

Síntesis enantioselectiva de benzo-bisheterociclos utilizando monoaminooxidasas de *Aspergillus niger*

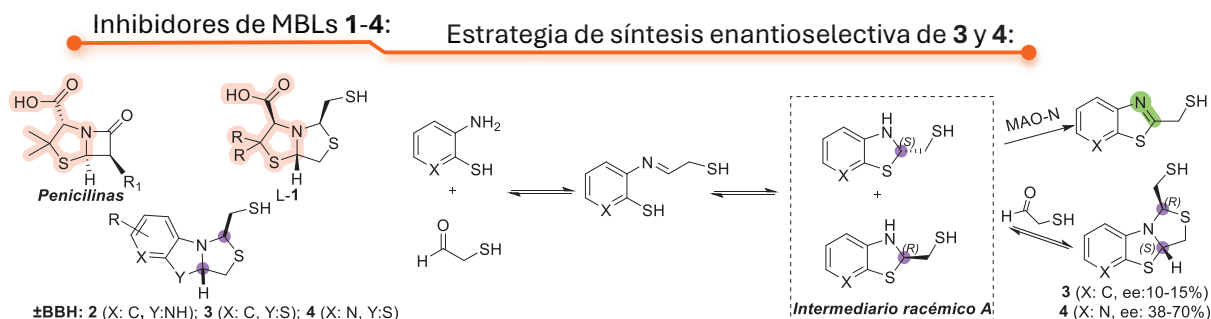
Magdalena Rodríguez¹; Graciela Mahler¹; César Iglesias²

¹Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química,
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

²Laboratorio de Microbiología Molecular, Área Microbiología, Departamento de Biociencias, Facultad
de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

mrod@fq.edu.uy

En el diseño racional de inhibidores de metalo- β -lactamasas (MBLs) por analogía estructural con sus sustratos, el grupo ha obtenido bistiazolidinas **1** con potente actividad en diferentes subclases. Nuevos análogos de tipo benzo-bisheterociclos (BBH), ($\pm$)-tiazolo-benzoimidazolidinas (serie **2**) y ($\pm$)-bistiazolobenceno y ($\pm$)-bistiazolopiridina (series **3** y **4**), han sido sintetizados con modificaciones estructurales orientadas a favorecer interacciones hidrofóbicas en el sitio activo de las enzimas.¹ Estudios cristalográficos de MBLs y **2** (R:H) mostraron la unión preferencial del enantiómero (R,R), lo que motivó el desarrollo de estrategias para su obtención enantioméricamente pura.



En este trabajo se implementó una estrategia biocatalítica para la síntesis enantioselectiva de **3** y **4** basada en el uso de monoaminooxidasas (MAO-N) derivadas de *Aspergillus niger*, variantes D5, D9 y D11, que previamente demostraron capacidad enantioselectiva frente a aminas secundarias de derivados tiazolo-benzoimidazolidina **2** al resolver mezclas racémicas.² Se evaluó la oxidación selectiva del intermediario racémico **A** bajo diversas condiciones: presencia de co-solventes, distintos tiempos de reacción, adición de agentes reductores y empleo de enzima purificada frente a células enteras.

El enfoque analítico incluyó SPE, RP-HPLC utilizando C18 y NP-HPLC utilizando columna quiral Lux-Celullose, para determinar rendimiento y exceso enantiomérico, y HPLC-MS y RMN para elucidar los productos de biotransformación.

Con las variantes D9 y D11 se obtuvieron excesos enantioméricos moderados para **3** (8-15%) y buenos para **4** (38-70%) aunque con rendimientos globales bajos (<10%). Por ello, se propone explorar la utilización de química en flujo superar problemas de solubilidad de BBH.

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