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 99:1 akış hızı 0.5 mL/dak., 220 nm. Alıkonma zamanları: 36.3 dak. (*S* enantiyomer), 51.3 (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-49, 50).

(4-nitro fenil)metanol (**26a**) (Karthikeyan ve Jeganmohan, 2010)



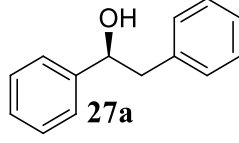
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.18 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29-7.37 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), (EK-2, Şekil-26).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 150.7, 142.7, 128.9, 128.8, 128.4, 127.0, 126.7, 123.7, 75.5, (EK-2, Şekil-26).

Enantiyomerik aşırılık: 0

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 80:20 akış hızı 0.9 mL/dak., 254 nm. Alıkonma zamanları: 11.1 dak. (*R* enantiyomer), 12.2 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-51, 52).

(*S*)-(1,2-difenil)etanol (**27a**) (Slagbrand ve Kivijarvi, 2015)



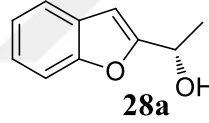
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.40-7.23 (m, 10H), 4.93 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 3.11-3.10 (m, 2H), 2.07 (bs, 1H, OH), (EK-2, Şekil-27).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 143.8, 138.1, 129.6, 128.5, 128.5, 127.7, 126.7, 125.9, 75.4, 46.1; $[\alpha]_D^{25}$ = -8.2 (c 3.5, CHCl₃), (EK-2, Şekil-27).

Enantiyomerik aşırılık: % 100

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 90:10 akış hızı 1 mL/dak., 254 nm. Alıkonma zamanları: 8.9 dak. (*R* enantiyomer), 9.6 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, Şekil-53, 54).

(*R*)-1-(benzofuran-2-il)etanol (**28a**) (Sokeirik, Mori, Omote, Sato, & Tarui, 2007)



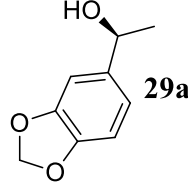
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55- 7.52 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.02 (q, J = 6.5, Hz, 1H), 2.19 (bs, 1H (OH)), 1.64 (d, J = 6.5, Hz, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 160.2, 154.7, 128.1, 124.2, 122.8, 121.1, 111.2, 101.8, 64.2, 21.4; $[\alpha]_D^{25}$ = +20.0 (c 0.53, CHCl₃), (EK-2, Şekil-28).

Enantiyomerik aşırılık: % 100

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/i-PrOH, 99:1 akış hızı 0.5 mL/dak., 254 nm. Alıkonma zamanları: 68.8 dak. (*S* enantiyomer), 72.8 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, Şekil-55, 56, 57, 58).

(*S*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)etanol (29a) (Şahin, 2018)



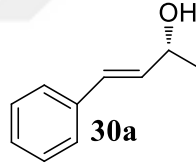
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.89-6.75 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.81 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.82 (bs, 1H, (OH)), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-29).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.0, 147.1, 140.2, 118.9, 108.3, 106.3, 101.1, 70.5, 25.4; $[\alpha]_D^{25}$ = -46.9 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-29).

Enantiyomerik aşırılık: %73

HPLC analizi: Chiralcel OD kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 95:5 akış hızı 1 mL/dak., 210 nm. Alıkonma zamanları: 17.6 dak. (*S* enantiyomer), 18.9 dak. (*R* enantiyomer), (EK-1, şekil-59, 60).

(*R*)-4-fenil- 3-buten-2-ol (30a) (Chen, Zhang, Yu, & Zhu, 2017)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39-7.27 (m, 5H), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.6 (bs, 1H (OH)), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H), (EK-2, Şekil-30).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 136.8, 133.7, 129.2, 128.6, 127.6, 126.5, 68.8, 23.4; $[\alpha]_D^{25}$ = +7.2 (c 1.0, CHCl₃), (EK-2, Şekil-30).

Enantiyomerik aşırılık: %22

HPLC analizi: Chiralcel OD-H kolon, n-hekzan/*i*-PrOH, 90:10 akış hızı 1 mL/dak., 254 nm. Alıkonma zamanları: 9.2 dak. (*R* enantiyomer), 14.1 dak. (*S* enantiyomer), (EK-1, şekil-61, 62).

BEŞİNCİ BÖLÜM

Sonuç, Tartışma ve Öneriler

Sonuç

Birçok bileşiğin sentezinde kullanılan enantiyomerik olarak saf kiral alkollerin önemi son yıllarda giderek artış göstermektedir. Bu çalışmada, kefirden izole edilmiş üç farklı bakteri suşu kiral sekonder alkol üretiminde biyokatalizör olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir (Tablo 6). Bu üç farklı bakteri suşları arasından *Lactobacillus kefiri* P2 suşu en etkili biyoindirgenme yeteneğine sahip biyokatalizör olarak belirlenmiştir. Optimize edilen reaksiyon şartlarında (pH 4.5, 25°C, 64 saat ve 150 rpm) çeşitli prokiral ketonların asimetric indirgenme reaksiyonları yapılmıştır (Tablo 8).

Asetofenon türevlerinden substrat (**15**)'in asimetric indirgenmesi sonucu (**S**)-**15a** enantiosaf olarak (ee %100) ve iyi bir verim (%95) ile elde edilmiştir. Benzen halkasındaki gruplar, reaksiyonun seçiciliğini ve dönüşümünü değiştirmektedir. Elektron veren bir grup olan metoksi'de elektron çeken gruplara (Cl, Br ve NO₂) göre hem dönüşüm hemde ee'de oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu da bu katalizörün asetofenon türevleri için elektron veren gruplarda daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. *Lactobacillus kefiri* P2 biyokatalizörü kullanılarak asetofenon türevlerinde gerçekleştirilen asimetric indirgenme reaksiyonunda biyokatalizör *orto*- süstitue aromatik ketonlarda aşırı etkili olmazken, *meta*- ve *para*- süstitue aromatik ketonların indirgenmesinde etkili biyokatalizör olduğu görülmüştür (Tablo 8). Asetofenon türevlerinin sonuçlarına bakıldığında (**2a-16a**), *orto*-bromo asetofenon (**3**)'ün asimetric indirgenmesinde elde edilen dönüşüm ve ee oranları, diğer substratların indirgenmesinde elde edilen dönüşüm ve ee oranına göre düşük olduğu görülmüştür (Tablo 8). *orto*-kloro asetofenon (**2**)'de ise ortalama bir dönüşüm elde edilmiştir.

Heteroaromatik prokiral ketonların indirgenme sonuçlarına bakıldığında (**17a-30a**) farklı oranlarda dönüşüm ve ee değerleri elde edilmiştir. Karbonil grubun hem sağında hem de solunda hacimli grupların bulunduğu bileşiklerin (**22, 23, 24, 26**) indirgenmesi sonucu enantiyomerik aşırılık ve dönüşüm oranlarının düşük olduğu görülmüştür. 2-fenilasetofenon bileşiği **27** mükemmel bir ee (%100) ve dönüşüm (%100) ile (*S*)-(1,2-difenil)etanol (**27a**)'ya indirgendi. 2-benzofuranil metil keton (**28**) yüksek substrat miktarında da olsa mükemmel bir dönüşüm (%100) ve enantiyomerik aşırılık (%100) ile (*R*)-1-(benzofuran-2-il)etanol (**28a**)'ya indirgendi. Benzofuran karbinoller biyolojik olarak aktif moleküllerin sentezinde

kullanılmaktadır. Benzofuran karbinoller; medikal ürünler ve seçici olmayan beta bloker ilaçların sentezi için önemlidir. 1-(benzofuran-2-il) karbinol çeşitli biyolojik aktiviteler sergiler ve türevleri antibakteriyel veya antifungal ajanlar olarak etkilidir (Salvi ve Chattopadhyay, 2016). 2-benzofuranil metil keton (**28**) farmasötik açıdan önemli bir yere sahip olan kiral sekonder alkol (**28a**)'ya başarılı bir şekilde indirgenmiştir.

Tartışma

Asetofenon türevlerinden aromatik halkada bulunan elektron çeken ve elektron veren gruplara sahip asetofenon türevlerinin biyoindirgenmesi ile bu grupların enantioseçicilik ve dönüşüm üzerine etkileri değerlendirildi. *O*-kloro asetofenon (**2**)'den ortalama bir dönüşüm (%53) ve düşük oranda ee (%46) ile **2a** elde edilirken, *m*-kloro asetofenon **6** ve *p*-kloro asetofenon (**11**)'de yüksek oranda dönüşüm ve enantiyomerik aşırılık ile **6a** ve (**11a**)'ya indirgenmiştir (Tablo 8, deney 2,6,11). Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**2a**)'nın ee oranı (**1a**)'ya göre düşük olurken, (**11a**)'nın dönüşüm ve ee oranı ile (**1a**)'nın dönüşüm ve ee oranı birbirine yakındır (Tablo 8; deney 1, 2, 11). *Orto*, *meta* ve *para* olmak üzere farklı pozisyonda bulunan bu grupların sterik olarak seçiciliği etkilediğini göstermektedir. *O*-bromo asetofenon (**3**)'ün asimetrik indirgenmesinde %40 gibi düşük oranda enantiyomerik aşırılık ve %33'lük bir dönüşüm gözlenirken, *m*-bromo asetofenon **7** ve *p*-bromo asetofenon (**12**)'de yüksek oranda dönüşüm ve enantiyomerik aşırılık gözlemlendi (Tablo 8, deney 3,7,12). Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**3a**)'nın ee oranı (**1a**)'ya göre düşük olurken, (**12a**)'nın dönüşüm ve ee oranı ile (**1a**)'nın dönüşüm ve ee oranı birbirine yakındır (Tablo 8; deney 1, 3, 12). Buda bu grupların sterik olarak seçiciliği etkilediğini göstermektedir. *Orto*-bromo asetofenon (**3**)'ün asimetrik indirgenmesinde elde edilen dönüşüm ve ee oranları, diğer substratların indirgenmesinde elde edilen dönüşüm ve ee oranına göre düşük olduğu görülmüştür (Tablo 8). Bunun sebebi bu grup ile reaksiyon merkezi arasındaki sterik itmeden dolayı hidrojen atomu transferinin gerçekleşmemesidir. *Orto*-kloro asetofenon (**2**)'de ise ortalama bir dönüşüm elde edilmesinin sebebi klor atomunun brom atomuna göre hacim olarak daha küçük olmasıdır. *O*-nitro asetofenon (**5**)'de düşük oranda ee (%40) ve iyi oranda dönüşüm (%82) ile (**5a**)'ya indirgenirken, *m*-nitro asetofenon **9** ve *p*-nitro asetofenon **14** yüksek oranda enantiyomerik aşırılık ve dönüşüm ile **9a** ve (**14a**)'ya indirgenmiştir (Tablo 8, deney 5,9,14). *Meta* pozisyonunda bulunan elektron çeken klor, brom ve nitro gruplarında, *orto* pozisyonundan *para* pozisyonuna doğru gidildikçe enantiyomerik aşırılık ve dönüşümün arttığı görülmektedir (Tablo 8). Bunun

sebebi elektronik etkinin reaksiyondaki dönüşüm oranını ve enantiyomerik aşırılığı etkilemede baskın olmasıdır. *O*-metoksi asetofenon **4** optimize şartlar altında asimetrik indirgenmesi ile %100 dönüşüm ve %97 ee oranı ile sekonder alkol **4a** elde edilmiştir (Tablo 8, deney 4). Model substrat asetofenon (**1a**)'nın ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**1a**)'nın ee oranı ile (**4a**)'nın ee oranı birbirine yakındır (Tablo 8; deney 1, 4). Yılmaz, Şahin ve Dertli (2017) yaptıkları çalışmada, *o*-metoksi asetofenonun asimetrik indirgenmesi ile %70 dönüşüm ve %94 ee oranı elde etmişlerdir. Literatürde yer alan sonucun aksine *o*-metoksi asetofenon (**4**)'ün asimetrik indirgenmesi ile mükemmel bir dönüşüm (%100) ve ee (%97) oranı ile kiral sekonder alkol **4a** elde edilmiştir. Elektron veren grup olan metoksi grubunun *orto* pozisyonunda olduğu asetofenon türevi (**4**)'de yüksek oranda dönüşüm (%100) ve ee (%97) ile (**4a**)'ya indirgenirken, metoksi grubunun *meta* ve *para* pozisyonunda bulunan asetofenon türevlerinde dönüşüm ve ee azalmaktadır (Tablo 8, deney 4,8,13). Bu düşüşün sebebi metoksi grubunun elektronik etkisinden kaynaklandığını göstermektedir. Elektron veren metil grubunun *meta* pozisyonunda olduğu asetofenon (**10**)'da ortalama bir dönüşüm (%62) ve yüksek oranda enantiyomerik aşırılık (%98) ile (**10a**)'ya indirgenirken, *para*-metil asetofenon (**15**)'de ise mükemmel bir enantiyomerik aşırılık (%100) ve dönüşüm (%100) ile (**15a**)'ya indirgendi (Tablo 8, deney 10,15). Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**15a**)'nın dönüşüm (%100) ve ee (%100) oranı daha yüksektir. Şahin (2017b) yaptığı çalışmada, *para*-metil asetofenonun asimetrik indirgenmesi ile %98 dönüşüm ve %94 ee oranı elde etmiştir. Literatürde yer alan sonucun aksine *para*-metil asetofenon (**15**)'in asimetrik indirgenmesi ile mükemmel bir dönüşüm (%100) ve ee (%100) oranı ile kiral sekonder alkol (*S*)-1-(4-metil fenil)etanol (**15a**) elde edilmiştir. Bir diğer elektron veren grup olan fenil grubunun *para* pozisyonunda olduğu asetofenon türevi **16** yüksek enantiyomerik aşırılık (%94) ve dönüşüm (%93) ile (**16a**)'ya indirgendi (Tablo 8, deney 16). Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**1a**)'nın dönüşüm ve ee oranı ile (**16a**)'nın dönüşüm ve ee oranı birbirine yakındır (Tablo 8; deney 1, 16). Özetle asetofenon türevleri (**2-16**) *Lactobacillus kefiri* P2 biyokatalizörü kullanılarak ilgili kiral alkollere (**2a-16a**) %99'a varan bir enantiyomerik aşırılık ile indirgendi. Kullanılan bu biyokatalizör benzen halkasındaki substituentin bulunduğu konuma ve grubun sterik ve elektronik özelliğine göre değişik seçicilikler göstermiştir.

Lactobacillus kefiri P2 biyokatalizörünün heteroaromatik ve hacimli substratları üzerindeki katalitik aktivitesini değerlendirmek için değişik prokiral ketonlar kullanılarak yapılan asimetrik indirgenme reaksiyonları tablo 8'de özetlenmiştir. 2-bromo-1-(naftalin-2-il)

keton bileşiği (**17**) düşük ee (%32) ve ortalama bir dönüşüm (%62) ile (**17a**)'ya indirgendir. Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**17a**)'nın dönüşüm ve ee oranı daha düşüktür (Tablo 8; deney 1, 17). Düşük oranda enantiyomerik aşırılık elde edilmesinin sebebi substrat (**17**)'nin sterik olarak hacimli gruplara sahip olmasıdır. 4-fenil-2-butanon bileşiği (**18**) yüksek oranda ee (%91) ve dönüşüm (%99) ile (**18a**)'ya indirgendir. Model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, (**1a**)'nın dönüşüm oranı ile (**18a**)'nın dönüşüm oranı aynıdır (Tablo 8; deney 1, 18). 1-(naftalin-2-il) keton bileşiği **19** iyi oranda ee (%82) ve dönüşüm (%71) ile (**19a**)'ya indirgendir. Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**19a**)'nın dönüşüm ve ee oranı daha düşüktür (Tablo 8; deney 1, 19). 2-asetilpiridin bileşiği (**20**)'nin asimetrik indirgenmesi ile %93 gibi yüksek oranda ee elde edilirken, ortalama bir dönüşüm (%56) gözlenmiştir (Tablo 8, deney 20). Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**20a**)'nın dönüşüm ve ee oranı daha düşüktür (Tablo 8; deney 1, 20). 2-furil metil keton bileşiği (**21**)'de yüksek oranda ee (%95) ve dönüşüm (%99) ile (**21a**)'ya indirgendir. Model substrat asetofenon (**1a**)'ya göre karşılaştırıldığında, (**1a**)'nın dönüşüm ve ee oranı ile (**21a**)'nın dönüşüm ve ee oranı birbirine yakındır (Tablo 8; deney 1, 21). Kang ve Shin (2017) yaptıkları çalışmada, 2-furil metil keton bileşiğinin asimetrik indirgenmesi ile %65 verim ve %94 ee oranında kiral sekonder alkol elde etmişlerdir. Literatürde yer alan sonuçtan daha yüksek bir verim (%95) ve ee (%95) ile kiral sekonder alkol (*R*)-1-(furan-2-il)etanol (**21a**) elde edilmiştir. 2-benzotiyofen bileşiği (**22**)'nin asimetrik indirgenmesi ile düşük oranda dönüşüm (%27) elde edilirken, oluşan ürünün rasem olduğu görülmektedir (Tablo 8, deney 22). 2-benzopiridin bileşiği **23** ve sikloheksil fenil keton bileşiği **24** düşük oranda dönüşüm (%8, %14) ve ee (%43, %28) ile **23a** ve (**24a**)'ya indirgendir. Model substrat asetofenon **1a**'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, **23a** ve (**24a**)'nın dönüşüm ve ee oranı oldukça düşüktür (Tablo 8; deney 1, 23, 24). Görüldüğü gibi **22** numaralı substrat indirgenmesinde elde edilen ürün **22a** rasem olurken, **23** ve **24** numaralı substratlar indirgenerek düşük oranda enantiyomerik aşırılık ve dönüşüm ile **23a** ve **24a** ile elde edildi. Bunun sebebi karbonil grubun hem sağında hem de solunda hacimli grupların bulunmasıdır. 1-indanon bileşiği **25** indirgenerek yüksek dönüşüm (%99) ve ortalama bir ee (%52) ile **25a** elde edildi (Tablo 8, deney 25). Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**25a**)'nın dönüşüm oranı ile (**1a**)'nın dönüşüm oranı aynı olurken, ee oranı daha düşüktür (Tablo 8; deney 1, 25). 4-nitrobenzofenon bileşiği (**26**)'nin indirgenmesiyle düşük oranda dönüşüm (%14) elde edilirken,

oluşan ürünün rasem olduğu görülmektedir (Tablo 8, deney 26). Dönüşüm oranının düşük ve rasem olmasının sebebi substrat (**26**)'nın hacimli gruplar içermesinden kaynaklanmaktadır. 2-fenilasetofenon bileşiği **27** mükemmel bir ee (%100) ve dönüşüm (%100) ile (**27a**)'ya indirgendir. Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**27a**)'nın dönüşüm (%100) ve ee (%100) oranı daha yüksektir (Tablo 8; deney 1, 27). Slagbrand ve Kivijarvi (2015) yaptıkları çalışmada, 2-fenilasetofenonun asimetrik indirgenmesi ile %99 dönüşüm ve %92 ee oranında kiral sekonder alkol elde etmişlerdir. Literatürde yer alan sonucun aksine mükemmel bir dönüşüm (%100) ve ee (%100) ile kiral sekonder alkol (*S*)-(1,2-difenil)etanol (**27a**) elde edilmiştir. Aynı şekilde 2-benzofuranil metil keton bileşiği (**28**)'de mükemmel bir enantiyomerik aşırılık (%100) ve dönüşüm (%100) ile (**28a**)'ya indirgendir. Model substrat asetofenon **1a**'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**28a**)'nın dönüşüm (%100) ve ee (%100) oranı daha yüksektir (Tablo 8; deney 1, 28). Sokeirik, Mori, Omote, Sato ve Tarui (2007) yaptıkları çalışmada, 2-benzofuranil metil ketonun asimetrik indirgenmesi ile %99 dönüşüm ve %84 ee oranında kiral sekonder alkol elde etmişlerdir. Literatürde yer alan sonucun aksine mükemmel bir dönüşüm (%100) ve ee (%100) oranı ile kiral sekonder alkol (*R*)-1-(benzofuran-2-il)etanol (**28a**) elde edilmiştir.

Lactobacillus kefir P2 biyokatalizörünün endüstriyel olarak kullanılabilirliğini göstermek için ee ve dönüşüm oranı yüksek olan substrat (**28**)'in miktarları artırılarak çeşitli reaksiyonlar yapılmıştır (Tablo 9). Substrat (**28**)'den 5 mmol eklenerek kurulan reaksiyon sonucu %100 ee ve %100 dönüşüm oranında sonuç elde edilmiştir. 5 mmol'de yüksek sonuç elde edilince substrat miktarı 10 mmol eklenip yeniden reaksiyon kurularak 24-64 saat arasında sonuçlar incelenmiştir. Dönüşüm oranı 64 saat sonunda %100'e ulaşırken enantiyomerik aşırılığın her 24 saat sonunda %100 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarda *Lactobacillus kefir* P2 biyokatalizörün yüksek miktarda substratların asimetrik indirgenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. 3,4-metil dioksi asetofenon bileşiği **29** indirgenerek yüksek dönüşüm (%98) ve iyi bir ee (%73) ile **29a** elde edildi. Model substrat asetofenon (**1a**)'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**29a**)'nın dönüşüm oranı ile (**1a**)'nın dönüşüm oranı birbirine yakın oranda olurken, ee oranı daha düşüktür (Tablo 8; deney 1, 29). 4-fenil- 3-buten-2-one bileşiği (**30**)'un asimetrik indirgenmesiyle yüksek oranda dönüşüm (%94) elde edilirken, düşük oranda enantiyomerik aşırılık (%22) elde edilmiştir. Model substrat asetofenon **1a**'nın dönüşüm (%99) ve ee (%99) oranına göre karşılaştırıldığında, (**30a**)'nın dönüşüm oranı ile (**1a**)'nın dönüşüm oranı (%94) birbirine yakın oranda olurken, ee oranı (%22) oldukça düşüktür

(Tablo 8; deney 1, 30). Heteroaril-keion substratlarda, karbonil grubunun her iki tarafında da hacimli grupların olduğu keionlarda sterik etkiden dolayı dönüşüm ve ee'de düşüş görülmüştür. *Lactobacillus kefiri* P2 bakteri suşunun biyokatalizörlüğünde gerçekleştirilen asimetric indirgenme reaksiyonlarında seçicilik substrata bağlı olan grupların sterik ve elektronik özelliklerine göre değişmektedir. Tablo 8'de görüldüğü gibi elde edilen kiral sekonder alkollerin konfigürasyonları *R* ve *S* olarak değişmektedir. Elde edilen sekonder alkollerin konfigürasyonları aromatik halkaya bağlı olan grupların pozisyonuna ve yapısına bağlı olarak *R* ve *S* olarak farklılık göstermektedir.

Öneriler

Optimizasyon şartları belirlenerek kullanılan *Lactobacillus kefiri* P2 biyokatalizörü ile kiral sekonder alkol eldesinde yüksek ee oranında sonuçlar elde edilmiştir. *Lactobacillus kefiri* P2 biyokatalizörünün farklı prokiral keionların asimetric indirgenmesi sonucu kiral sekonder alkol eldesinde kullanılabilir etkili bir biyokatalizör olduğu belirlenmiştir. *Lactobacillus kefiri* P2 biyokatalizörü kullanılarak farklı prokiral keionların asimetric indirgenmesi gerçekleştirilebilir. *Lactobacillus kefiri* P2 biyokatalizörü kullanılarak yüksek substrat miktarındaki prokiral keionların asimetric indirgenmesi gerçekleştirilebilir. Ayrıca bu çalışma ile *Lactobacillus kefiri* P2 biyokatalizörünün prokiral keionların kiral karbonil bileşiklere asimetric indirgenme reaksiyonlarında toksik ve çevreye zararlı olabilecek kimyasal katalizörler yerine doğa dostu, kullanımdan sonra ortamdaki kolayca ayrışabilen alternatif bir biyokatalizör olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir.

Kaynakça

- Aitken, A., & Kilenyi, S. N. (1992). *Asymmetric synthesis*. Department of Chemistry University of St Andrews UK: CRC Press.
- Ali, I., & Aboul Enein, H. Y. (2005). *Chiral pollutants: distribution, toxicity and analysis by chromatography and capillary electrophoresis*. National Institute of Hydrology, Roorkee, India: John Wiley & Sons.
- Andersch, P., Berger, M., Hermann, J., Laumen, K., Lobell, M., Seemayer, R., & Schneider M. (1997). [19] Ester synthesis via acyl transfer (Transesterification). *Methods in enzymology*, Vol. 286, pp. 406-443. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(97\)86021-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(97)86021-1)
- Aydoğan, Ö. (2012). *Ketonların Biyokatalitik İndirgenmesi İle Enantiyomerik Saflıkta Kiral Madde Üretimi* (Doktora tezi). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No. 312053)
- Blaschke, G. (1980). Chromatographic Resolution of Racemates. New analytical methods. *Angewandte Chemie International Edition in English*, (17). 19(1), 13-24. <https://doi.org/10.1002/anie.198000131>
- Bolm, C., Hermanns, N., Hildebrand Jens, P., & Muniz, K. (2000). Asymmetric, Catalytic Phenyl Transfer to Aldehydes. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(19), 3465-3467. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20001002\)39:19%3C3465::AID-ANIE3465%3E3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20001002)39:19%3C3465::AID-ANIE3465%3E3.0.CO;2-4)
- Carballeira, J. D., Valmaseda, M., Alvarez, E., & Gago, J. S. (2004). Gongronella butleri, Schizosaccharomyces octosporus and Diplogelasinospora grovesii: novel microorganisms useful for the stereoselective reduction of ketones. *Enzyme and microbial technology*, 34(6), 611-623. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2004.02.002>
- Carlos, A. M., & Contreira, M. E. (2015). Catalytic asymmetric arylation of aliphatic aldehydes using a B/Zn exchange reaction. *Tetrahedron*, 71(8), 1202-1206. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.01.014>
- Chen, F., Zhang, Y., Yu, L., & Zhu, S. J. A. C. (2017). Enantioselective NiH/Pmrox-Catalyzed 1, 2-Reduction of α , β -Unsaturated Ketones. *Angewandte Chemie*, 129(8), 2054-2057. <https://doi.org/10.1002/ange.201610990>
- Cheng, C., & Ma, J. (1996). Enantioselective synthesis of S(-)-1-phenylethanol in Candida utilis semi-fed-batch cultures. *Process Biochemistry*, 31(2), 119-124. [https://doi.org/10.1016/0032-9592\(94\)00022-0](https://doi.org/10.1016/0032-9592(94)00022-0)
- Chua, Lee, S., & Sarmidi, M. R. (2004). Immobilised lipase-catalysed resolution of (R, S)-1-phenylethanol in recirculated packed bed reactor. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 28(2-3), 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2004.02.004>
- Corey, E. J., Raman, K., Bakshi, & Shibata S. (1987). Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *Journal of the American Chemical Society*, 109(18), 5551-5553. <https://doi.org/10.1021/ja00252a056>
- Corey, E. J., Kang, M. C., Desai, M. C., Ghosh, A. K., & Houpis, N. (1988). Total synthesis of (+)-ginkgolide B. *Journal of the American Chemical Society*, 110(2), 649-651. <https://doi.org/10.1021/ja00210a083>

- De, T., Daria, M. R., & Winfried, H. (2005). Entrapment of the alcohol dehydrogenase from *Lactobacillus kefir* in polyvinyl alcohol for the synthesis of chiral hydrophobic alcohols in organic solvents. *Enzym and Microbial Technology*, 36(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2004.01.013>
- Ersez, S. (2011). *Biyoteknolojik yöntemlerle kiral 4-okso-tetrahidroindol türevlerinin sentezleri* (Yüksek lisans tezi). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No. 266919)
- Geisslinger, G., Stock, K. P., Bach, G. L., & Loew D., Brune K. (1989). Pharmacological differences between R(-)-and S(+)-ibuprofen. *Agents and actions*, 27.3-4, 455-457. <https://doi.org/10.1007/BF01972851>
- Ghanem, A., & Aboul-Enein. (2004). Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents. *Tetrahedron:Asymmetry*, 15(21), 3331-3351. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.09.019>
- Guo, Jun, Chen J., & Lu Z. (2015). Cobalt-catalyzed asymmetric hydroboration of aryl ketones with pinacolborane. *Chemical Communications*, 51(26), 5725-5727. doi: 10.1039 / C5CC01084E
- Güven, C., Bolat, D., & Gedik, K. (2016). Chiral pollutants and their significance in the environment. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 22(6), 486-496. doi:10.5505/pajes.2015.92005
- Homola, P., Thomas, K., Viera, I., & Milan, P. (2015). Kinetics of acetophenone reduction to (R)-1-phenylethanol by a whole-cell *Pichia capsulata* biocatalyst. *Biocatalysis and Biotransformation*, 33(5-6), 323-332. <https://doi.org/10.3109/10242422.2016.1151007>
- Hummel W. (1990). Enzyme-catalyzed synthesis of optically pure R (+)-phenylethanol. *Biotechnology Letters*, 12(6), 403-408. <https://doi.org/10.1007/BF01024393>
- Itoh, N., Matsuda, M., Mabuchi, M., Dairi ,T., & Wang, J. (2002). Chiral alcohol production by NADH-dependent phenylacetaldehyde reductase coupled with in situ regeneration of NADH. *European journal of biochemistry*, 269(9), 2394-2402. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.02899.x>
- Kang, B. C., & Shin, S. H. (2017). Highly Enantioselective Hydrosilylation of Ketones Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Ion. *Organic Letters*, 19(23), 6316-6319. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03076>
- Karaküçük, A. (2006). *Kimyasal ve biyoteknolojik yöntemlerle kiral yapıların sentezleri*. (Doktora tezi). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No. 183213)
- Karthikeyan, J., & Jeganmohan M. (2010). Cobalt-Catalyzed Addition Reaction of Organoboronic Acids with Aldehydes: Highly Enantioselective Synthesis of Diarylmethanols. *Chemistry A European Journal*, 16(30), 8989-8992. <https://doi.org/10.1002/chem.201001160>
- Kazııcı, Çelik, H., & Mehmetoğlu, Ü. (2015). Enantiyomerik olarak saf sekonder alkollerin üretiminde bitki biyokatalizörleri kullanımı. *Gazi Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 30(1), 49-56.
- Kazııcı, Çelik, Bayraktar, E., & Mehmetoğlu, Ü. (2017). Production of precursors for anti-Alzheimer drugs: Asymmetric bioreduction in a packed-bed bioreactor using immobilized *D. carota* cells. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 47(1), 67-73. <https://doi.org/10.1080/10826068.2016.1168840>

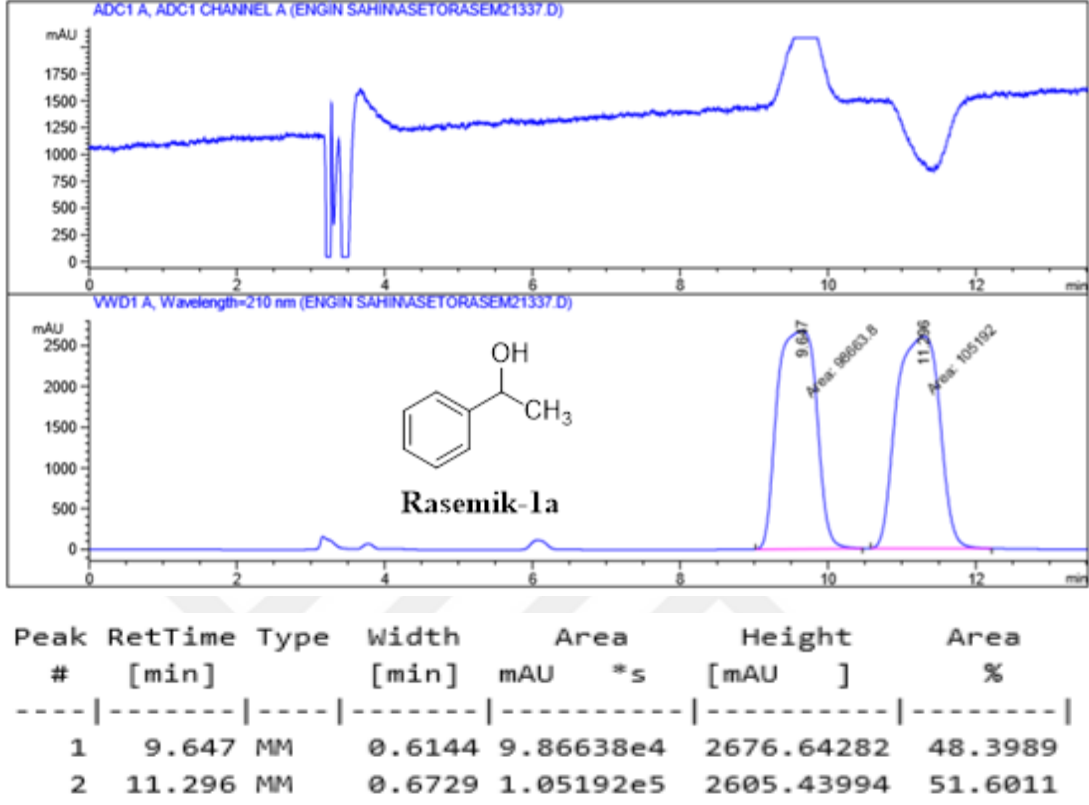
- Kujovic A. (2016). *Biyolojik aktif bileşiklerde kiralitenin önemi*. Ankara Üniversitesi, Lisans araştırma projesi.
- Kurbanoğlu, E. B., & Zilbeyaz, K. (2011). Cryptococcus laurentii as a new biocatalyst for the asymmetric reduction of substituted acetophenones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(3), 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.01.014>
- Lenz, W. (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. In *Problems of Birth Defects*. Springer, Dordrecht, (pp. 199-199). https://doi.org/10.1007/978-94-011-6621-8_28
- Leuenberger, H. G. W. (1990). Interrelations of chemistry and biotechnology-I. Biotransformation-a useful tool in organic chemistry. *Pure and Applied Chemistry*, 62(4), 753-768. <https://doi.org/10.1351/pac199062040753>
- Liang, P., Qin, B., Mao, M., Zhang, X., Jia, X., & You, S. (2013). Prelog and anti-Prelog stereoselectivity of two ketoreductases from Candida glabrata. *Biotechnology letters*, 35(9), 1469-1473. <https://doi.org/10.1007/s10529-013-1228-0>
- Lin, H., Chen, Y.-Z., Xu, X.-Y., & Xia, S.-W. (2009). Preparation of key intermediates of adrenergic receptor agonists: Highly enantioselective production of (R)- α -halohydrins with Saccharomyces cerevisiae CGMCC 2.396. *Journal of Molecular Catalysis B:Enzymatic*, 57(1-4), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2008.06.003>
- Liu, W. P., Yuan, M. L., Yang, X. H., Li, K., Xie, J. H., & Zhou, Q. L. (2015). Efficient asymmetric transfer hydrogenation of ketones in ethanol with chiral iridium complexes of spiro PAP ligands as catalysts. *Chemical Communications*, 51, 6123-6125.
- Maerten, E., & Agbossou-Niedercorn F. (2008). Preparation of pyridinyl aryl methanol derivatives by enantioselective hydrogenation of ketones using chiral Ru (diphosphine)(diamine) complexes. Attribution of their absolute configuration by ¹H NMR spectroscopy using Mosher's reagent. *Tetrahedron*, 64(37), 8700-8708. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.06.104>
- Mandal, D., Ahmad, A., Khan, M. I., & Kumar, R. (2004). Enantioselective bioreduction of acetophenone and its analogous by the fungus Trichothecium sp. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 27(2-3), 61-63. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2003.09.009>
- McBride, Griffith W. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 2(1358), 90927-90928.
- Mislow K. M. (2002). *Introduction to stereochemistry*. New York: Courier Corporation Publisher
- Nakamura, K. (1998). Highly stereoselective reduction of ketones by Geotrichum candidum. *Journal of Molecular Catalysis B:Enzymatic*, 5(1-4), 129-132. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(98\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(98)00017-4)
- Nakamura, K., Yamanaka, R., Matsuda, T., & Harada, T. (2003). Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts. *Tetrahedron:Asymmetry*, 14(18), 2659-2681. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00526-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00526-3)
- Node, M., Nishide, K., Shigeta, Y., Obata, K., Shiraki, H., & Kunishige H. (1997). A Raney nickel—sodium hypophosphite combination system for reductive desulfurization without racemization of optically active secondary alcohol. *Tetrahedron*, 53(38), 12883-12894. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00804-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00804-1)

- Palabıyık, A. G. (2011). *Bazı aldehit ve kumarin bileşiklerinin değişik amino türevleri ile reaksiyonları* (Doktora tezi). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. (Tez No. 299355)
- Ren, X., Li, G., Wei, S. & Du H. (2015). Facile Development of chiral alkenylboranes from chiral diynes for asymmetric hydrogenation of silyl enol ethers. *Organic Letters*, 17(4), 990-993. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00085>
- Salvi, N. A., & Chattopadhyay, S. (2016). Laboratory scale-up synthesis of chiral carbinols using *Rhizopus arrhizus*. *Tetrahedron:Asymmetry*, 27(4-5), 188-192. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.01.008>
- Shimizu, S., Kataoka, M., & Kita, K. (1998). Chiral alcohol synthesis with microbial carbonyl reductases in a water-organic solvent two-phase system. *The New York Academy of Sciences*, 864(1), 87-95. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10291.x>
- Singh, A., & Chopra, H. K. (2016). New benzimidazolium-based chiral ionic liquids: synthesis and application in enantioselective sodium borohydride reductions in water. *Tetrahedron:Asymmetry*, 27(11-12), 448-453. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.04.004>
- Slagbrand, T., & Kivijarvi, T. (2015). Bimetallic catalysis: Asymmetric transfer hydrogenation of sterically hindered ketones catalyzed by ruthenium and potassium. *ChemCatChem*, 7(21), 3445-3449. <https://doi.org/10.1002/cctc.201500718>
- Sokeirik, Y. S., Mori, H., Omote, M., Sato, K., & Tarui A. (2007). Synthesis of a fluorosulfonate ligand and its application for asymmetric addition of dimethylzinc to aldehydes. *Organic Letters*, 9(10), 1927-1929. doi:10.1021/ol070466n
- Stoschitzky, K., Lindner, W., Egginger, G., & Brunner, F. (1992). Racemic (R, S)-propranolol versus half-dosed optically pure (S)-propranolol in humans at steady state: Hemodynamic effects, plasma concentrations, and influence on thyroid hormone levels. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 51(4), 445-453. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.45>
- Şahin, E. (2017). *Debaryomyces hansenii* as a new biocatalyst in the asymmetric reduction of substituted acetophenones. *Biocatalysis and Biotransformation*, 35(5), 363-371. <https://doi.org/10.1080/10242422.2017.1348500>
- Şahin, E. (2017b). *Lactobacillus curvatus* Suşu ile Asetofenon Türevlerinin Asimetrik İndirgenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(2), 285-308. <http://dx.doi.org/10.17714/gufbed.2017.07.019>
- Şahin, E. (2018). Production of (R)-1-(1, 3-benzodioxol-5-yl) ethanol in high enantiomeric purity by *Lactobacillus paracasei* BD 101. *Chirality*, 30(2), 189-194. <https://doi.org/10.1002/chir.22782>
- Walsh, P. J., Smith, D. K., & Castello, C. (1998). Resolution of trans-Cyclohexane-1, 2-diamine and Determination of the Enantiopurity Using Chiral Solid-Phase HPLC Techniques and Polarimetry. *Journal of Chemical Education*, 75(11), 1459. <https://doi.org/10.1021/ed075p1459>
- Wang, Y., Zong, H., Huang, H., & Song L. (2017). Chiral thiophosphoramidate catalyzed asymmetric aryl transfer reactions for the synthesis of functional diarylmethanols. *Tetrahedron:Asymmetry*, 28(1), 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.11.011>

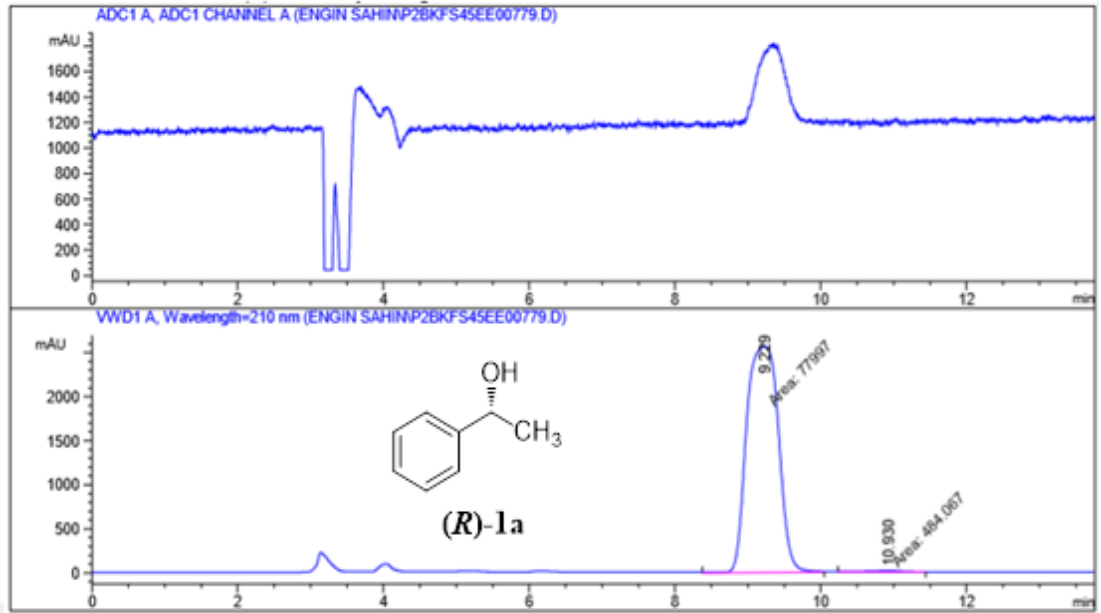
- Wrolstad, R. E. (2012). *Food carbohydrate chemistry*. Oregon State University (Vol. 48): John Wiley & Sons.
- Wu, W., Liu, S., Duan, M., Tan, X., Chen, C., Xie, Y., & Lan Y. (2016). Iridium catalysts with f-amphox ligands: asymmetric hydrogenation of simple ketones. *Organic Letters*, 18(12), 2938-2941. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01290>
- Xie, Y., Xu, J.-H., & Xu, Y. (2010). *Isolation of a Bacillus strain producing ketone reductase with high substrate tolerance*. *Bioresource Technology*, 101(3), 1054-1059. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.09.003>
- Yang, Z. H., Zeng, R., Yang, G., Wang, Y., Li, L. Z., Lv, Z. S., & Lai, B. (2008). Asymmetric reduction of prochiral ketones to chiral alcohols catalyzed by plants tissue. *Journal of industrial microbiology & biotechnology*, 35(9), 1047.
- Yang, W., Xu, J. H., Xie, Y., Xu, Y., Zhao, G., & Lin, G. Q. (2006). Asymmetric reduction of ketones by employing *Rhodotorula* sp. AS2. 2241 and synthesis of the β -blocker (R)-nifenalol. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17(12), 1769-1774. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.05.019>
- Yılmaz, D., Şahin, E., & Dertli, E. (2017). Highly enantioselective production of chiral secondary alcohols using *Lactobacillus paracasei* BD 101 as a new whole cell biocatalyst and evaluation of their antimicrobial effects. *Chemistry & biodiversity*, 14(11), e1700269. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700269>
- Zhang, Zuhui, Jain, P., & Antilla J. C. (2011). Asymmetric Reduction of Ketones by Phosphoric Acid Derived Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(46), 10961-10964. <https://doi.org/10.1002/anie.201103883>

Ekler

Ek-1. HPLC Spektrumları

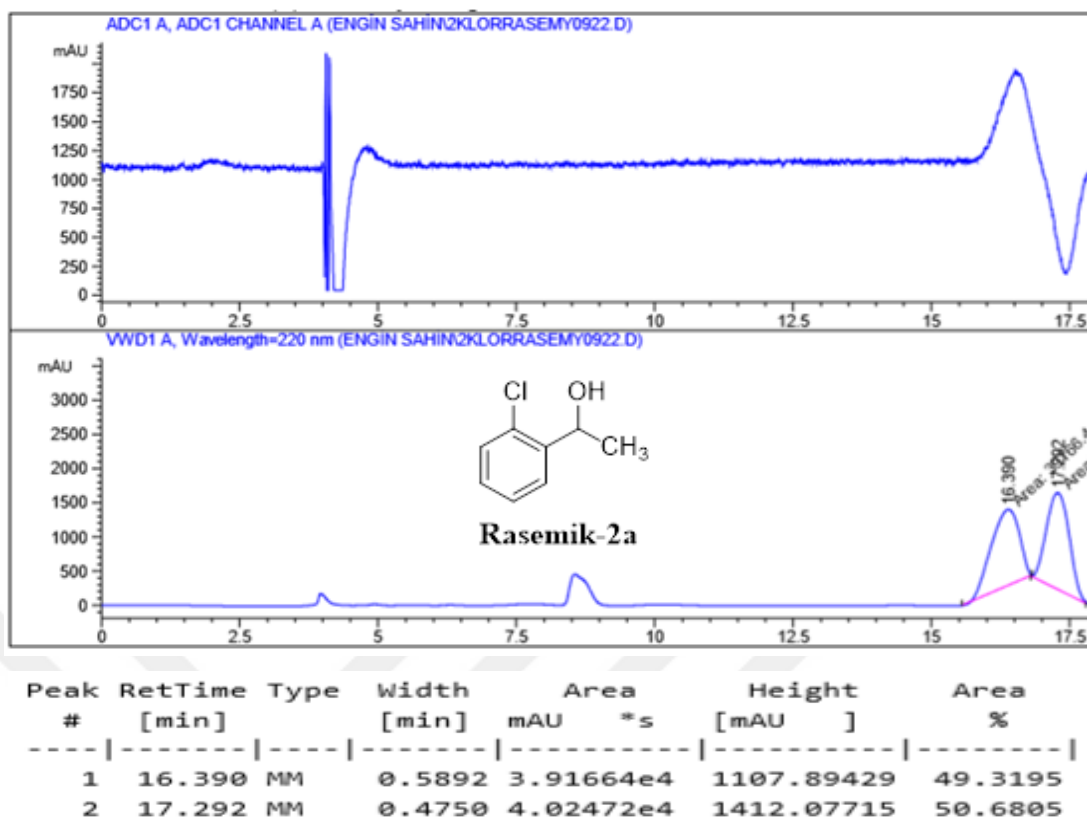


Şekil 1. (R)-1-feniletanol rasemik (1a) HPLC spektrumu.

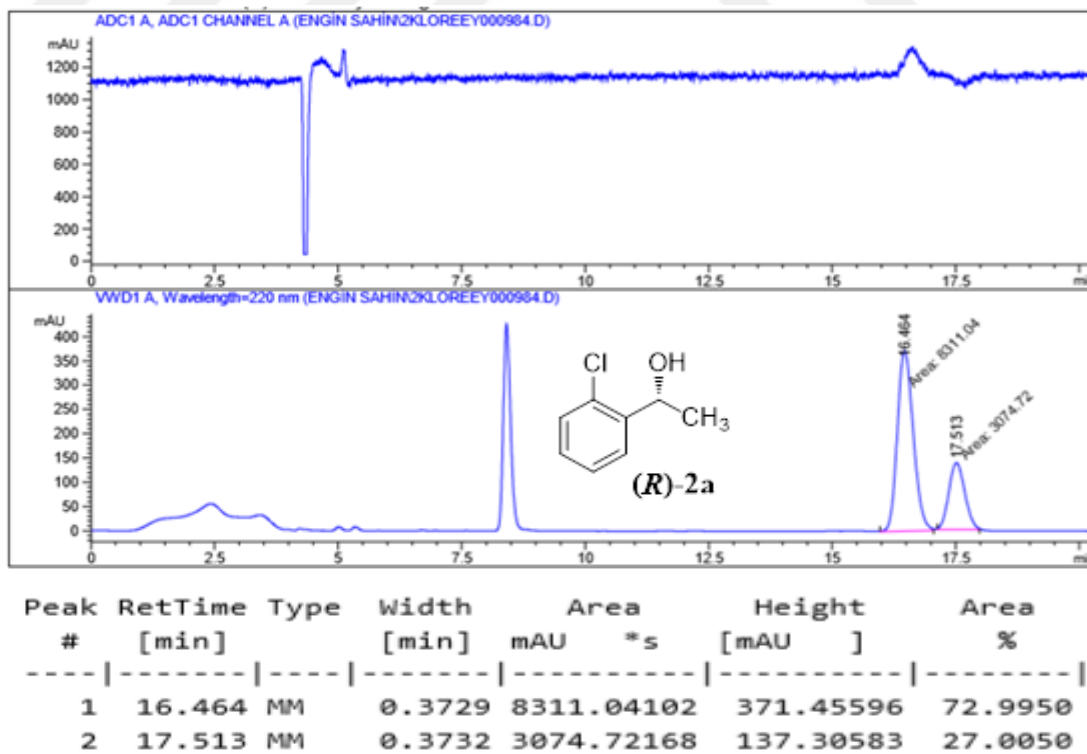


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.229	MM	0.5065	7.79970e4	2566.70801	99.3832
2	10.930	MM	0.5471	484.06696	14.74739	0.6168

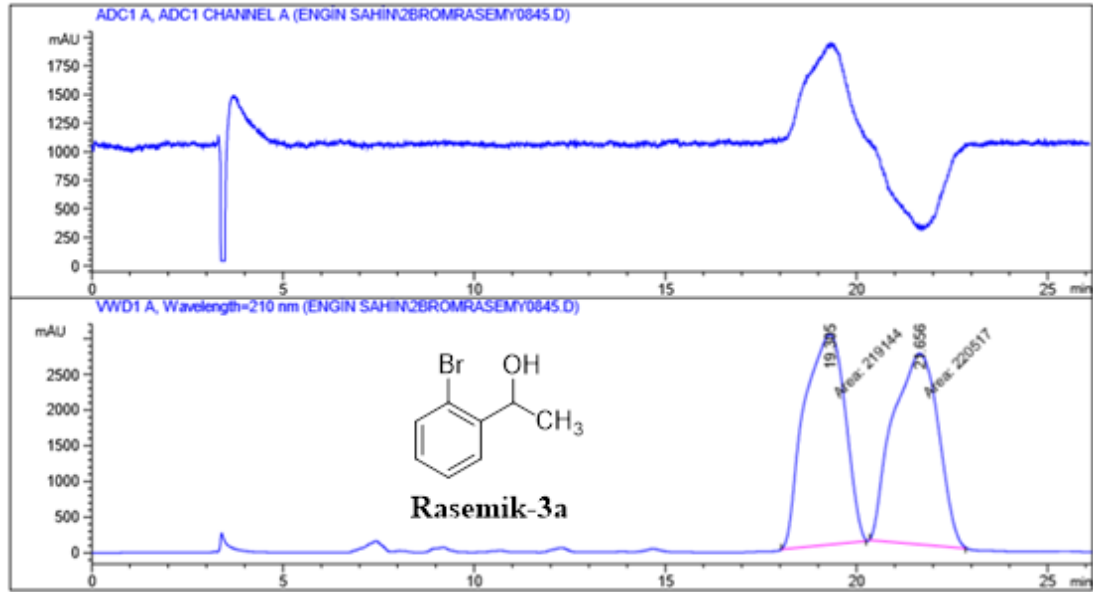
Şekil 2. (R)-1-feniletanol (1a) HPLC spektrumu.



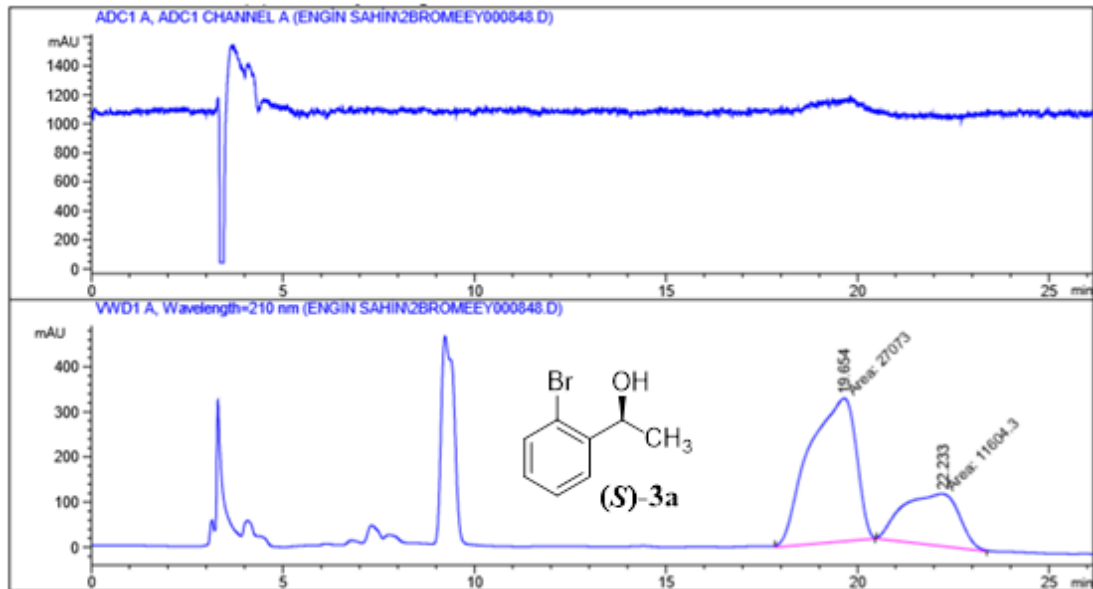
Şekil 3. (R)-1-(2-kloro fenil)etanol rasemik (2a) HPLC spektrumu.



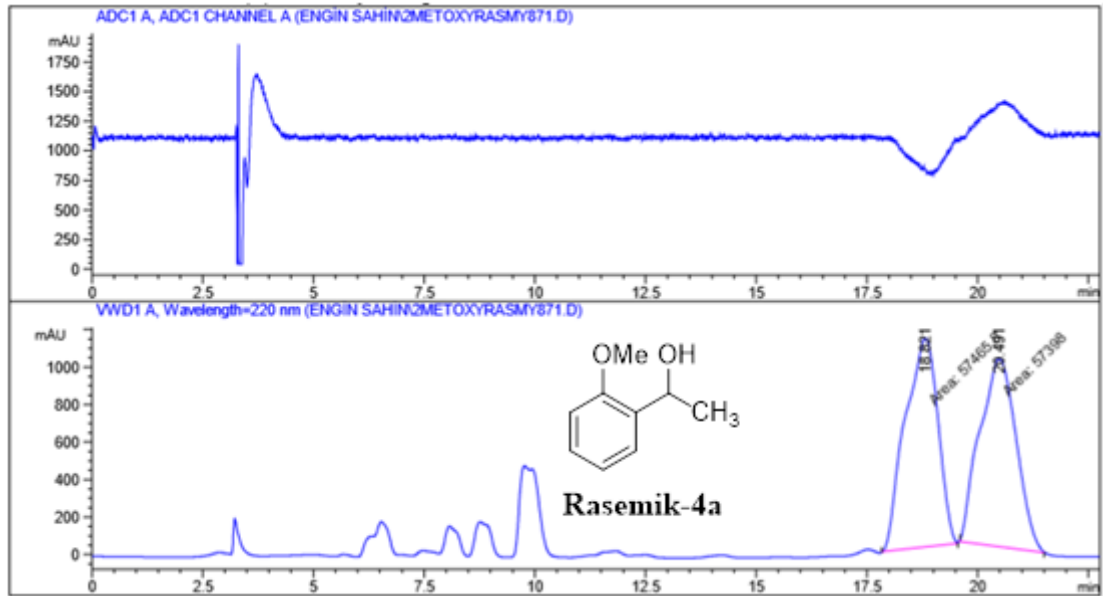
Şekil 4. (R)-1-(2-kloro fenil)etanol (2a) HPLC spektrumu.



Şekil 5. (S)-1-(2-bromo fenil)etanol rasemik (**3a**) HPLC spektrumu.

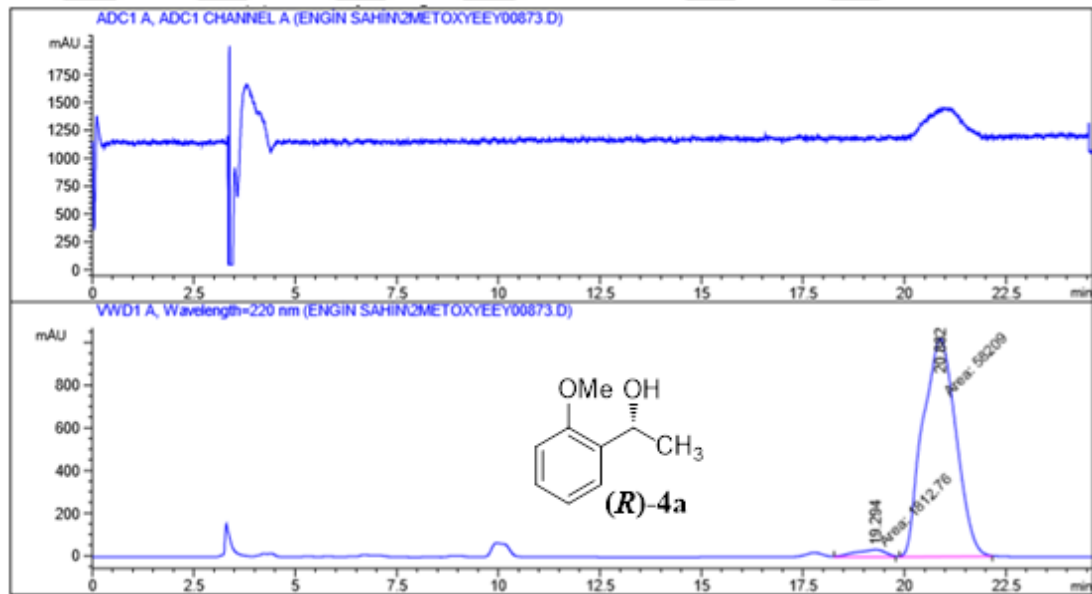


Şekil 6. (S)-1-(2-bromo fenil)etanol (**3a**) HPLC spektrumu.



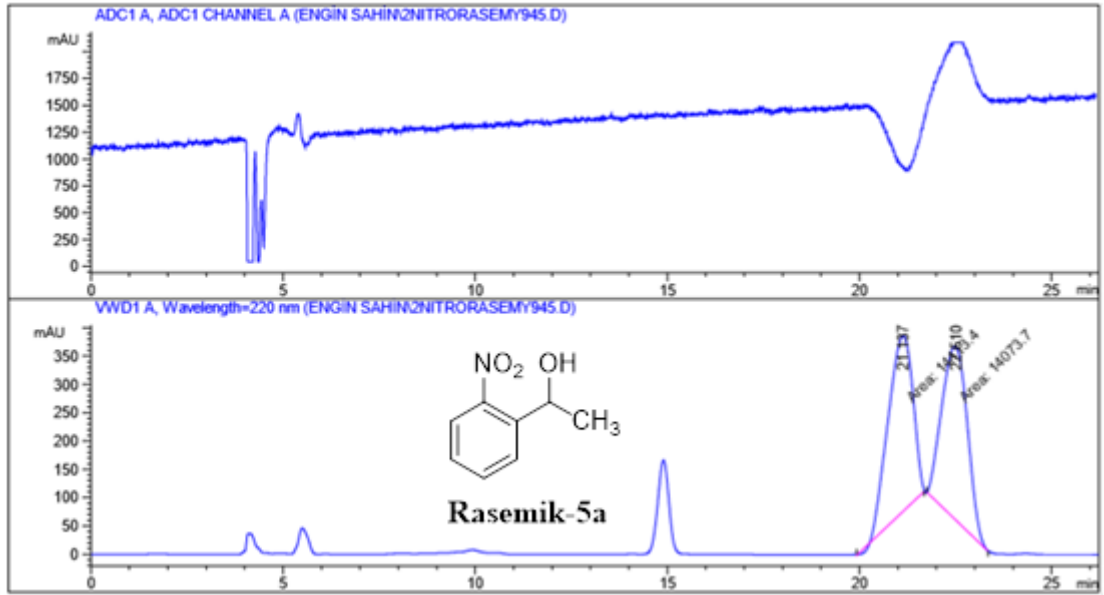
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	18.821	MM	0.8605	5.74658e4	1112.98120	50.0295
2	20.491	MM	0.9530	5.73980e4	1003.75995	49.9705

Şekil 7. (R)-1-(2-metoksi fenil)etanol rasemik (4a) HPLC spektrumu.



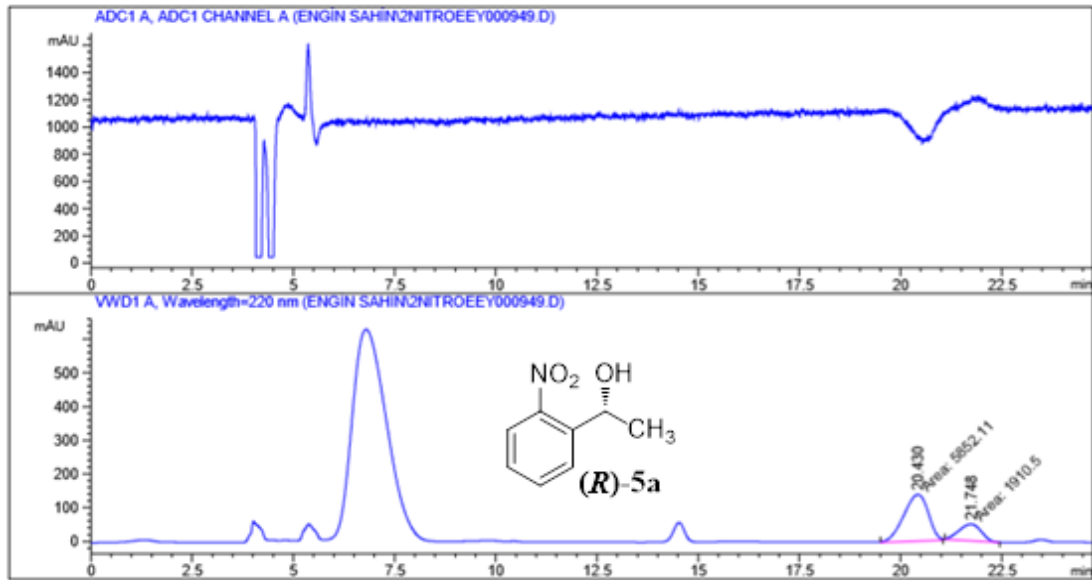
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	19.294	MM	0.8745	1812.75684	34.54761	3.0202
2	20.882	MM	0.9494	5.82090e4	1021.84863	96.9798

Şekil 8. (R)-1-(2-metoksi fenil)etanol (4a) HPLC spektrumu.



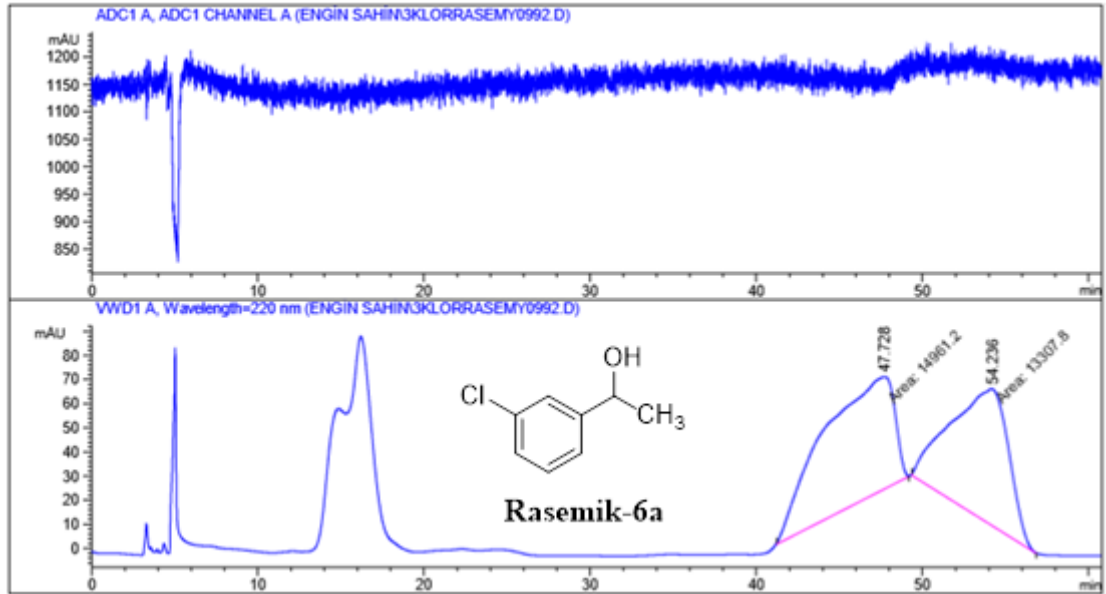
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	21.137	MM	0.7572	1.41134e4	310.65750	50.0704
2	22.510	MM	0.7665	1.40737e4	306.00131	49.9296

Şekil 9. (R)-1-(2-nitro fenil)etanol rasemik (**5a**) HPLC spektrumu.

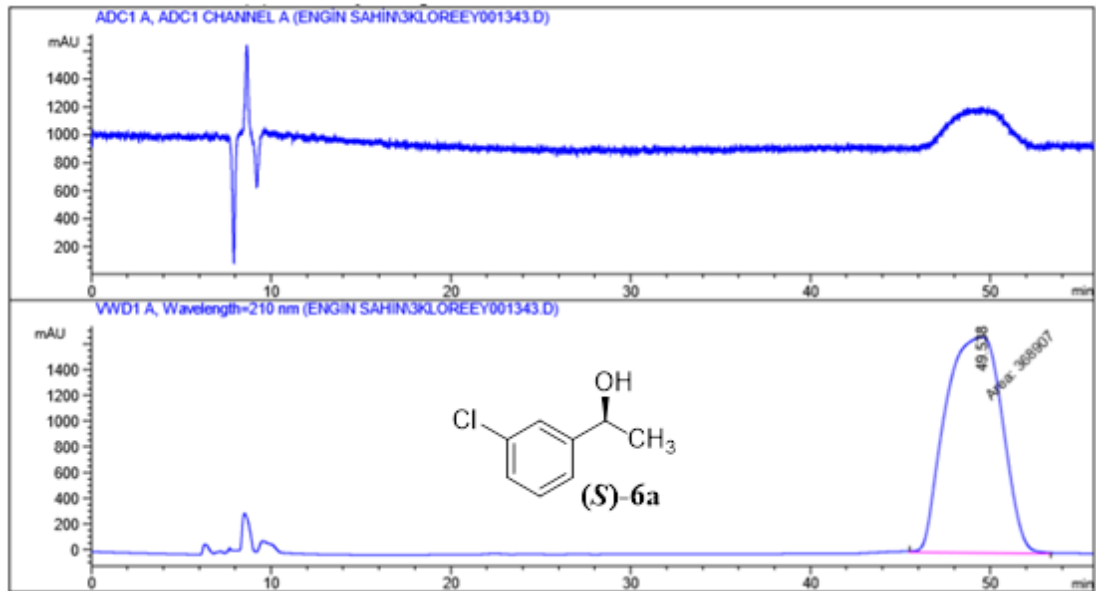


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	20.430	MM	0.7060	5852.10645	138.16133	75.3884
2	21.748	MM	0.6415	1910.50000	49.64009	24.6116

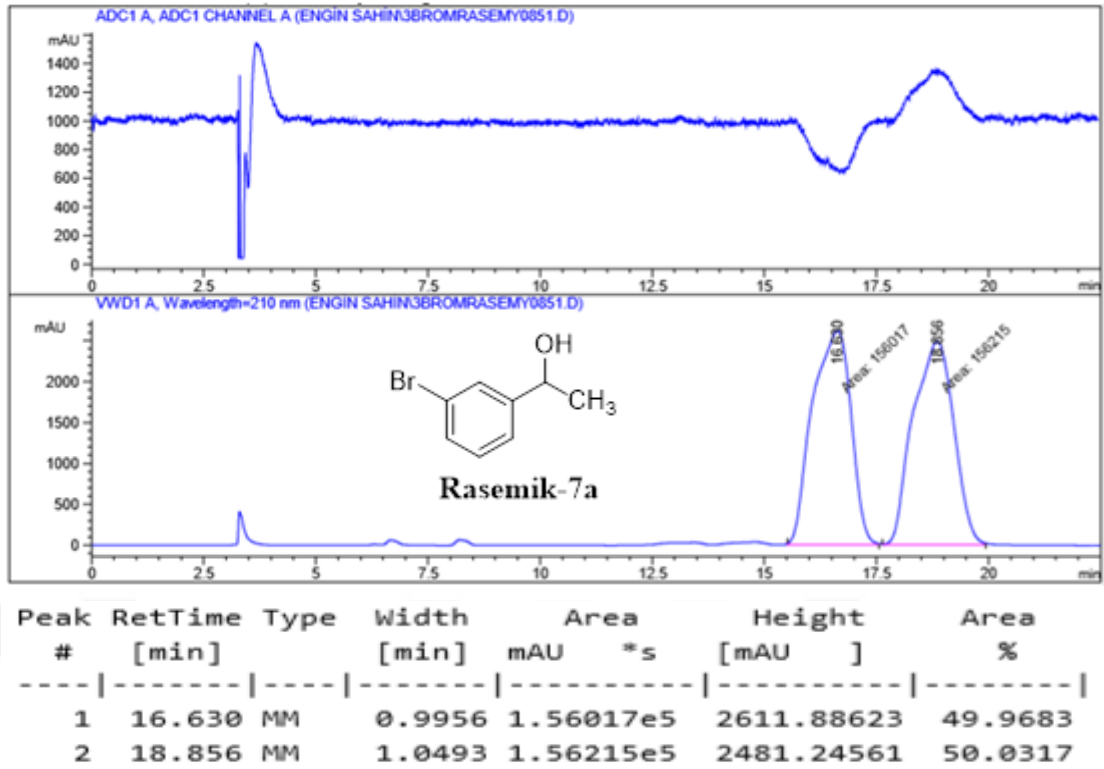
Şekil 10. (R)-1-(2-nitro fenil)etanol (**5a**) HPLC spektrumu.



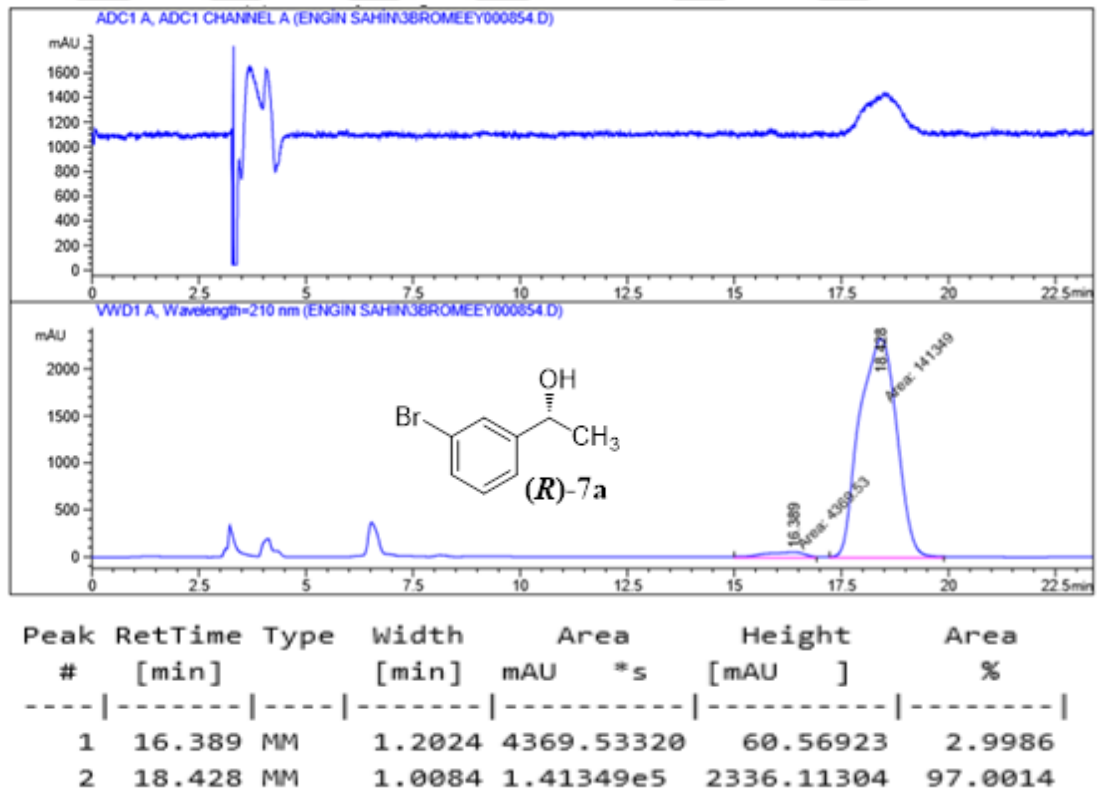
Şekil 11. (S)-1-(3-kloro fenil)etanol rasemik (6a) HPLC spektrumu.



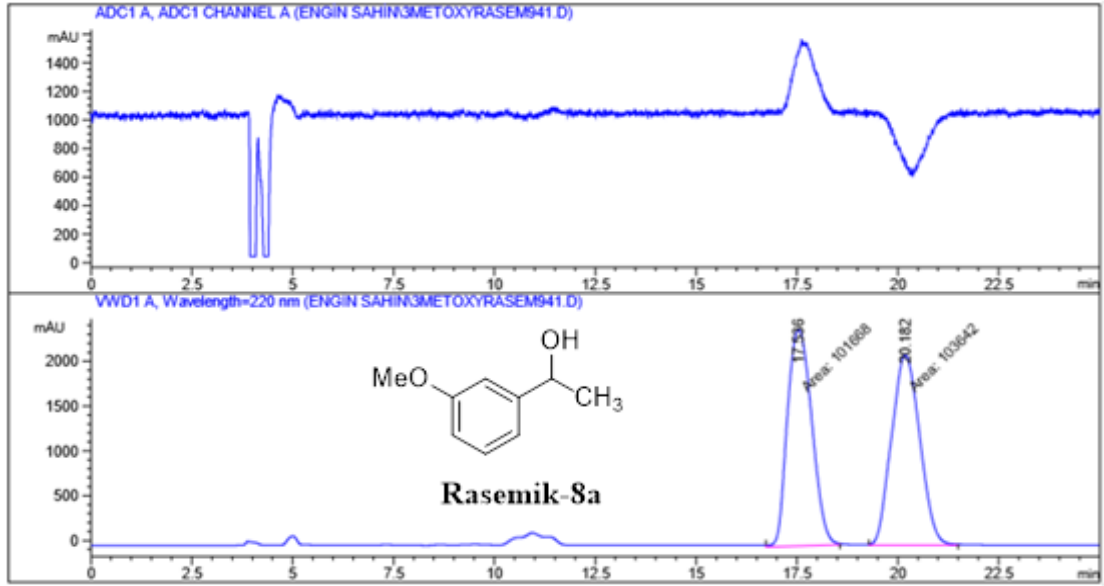
Şekil 12. (S)-1-(3-kloro fenil)etanol (6a) HPLC spektrumu.



Şekil 13. (R)-1-(3-bromo fenil)etanol rasemik (7a) HPLC spektrumu.

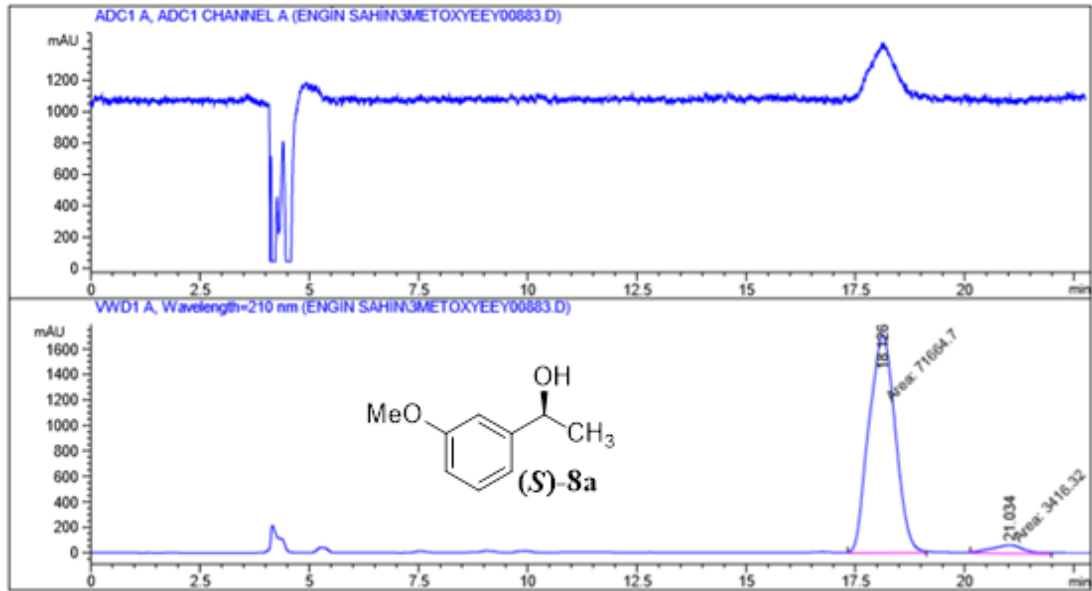


Şekil 14. (R)-1-(3-bromo fenil)etanol (7a) HPLC spektrumu.



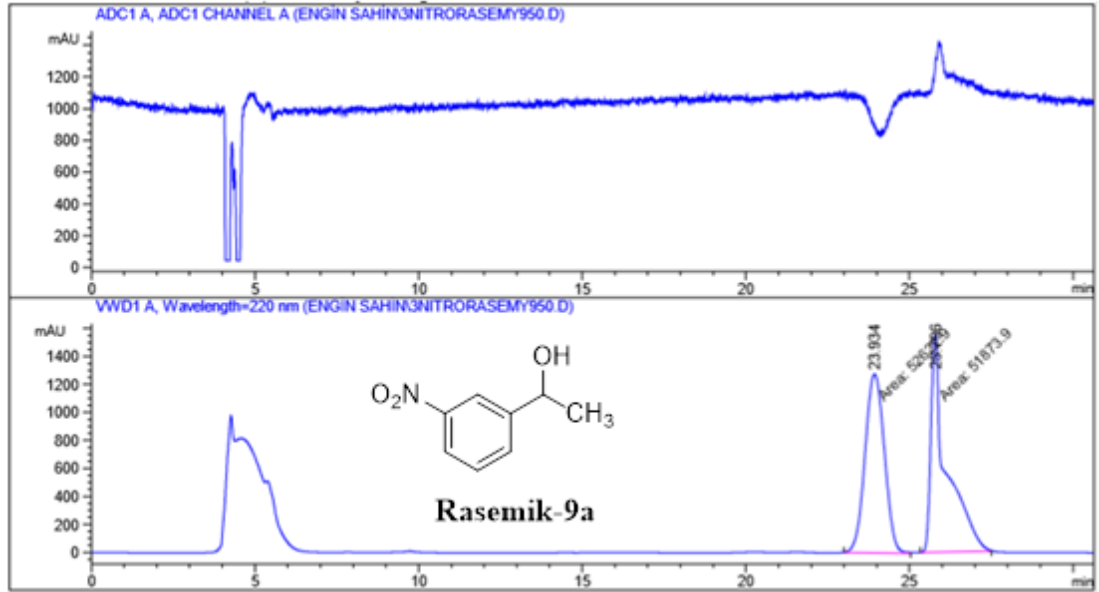
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	17.536	MM	0.7015	1.01668e5	2415.62036	49.5194
2	20.182	MM	0.8130	1.03642e5	2124.56934	50.4806

Şekil 15. (S)-1-(3-metoksi fenil)etanol rasemik (**8a**) HPLC spektrumu.



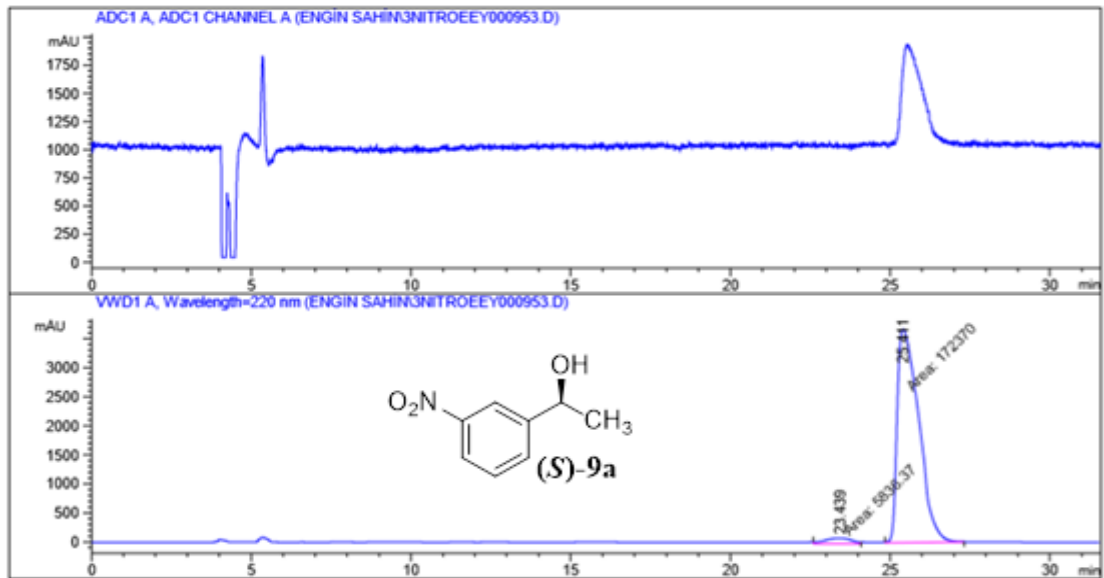
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	18.126	MM	0.6988	7.16647e4	1709.22363	95.4498
2	21.034	MM	0.8826	3416.31543	64.51476	4.5502

Şekil 16. (S)-1-(3-metoksi fenil)etanol (**8a**) HPLC spektrumu.



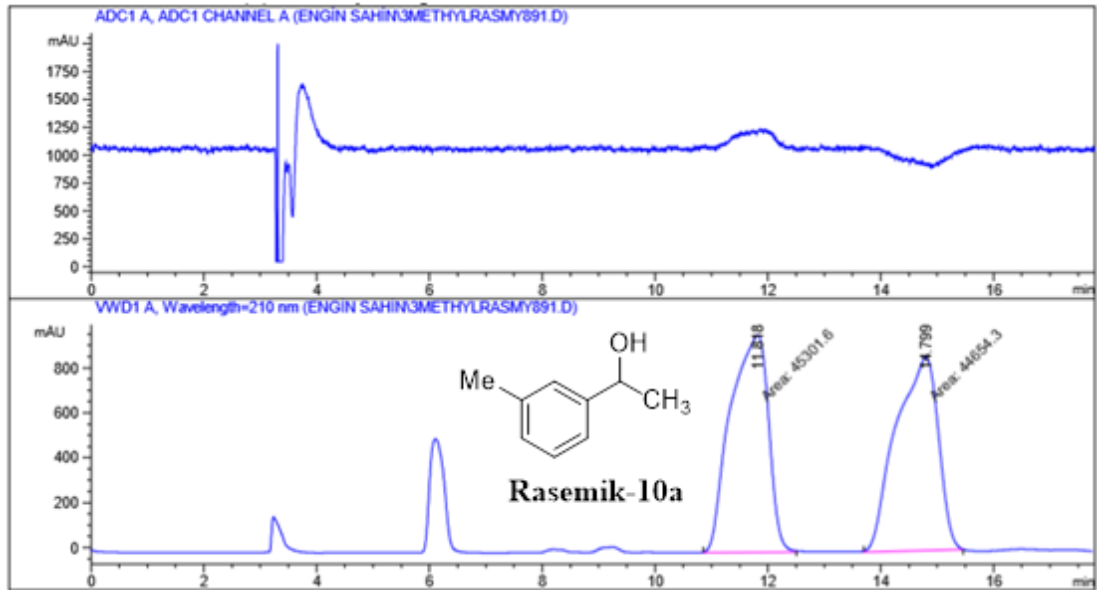
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	23.934	MM	0.6860	5.26229e4	1278.45349	50.3584
2	25.796	MM	0.5551	5.18739e4	1557.55090	49.6416

Şekil 17. (S)-1-(3-nitro fenil)etanol rasemik (9a) HPLC spektrumu.



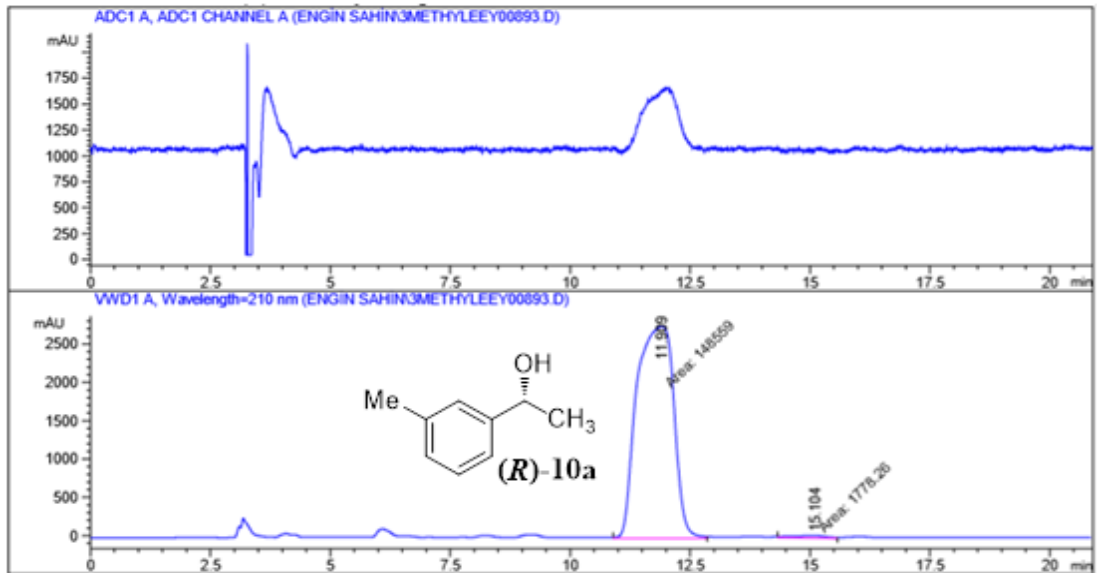
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	23.439	MM	1.0228	5836.37012	95.10626	3.2751
2	25.411	MM	0.7813	1.72370e5	3676.96826	96.7249

Şekil 18. (S)-1-(3-nitro fenil)etanol (9a) HPLC spektrumu.



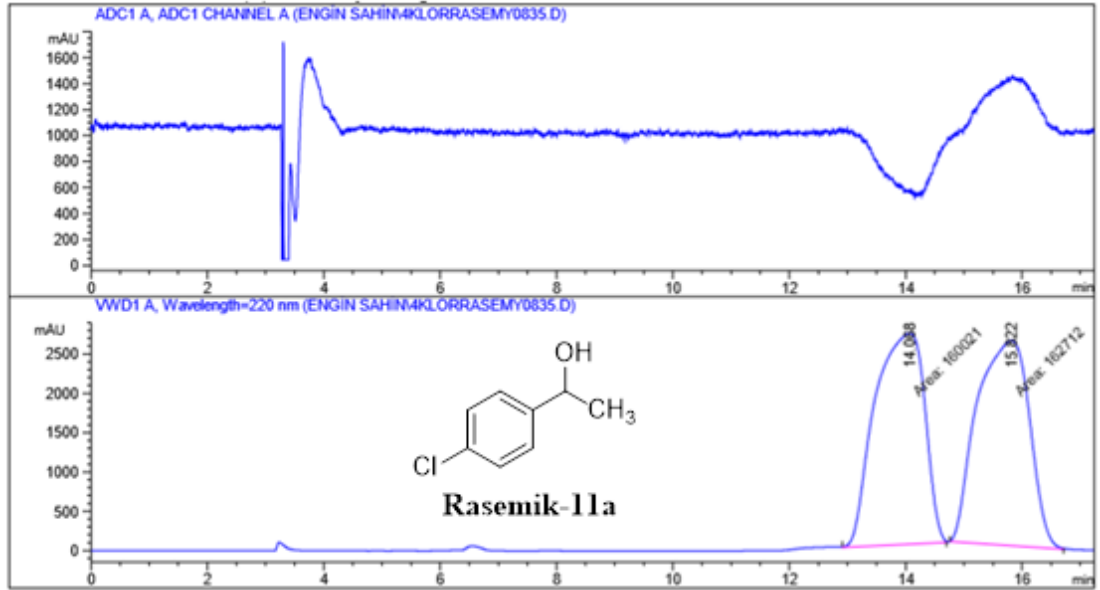
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	11.818	MM	0.7814	4.53016e4	50.3598	966.20062	50.3598
2	14.799	MM	0.8661	4.46543e4	49.6402	859.32965	49.6402

Şekil 19. (R)-1-(3-metil fenil)etanol rasemik (**10a**) HPLC spektrumu.



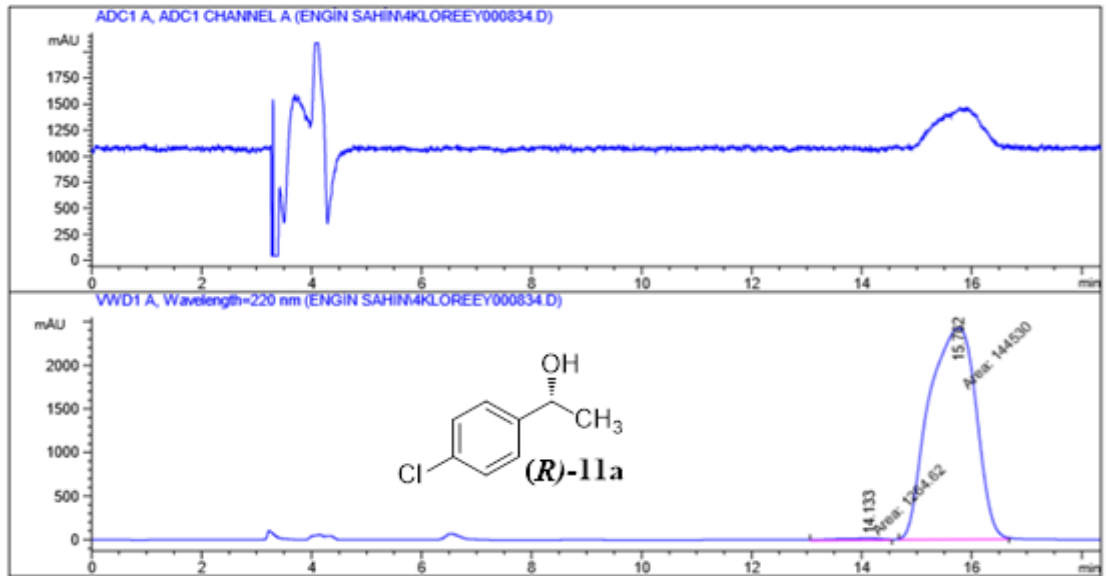
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	11.909	MM	0.8949	1.48559e5	98.8172	2766.63916	98.8172
2	15.104	MM	0.9165	1778.25598	1.1828	32.33875	1.1828

Şekil 20. (R)-1-(3-metil fenil)etanol (**10a**) HPLC spektrumu.



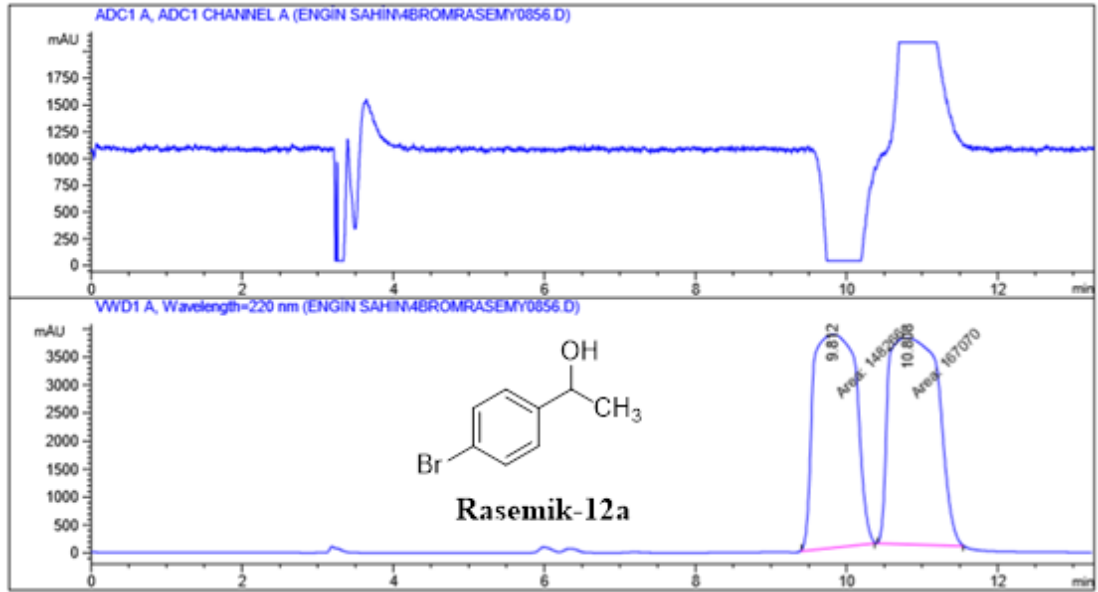
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	14.068	MM	0.9945	1.60021e5	2681.89258	49.5831
2	15.822	MM	1.0396	1.62712e5	2608.47241	50.4169

Şekil 21. (R)-1-(4-kloro fenil)etanol rasemik (**11a**) HPLC spektrumu.



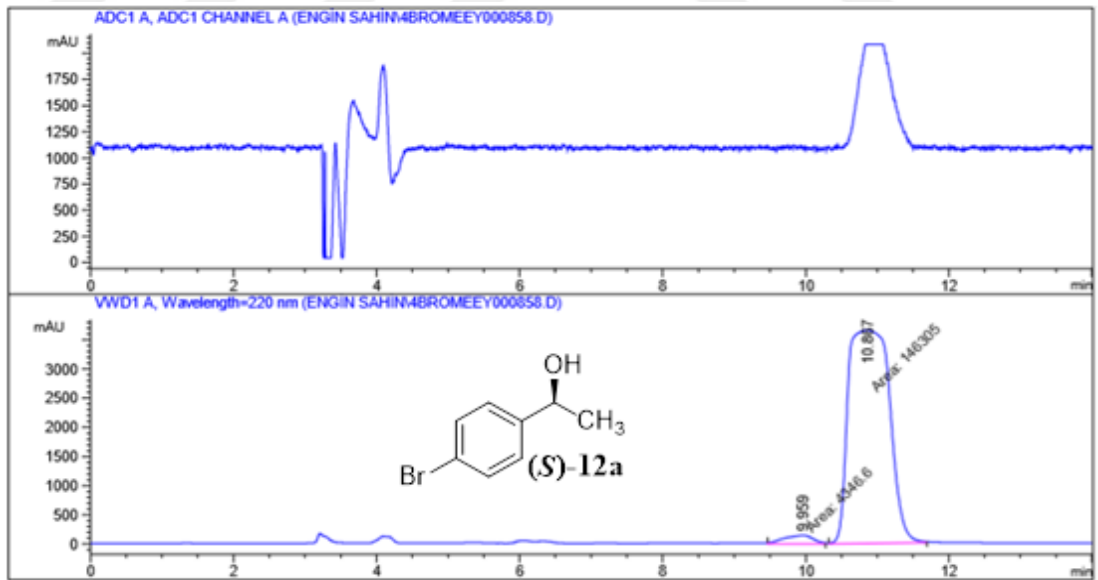
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	14.133	MM	1.1207	1264.62378	18.80751	0.8674
2	15.762	MM	0.9921	1.44530e5	2428.07373	99.1326

Şekil 22. (R)-1-(4-kloro fenil)etanol (**11a**) HPLC spektrumu.



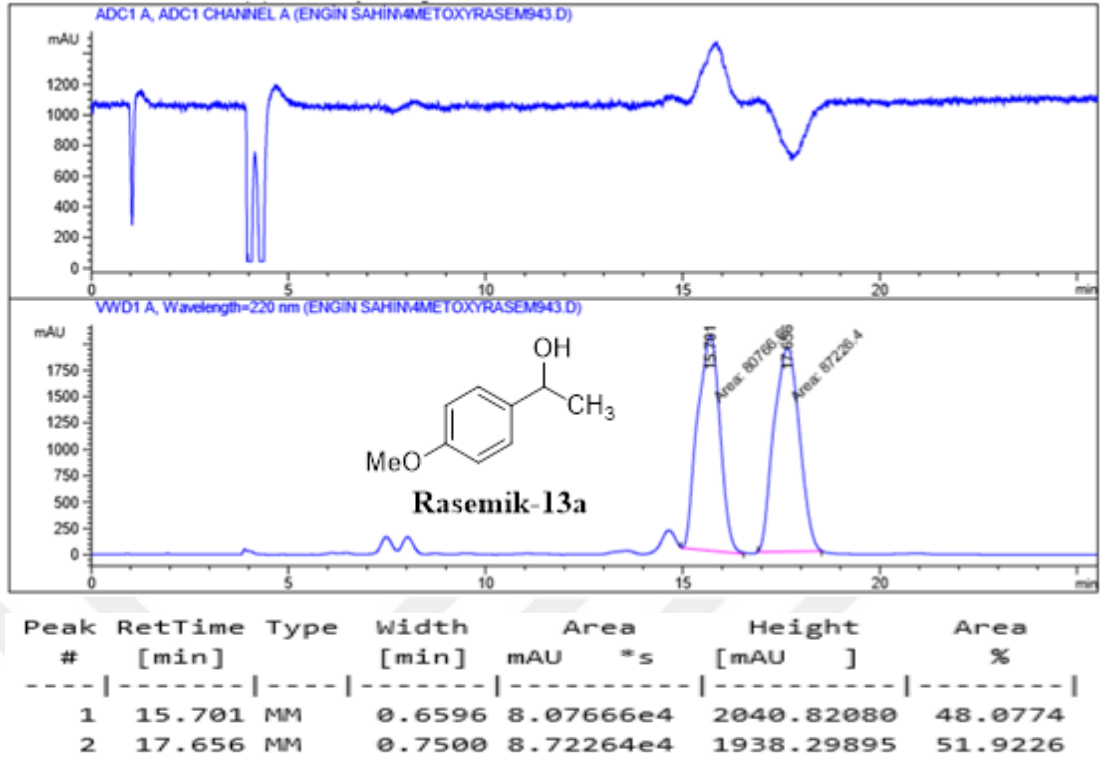
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.812	MM	0.6494	1.48266e5	3805.28760	47.0184
2	10.808	MM	0.7560	1.67070e5	3683.30078	52.9816

Şekil 23. (S)-1-(4-bromo fenil)etanol rasemik (**12a**) HPLC spektrumu.

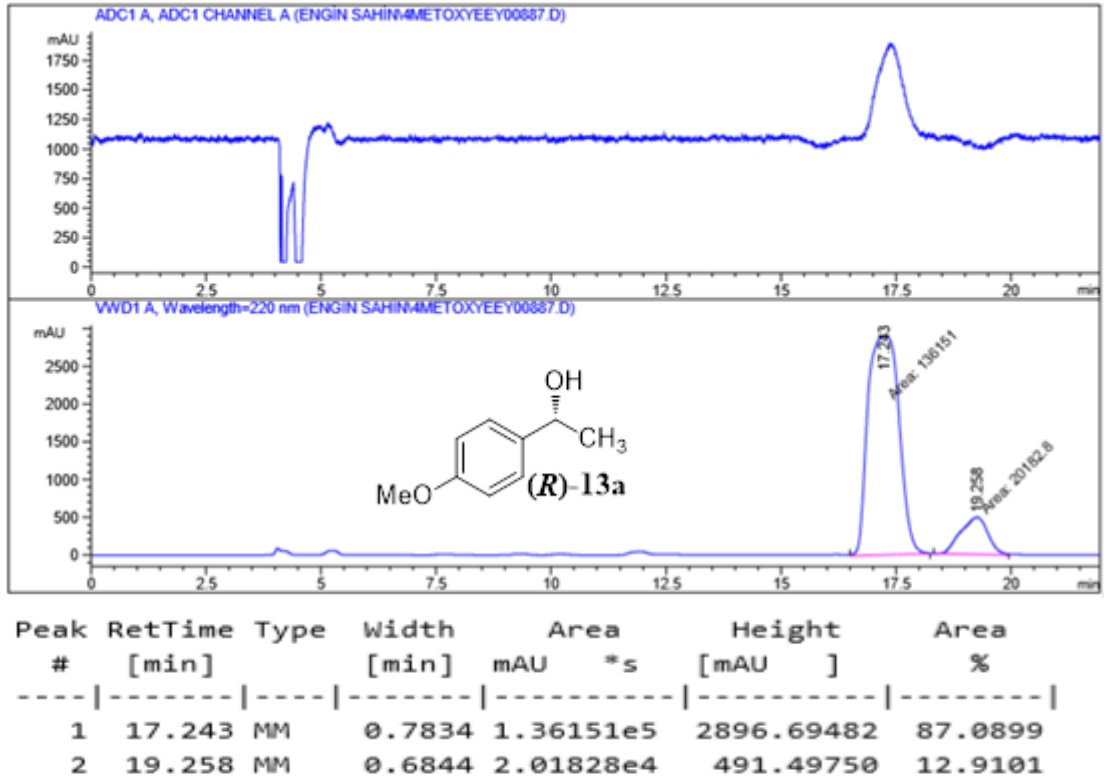


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	9.959	MM	0.4870	4346.60205	148.74960	2.8852
2	10.867	MM	0.6668	1.46305e5	3656.64917	97.1148

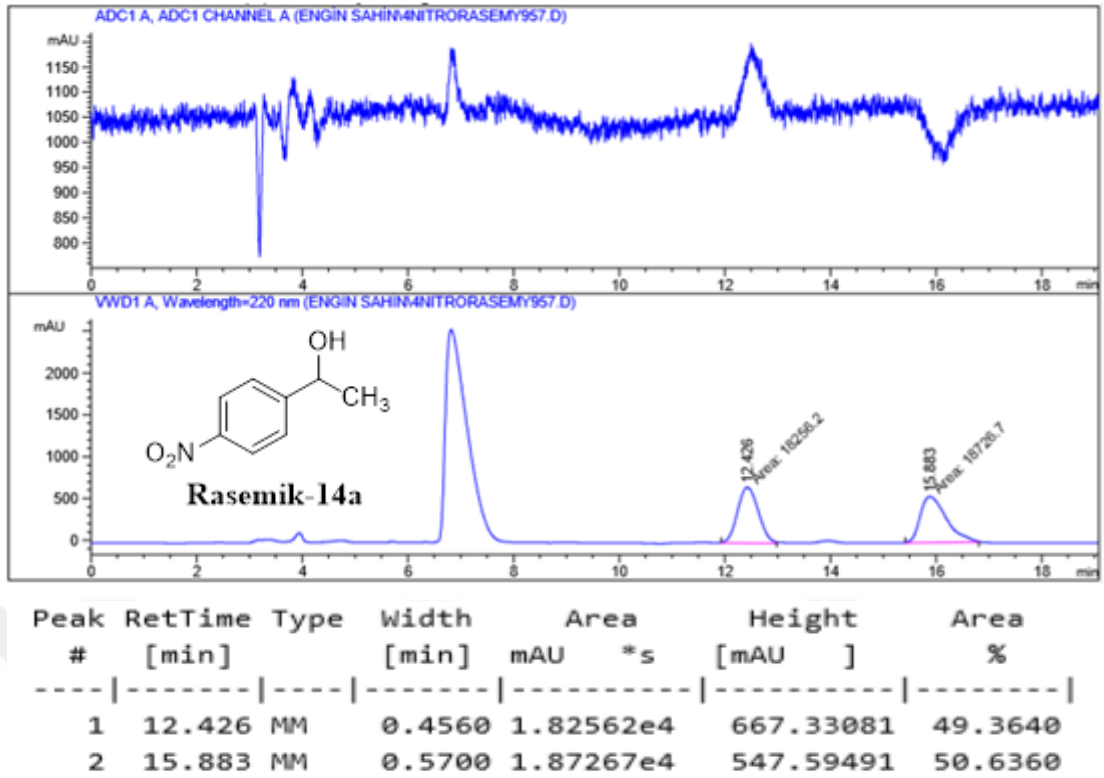
Şekil 24. (S)-1-(4-bromo fenil)etanol (**12a**) HPLC spektrumu.



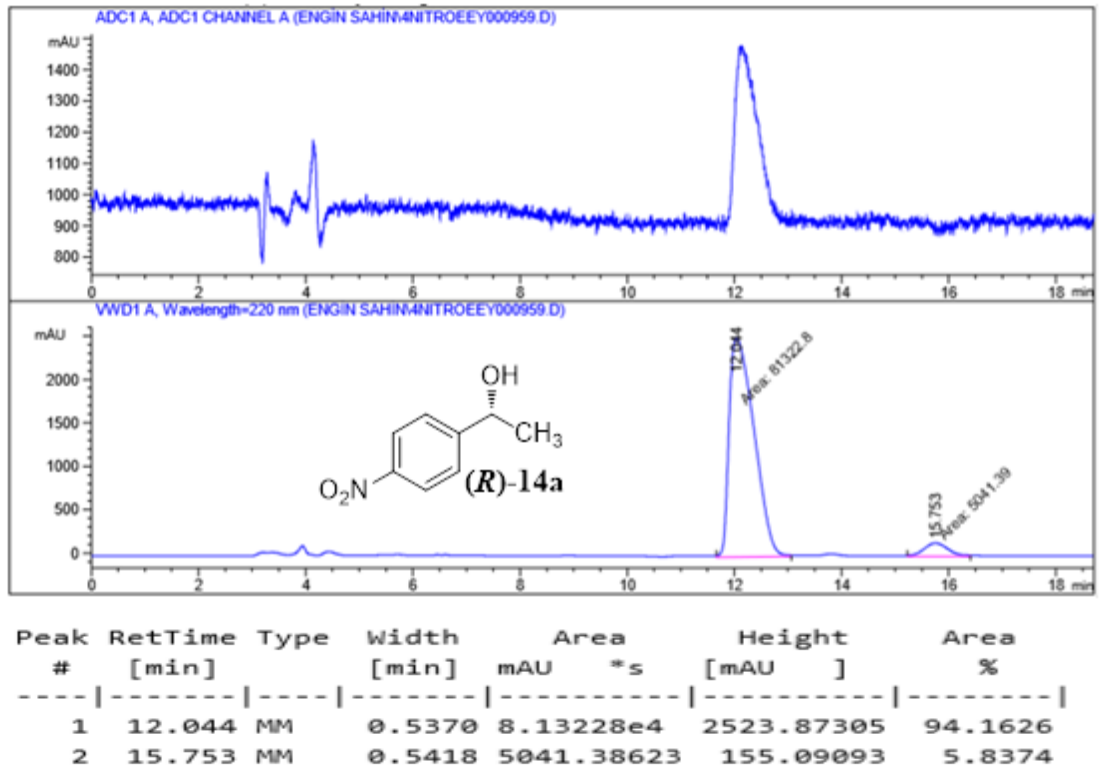
Şekil 25. (R)-1-(4-metoksi fenil)etanol rasemik (**13a**) HPLC spektrumu.



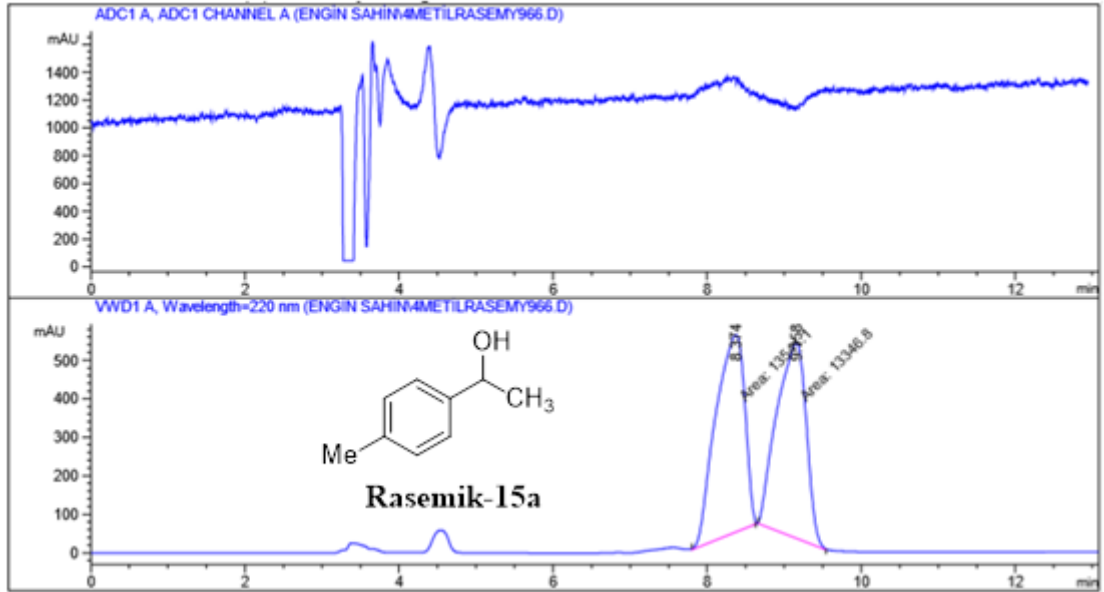
Şekil 26. (R)-1-(4-metoksi fenil)etanol (**13a**) HPLC spektrumu.



Şekil 27. (R)-1-(4-nitro fenil)etanol rasemik (**14a**) HPLC spektrumu.

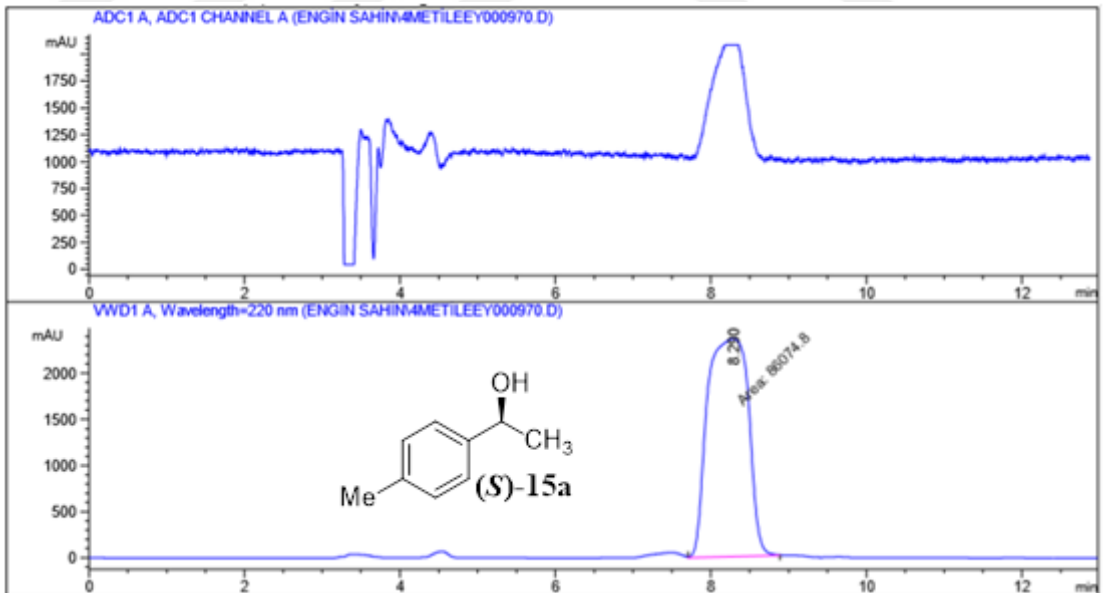


Şekil 28. (R)-1-(4-nitro fenil)etanol (**14a**) HPLC spektrumu.



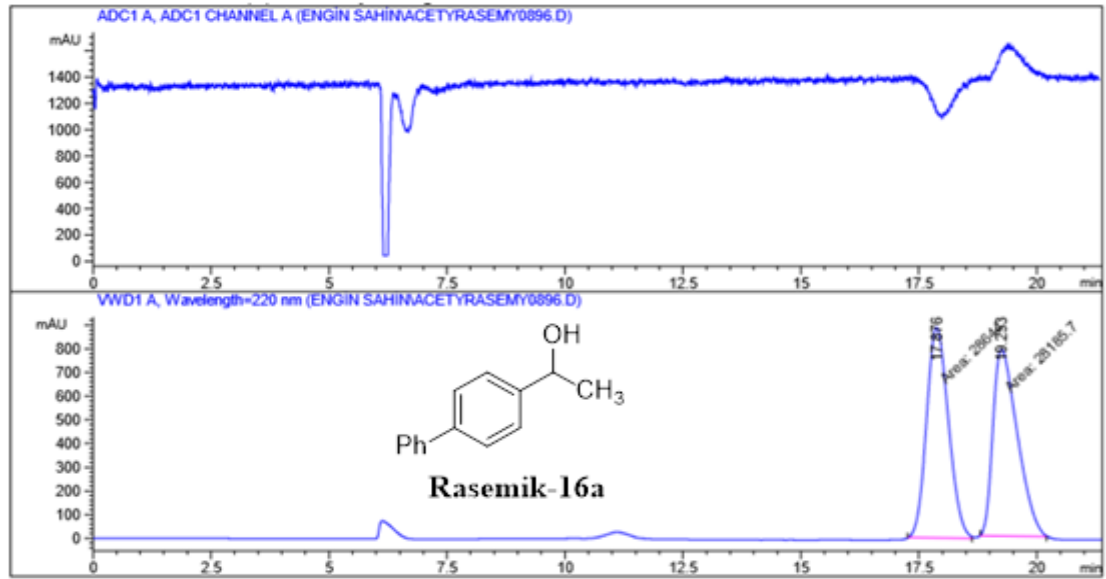
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	8.374	MM	0.4401	1.35411e4	50.3614	512.75995	50.3614
2	9.158	MM	0.4395	1.33468e4	49.6386	506.13147	49.6386

Şekil 29. (S)-1-(4-metil fenil)etanol rasemik (**15a**) HPLC spektrumu.



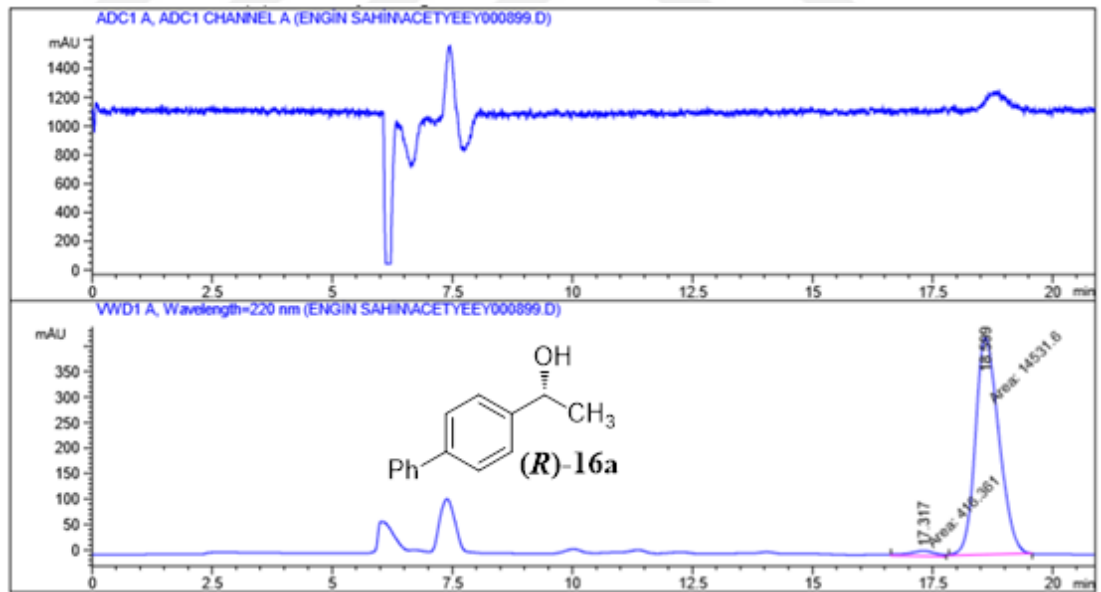
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	8.290	MM	0.6079	8.60748e4	100.0000	2359.92383	100.0000

Şekil 30. (S)-1-(4-metil fenil)etanol (**15a**) HPLC spektrumu.



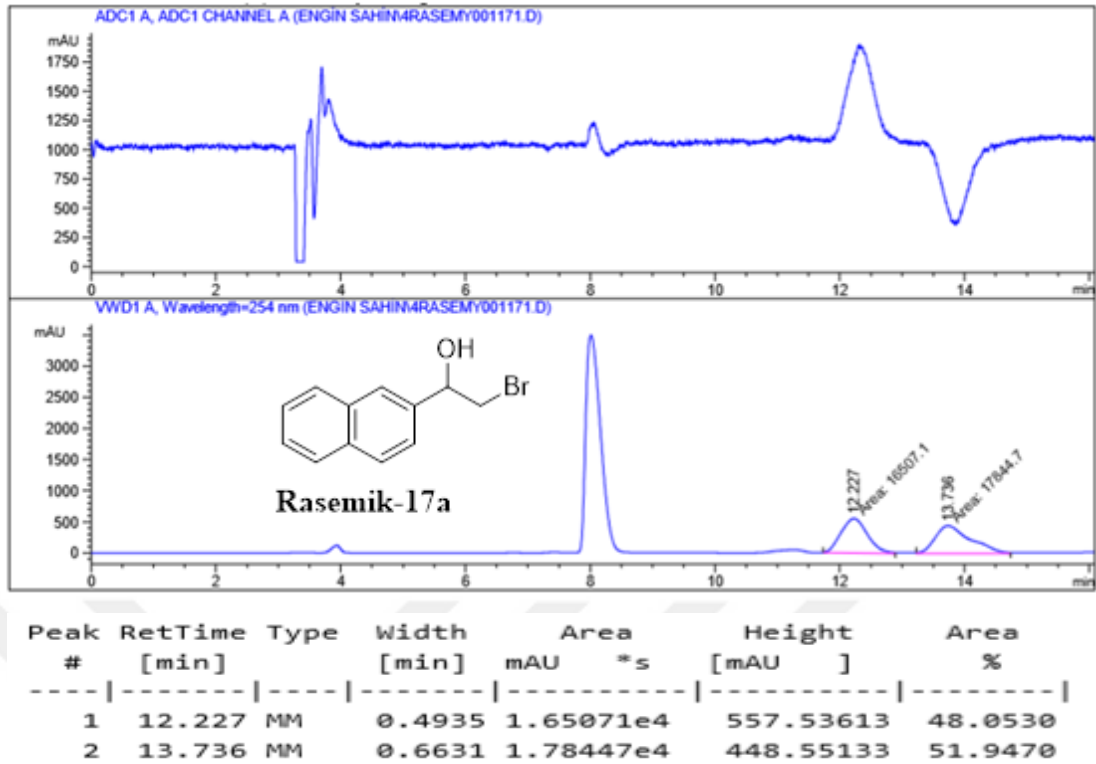
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	17.876	MM	0.5376	2.86440e4	888.08118	50.4032
2	19.253	MM	0.5956	2.81857e4	788.65613	49.5968

Şekil 31. (R)-1-(p-bifenil)etanol rasemik (**16a**) HPLC spektrumu.

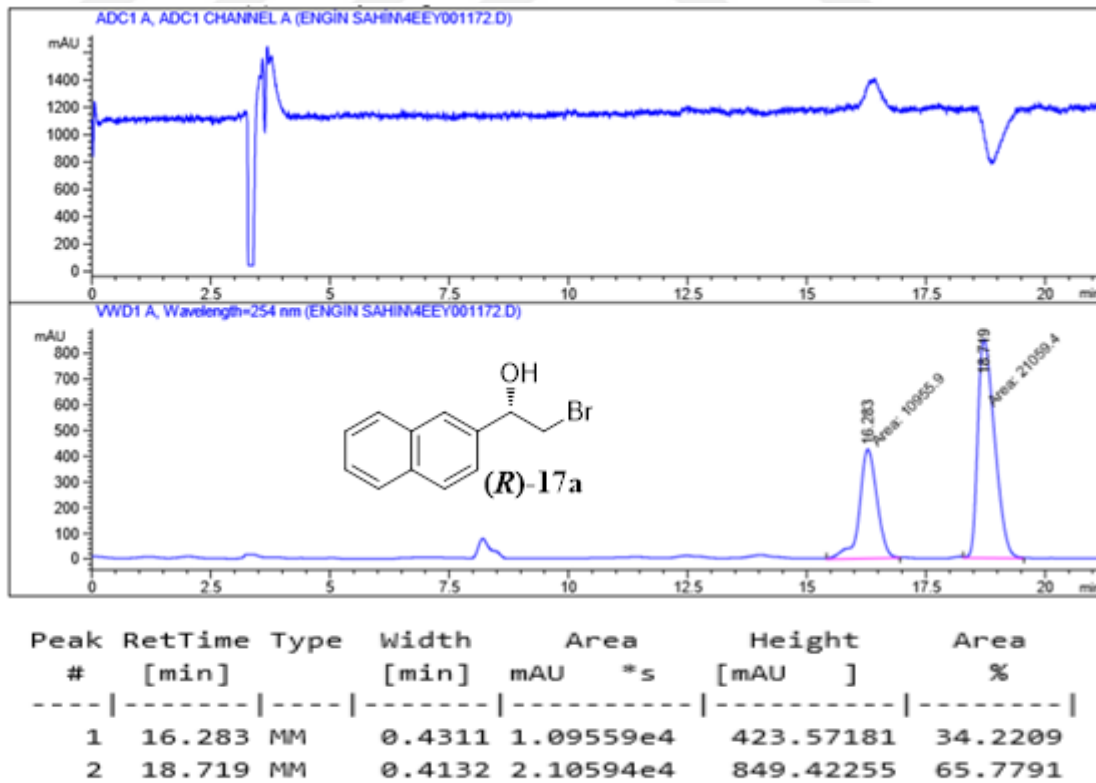


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	17.317	MM	0.6688	416.36102	10.37650	2.7854
2	18.599	MM	0.5682	1.45316e4	426.26678	97.2146

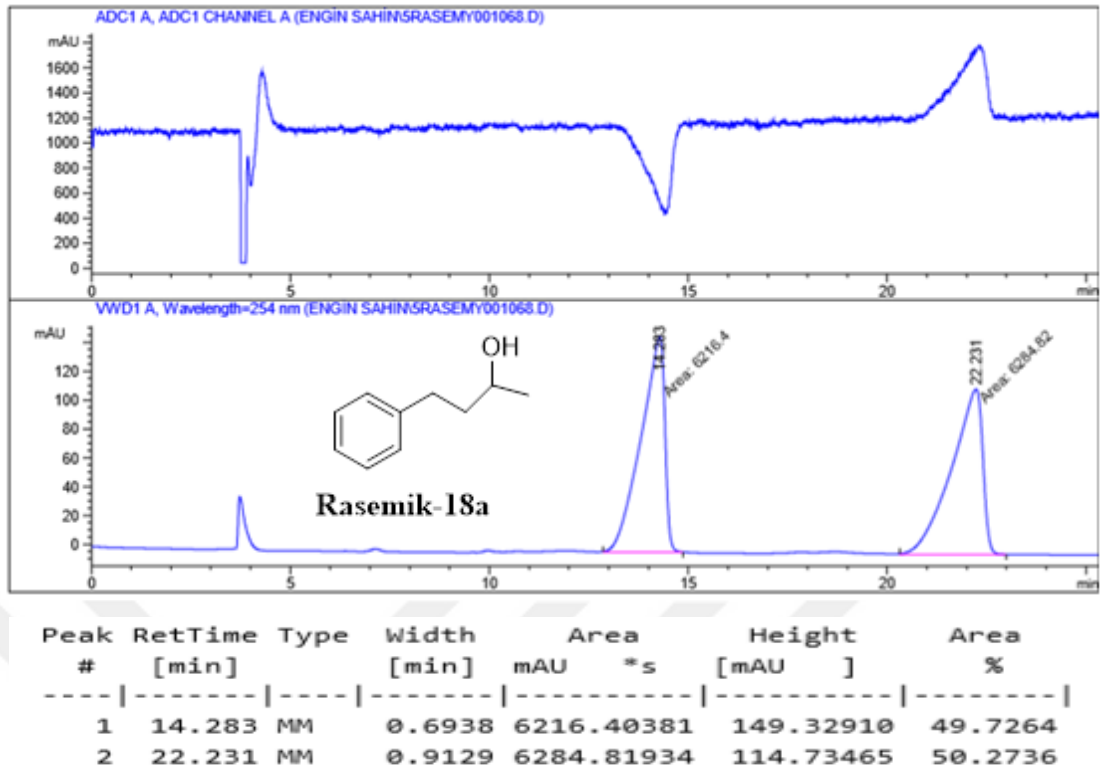
Şekil 32. (R)-1-(p-bifenil)etanol (**16a**) HPLC spektrumu..



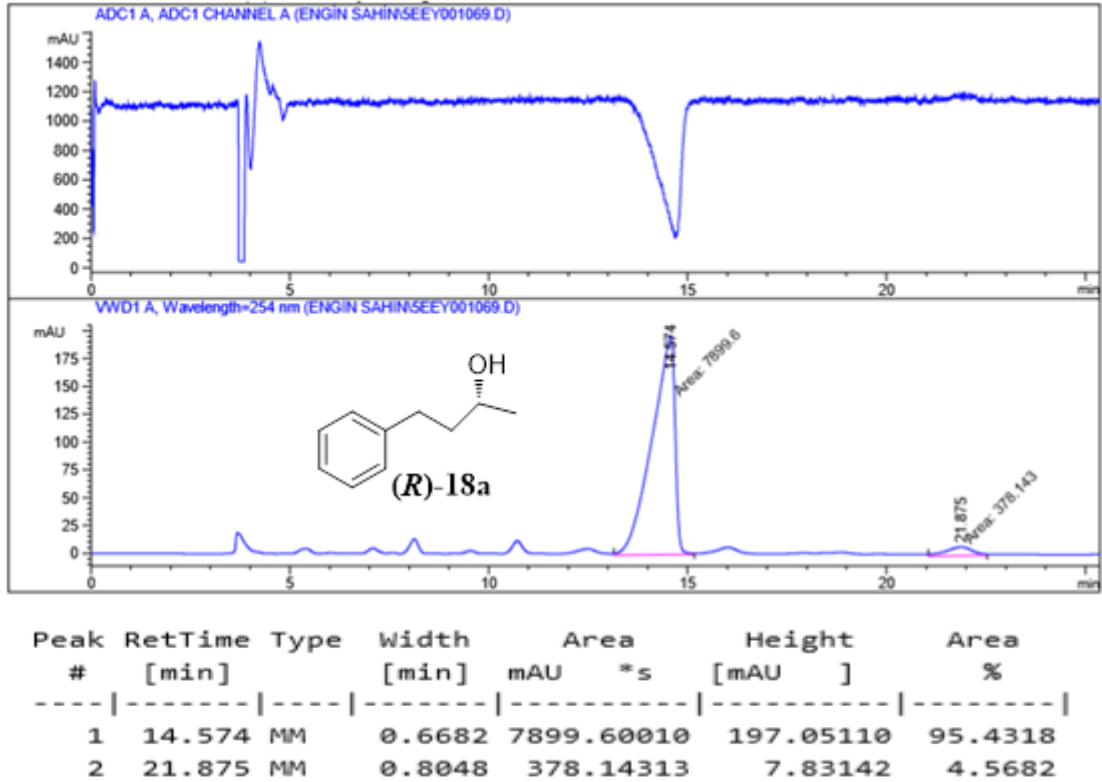
Şekil 33. (R)-2-bromo-1-(naftalin-2-il)etanol rasemik (**17a**) HPLC spektrumu.



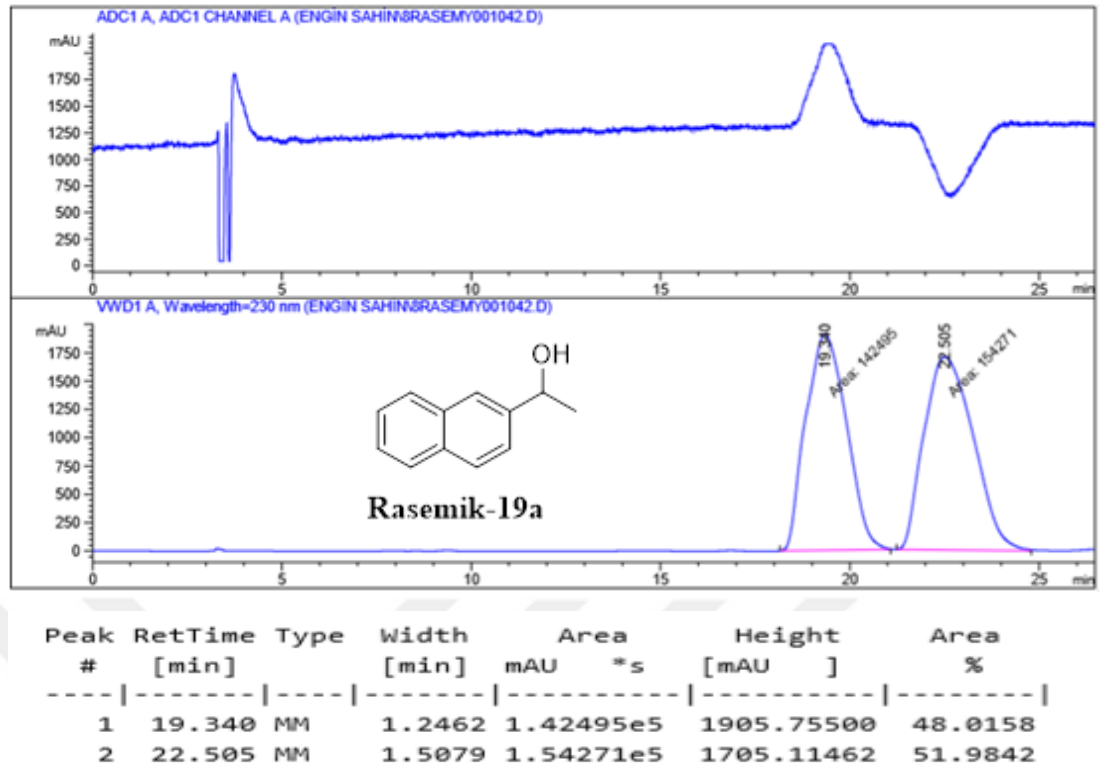
Şekil 34. (R)-2-bromo-1-(naftalin-2-il)etanol (**17a**) HPLC spektrumu.



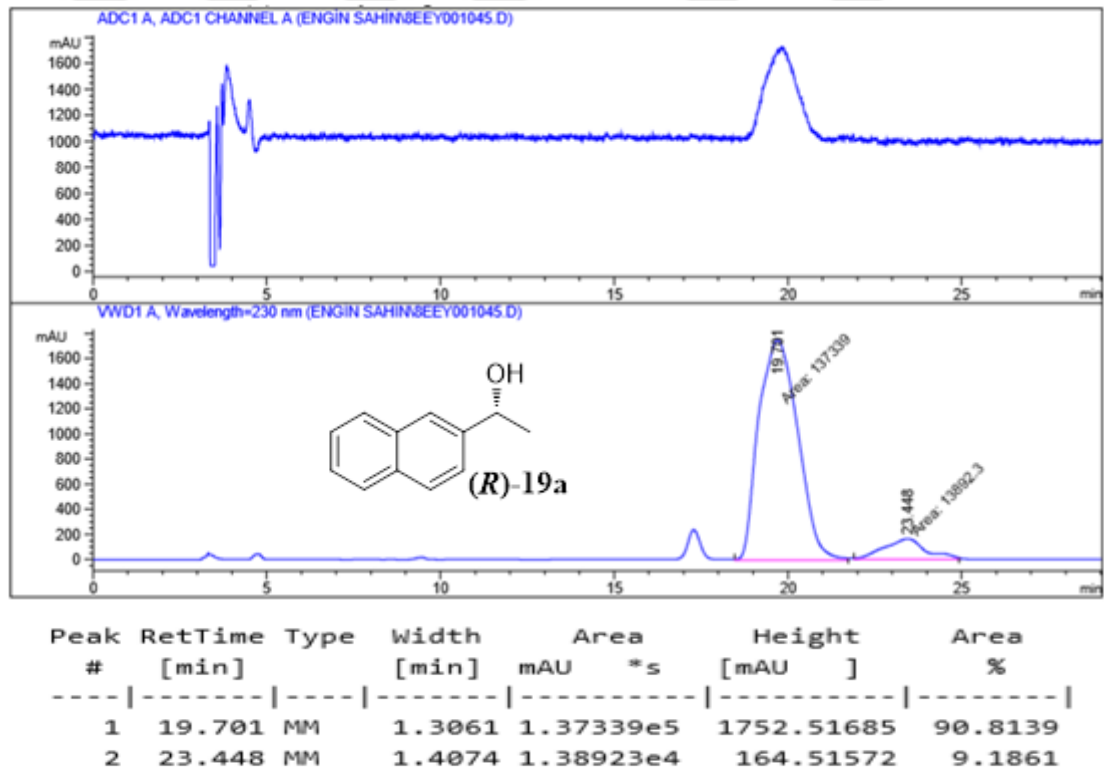
Şekil 35. (R)-4-fenil-2-(butan)etanol rasemik (**18a**) HPLC spektrumu.



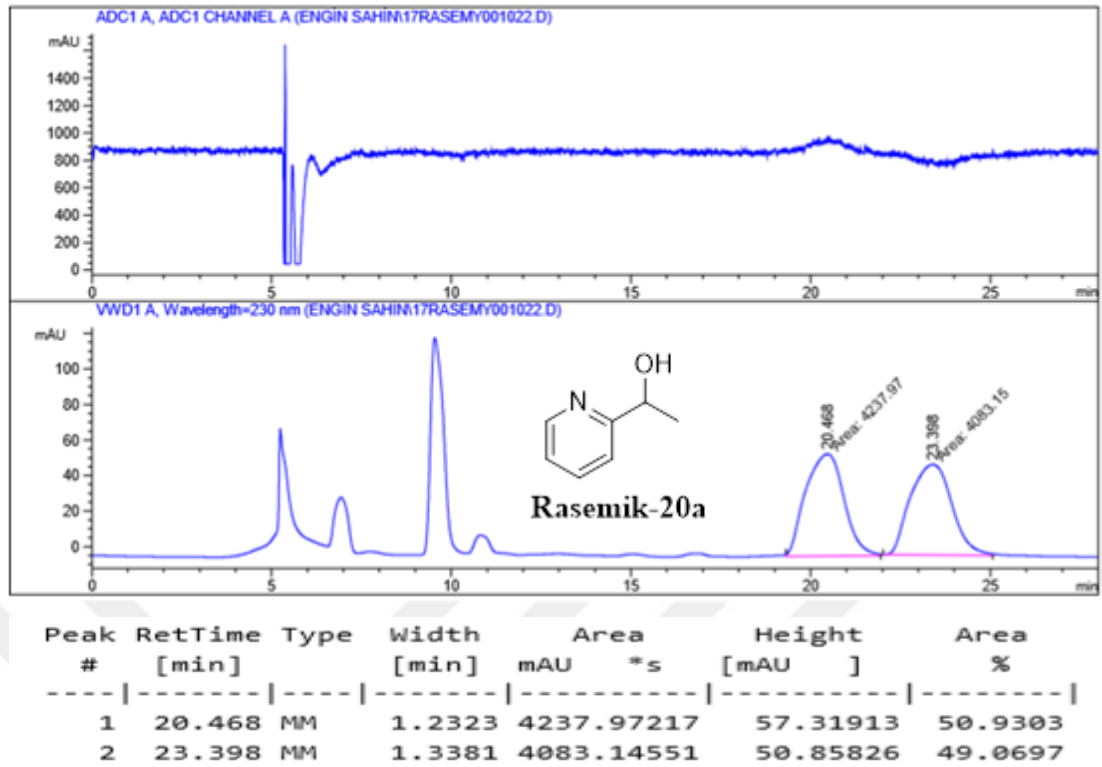
Şekil 36. (R)-4-fenil-2-(butan)etanol (**18a**) HPLC spektrumu.



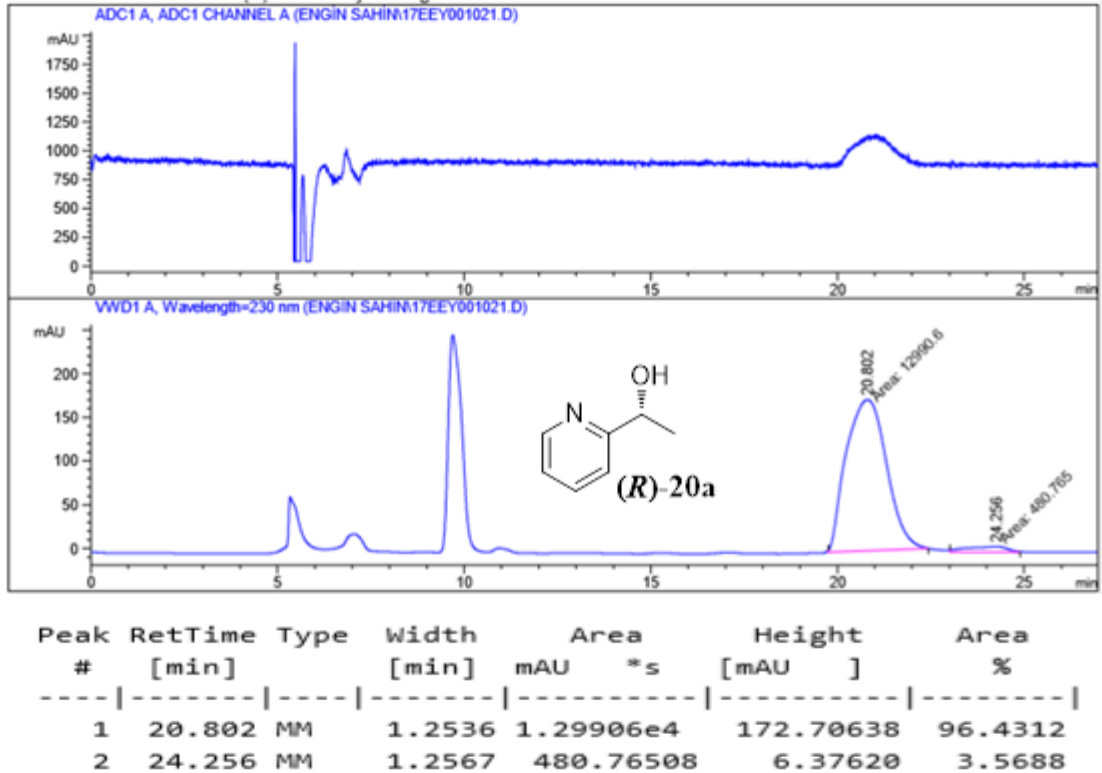
Şekil 37. (R)-1-(naftalin-2-il)etanol rasemik (**19a**) HPLC spektrumu.



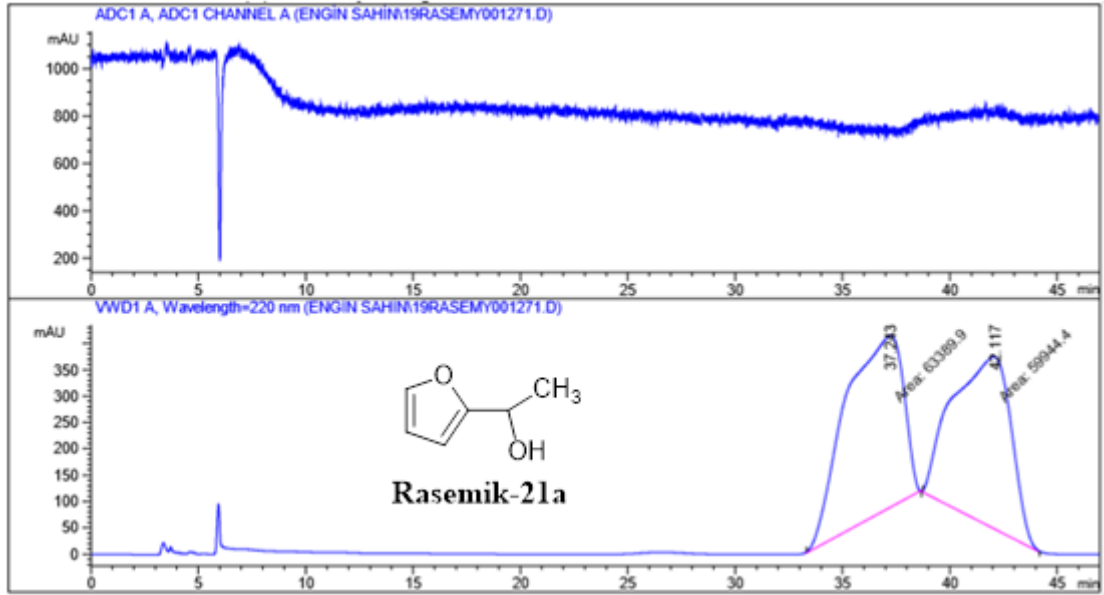
Şekil 38. (R)-1-(naftalin-2-il)etanol (**19a**) HPLC spektrumu.



Şekil 39. (R)-1-(piridin-2-il)etanol rasemik (**20a**) HPLC spektrumu.

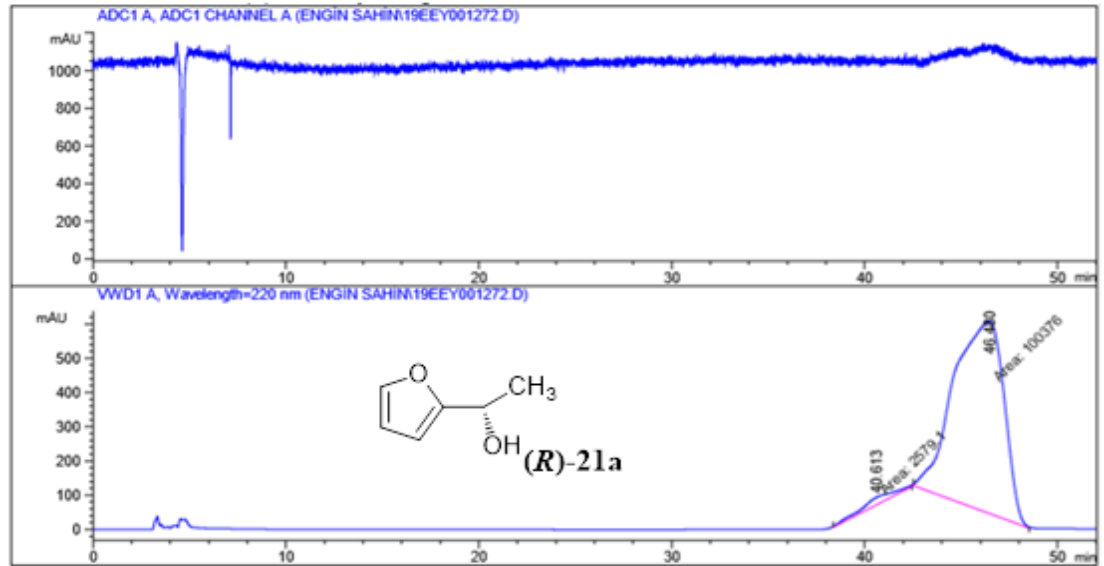


Şekil 40. (R)-1-(piridin-2-il)etanol (**20a**) HPLC spektrumu.



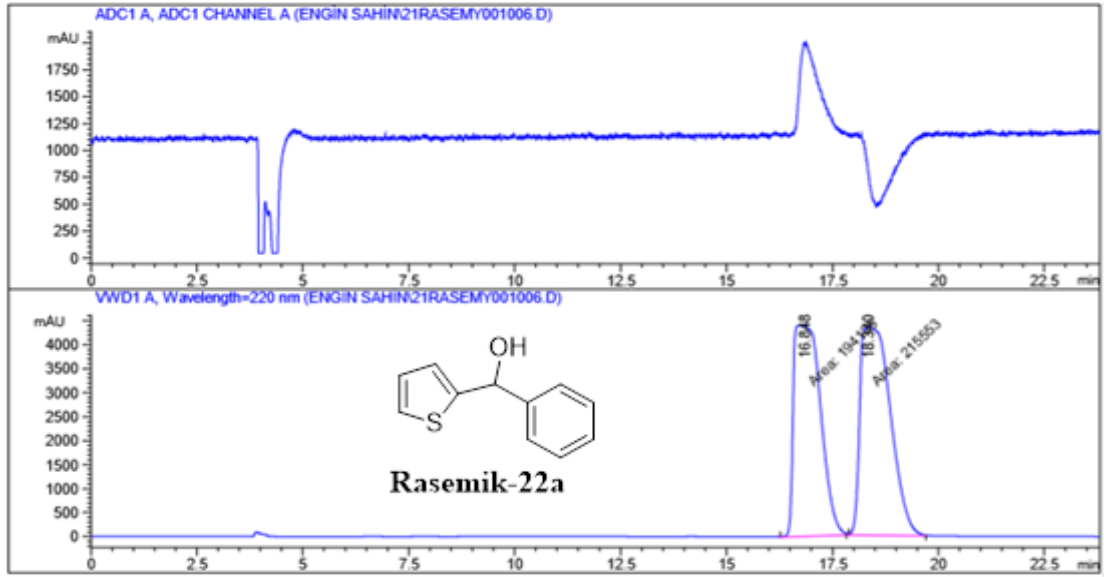
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	37.243	MM	3.2464	6.33899e4	325.43320	51.3968
2	42.117	MM	3.0567	5.99444e4	326.84778	48.6032

Şekil 41. (R)-1-(furan-2-il)etanol rasemik (**21a**) HPLC spektrumu.



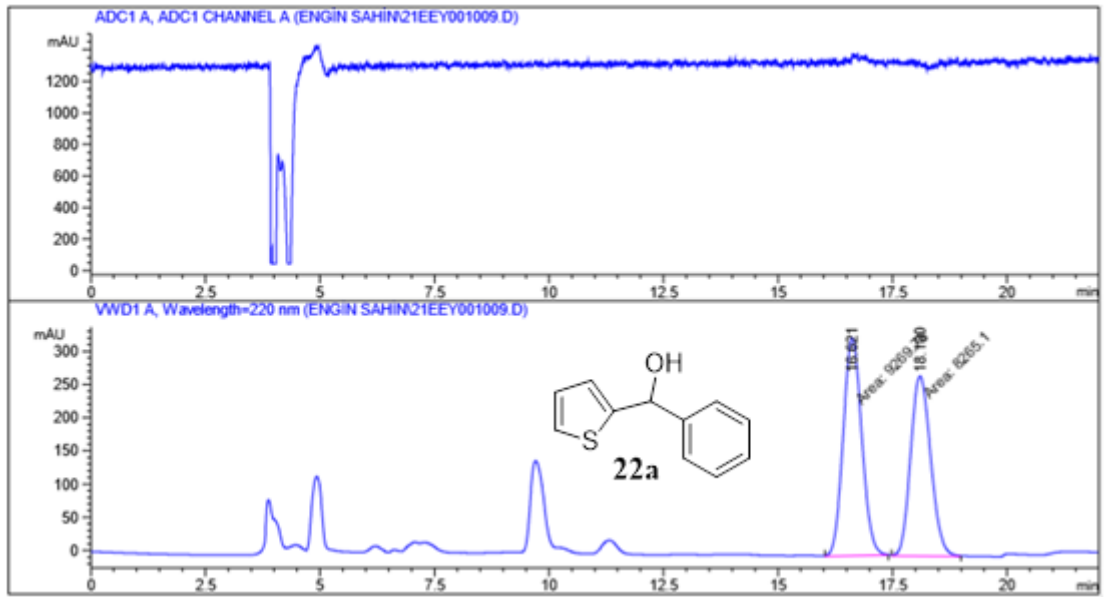
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	40.613	MM	2.0064	2579.10229	21.42434	2.5051
2	46.480	MM	2.9824	1.00376e5	560.93066	97.4949

Şekil 42. (R)-1-(furan-2-il)etanol (**21a**) HPLC spektrumu.



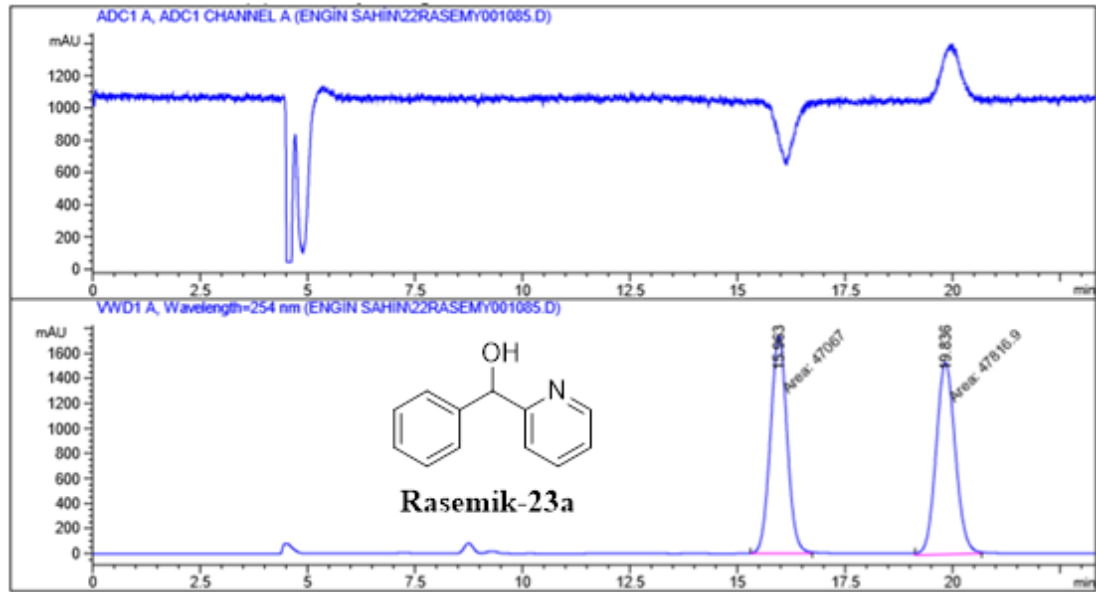
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	16.848	MM	0.7333	1.94125e5	4412.13574	47.3848
2	18.340	MM	0.8283	2.15553e5	4337.45752	52.6152

Şekil 43. 1-fenil-(tiyofen-2-il)metanol rasemik (22a) HPLC spektrumu.

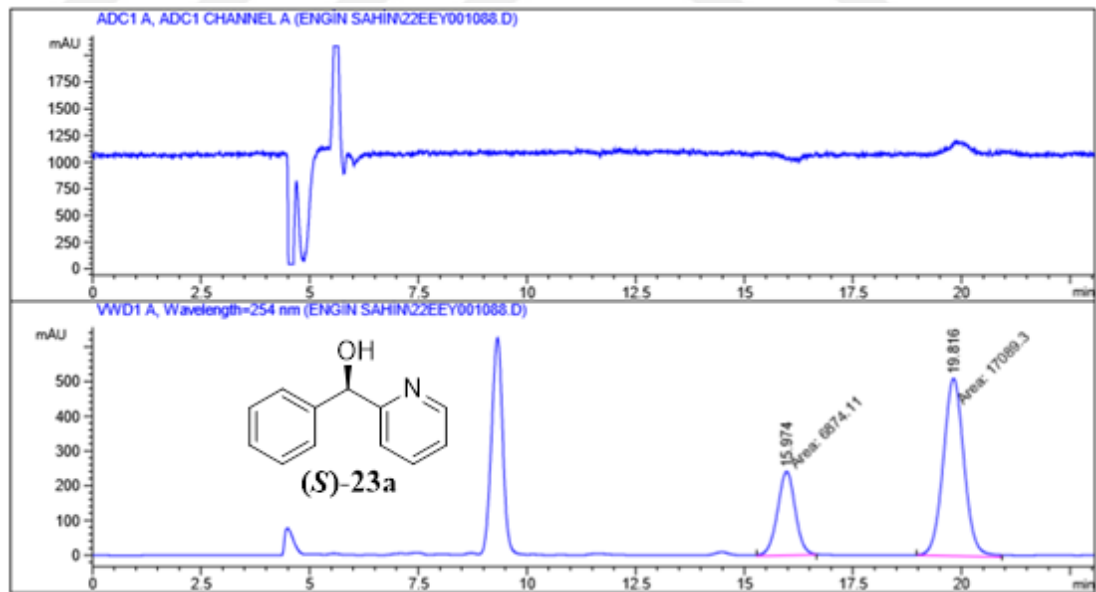


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	16.621	MM	0.4702	9269.75684	328.55505	52.8647
2	18.100	MM	0.5078	8265.10449	271.25665	47.1353

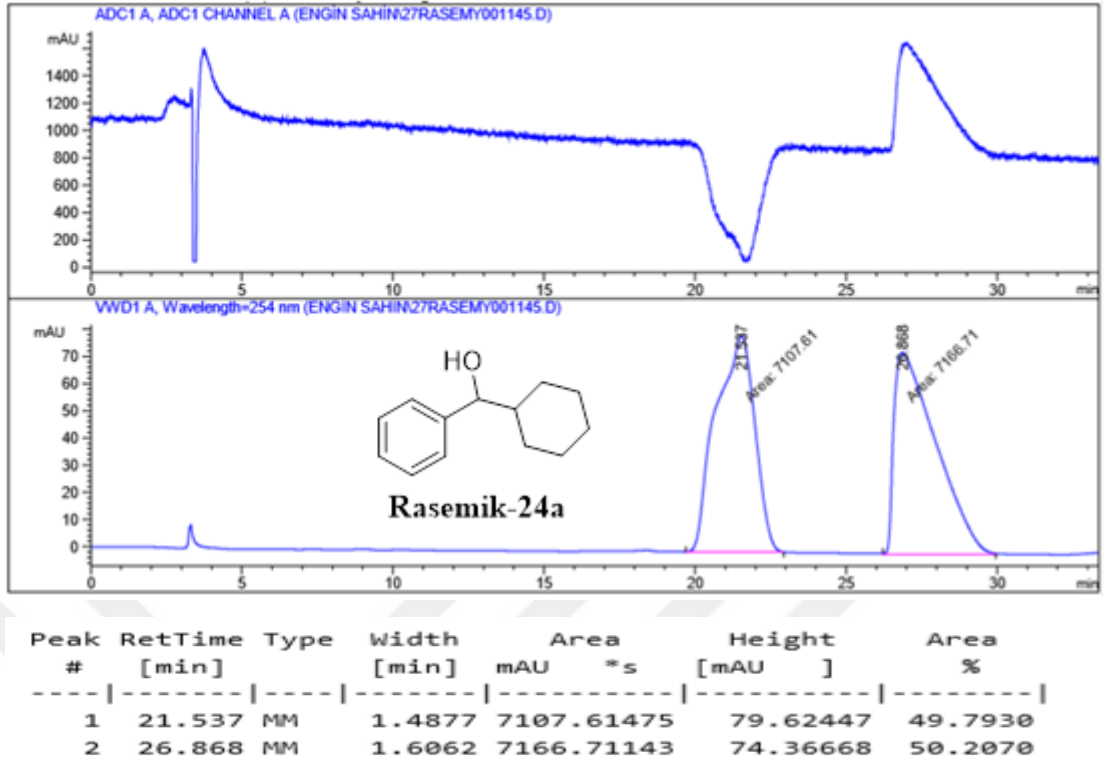
Şekil 44. 1-fenil-(tiyofen-2-il)metanol (22a) HPLC spektrumu.



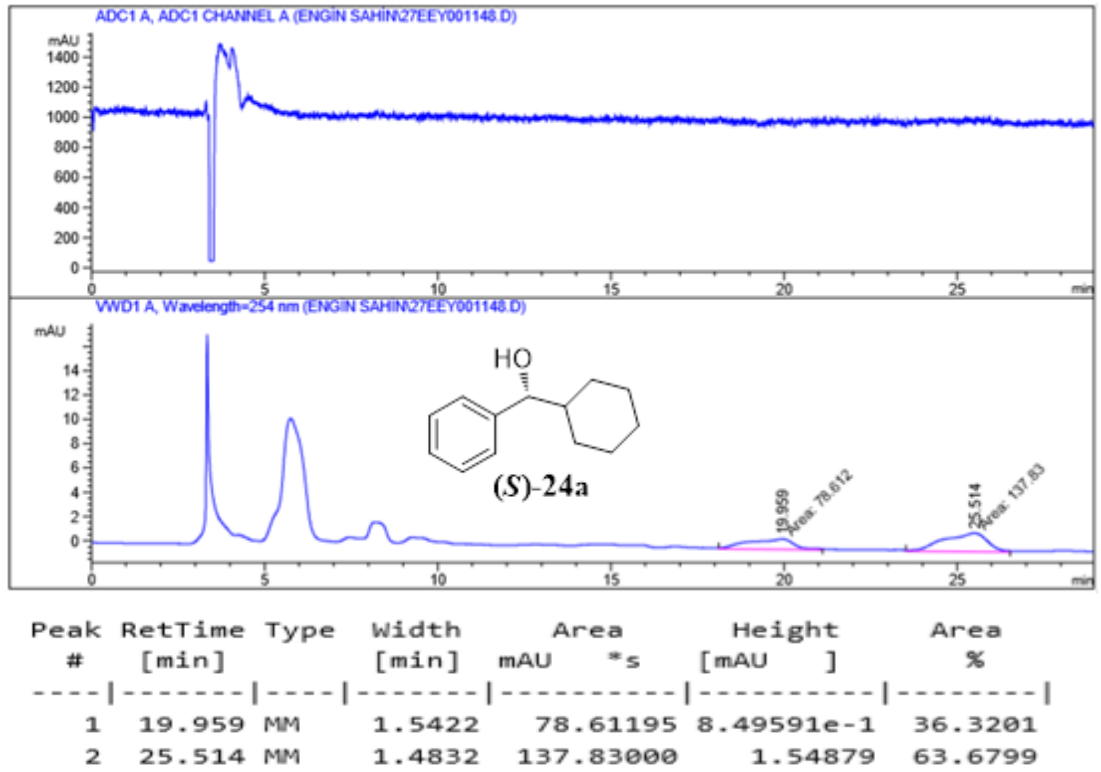
Şekil 45. (S)-1-fenil-(piridin-2-il)metanol rasemik (**23a**) HPLC spektrumu.



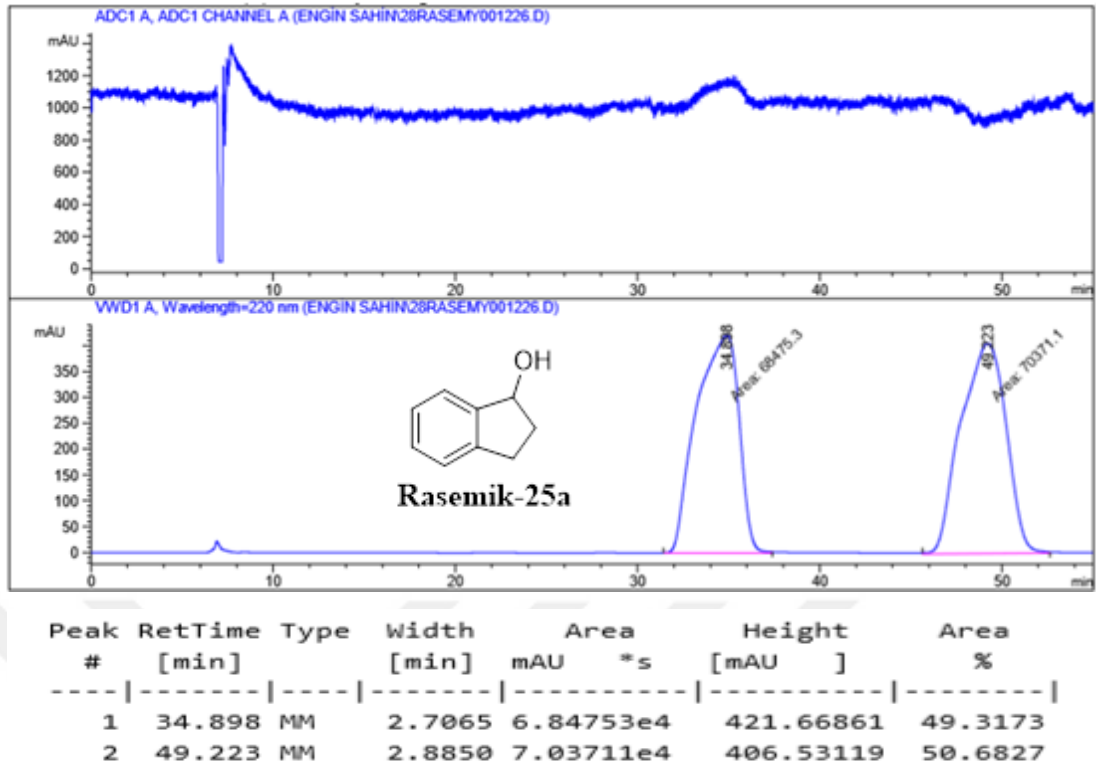
Şekil 46. (S)-1-fenil-(piridin-2-il)metanol (**23a**) HPLC spektrumu.



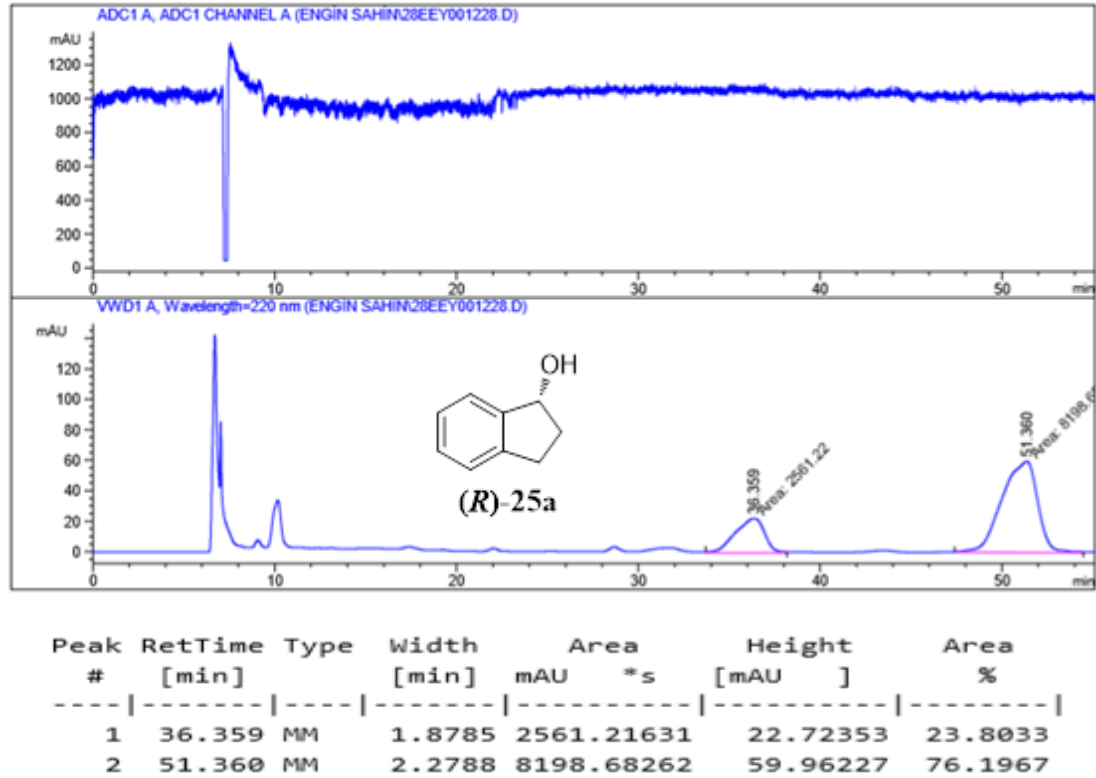
Şekil 47. (R)-sikloheksil-(fenil)metanol rasemik (**24a**) HPLC spektrumu.



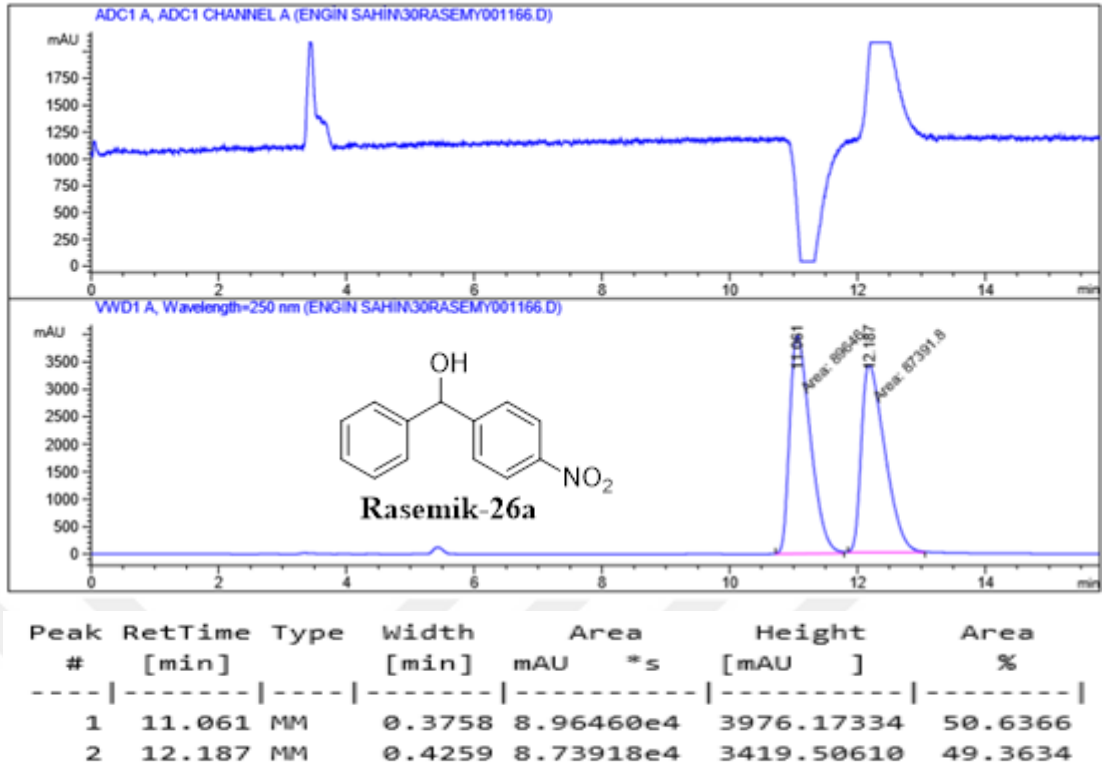
Şekil 48. (R)-sikloheksil-(fenil)metanol (**24a**) HPLC spektrumu.



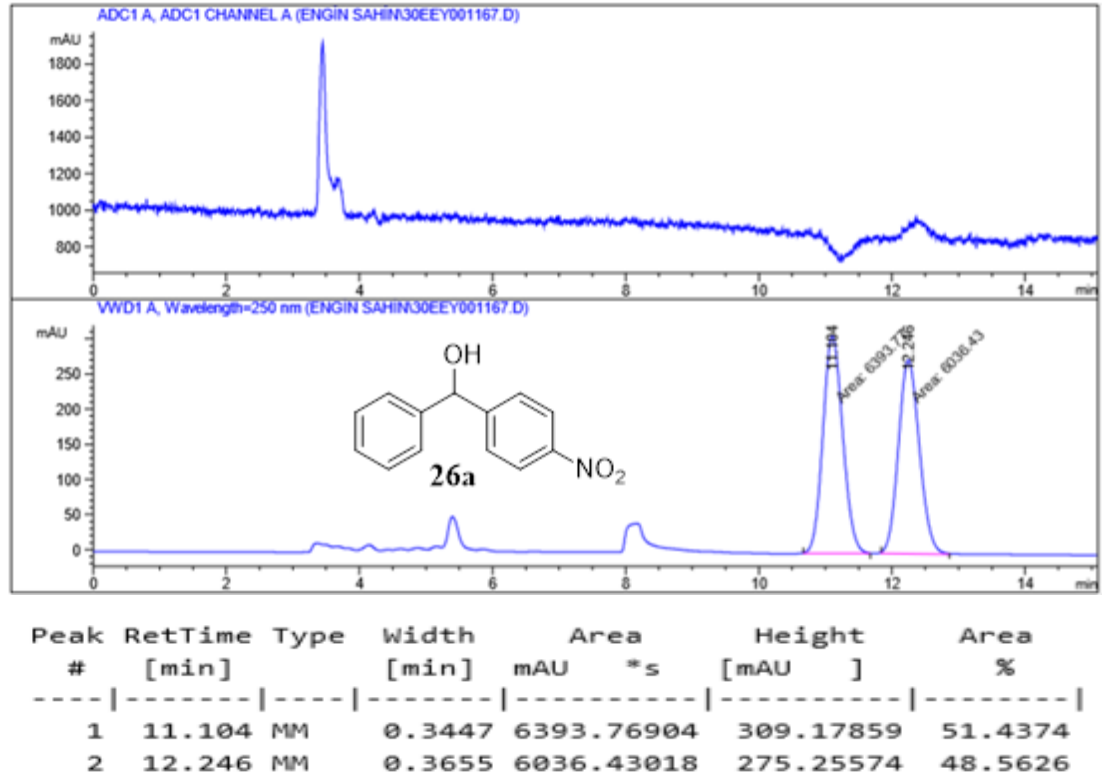
Şekil 49. (R)-2,3-dihidro-1-indenol rasemik (**25a**) HPLC spektrumu.



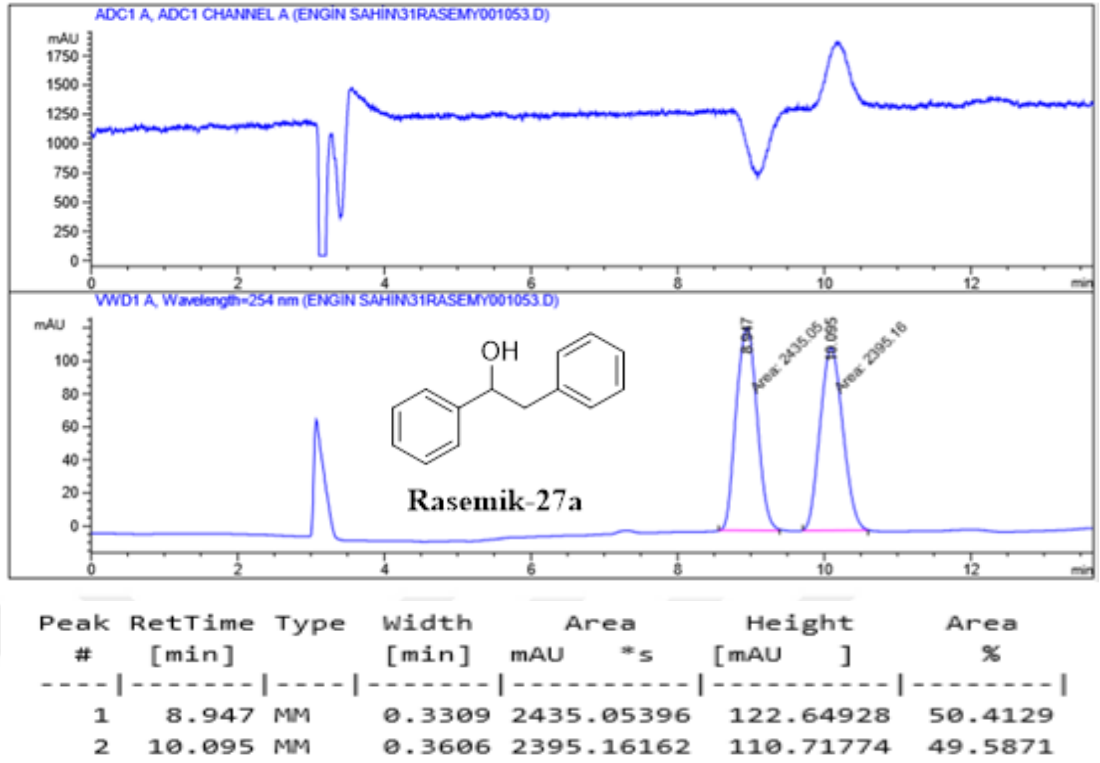
Şekil 50. (R)-2,3-dihidro-1-indenol (**25a**) HPLC spektrumu.



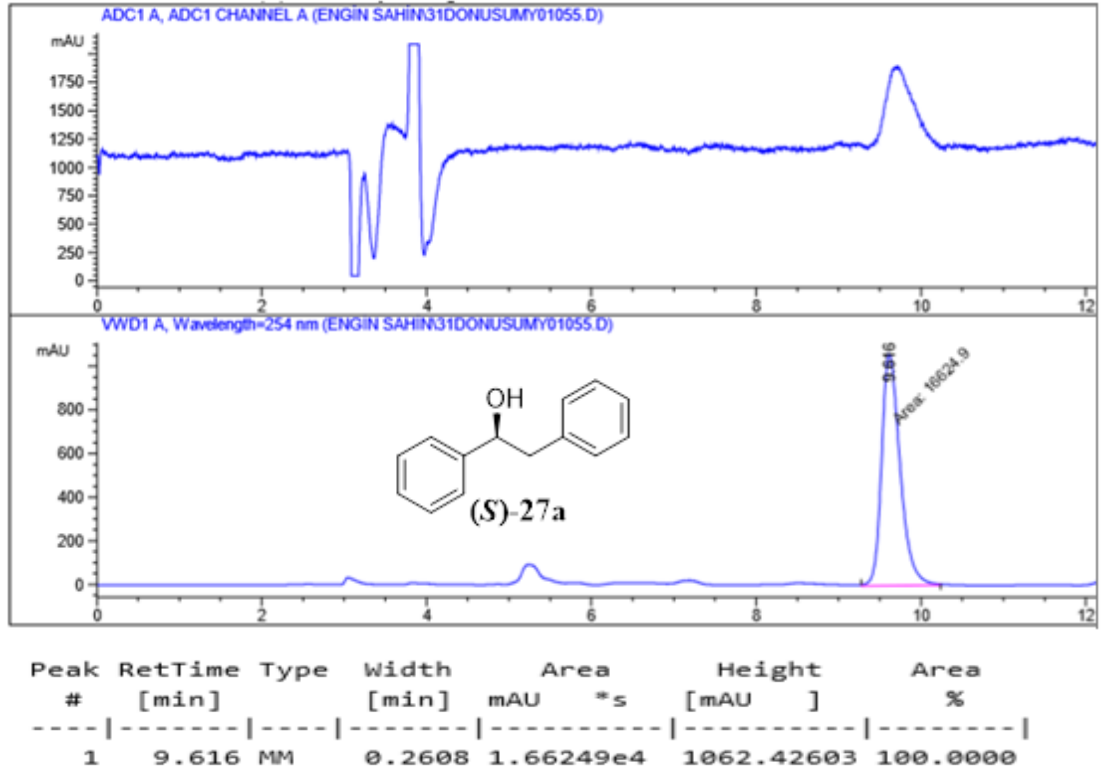
Şekil 51. (4-nitro fenil)metanol rasemik (**26a**) HPLC spektrumu.



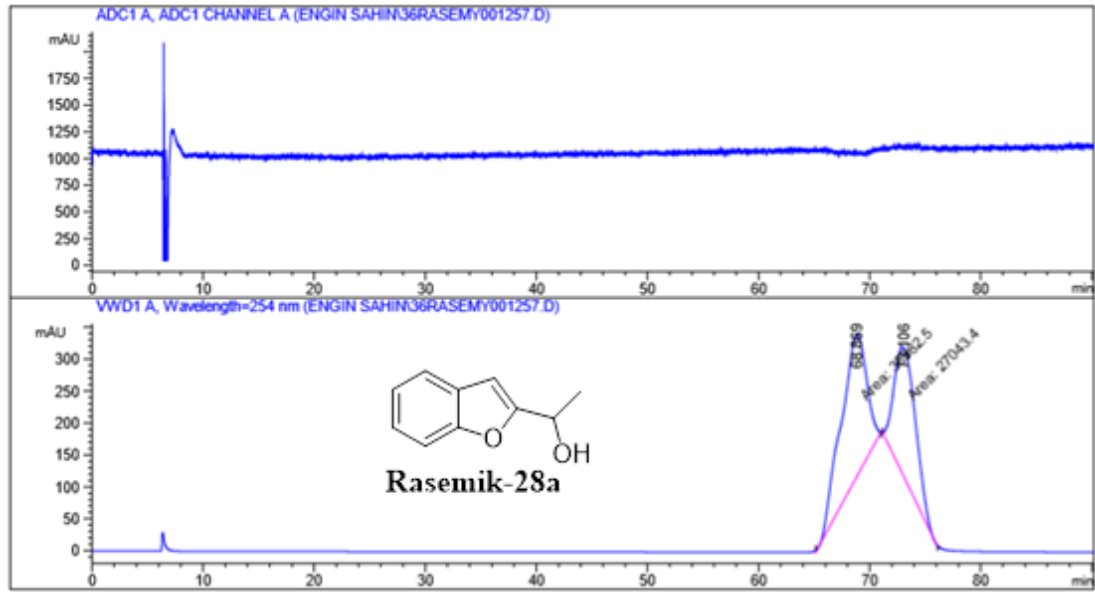
Şekil 52. (4-nitro fenil)metanol (**26a**) HPLC spektrumu.



Şekil 53. (S)--(1,2-difenil)etanol rasemik (27a) HPLC spektrumu.

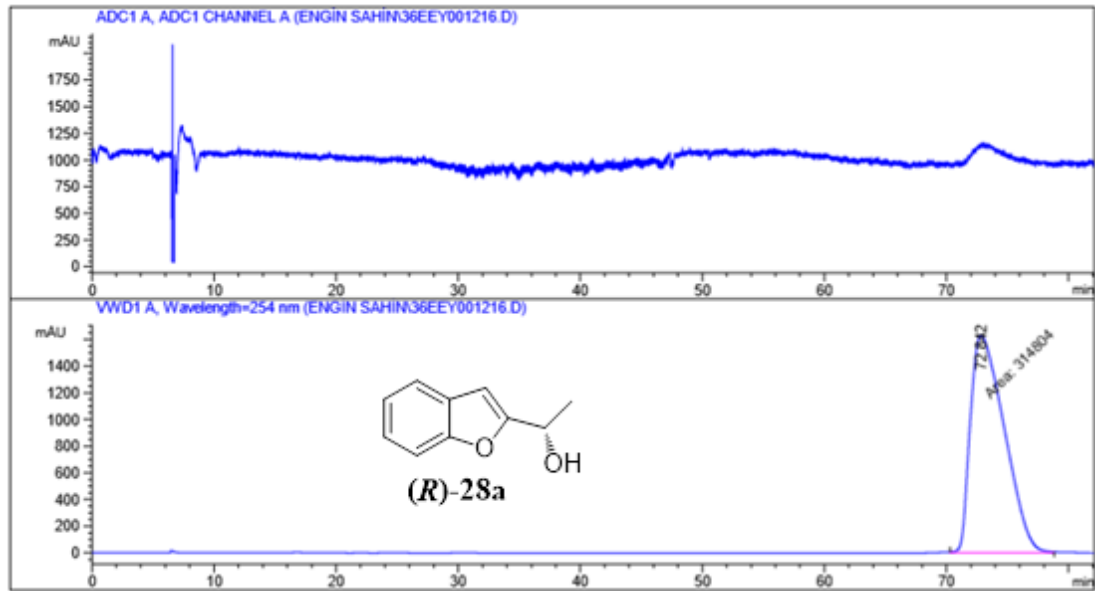


Şekil 54. (S)--(1,2-difenil)etanol (27a) HPLC spektrumu.



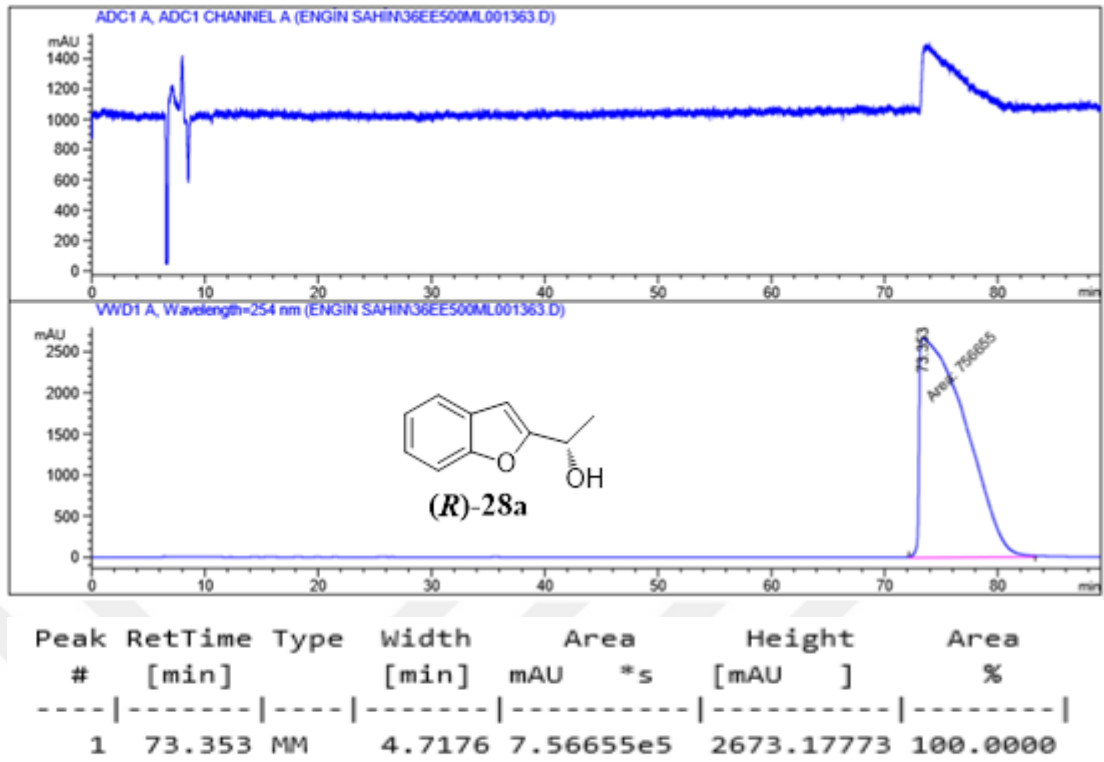
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	68.869	MM	2.7025	3.59825e4	221.90479	57.0916
2	73.106	MM	2.2381	2.70434e4	201.38760	42.9084

Şekil 55. (R)-1-(benzofuran-2-il)etanol rasemik (**28a**) HPLC spektrumu.

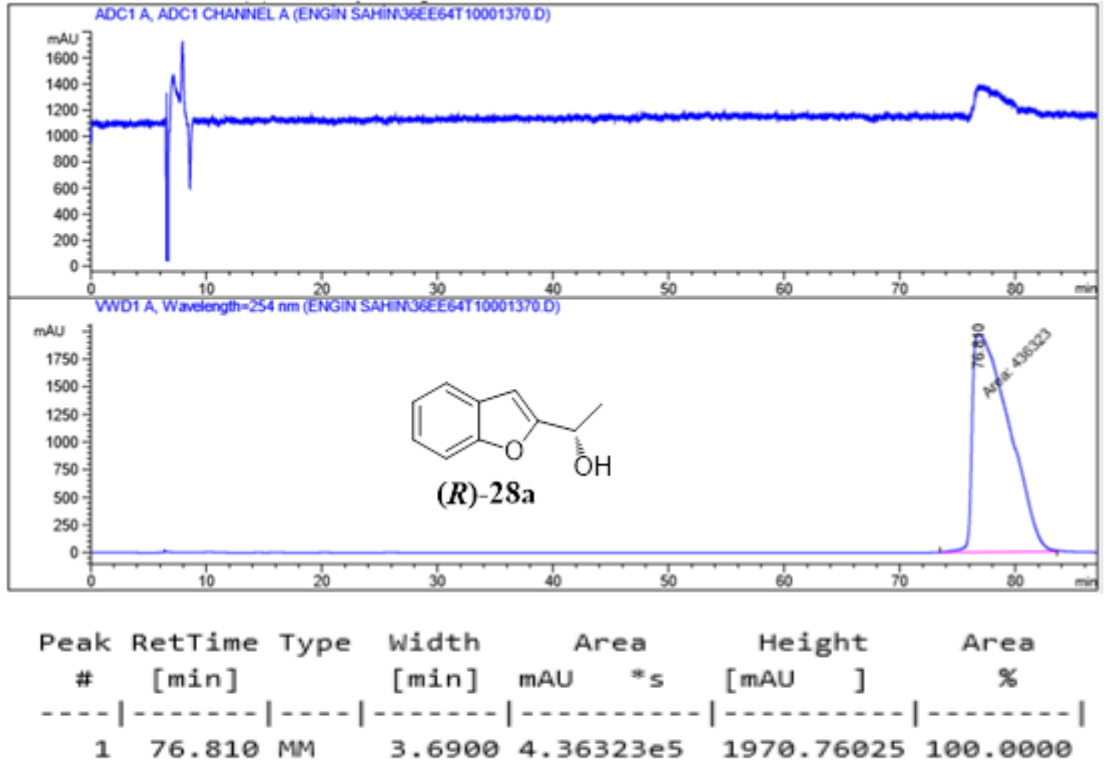


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	72.842	MM	3.2219	3.14804e5	1628.46704	100.0000

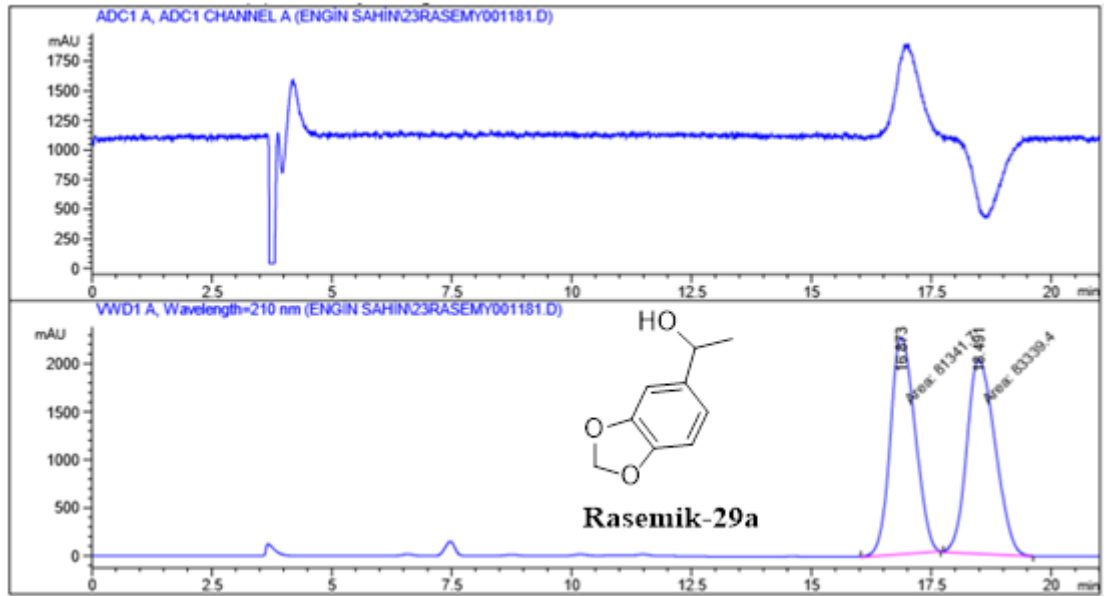
Şekil 56. (R)-1-(benzofuran-2-il)etanol (**28a**) 1 mmol HPLC spektrumu.



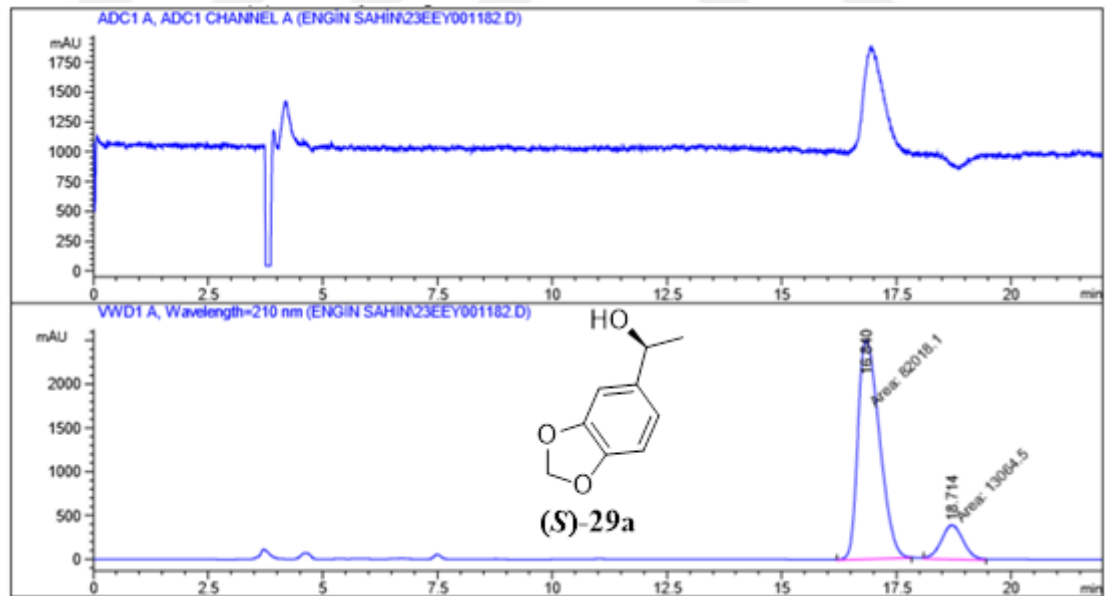
Şekil 57. (R)-1-(benzofuran-2-il)etanol (**28a**) 5 mmol HPLC spektrumu.



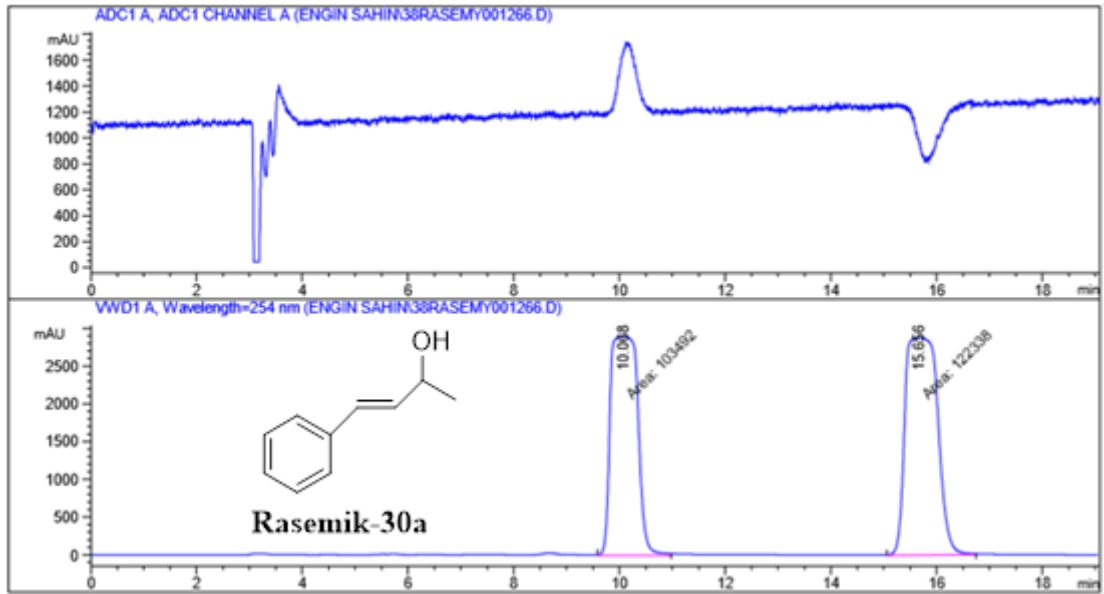
Şekil 58. (R)-1-(benzofuran-2-il)etanol (**28a**) 10 mmol HPLC spektrumu.



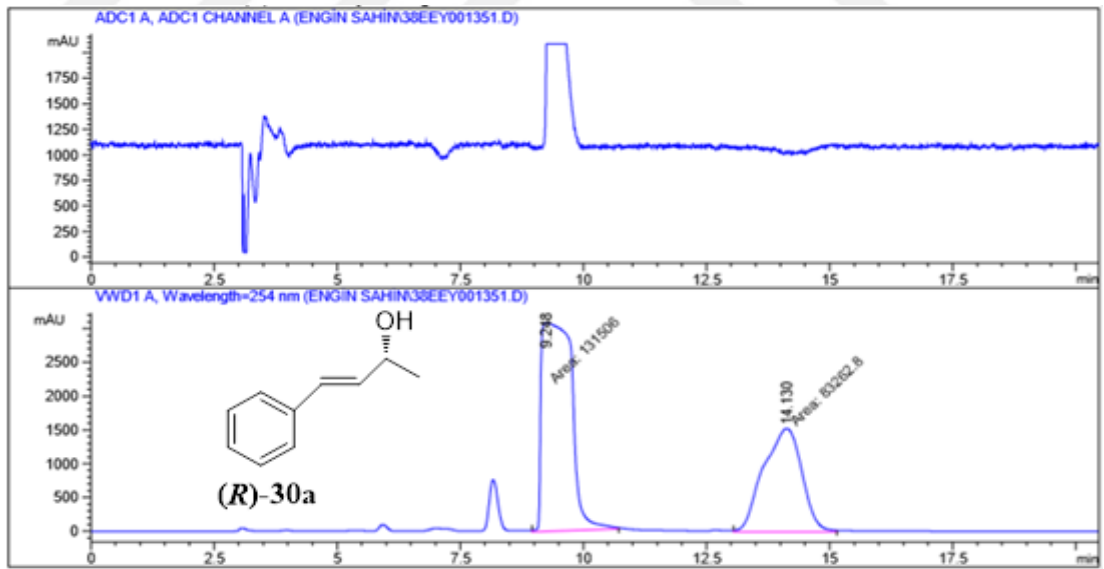
Şekil 59. (S)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)etanol rasemik (**29a**) HPLC spektrumu.



Şekil 60. (S)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**29a**) HPLC spektrumu.

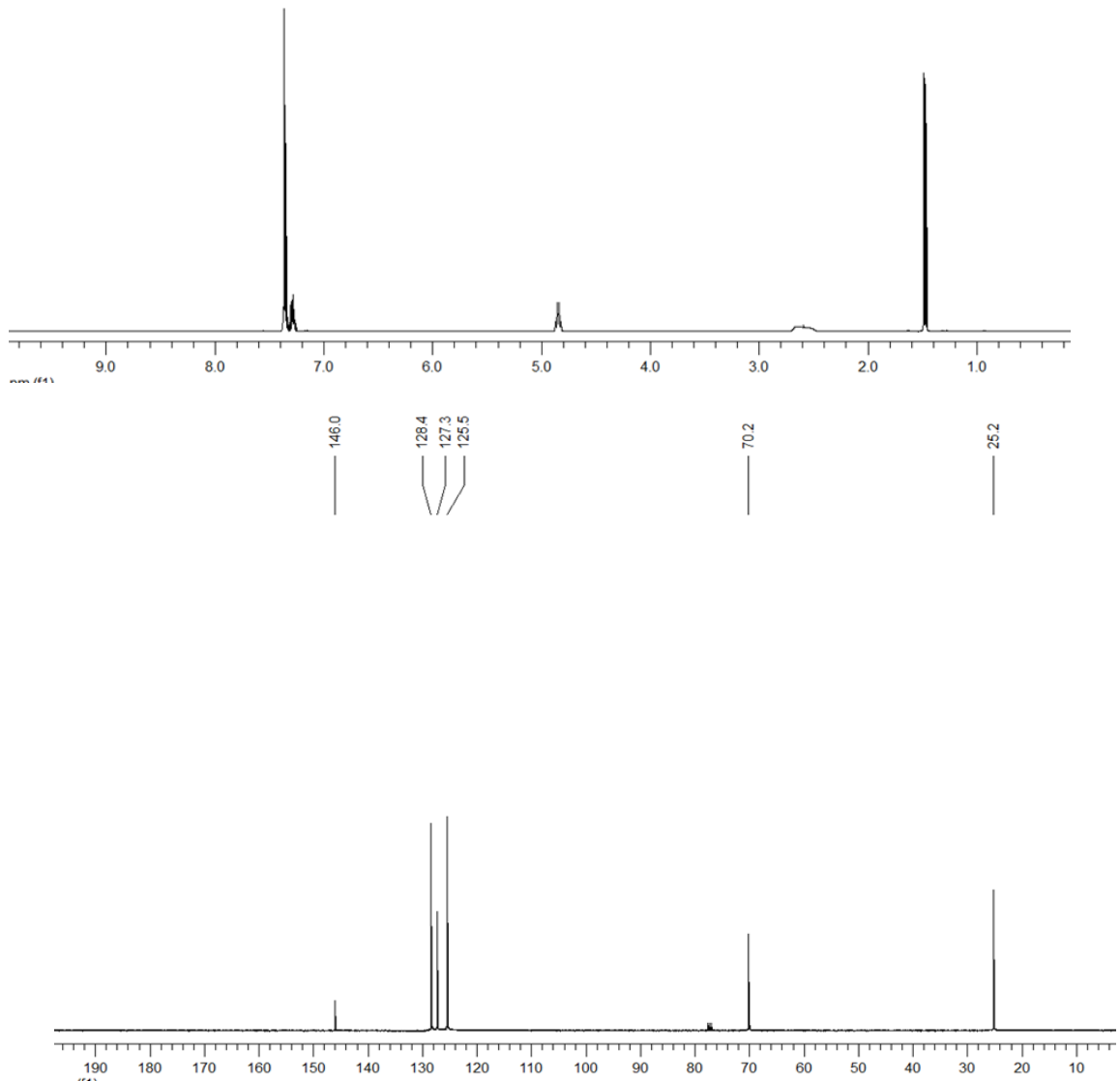
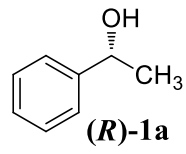


Şekil 61. (R)-4-fenil- 3-buten-2-ol rasemik (30a) HPLC spektrumu.

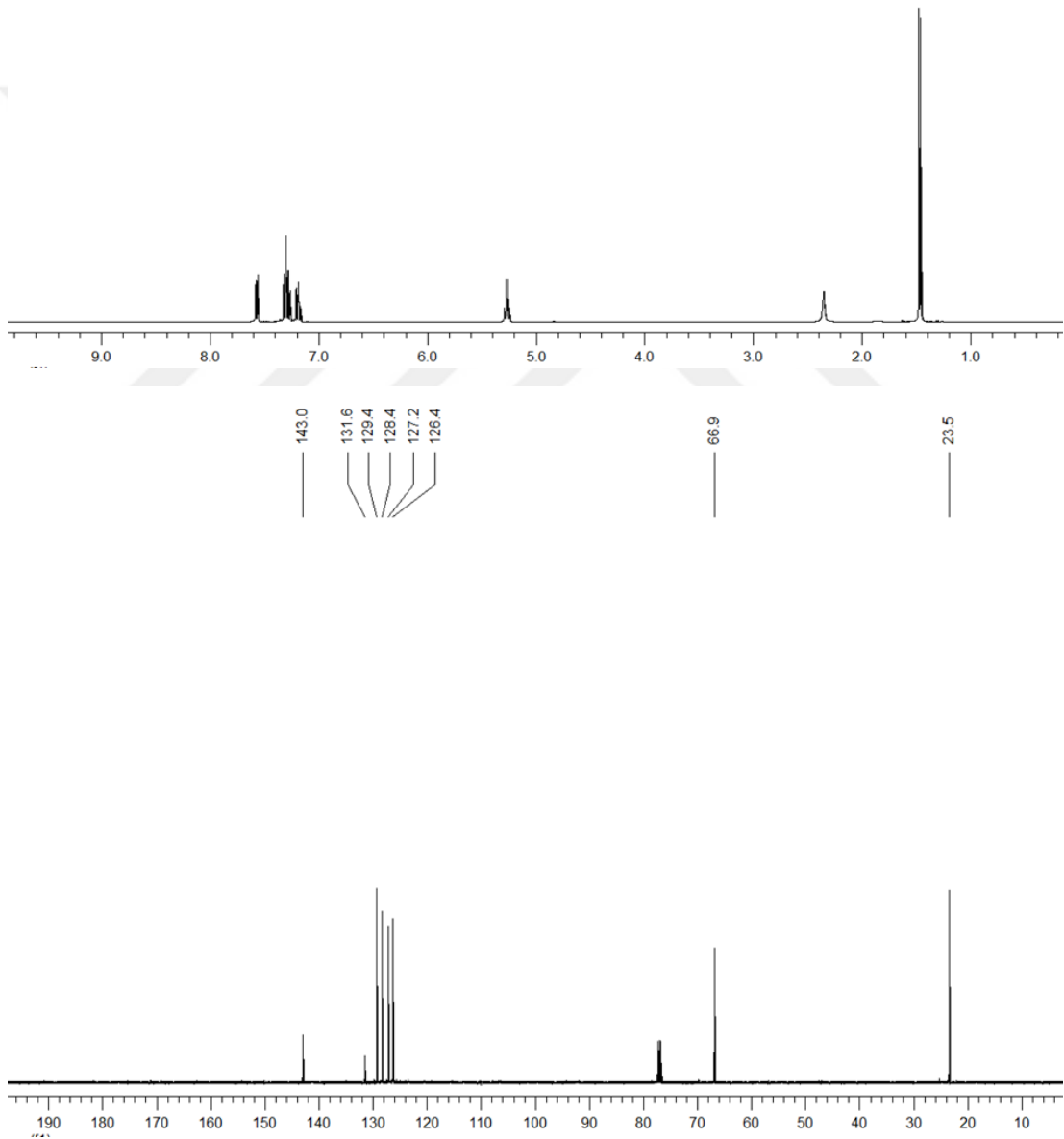
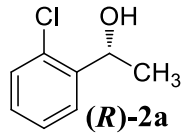


Şekil 62. (R)-4-fenil- 3-buten-2-ol (30a) HPLC spektrumu.

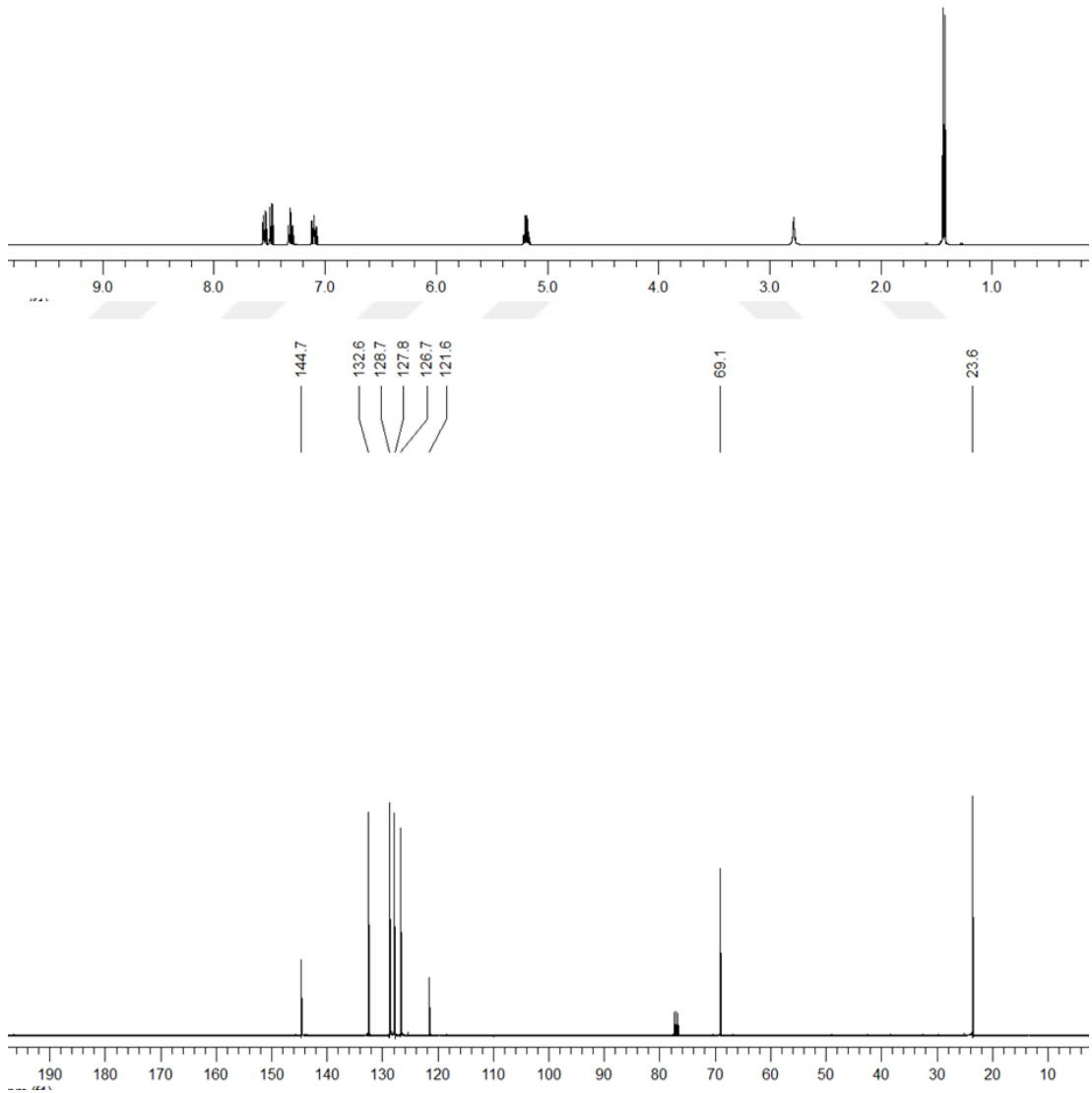
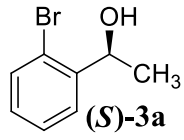
Ek-2. NMR Spektrumları



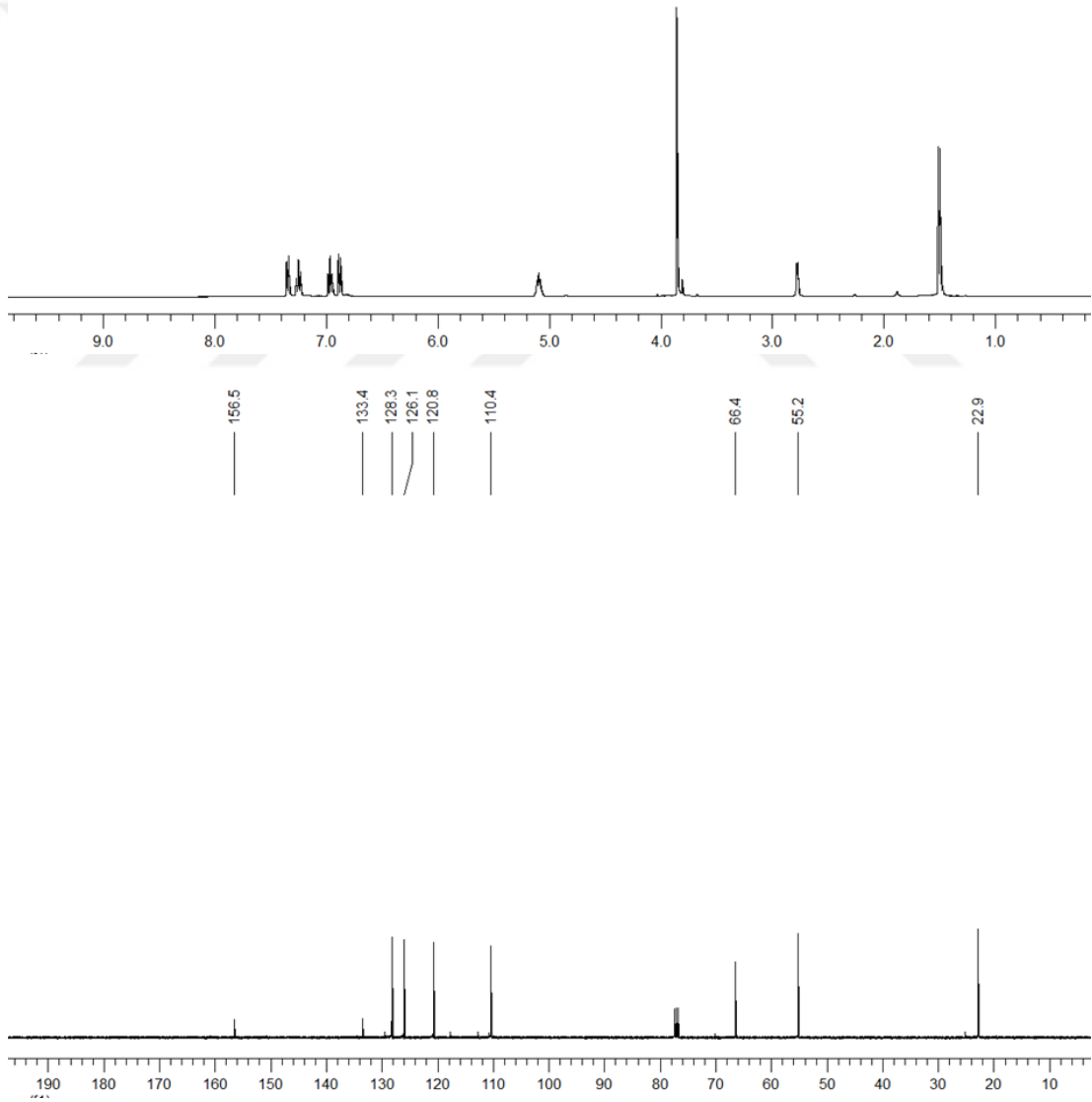
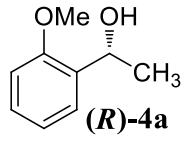
Şekil 1. (R)-1-feniletanol (**1a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları.



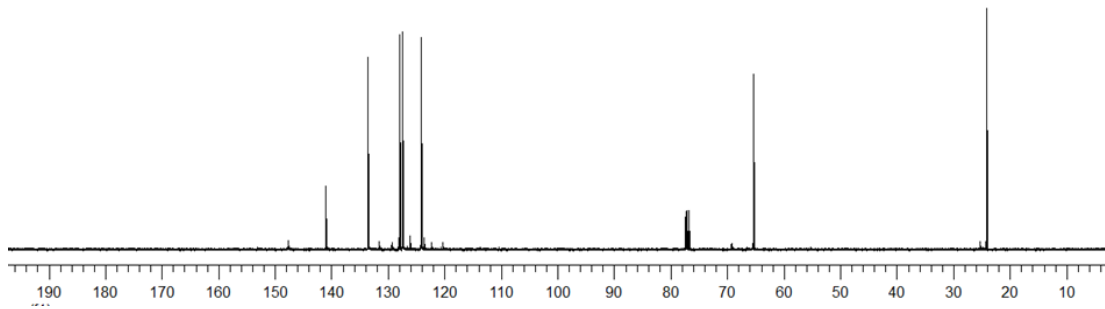
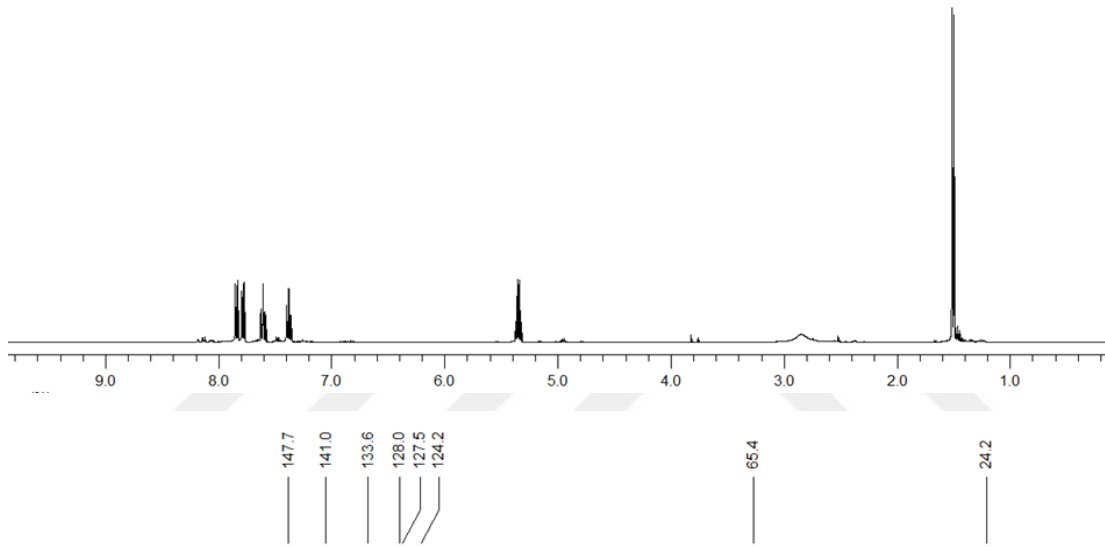
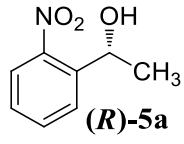
Şekil 2. (R)-1-(2-kloro fenil)etanol (2a)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları.



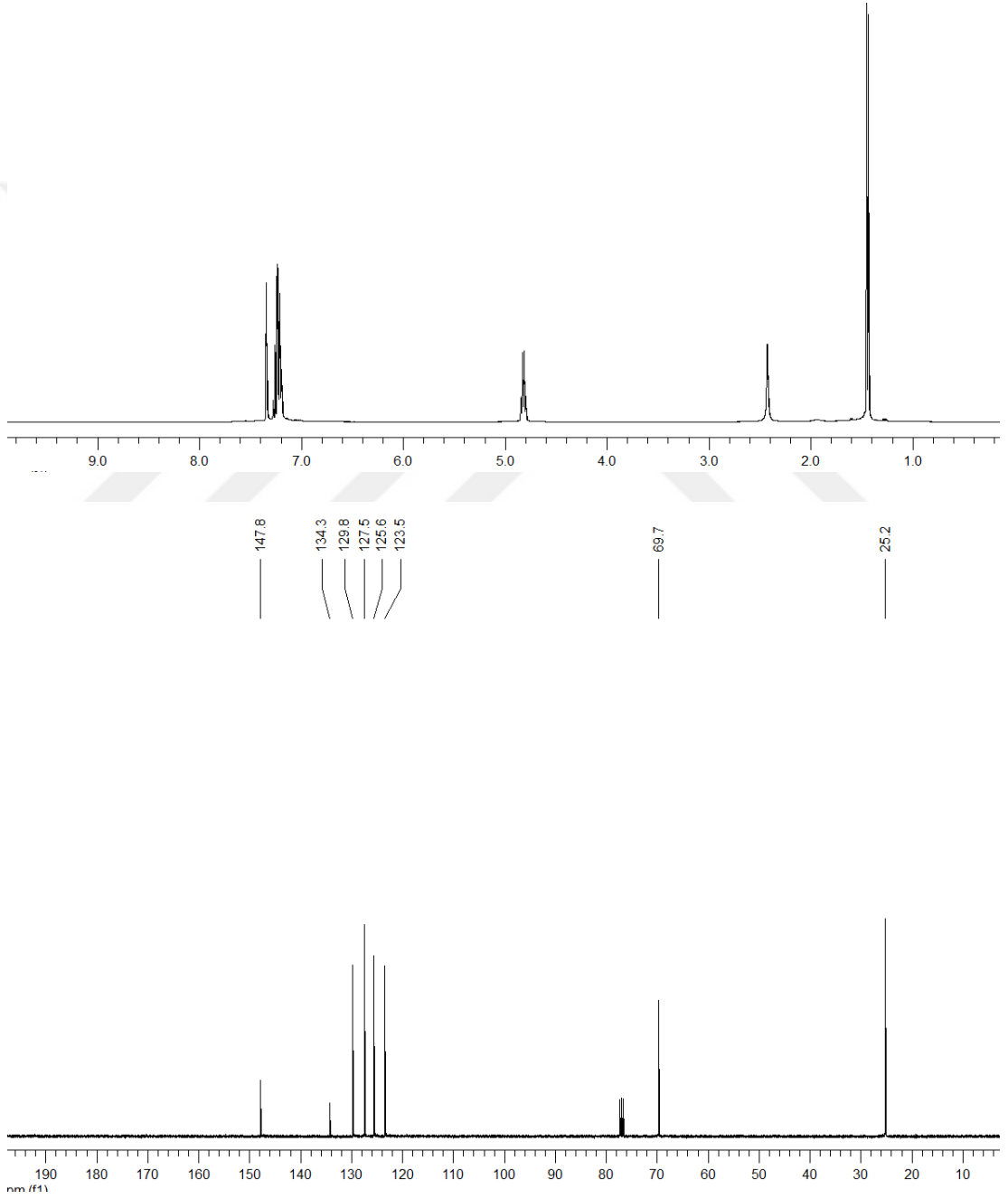
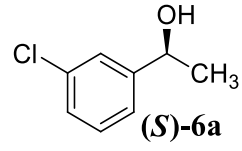
Şekil 3. (S)-1-(2-bromo fenil)etanol (**3a**)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.



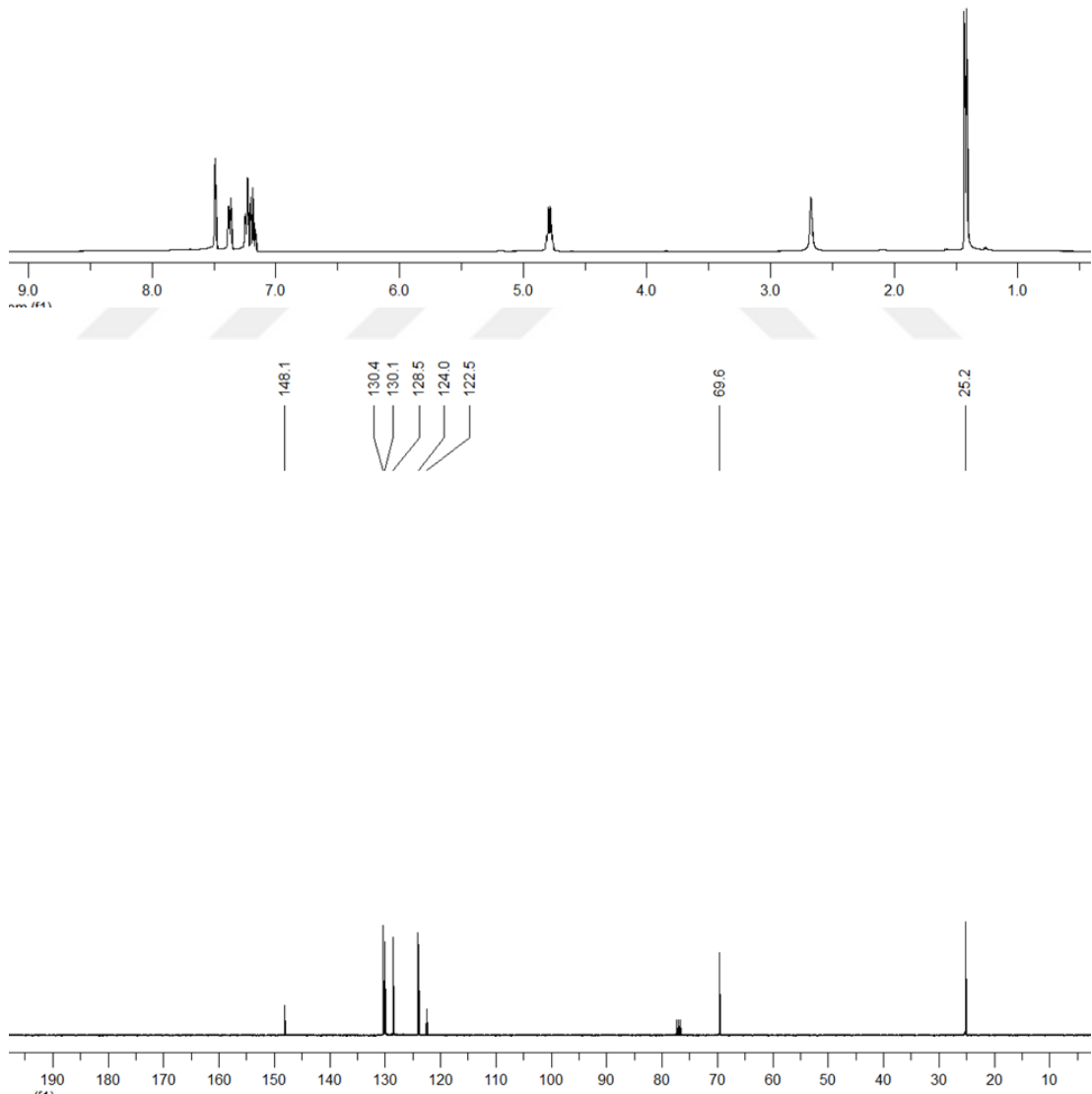
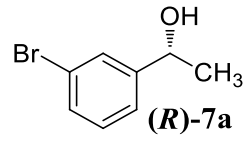
Şekil 4. (R)-1-(2-metoksi fenil)etanol (**4a**)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.



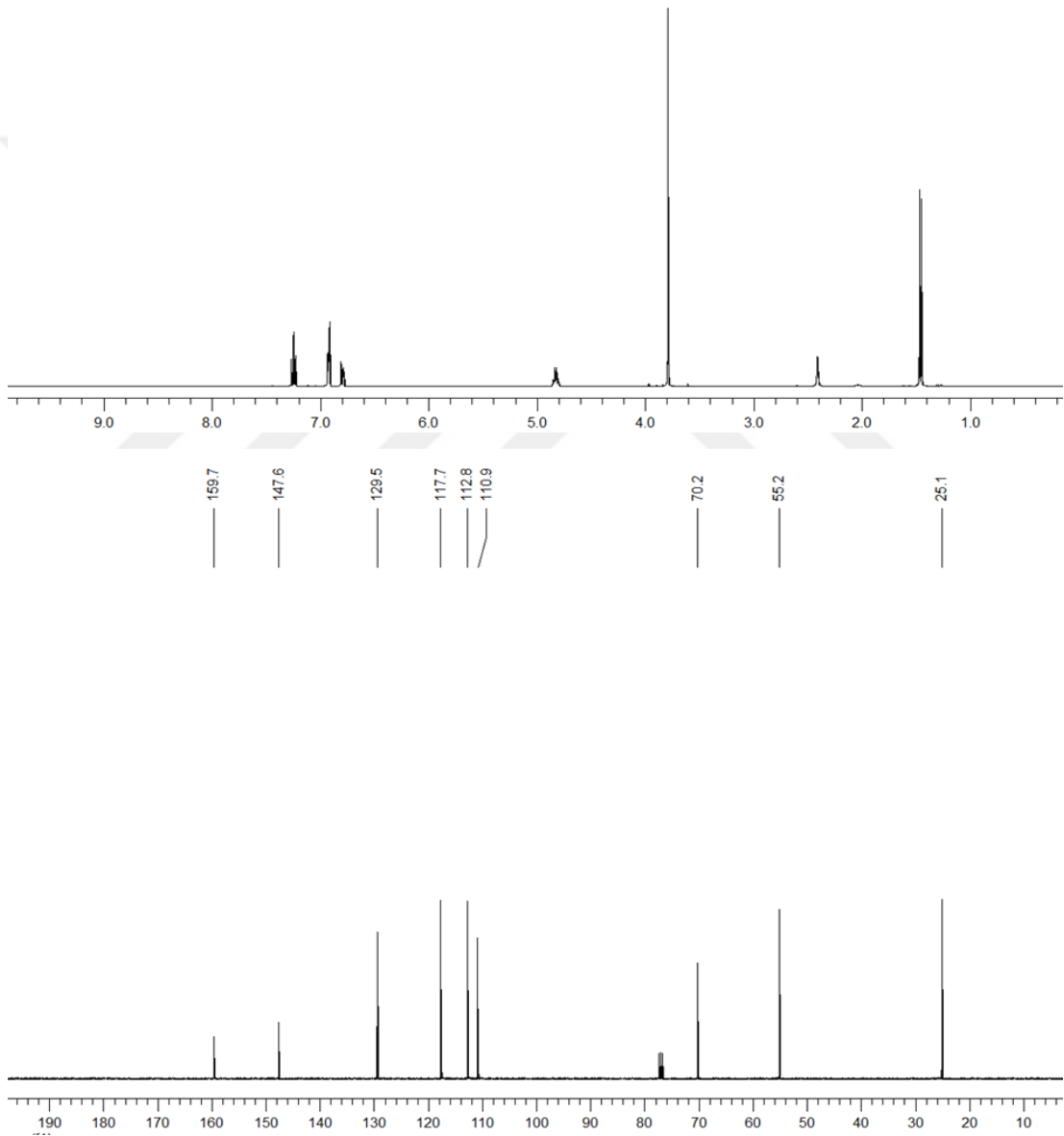
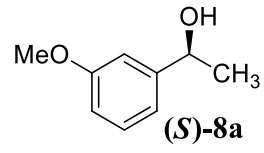
Şekil 5. (R)-1-(2-nitro fenil)etanol (5a)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.



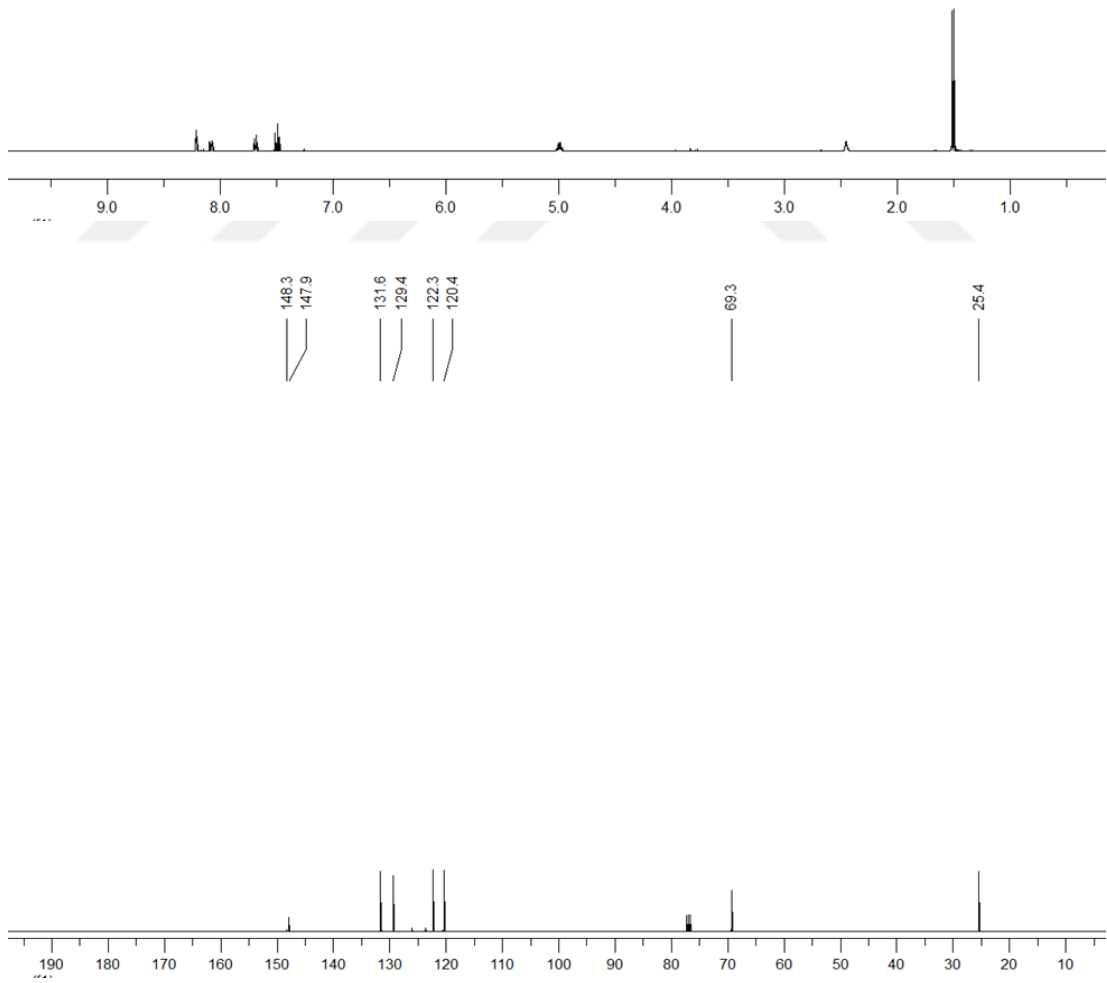
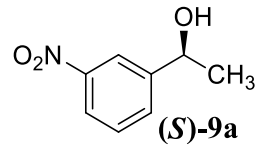
Şekil 6. (S)-1-(3-kloro fenil)etanol (6a)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları.



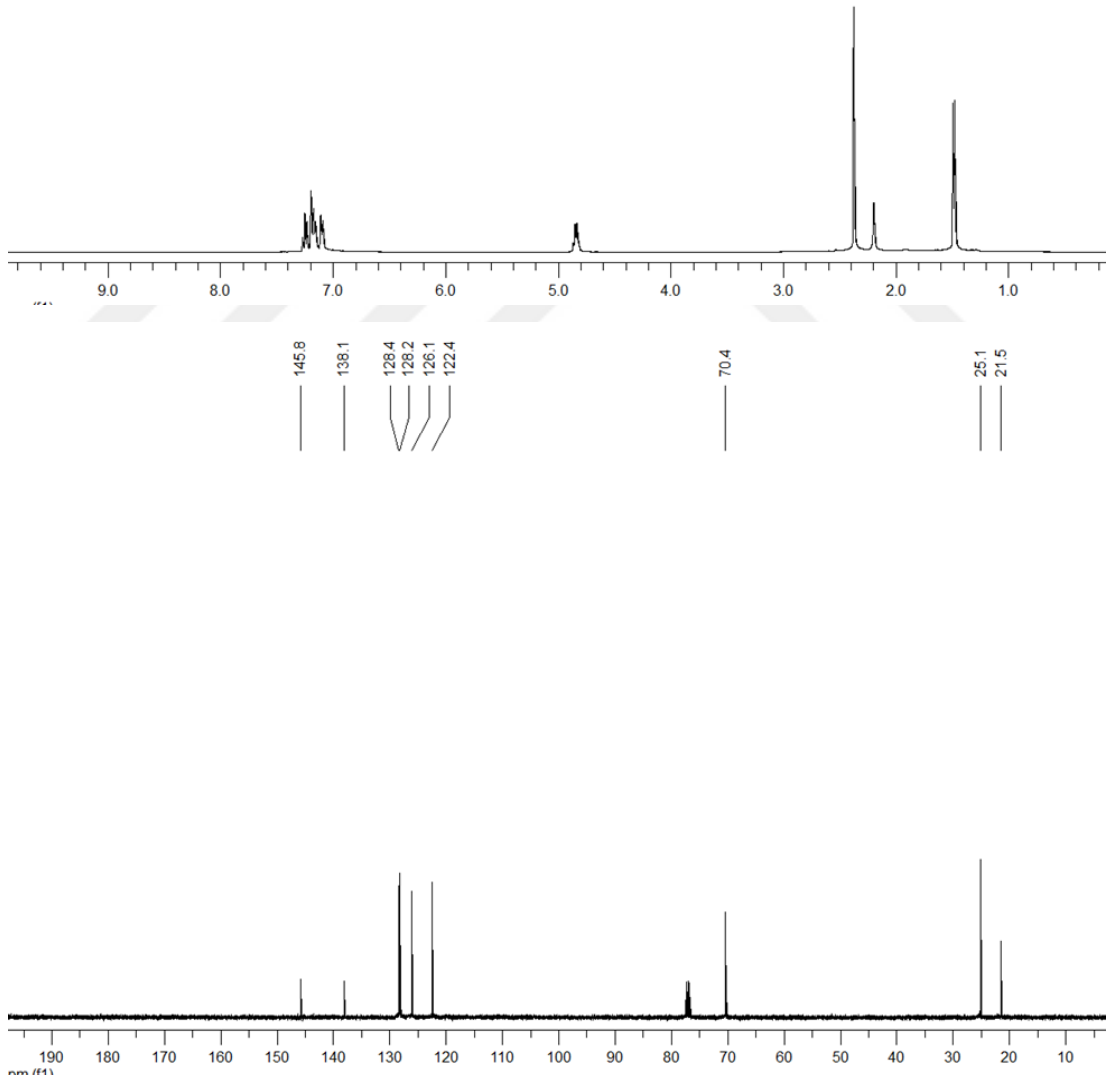
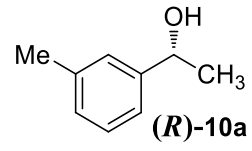
Şekil 7. (R)-1-(3-bromo fenil)etanol (7a)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



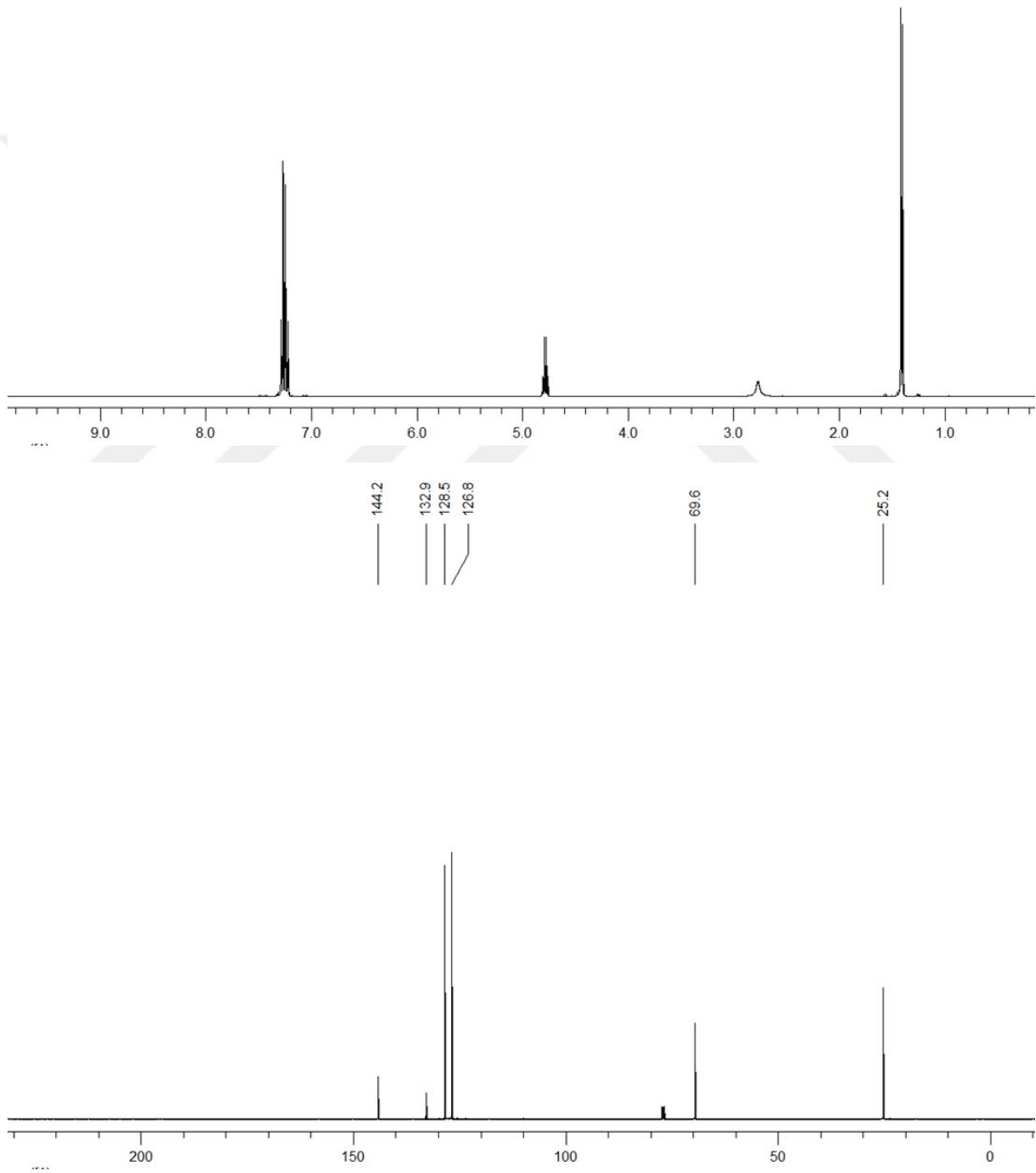
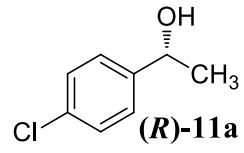
Şekil 8. (S)-1-(3-metoksi fenil)etanol (8a)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



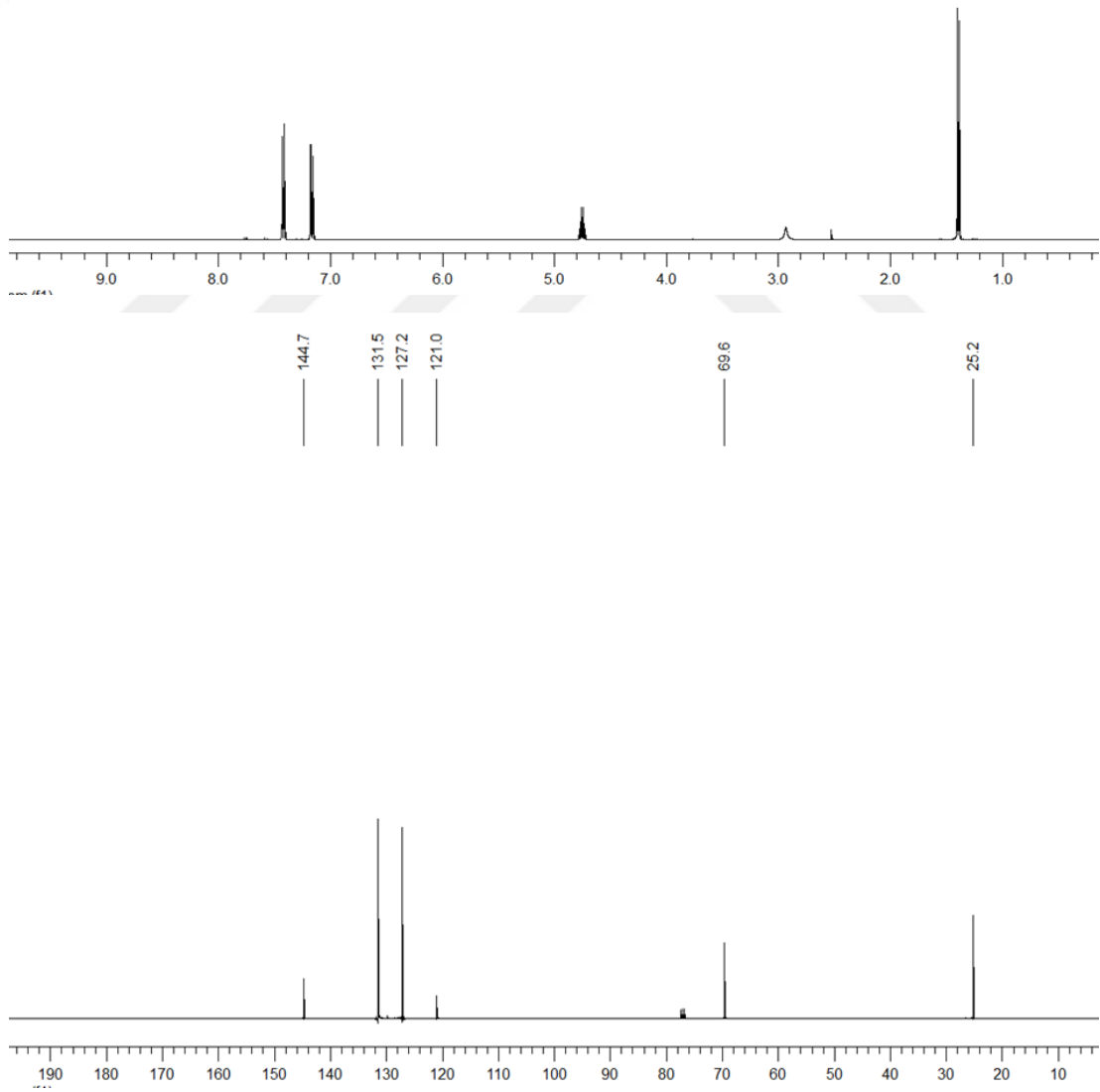
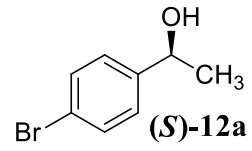
Şekil 9. (S)-1-(3-nitro fenil)etanol (**9a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



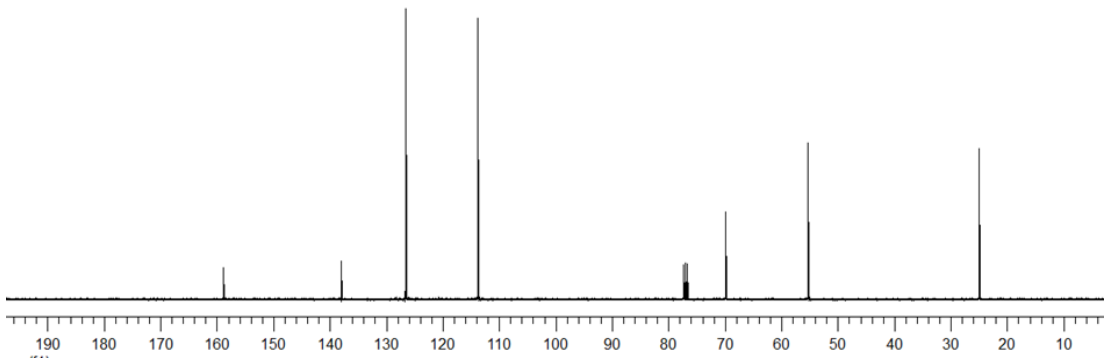
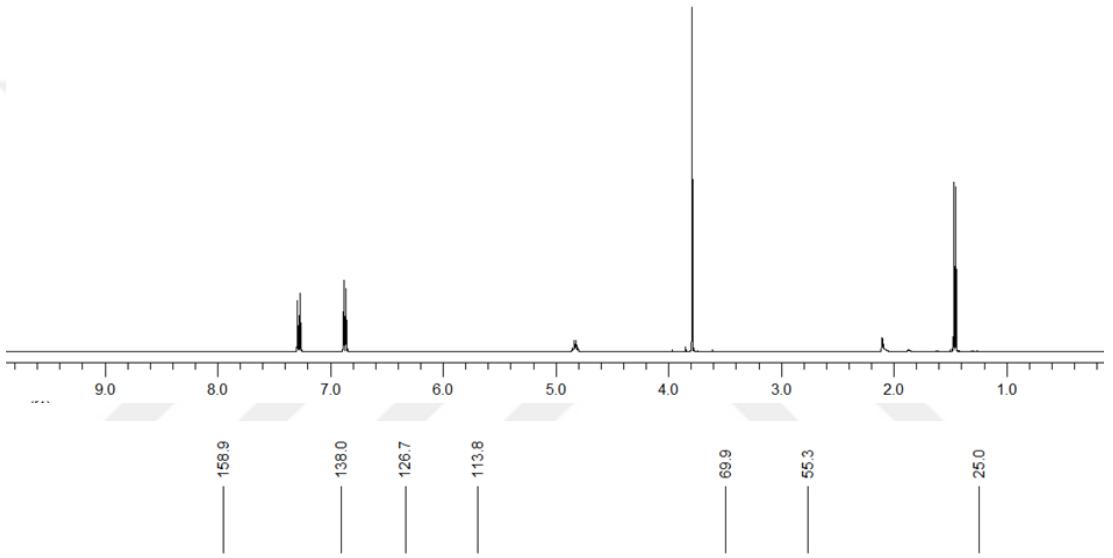
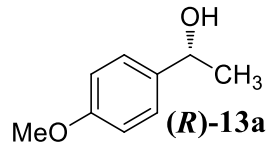
Şekil 10. (R)-1-(3-metil fenil)etanol (**10a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



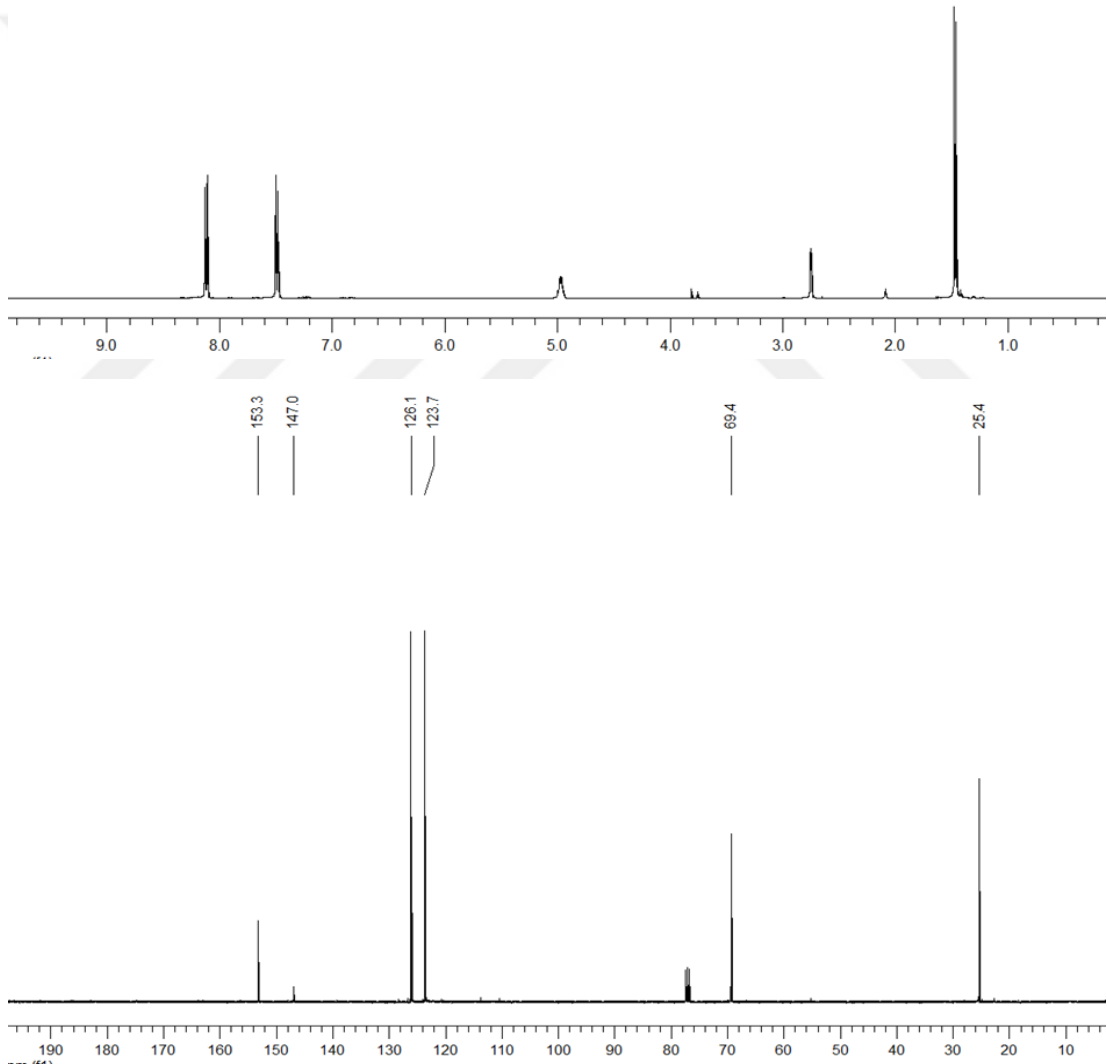
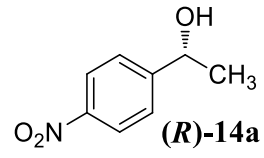
Şekil 11. (R)-1-(4-kloro fenil)etanol (11a)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



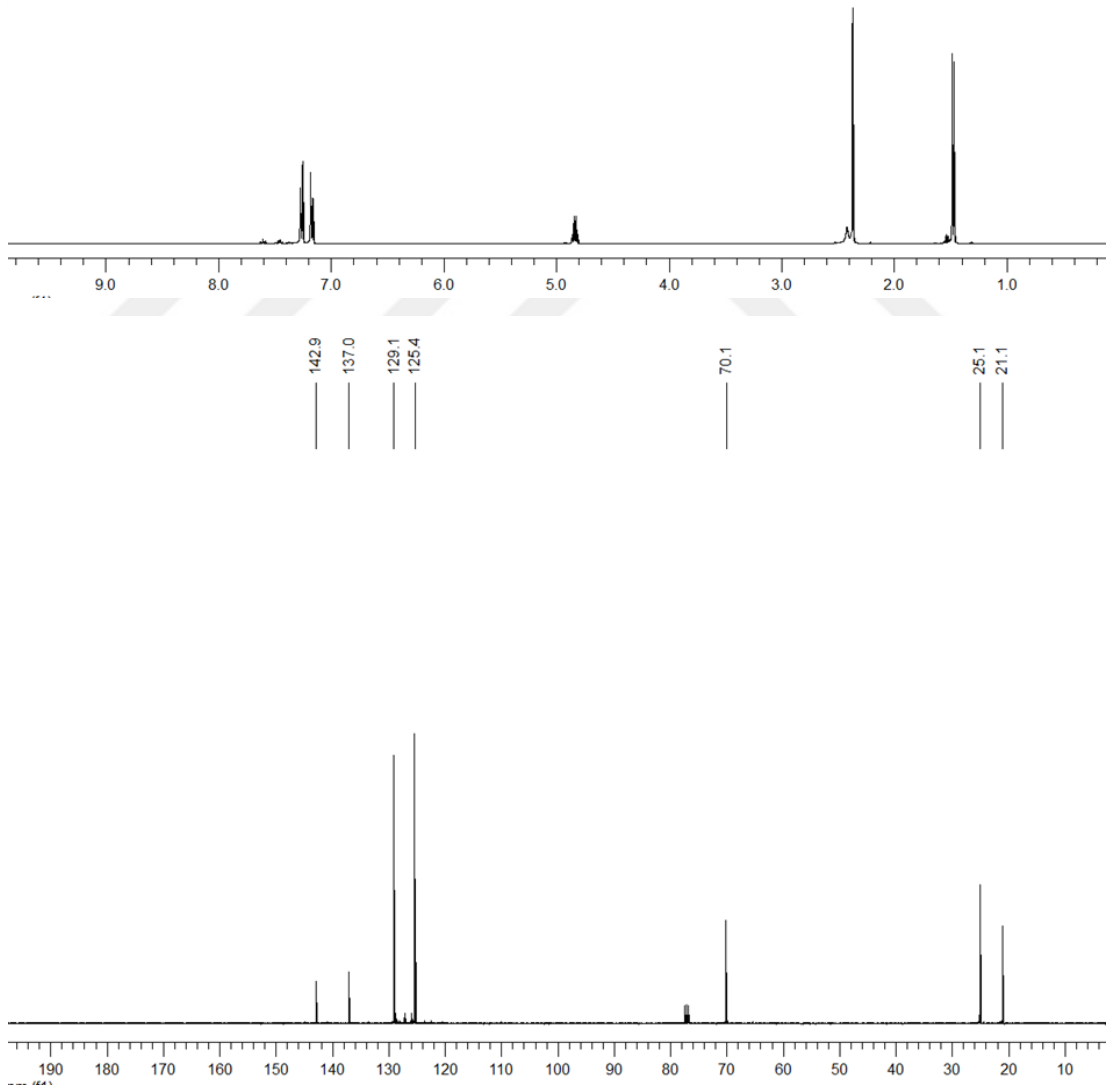
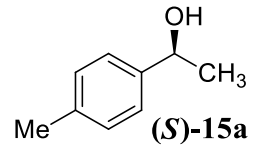
Şekil 12. (S)-1-(4-bromo fenil)etanol (**12a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



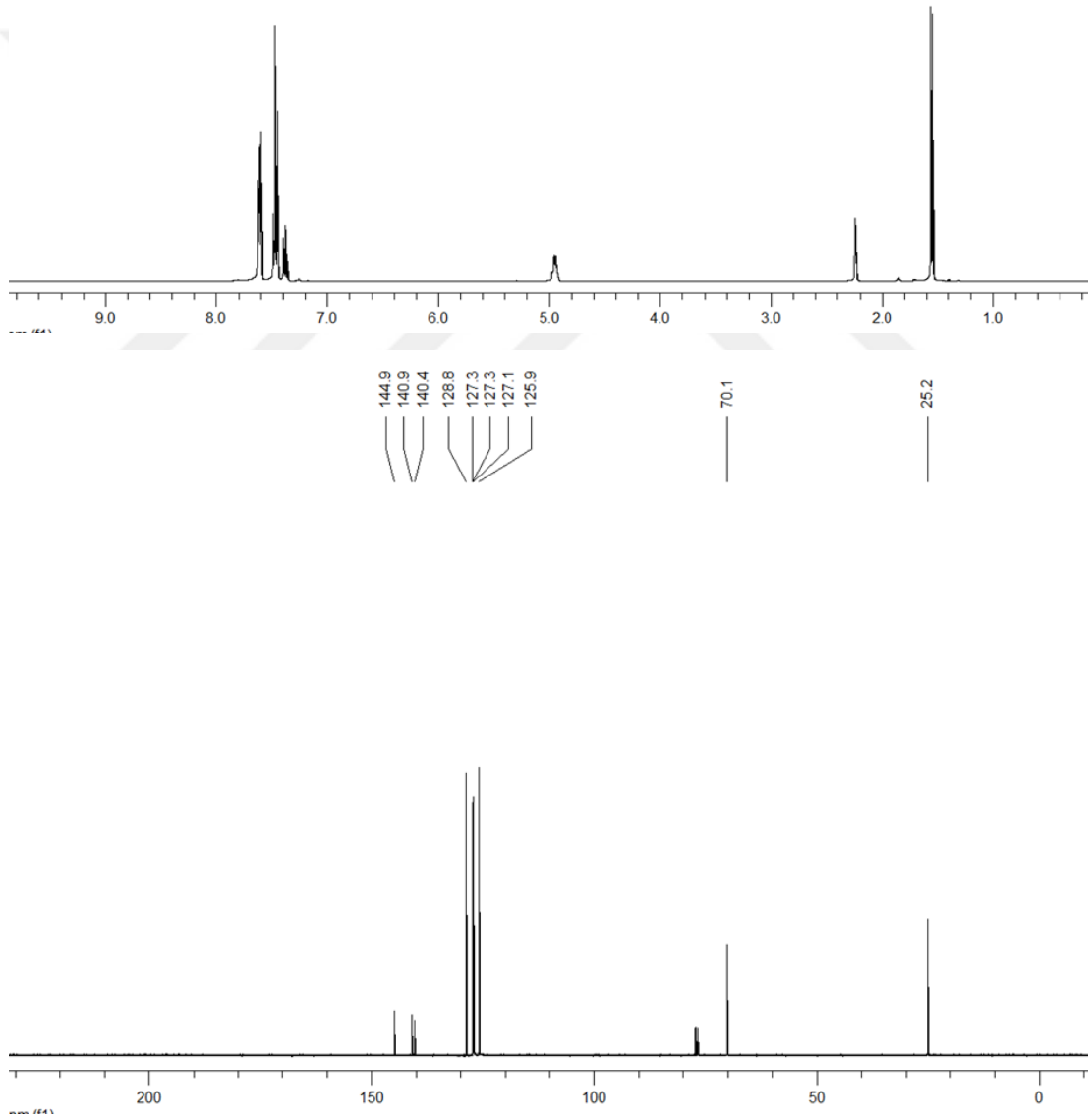
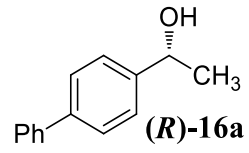
Şekil 13. (R)-1-(4-metoksi fenil)etanol (**13a**)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



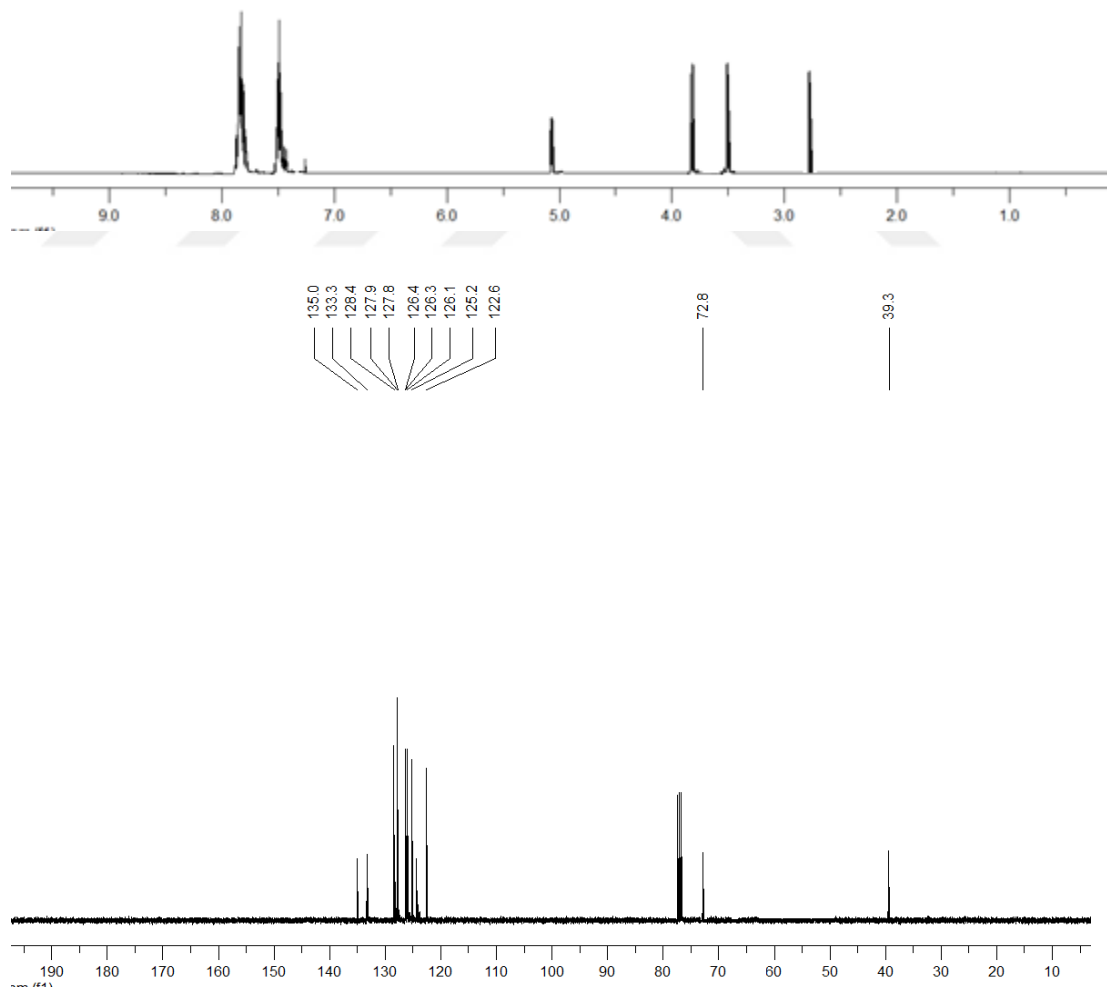
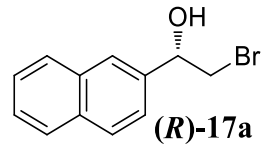
Şekil 14. (R)-1-(4-nitro fenil)etanol (14a)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



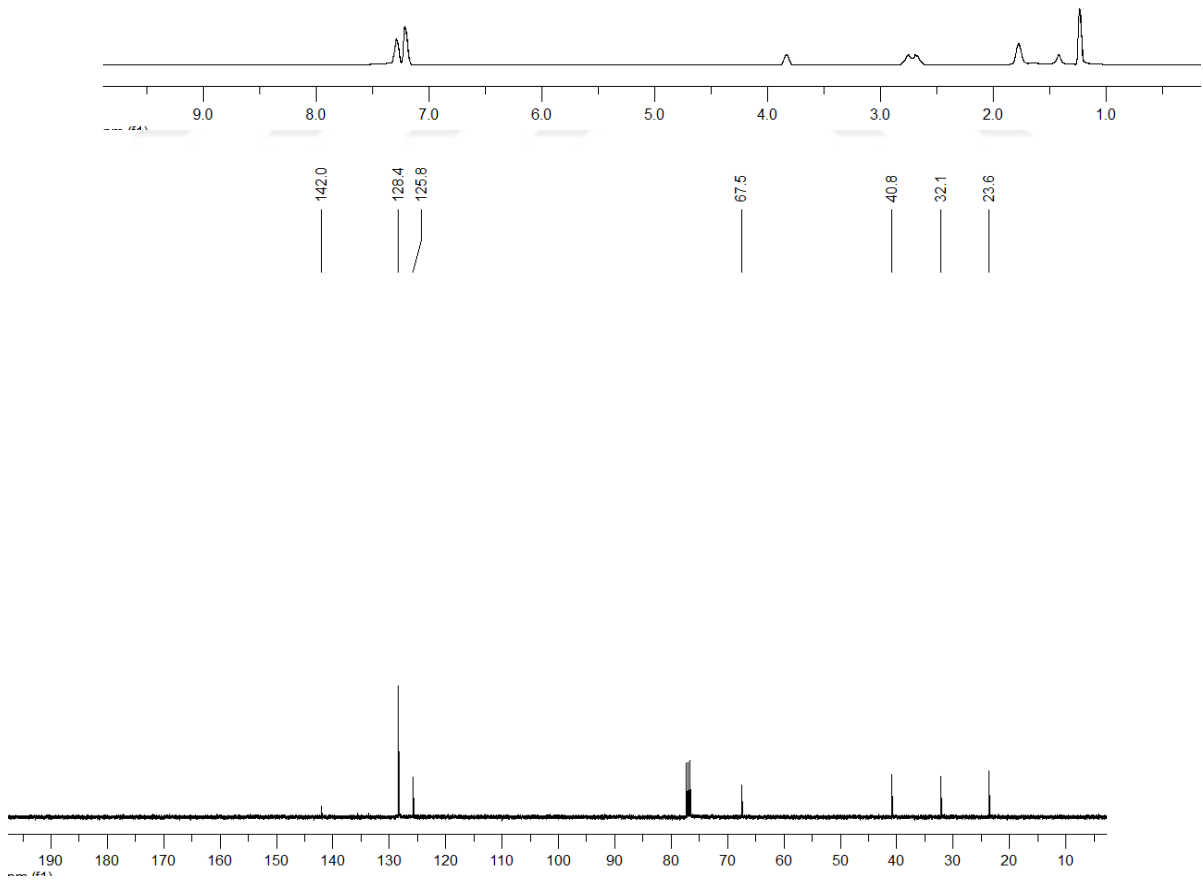
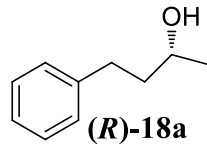
Şekil 15. (S)-1-(4-metil fenil)etanol (**15a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



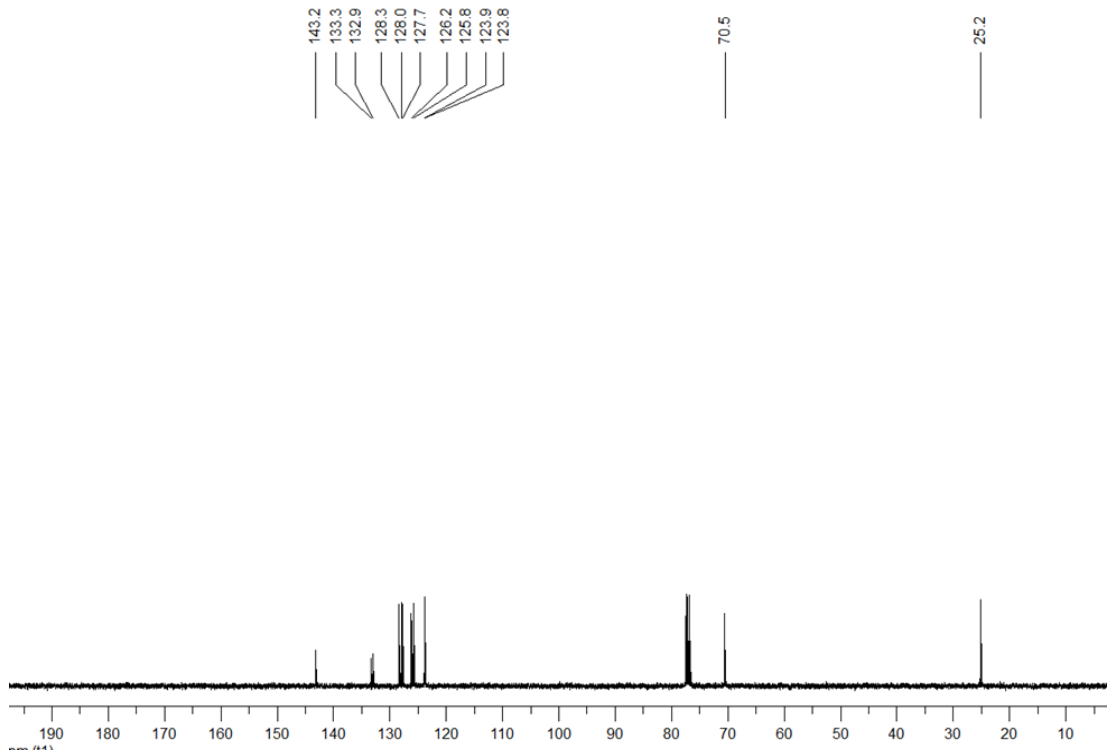
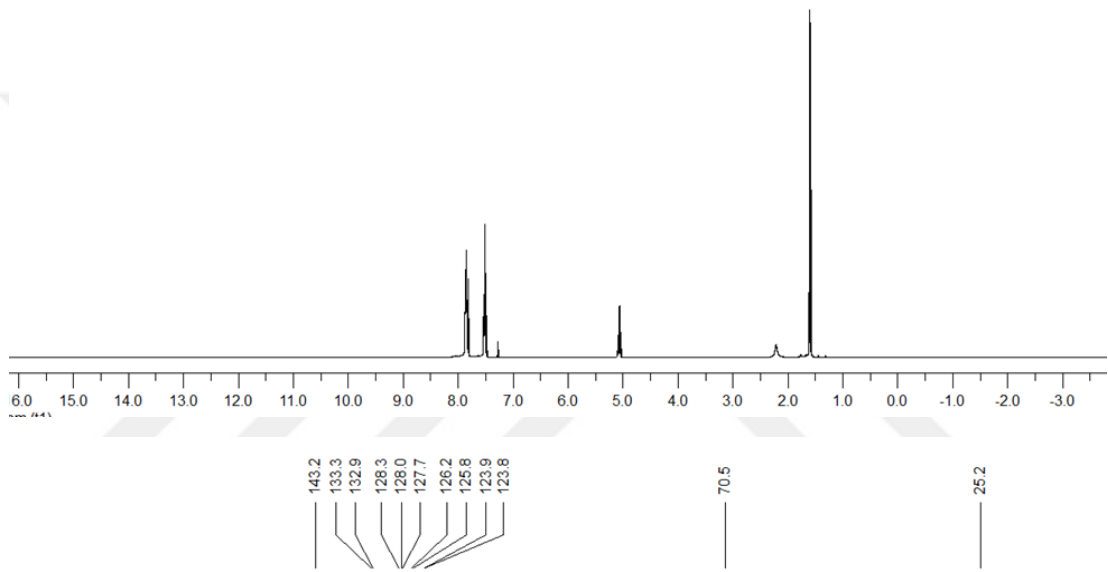
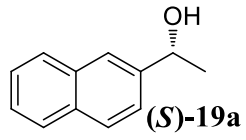
Şekil 16. (R)-1-(p-bifenil)etanol (**16a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



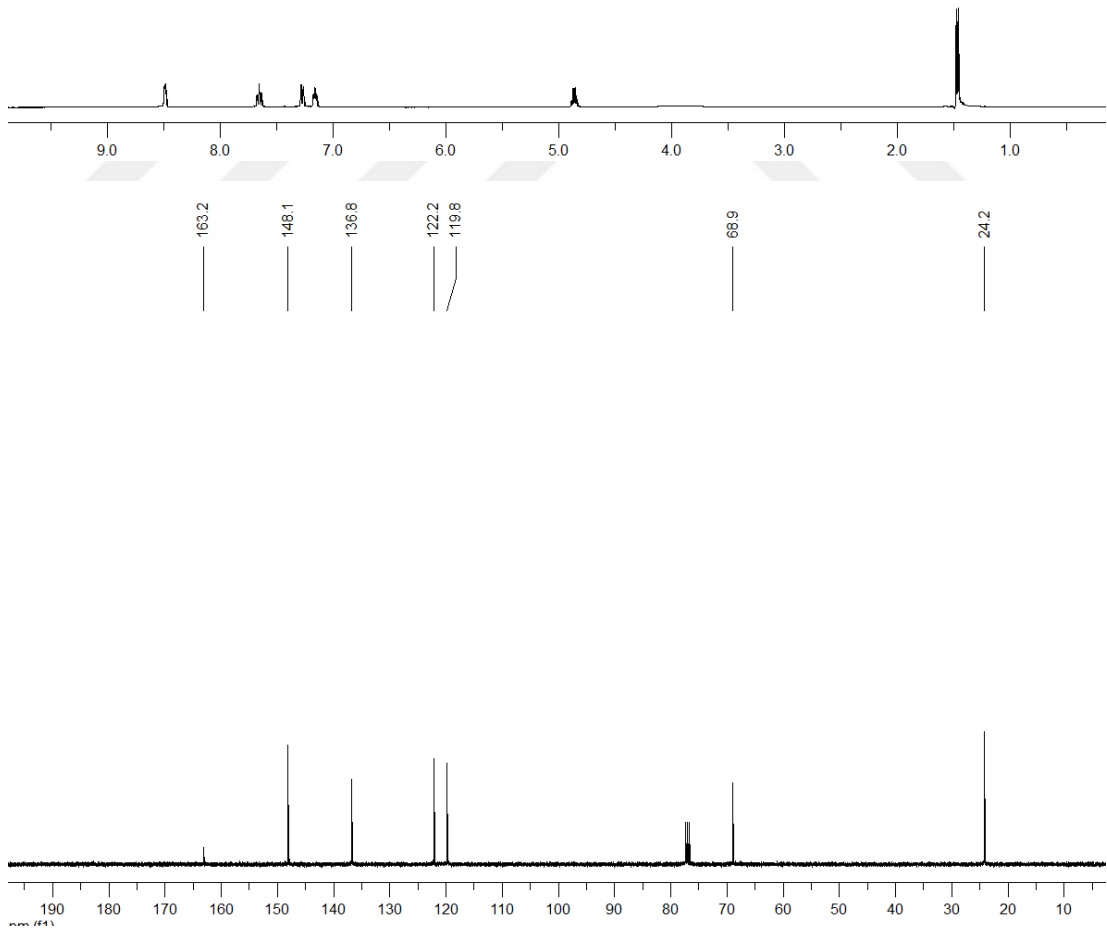
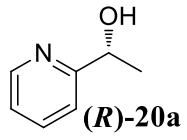
Şekil 17. (R)-2-bromo-1-(naftalin-2-il)etanol (**16a**)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



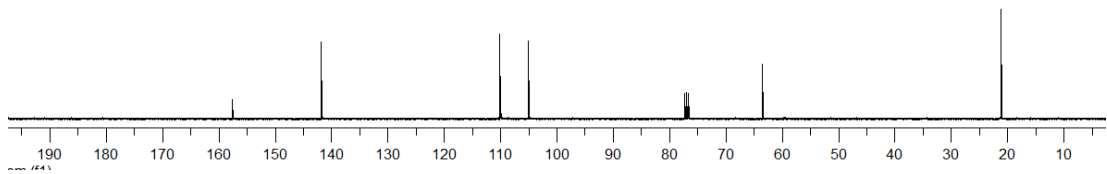
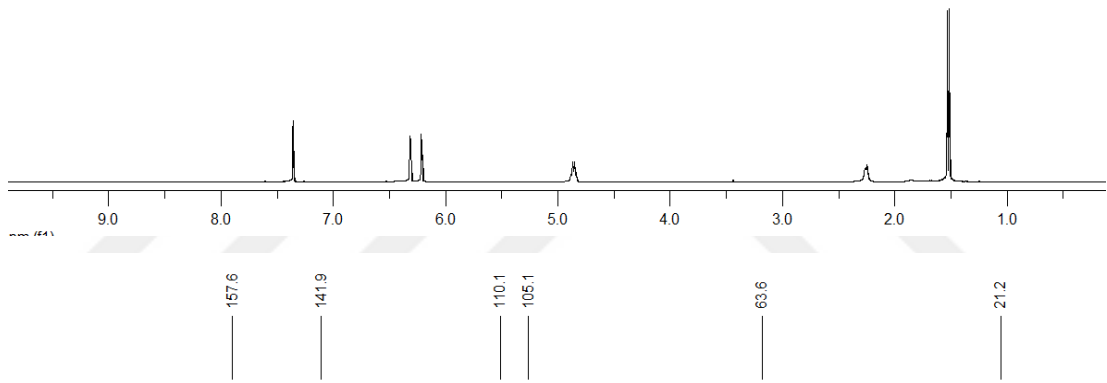
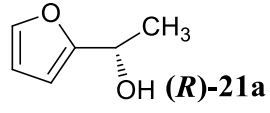
Şekil 18. (R)-4-fenil-2-(butan)etanol (**18a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



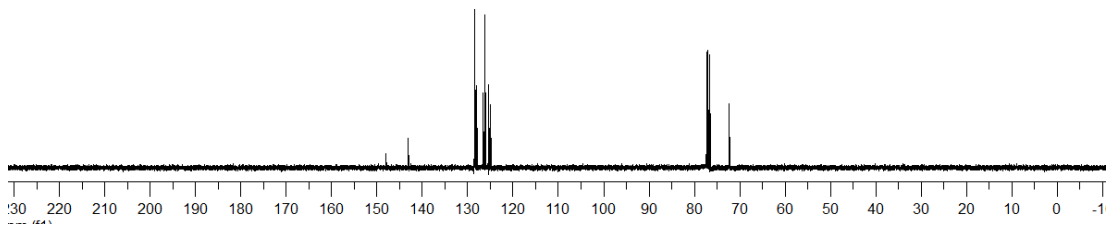
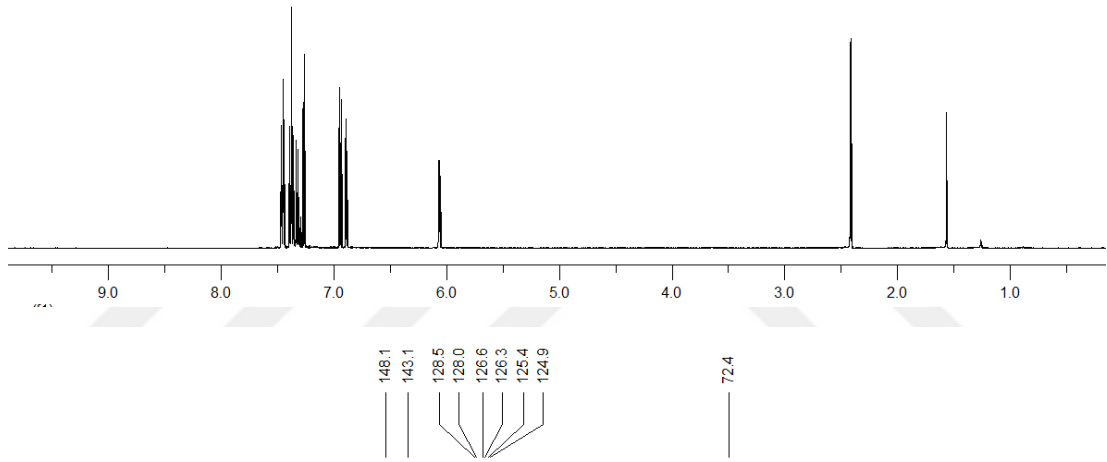
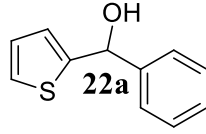
Şekil 19. (R)-1-(naftalin-2-il)etanol (19a)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



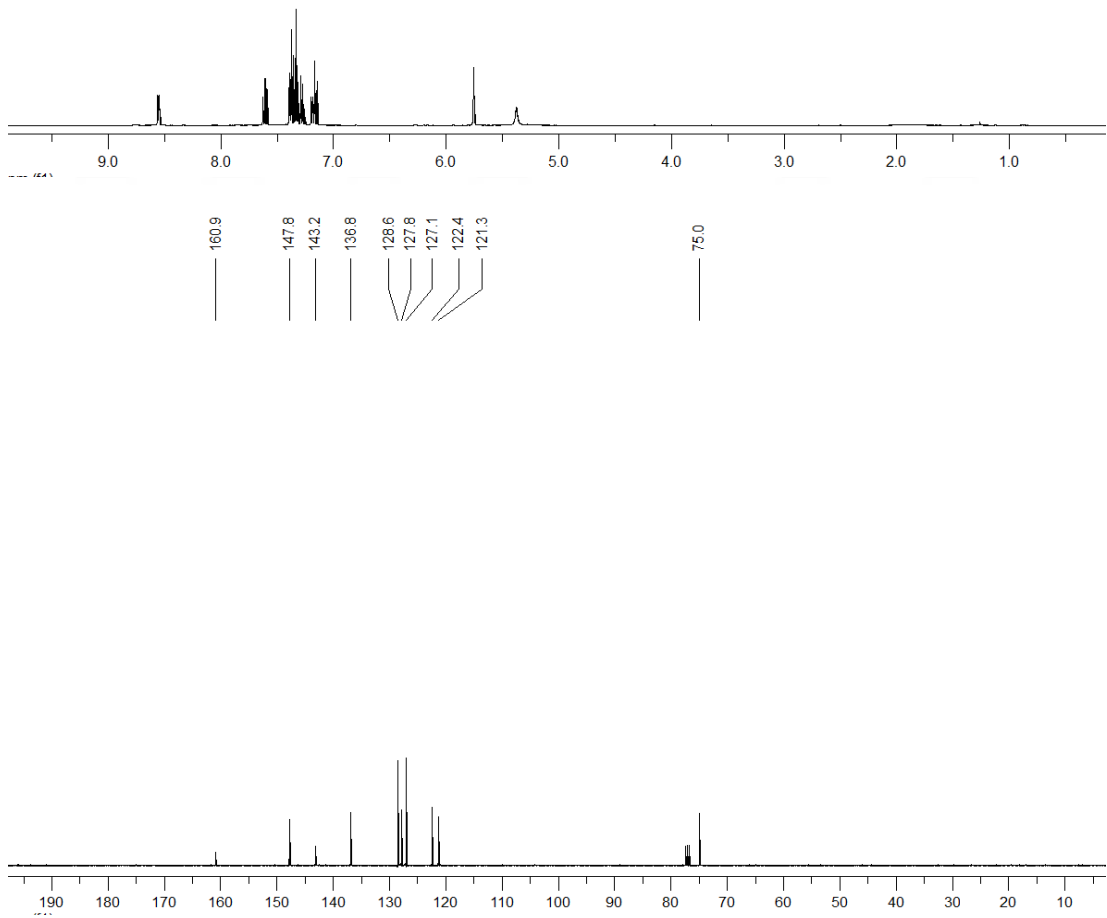
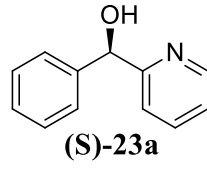
Şekil 20. (R)-1-(piridin-2-il)etanol (**20a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



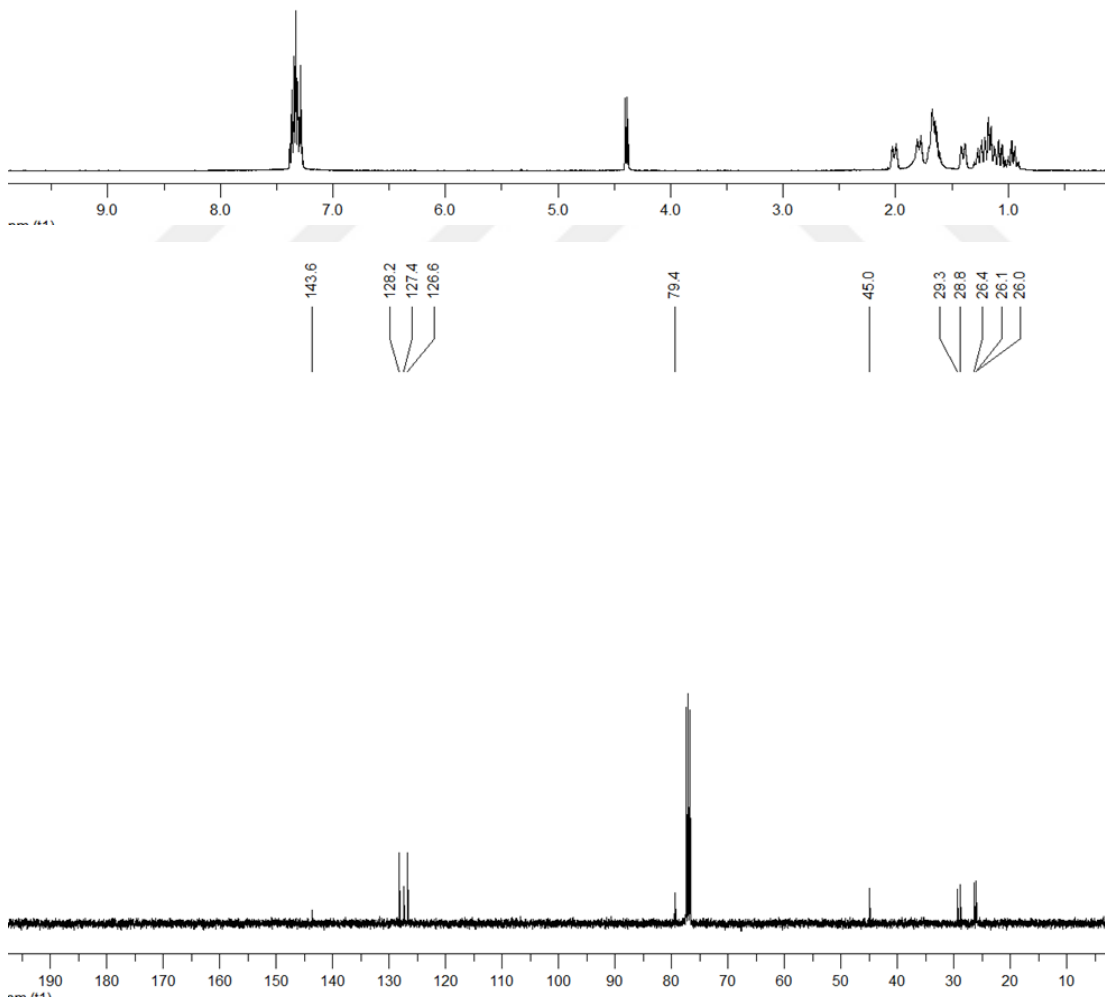
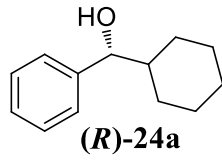
Şekil 21. (R)-1-(furan-2-il)etanol (21a)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



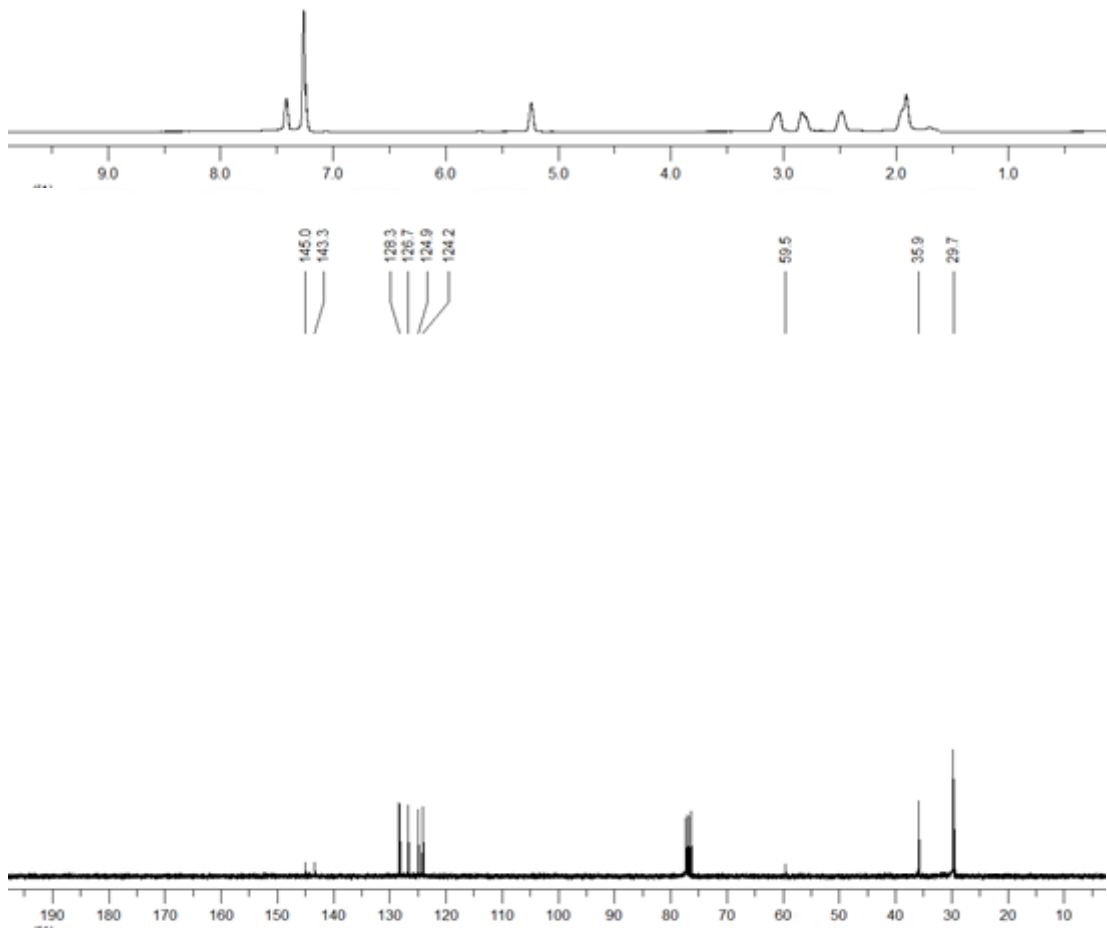
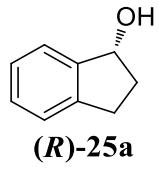
Şekil 22. 1-fenil(tiyofen-2-il)metanol (**22a**)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



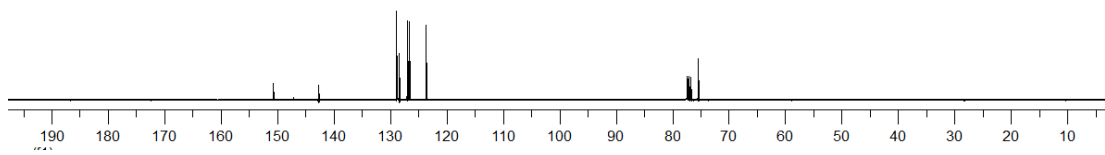
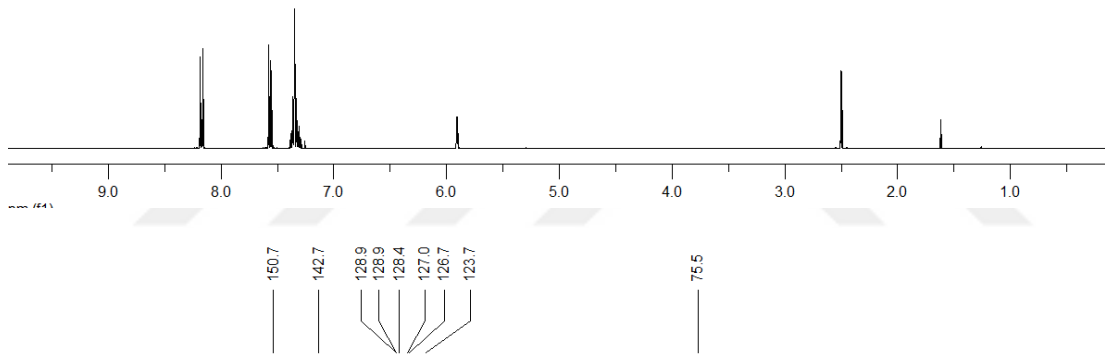
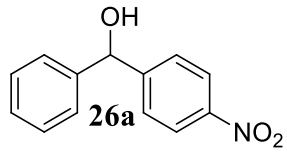
Şekil 23. (S)-1-fenil(piridin-2-il)metanol (**23a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



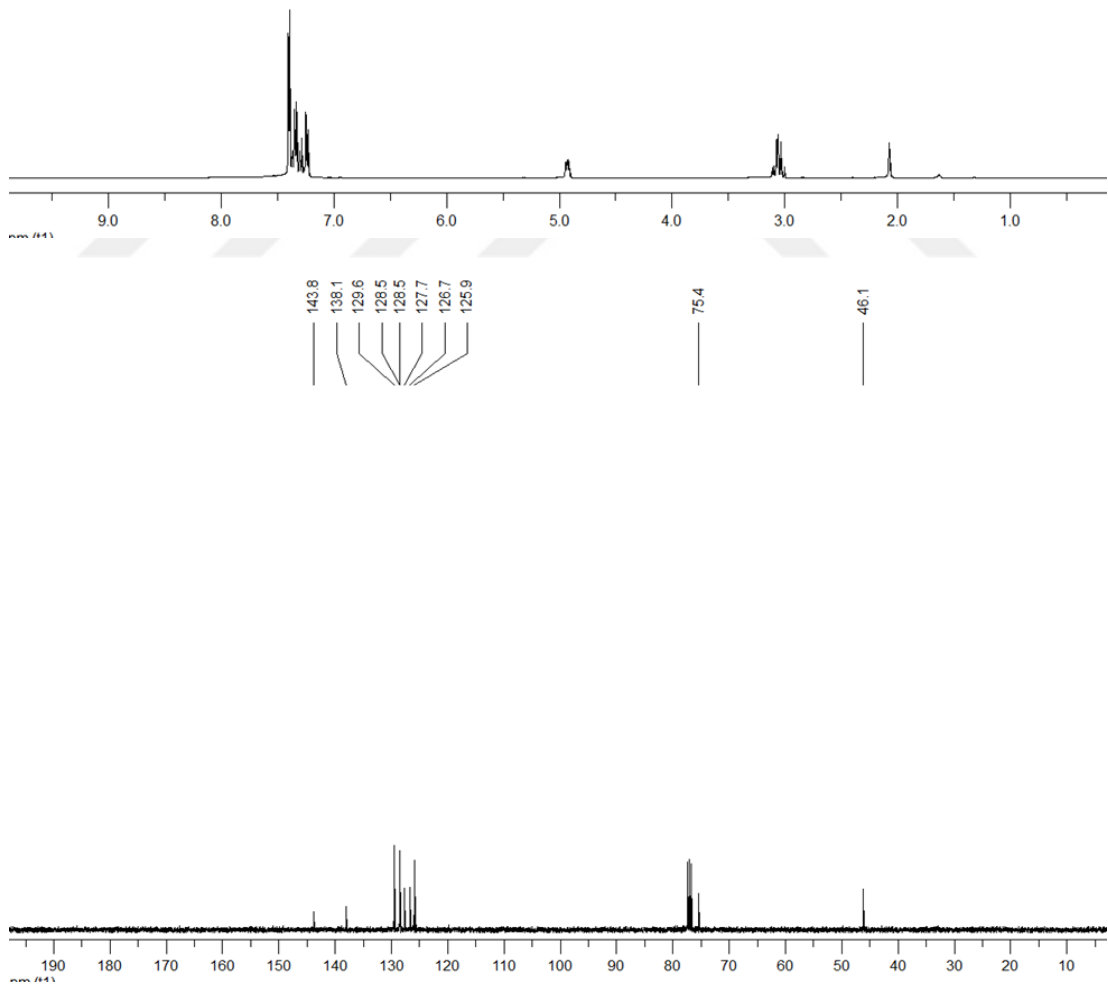
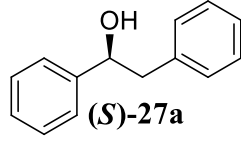
Şekil 24. (R)-sikloheksil-(fenil)metanol (**24a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



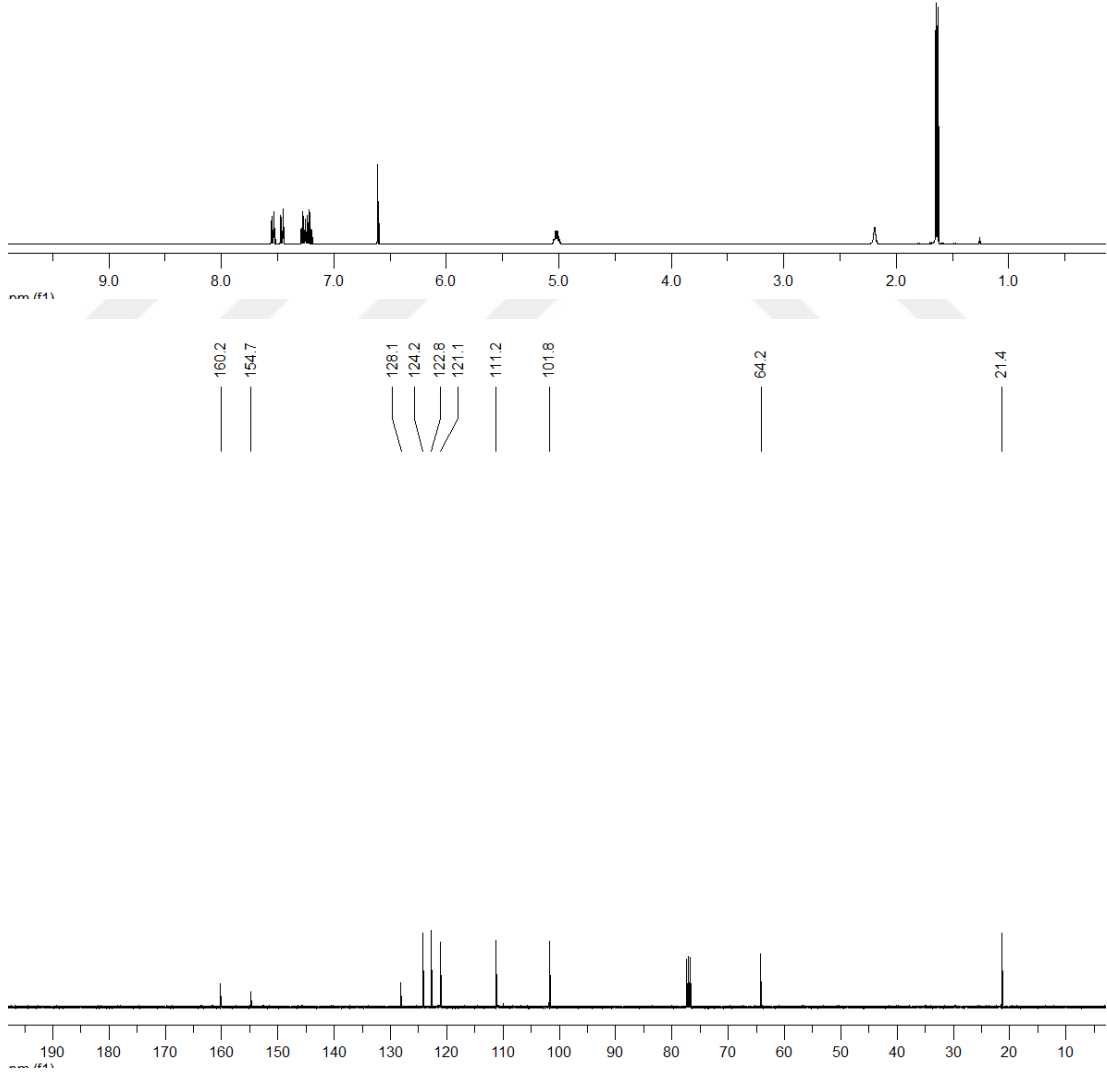
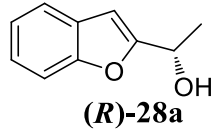
Şekil 25. (R)-2,3-dihidro-1-indenol (**25a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



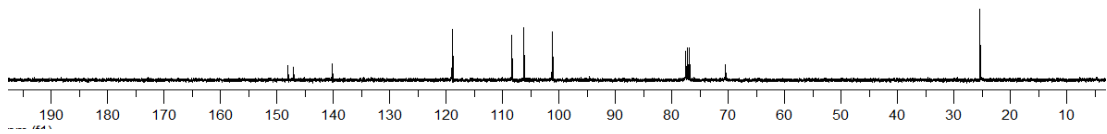
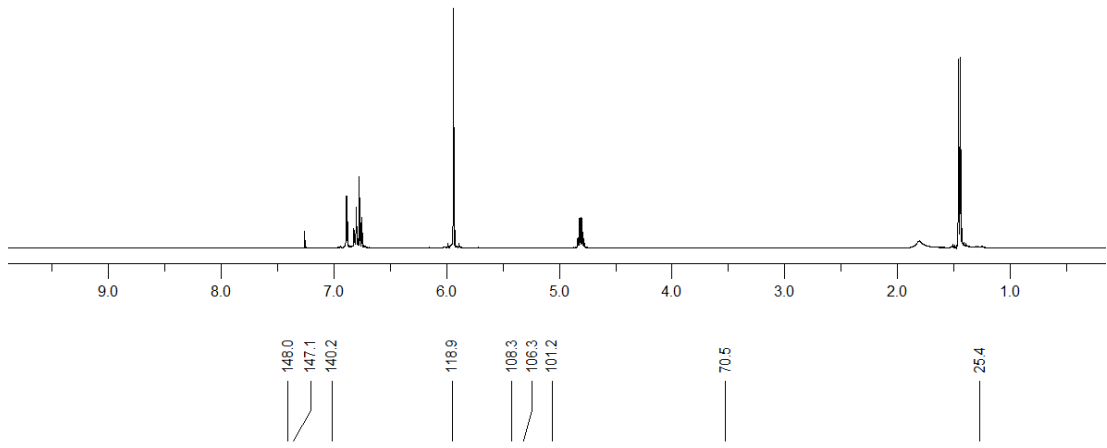
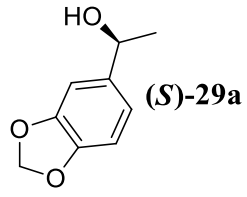
Şekil 26. (4-nitro fenil)metanol (**26a**) 'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



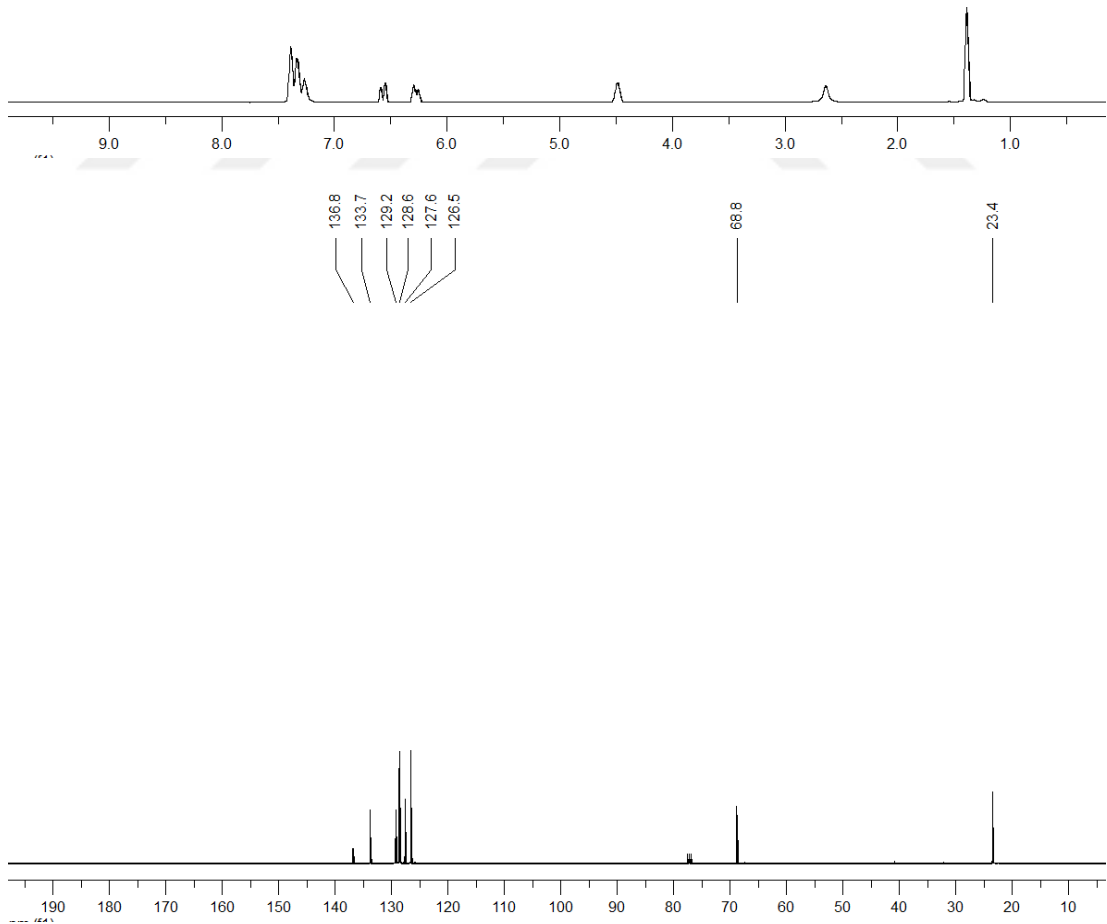
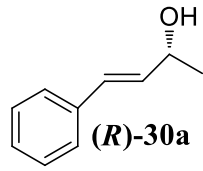
Şekil 27. (S)-(1,2-difenil)etanol (27a)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 28. (R)-1-(benzofuran-2-il)etanol (**28a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.



Şekil 29. (S)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)etanol (**29a**)'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 30. (R)-4-fenil- 3-buten-2-ol (**30a**)'nın ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu.

Özgeçmiş

1992 yılında Erzincan'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzincan'da tamamladı. 2010 yılında Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümünde lisans eğitimine başladı. 2016 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2017 yılında Bayburt Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

