

天津工生所在酶法不对称合成托法替布关键中间体研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19249.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

托法替布（Tofacitinib）是口服蛋白酪氨酸激酶抑制剂，被批准用于治疗类风湿性关节炎、活动性牛皮癣关节

炎和溃疡性结肠炎。托法替

尼的分子结构中包含两个合成砌块，即(3*R*, 4*R*)-3-氨基-*N*

，4-二甲基哌啶和4-取代吡咯并[2, 3*d*]嘧啶。其中，具有两个连续手性中心的哌啶基团是合成托法替尼的主要成本来源。多数研究致力于(3*R*, 4*R*)-3-氨基-*N*

，4-二甲基哌啶的合成，包括动力学拆分、手性池原料合成、催化不对称氢化反应和Ir催化的动态动力学拆分不对称还原胺化反应。然而，这些方法存在缺点，如高压氢的使用、官能团的复杂保护/去保护以及立体选择性

较低等。因此，开发一种有效的制备(3*R*, 4*R*)-3-氨基-*N*，4-二甲基哌啶的方法颇具挑战性。

近日，中国科学院天津工业生物技术研究所研究员朱敦明、吴洽庆带领的生物催化与绿色化工团队

，报

道了一种

酶促动态动力学拆

分-

不对称还原胺化制备对映体互补的顺式-3-

氨基-1-苄基-*N*

，4-二甲基哌啶及其衍生物的方法。科研人员对实验室亚胺还原酶酶库进行筛选，获得2个催化能力最优的酶（转化率为67%和79%），可得到对映体互补的顺式产物，且拥有很好的立体选择性及非对映选择性；探究了不同胺基供体对其活性和立体选择性的影响，发现酶对不同的胺供体均

具有

很高的活

性，且均偏向于生

成顺式构型产物；实现了对映体互补

的顺式3-氨基-1-苄基-*N*，4-二甲基哌啶的制备合成，底物浓度100

mM时，产物的分离收率分别达83%和91%，*ee*值为97%和>99%

，非对映选择性（*dr*

）均大于99:1。该研究为托法替布关键中间体的高效、绿色生产奠定了坚实的基础。

相关研究成果发表在*Advanced Synthesis Catalysis*上，并被主编选为Very Important Publication。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金和天津市合成生物技术创新能力提升行动的支持，

[论文链接](#)



酶法不对称合成托法替布关键中间体

研究团队单位：天津工业生物技术研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发