



Kiral kirleticiler ve çevresel önemi

Chiral pollutants and their significance in the environment

Emine CAN GÜVEN¹, Dilek BOLAT¹, Kadir GEDİK^{1*}, Perihan Binnur KURT KARAKUŞ²

¹Çevre Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye.

eminecan@akdeniz.edu.tr, bolatdilek@gmail.com, kgedik@akdeniz.edu.tr

²Çevre Mühendisliği Bölümü, Doğa Bilimleri Mimarlık ve Mühendislik Fakültesi, Bursa Teknik Üniversitesi, Bursa, Türkiye.

perihan.kurt@btu.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2015, Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2015

* Yazışılan yazar/Corresponding author

doi: 10.5505/pajes.2015.92005

Derleme Makalesi/Review Article

Öz

Kiralite, canlı sistemlerden doğal ve sentetik organik maddelere kadar hayatımızın birçok alanında bulunmaktadır. En genel ifadeyle ayna görüntüsü kendisiyle çakışmayan maddeler olarak tanımlanan kiral moleküller, başta ilaç sanayi ve tıp olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Söz konusu maddelere ait ayna görüntülerinden her biri enantiyomer olarak adlandırılır ve kiral maddelere ait enantiyomerlerden biri kullanım amacına uygun hareket ederken diğeri veya her ikisi de çevresel ortamlarda kirliliğe ve canlılarda toksik etkiye neden olabilmektedir. Enantiyomerlerin yalnızca biyolojik değişime uğrama potansiyelleri farklılık göstermekte, bu özelliği sebebiyle kiral kirleticiler, güncel kirliliğin değerlendirilmesi amacıyla çevresel kirlilik araştırmalarına konu olmaktadır. Toprak, sediman, hava ve su ortamının yanı sıra canlılarda da, başta kromatografik yöntemler olmak üzere çeşitli metotlarla tespit edilebilmektedir. Bu derlemede, kiralite ve çevresel açıdan önem arz eden kiral bileşiklerin özellikleri, analiz yöntemleri ve çevredeki akıbetleri değerlendirilmiştir. Çeşitli avantajları nedeniyle endüstriyel uygulamalarda geniş yer bulan kiral bileşiklerden kullanım amacının dışında çevreye salınan bileşikler, biyolojik aktiviteleri nedeniyle çevresel izleme çalışmalarında önem arz etmektedir. Ülkemizde çevresel ortamlarda henüz araştırmalara konu olmaya başlayan kiral kirleticilerin akıbetinin değerlendirilmesi açısından enantiyoseçici davranışlarının anlaşılması önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Enantiyomer, Farmasötik, Kalıcı organik kirleticiler, Kromatografi, Pestisit, Rasemik

Abstract

Chirality exists in a wide range of objects in the universe from living creatures to natural or synthetic organic materials. As a common expression, any objects that are not superimposable on its mirror image are described as chiral molecules, and such materials are used in various fields including pharmaceutical industry and medicine. Each mirror image of chiral molecules are called enantiomer and while one of the enantiomers may be active and more toxic than the other in its application area and once they enter to the environmental compartments less-active enantiomer or both enantiomers can cause environmental pollution and toxicity on living organisms. Enantiomers show difference in biological degradation such that this property is used as a useful tool in environmental pollution assessment/research studies. In addition to the environmental compartments such as soil, sediment, air and water, they are also analyzed in living organisms by various methods including primarily the chromatographic methods. In this review, chirality and the properties, analysis methods and fate of the chiral chemicals which have significance in the environmental studies are presented. Due to various advantages, chiral chemicals are used in several industrial products and once they are released to the environment, they become environmentally concerned pollutants and play an important role in environmental monitoring studies due to their biological activities. In our country, although it is very limited, chiral pollutants have already become subject to monitoring studies, hence, understanding the enantioselective degradation of such chemicals in different environmental compartments is important to assess the fate of these chemicals.

Keywords: Chromatography, Enantiomer, Persistent organic pollutants, Pesticide, Pharmaceutical, Racemic

1 Giriş

Nüfus artışı, kentleşme ve sanayi faaliyetleri nedeniyle oluşan çevresel kirlilik tüm canlı ve cansız varlıklar üzerinde baskı oluşturmaktadır. Hava, su ve toprak gibi fiziksel ortamların yanı sıra çevrede bulunan canlıların aktivitelerini de olumsuz yönde etkileyen kimyasal ve biyolojik maddeler çevresel kirleticiler olarak tanımlanmakta olup, çevresel ortamlarda katı, sıvı veya gaz şeklinde bulunabilmektedir. Kimyasal kirleticiler organik ve inorganik olarak ikiye ayrılırken, biyolojik kirleticiler canlılar için toksik olan mikroorganizmaları kapsamaktadır. Organik kimyasal kirleticiler arasında yer alan pestisitler, fenoller, alev geciktiriciler, aromatik hidrokarbonlar vb. gibi doğal veya insan kaynaklı maddeler, insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ön plana çıkmaktadır [1]. Bu kimyasallardan kiral (chiral, şiral) özellikte olanlar, çevresel ortamlardaki davranışları bakımından diğerlerinden farklılık

gösterdiğinden kirlilik izleme ve değerlendirme çalışmalarında önem arz etmektedir [2],[3].

Kiralitenin (chirality) gelişimi ilk olarak 1809'da Haüy tarafından kristal molekülünün parçalanması ile başlamıştır [3]. Daha sonra 1848'de Louis Pasteur tarafından tartarik asit kristallerinin incelenmesi sırasında ayna görüntüsü asimetric olan iki kristal belirlenmiştir. 1874'de birbirinden bağımsız olarak J. A. Le Bel ve Dr. J. H. van't Hoff merkez karbon atomu etrafındaki dört grubun özel dizilimini tartışmışlardır. Her ne kadar ilk başlarda bu iki bilim insanının ortaya koyduğu söz konusu yenilik önemsenmemişse de, konu ile ilgili birikim ve araştırmaların zamanla artmasıyla önemi anlaşılmış ve van't Hoff 1901'de kimya alanında Nobel ödülü alan ilk bilim insanı olmuştur. Le Bel ve van't Hoff'un bu çalışması stereokimyanın (stereochemistry) temelini oluşturmuştur [4]. Kiralite kavramı ise ilk olarak 1883'de Lord Kelvin tarafından yapılan "Bir geometrik şeklin veya bir grup noktanın aynadaki görüntüsü

ile kendisi tam olarak çakışmıyorsa kiral olarak adlandırılır." şeklindeki tanımı ile ortaya çıkmıştır [5].

Terim olarak kiralite, Yunanca'da sağ veya sol eli kullanma yani sağak veya solak olmayı ifade eden "kheir" kelimesinden türetilmiştir [5]. Kiraliteyi tanımlayabilmek için sağ ve sol ellerin yaygın olarak kullanılması durumu kelimenin anlamıyla benzeşmektedir [6]. Temel olarak, herhangi bir elemente (çoğunlukla karbon atomu) bağlanan tüm elementlerin birbirinden farklı olmasıyla ortaya çıkan kiralite durumunda simetrik bir merkez/eksen mevcut olmayıp böyle bir molekül birden fazla formda ortaya çıkabilir. Ayna görüntüleri birbiri ile çakıştırılamayan (nonsuperimposable) bu formların her biri enantiyomer olarak adlandırılır. Kiral özelliğe sahip moleküllerin enantiyomerleri optik olarak aktif olduklarından polarize ışığı sağa ve sola kırarlar ve böylece S-enantiyomer (Latince sol anlamına gelen "sinister" kelimesinden gelmektedir, ışığı sola kırar) veya R-enantiyomer (Latince sağ anlamına gelen "rectus" kelimesinden gelmektedir, ışığı sağa kırar) olma durumu ortaya çıkar [7],[8]. Enantiyomerlerin eşit miktarlarını içeren karışımlar ise rasemik (racemic) olarak adlandırılır [9].

Kiral çevre kimyası, çevresel süreçlere geniş bir bakış açısı sağlayan ve hızla büyüyen bir araştırma alanıdır. Birçok kimyasalın kiral özellik taşıması, çevrede rasemik karışımlar şeklinde dağılımı, enantiyomerlerinin farklı toksikolojik ve biyolojik aktivite göstermesi ve doğadaki birçok biyokimyasal prosesin stereospesifik olması nedeniyle 1990'lardan itibaren çevresel ortamlarda kiral analizler yapılmaya başlanmıştır [4]. Kirleticilerin çevresel ortamlarda taşınım ve akıbetinin araştırılması/değerlendirilmesi için kiral analitik teknikler kullanılmakta olup, bu çalışmalarda enantiyomerlerin su, toprak, sediman, biyota ve hava gibi çeşitli matrislerde davranışları incelenmektedir [10].

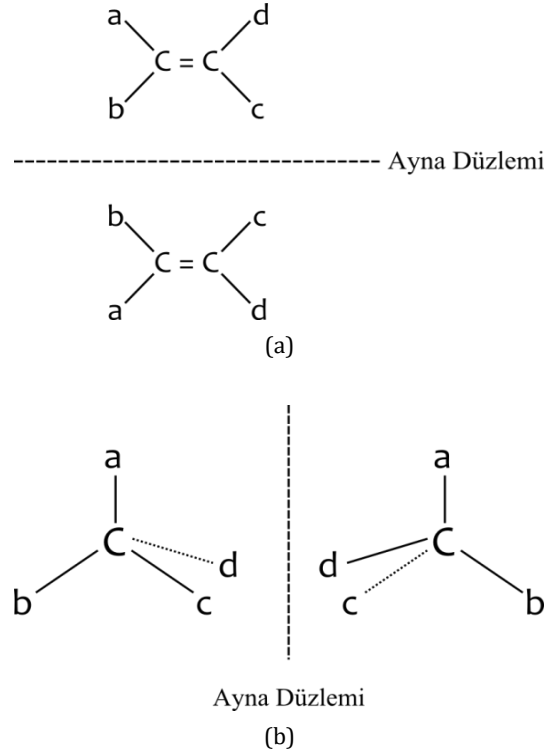
Bu çalışmada, kiralite ve endüstriyel uygulamaları, çevresel açıdan önem arz eden kiral bileşikler, analiz yöntemleri, kiral kirleticilerin çevresel ortamlarda dağılımı ve parçalanma mekanizmaları ele alınmıştır. Ülkemizde çevresel ortamlarda henüz araştırmalara konu olmaya başlayan kiral kirleticilerin, uluslararası literatürde hava, su, toprak vb. gibi ortamlarda incelendiği çalışmalardan yola çıkarak çevresel ortamlardaki akıbeti değerlendirilmiştir.

2 Kiralite ve endüstriyel uygulamaları

Kiral maddeler, molekül yapıları tamamen aynı fakat atomların uzaydaki dizilişlerinden kaynaklı iki farklı şekilde olabileceği gibi (Şekil 1a) merkez karbon atomunun çevresindeki dört farklı grubun farklı dizilişi (Şekil 1b) ile de ortaya çıkmaktadır [6].

Kiralite çoğunlukla organik maddelerde olmakla birlikte bazı inorganik nanopartiküller [11],[12] ile de hayatımızın birçok alanında bulunmaktadır [1]. Kiral bileşiklerde bulunan enantiyomer sayısı 2^n (n =kiral merkez sayısı) olarak belirlenir [3]. Bir molekülün yapısında kiral özelliğe sahip karbon sayısı arttıkça muhtemel optik izomer çiftlerinin (enantiyomer) sayısı da artar. Öyle ki, bir adet asimetric karbon atomu olması durumunda bir çift enantiyomer mevcut iken, iki adet asimetric karbon atomu olması durumunda 2 çift enantiyomer yani toplam 4 enantiyomer, üç adet asimetric karbon atomu olması durumunda ise 4 çift enantiyomer yani 8 adet enantiyomer mevcuttur. Enantiyomerler, erime noktası, kütle spektrumu, sabit fazlardaki alıkonma süreleri gibi özdeş fiziksel özelliklere sahipken her birinin biyolojik davranışı farklılık gösterebilir

[13]. Örneğin herbisidal özellik gösteren diklorprop kimyasalının (R)-(+)-enantiyomeri aktif enantiyomer olup zararlı bitkileri öldürürken, (S)-(-) enantiyomeri pasif veya daha az aktif enantiyomer olup herbisidal özellik göstermez [14]. Bu nedenle, kiral bileşiklerin farklı enantiyomerlerinin farklı toksik etkileri görülmektedir [1]. Diğer yandan, yalnızca aktif enantiyomerin veya aktif enantiyomerce zenginleştirilmiş karışımların tarımsal uygulamalarda kullanılması çevresel ortamlara verilen pestisit miktarlarının azaltılması açısından özel bir önem arz etmektedir.



Şekil 1: Kiral moleküllerin şematik gösterimi, (a): Molekül yapıları aynı, atomların dizilişi farklı olan kiral moleküller, (b): Merkez karbon atomunun çevresindeki grupları farklı dizilişe sahip olan kiral moleküller (C atomuna bağlı c ve d atomlarının noktalı çizgi (....) ile gösterilmesi bu atomların kağıt yüzeyinden içeriye doğru konumlanmış olduğunu ifade etmektedir) [1].

Kiralite canlı bünyesinde yaygın olarak görülmekte ve yaşamsal faaliyetlerde önemli bir rol oynamaktadır. Amino asitler, enzimler, nükleik asitler, yağlar, karbonhidratlar, metabolik ara ürünler ve diğer birçok biyomolekül kiral özelliktedir [15]. Biyolojik sistemlerin yanı sıra, enantiyomerlerin farklı biyolojik özellik göstermesi nedeniyle kiralitenin, başta ilaç sanayi olmak üzere kimya, petrokimya endüstrisi, zirai kimyasallar ve gıda endüstrisi gibi pek çok alanda önemli bir yeri vardır. Özellikle tıp alanındaki uygulamalarda büyük önem arz etmektedir. Tıbbi kimyasalların yaklaşık olarak %80'i [15] ve günümüzde kullanılan ilaçların %50'den fazlası kiral özellikte olmakla birlikte günümüzde piyasaya sunulan ilaçların yaklaşık olarak %90'ı rasemik karışımlar şeklindedir [16]-[18]. İlaçlarda enantiyomerlerden biri istenilen aktiviteye sahipken, diğer enantiyomer farklı ve çoğu zaman zararlı farmakolojik özelliklere sahiptir [19]. İstenilen aktiviteyi sağlamada pasif olan enantiyomer ciddi yan etkiler gösterirken, bir arada bulunan iki enantiyomer birbirlerinden bağımsız olarak farklı

tedavi etkisine sahip olabilmekte ya da her iki enantiyomerin bir arada bulunması tedavi için avantaj sağlayabilmektedir [20]. Agrokimyasal endüstrisi için de benzer bir durum söz konusudur. Doğada çeşitli ortamlarda bulunan pestisitlerin %25'i kiral özelliktedir [21]. Kiral pestisitlerin büyük çoğunluğu rasemik karışımlar şeklinde uygulanmaktadır [22]. Birçok gıda ürünü, kiral maddeler içerdiğinden gıda ve meşrubat sanayinde fermentasyon prosesinin ve depolama sürecinde gerçekleşebilecek bozunmaların kontrolünde kiralite önemlidir [1].

3 Çevresel açıdan önem arz eden kiral bileşikler

Endüstriyel uygulamalarda ve tıp alanında önemli bir yere sahip olan kiral bileşikler, kullanım amacının dışında çevreye salımı veya aktif olmayan bir enantiyomerin çevrede toksik etkilere neden olması sonucu kirlitici vasfı kazanmaktadır.

Çevresel açıdan önem arz eden pestisitler, poliklorlu bifeniller (PCB'ler), bromlu alev geciktiriciler (brominated flame retardants, BFRs), farmasötikler (tıbbi ilaçlar) ve kişisel bakım ürünleri gibi pek çok kimyasal kiral özellik gösterebilmektedir. Kiral kirliticilerin bozunma ürünleri de çoğunlukla kiral özellik göstermektedir. Ayrıca, bileşikler "öncü-kiral" olarak davranarak kiral bileşiklere dönüşmektedir. Örneğin, kiral özellik taşımayan lindan, bozunması neticesinde kiral olan γ -pentaklorosikloheksen (γ -HCH) kimyasalına dönüşmektedir [23]. Bir kiral bileşiğin enantiyomerleri benzer fiziksel ve kimyasal özelliklere sahipken farklı biyolojik ve toksik etkiler göstermektedir. Dolayısıyla, abiyotik olaylar enantiyomerler üzerinde herhangi bir etki yapmazken [24], biyolojik olarak gerçekleşen süreçler çevredeki enantiyomer dağılımını etkileyebilmektedir. Çevresel olaylar çok değişkenli ve kompleks olduğundan, enantiyomerlerin bu özelliği, kirliticilerin çevredeki biyokimyasal aktivitesinin izlenmesinde kullanılabilir [24].

Çevresel açıdan önem arz eden birçok kimyasal ve agrokimyasalın %25'i kiraldır [25]. Pestisitler, farmasötikler, kalıcı organik kirliticiler (KOK) vb. gibi diğer birçok ksenobiyotik (canlıların normal metabolizmasına yabancı olan kimyasal maddeler) de kiral kirliticiler sınıfındadır [3]. Bunun yanı sıra birçok kiral olmayan kirliticinin metabolitleri de kiral özellik gösterebilir. Kiral metabolitler diğer kiral kirliticilere göre çevrede daha düşük konsantrasyonlarda olduğundan analizi zordur ve daha az araştırmaya konu olmuştur. Ancak bazı metabolitler kiral bileşiklere göre çok daha fazla toksik olabileceğinden incelenmesi gerekmektedir [24].

Kiral kirliticilerin çevresel ortamlardaki kaynağı diğer kirliticilerde de olduğu gibi temel olarak noktasal ve noktasal olmayan kaynaklar olarak ikiye ayrılır. En temel noktasal olmayan kirlilik kaynağı tarımsal faaliyetlerde kullanılan pestisitlerdir. Tarımda kullanılan kiral pestisitler yüzey suları ve yeraltı suları için kirlilik kaynağı olmakla birlikte pestisitlerin püskürtme şeklinde uygulanması, hava ortamında da kirliliğe neden olmaktadır. Birçok kiral pestisit evlerde ve diğer kapalı ortamlarda ya da tarımsal uygulamalarda zararlı canlılarla mücadelede kullanılmaktadır. Çevresel ortamlar, endüstriyel veya evsel nitelikteki atıksuların su, toprak ve sedimana ulaştırdığı kiral kirliticiler ile sürekli kirlenmektedir [1]. En önemli noktasal kaynaklarından birisi de insanlar tarafından kullanılan ilaçların bozunmayan kısımlarının

evsel/hastane atıksuları veya üretildikleri endüstrilerin atıksularıyla çevresel ortamlara ulaşmalarıdır [17],[18].

Çevre kirliliği araştırmalarında çoğunlukla fenoksi alkanolik asit herbisitler, asetamid pestisitler, organofosforlu bileşikler, piretroidler, farmasötikler gibi maddeler araştırmalara konu olmuştur [18]. Bunun yanı sıra KOK sınıfında yer alan kimyasallar da kiral özellikte bileşikler içermektedir. Poliklorlu dibenzo dioksinler ve furanlar (PCDD/F), polibromlu bifeniller (PBB), diklorodifenil trikloroethan (DDT), hexachlorocyclohexane (HCH), poliklorlu bifeniller (PCB) ve bunların metabolitleri gibi KOK'lar bu kimyasallara örnek olarak gösterilebilir [13].

3.1 Çevresel kirliliğin izlenmesinde ön planda olan kiral bileşikler ve özellikleri

Çevresel ortamlarda bulunan birçok kimyasal madde kiral özellikte olabilir ve bu maddelerin bilinmesi çevresel kirlilik araştırmalarında önemlidir. Bunlardan çevrede en yaygın olarak bulunan kimyasal grupları aşağıda özetlenmiştir. Bunun yanı sıra, çevresel ortamlarda önem arz eden bazı kiral bileşik grupları ve bunlara örnek bazı kiral bileşikler ise Tablo 1'de sunulmuştur.

Fenoksi alkanolik asit herbisitler: Üzerinde en fazla çalışılan modern kiral kirliticilerdir. Tarımsal alanlarda, ormancılıkta ve endüstriyel üretim alanlarında zararlı otların kontrolünde kullanılmaktadır. Suda çok yüksek çözünürlüğe sahip olduklarından çevresel ortamlarda oldukça yaygın olarak bulunurlar [24].

Asetamid pestisitler: Önemli bir agrokimyasal grubudur. Tarımsal faaliyetlerin yanı sıra tarım dışı uygulamalarda zararlı otlar veya mantarlarla mücadelede kullanılır. Suda çok yüksek çözünürlüğüne sahip oldukları için uygulama sonucu yüzeysel sulara ve sızma ile yeraltı suyuna karışır [24]. Bu nedenle doğal sularda en fazla bulunan ve kirlitici potansiyeli olan kimyasallardır [28].

Organofosforlu pestisitler: Zararlı canlılarla mücadelede kullanılan bu pestisit grubu toksik ve kalıcı özelliğe sahip olduğundan çevresel ortamlarda yaygın şekilde bulunur [29].

Organoklorlu pestisitler (OCP): Tarımda kullanılan birçok organoklorlu pestisit kiraldır ve bunlar genellikle rasemik karışımlar şeklindedir. *Cis-*, *trans*-chlordane (CC, TC), heptachlor, *o,p'*-DDD, *o,p'*-DDT, α -HCH bu kiral OCP'lerden bazılarıdır. Bunun yanı sıra bu pestisitlerin doğada parçalanması sonucu oluşan *cis*-heptachlor epoxide ve oxychlordane gibi yan ürünleri de kiral özelliktedir [9],[29].

Piretroid pestisitler: Piretroid pestisitler doğal pestisitlerin biyolojik ve kararlılık özelliklerinin geliştirilmesiyle ortaya çıkmış pestisitlerdir. Tarımsal faaliyetler, ormancılık, iç ortam (ev), halk sağlığı uygulamaları ve ürünlerin depolanması süreçlerinde bulunabilen böceklerin kontrolünde kullanılmaktadır. Dünyada kullanılan insektisitlerin (böcek ilaçları) %20'sini oluşturmaktadır. Enantiyomerlerinin farklı insektisit aktivitesi, sucul canlılar üzerinde farklı toksik etkiler göstermesi ve çevrede kalıcılıkları nedeniyle önemli kirliticilerdendir [30].

PCB'ler ve metabolitleri: KOK grubu kirliticilerden olan 209 adet PCB bileşiğinin 19 kongeneri ve PCB'lerin bazı metabolitleri (PCB-metil sulfon gibi) de kiral özelliktedir [31].

Hekzabromosiklododekan (HBCDD): Yaygın olarak kullanılan bir alev geciktiricidir. Biyobirikim özelliği ve toksik etkileri nedeniyle öncelikli kirliticiler sınıfındadır [24].

Tablo 1: Çevresel ortamlarda yaygın olarak bulunan bazı kiral bileşikler [16],[26],[27],[32].

Kiral bileşik grupları	Bu grupta yer alan bazı kimyasallar
Fenoksi alkanoik asit herbisitler	Diklorprop
Asetamid pestisitler	Mekoprop
	Asetoklor
	Dimethenamid
	Metalaksil
Organofosforlu pestisitler	Triklorfon
	Metamidofos
	Asefat
Piretroid pestisitler	Deltamethrin
	Bifenthrin
	Permetrin
PCB'ler ve metabolitleri	19 kongener (#45, 84, 88, 91, 95, 131, 132, 135, 136, 139, 144, 149, 171, 174, 175, 176, 183, 196, 197)
	PCB - metil sulfon (metabolit)
Polisiklik miskler	Galaksolit ve metabolitleri
	AHTN [1-(5,6,7,8-tetrahydro3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthalenyl) ethanone; tonalide]
	Traseolide
Hekzabromosiklododekan (HBCDD)	α -, β -, γ -HBCDD
Farmasötikler	Ibuprofen ve metabolitleri
	Atenolol, Metoprolol, Verapamil, Albuterol, Ketamine, Methadone
Organoklorlu pestisitler	<i>o,p'</i> -DDT [1,1,1-trichloro-2-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2-(<i>p</i> -chlorophenyl)] ethane
	<i>o,p'</i> -DDD [1,1-dichloro-2-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2-(<i>p</i> -chlorophenyl)] ethane
	α -, β -, γ - and δ -Hexachlorocyclohexanes (HCHs)
	Klordan ve metabolitleri (#132, 149)
Polibromlu bifeniller (PBB)	Benzopiren (BP)
Poliaromatik hidrokarbonlar (PAH)	Antrasen
	β naftaflovan
Perfluorooctane sulfonate (PFOS)	1m-PFOS, 3m-PFOS, 4m-PFOS, 5m-PFOS ("#m"-triflorometil grubundaki karbonun yerini gösterir)
Triazol fungusitler	Tebuconazole ve myclobutanil

Sentetik polisiklik miskler: Kişisel bakım ürünlerinde kullanılan bu kimyasallar hidrofobik ve kalıcı özellikleri nedeniyle çevresel ortamlarda ve insanlarda birikim yaparak toksik etki gösteren kiral kirleticilerdir [24].

Farmasötikler: Çevrede bulunan farmasötik kirleticilerin büyük çoğunluğu kiraldir [33]. Bu ilaçların insanlar tarafından kullanılması sonucu evsel/hastane atıksuları veya üretildikleri endüstrilerin atıksularıyla çevreye yayılırlar [18].

Enantiyomerler farklı farmakokinetik özellikleri nedeniyle çevresel ortamlarda farklı toksik etkiler gösterebilirler [16].

4 Kiral kirleticilerin analizi

Kiral bileşiklerin enantiyomer bazlı tespiti, çevresel, farmasötik ve biyomedikal gibi pek çok alanda zorlu bir konudur. Enantiyomerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin aynı olması nedeniyle kiral bileşiğin (+) ve (-) enantiyomerlerine ayrılması oldukça zordur [13]. Enantiyomerlerin ayırımında birçok farklı metot kullanılmaktadır. Enzimatik parçalama ve kristalizasyon gibi geleneksel yaklaşımların yanı sıra spektroskopik, elektroforetik ve kromatografik metotlar gibi modern yöntemler de mevcuttur. Bu yöntemler; kromatografi, kapiler elektroforez, biyosensörler, membranlar, kristalizasyon ve biyodönüşüm olarak sıralanabilir [1]. Farklı kiral madde gruplarının analizinde kullanılan bazı metotlar Tablo 2'de özetlenmiştir. Son yıllarda kiral ilaçların analizinde kısaltılmış ayırma tekniklerine (kapiler elektroforez ve kapiler elektrokromatografi vb. gibi) ağırlık verilmiştir. Hızlı, etkin ayırma ve az miktarda kimyasal/örnek gereksinimi gibi avantajları nedeniyle bu teknikler tercih edilmektedir [34]. Kiral farmasötiklerin enantiyomerik ayırımında genellikle optik izomerlerin ayırımı doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilmektedir. Kiral kapiler elektroforezde doğrudan ayırım yöntemi en fazla tercih edilen yöntemdir [35].

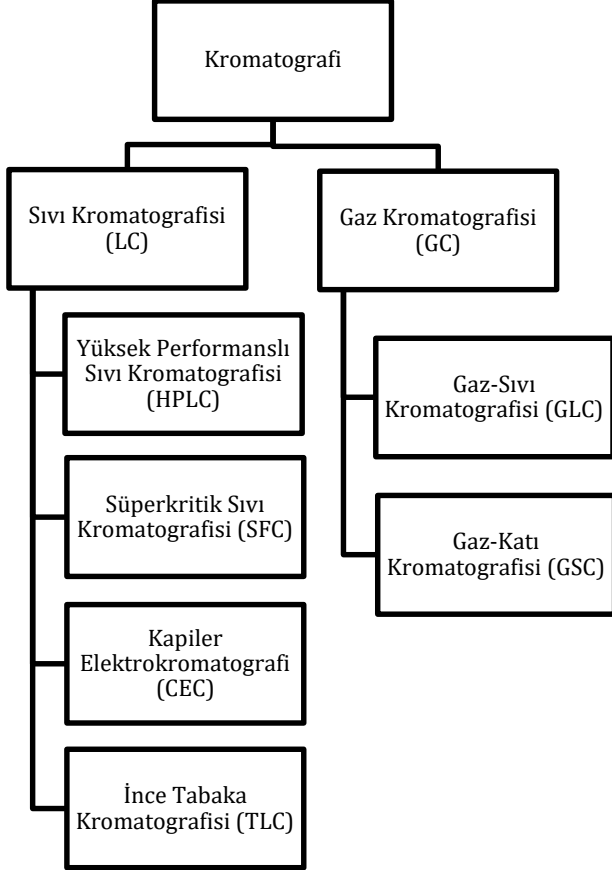
Tablo 2: Bazı kiral kimyasalların analiz yöntemlerine örnekler.

Kiral Kimyasal	Analiz Yöntemi	Kaynak
Farmasötikler	Kapiler elektroforez (CE)	[34]-[37]
Farmasötikler	Sıvı kromatografisi (LC)	[38]
Amino asitler, peptitler	CE	[39]
Seleno aminoasit	Gaz kromatografisi (GC), Yüksek-performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), CE	[40]
Uçucu yağlar, aromalar	GC, Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), GCxGC, LC-GC	[41]
Fungisitler	GC, HPLC, CE, Süperkritik sıvı kromatografisi (SFC)	[42]
Agrokimyasallar	CE	[43]
Herbisit	CE	[44]
Organik kirleticiler	GC, HPLC, CE, GC-MS, MS-MS	[24]

Çevresel örneklerde yapılan kiral analizlerde en fazla kullanılan yöntemler gaz kromatografisi (GC), sıvı kromatografisi (LC) ve kapiler elektroforez (CE)'dir [13]. Kromatografik metotlar temel hatlarıyla Şekil 2'de gösterilmiştir.

Kromatografi, biri sabit biri hareketli faz olmak üzere iki fazda ayırımı yapılacak olan bileşenlerin dağılımı esasına dayanan fiziksel bir metottur [45]. Kromatografik sistemde kullanılan hareketli faz gaz ve sabit faz katı ise "Gaz-Katı Kromatografisi (GSC)", hareketli faz gaz ve sabit faz sıvı ise "Gaz-Sıvı Kromatografisi (GLC)" olarak adlandırılır. Bu yöntemlerden GLC yaygın olarak kullanılan yöntem olmakla birlikte bu yöntem genellikle Gaz Kromatografisi (GC) olarak bilinir. Öte yandan, hareketli fazın sıvı olduğu sistemlerden sıvı-sıvı ayırma sistemi, kararsız olduğu için analizlerde tercih edilmemektedir. Sıvı kromatografisinde (hareketli faz sıvı) sabit faz katı veya hareketsiz bir sıvı ise ayırma tekniği

"Süperkritik Sıvı Kromatografisi (SFC)" olarak adlandırılır. Ayırma için sabit bir faz içeren bir kolon kullanıldığında ve taşıyıcı fazın hareketi elektroosmoz ile gerçekleştiğinde kolon kapiler özelliğe olduğundan "Kapiler Elektrokromatografi (CEC)" olarak adlandırılır. Sabit faz ince bir tabaka halinde dağıldığında hareketli faz bu tabaka üzerinde kapiler kuvvetler ile hareket eder. Bu metod İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) olarak adlandırılmaktadır [46].



Şekil 2: Kiral bileşiklerin analizinde kullanılan kromatografik yöntemler [15].

Kiral ayırma konusunda öncü çalışma Gil-Av ve diğ. [47] tarafından amino asit türevi olan "N-trifluoroacetyl-l-isoleucine lauryl ester" ve "Ntrifluoroacetyl-l-valyl-l-valine Cyclohexylester" kullanılarak kiral GC sabit faz oluşturulması ve amino asitleri (N-trifluoroacetyl amino acids) bu sabit fazda ayırması ile gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde oluşturulan sabit fazlarda kiral ayırma çoklu hidrojen bağlarının oluşumuna bağlıdır [48]. Bu çalışmanın ışığında çeşitli ilaçlar, farmasötikler, agrokimyasallar ve çevresel kirleticilerin analizinde GC yaygın olarak kullanılmaktadır. GC ile enantiyomer analizi kiral sabit faz içeren kolonlar ile gerçekleştirilmektedir. Kolonlarda kullanılmak üzere birçok kiral seçici madde bulunmakla birlikte en fazla tercih edilen siklodekstrinler ve türevleridir [49]. Siklodekstrinler nişastanın enzimatik parçalanma ürünüdür. Ancak doğal siklodekstrinler kristal yapıda ve oldukça polar özellikte olduğundan GC sabit fazı için uygun değildir. Bu nedenle özellikleri modifiye edilerek gaz kromatografisine uygun hale getirilmiştir. Siklodekstrin sabit faz kullanılarak yapılan

enantiyomer ayrımı çevresel ortamlarda bulunan kiral organoklorlu bileşiklerin analizinde de önemli yer tutmaktadır. Siklodekstrinler kullanılarak gaz kromatografisi ile yapılan ilk enantiyomer ayrımı Koscielski ve diğ. [50] tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu tekniğin kalıntı analizlerine uygulanması kiral organoklorlu bileşiklerin analizinde dönüm noktası olmuştur. Çevresel ortamlarda kiral bileşiklerin enantiyomer ayrımı ilk defa König ve diğ. [51] tarafından α -HCH'nin enantiyomerlerine ayrılmasıyla gerçekleştirilmiştir [31]. Bu çalışma, çevresel ortamlarda enantiyomer ayrımı ve kiral analizler için öncü olmuştur [52].

Sıvı kromatografisi teknikleri modern pestisitlerin enantiyomer ayrımında sıklıkla kullanılmakla birlikte kompleks yapıya sahip çevresel örneklerde yeterli ayırma ve hassasiyet sağlamamaktadır [52]. Bu nedenle, kromatografiye ek olarak kütle spektrometresi (mass spectrometry, MS) uygulanması, analizlerde hassasiyeti ve ölçülebilirliği arttırmaktadır. Kromatografi ile ayrılamayan türde bileşikler kütle dedektörleri ile ayrılabilir [49]. LC-MS/MS yüksek seçiciliği, hassasiyeti ve düşük tayin sınırları gibi özellikleri nedeniyle çevresel örneklerde en fazla tercih edilen yöntemdir [38]. Bunun yanı sıra, kiral ilaçların analizinde de LC-MS diğer metotlara göre daha hassas olduğundan tercih edilmektedir [17].

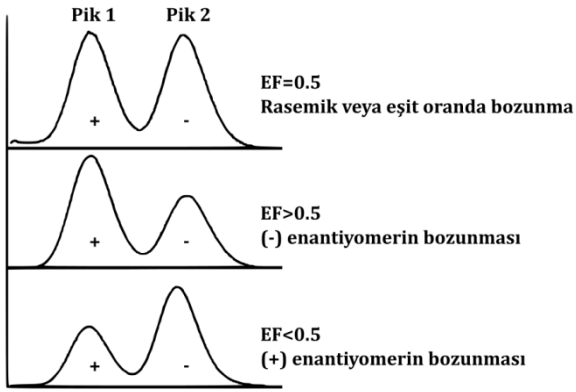
Çevresel örnekler içinde bulunan kiral bileşikler kromatografik metotlar ile (+) ve (-) enantiyomerlerine ayrılır [53]. Çevresel örneklerin analizinde kiral bileşiğin enantiyomer kompozisyonunu değerlendirilebilmek için enantiyomer oranı (enantiomer ratio, ER) ve enantiyomer fraksiyonu (enantiomer fraction, EF) kullanılır. Kromatografik yöntemler ile analiz edilen kiral bileşiğin enantiyomerlerinin kromatografik görünümü Şekil 3'te verilmiştir. Enantiyomerlerin kolonda geliş sırası bilinmiyorsa birinci enantiyomer E1 (Pik 1) ve ikinci enantiyomer E2 (Pik 2) olarak adlandırılır. Enantiyomer oranı ve fraksiyonu E1 ve E2 piklerinin alanları veya yüksekliği kullanılarak aşağıdaki eşitliklere göre hesaplanır;

$$ER = \frac{E1}{E2} \quad \text{veya} \quad ER = \frac{(+)}{(-)} \quad (1)$$

$$EF = \frac{E1}{E1+E2} \quad \text{veya} \quad EF = \frac{(+)}{(+)+(-)} \quad (2)$$

Eşitlik 1'de gösterildiği gibi kromatogramda (+) enantiyomere karşılık gelen pik alanının (-) enantiyomere karşılık gelen pik alanına bölünmesi ile ER hesaplanır [9]. Bir bileşiğin enantiyomer oranı 0 - ∞ arasında değişebilir [54]. Analizlerin değerlendirilmesinde ER sıklıkla tercih edilen bir araçtır [49]. Öte yandan, Harner ve diğ. [55] EF'nin grafik gösterimde daha anlamlı olması ve matematiksel ifadelerde daha uygulanabilir olması nedeniyle analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde ER yerine kullanılmasının daha avantajlı olacağını belirtmişlerdir. EF (+) enantiyomerin toplam enantiyomer miktarına bölünmesi ile ya da ER/(ER+1) şeklinde hesaplanır (Eşitlik 2). EF, 0 ile 1 arasında değişirken rasemik karışımlarda değeri 0.5'dir [55],[56].

EF, çevresel örneklerde kiral bileşiklerin değerlendirilmesi için kullanılan bir araçtır. Çevresel örneklerde enantiyomer fraksiyonununun 0.5 veya yakın bir değerde olması kirleticinin güncel kullanımını [57], bu değerden büyük bir sapma göstermesi ise kirleticinin biyolojik bozunmaya maruz kaldığını göstermektedir [13].



Şekil 3: Enantiyomerlerin kromatografik görünümü [58].

5 Kiral bileşiklerin çevredeki akıbeti

Kiral kirleticilerin çevresel ortamlarda bozunması ve metabolize olması sırasında enantiyomerler farklı aktivite gösterebilir ve bu süreç enantiyoseçici aktivite olarak adlandırılır [59]. Diğer taraftan, çevresel ortamlarda kiral olmayan (akiral) kimyasalların bozunma ürünleri de kiral ve toksik özellik gösterebilir. Örneğin, akiral bir pestisit olan atrazinin bozunması sonucu kiral metabolitler oluşur [1]. Kiral bileşiklerin toksisitesi ve akıbetlerinin anlaşılabilmesi için parçalanma ve bozunma mekanizmalarının bilinmesi önemlidir. Kiral veya akiral bir kimyasalın biyolojik sistemler ile etkileşimi penetrasyon, tanıma ve aktivasyon olmak üzere üç aşamada gerçekleşir. Penetrasyon aşamasında kimyasal, biyolojik sistemin içine nüfuz eder. Tanıma aşamasında biyolojik sistem içindeki enzim ve reseptörlere tutunur. Aktivasyon aşaması ise tepkime hızı ile ölçülür ve moleküler etkileşimleri içerir [1].

Enantiyomerlerin farklı biyolojik aktivitelerini açıklamak için enzim aktivitesini tanımlayan anahtar-kilit ilişkisi yaklaşımı kullanılabilir. Bunun yanı sıra Easson ve Stedman [60] tarafından ileri sürülen ve daha basit bir yaklaşım olan "üç-noktadan temas modeli" (three-point contact model) kullanılabilir (Şekil 4). Bu yaklaşıma göre, kiral bileşikte (Şekil 4, I) bulunan üç grubun asimetrik karbon atomu çevresindeki dizilişi (BCD), kiral bileşiğin etki ettiği maddenin (Şekil 4, II) dizilişi (B'C'D') ile uyumlu olduğundan, daha aktif olan enantiyomer alıcı maddeye daha sıkı bağlanır. Öte yandan, daha az aktiviteye sahip olan enantiyomerdeki diziliş (DCB) etki ettiği maddenin dizilişi ile uyumsuz olduğundan bağlanma daha zayıftır [61]. Bu modelde üç noktalı temas yaklaşımı kullanılırken, bazı maddelerin etkileşimini açıklayabilmek için dört adet birleşme noktasına ihtiyaç duyulduğu da belirtilmektedir [62].

Kiral kirleticilerden biyolojik olarak parçalanabilir olanlar uygun çevresel koşullarda bazı bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalar tarafından daha az toksik ya da toksik olmayan bileşiklere dönüşebilirler. Çevredeki birçok bakteri türü, kiral kirleticileri parçalama özelliğine sahiptir [63]. Bu parçalanma yükseltgenme (oksidasyon), indirgenme (redüksiyon) ve halojenleme vb. gibi biyokimyasal tepkimeler ile gerçekleşir [64]. Biyolojik parçalanmanın son ürünü ve parçalanma hızı organizmaların özelliği ve kimyasalın konsantrasyonu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Su, toprak ve sediman gibi çevresel ortamlarda bulunan bakteri mantar ve diğer organizmalar ile kirleticilerin biyolojik bozunması doğal

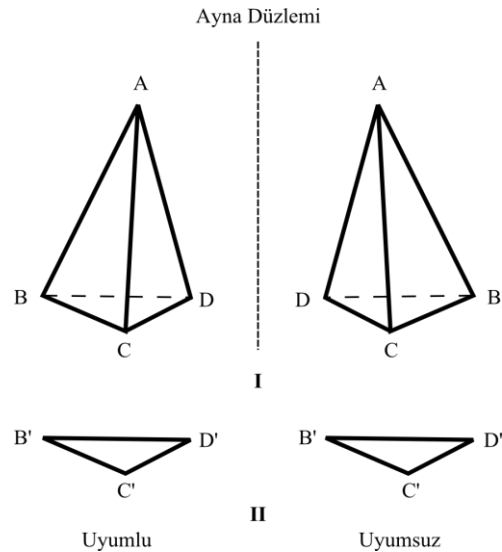
bir süreçtir. Kirleticilerin biyolojik olarak parçalanmasında metabolik enzimler görev alır. Çevresel ortamlarda kiral kirleticilerin biyoparçalanması sürecinin bilinmesi kirleticilerin toksisitelerinin ve diğer yan etkilerinin belirlenmesinde önemlidir [1].

Çevrede uygulanan agrokimyasalların büyük bir kısmı rasemik karışımlar (EF=0.5 veya ER=1) şeklindedir [65]. Bu kimyasallar çevreye salındığında bir seri biyolojik tepkimeye girerler ve bazı durumlarda bir izomer, kullanım amacına uygun özellik gösterirken diğer izomer, çevrede toksik etki gösterebilir [66]. Kiral agrokimyasalların çevre ve insan sağlığına etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için bu kimyasalların çevrede enantiyoseçici davranışlarının belirlenmesi gerekir [67]. Kiral bileşiklerin çevresel ortamlarda analiz edildiğinde rasemik değerden (EF=0.5 veya ER=1) sapma belirlenmesi, bileşiğin biyolojik aktivitesinin bir göstergesidir [13].

Kiral ilaçların veya pestisitlerin sadece hedef madde üzerindeki aktiviteleri değil biyolojik olarak parçalanmaları ve çevresel akıbetleri de enantiyomerlerine göre farklılık gösterir. Bu nedenle çevrede bulunan kiral kirleticilerin parçalanması ve çevredeki akıbetinin araştırılmasında enantiyomerleri ayrı ayrı ele almak gereklidir [68].

Çevresel kirleticilerden kiral özellikte olanlar, bu kirleticilerin çevresel ortamlarda yeni/eski kullanımının belirlenmesinde kullanılabilir [69]. Jamshidi ve diğ. [70] tarafından kiral KOK'ların hava ve toprak ortamında araştırıldığı bir çalışmada rasemik kirletici oranları tespit edilmiştir. Bu oranların yeni kirlilik girdisine işaret edebileceği gibi toprakta yaygın bir olgu olan, enantiyomerlerin eşit oranda parçalanmasından da kaynaklanabileceği belirtilmektedir [71]-[73].

Kirliliğin kontrol altına alınması ve azaltılabilmesi için kaynağının ve çevresel ortamlarda davranışlarının belirlenmesi en önemli aşamadır. Kiral kirleticiler çoğunlukla su, sediman ve toprak ortamında kirliliğe neden olmakla birlikte havada ve canlı bünyesinde de tespit edilmiştir [1]. Çeşitli çevresel ve biyolojik ortamlarda bazı kiral bileşiklerin enantiyomer fraksiyonları Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu tablo hazırlanırken farklı kimyasalların çeşitli ortamlardaki durumunu özetleyecek şekilde örnek çalışmalar seçilmiştir.



Şekil 4: Easson-Stedman tarafından ileri sürülen "üç-noktadan temas modeli", I. kiral madde, II. etki ettiği madde [61].

Tablo 3: Çeşitli çevresel ve biyolojik ortamlarda bazı kiral bileşiklerin enantiyomer fraksiyonu.

Kiral Kimyasal	Örnekleme Ortamı	EF	Kaynak
α -HCH	Deniz suyu	0.441-0.485	[23],[74]-[77]
α -HCH	Hava	0.462-0.524	[78]
α -HCH	Midye	0.408-0.471	[79]
α -HCH	Balık	0.482-0.505	[80]
α -HCH	Toprak	382-0.910	[81]
Ibuprofen	Atıksu arıtma tesisi çıkış suyu	0.474- ~0.667	[53]
<i>o,p'</i> -DDT	Toprak	0.154-0.801	[81]
<i>trans</i> -klordan	Toprak	0.237-0.885	[81]
<i>cis</i> -klordan	Toprak	0.352-0.813	[81]
<i>trans</i> -klordan	Kabak, balkabağı, salatalık, marul, ıspanak, biber, domates	0.180-0.351	[82]
<i>cis</i> -klordan	Kabak, balkabağı, salatalık, marul, ıspanak, biber, domates	0.315-0.383	[82]
Heptaklor epoksit	Hava	0.497	[83],[84]
Heptaklor epoksit	Martı yumurtası	0.615-0.730	[85]
Oksiklordan	Martı yumurtası	0.600-0.697	[85]
Polisiklik miskler	Arıtma tesisi havuz suyu	0.444-0.524	[86]
Toksafen	Sediman	0.405-0.515	[87]
PCB	Sediman	0.065-0.842	[88]
PCB	Balık	0.096-0.634	[89]
PCB	Köpekbalığı	0.298-0.447	[90]
α -HCH	Hava	0.493-0.516	[91]
<i>cis</i> -klordan	Hava	0.492-0.515	[91]
<i>trans</i> -klordan	Hava	0.429-0.485	[91]
Haloksifop	Toprak	0.058-0.610	[92]

Buradaki EF değerlerinin 0.5'den sapma göstermesi kirleticinin eski kullanım sonucu ortamda bulunduğu ve biyolojik olarak parçalandığı şeklinde yorumlanabilir. Toprakta enantiyoseçici parçalanmayı etkileyen faktörler tam olarak açıklanamamıştır [93]. Toprakta kiral kirleticilerin EF'lerinin belirlendiği çalışmalarda, toprağın organik madde içeriği ile EF arasında çok zayıf korelasyon olduğu yada hiç korelasyon olmadığı sonucuna ulaşılmıştır [73],[81],[94]. Bazı çalışmalarda, toprakta pH'nın karbon ve nütrient alımını, metallerin çözünmesini ve mikrobiyal komüniteyi etkilediğinden yola çıkarak enantiyoseçicilik ile toprak pH'ı ilişkilendirilmiştir [95]-[97]. Diğer taraftan iklim değişikliğinin karbondioksit, toprak sıcaklığı, yağış ve nem gibi faktörler üzerindeki etkisi nedeniyle mikrobiyal popülasyonu ve çeşitliliğini etkileyerek dolaylı olarak kiral kirleticilerin mikrobiyal bozunmasını da etkilediği belirtilmiştir [93].

Su ortamında, kiral kirleticilerin analizinde α -HCH'in enantiyoseçici parçalanması üzerine yapılmış çalışmalar [23],[75] öncü olmuştur. α -HCH, günümüzde, su ortamında en fazla çalışmaya konu olan kiral kirletici olmuştur [93]. Kiral kimyasalların en fazla kullanım alanlarından biri olan farmasötikler insan vücudunda tamamen parçalanmayarak atıksu arıtma tesislerine ulaşabilir [98]. Arıtma tesislerinde giderimi zor olan [99] bu maddelerin deşarjlar vasıtasıyla su ortamlarına ulaşması veya arıtma tesisinden çıkan çamur ile toprak ortamına karışması olasıdır [100],[101]. Suda bulunan kiral kirleticiler sediman ortamı ile denge halindedir. Sedimanda depo halinde bulunan kirleticilerin suya salımı ile kirleticiler suya geçebilir. Sedimanda depolanma sedimanın kapasitesi ve çevresel faktörlere bağlıdır [1].

Enantiyomerler, kirleticilerin atmosferik taşınımının izlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabilir [27]. Hava ortamına kirleticilerin salımı doğrudan veya toprak ve su ortamından salım yoluyla gerçekleşebilir. Meteorolojik faktörler ile bu kirleticilerin taşınımı mümkün olup havadan tekrar su ve toprak ortamına ulaşarak depolanabilir. Uçucu özelliğe sahip olan kiral kirleticiler atmosfer ortamında

bulunacağından havadaki kirletici konsantrasyonları bölgelere göre farklılık gösterir. Havadaki enantiyomer oranları diğer ortamlarda da olduğu gibi kirliliğin yeni olup olmadığının belirlenmesinde kullanılabilir [1]. Arktik'de havada gerçekleştirilen uzun soluklu izleme çalışması sonucunda EF'lerinin ikincil emsiyonlardan, çevrede kimyasalların azalmasından ve buzulların erimesinden kaynaklandığı belirtilmiştir [91]. Hava ortamında kirleticilerin bozunması fotokimyasal olarak gerçekleşeceğinden biyolojik olaylarda olduğu gibi enantiyoseçici özelliğe sahip değildir [52].

Çevresel kirleticilerin birincil kaynaklarının azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılması neticesinde ikincil kaynakların (örneğin kirleticilerin biriktiği toprak, sediman, su, buz ve bitkisel ortamlar) daha aktif hale geçeceği, böylece çeşitli kimyasalların biriktikleri ortamlardan ayrılacağı, böyle bir dünyada kiral kirleticilerin iz sürücü olarak kullanılacağı çeşitli bilimsel yayınlarda kapsamlı olarak tartışılmıştır. Söz konusu bu çalışmalarda, kiral bileşikler rasemik (henüz yeni kullanılmış veya bozunma proseslerinden etkilenmeden korunmuş) ve rasemik olmayan (mikrobiyal bozunmaya uğramış veya uzun süredir çevresel ortamda bulunan) oranları kullanılarak kirleticilerin taşınım mekanizmalarının ve akıbetlerinin değerlendirilebileceği öngörülmektedir [93],[102].

6 Sonuç

En genel ifade ile ayna görüntüsü kendisi ile çakışmayan maddeler olarak tanımlanan kiral bileşikler başta canlı sistemler olmak üzere hayatımızın pek çok alanında yer almaktadır. İki farklı enantiyomere sahip olan bu bileşikler farklı aktivitelerinden kaynaklanan avantajları nedeniyle endüstriyel uygulamalarda önemli yer tutmaktadır. Ancak kullanım amacının dışına çıkması veya istenmeyen salımını nedeniyle kirletici vasfı kazanan bu bileşikler enantiyoseçici bozunmaları nedeniyle çevresel ortamlarda kirlilik izleme çalışmaları açısından önemlidir. Kiral kirleticilerin dağılımının belirlenmesinde kullanılan enantiyomer oranı ve enantiyomer

fraksiyonu bu kirleticilerin güncel kullanımının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Enantiyomerlerin farklı biyolojik aktiviteleri bu kirleticilerin akıbetinin incelenmesinde değerlendirilmesi gereken bir husustur. Uluslararası literatürde hava, su, toprak ve sediman gibi çevresel ortamların yanı sıra biyolojik ortamlarda da kiral bileşiklerin varlığı ve dağılımına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde henüz araştırmalara konu olmaya başlayan kiral kirleticilerin analizi ile güncel kirliliğin belirlenmesi ve kirleticilerin biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi konularında farklı bir bakış açısı olacaktır.

7 Teşekkür

Bu çalışma, TÜBİTAK-112Y175'nolu kariyer projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir.

8 Kaynaklar

- [1] Ali I, Aboul-Enein HY. Chiral Pollutants: Distribution, Toxicity and Analysis by Chromatography and Capillary Electrophoresis. Chichester, England, Wiley, 2004.
- [2] Müller TA, Kohler HPE. "Chirality of pollutants-effects on metabolism and fate". *Applied Microbiology and Biotechnology*, 64(3), 300-316, 2004.
- [3] Ali I, Gupta VK, Aboul-Enein HY. "Chirality: A challenge for the environmental scientists". *Current Science*, 84(2), 152-156, 2003.
- [4] Wiberg K. Enantiospecific Analysis and Environmental Behavior of Chiral Persistent Organic Pollutants (POPs). PhD Thesis, Umea University, Umea, Sweden, 2002.
- [5] Kallenborn R, Hühnerfuss H. *Chiral Environmental Pollutants: Trace Analysis and Ecotoxicology*, Berlin, Deutschland, Springer, 2001.
- [6] Ulrich EM, Morrison CN, Goldsmith MR, Foreman WT. "Chiral Pesticides: Identification, Description, and Environmental Implications". *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 217, 1-74, 2012.
- [7] Mislow KM. *Introduction to Stereochemistry*. 1st ed. Mineola, ABD, Courier Dover Publications, 1965.
- [8] Eliel EL, Wilen SH. *Stereochemistry of Organic Compounds*. 1st ed. USA, Wiley-Interscience, 1994.
- [9] Venier M, Hites RA. "Chiral organochlorine pesticides in the atmosphere". *Atmospheric Environment*, 41(4), 768-775, 2007.
- [10] Wong CS, Hoestra PF, Karlsson H, Backus SM, Mabury SA, Muir DCG. "Enantiomer fractions of chiral organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in standard and certified reference materials". *Chemosphere*, 49(10), 1339-1347, 2002.
- [11] Xie J, Duan Y, Che S. "Chirality of metal nanoparticles in chiral mesoporous silica". *Advanced Functional Materials*, 22(18), 3784-3792, 2012.
- [12] Fan Z, Govorov AO. "Plasmonic circular dichroism of chiral metal nanoparticle assemblies". *Nano Letters*, 10(7), 2580-2587, 2010.
- [13] Eljarrat E, Guerra P, Barcelo D. "Enantiomeric determination of chiral persistent organic pollutants and their metabolites". *Trends in Analytical Chemistry*, 27(10), 847-861, 2008.
- [14] Zipper C, Bolliger C, Fleischmann T, Suter MJF, Angst W, Müller MD, Kohler HPE. "Fate of the herbicides mecoprop, dichlorprop and 2, 4-D in aerobic and anaerobic sewage sludge as determined by laboratory batch studies and enantiomer-specific analysis". *Biodegradation*, 10(4), 271-278, 1999.
- [15] Nejem RM. Enantioselective Sensors and Biosensors for Clinical Analysis. PhD Thesis, University of Pretoria, Pretoria, South Africa, 2004.
- [16] Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. "Chiral drugs: An overview". *International Journal of Biomedical Science*, 2(2), 85-100, 2006.
- [17] Evans SE, Kasprzyk-Hordern B. "Applications of chiral chromatography coupled with mass spectrometry in the analysis of chiral pharmaceuticals in the environment". *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 1, 34-51, 2014.
- [18] Kasprzyk-Hordern B. "Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality". *Chemical Society Reviews*, 39(11), 4466-4503, 2010.
- [19] Ong AL, Kamaruddin AH, Bhatia S, Long WS, Lim ST, Kumari R. "Performance of free candida antarctica lipase b in the enantioselective esterification of (R)-ketoprofen". *Enzyme and Microbial Technology*, 39(4), 924-929, 2006.
- [20] Sheldon RA. "Chirotechnology: Designing economic chiral syntheses". *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 67(1), 1-14, 1996.
- [21] Lewis DL, Garrison AW, Wommack KE, Whittemore A, Steudler P, Melillo J. "Influence of environmental changes on degradation of chiral pollutants in soils". *Nature*, 401(6756), 898-901, 1999.
- [22] Buerge IJ, Bächli A, Heller WE, Keller M, Poiger T. "Environmental behavior of the chiral herbicide haloxyfop. 2. unchanged enantiomer composition in blackgrass (*Alopecurus myosuroides*) and garden cress (*Lepidium sativum*)". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(10), 2591-2596, 2015.
- [23] Hühnerfuss H, Faller J, Koenig WA, Ludwig P. "Gas chromatographic separation of the enantiomers of marine pollutants. 4. fate of hexachlorocyclohexane isomers in the baltic and north sea". *Environmental Science & Technology*, 26(11), 2127-2133, 1992.
- [24] Wong CS. "Environmental fate processes and biochemical transformations of chiral emerging organic pollutants". *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 386(3), 544-558, 2006.
- [25] Williams A. "Opportunities for chiral agrochemicals". *Pesticide Science*, 46(1), 3-9, 1996.
- [26] Thurman EM, Goolsby DA, Meyer MT, Kolpin DW. "Herbicides in surface waters of the midwestern united states: The effect of spring flush". *Environmental Science & Technology*, 25(10), 1794-1796, 1991.
- [27] Jantunen LM, Helm PA, Ridal JJ, Bidleman TF. "Air-Water gas exchange of chiral and achiral organochlorine pesticides in the great lakes". *Atmospheric Environment*, 42(36), 8533-8542, 2008.
- [28] Perez-Fernandez V, Garcia MA, Marina ML. "Characteristics and enantiomeric analysis of chiral pyrethroids". *Journal of Chromatography A*, 1217(7), 968-989, 2010.

- [29] Lehmler HJ, Harrad SJ, Huhnerfuss H, Kania-Korwel I, Lee CM, Lu Z, Wong CS. "Chiral polychlorinated biphenyl transport, metabolism and distribution: A review". *Environmental Science & Technology*, 44(8), 2757-2766, 2010.
- [30] Miralles-Marco A, Harrad S. "Perfluorooctane sulfonate: A review of human exposure, biomonitoring and the environmental forensics utility of its chirality and isomer distribution". *Environment International*, 77, 148-159, 2015.
- [31] Hühnerfuss H, Shah MR. "Enantioselective chromatography-a powerful tool for the discrimination of biotic and abiotic transformation processes of chiral environmental pollutants". *Journal of Chromatography A*, 1216(3), 481-502, 2009.
- [32] Li Y, Dong F, Liu X, Xu J, Han Y, Zheng Y. "Enantioselectivity in tebuconazole and myclobutanil non-target toxicity and degradation in soils". *Chemosphere*, 122, 145-153, 2015.
- [33] Ribeiro A, Castro PL, Tiritan M. "Chiral pharmaceuticals in the environment". *Environmental Chemistry Letters*, 10(3), 239-253, 2012.
- [34] Aturki Z, Rocco A, Rocchi S, Fanali S. "Current applications of miniaturized chromatographic and electrophoretic techniques in drug analysis". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 101, 194-220, 2014.
- [35] Amini A. "Recent developments in chiral capillary electrophoresis and applications of this technique to pharmaceutical and biomedical analysis". *Electrophoresis*, 22(15), 3107-3130, 2001.
- [36] Fanali S. "Identification of chiral drug isomers by capillary electrophoresis". *Journal of Chromatography A*, 735(1), 77-121, 1996.
- [37] Ma Y, Zhang H, Chen H, Chen X. "Recent developments in chiral analysis of β -blocker drugs by capillary electromigration techniques". *Electrophoresis*, 35(23), 3345-3354, 2014.
- [38] Ribeiro AR, Maia AS, Cass QB, Tiritan ME. "Enantioseparation of chiral pharmaceuticals in biomedical and environmental analyses by liquid chromatography: An overview". *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 968, 8-21, 2014.
- [39] Wan H, Blomberg LG. "Chiral separation of amino acids and peptides by capillary electrophoresis". *Journal of Chromatography A*, 875(1), 43-88, 2000.
- [40] Chen B, He M, Zhong C, Hu B. "Chiral speciation of selenoamino acids in biological samples". *Journal of Chromatography A*, 1363, 62-70, 2014.
- [41] Bicchi C, D'Amato A, Rubiolo P. "Cyclodextrin derivatives as chiral selectors for direct gas chromatographic separation of enantiomers in the essential oil, aroma and flavour fields". *Journal of Chromatography A*, 843(1), 99-121, 1999.
- [42] Perez-Fernandez V, Garcia MA, Marina ML. "Chiral separation of agricultural fungicides". *Journal of Chromatography A*, 1218(38), 6561-6582, 2011.
- [43] Kodama S, Saito Y, Chinaka S, Yamamoto A, Hayakawa K. "Chiral capillary electrophoresis of agrochemicals in real samples". *Journal of Health Science*, 52(5), 489-494, 2006.
- [44] Garrison AW, Schmitt P, Martens D, Kettrup A. "Enantiomeric selectivity in the environmental degradation of dichlorprop as determined by high-performance capillary electrophoresis". *Environmental Science & Technology*, 30(8), 2449-2455, 1996.
- [45] Ettre L. "Nomenclature for chromatography (IUPAC recommendations 1993)". *Pure and Applied Chemistry*, 65(4), 819-872, 1993.
- [46] Poole CF. *The Essence of Chromatography*. 1st ed. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Science, 2003.
- [47] Gil-Av E, Feibush B, Charles-Sigler R. "Separation of enantiomers by gas liquid chromatography with an optically active stationary phase". *Tetrahedron Letters*, 7(10), 1009-1015, 1966.
- [48] Gübitz G, Schmid MG. "Chiral separation by chromatographic and electromigration techniques. A review". *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 22(7-8), 291-336, 2001.
- [49] Aboul-Enein HY, Ali I. "Analysis of the chiral pollutants by chromatography". *Toxicological & Environmental Chemistry*, 86(1), 1-22, 2004.
- [50] Koscielski T, Sybilka D, Jurczak J. "Separation of alpha-pinene and beta-pinene into enantiomers in gas-liquid-chromatography systems via alpha-cyclodextrin inclusion complexes". *Journal of Chromatography*, 280(1), 131-134, 1983.
- [51] König W, Krebber R, Mischnick P. "Cyclodextrins as chiral stationary phases in capillary gas chromatography. Part V: Octakis (3-O-Butyryl-2,6-di-O-pentyl)- γ -Cyclodextrin". *Journal of High Resolution Chromatography*, 12(11), 732-738, 1989.
- [52] Vetter W. "Enantioselective fate of chiral chlorinated hydrocarbons and their metabolites in environmental samples". *Food Reviews International*, 17(2), 113-182, 2001.
- [53] Hashim NH, Shafie S, Khan SJ. "Enantiomeric fraction as an indicator of pharmaceutical biotransformation during wastewater treatment and in the environment-a review". *Environmental Technology*, 31(12), 1349-1370, 2010.
- [54] Sekhon BS. "Chiral pesticides". *Journal of Pesticide Science*, 34(1), 1-12, 2009.
- [55] Harner T, Wiberg K, Norstrom R. "Enantiomer fractions are preferred to enantiomer ratios for describing chiral signatures in environmental analysis". *Environmental Science & Technology*, 34(1), 218-220, 2000.
- [56] Vetter W, Schurig V. "Enantioselective determination of chiral organochlorine compounds in biota by gas chromatography on modified cyclodextrins". *Journal of Chromatography A*, 774(1-2), 143-175, 1997.
- [57] Jantunen LM, Bidleman TF. "Organochlorine pesticides and enantiomers of chiral pesticides in arctic ocean water". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 35(2), 218-228, 1998.
- [58] Kurt-Karakus PB, Bidleman TF, Jantunen LM, Jones KC. *Environmental Fate of Legacy Chiral Pesticides in Background Soils*. Editors: Mehmetli E, Koumanova B. The Fate of Persistent Organic Pollutants in the Environment, 99-112, Netherlands, Springer, 2008.
- [59] Kurihara N, Miyamoto J. *Chirality in Agrochemicals*. 5th ed. New York, USA, Wiley, 1998.

- [60] Easson LH, Stedman E. "Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action: Molecular dissymmetry and physiological activity". *Biochemical Journal*, 27(4), 1257-1266, 1933.
- [61] Kohler HPE, Nickel K, Zipper C. "Effect of chirality on the microbial degradation and the environmental fate of chiral pollutants". *Advances in Microbial Ecology*, 16, 201-231, 2000.
- [62] Mesecar AD, Koshland DE. "Structural biology: A new model for protein stereospecificity". *Nature*, 403(6770), 614-615, 2000.
- [63] Chen W, Mulchandani A. "The use of live biocatalysts for pesticide detoxification". *Trends in Biotechnology*, 16(2), 71-76, 1998.
- [64] Smith SW. "Chiral toxicology: It's the same thing only different". *Toxicological Sciences*, 110(1), 4-30, 2009.
- [65] Schneiderheinze J, Armstrong D, Berthod A. "Plant and soil enantioselective biodegradation of racemic phenoxyalkanoic herbicides". *Chirality*, 11(4), 330-337, 1999.
- [66] Schmitt P, Garrison A, Freitag D, Kettrup A. "Application of cyclodextrin-modified micellar electrokinetic chromatography to the separations of selected neutral pesticides and their enantiomers". *Journal of Chromatography A*, 792(1), 419-429, 1997.
- [67] Huang L, Lu D, Diao J, Zhou Z. "Enantioselective toxic effects and biodegradation of benalaxyl in scenedesmus obliquus". *Chemosphere*, 87(1), 7-11, 2012.
- [68] Kohler HPE, Angst W, Giger W, Kanz C, Müller S, Suter MJF. "Environmental fate of chiral pollutants-the necessity of considering stereochemistry". *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 51(12), 947-951, 1997.
- [69] Wong F, Robson M, Diamond M, Harrad S, Truong J. "Concentrations and chiral signatures of pops in soils and sediments: a comparative urban versus rural study in Canada and UK". *Chemosphere*, 74(3), 404-411, 2009.
- [70] Jamshidi A, Hunter S, Hazrati S, Harrad S. "Concentrations and chiral signatures of polychlorinated biphenyls in outdoor and indoor air and soil in a major UK conurbation". *Environmental Science & Technology*, 41(7), 2153-2158, 2007.
- [71] Aigner EJ, Leone AD, Falconer RL. "Concentrations and enantiomeric ratios of organochlorine pesticides in soils from the US corn belt". *Environmental Science & Technology*, 32(9), 1162-1168, 1998.
- [72] Wiberg K, Harner T, Wideman JL, Bidleman TF. "Chiral analysis of organochlorine pesticides in alabama soils". *Chemosphere*, 45(6), 843-848, 2001.
- [73] Kurt-Karakus PB, Bidleman TF, Jones KC. "Chiral organochlorine pesticide signatures in global background soils". *Environmental Science & Technology*, 39(22), 8671-8677, 2005.
- [74] Hühnerfuss H, Pfaffenberger B, Gehrcke B, Karbe L, König WA, Landgraff O. "Gas chromatographic enantiomer separation and potential toxicity of atropisomeric polychlorinated biphenyls in marine biota: Has the toxic equivalence factor (TEF) concept to be expanded?". *Organohalogen Compounds*, 21, 15-20, 1994.
- [75] Faller J, Hühnerfuss H, König WA, Ludwig P. "Gas chromatographic separation of the enantiomers of the marine organic pollutants: Distribution of α -HCH enantiomers in the north sea". *Marine Pollution Bulletin*, 22(2), 82-86, 1991.
- [76] Ludwig P, Hühnerfuss H, König WA, Gunkel W. "Gas-Chromatographic separation of the enantiomers of marine pollutants. 3. enantioselective degradation of alpha-hexachlorocyclohexane and gamma-hexachlorocyclohexane by marine microorganisms". *Marine Chemistry*, 38(1-2), 13-23, 1992.
- [77] Hühnerfuss H, Kallenborn R. "Chromatographic-separation of marine organic pollutants". *Journal of Chromatography-Biomedical Applications*, 580(1-2), 191-214, 1992.
- [78] Jantunen LM, Bidleman TF. "Differences in enantioselective degradation of α -hexachlorocyclohexane in the bering-chukchi seas and the arctic ocean". *Organohalogen Compounds*, 24, 425-428, 1995.
- [79] Wood AW, Chang RL, Levin W, Thomas PE, Ryan D, Stoming TA, Thakker DR, Jerina DM, Conney AH. "Metabolic activation of 3-methylcholanthrene and its metabolites to products mutagenic to bacterial and mammalian cells". *Cancer Research*, 38(10), 3398-3404, 1978.
- [80] Erdogru O, Covaci A, Schepens P. "Levels of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in fish species from Kahramanmaras, Turkey". *Environment International*, 31(5), 703-711, 2005.
- [81] Li J, Zhang G, Qi S, Li X, Peng X. "Concentrations, enantiomeric compositions and sources of HCH, DDT and chlordane in soils from the pearl river delta, South China". *Science of the Total Environment*, 372(1), 215-224, 2006.
- [82] Mattina MJI, White J, Eitzer B, Iannucci-Berger W. "Cycling of weathered chlordane residues in the environment: Compositional and Chiral Profiles in Contiguous Soil, Vegetation, and Air Compartments". *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(2), 281-288, 2002.
- [83] Falconer RL, Leone AD, Bodnar C, Wiberg K, Bidleman TF, Jantunen LM, Harner T, Parkhurst WJ, Alegria H, Brice K, Su K. "Using enantiomeric ratios to determine sources of chlordane to ambient air". *Organohalogen Compounds*, 35, 331-334, 1998.
- [84] Bidleman T, Jantunen L, Wiberg K, Harner T, Brice K, Su K, Falconer R, Leone A, Aigner E, Parkhurst W. "Soil as a source of atmospheric heptachlor epoxide". *Environmental Science & Technology*, 32(10), 1546-1548, 1998.
- [85] Hühnerfuss H, Faller J, Kallenborn R, König WA, Ludwig P, Pfaffenberger B, Oehme M, Rimkus G. "Enantioselective and nonenantioselective degradation of organic pollutants in the marine ecosystem". *Chirality*, 5(5), 393-399, 1993.
- [86] Franke S, Meyer C, Heinzel N, Gatermann R, Hühnerfuss H, Rimkus G, König WA, Francke W. "Enantiomeric composition of the polycyclic musks HHCB and AHTN in different aquatic species". *Chirality*, 11(10), 795-801, 1999.

- [87] Vetter W, Bartha R, Stern G, Tomy G. "Enantioselective determination of two major compounds of technical toxaphene in canadian lake sediment cores from the last 60 years". *Organohalogen Compounds*, 35, 343-346, 1998.
- [88] Wong CS, Garrison AW, Foreman WT. "Enantiomeric composition of chiral polychlorinated biphenyl atropisomers in aquatic bed sediment". *Environmental Science & Technology*, 35(1), 33-39, 2001.
- [89] Wong CS, Garrison AW, Smith PD, Foreman WT. "Enantiomeric composition of chiral polychlorinated biphenyl atropisomers in aquatic and riparian biota". *Environmental Science & Technology*, 35(12), 2448-2454, 2001.
- [90] Lu Z, Fisk AT, Kovacs KM, Lydersen C, McKinney MA, Tomy GT, Rosenberg B, McMeans BC, Muir DCG, Wong CS. "Temporal and spatial variation in polychlorinated biphenyl chiral signatures of the greenland shark (*Somniosus microcephalus*) and its arctic marine food web". *Environmental Pollution*, 186, 216-225, 2014.
- [91] Bidleman TF, Jantunen LM, Hung H, Ma J, Stern GA, Rosenberg B, Racine J. "Annual cycles of organochlorine pesticide enantiomers in arctic air suggest changing sources and pathways". *Atmospheric Chemistry and Physics*, 15(3), 1411-1420, 2015.
- [92] Sun M, Liu D, Shen Z, Zhou Z, Wang P. "Stereoselective quantitation of haloxyfop in environment samples and enantioselective degradation in soils". *Chemosphere*, 119, 583-589, 2015.
- [93] Bidleman TF, Jantunen LM, Kurt-Karakus PB, Wong F. "Chiral persistent organic pollutants as tracers of atmospheric sources and fate: Review and prospects for investigating climate change influences". *Atmospheric Pollution Research*, 3(4), 371-382, 2012.
- [94] Zhang A, Liu W, Yuan H, Zhou S, Su Y, Li YF. "Spatial distribution of hexachlorocyclohexanes in agricultural soils in zhejiang province, China, and correlations with elevation and temperature". *Environmental Science & Technology*, 45(15), 6303-6308, 2011.
- [95] Buerge IJ, Poiger T, Mueller MD, Buser HR. "Influence of pH on the stereoselective degradation of the fungicides epoxiconazole and cyproconazole in soils". *Environmental Science & Technology*, 40(17), 5443-5450, 2006.
- [96] Buser HR, Müller MD. "Occurrence and transformation reactions of chiral and achiral phenoxyalkanoic acid herbicides in lakes and rivers in Switzerland". *Environmental Science & Technology*, 32(5), 626-633, 1998.
- [97] Li Z, Zhang Y, Li Q, Wang W, Li J. "Enantioselective degradation, abiotic racemization, and chiral transformation of triadimefon in soils". *Environmental Science & Technology*, 45(7), 2797-2803, 2011.
- [98] Vasskog T, Bergersen O, Anderssen T, Jensen E, Eggen T. "Depletion of selective serotonin reuptake inhibitors during sewage sludge composting". *Waste Management*, 29(11), 2808-2815, 2009.
- [99] Carballa M, Omil F, Lema JM, Llompart M, Garcia-Jares C, Rodriguez I, Gomez M, Ternes T. "Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant". *Water Research*, 38(12), 2918-2926, 2004.
- [100] Wu C, Spongberg AL, Witter JD, Fang M, Ames A, Czajkowski KP. "Detection of pharmaceuticals and personal care products in agricultural soils receiving biosolids application". *CLEAN-Soil, Air, Water*, 38(3), 230-237, 2010.
- [101] Moreira IS, Ribeiro AR, Afonso CM, Tiritan ME, Castro PM. "Enantioselective biodegradation of fluoxetine by the bacterial strain *labrys portucalensis* F11". *Chemosphere*, 111, 103-111, 2014.
- [102] Bidleman TF, Jantunen LM, Kurt-Karakus PB, Wong F, Hung H, Ma J, Stern G, Rosenberg B. "Chiral chemicals as tracers of atmospheric sources and fate processes in a world of changing climate". *Mass Spectrometry*, 2(Special Issue), S0019, 2013.