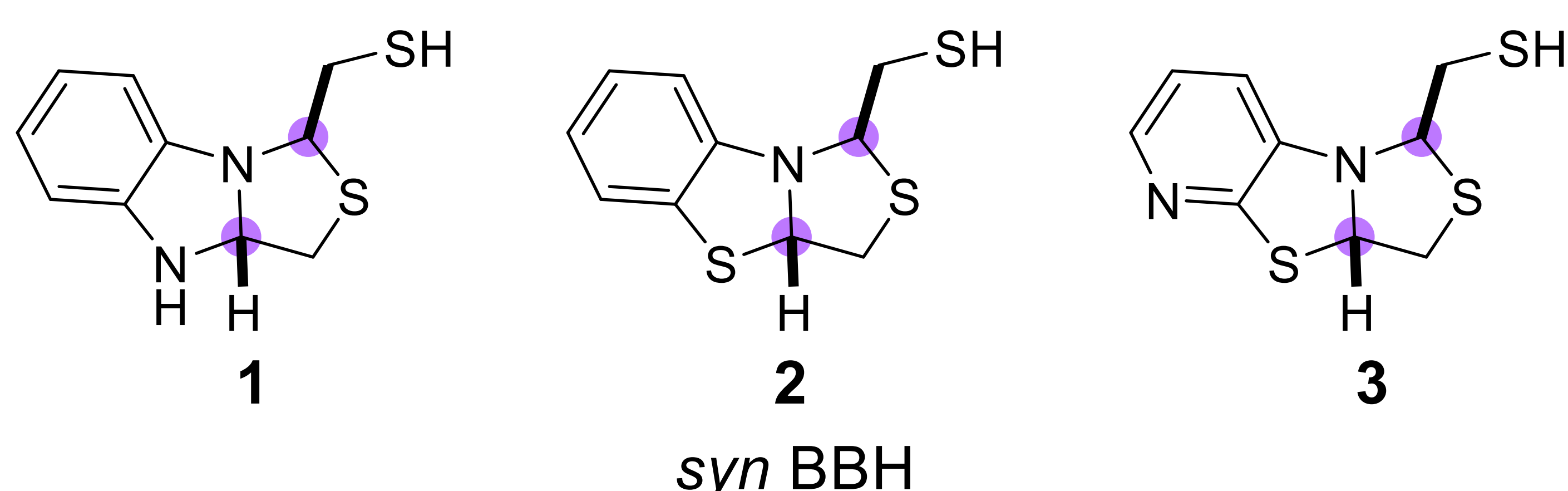
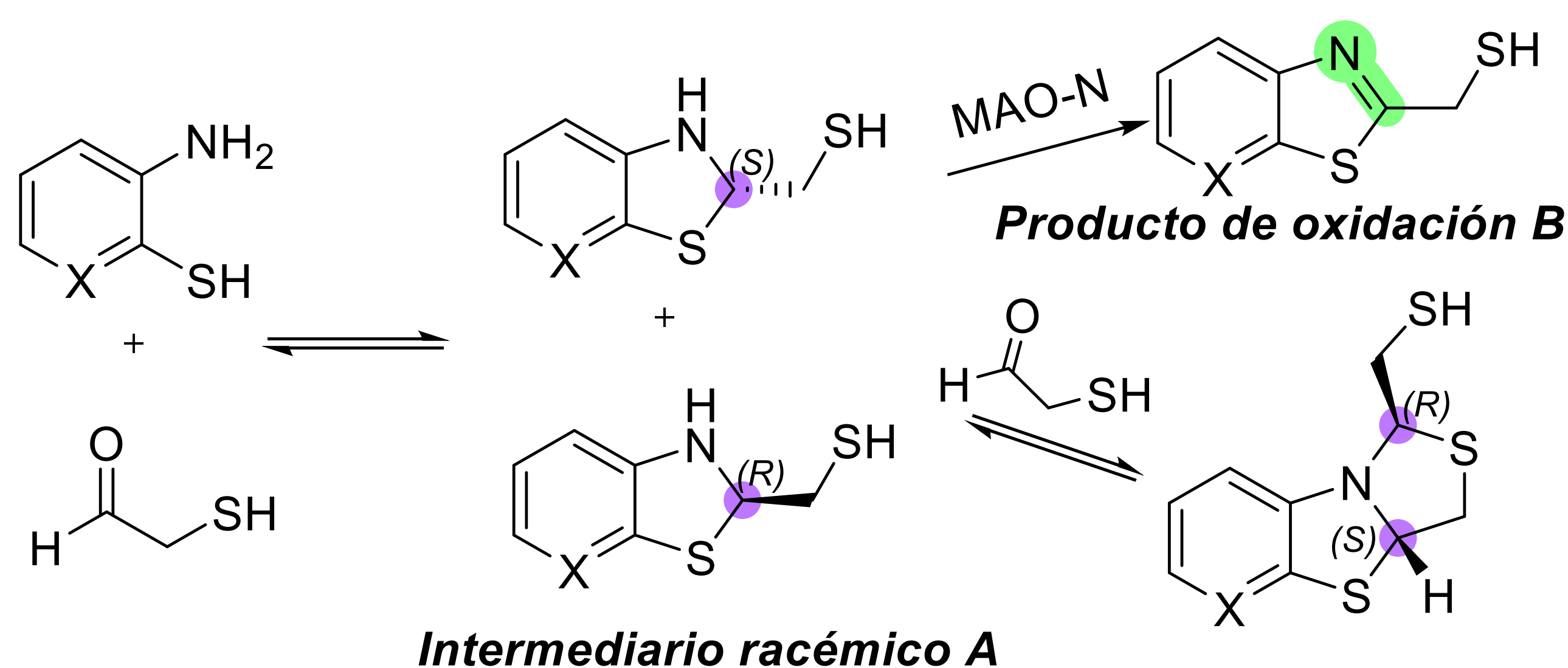


Introducción

En el diseño racional de inhibidores de metalo- β -lactamasas, guiado por estudios de cristalografía y docking molecular, nuestro grupo ha obtenido nuevos análogos de tipo **benzo-bisheterociclos (BBH)**, tiazolo-benzoimidazolininas (serie **1**) y tiazolo-benzotiazolininas y tiazolo-piridintiazolininas (series **2** y **3**), con potente actividad contra MBLs de relevancia clínica.¹



La estrategia explorada para la síntesis enantioselectiva de derivados **2** y **3** fue utilizar monoaminooxidasas (MAO-N) derivadas de *Aspergillus niger*, en sus variantes D5, D9 y D11, que previamente demostraron enantioselectividad sobre las aminas secundarias de derivados tipo **1** al resolver mezclas racémicas.²



Metodología

Las reacciones de biotransformación se llevaron a cabo a escala analítica utilizando célula entera o enzimas purificadas en condiciones ambientales y agitación orbital (37° C, 500 rpm).

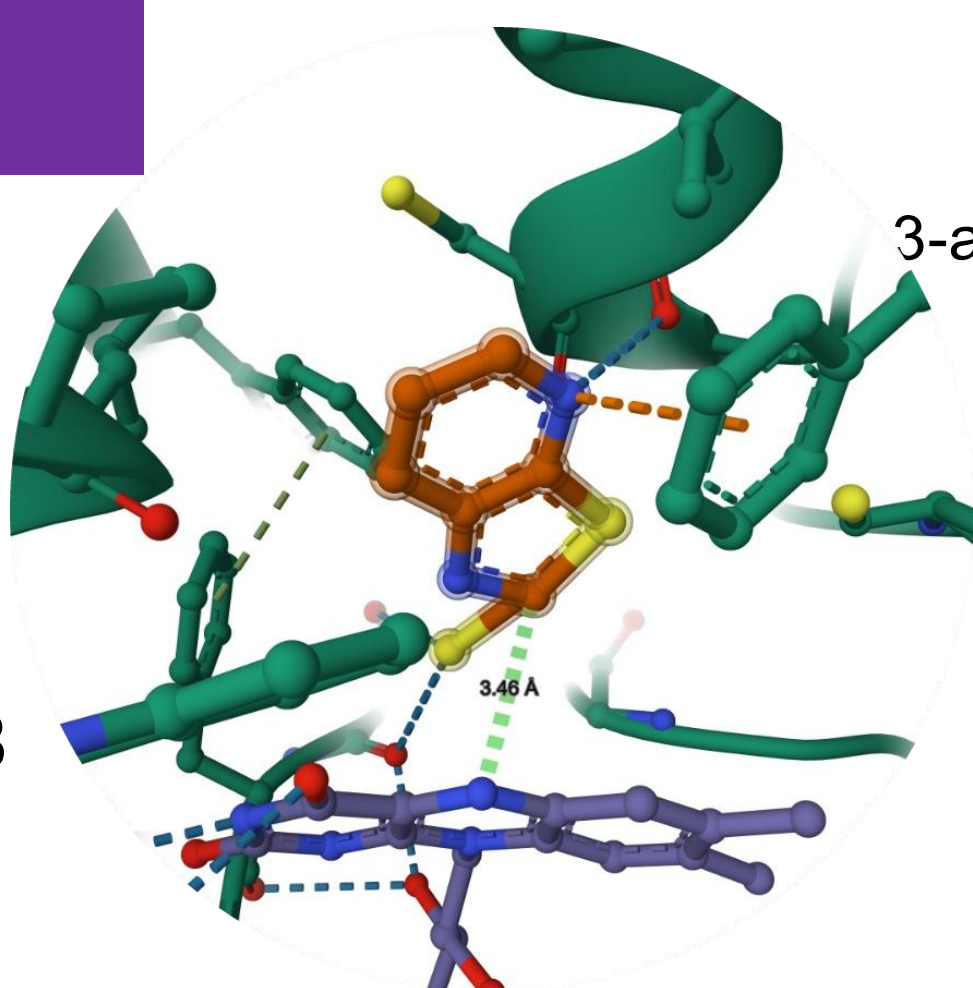
Las enzimas fueron expresadas en *E. Coli* BL21, purificadas mediante IMAC y cuantificadas. (Rend: 3-5 mg proteína/g cél)

La relación enantiomérica se determinó por NP-HPLC Quiral.

Los productos e intermediarios de reacción fueron aislados por cromatografía en columna y caracterizados por RMN y HPLC-MS.

5 Docking intermediario A en MAO-D11

	BBH 2		BBH 3	
Enantiómero	R	S	R	S
Distancia FADH (Å)	3.63	3.53	3.57	3.46
ΔG (kJ/mol)	-32.058	-31.562	-30.837	-33.853
Kd (μ M)	4.5	3.7	4.0	2.0



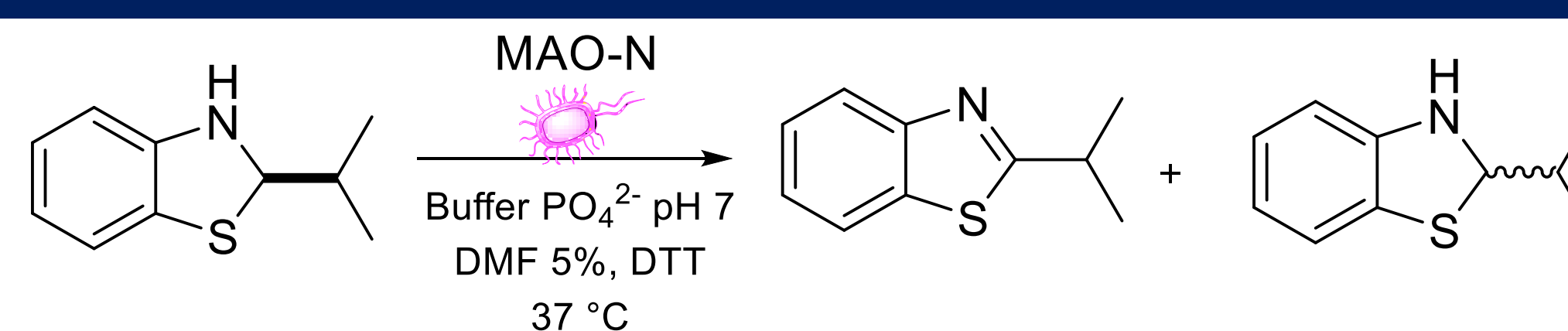
Intermediario S-A de BBH 3 en sitio activo de MAO-D11

Referencias

1. *Journal of Medicinal Chemistry* **2024** 67 (5), 3795-3812
2. *ACS Omega* **2023** 8 (45), 42114-42125.

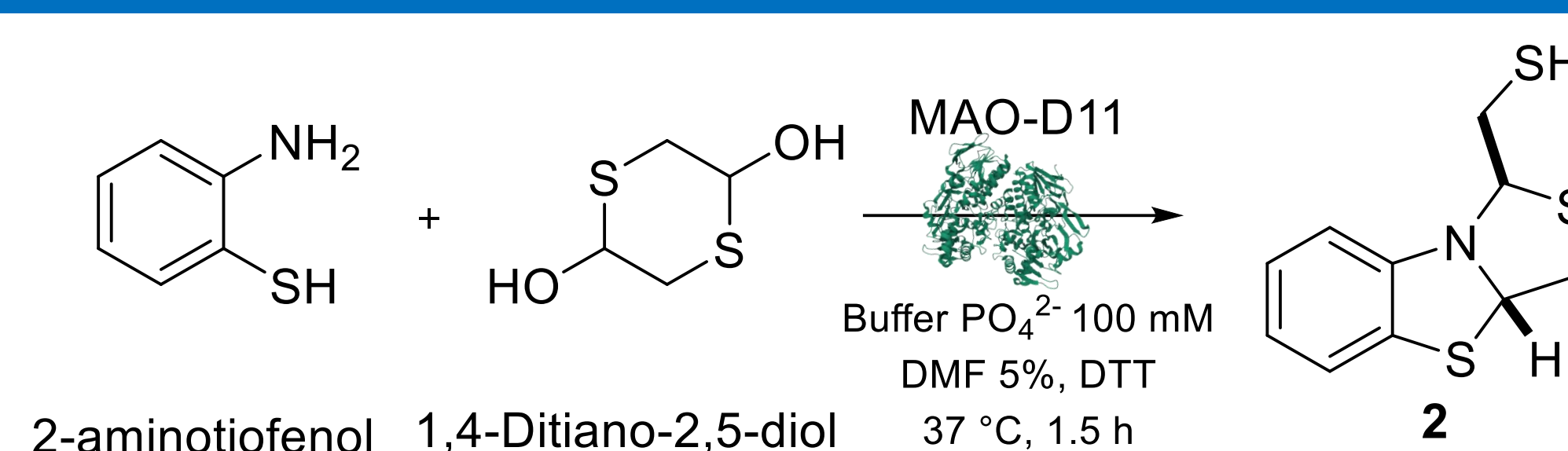
Resultados

1 Separación de benzotiazolidina modelo



Tiempo (h)	2	4	6
Exceso enantiomérico (%)			
MAO-D5	2	12	6
MAO-D9	4	11	12
MAO-D11	10	15	7

2 Diseño factorial fraccionado con MAO-D11

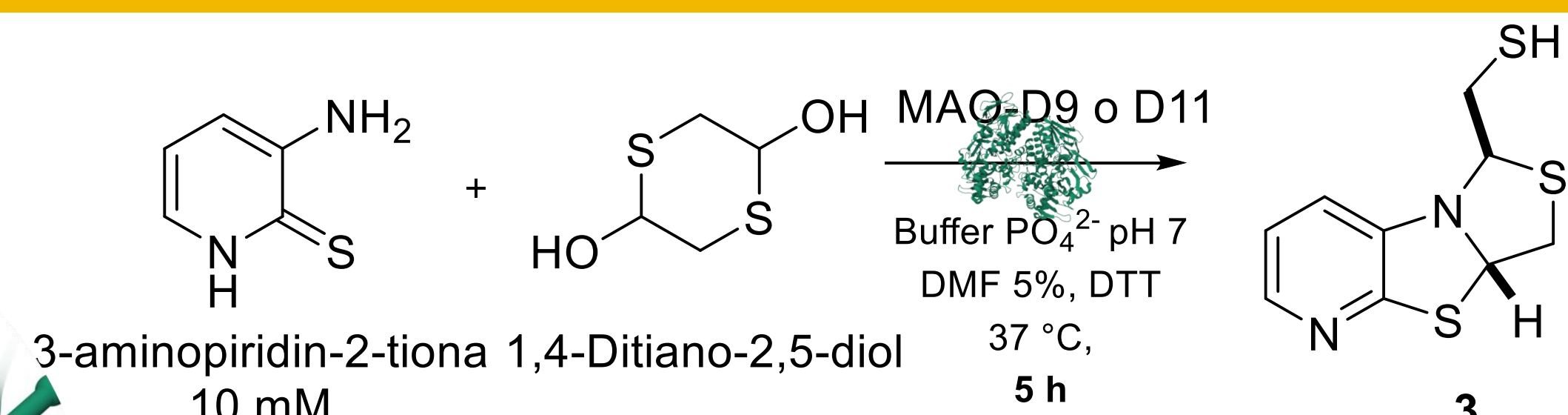


	+	-	E1	E2	E3	E4
pH	7.4	6.8	+	-	+	-
[2-aminotiofenol] (mM)	10	2.5	+	-	-	+
[E] (mg/mL)	1.5	0.5	+	+	-	-
Exceso enantiomérico (%)			14	0	12	0

3 Exploración de otras variantes y condiciones

E (1 mg/mL)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) y Relación enantiomérica	
		2	Int. A
MAO-D5	2.5	26 % (52:48)	51 % (55:45)
MAO-D11	6	6 % (50:50)	15 % (55:45)
		e.e. (%) 2	Relación A:B
MAO-D9	6	10	50:50
	24	8	35:65

4 Síntesis enantioselectiva de 3



E (1 mg/mL)	MAO-D9	MAO-D11
	38	70
e.e. (%)	10	15

Conclusiones

Las tres variantes de MAO-N presentaron capacidad de oxidar el intermediario A de BBH **2**, en comparación al C(-) sin enzima, aunque con enantioselectividad limitada. Estudios computacionales muestran que la diferencia entre las energías libres para ambos enantiómeros es baja.

Por el contrario, para la BBH **3**, estudios computacionales muestran preferencia por el enantiómero S, que se correlaciona con la relación enantiomérica observada en las biotransformaciones, abriendo la posibilidad de explorar modificaciones en el sustrato que mejoren la enantioselectividad.