



# XIV Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería



## RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA QUIMIOSELECTIVA DE MOLECULAS BIFUNCIONALES: INGENIERÍA DEL MEDIO DE REACCIÓN (IMR).

José Luis Campos Navarro\*, Agustín López-Munguía, Edmundo Castillo Rosales.  
Departamento de Ingeniería Celular y Biocatálisis, Instituto de Biotecnología-UNAM. Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa C.P. 62210, Cuernavaca, Morelos.  
\*iqcampos@ibt.unam.mx  
Palabras clave :lipasas, quimioselectividad, bifuncionales.

**Introducción.** En la actualidad, gracias a su precisión química, la biocatálisis ha podido integrarse de manera exitosa a numerosos procesos químicos<sup>1</sup>. Un reto permanente en química orgánica es desarrollar procesos quimioselectivos con moléculas que contienen diferentes grupos funcionales con reactividad similar<sup>2</sup>. El área denominada como "Ingeniería del medio de reacción" (IMR) ha demostrado ser una herramienta eficaz para mejorar la selectividad en procesos enzimáticos. La IMR enfocada a la quimioselectividad consiste en la búsqueda de medios de reacción afines al producto deseado mediante la modificación de la actividad termodinámica de las especies químicas acumuladas al equilibrio<sup>3</sup>. En este proyecto se plantea el uso de la IMR para el control de la quimioselectividad en la acilación enzimática de moléculas bifuncionales del tipo amino-alcohol.

**Metodología.** Se realizó el cálculo teórico de los coeficientes de actividad ( $\gamma$ ) de los productos 3-5 (Fig. 2) en diferentes medios de reacción, buscando obtener los valores más bajos de  $\gamma$  para el producto deseado. Esta operación se realizó mediante el modelo COSMO-RS (Conductor-like Screening Model for Real Solvents). Posteriormente se realizaron las reacciones de acilación entre el 6-amino-1-hexanol (1) y el ácido oleico (2) en los medios seleccionados en la etapa anterior. Se utilizó la lipasa B de *Candida antarctica* como catalizador a una temperatura de 55°C. Los productos de reacción se purificaron; se caracterizaron por RMN, espectrometría de masas y espectroscopía IR; y se cuantificaron por HPLC estableciendo la quimioselectividad en términos de la velocidad y el equilibrio de la reacción.

**Resultados.** De acuerdo a la constante de equilibrio termodinámico, definida en términos de  $\gamma_i$  y de la fracción molar ( $X_i$ ) de las especies reactivas (Fig. 1a.), la acumulación preferencial de un producto estará dada cuando su  $\gamma_i$  adopte los valores más bajos posibles, teniendo como consecuencia un incremento proporcional de  $X_i$  al equilibrio. Los cálculos mostraron un valor de  $\gamma_i$  favorable para la acumulación de los productos 3-5 en el sistema 2M2B, mientras que en el sistema *n*-hexano este valor sería favorable para 4-5 (Fig. 1b.). Al realizar la reacción (Fig. 2.), se mostró una acumulación mayoritaria del producto polar amida (3) para el sistema 2M2B mostrando una mejor afinidad por este solvente (valor

bajo de  $\gamma_i$ ). En el sistema en *n*-hexano se presentó una acumulación preferente a los productos más hidrofóbicos (4-5) (valores más bajos de  $\gamma_i$ ). En los dos casos los resultados coinciden satisfactoriamente con los cálculos teóricos (Tabla 1.).

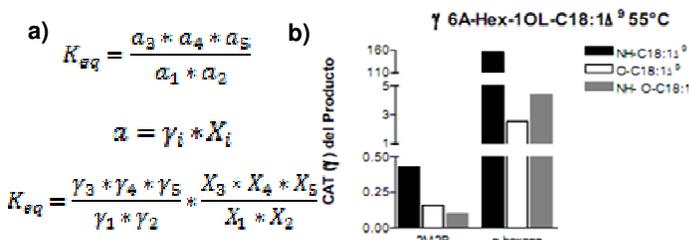


Fig. 1. a) Constante de equilibrio representada en términos de actividad termodinámica. b) Coeficientes de actividad de los productos de la acilación del 6-amino-1-hexanol y el ác. Oleico catalizada por CaLB.

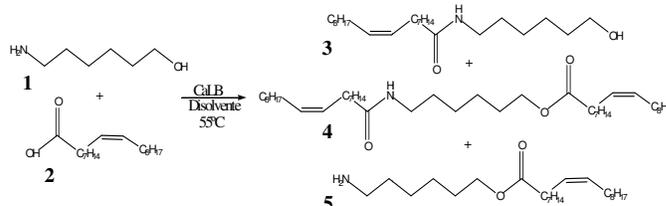


Fig. 2. Acilación catalizada por CaLB en medio orgánico. Productos obtenidos N-oleilaminohexanol, (3); N,O-dioleilaminohexanol (4); (O-oleilaminohexanol (5).

Tabla 1. Eficiencia y selectividad de la reacción de acilación del 6-amino-1-hexanol (100 mM) con ác. Oleico (200 mM) al equilibrio. Conversión en 2M2B=70%; en *n*-hexano=88%.

Medio de reacción	Selectividad (3)	Selectividad (4)	Selectividad (5)	Selectividad (4 + 5)
2M2B	84%	11%	4%	15±7 %
<i>n</i> -Hexano	10%	66%	24%	90±6 %

**Conclusiones.** El sistema polar 2M2B, presentó una acumulación quimioselectiva del producto polar amida y en *n*-hexano se acumularon los compuestos no polares. El modelo COSMO-RS resultó eficaz para predecir este comportamiento.

**Agradecimiento.** CONACYT beca 329915

### Bibliografía.

1. Mark D, Paul K, Bernard A, (2007). *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol 59, 12-28.
2. Priego J, Ortíz-Nava C, Carrillo-Morales M, López-Munguía A, Escalante J, Castillo E, (2009). *Tetrahedron*. Vol 65, 536-539.
3. Nahmany M, Melman A, (2004). *Organic & Biomolecular Chemistry*. Vol 2, 1563-1572.