



**Biotransformación de cetonas proquirales
utilizando
levaduras y hongos filamentosos**



**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN
CIENCIAS CON MENCIÓN EN QUÍMICA**



JAVIER SILVA AGREDO

Profesor Guía: Joel B. Alderete Triviños
Dpto. de Química Orgánica

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE GRADUADOS EN QUÍMICA

CONCEPCIÓN-CHILE
2010

RESUMEN

Las metodologías empleadas en síntesis asimétrica para la obtención de compuestos enantioméricamente puros han sido dirigidas especialmente a la utilización de procesos catalíticos químicos o biológicos. Particularmente, los alcoholes quirales pueden ser obtenidos por métodos biológicos mediante la utilización de microorganismos. Estas biotransformaciones se realizan bajo condiciones suaves de reacción y permiten la regeneración *in vivo* del cofactor necesario para la reducción por lo que son empleadas especialmente en las industrias farmacéutica y agroalimentaria las cuales requieren que los compuestos quirales posean una elevada pureza enantiomérica.

La investigación desarrollada en este trabajo de tesis fue dirigida hacia las biorreducciones de diferentes tipos de compuestos carbonílicos proquirales tales como; acetofenona, acetoacetato de etilo, benzoilacetato de etilo, α -tetralona, β -tetralona, (\pm)-2-metilciclohexanona, (*R*)-carvona, 7-*epi*-ciperona, 6-hidroxi-7-*epi*-ciperona y 6-oxo-7-*epi*-ciperona. En el monitoreo inicial de las biorreducciones se seleccionaron dos clases de microorganismos, levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* UBB 1500, *Rhodotorula sp.* UBB 2009) y hongos filamentosos (*Rhizopus nigricans*, *Mucor plumbeus* ATCC 4740 y *Cunningamella elegans* ATCC 36112).

En la biorreducción de los compuestos carbonílicos proquirales los mejores resultados se obtuvieron con las levaduras. Los hongos filamentosos, en general dan lugar a conversiones moderadas y excesos enantioméricos bajos. Las levaduras que produjeron los mejores excesos enantioméricos, durante el monitoreo inicial de las biorreducciones, fueron seleccionadas para comparar la eficiencia del biocatalizador en su forma libre o inmovilizado en gel de alginato de calcio. En este último sistema una elevada estabilidad, a altas concentraciones del sustrato y producto, junto con altos rendimientos fueron obtenidos. En cambio, una marcada toxicidad del sustrato fueron observadas en el sistema libre. De esta forma, *S. cerevisiae* redujo el acetoacetato de etilo a (+)-(*S*)-3-hidroxi-*butirato* de etilo y el benzoilacetato de etilo al (-)-(*S*)-3-hidroxi-*propionato* de etilo con elevados rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (> 99 %) tanto para las formas libre e inmovilizada del biocatalizador. Por otra parte, *Rhodotorula sp.* UBB 2009 inmovilizada redujo acetofenona al (-)-(*S*)-*feniletanol* con una elevada conversión y un exceso enantiomérico mayor al 99 %. Además, la α - y β -tetralonas fueron reducidas a los correspondientes (+)-1-(*S*)-*tetralol* y (-)-2-(*S*)-*tetralol* con una elevada conversión y un buen exceso enantiomérico.