

天津工业生物所在酶法不对称合成托法替布关键中间体方面取得新进展

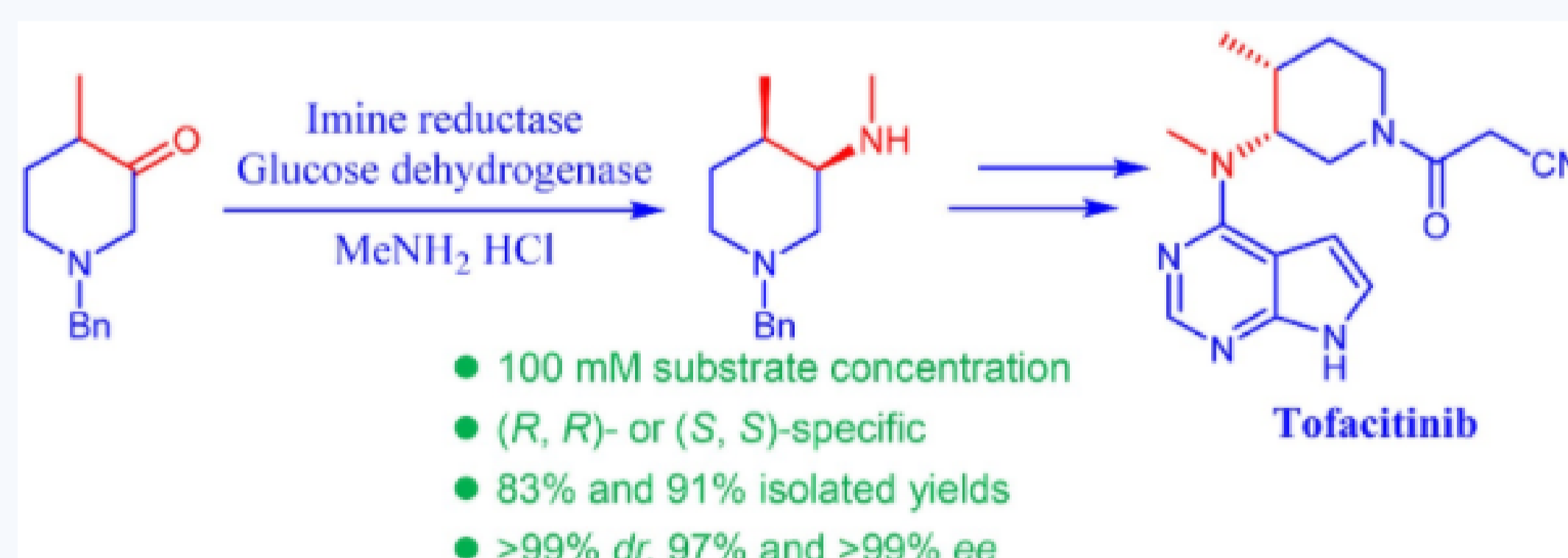
发布时间: 2022-07-15 供稿部门: 生物催化与绿色化工研究组

托法替布 (Tofacitinib) 是一种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, 2021年全球销售额达到24.37亿美元。托法替布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布的主要成本来源。因此, 大多数的研究致力于(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, 这些方法存在一些缺点, 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仍然是一项具有重大挑战性的任务。

中国科学院天津工业生物技术研究所朱敦明研究员、吴治庆研究员带领的生物催化与绿色化工团队近期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。首先, 通过对实验室亚胺还原酶库的筛选, 获得2个催化能力最优的酶(转化率为67%和79%), 可以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; 同时还研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; 最后, 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到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。

该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, 相关研究成果已在国际期刊 *Advanced Synthesis & Catalysis* 上发表并被主编选为Very Important Publication, 天津科技大学与中国科学院天津工业技术研究所联合培养硕士研究生詹壮壮为论文第一作者, 姚培圆研究员、吴治庆研究员和朱敦明研究员为论文共同通讯作者。

[文章链接](#)



酶法不对称合成托法替布关键中间体

[【打印】](#) [【关闭】](#) [【返回】](#)