

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes:

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	7	12	2020		20	09	2021

Datos del Alumno

Nombre : Jorge Alberto Velasco Matias	
Matrícula : 2163065970	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Eridano #88 Col. Prados de Coyoacán	
Teléfono : 56777867	Celular : 5591398467
Correo Electrónico : albertovsco98@gmail.com	CURP : VEMJ980123HDFLTR05

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Reducción enantioselectiva de cetonas aromáticas usando reductasas de origen vegetal							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : En casa							
Dependencia : UAM•X							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán	Localidad : Ciudad de México						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	16	12	2020		16	6	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3. • Público	Tipo: 2. • Interno
Orientación: 6. • Educación y Comunicación	

FIRMAS

Dra. Aida Solís Oba, No. Eco 21208

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Jorge Alberto Velasco Matias

Alumno
Nombre, firma

Rubria Marlén Martínez Casares No. Eco 41833

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Felipe Mendoza Pérez

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Ciudad de México, 21 de septiembre de 2021

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Unidad Xochimilco

Presente.

Por medio de la presente comunicamos a usted que el alumno: Jorge Alberto Velasco Matías con matrícula 2163065970 ha concluido de manera satisfactoria el proyecto de Servicio Social: Reducción enantioselectiva de cetonas aromáticas usando reductasas de origen vegetal.

Que se realizó en casa debido a la actual situación de la pandemia por COVID- 19. Del 16 de diciembre de 2020 al 16 de junio de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradecemos de antemano su atención a la presente. Saludos cordiales.

Atentamente

Dra. Aida Solís Oba
Asesora interna

Dra. Rubria Marlen Martínez Casares
Asesora interna



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura

Química Farmacéutica Biológica

Reducción enantioselectiva de cetonas aromáticas usando reductasas de origen vegetal.

Alumno:

Velasco Matias Jorge Alberto. 2163065970

Asesoras:

Dra. Aída Solís Oba.

Dra. Rubria Marlen Martínez Casares

Lugar de realización:

Laboratorio de Biotransformaciones N-201, UAM Xochimilco.

Fecha de inicio y término:

16 de diciembre 2020 - 16 de junio 2021

Índice

1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
2.1 Importancia biológica de los alcoholes secundarios enantiopuros	3
2.2 Obtención de alcoholes secundarios mediante biocatálisis	4
2.3 Oxidorreductasas	5
2.4 Fuentes de obtención de oxidorreductasas	7
2.5 Plantas como fuentes de obtención de oxidorreductasa	8
2.6 Descriptores moleculares, como herramientas de predicción y explicación en la interacción molécula- enzima	8
3. Objetivos	10
4. Planteamiento del problema	11
5. Metodología	13
6. Resultados y discusión	15
7. Conclusión	30
8. Bibliografía	31
9. Anexos	36

Índice tablas, figuras y anexos

FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de fármacos sintetizados a partir de alcoholes secundarios quirales.	4
Figura 2. Diferentes derivados de acetofenona	13
Figura 3. Estructura química de rivastigmina, cloroprenalina y solabegrón	18

TABLAS

Tabla 1. Fuentes vegetales de oxidorreductasas empleadas en la reducción de acetofenona y derivados quirales	15
Tabla 2. % de conversión y % ee de las diversas fuentes de oxidorreductasas consultadas	16
Tabla 3 Condiciones de reacción de artículos consultados	17
Tabla 4. Descriptores seleccionados a partir del análisis multivariado	18
Tabla 5. Descriptores del modelo, valor de correlación y ecuación del modelo para la predicción del % de conversión de los diferentes derivados de acetofenona con las fuentes de oxidorreductasas exploradas	22
Tabla 6. % de conversión reportados vs predichos	25
Tabla 7. Descriptores del modelo, valor de correlación y ecuación del modelo para la predicción del % ee de los diferentes derivados de acetofenona con las fuentes de oxidorreductasas exploradas	26
Tabla 8. % ee reportados vs predichos	28

ANEXOS

Anexo 1. Descriptores moleculares seleccionados y su descripción	36
---	-----------

1. Introducción

La preparación de compuestos enantioméricamente puros es uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica, ya que la quiralidad es un factor clave del que dependen tanto la actividad biológica como la toxicidad de numerosos fármacos. En muchos casos, uno de los enantiómeros posee propiedades biológicas muy diferentes, distinta farmacocinética, biodisponibilidad y actividad farmacológica (Martín, S; 2017). Estas diferencias pueden ir desde la inactividad de uno de los enantiómeros, por ejemplo, en la molécula del captopril; hasta los efectos secundarios, como el caso de la talidomida (Gómez, R. & Carretero, J; 2003).

Una de las principales estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es la síntesis asimétrica, que presenta grandes ventajas frente a la resolución cinética de racematos y "chiral pool" (Martín, B; 2006), esta se ha desarrollado en tres pilares catalíticos: la biocatálisis, la catálisis organometálica y la organocatálisis (O Guevara-Pulido, J. et al; 2017) los cuales difieren entre sí según el tipo de catalizador utilizado para inducir la enantioselectividad de la reacción.

Las ventajas que presentan los procedimientos biocatalíticos sobre la síntesis química tradicional se basan en que las reacciones son catalizadas por enzimas, con alta regio-, quimio- y estereoselectividad (Luna, H; 2004); además, estas reacciones se llevan a cabo típicamente en un rango de temperatura entre 4 y 60 °C y a valores de pH cercanos a la neutralidad (Abdelraheem, E. et al; 2019). Los procedimientos catalíticos están considerados dentro de la química sostenible o química verde debido a que generalmente se llevan a cabo en medio acuoso, reduciendo el uso y el costo de eliminación/reciclaje de los disolventes, y los biocatalizadores pueden ser reutilizados, además, de degradarse sin generar productos tóxicos (Solís, A. et al; 2018).

Existe una amplia variedad de reacciones biocatalíticas, entre estas se incluyen oxidaciones de sulfuros proquirales, oxidaciones de Baeyer-Viliger, reducciones de enlaces dobles entre átomos de carbono, resolución cinética de enantiómeros y

reducción de cetonas proquirales (Gómez, C; 2013). Entre los tipos de enzimas que se usan como biocatalizadores en síntesis orgánica y farmacéutica destacan las oxidorreductasas, transaminasas e hidrolasas (Gotor, V. & Hernáiz, M; 2017).

Las oxidorreductasas son biocatalizadores que se pueden obtener principalmente de microorganismos, sin embargo, los materiales de origen vegetal son una alternativa accesible y económica como fuente de dichas enzimas. En un contexto verde, se puede tener la posibilidad de utilizar material de origen vegetal como fuente biocatalítica para reducir aldehídos y cetonas como una alternativa para la síntesis de alcoholes enantioméricamente puros (Solís, A. et al; 2018).

Actualmente, los alcoholes enantioméricamente puros son importantes bloques de construcción que se utilizan ampliamente como productos intermedios en las industrias química y farmacéutica para la síntesis de productos finos con centros quirales como fármacos, aromatizantes y cristales líquidos (Chen, B. & Zeferino, F; 2019); por lo cual, existe gran interés en emplear la síntesis asimétrica con el objetivo de obtener fármacos enantiopuros y no mezclas racémicas.

Los catalizadores de naturaleza enzimática han sido utilizados por los seres humanos durante miles de años, por ejemplo, en la fermentación como un medio para producir y conservar los productos alimenticios, así mismo, aproximadamente el 10% de la síntesis de fármacos que se comercializan corresponde a procesos de síntesis biocatalítica, lo anterior representa un bajo porcentaje comparado con catalizadores organometálicos. Por lo anterior surge la necesidad de mejorar los catalizadores enzimáticos, aunado a que son pocos los países que trabajan con estos recursos entre los cuales destacan Alemania y España (O Guevara-Pulido, J. et al; 2017).

Por lo anterior y resaltando las ventajas ofrecidas por el uso de biocatalizadores de origen vegetal para la obtención de alcoholes enantioméricamente puros, en este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica en las principales bases de datos científicas (SciFinder, Redalyc, Elsevier, Scielo Cochrane, etc) respecto a las oxidorreductasas de origen vegetal empleadas en la reducción enantioselectiva de derivados de acetofenona, además se evaluó las correlaciones y el efecto de los

descriptores moleculares sobre el grado de bioconversión de los derivados de acetofenona a sus alcoholes secundarios correspondientes.

2. Marco teórico

2.1 Importancia biológica de los alcoholes secundarios enantiopuros

Los alcoholes secundarios quirales enantioméricamente puros son intermediarios valiosos en la preparación de una serie de moléculas biológicamente activas y moléculas precursoras de fármacos. La preparación de estos alcoholes quirales mediante métodos biocatalíticos adquieren una importancia progresiva, resaltando las condiciones de reacción suaves y respetuosas con el medio ambiente (Çolak, S., et al. 2019, Öksüz, S., et al. 2018).

Los alcoholes secundarios quirales obtenidos de la acetofenona y derivados sustituidos, son intermediarios clave en la síntesis de diversos productos farmacéuticos, agroquímicos y ligandos quirales. Por ejemplo, la Rivastigmina (**Figura 1**), utilizada para tratar la demencia en personas con diagnóstico de Alzheimer, es sintetizada a partir de los alcoholes secundarios quirales (S)-1-(3'-hidroxifenil) etanol y (S)-1-(3'-metoxifenil) etanol (Mangas-Sánchez et al. 2009; Sethi, Bhandya, Kumar, et al. 2013; Sethi, Bhandya, Maddur, et al. 2013). Además, el (S)-1-(3'-metoxifenil) etanol también se puede utilizar como un intermediario clave en la síntesis del agente calcimimético experimental NPS-R-568, siendo un potente candidato para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario y secundario (Sahin 2017).

Por otro lado los clorofenil etanoles como (S)-1-(2'-clorofenil) etanol, (S)-1-(3'-clorofenil) etanol y (S)-1-(4'-clorofenil) etanol son farmacóforos de los fármacos como la clorprenalina, solabegrón y en otros agonistas de los receptores β -adrenérgicos actualmente en desarrollo (Lu et al. 2011).

Con respecto a los nitrofenil etanoles, los cuales son intermediarios clave en la síntesis de fármacos, por ejemplo, el (S)-1-(4'-nitrofenil) etanol, utilizado en la síntesis de medicamentos como: nifenalol y sotalol, ver **figura 1** (Blay et al. 2010).

Así mismo otros ejemplos de fármacos como la fluoxetina, utilizada en el tratamiento de la depresión, es sintetiza a partir del alcohol secundario quiral (*R*)-3-cloro-1-fenilpropanol. Además, fármacos como: la ezetimiba indicada para controlar los niveles de colesterol en plasma, la isoprenalina utilizada para el tratamiento de la bradicardia, son sintetizados a partir de alcoholes secundarios quirales obtenidos mediante la biorreducción de cetonas proquirales (Çolak, S., et al. 2019, Öksüz, S., et al. 2018, Nasário, D., et al. 2019).

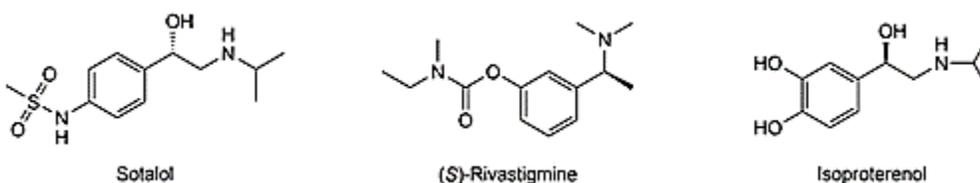


Figura 1. Ejemplos de fármacos sintetizados a partir de alcoholes secundarios quirales.

2.2 Obtención de alcoholes secundarios mediante biocatálisis.

Las biotransformaciones son una alternativa valiosa cuando se intenta sustituir una reacción química convencional por un método más ecológico en química orgánica, ya que los métodos químicos tradicionales presentan la desventaja de utilizar metales tóxicos o ligandos complejos costosos (Gašo-Sokač, D., et al; 2014). Las síntesis catalizadas por enzimas ofrecen ventajas como quimio-, regio- y estereoselectividad, procesos ambientalmente amigables y operaciones energéticamente eficientes.

Existen numerosas metodologías químicas y biológicas disponibles para obtener alcoholes quirales. Se pueden distinguir siete estrategias principales para la síntesis catalizada por enzimas de alcoholes enantioméricamente puros de la siguiente manera:

- (1) Adición enantioselectiva de agua a cetonas α , β -insaturadas, que es una reacción muy atractiva porque permite el acceso directo a hidroxilcetonas

- (2) Adición de aldol enantioselectiva, que produce hidroxilcetonas mediante la formación biocatalítica de carbono-carbono de manera asimétrica
- (3) Acoplamiento enantioselectivo de cetonas o aldehído con cianuro de hidrógeno, que conduce a alcoholes quirales sustituidos con nitrilo (cianohidrinas)
- (4) Reducción asimétrica de compuestos carbonílicos, que ha sido ampliamente estudiada y aplicada en la síntesis asimétrica de alcoholes quirales
- (5) Resolución cinética (dinámica) de mezclas racémicas, que juegan un papel esencial en la preparación de alcoholes enantioméricamente puros
- (6) Hidrólisis enantioselectiva de epóxidos, que produce los correspondientes dioles vecinales o análogos
- (7) Hidrólisis regio y estereoselectiva hidroxilación para funcionalizar los enlaces C – H, lo que produce los productos hidroxilados (Chen, B.-S., & Ribeiro de Souza, F. Z; 2019).

La reducción asimétrica de cetonas proquirales es una de las reacciones más importantes y prácticas para producir alcoholes quirales que se pueden transformar en diversos grupos funcionales, para sintetizar productos químicos de importancia industrial como productos farmacéuticos, pesticidas, feromonas, aromas, fragancias y productos químicos finos industriales (Gašo-Sokač, D., et al; 2014).

2.3 Oxidorreductasas

Las oxidorreductasas son enzimas que catalizan reacciones redox (Sellés, L. et al; 2018), las cuales han sido históricamente las más empleadas por su papel en procesos de fermentación (Gotor, F & Hernáiz, M; 2017) y representan aproximadamente el 30% de las enzimas utilizadas por la industria farmacéutica (García, J; Hernáiz, M. & Hoyos, P; 2014).

La gama de sustratos sobre los que pueden actuar es amplia, desde alcoholes, aminas o cetonas hasta sustratos inorgánicos como pequeños aniones o metales (Sellés, L. et al; 2018). Su uso más habitual incluye tanto la reducción de dobles

enlaces como el proceso reversible de oxidación tanto de alcoholes como de aminas (Gotor, F & Hernáiz, M; 2017).

Se estima que cerca del 25% de las enzimas conocidas son de la familia de las oxidorreductasas y conforme a sus distintas actividades se pueden clasificar en tres grandes grupos: deshidrogenasas o reductasas, oxigenasas y oxidasas. Mientras que las deshidrogenasas son capaces de catalizar una reacción redox reversible y pueden ser utilizadas tanto agente oxidante como agente reductor, las oxigenasas y las oxidasas trabajan de forma irreversible debido a su alto poder de entalpía (Gamenara, D. et al; 2013).

La aplicación de las oxidorreductasas supone un grandes ventajas a la industria, ya que:

- Participan en pasos de síntesis complejas llevándolos a cabo en unas condiciones suaves.
- Son estereoselectividad, regioespecificas además de alcanzar los parámetros cinéticos apropiados y la adquisición óptima de especificidad de sustrato.
- Su empleo es una buena opción desde el punto de vista medio ambiental comparándolo con el uso de las enzimas de la química redox, que normalmente contienen metales de transición. (Sellés, L. et al; 2018)

Una de las mayores ventajas de las oxidorreductasas es que son capaces de generar productos ópticamente activos a partir tanto de mezclas racémicas como de sustratos proquirales, son una herramienta muy útil a la hora de inducir quiralidad en una molécula obteniendo un 100% de rendimiento teórico según la estrategia utilizada (Gamenara, D. et al; 2013).

Las oxidorreductasas pueden estar acopladas a un cofactor, en este caso NADH/NAD⁺ o NADPH/NADP⁺. El mecanismo de esta enzima cuando se encuentra acoplada es oxidando una molécula gracias a la transferencia de un hidruro (H⁻) al cofactor, NAD⁺ o NADP⁺, correspondiente, obteniéndose la forma reducida NADH

o NADPH, o llevando a cabo la reducción mediante transferencia del hidruro desde el cofactor (Sellés, L. et al; 2018).

Sin embargo, una de las principales limitaciones que tiene intrínsecamente asociadas a este tipo de enzimas, es la necesidad de disponer de estos cofactores en relación estequiométrica para poder llevar a cabo la biotransformación de manera adecuada. Este hecho hace que sea necesario disponer de un sistema de reciclaje del cofactor en el medio de reacción, debido fundamentalmente al elevado coste de los cofactores, ya que sería inviable económicamente utilizar cantidades estequiométricas de los mismos (Gamenara, D. et al; 2013).

Por otro lado, las oxidorreductasas trabajan en condiciones suaves de temperatura y pH (4 a 60 °C y pH cercano a la neutralidad), y evitan pasos de protección y desprotección, que encarecen mucho los procesos sintéticos y pueden suponer un gran impacto medioambiental. Si se tiene en cuenta además que son biodegradables y que no generan contaminación ambiental son una herramienta sintética de gran utilidad que cumple con los principios de la química sostenible (García, J; Hernáiz, M. & Hoyos, P; 2014).

2.4 Fuentes de oxidorreductasa

En la literatura se ha reportado el aislamiento y caracterización de oxidorreductasas para biocatálisis tanto en microorganismos (bacterias y hongos) como en plantas. Algunos ejemplos son enzimas aisladas de:

- Bacterias como: *Candida parapsilosis*, *Pichia capsulata*, *Rhodococcus erythropolis*, *Nocardia fusca* y *Rhodococcus ruber* (Patel R; 2013)
- Hongos como: *S. racemosum*, *C. bertholletiae* y *M. plumbeus* (Romagnolo, A., et al; 2016)
- Plantas como: *Daucus carota* y *Apium graveolens* (Mączka, W., et al, 2018).

2.5 Plantas como fuente de oxidorreductasas

Las plantas y vegetales tienen una importante relevancia tanto en la industria alimentaria y farmacéutica mundial (Vasconcelos et al., 2017). Además, en los últimos años las reacciones químicas, como la esterificación, transesterificación, hidrólisis, oxidorreducción y alquilación, que utilizan cultivos de células vegetales y parte de plantas como biocatalizadores han recibido una gran atención, esto debido a varias ventajas como su eliminación después del uso, su biodegradabilidad, así como su amplia disponibilidad a bajo costo (Tavares, L. et al., 2015).

En la literatura se han reportado diversos estudios realizados con plantas como fuente biocatalítica para la obtención de alcoholes secundarios enantiopuros a partir de cetonas proquirales como la acetofenona y sus derivados. Ejemplo de estos son los estudios realizados en *Daucus carota* (Liu, et al., Mazcka, et al., y Yadab, et al), *Apium graveolens* (Liu, et al., y Mazcka, et al), *Lens culinaris* (Alves, D., et al), *Linum usitatissimum* (Tavares, L., et al), *Sinapis alba* (De Sousa, E., et al), *Phaseolus vulgaris* (Salvi, N., et al), *Ligustrum lucidum* (Aimar, M., et al) y *Bauhinia variegata* (Demmel, G., et al).

2.6 Descriptores moleculares, como herramientas de predicción y explicación en la interacción molécula- enzima.

Los descriptores moleculares representan la forma en que la información química, contenida en la estructura molecular, se transforma y codifica para abordar problemas químicos, farmacológicos y toxicológicos en estudios cuantitativos de estructura-actividad (QSAR) y estructura-propiedad (QSPR). Los descriptores moleculares tienen en cuenta diferentes aspectos de la información química (Butina D; 2004).

El enfoque para obtener esta información puede: (a) ser a través de experimentos, cálculos teóricos u operaciones simples de conteo, (b) considerar la molécula completa, fragmentos de ella o grupos funcionales, (c) requerir el conocimiento de la estructura 3D de la molécula o su gráfico molecular, o simplemente su fórmula, o (d) requieren información definida por valores escalares, vectores o campos

escalares. En los últimos años, se han explorado varios enfoques y se han propuesto diferentes tipos de descriptores moleculares (Todeschini, R., Lasagni, M., & Marengo, E; 1994)

Entre los descriptores teóricos, los más conocidos son: a) los descriptores de peso molecular y estructurales (descriptores 1D, es decir, recuento de enlaces, átomos de diferentes tipos, presencia o recuento de grupos funcionales y fragmentos, etc.), obtenidos a partir de un simple conocimiento de la fórmula, b) descriptores topológicos (descriptores 2D), obtenidos del conocimiento de la topología molecular. La complejidad de la información química contenida en la estructura molecular 3D requiere descriptores capaces de tener en cuenta también propiedades relacionadas con una estructura más sólida y representación tridimensional de las moléculas (Todeschini, R., & Gramatica, P; 2002.).

Los descriptores que caracterizan la forma molecular y las distribuciones de carga son responsables de las interacciones estéricas y electrostáticas íntimamente involucradas en la unión ligando-receptor (silverman et al, 1996), que para esta investigación nos puede dar información del comportamiento de la enzima oxidorreductasa con los diferentes compuestos.

Ejemplo de la relevancia y aplicación de los descriptores moleculares es el trabajo realizado por Martínez-Casares, R; et al, en el cual se analizó la correlación y el efecto de los descriptores moleculares sobre el grado de bioconversión de benzaldehídos *orto* sustituidos a las correspondientes cianohidrininas. Encontrando que los descriptores T_u , T_v , T_e , T_p , pertenecientes al grupo de descriptores WHIM, tienen una influencia determinante sobre la actividad biocatalítica de la enzima hidroxinitrilo liasa (Martínez-Casares, R; et al; 2020).

3. Objetivo

Realizar una revisión bibliográfica de las oxidorreductasas de origen vegetal empleadas en la reducción enantioselectiva de derivados de acetofenona.

3.1 Objetivos Específicos.

1. Analizar artículos que implementen el uso de material vegetal como fuente enzimática para llevar a cabo reducciones enantioselectivas.
2. Comparar diversos artículos científicos que permitan resaltar la importancia del uso de biocatalizadores en síntesis asimétrica.
3. Explicar la relevancia de obtener alcoholes enantioméricamente puros a partir de la revisión bibliográfica.
4. Evaluar las correlaciones y el efecto de los descriptores moleculares sobre el grado de bioconversión de los derivados de acetofenona

4. Planteamiento del problema.

Aunque los distintos enantiómeros de una molécula quiral tienen las mismas propiedades físicas, por lo general tienen propiedades biológicas diferentes. Para tener un efecto biológico, una sustancia comúnmente debe ajustarse en un receptor apropiado formando un complejo fármaco-receptor; esta unión química es generalmente lábil y reversible y se produce porque al hallarse la molécula próxima al receptor, es atraída por fuerzas electrostáticas uniéndose a partir de la diferencia de cargas eléctricas; sin embargo, debido a que los receptores biológicos son quirales, sólo puede ajustarse un enantiómero de un sustrato quiral.

Muchos fármacos se aíslan directamente de las plantas o bacterias y otros se obtienen por la modificación química de compuestos que se encuentran en la naturaleza. Usualmente son quirales aquellos fármacos que provienen de fuentes naturales, ya sea directamente o después de una modificación química, y por lo general se encuentran como un solo enantiómero en lugar de una mezcla racémica. Sin embargo, al contrario de los fármacos de fuentes naturales, aquellos fármacos que se sintetizan en el laboratorio son aquirales y, si son quirales, se obtienen como mezclas racémicas en donde únicamente un enantiómero es el que presenta la actividad terapéutica mientras que el otro suele ser inactivo o incluso peligroso para el organismo.

Para poder diferenciar un enantiómero de otro, se establecen dos conceptos: eutómero para el más activo y distómero para el de menor actividad. En algunos casos el distómero es inocuo para el organismo, pero en otros puede inhibir el efecto del eutómero o tener un efecto farmacológico involuntario.

La síntesis y la administración de un enantiómero que no sirve para el propósito pretendido afecta la habilidad del organismo para utilizar el enantiómero que ejerce el efecto terapéutico, estos problemas van desde la disminución de la rapidez con la que hace efecto en el organismo hasta llegar a producir efectos tóxicos como ceguera o malformaciones por mencionar algunos.

Para resolver este problema, las compañías farmacéuticas intentan diseñar métodos de síntesis enantioselectiva con el objetivo de obtener únicamente un solo enantiómero en lugar de una mezcla racémica.

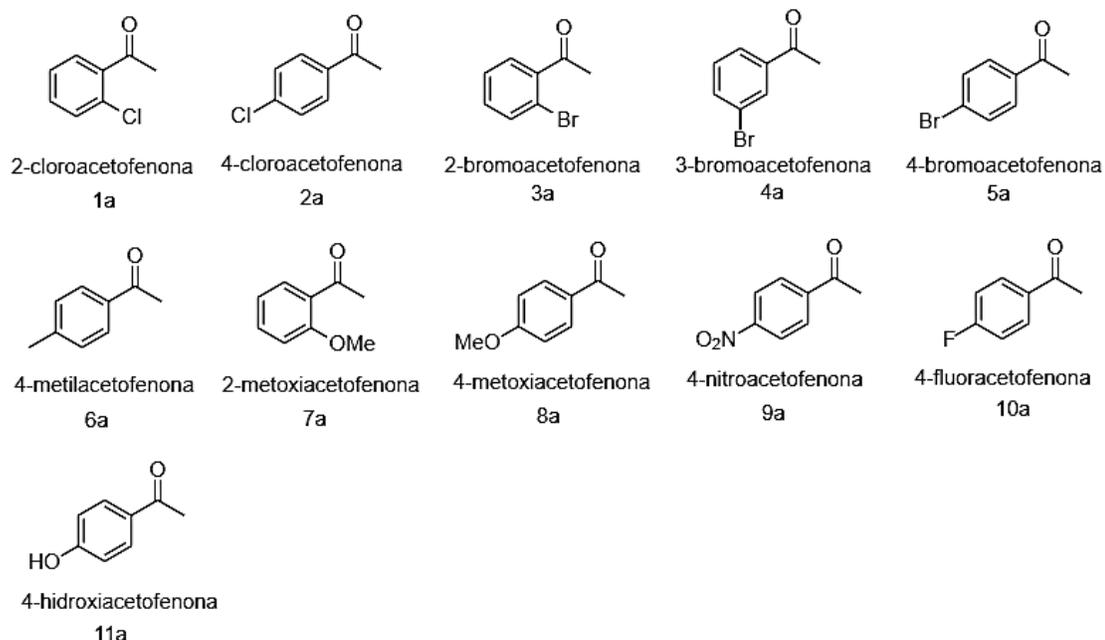
Actualmente el campo de la biocatálisis ofrece la posibilidad de obtener compuestos enantiopuros y esta a su vez ofrece amplias ventajas sobre los catalizadores metálicos tradicionales. Las enzimas son muy eficaces, lo que proporciona velocidades de reacción mayores que las obtenidas con catalizadores químicos, a concentraciones más bajas, además de que ofrecen una gran especificidad ya que pueden ser diastereoespecíficas y enantioespecíficas de modo que su objetivo son grupos funcionales específicos, por tanto, resulta de gran interés estudiar las diversas fuentes biocatalíticas que han sido empleadas en síntesis asimétrica para llevar a cabo la reducción de cetonas.

5. Metodología.

5.1 Revisión Bibliográfica

Mediante una revisión bibliográfica en las principales bases de datos científicas (SciFinder, Redalyc, Elsevier, Scielo Cochrane, etc.) se realizó una investigación acerca de las oxidorreductasas de origen vegetal empleadas en la reducción enantioselectiva de los derivados de acetofenona, ver **figura 2**.

Figura 2. Derivados de acetofenona



5.2 Comparación de artículos científicos

De los artículos recopilados para este trabajo se extrajeron datos como: % de conversión, % de exceso enantiomérico (% ee) y las condiciones de reacción.

5.3 Análisis de la importancia de la obtención de alcoholes enantiopuros

Se recopilaron de la literatura los bloques de construcción más relevantes obtenidos a partir de la reducción de acetofenona y sus derivados, que fueron obtenidos mediante biocatálisis con fuentes vegetales de oxidorreductasas.

5.4 Análisis estadístico.

Los datos de los descriptores se obtuvieron de MOLE db – Molecular Descriptors, (publicada por Milano chemometrics y el grupo de investigación QSAR). Se seleccionaron 61 descriptores para los derivados de acetofenona, 5 constitucionales, 5 topológicos, 17 geométricos, 33 WHIM y 1 propiedad molecular. Las definiciones de estos descriptores se encuentran en el **anexo 1**.

La selección de los descriptores que explicaron la conversión de cada una de las diferentes fuentes de oxidorreductasa se realizó mediante un análisis multivariado entre la conversión y los 61 descriptores moleculares, seleccionando aquellos que tuvieron una alta correlación de Pearson ($r > 0.7$ positiva o negativa) con el % de conversión y %ee de los derivados de acetofenona. Para cada una de las diferentes fuentes de oxidorreductasas se realizó un modelo lineal generalizado, utilizando la conversión y exceso enantiómero como variables independientes y los descriptores como variables dependientes. Los análisis estadísticos se realizaron con el software JMP®Pro13 (SAS Institute Inc., para Windows).

6. Resultados y discusión

6.1 Fuentes vegetales más relevantes de oxidorreductasas para la reducción de derivados de acetofenona.

Se encontró que las principales fuentes de oxidorreductasas utilizadas en la biorreducción de derivados de acetofenona (**Figura 2**) a sus correspondientes alcoholes fueron *Daucus carota* (zanahoria) y *Apium graveolens* (apio).

Para *Daucus carota* se encontraron 3 fuentes de información y para *Apium graveolens* 2 fuentes de información, como se puede observar en la **tabla 1**.

Tabla 1. Fuentes vegetales de oxidorreductasas empleadas en la reducción de acetofenona y derivados.

Planta	Autor
<i>Daucus carota</i>	Liu, X; et al. (2010). Enantioselective reduction of acetophenone analogues using carrot and celeriac enzymes system.
	Yadav, J; et al. (2002). Efficient enantioselective reduction of ketones with <i>Daucus carota</i> root.
	Mączka, W; et al. (2004). Enantioselective reduction of bromo- and methoxy-acetophenone derivatives using carrot and celeriac enzymatic system
<i>Apium graveolens</i>	Liu, X; et al. (2010). Enantioselective reduction of acetophenone analogues using carrot and celeriac enzymes system.
	Mączka, W; et al. (2004). Enantioselective reduction of bromo- and methoxy-acetophenone derivatives using carrot and celeriac enzymatic system

6.2 Comparación de artículos.

De las bibliografías consultadas se extrajeron los porcentajes de conversión y exceso enantiómero de los diferentes derivados de acetofenona (**Figura 2**), de las diferentes fuentes de oxidorreductasa de origen vegetal como *Daucus carota* y *Apium graveolens*, ver **tabla 2**. Así mismo, se extrajeron las condiciones de reacción de las fuentes consultadas, que abarcan pH, rpm, concentración de sustrato, temperatura, codisolvente y tiempo de agitación, ver **tabla 3**.

Tabla 2. % de conversión y %ee de las diversas fuentes de oxidorreductasas consultadas.

Cetona	%Conversión	%ee	Fuente de Oxidorreductasa
2-cloroacetofenona (2-CAc)	18	94	<i>Daucus carota</i> ¹
	28	90	<i>Apium graveolens</i> ¹
4-cloroacetofenona (4-CAc)	39	95	<i>Daucus carota</i> ¹
	76	95	<i>Daucus carota</i> ¹
	58	92	<i>Apium graveolens</i> ¹
2-bromoacetofenona (2-BAc)	8	100	<i>Daucus carota</i> ²
	27	100	<i>Apium graveolens</i> ²
3-bromoacetofenona (3-BAc)	54	91	<i>Daucus carota</i> ²
	40	86	<i>Apium graveolens</i> ²
4-bromoacetofenona (4-BAc)	41	95	<i>Daucus carota</i> ²
	61	95	<i>Daucus carota</i> ²
	30	88	<i>Apium graveolens</i> ²
4-metilacetofenona (4-Mac)	26	99	<i>Daucus carota</i> ¹
	75	92	<i>Daucus carota</i> ³
	37	99	<i>Apium graveolens</i> ¹
2-metoxiacetofenona (2-MetxAc)	11	78	<i>Daucus carota</i> ²
	10	87	<i>Apium graveolens</i> ²
4-metoxiacetofenona (4-MetxAc)	12	99	<i>Daucus carota</i> ¹
	12	88	<i>Daucus carota</i> ²
	72	94	<i>Daucus carota</i> ³
	10	87	<i>Apium graveolens</i> ²
	19	99	<i>Apium graveolens</i> ¹
4-nitroacetofenona 4-NAc	48	93	<i>Daucus carota</i> ¹
	82	96	<i>Daucus carota</i> ³
	71	94	<i>Apium graveolens</i> ¹
4-fluoroacetofenona (4-FAc)	80	90	<i>Daucus carota</i> ³
4-hidroxiacetofenona (4-HAc)	73	91	<i>Daucus carota</i> ³

¹. Liu, X; et al. (2010), ²Mączka, W; et al. (2004) y ³Yadav, J; et al. (2002)

Tabla 3. Condiciones de reacción de artículos consultados.

Sistema	Medio	pH	Agitación rpm	[s] (mg)	Temperatura °C	Codisolvente	Tiempo de agitación (h)
Raíz de <i>Daucus carota</i> ¹	agua destilada	7.0	120	50	33	etanol	28
Raíz de <i>Daucus carota</i> ²	buffer fosfatos	6.5	ne	20-30	ne	acetona	48
Raíz de <i>Daucus carota</i> ³	Agua destilada	7.0	150	100	20	ne	40-50
Tallos de <i>Apium graveolens</i> ¹	buffer fosfatos	6.2	120	50	33	etanol	28
Tallos de <i>Apium graveolens</i> ²	buffer fosfatos	6.2	ne	20-30	ne	acetona	48

ne= no especifica.

¹. Liu, X; et al. (2010), ². Mączka, W; et al. (2004) y ³. Yadav, J; et al. (2002)

Como se puede observar en la **tabla 3**, de las tres fuentes de información exploradas para *Daucus carota*, la biorreducción de los derivados de acetofenona del artículo de Yadav presenta un mayor % de conversión (61-82%). Estas diferencias las podemos atribuir a las distintas condiciones en el medio de reacción. Mientras que en el %ee las tres referencias son similares. Por otro lado, los artículos de Liu y Mączka para la bioconversión con *Apium graveolens*, tanto el % de conversión como el %ee presentan resultados similares.

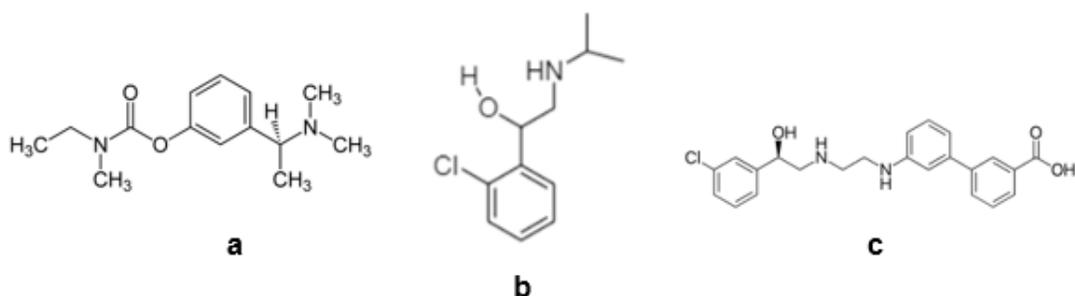
Es importante considerar que las oxidorreductasas de *Daucus carota* y *Apium graveolens* al ser fuentes vegetales dependen de factores como las condiciones de cultivo, la temporada de recolección, entre otros.

6.3 Importancia de la obtención de alcoholes enantiopuros

De acuerdo con la literatura consultada, los diversos autores llegan al acuerdo de que el feniletanol ópticamente activo y sus derivados (**Figura 1**) son bloques de construcción útiles para la síntesis de moléculas complejas. Ejemplo de la aplicabilidad del proceso de bioconversión con fuentes de oxidorreductasas

vegetales como *Daucus carota* y *Apium graveolens* es la obtención de (S)-1-(3'-hidroxifenil) etanol y (S)-1-(3'-metoxifenil) etanol bloques precursores de la rivastigmina (**Figura 3**). Así mismo, los clorofenil etanoles como (S)-1-(2'-clorofenil) etanol, (S)-1-(3'-clorofenil) etanol y (S)-1-(4'-clorofenil) etanol son bloques precursores en fármacos como la clorprenalina y solabegrón (**Figura 3**).

Figura 3. Estructura química de rivastigmina (a), cloroprenalina (b) y solabegrón (c).



6.4 Análisis estadístico.

Del análisis multivariado de los 107 descriptores con la conversión de los derivados de acetofenona, se seleccionaron los descriptores con una correlación positiva o negativa >0.7 para cada planta y separado por autor, los descriptores seleccionados se muestran en la **tabla 4**.

Tabla 4. Descriptores seleccionados a partir del análisis multivariado.

Correlación de la fuente de oxidoreductasa	Descriptor	Valor de correlación
% Conv <i>Daucus carota</i> ¹	QYYm	0.7038
	QZZm	0.7153
	QXXv	-0.7994
	QXXp	-0.8615*
	Tm	0.7006
	Ds	0.7015
% ee <i>Daucus carota</i> ¹	Sp	0.8697
	Mv	-0.7645
	DISPm	-0.8982

	DISPe	-0.8158**
	QYYp	0.8232
	QZZp	0.7857
	Tp	0.7541
	Au	0.7039
	Am	-0.7149
	Du	0.8775
	Dm	-0.8272
	Ds	-0.9682**
	Vu	0.7467
	Vm	-0.8054**
	Vp	0.7295
% Conv <i>Daucus carota</i> ²	logp (s)	0.8145
	HOMT	0.7008
	QZZm	0.8273
	DISPv	0.8503
	DISPe	-0.8638***
	DISPp	0.8455
	Tm	0.7406
	As	-0.7418
	Du	-0.8075
	Dm	0.8977
	De	-0.8712*
Vs	-0.8447	
% ee <i>Daucus carota</i> ²	Sv	-0.8174
	Se	-0.8174
	Sp	-0.8174
	Ss	-0.8322*
	Mv	0.8174
	Whetv	-0.7516
	Whetp	-0.76
	DISPm	0.8615*
	QYYm	0.7153*
	QXXv	-0.7975
	QXXe	-0.8975*
	QXXp	-0.7621
	Au	-0.812
	Av	-0.9033*
	Ae	-0.8127
	Ap	-0.882*
Du	-0.7159	

	Dv	0.7317
	Dp	0.7434
	Vm	0.876
% Conv <i>Daucus carota</i> ³	DISPe	0.7405**
	DISPp	-0.7342
	Ks	0.7037
	Dp	-0.7282
	Tm	-0.7
% ee <i>Daucus carota</i> ³	QXXm	0.7749***
	Tm	0.7408*
	Am	0.9243**
	Kv	0.7454
	Vm	0.8589**
	Kp	0.7
	QYYm	0.7***
% Conv <i>Apium graveolens</i> ²	logp (s)	0.9702**
	Mv	0.9305*
	DISPm	0.8702
	QZZm	0.7617
	DISPp	0.8455
	Am	0.7790
	Dm	0.9639**
	Vm	0.9183
% ee <i>Apium graveolens</i> ²	DISPe	0.8436
	Gm	-0.9581
	Dv	0.7621
	Dp	0.763373998
% Conv <i>Apium graveolens</i> ¹	QYYm	0.7291
	QZZm	0.7375
	QXXv	-0.781
	QXXp	-0.8452*
	Tm	0.7207
	Ds	0.7283
% ee <i>Apium graveolens</i> ¹	Sv	0.9177*
	Se	0.8861*
	Sp	0.9431*
	Mv	-0.9656*
	DISPm	-0.9575
	QXXm	-0.7729
	QYYv	0.9101**
	QZZv	0.8882**

	QYYe	0.8967
	QZZe	0.8821
	QYYp	0.9381**
	QZZp	0.9165**
	Tu	0.9314**
	Tv	0.8676
	Te	0.8876
	Tp	0.8869**
	Au	0.873
	Av	0.7191
	Ae	0.8507
	Ap	0.7224
	Gu	0.7799
	Ku	0.9258**
	Kv	0.7493*
	Ke	0.8584
	Kp	0.7448
	Du	0.83
	Dm	-0.9141
	Dv	-0.8456
	Dp	-0.7545
	Ds	-0.7152
	Vu	0.8915
	Vv	0.7431
	Ve	0.866
	Vp	0.7267

Prob > | ρ | *** <.0001, **0.001, *0.05.

¹. Liu, X; et al. (2010), ². Mączka, W; et al. (2004) y ³. Yadav, J; et al. (2002)

Una vez seleccionados los descriptores se realizaron varios modelos lineales generalizados, seleccionando el modelo que presento el mejor ajuste, los descriptores seleccionados en cada uno de modelos se presentan en la **tabla 5**.

Tabla 5. Descriptor del modelo, valor de correlación y ecuación del modelo para la predicción del % de conversión de los diferentes derivados de acetofenona con las fuentes de oxidorreductasas exploradas.

Planta	Descriptor	Valor de correlación
% Conv <i>Daucus carota</i> Liu	QXXp	-0.8615*
	Tm	0.7006
	Ds	0.7015

$$\% \text{ Conv } Daucus \ carota = 76.7670 + -4.9403 * QXXp + 55.1809 * Ds + 4.6649 * Tm$$

% Conv <i>Daucus carota</i> Mączka	DISPe	-0.8638***
	DISPp	0.8455
	Dm	0.8977

$$\% \text{ Conv } Daucus \ carota \ Mączka = 22.4425 + 0.6141 * DISPp + 47.0218 * Dm - 106.4484 * DISPe$$

% Conv <i>Daucus carota</i> Yadab	DISPe	0.7405**
	DISPp	-0.7342
	Tm	-0.7

$$\% \text{ Conv } Daucus \ carota \ Yadab = 93.2337 + 46.9602 * DISPe + 10.3292 * DISPp - 4.8708 * Tm$$

% Conv <i>Apium graveolens</i> Mączka	Mv	0.9305*
	DISPp	0.8455
	Dm	0.9639**

$$\% \text{ Conv } Apium \ graveolens \ Mączka = -43.9278 - 21.0528 * DISPp + 64.7004 * Dm + 79.8751 * Mv$$

% Conv <i>Apium graveolens</i> Liu	QXXp	-0.8452*
	Tm	0.7207
	Ds	0.7283

$$\% \text{ Conv } Apium \ graveolens \ Liu = 100.2799 + -6.7705 * QXXp + 7.1543 * Tm + 87.8481 * Ds$$

Prob > | ρ | *** <.0001, **0.001, *0.05

Como se puede observar en la **tabla 5**, las metodologías de Yadad y Maczka para el % de conversión obtenido a partir de las raíces de *Daucus carota*, comparten los descriptores DISPe y DISPp, que son descriptores CoMMA (análisis comparativo del momento molecular), basados en la geometría molecular en 3D, que calculan diferentes momentos moleculares con respecto al centro de masa, centro de carga

y al centro de dipolo de la molécula, ponderados en el caso de DISPe por la electronegatividad de Sanderson y el caso de DISPp ponderado por la polarizabilidad.(Consonni & Todeschini, 2010)

Para la metodología de Maczka además de los descriptores geométricos se observa un descriptor WHIM, Dm que es el índice de accesibilidad/ponderada por la masa atómica. Mientras que para Yadab adicional se obtienen un descriptor WHIM, Tm que es el índice de tamaño ponderado por la masa atómica. En ambos casos descriptores ponderados por la masa atómica, aunque con diferente medición.

Estos modelos resultan interesantes dado que los compuestos que estudian en ambas metodologías tienen diferente sustituyente y posición; con lo anterior proponemos que dos descriptores importantes para la explicación del % de conversión en *Dacus carota* están basados en la electronegatividad y la polarizabilidad.

Para la metodología de Liu los descriptores significativos y que forman parte del modelo para la explicación del %conversión obtenida utilizando *Dacus carota* fueron:

- Qxxp (Qxx es un valor COMMA2), es un descriptor geométrico que representa la forma de una molécula, el componente principal QXX es un componente cuadrupolar se calcula con referencia a la inercia cuyo origen coincide con el centro del dipolo, este descriptor se define como invariante con referencia al eje principal geométrico X ubicado en el nivel molecular del centroide, lo que permite una caracterización adecuada de la forma de cada estructura a lo largo de esta orientación. En consecuencia, este descriptor es extremadamente sensible a cambios conformacionales y además poseen la capacidad para la discriminación de estereoisómeros (Rastija & Medić-Šarić, 2009; Silverman & Platt, 1996).
- Tm en donde T es el índice del tamaño total ponderado por su masa atómica, en este sentido este parámetro resulta relevante ya que el tamaño de la molécula tendrá un efecto del como interactúa la molécula con la enzima y por tanto ocurra la transformación, es decir el % de conversión.

- D_s en donde D es el índice total de accesibilidad ponderado por los estados atómicos electrotopológicos, estos descriptores son importantes porque reúnen información estructural asociada al tamaño, la forma, el grado de ramificación, los atributos estéricos y el efecto de los vecinos sobre cada átomo, además de considerar aspectos electrónicos para cada átomo relacionados con su polaridad, carga eléctrica y niveles de energía (Hall et al., 2002).

El modelo obtenido para *Apium graveolens* utilizando los datos reportados por Liu fue igual al de *Daucus carota*, y se observó en el análisis multivariado que los % de conversión de *Daucus carota* y *Apium graveolens* presentaron una correlación mayor a 0.9, lo que nos permite concluir que las oxidorreductas en ambos vegetales presentan una actividad catalítica similar con los sustratos utilizados, aunque su medio de reacción sea diferente.

Sin embargo, con los datos reportado por Mazcka para *Apium graveolens*, se obtuvo un modelo diferente al de zanahoria, en donde el descriptor principal, M_v , está relacionado con el promedio del volumen atómico de van der Waals (escalado en un átomo de carbono), es en el único modelo en donde el volumen resulta un descriptor importante, se comparó con los descriptores ponderados por la polarizabilidad, sin embargo, el volumen atómico de van der Waals es más significativo con respecto al % de conversión que la polarizabilidad, en este modelo. Otros descriptores para esta metodología fue D_m (accesibilidad ponderada por la masa atómica) y $DISP_p$ (polarizabilidad), previamente explicadas.

Como se puede observar en todos los modelos se obtuvieron descriptores de polarizabilidad, electronegatividad y masa. En una investigación anterior reportada por Gaisteger et al, en 1984 observaron que la entalpía de reacción para la adición en fase gaseosa de un protón (afinidad protónica) puede ser modelado cuantitativamente por una expresión de dos parámetros (descriptores): la electronegatividad residual y efecto polarizabilidad, que dependen de la composición atómica, la estructura molecular y el sitio de reacción (sitio de unión con enzima). La electronegatividad residual refleja la capacidad de atracción de

electrones de un átomo en un determinado entorno molecular. La polarización efectiva está relacionada con la polarización convencional al tiempo que permite la atenuación de la influencia de átomos y enlaces más remotos. Con los modelos obtenidos confirmamos la afirmación de Gaisteger observando que la electronegatividad y la polarizabilidad tienen una influencia en el % de conversión, concluyendo que la polarizabilidad es relevante observándose en todos los modelos.

Los artículos explorados en esta investigación evalúan derivados de acetofenona con diferentes sustituyentes, estas diferencias en la estructura repercuten en el tipo de descriptor, es decir, el tipo de medición pero no el parámetro (electronegatividad y polarizabilidad). Lo propuesto antes mencionada está sustentada por Silverman & Platt, 1996, que reportaron la sensibilidad potencial de los descriptores CoMMA con respecto a las variaciones en la direccionalidad de los momentos locales asociados a los sustituyentes electronegativos (Silverman & Platt, 1996). Por lo que estos descriptores muestran gran relevancia en la explicación de la conversión independiente de la metodología.

En la **tabla 6** se puede observar los datos reportados frente a los predichos con los modelos previamente mencionados. Con estos datos obtenidos concluimos que los modelos tienen un muy buen ajuste y además de poder explicar nos permiten predecir el % de conversión.

Tabla 6. % de conversión reportados vs predichos

Compuesto	% conv reportado ¹	%conv predicho ¹	% conv reportado ²	%conv predicho ²	% conv reportado ³	%conv predicho ³
2-CAc	-	-	18	20.03	-	-
4-CAc	-	-	39	42.61	76	74.45
2-BAc	8	7.99	-	-	-	-
3-BAc	54	53.95	-	-	-	-
4-BAc	41	41.06	-	-	61	61.89
4-MAc	-	-	26	23.60	75	74.82
2-MetxAc	11	10.87	-	-	-	-

4-MetxAc	12	12.11	12	11.75	72	70.97
4-NAc	-	-	48	44.99	82	81.80
4-FAc	-	-	-	-	80	81.40
4-HAc	-	-	-	-	73	73.64
¹ Mączka, W; et al. (2004), ² Liu, X; et al. (2010) y ³ Yadav, J; et al. (2002)						

En la **tabla 7** se pueden observar los descriptores seleccionados y los modelos que presentaron el mejor ajuste para la explicación del % ee.

Tabla 7. Descriptor del modelo, valor de correlación y ecuación del modelo para la predicción del %ee de los diferentes derivados de acetofenona con las fuentes de oxidorreductasas exploradas.

Planta	Descriptor	Valor de correlación
% ee <i>Daucus carota</i> Liu	DISPm	-0.8982
	DISPe	-0.8158**
<i>% ee Daucus carota Liu</i> = 103.7540 + -9.1559 * DISPe - 0.5085 * DISPm		
% ee <i>Daucus carota</i> Mączka	DISPm	0.8615*
	QYYm	0.7153*
	Ae	-0.8127
<i>% ee Daucus carota Mączka</i> = -274.0183 + 5.7042 * DISPm - 0.1267 * QYYm + 21.9559 * Ae		
% ee <i>Daucus carota</i> Yadab	QYYm	0.7***
	Vm	0.8589**
	Kp	0.7
<i>% ee Daucus carota Yadab</i> = 65.5252 + 1.6801 * Vm - 0.0765 * QYYm + 16.7409 * Kp		
% ee <i>Apium graveolens</i> Liu	Se	0.8861*
	QYYv	0.9101**
	QZZv	0.8882**
<i>% ee Apium graveolens Liu</i> = 105.0902 - 2.8920 * QZZv + 3.9666 * QYYv - 1.7449 * Se		
Prob > ρ *** <.0001, **0.001, *0.05		

Como se puede observar en la **tabla 7**, para los modelos construidos a partir de los datos obtenidos con las metodologías de Mączka y Yadab, los descriptores DISPm, QYYm (descriptores CoMMA geométricos) y Vm (descriptor de WHIM), son

significativos y por lo tanto importantes para la explicación del % ee obtenido con *Daucus carota*.

DISP que considera momentos moleculares con respecto al centro de masa, centro de carga y al centro de dipolo de la molécula, QYY que representa la forma de una molécula en el eje YY, y V que es un índice de tamaño total, todos los descriptores anteriores ponderados por la masa atómica, aunque con diferente medición. Como se había mencionado anteriormente la masa atómica, la forma y el tamaño de la molécula, tendrán un efecto en la interacción molécula-enzima y por tanto de la estereoselectividad en la biorreducción.

Además de los descriptores geométricos encontrados tanto para Mączka y Yadab, se utilizaron los descriptores WHIM Ae y Kp, respectivamente. Ae que es el índice de tamaño total / ponderado por electronegatividades atómicas de Sanderson y Kp que es el índice de forma global / ponderado por polarizabilidades atómicas; ambos descriptores no significativos, pero relevantes para la construcción del modelo, ya que al integrar dichos descriptores en las ecuaciones aumentaba la predicción para el % ee. Estos descriptores confirman la aseveración anterior en donde el tamaño y la forma de la molécula aportan en la explicación del % ee.

Para los datos obtenidos con la metodología de Liu, se encontraron los descriptores DISPm y DISPe (CoMMA 2 geométricos). Siendo DISPe el más significativo, mientras que DISPm es un descriptor que se utilizó para la explicación del % ee de las metodologías Mączka y Yadab. Es decir, se suma un descriptor ponderado por la electronegatividad de Sanderson, esto es debido a los diferentes sustituyentes de los compuestos estudiados en esta metodología con diferente electronegatividad: electroattractores (cloro- y nitro-) y electrodonadores (metoxi- y metil-).

Lo anterior es sustentado por Sliwoski et al (2012), mencionando que la distribución de la carga parcial, la polarización y la electronegatividad pueden ser enantiomórficas, en el cual, para una molécula específica uno de estos factores podría ser más pronunciado. Por ejemplo, los esteroides pueden presentar enantiómeros pero tienen distribuciones de propiedades relativamente uniformes ya que en su formación predominan uniones C-H apolares. En contra parte, las

moléculas con interacciones C-F, C-Cl, C-Br y C-I pueden formar un tetraedro regular casi perfecto con una distribución de carga parcial y polarizabilidad muy enantiomorfa. Con ambas contribuciones (electronegatividad y polarizabilidad) se pueden determinar las propiedades y actividades de moléculas pequeñas, además, los descriptores estereoquímicos deberían capturar y distinguir ambas contribuciones.

Por otra parte, para la metodología de Liu con *Apium graveolens*, se encontró que los descriptores Se (descriptor de WHIM), $QYYv$ y $QZZv$ (descriptores CoMMA geométricos), permiten explicar el % ee. En donde Se , es la suma de la electronegatividad atómica de Sanderson (escalada para cada átomo de carbono), esta es igual a la media geométrica de la electronegatividad de los átomos aislados, que de acuerdo con Martínez-Casares, R; et al; está relacionada con las afinidades de unión con la enzima. Así mismo, $QYYv$ y $QZZv$ tiene un esquema de ponderación por el volumen de van der Waals, donde Martínez-Casares, R; et al menciona que está relacionado con el volumen ocupado por una molécula (Vw), el cálculo de Vw supone un conocimiento de las distancias de enlace, los ángulos de enlace, las distancias de contacto y la forma característica de los átomos en varias configuraciones moleculares.

En la **tabla 8** se puede observar los datos reportados frente a los predichos con los modelos previamente reportados.

Tabla 8. % ee reportados vs predichos

Compuesto	%ee reportado ¹	%ee predicho ¹	%ee reportado ²	%ee predicho ²	%ee reportado ³	%ee predicho ³
2-CAc	-	-	94	94.07	-	-
4-CAc	-	-	95	95	95	94.06
2-BAc	100	97.59	-	-	-	-
3-BAc	91	93.62	-	-	-	-
4-BAc	95	95.11	-	-	95	95.21
4-MAc	-	-	99	99.25	92	92.22
2-MetxAc	78	77.31	-	-	-	-

4-MetxAc	88	88.34	99	98.70	94	94.81
4-NAc	-	-	93	92.95	96	95.72
4-FAc	-	-	-	-	90	90.37
4-HAc	-	-	-	-	91	90.59
¹ Mączka, W; et al. (2004), ² Liu, X; et al. (2010) y ³ Yadav, J; et al. (2002)						

7. Conclusión

Para *Daucus carota*, independientemente de la metodología, es importante y tiene gran influencia la electronegatividad y la polarizabilidad en la actividad biocatalítica de reducción de derivados de acetofenona (% de conversión), los descriptores moleculares encontrados en esta investigación fueron DISPe y DISPm, además de que la masa atómica (Tm y Dm) la cual suma a los modelos propuestos por lo que es relevante. Por otra parte, para *Apium graveolens*, además de que la polarizabilidad (QXXp) y la masa atómica (Tm) tienen una influencia determinante sobre el grado de bioconversión de los derivados de acetofenona, el volumen atómico de van der Waals (Mv).

Para el % ee de los derivados de acetofenona con *Daucus carota*, la masa atómica, la forma y el tamaño de la molécula, tienen un efecto en la interacción molécula-enzima, donde los descriptores obtenidos en esta investigación fueron: DISPm, QYYm y Vm. En contra parte, el volumen atómico de van der Waals y la electronegatividad de Sanderson en los descriptores Se, QYYv y QYYz, tienen una influencia determinante en la estereoelectividad en la biorreducción con las oxidorreductas de *Apium graveolens*.

8. Bibliografía

1. Abdelraheem, E., Busch, H., Hanefeld, U., & Tonin, F. (2019). Biocatalysis for Laymen: From Pharmaceutical to Bulk Chemical Production. *Reaction Chemistry & Engineering*, 1(1), 73-81. <https://doi.org/10.1039/C9RE00301K>
2. Blay, G., Hernández-Olmos, V., & Pedro, J. R. (2010). Synthesis of (S)-(+)-sotalol and (R)-(-)-isoproterenol via a catalytic enantioselective Henry reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(5), 578-581. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.02.027>
3. Butina, D. (2004). Performance of Kier-Hall E-state Descriptors in Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Studies of Multifunctional Molecules. *Molecules*, 9(12), 1004-1009. <https://doi.org/10.3390/91201004>
4. Chen, B.-S., & Ribeiro de Souza, F. Z. (2019). Enzymatic synthesis of enantiopure alcohols: Current state and perspectives. *RSC Advances*, 9(4), 2102-2115. <https://doi.org/10.1039/C8RA09004A>
5. Çolak, N. S., Şahin, E., Dertli, E., Yilmaz, M. T., & Taylan, O. (2019). Response surface methodology as optimization strategy for asymmetric bioreduction of acetophenone using whole cell of *Lactobacillus senmaizukei*. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, 49(9), 884-890. <https://doi.org/10.1080/10826068.2019.1633668>
6. Consonni, V., & Todeschini, R. (2010). Molecular Descriptors. En T. Puzyn, J. Leszczynski, & M. T. Cronin (Eds.), *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications* (pp. 29-102). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9783-6_3

7. Gamenara, S., Saenz-Méndez, P., & Domínguez de María, P. (2013). Redox Biocatalysis: Fundamental and Applications. *John Wiley & Sons*, 584.
8. García Marín, J. (2014). Obtención de nuevos biocatalizadores: Inmovilización de la peroxidasa de soja. *Reduca*, 6(1).
9. Gašo-Sokač, D., Nujić, M., Bušić, V., & Habuda-Stanić, M. (2014). *Biocatalytic reductions by plant tissue—Green alternative to alcohol production*. 10.
10. Gómez, C. (2013). Implementación de biocatalizadores en la reducción enantioselectiva de cetotioacetales. *Universidad de Los Andes*.
11. Gómez, R., & Carretero, J. (2003). Quiralidad planar en catálisis asimétrica. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 61-99.
12. Gotor Fernández, V., & Hernáiz Gómez-Dégano, M. J. (2017). Biocatálisis aplicada. Las enzimas como herramientas útiles en síntesis orgánica. *Anales de Química*, 113(1), 27-35.
13. Guevara-Pulido, J., Caicedo, J., David, F., Vela, M., & González, J. (2017). Catálisis asimétrica, una nueva era en la síntesis de fármacos: Historia y evolución. *Revista Facultad De Ciencias Básicas*, 13(2), 105-116.
<https://doi.org/10.18359/rfcb.2747>
14. Hall, L. H., Mohny, B., & Kier, L. B. (2002, mayo 1). *The electrotopological state: Structure information at the atomic level for molecular graphs* (world) [Research-article]. ACS Publications; American Chemical Society.
<https://doi.org/10.1021/ci00001a012>

15. Liu, X., Pan, Z. G., Xu, J. H., & Li, H. X. (2010). Enantioselective reduction of acetophenone analogues using carrot and celeriac enzymes system. *Chinese Chemical Letters*, 21(3), 305-308.
<https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2009.11.019>
16. Lu, C., Luo, Z., Huang, L., & Li, X. (2011). The Ru-catalyzed enantioselective preparation of chiral halohydrins and their application in the synthesis of (R)-clorprenaline and (S)-sotalol. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(7), 722-727. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.04.017>
17. Luna, H. (2004). Aplicación de la biocatálisis a la preparación de intermediarios para la síntesis de fármacos. *Revista de la Sociedad Química de México*, 48(3), 211-219.
18. Maćzka, W. K., & Mironowicz, A. (2004). Enantioselective reduction of bromo- and methoxy-acetophenone derivatives using carrot and celeriac enzymatic system. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(13), 1965-1967.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.05.033>
19. Maćzka, W., Sołtysik, D., Wińska, K., Grabarczyk, M., & Szumny, A. (2018). Plant-Mediated Biotransformations of S(+)- and R(-)-Carvones. *Applied Sciences*, 8(12), 2605. <https://doi.org/10.3390/app8122605>
20. Mangas-Sánchez, J., Rodríguez-Mata, M., Busto, E., Gotor-Fernández, V., & Gotor, V. (2009). Chemoenzymatic Synthesis of Rivastigmine Based on Lipase-Catalyzed Processes. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(15), 5304-5310. <https://doi.org/10.1021/jo900784g>
21. Martín, B. (2006). Resolución cinética dinámica catalizada por enzimas y metales de transición. *Anales de Química*, 102(4).

22. Martín, S. (2017). *Empleo de lipasas en la preparación de moléculas quirales como intermediarios en la síntesis de fármacos.*
23. Martínez-Casares, R. M., Pérez, H., Manjarrez, N., Solís-Oba, M., Ortega, L., & Solís, A. (2020). Pouteria sapota hydroxynitrile lyase catalyzed synthesis of optically active cyanohydrins from ortho-substituted benzaldehydes. *Industrial Crops and Products*, 153, 112606.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112606>
24. Nasário, F., Moran, P., & Rodrigues, J. A. (2018). Deracemization of sec-Alcohols through Sequential Application of C. albicans and Ketoreductases. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180205>
25. Öksüz, S., Şahin, E., & Dertli, E. (2018). Synthesis of Enantiomerically Enriched Drug Precursors by *Lactobacillus paracasei* BD87E6 as a Biocatalyst. *Chemistry & Biodiversity*, 15(6), e1800028.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201800028>
26. Patel, R. (2013). Biocatalytic Synthesis of Chiral Alcohols and Amino Acids for Development of Pharmaceuticals. *Biomolecules*, 3(4), 741-777.
<https://doi.org/10.3390/biom3040741>
27. Randić, M. (1991). Generalized molecular descriptors. *Journal of Mathematical Chemistry*, 7(1), 155-168. <https://doi.org/10.1007/BF01200821>
28. Rastija, V., & Medić-Šarić, M. (2009). QSAR modeling of anthocyanins, anthocyanidins and catechins as inhibitors of lipid peroxidation using three-dimensional descriptors. *Medicinal Chemistry Research*, 18(7), 579-588.
<https://doi.org/10.1007/s00044-008-9151-y>

29. Romagnolo, A., Spina, F., Risso, S., Crotti, M., Monti, D., Brenna, E., & Lanfranco, L. (2016). Fungal oxidoreductases as biocatalysts for fine chemicals transformations. *Chemical Engineering Transactions*, *49*, 31-36. <https://doi.org/10.3303/CET1649006>
30. 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>
31. Sellés Vidal, L., Kelly, C. L., Mordaka, P. M., & Heap, J. T. (2018). Review of NAD(P)H-dependent oxidoreductases: Properties, engineering and application. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, *1866*(2), 327-347. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2017.11.005>
32. Sethi, M. K., Bhandya, S. R., Kumar, A., Maddur, N., Shukla, R., & Jayalakshmi Mittapalli, V. S. N. (2013). Chemo-enzymatic synthesis of optically pure rivastigmine intermediate using alcohol dehydrogenase from baker's yeast. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, *91*, 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2013.02.010>
33. Sethi, M. K., Bhandya, S. R., Maddur, N., Shukla, R., Kumar, A., & Jayalakshmi Mittapalli, V. S. N. (2013). Asymmetric synthesis of an enantiomerically pure rivastigmine intermediate using ketoreductase. *Tetrahedron: Asymmetry*, *24*(7), 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.01.023>

34. Silverman, B. D., & Platt, Daniel. E. (1996). Comparative Molecular Moment Analysis (CoMMA): 3D-QSAR without Molecular Superposition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39(11), 2129-2140. <https://doi.org/10.1021/jm950589q>
35. Solís, A., Martínez, R., Domínguez, F., Pérez, I., & Manjarrez, N. (2018). Estudio para la identificación de reductasas de vegetal. *Frontera Biotecnológica*, 17-20.
36. Todeschini, R., & Gramatica, P. (2002). New 3D Molecular Descriptors: The WHIM theory and QSAR Applications. En H. Kubinyi, G. Folkers, & Y. C. Martin (Eds.), *3D QSAR in Drug Design* (Vol. 2, pp. 355-380). Kluwer Academic Publishers. https://doi.org/10.1007/0-306-46857-3_19
37. Todeschini, R., Lasagni, M., & Marengo, E. (1994). New molecular descriptors for 2D and 3D structures. Theory. *Journal of Chemometrics*, 8(4), 263-272. <https://doi.org/10.1002/cem.1180080405>
38. Yadav, J., Nanda, S., Reddy, P., & Rao, A. (2002). Efficient Enantioselective Reduction of Ketones with Daucus carota Root. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(11), 3900-3903. <https://doi.org/10.1021/jo010399p>

9. Anexos

Anexo 1. Descriptores moleculares seleccionados y su descripción.

Molecular descriptor	Description
	Propiedades moleculares
LogP	octanol-water partition coeff.
	Constitucionales
Sv	sum of atomic van der Waals volumes (scaled on Carbon atom)

Se	sum of atomic Sanderson electronegativities (scaled on Carbon atom)
Sp	sum of atomic polarizabilities (scaled on Carbon atom)
Ss	sum of Kier-Hall electrotopological states
Mv	mean atomic van der Waals volume (scaled on Carbon atom)
Topologicos	
WhetZ	Wiener-type index from Z weighted distance matrix (Barysz matrix)
Whetm	Wiener-type index from mass weighted distance matrix
Whetv	Wiener-type index from van der Waals weighted distance matrix
Whete	Wiener-type index from electronegativity weighted distance matrix
Whetp	Wiener-type index from polarizability weighted distance matrix
Geometricos	
HOMT	HOMA total
DISPm	d COMMA2 value / weighted by atomic masses
QXXm	Qxx COMMA2 value / weighted by atomic masses
QYYm	Qyy COMMA2 value / weighted by atomic masses
QZZm	Qzz COMMA2 value / weighted by atomic masses
DISPv	d COMMA2 value / weighted by atomic van der Waals volumes
QXXv	Qxx COMMA2 value / weighted by atomic van der Waals volumes
QYYv	Qyy COMMA2 value / weighted by atomic van der Waals volumes
QZZv	Qzz COMMA2 value / weighted by atomic van der Waals volumes
DISPe	d COMMA2 value / weighted by atomic Sanderson electronegativities
QXXe	Qxx COMMA2 value / weighted by atomic Sanderson electronegativities
QYYe	Qyy COMMA2 value / weighted by atomic Sanderson electronegativities
QZZe	Qzz COMMA2 value / weighted by atomic Sanderson electronegativities

DISPp	d COMMA2 value / weighted by atomic polarizabilities
QXXp	Qxx COMMA2 value / weighted by atomic polarizabilities
QYYp	Qyy COMMA2 value / weighted by atomic polarizabilities
QZZp	Qzz COMMA2 value / weighted by atomic polarizabilities
	WHIM
Tu	T total size index / unweighted
Tm	T total size index / weighted by atomic masses
Tv	T total size index / weighted by atomic van der Waals volumes
Te	T total size index / weighted by atomic Sanderson electronegativities
Tp	T total size index / weighted by atomic polarizabilities
Ts	T total size index / weighted by atomic electrotopological states
Au	A total size index / unweighted
Am	A total size index / weighted by atomic masses
Av	A total size index / weighted by atomic van der Waals volumes
Ae	A total size index / weighted by atomic Sanderson electronegativities
Ap	A total size index / weighted by atomic polarizabilities
As	A total size index / weighted by atomic electrotopological states
Gu	G total symmetry index / unweighted
Gm	G total symmetry index / weighted by atomic masses
Gs	G total symmetry index / weighted by atomic electrotopological states
Ku	K global shape index / unweighted
Km	K global shape index / weighted by atomic masses
Kv	K global shape index / weighted by atomic van der Waals volumes
Ke	K global shape index / weighted by atomic Sanderson electronegativities
Kp	K global shape index / weighted by atomic polarizabilities

Ks	K global shape index / weighted by atomic electrotopological states
Du	D total accessibility index / unweighted
Dm	D total accessibility index / weighted by atomic masses
Dv	D total accessibility index / weighted by atomic van der Waals volumes
De	D total accessibility index / weighted by atomic Sanderson electronegativities
Dp	D total accessibility index / weighted by atomic polarizabilities
Ds	D total accessibility index / weighted by atomic electrotopological states
Vu	V total size index / unweighted
Vm	V total size index / weighted by atomic masses
Vv	V total size index / weighted by atomic van der Waals volumes
Ve	V total size index / weighted by atomic Sanderson electronegativities
Vp	V total size index / weighted by atomic polarizabilities
Vs	V total size index / weighted by atomic electrotopological states