



# Estudo mecanístico da resolução cinética dinâmica da ( $\pm$ )-3-hidroxi-4-tiocromanona mediada por *Trichosporon cutaneum*

UNICAMP

Livia M. Mikhail (IC), Renan A. Pirolla (PG), Inês Lunardi (PQ), Paulo J. S. Moran (PQ), José Augusto R. Rodrigues (PQ)\*.

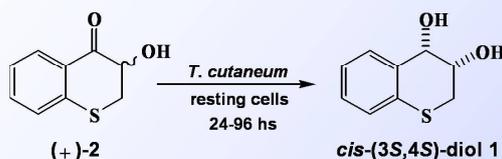
\*Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CP 6154, CEP 13084-971, Campinas-SP, Brasil.

\*Corresponding Author: Tel:+55-19-3521-3041; e-mail: jaugusto@iqm.unicamp.br

Palavras-chave: Resolução Cinética Dinâmica, *Trichosporon cutaneum*, ( $\pm$ )-3-hidroxi-4-tiocromanona

## INTRODUÇÃO

Estudos realizados em nosso laboratório mostraram que células em repouso da levedura *Trichosporon cutaneum* CCT 1903 era capaz de biotransformar a hidroxi cetona racêmica **2** no seu respectivo diol **1** com elevada diastereo- e enantioselectividade através de um processo de resolução cinética dinâmica (RCD) (Esquema 01).



Esquema 01- Biotransformação do composto ( $\pm$ )-2.

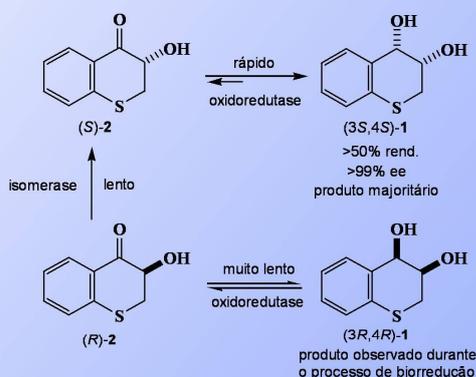
Com o objetivo de investigar o mecanismo desta reação, experimentos com os respectivos enantiômeros puros (*R*)- e (*S*)-**2** foram realizados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A levedura *T. cutaneum* foi cultivada em caldo nutriente SDB (Sabouraud dextrose broth, 1L) por 3 dias em "shaker" (150 rpm, 30°C). As células foram colhidas por centrifugação e 3 g de células (peso úmido) foram re-suspensas em solução tampão fosfato de sódio (50 mL, pH 7). Adicionou-se os enantiômeros (*R*)-**2** (96% e.e.) e (*S*)-**2** (89% e.e.) (50 mg/ 0,5 mL EtOH), 1 g de glicose e incubou-se em "shaker" (30 °C, 150 rpm). O progresso da reação foi acompanhado por CG/EM e CLAE com fase estacionária normal e quiral. As análises por CG/EM indicaram após 10h a conversão total de (*S*)-**2** ao *cis*-(3*S*,4*S*)-diol **1** com 60% de rendimento e >99% e.e.. Já a reação de redução do enantiômero (*R*)-**2** apresentou-se mais lenta. Foram necessárias 48 h para a conversão completa do substrato. Durante o processo de biorredução o *cis*-(3*S*,4*S*)-diol **1** formado apresentou variação no seu excesso enantiomérico (50-90% e.e.). No final, *cis*-(3*S*,4*S*)-diol **1** foi obtido com 90% e.e. em 60% de rendimento.

Esta variação no e.e. do diol **1** formado durante o processo de biorredução, demonstrou que provavelmente ambos *cis*-dióis **1** devem ser oxidados para seus respectivos produtos (*R*)- e (*S*)-**2**.

Uma vez presentes, o enantiômero (*R*)-**2** foi convertido lentamente ao (*S*)-**2** por uma isomerase, e ambos novamente reduzidos aos seus respectivos dióis. Como a redução do enantiômero (*S*)-**2** foi mais rápida do que a do enantiômero (*R*)-**2**, o *cis*-diol **1** com configuração (3*S*,4*S*) foi observado como produto majoritário e excesso elevado (Esquema 2). Para confirmação da existência de um equilíbrio entre as reações de oxidação-redução do diol **1** e da hidroxicetona **2**, experimentos com o *cis*-diol racêmico em pH 6 e 7 estão no momento sendo realizados.



Esquema 02 – Mecanismo proposto para a biotransformação de **2** ao *cis*-(3*S*,4*S*)-diol **1**.

## CONCLUSÃO

A partir do estudo de biorredução realizado com (*R*)- e (*S*)-**2** mediado por *T. cutaneum*, podemos propor que duas enzimas trabalham juntas na conversão de **2**. Uma isomerase interconverte (*R*)- ao (*S*)-**2**, enquanto que uma redutase opera exclusivamente sobre o enantiômero (*S*)-**2**. Propomos ainda um equilíbrio entre as reações de oxidação-redução do diol **1** e da hidroxi cetona **2** de modo que o produto final *cis*-(3*S*,4*S*)-diol **1** foi obtido com elevada pureza enantiomérica e rendimento superior a 50%.

