



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101497638 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 26

(21) 申请号 200810010285. 1

(22) 申请日 2008. 01. 30

(73) 专利权人 中国科学院大连化学物理研究所
地址 116023 辽宁省大连市中山路 457 号

(72) 发明人 赵宗保 刘武军 吴思国 侯淑华

(74) 专利代理机构 沈阳科苑专利商标代理有限公司 21002

代理人 马驰 周秀梅

(51) Int. Cl.

C07H 19/048 (2006. 01)

C12N 1/38 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007012494 A1, 2007. 02. 01, 权利要求 1-26.

M. Jarman, et al. Potential Coenzyme Inhibitors-VI The Synthesis and some

Properties of 4-methylnicotinamide Adenine Dinucleotide. 《Biochemical Pharmacology》. 1972, 第 21 卷 455-464.

H. Christine Lo, et al. Biomimetic NAD⁺ Models for Tandem Cofactor Regeneration, Horse Liver Alcohol Dehydrogenase Recognition of 1, 4-NADH Derivatives, and Chiral Synthesis. 《Angew. Chem. Int. Ed.》. 2002, 第 41 卷 (第 3 期), 478-481.

Christoph W. Woenckhaus. Synthesen biochemische Eigenschaften was stoffübertragender Coenzymmodelle. 《Chemische Berichte》. 1964, 第 97 卷 (第 9 期), 2439-2446.

审查员 李士坤

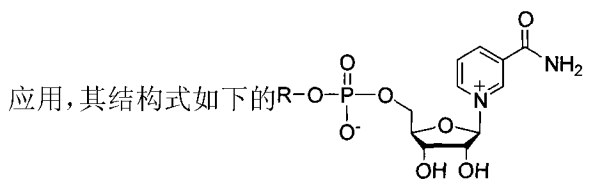
权利要求书 3 页 说明书 24 页

(54) 发明名称

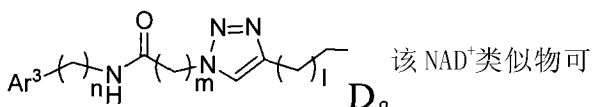
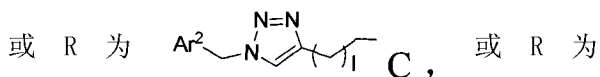
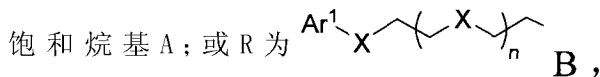
一种 NAD⁺ 类似物及其合成和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种 NAD⁺ 类似物及其合成和



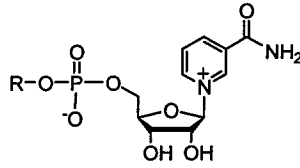
是由烟酰胺单核苷酸与相应的醇反应生成的磷酸二酯化合物。其中 R 为 C₄-C₁₅ 饱和或不饱和的烷基, 或含有杂原子的 C₂-C₁₀ 饱和或不饱和烷基 A; 或 R 为



该 NAD⁺ 类似物可以促进微生物如大肠杆菌和酿酒酵母的生长; 也可作为脱氢酶辅因子用于催化氧化还原反应。


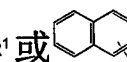
CN 101497638 B

1. 一种 NAD⁺ 类似物,其特征在于:其具有如下结构式:

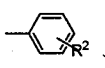
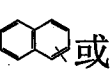
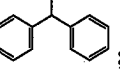


结构式中烟酰胺单核苷酸为 β-构型;核糖为 D-构型;

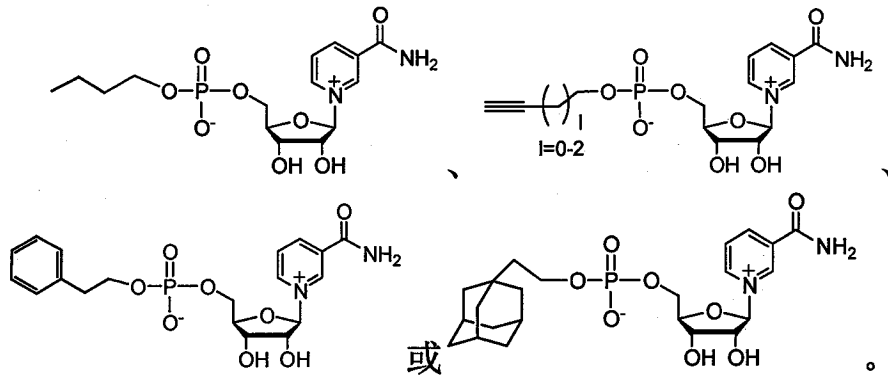
与烟酰胺单核苷酸相连的 R 为 C₄-C₁₅ 的烷基,或含有氧、氮、氯、溴或硫杂原子的 C₂-C₁₀ 烷基,以下称之为 A;

或 R 为 $Ar^1-X-(CH_2)_n-X$, 以下称之为 B, 其中 Ar¹ 为芳香烃  或 , X = CH₂, O 或 S, n = 0-3; R¹ 为卤素、C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷硫基、C₁-C₅ 烷基氨基或 C₁-C₅ 卤代烃基;

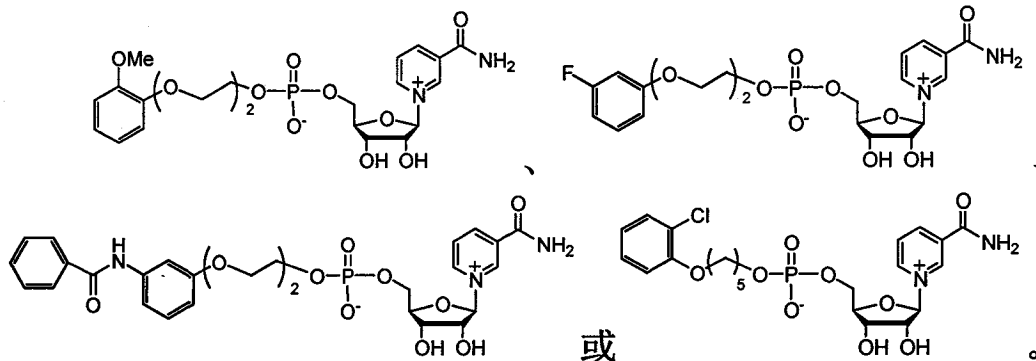
或 R 为 $Ar^2-N=N-(CH_2)_l$, 以下称之为 C, 其中 Ar² 为苯环或萘环, l = 0-2;

或 R 为 $Ar^3-NH-(CH_2)_n-CO-N=N-(CH_2)_m$, 以下称之为 D, 其中 Ar³ 为芳香环 ,  或 ; R² 为 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷硫基、C₁-C₅ 烷基酰氨基、C₁-C₅ 卤代烃基或卤素, 各连接链中 n = 0-10, m = 0-10, l = 0-2; 卤素为 F、Cl 或 Br。

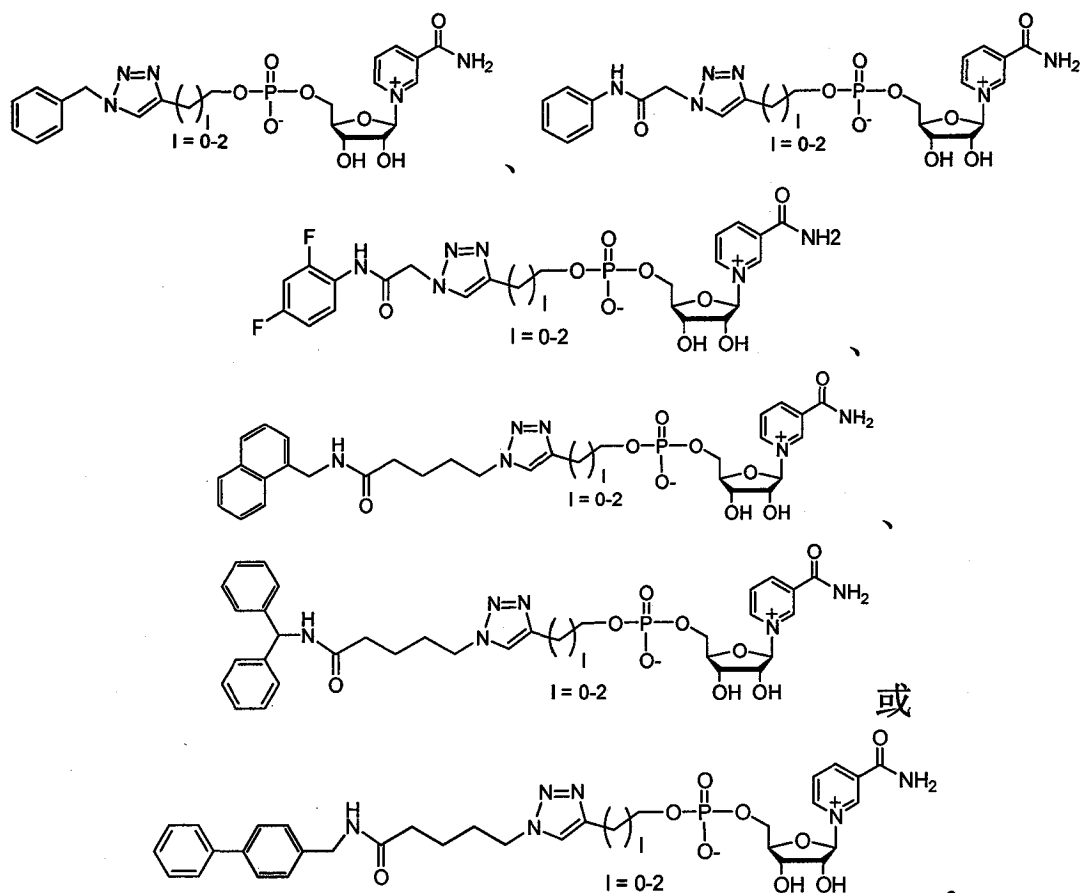
2. 一种 NAD⁺ 类似物,其特征在于:其结构式如下,



3. 一种 NAD⁺ 类似物,其特征在于:其结构式如下,



4. 按照权利要求 1 所述 NAD⁺ 类似物,其特征在于:其结构式如下,



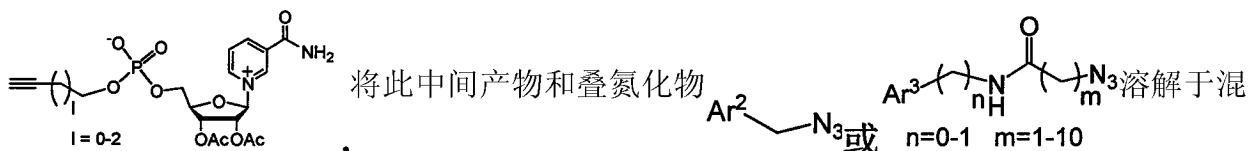
5. 一种权利要求 1 所述 NAD⁺ 类似物的合成方法,其特征在于:

1) 按常规方法合成 2',3'-二乙酰基烟酰胺单核苷酸吡啶盐;

2) 在有机溶剂中,加入步骤 1) 合成的吡啶盐、醇和缩合试剂,在 -10 ~ 35°C 搅拌反应 16-72 小时,再经脱乙酰化,得到含有 R 为 A 或 B 取代基的目标 NAD⁺ 类似物;

其中 2',3'-二乙酰基烟酰胺单核苷酸吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 1 ~ 5 : 1 ~ 20 ;有机溶剂为 DMF 和吡啶的混合溶剂,混合体积比例为 1 : 15 ;所用缩合试剂为 N,N'-二环己基碳酰二亚胺 (DCC)、N,N'-二异丙基碳酰二亚胺 (DIC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC)、新戊酰氯 (PV-Cl)、1-金刚烷甲酰氯 (AC-Cl)、氯磷酸二苯酯 (DPCP)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯 (BOP-Cl)、2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (TIPS-Cl) 或 1-对硝基苯磺酰基-1,2,4-三唑 (TIPS-N);所用醇为 A-OH 或 B-OH;A 和 B 为权利要求 1 所述 A 和 B;

3) 采用步骤 2) 的方法,当其选用的醇为 $\text{≡}(\text{CH}_2)_I\text{OH}$ (I=0-2) 时,获取其中间产物



将此中间产物和叠氮化物 $\text{Ar}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ 或 $\text{Ar}_3\text{CH}_2\text{N}_3$ 溶解于混合溶剂中,加入催化剂,10 ~ 40°C 搅拌反应 12 ~ 48 小时,经脱乙酰化,得到含有 C 或 D 取代基的目标 NAD⁺ 类似物;



混合溶剂为甲醇, 乙醇, 丙醇, 叔丁醇, 正丁醇, 二氯甲烷, 氯仿, 1,2-二氯乙烷, N, N-二甲基甲酰胺, 甲酰胺, 吡啶, 乙腈, 丙酮或二甲基亚砷和水的混合溶剂, 其中水的体积占 30 ~ 50% ; 催化剂为摩尔比为 1 ~ 10 : 1 的 Cu/CuSO₄ 或摩尔比为 1 ~ 10 : 1 的抗坏血酸钠 / CuSO₄, 叠氮化合物中 Ar² 和 Ar³ 依权利要求 1 所述。

6. 一种权利要求 1 所述 NAD⁺ 类似物的应用, 其特征在于: 权利要求 1 所述 NAD⁺ 类似物作为微生物促进剂, 用于促进微生物的生长; 或者作为脱氢酶辅因子用于催化氧化还原反应。

一种 NAD⁺ 类似物及其合成和应用

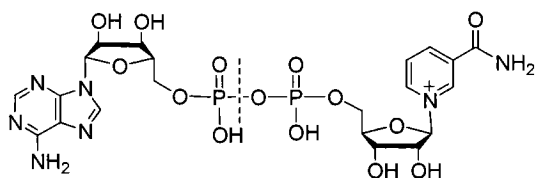
技术领域

[0001] 本发明涉及一类 NAD⁺ 类似物,具体地说是具有各种取代基的饱和及不饱和烷烃、芳香烃为腺苷一磷酸 (adenosine monophosphate, AMP) 类似物的磷酸二酯化合物以及以一系列缩合试剂合成 NAD⁺ 类似物——具有磷酸二酯结构 NAD⁺ 类似物的方法,以及该化合物作为微生物(如大肠杆菌和酿酒酵母)生长的促进剂;也可作为脱氢酶辅因子用于催化氧化还原反应。

背景技术

[0002] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 以及它相应的还原态 (NADH),就是通常所说的辅酶 I,是生物体不可缺少的小分子化合物,参与生命体中的氧化还原代谢及其它一系列重要生物化学过程,其结构式如下:

[0003]



腺苷一磷酸(AMP)

烟酰胺单核苷酸(NMN)

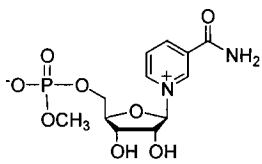
[0004] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的化学结构

[0005] 在细胞内, NAD⁺ 主要起传递氢和电子的作用,许多重要氧化还原酶都依赖于 NAD⁺。

[0006] 除了氧化还原功能外,在细胞的许多非氧化还原生命过程中, NAD⁺ 同样起到非常重要的作用。NAD⁺ 在细胞的繁殖、生长、分化、凋亡等生命活动中都是不可缺少的小分子化合物。NAD⁺ 同样可以作为组蛋白去乙酰化酶 (sirtuins) 的底物,在酶催化下,将组蛋白上的乙酰基移去 (G. Blander et al. Annu Rev Biochem 2004, 73, 417-435.),使组蛋白能够顺利完成 DNA 复制、转录和修复等重要功能 (H. N. Lin Org. Biomol. Chem. 2007, 5, 2541-2554.)。有文献报道, NAD⁺ 浓度的提高有助于延长酵母的寿命 (Haigis, M. C. ;Guarente, L. P. Genes DeV. 2006, 20, 2913-21.)。

[0007] 基于 NAD⁺ 结构复杂,性质不稳定等特点,人们对其进行了许多化学改造。目前,对 NAD⁺ 的改造工作很多,最近的一些工作有对腺苷一磷酸 (AMP) 部分 (C. J. W. Mort et al. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 475-487.) 改造、核糖环 (G. -C. Zhou et al. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 5690-5698.) 改造以及烟酰胺部分 (N. E. Batoux et al. Tetrahedron 2004, 60, 6609-6617.) 改造,对焦磷酸的改造也有报道 (L. Chen et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 3152-3155.)。上述工作都是建立在对 NAD⁺ 原有结构进行化学修饰基础上,难以克服其化学性质上不稳定性,化学合成、分离困难等缺点。

[0008] H. C. Lo et al. (Inorg. Chem. 2001, 40, 6705-6716.) 曾经采用甲醇为腺苷一磷酸 (AMP) 部分的替代物与烟酰胺单核苷酸在 DCC/DMAP 下,合成了 NAD⁺ 类似物



但是这种方法产率低、副产物多、分离困难，并且产物在分离过程中容

易分解。另外，如果采用其他的醇为腺苷一磷酸（AMP）部分的替代物，则找不到合适的溶剂溶解烟酰胺单核苷酸，同时糖环上 2', 3' 羟基也会参加反应，所以此种方法不适合合成本发明的 NAD⁺ 类似物。

[0009] H. C. Lo et al. (Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 478-481.) 报道了用上述类似物作为马肝脱氢酶（HLADH）的辅因子还原酮为手性醇的例子，但所用的还原试剂为稀有金属 Rh，价格昂贵，操作繁琐，对空气敏感，辅因子结构过于简单，与酶的结合不够紧密。

发明内容

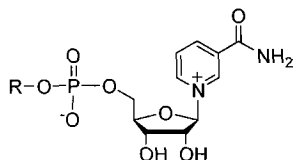
[0010] 本发明的目的在于避免技术背景中困难，对 NAD⁺ 结构进行了分析，保留了烟酰胺单核苷催化功能区，对腺苷和焦磷酸部分进行改造 - 以结构简单的醇和磷酸二酯结构替代，合成了一种磷酸二酯类 NAD⁺ 类似物，这种类似物具有结构相对简单，化学性质相对稳定的特点。

[0011] 本发明另一目的是提供了合成具有磷酸二酯骨架 NAD⁺ 类似物的方法。

[0012] 本发明的目的还在于提供这种 NAD⁺ 类似物可以作为微生物（如大肠杆菌和酿酒酵母）生长的促进剂；也可用 NaBH₄ 或玻碳电极将 NAD⁺ 类似物还原后，作为脱氢酶辅因子用于催化氧化还原反应，具有更易于与 HLADH 结合，更经济，操作简便，酶的催化活性更高等特点。



[0013] 本发明的 NAD⁺ 类似物具有如下结构式：

[0014]






[0015] 结构式中烟酰胺单核苷酸为 β-构型；核糖为 D-构型；

[0016] 与烟酰胺单核苷酸相连的 R 为 C₄-C₁₅ 饱和或不饱和的烷基，或含有氧、氮、氯、溴或硫杂原子的 C₂-C₁₀ 饱和或不饱和烷基，以下称之为 A；

[0017] 或 R 为 $\text{Ar}^1\text{-X-(CH}_2\text{)}_n\text{-X}$ ，以下称之为 B，其中 Ar¹ 为芳香烃  或 ；与烟酰胺单核苷酸磷酸相连的链中 X = CH₂、O 或 S，n = 0-3；R¹ 为卤素、C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷硫基、C₁-C₅ 烷基氨基、芳基酰胺基、烷基酰胺基或 C₁-C₅ 卤代烃基；

[0018] 或 R 为 $\text{Ar}^2\text{-N=N-(CH}_2\text{)}_l$ ，以下称之为 C，其中 Ar² 为苯环或萘环，l = 0-2；

[0019] 或 R 为 $\text{Ar}^3\text{-N(H)-(C(=O)-N=N-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CH}_2\text{)}_l$ ，以下称之为 D，其中 Ar³ 为芳香环 、 或 ；R² 为 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷硫基、C₁-C₅ 烷基酰胺基、

C₁-C₅ 卤代烃基或卤素,各连接链中 n = 0-10, m = 0-10 或 l = 0-2, 卤(素)为 F、Cl 或 Br。

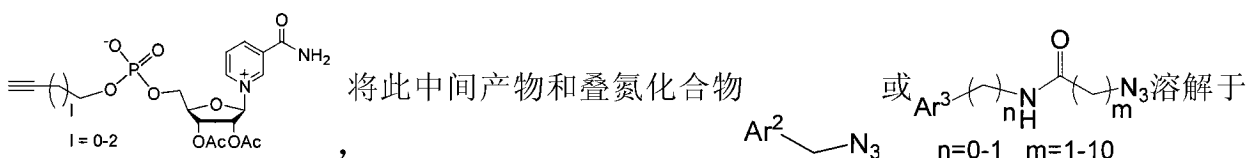
[0020] 本发明中 NAD⁺ 类似物合成方法如下:

[0021] 1) 参照文献 (S. M. Graham, D. J. Macaya, R. N. Sengupta et al. Org. Lett. 2004, 6, 233-236.) 合成 2',3'-二乙酰基烟酰胺单核苷酸吡啶盐;

[0022] 2) 在有机溶剂中,加入步骤 1) 合成的吡啶盐、醇和缩合试剂,在 -10 ~ 35°C 搅拌反应 16-72 小时,再经脱乙酰化,得到含有 R 为 A 或 B 取代基的目标 NAD⁺ 类似物;

[0023] 其中 2',3'-二乙酰基烟酰胺单核苷酸吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 1 ~ 5 : 1 ~ 20 ;有机溶剂为 DMF 和吡啶的混合溶剂,混合体积比例为 1 : 1 ~ 15 ;所用缩合试剂为碳酰亚胺衍生物、酰氯、磷酰氯、双(2-氧代-3-恶唑烷基)磷酰氯 (BOP-Cl)、2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (TPS-Cl) 或 1-对硝基苯磺酰基-1,2,4-三唑 (TPS-N);所用醇为 A-OH 或 B-OH;

[0024] 3) 采用步骤 2) 的方法,当其选用的醇为 $\equiv(\text{CH}_2)_l\text{OH}$ (I = 0-2) 时,获取其中间产物



混合溶剂中,加入催化剂,10 ~ 40°C 搅拌反应 12-48 小时,经脱乙酰化,得到含有 C 或 D 取代基的目标 NAD⁺ 类似物;

[0025] 其中 $\equiv(\text{CH}_2)_l\text{OH}$ (I = 0-2) 叠氮化物和催化剂的摩尔比例为 1 : 1 ~ 10 : 0.1 ~ 20,混合溶剂为甲醇,乙醇,丙醇,叔丁醇,正丁醇,二氯甲烷,氯仿,1,2-二氯乙烷,N,N-二甲基甲酰胺,甲酰胺,吡啶,乙腈,丙酮或二甲基亚砷和水(其中水的体积占 30 ~ 50%)的混合溶剂,催化剂为 Cu/CuSO₄(摩尔比为 1 ~ 10 : 1) 或抗坏血酸钠/CuSO₄(摩尔比为 1 ~ 10 : 1),叠氮化合物中 Ar² 和 Ar³ 依上所述。

[0026] 所述碳酰亚胺衍生物为 N,N'-二环己基碳酰二亚胺 (DCC)、N,N'-二异丙基碳酰二亚胺 (DIC) 或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC);所述酰氯为新戊酰氯 (PV-Cl) 或 1-金刚烷甲酰氯 (AC-Cl);所述磷酰氯为氯磷酸二苯酯 (DPCP)。

[0027] 本发明所得 NAD⁺ 类似物可以作为微生物促进剂,用于促进微生物(如大肠杆菌和酿酒酵母)的生长;也可作为脱氢酶辅因子用于催化氧化还原反应

[0028] 本发明所得 NAD⁺ 类似物的应用方法如下:

[0029] 将 NAD⁺ 类似物加入到微生物培养液中,促进大肠杆菌和酿酒酵母生长,在生物化工领域具有重要价值;或将 NAD⁺ 类似物作为马肝脱氢酶辅因子,用于催化合成手性醇,在精细化工领域具有重要价值。

[0030] 本发明合成了一种含有烟酰胺单核苷酸的磷酸二酯化合物,而且反应条件温和,原料易得,分离纯化简单易行,操作简便,产率较高。

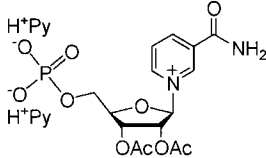
[0031] 本发明的 NAD⁺ 类似物能明显促进大肠杆菌和酿酒酵母生长,在生物化工领域具有应用价值;而且,本发明的 NAD⁺ 类似物还能作为马肝脱氢酶的辅因子,用于催化合成手性醇,在生物催化和精细化工领域具有应用前景。

具体实施方式

[0032] 以下实施例有助于了解本专利,但不局限于本发明的内容。

[0033] 实施例中所用的原料分别参照文献 (S. M. Graham, D. J. Macaya, R. N. Sengupta et al. Org. Lett. 2004, 6, 233-236.) 合成 2',3'-二乙酰基烟酰胺单核苷酸吡啶盐;参照文献 (R. Fiammengo, K. Musílek and A. J. Öschke J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 9271-9276.) 合成醇 A-OH 或 B-OH;参照文献 (P. van der Peet, C. T. Gannon, I. Walker et al. ChemBioChem 2006, 7, 1384-1391.) 合成叠氮化物。

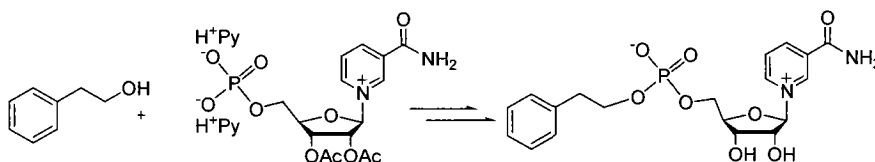
[0034] 实施例 1

[0035] 将 0.63mmol Ac_2NMN  溶解于 7ml 吡啶和 7ml DMF 混合溶剂

中,加入 2-苯乙醇 (200 μl , 1.67mmol),加入 2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (TPS-Cl) (757mg, 2.5mmol), 10°C 搅拌反应 10h,减压除掉溶剂,滴入 10ml 水,二氯甲烷洗涤,水相浓缩,反相硅胶柱层析,收集产物,浓缩得到黄色糖浆状固体。

[0036] 将上述产物溶解于 0.7ml 甲醇中,降温到 -5°C,加入 7M 的 NH_3 的甲醇溶液 115 μl ,混合物在 -5°C 下搅拌过夜,TLC 检测直至反应进行完全,除去溶剂,残渣加水 1ml,经过反向硅胶柱层析,收集产物,浓缩后,再经过阴离子交换树脂 (201 \times 4, HCO_2^- 型),浓缩,冷冻干燥产物,产率:60%。

[0037]



[0038] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 2.78 (t, $J = 6.04\text{Hz}$, 2H), 3.65 (dd, $J = 1.96, 9.64\text{Hz}$, 1H), 3.94 (m, 3H), 4.11 (t, $J = 2.2$, 1H), 4.35 (s, 1H), 6.01 (d, $J = 5.36$, 1H), 7.14 (m, 5H), 8.02 (t, $J = 7.48$, 1H), 8.77 (d, $J = 8$, 1H), 9.01 (d, $J = 6.04$, 1H), 9.19 (s, 1H).

[0039] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O): δ 167.0, 148.4, 144.7, 141.9, 141.2, 136.2, 131.6, 131.0, 130.8, 128.9, 102.2, 89.7, 89.6, 80.1, 73.4, 69.2, 66.7, 38.5, 38.5.

[0040] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O): δ 0.31.

[0041] HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 439.1270, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 439.1284.

[0042] 该化合物分子量 438.12,在 264nm 处有紫外吸收,其摩尔消光系数为 $5100\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$,淡黄色糖浆状固体,易吸收空气中的水分而变粘稠,且颜色变深,温度高于 40°C 半小时即分解,颜色逐渐变暗至黑色。

[0043] 促进大肠杆菌生长实验

[0044] 将 LB 培养基 (蛋白胨 $2\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,酵母粉 $1\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,氯化钠 $2\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,pH 7.0) 10ml 中加入上述化合物至终浓度为 100 μM ,以 1 : 100 接种大肠杆菌 DH5 α (北京鼎国生物技术公司) 种子液 ($\text{OD}_{600} = 2$),在 37°C, 200rpm 条件下培养;与对照组 (无 NAD^+ 类似物) 相比,培养 4h 后添加类似物的大肠杆菌的 OD_{600} 值比对照组高 0.8,说明 NAD^+ 类似物对大肠杆菌

DH5 α 生长具有促进作用。

[0045] 促进酿酒酵母生长实验

[0046] 将 YEPD 培养基 (葡萄糖 $2\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 酵母粉 $1\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 蛋白胨 $2\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, pH 6.5) 10ml 中加入上述化合物至终浓度为 $100\ \mu\text{M}$, 以 1 : 200 接种酿酒酵母菌 S288c (购自 Invitrogen 公司) 种子液 ($\text{OD}_{600} = 7.9$), 在 30°C , 200rpm 条件下培养; 与对照组 (无 NAD^+ 类似物) 相比, 培养 12h 后添加类似物的酵母菌的 OD_{600} 值比对照组高 3.5, 说明 NAD^+ 类似物对酿酒酵母 S288c 生长具有促进作用。

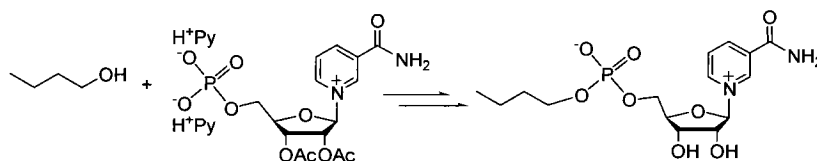
[0047] 作为马肝脱氢酶辅因子催化合成手性醇的实验

[0048] 将上述类似物配成 5mM 溶液, 用等体积 5mM NaBH_4 水溶液处理, 得到类似物还原态, 备用; 或将类似物在 5mM Tris-10mM NaCl 缓冲液中, 以 Pt 电极为对电极, 饱和甘汞电极为参比电极, 用玻碳电极为工作电极将其还原, 然后加入到磷酸钾缓冲液 (5ml, 100mM, pH = 7) 中, 再依次加入苯乙酮 0.005mmol, 马肝脱氢酶 10U, 室温反应 24h, 用 GC (β -环糊精手性柱) 检测反应, 积分产率为 24%, S 构型的 e. e. 值为 97%。

[0049] 实施例 2

[0050] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为 CCCCO, 反应温度为 30°C , 反应时间为 38h, 所用缩合试剂为 1-对硝基苯磺酸基-1,2,4-三唑, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 1 : 5, 产率 : 59%。

[0051]



[0052] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 0.75 (t, 2H), 1.23 (q, 2H), 1.44 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 4.03 (d, J = 5.32Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.28Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.08Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 6.11 (d, J = 5.12Hz, 1H), 9.01 (d, J = 6.04, 1H), 8.88 (d, J = 7.56Hz, 1H), 8.18 (t, J = 7.44Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).

[0053] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 168.2, 148.4, 144.9, 142.2, 136.4, 130.9, 102.3, 89.7, 80.2, 73.5, 68.7, 66.8, 34.4, 20.8, 15.4.

[0054] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.57.

[0055] HRMS : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 391.1230, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 391.1244.

[0056] 该化合物分子量 390.12, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $5600\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 无色或微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0057] 促进大肠杆菌生长实验

[0058] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于, 培养 5h 后, 添加类似物的大肠杆菌 HB101 (北京鼎国生物技术公司) 的 OD_{600} 值比对照组高 0.6, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0059] 促进酿酒酵母生长实验

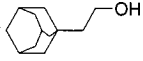
[0060] 方法同实施例 1, 培养 10h 后, 添加类似物的酿酒酵母 BY4741 (购自 ATCC, 基因型 : Mat a ; his3 Δ 1 ; leu2 Δ 0 ; met15 Δ 0 ; ura3 Δ 0) 的 OD_{600} 比对照组高 2.5, 表明类似物对酿酒

酵母生长具有促进作用。

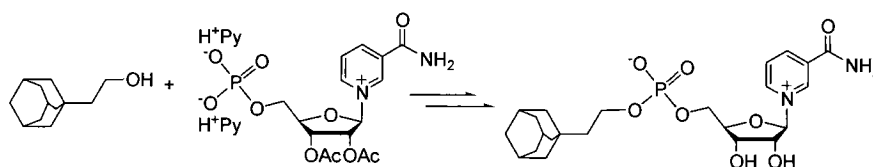
[0061] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0062] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于, 积分产率为 29%, S 构型的 e. e. 值为 95%。

[0063] 实施例 3

[0064] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为 , 反应温度为 35°C, 反应时间为 38h, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 3 : 8, 体积比 DMF : Py = 1 : 8, 产率 : 12%。

[0065]



[0066] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1.20 (t, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.42 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.74 (q, 2H), 4.01 (dd, $J = 4.92, 10.4\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J = 3.96, 9.92\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 6.09 (d, $J = 5.04$, 1H), 8.16 (t, $J = 7.04$, 1H), 8.87 (d, $J = 8.04$, 1H), 9.14 (d, $J = 6.2$, 1H), 9.32 (s, 1H).

[0067] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 167.5, 148.4, 144.7, 141.9, 141.2, 136.2, 131.6, 131.0, 130.8, 128.9, 65.3, 45.7, 42.6, 38.2, 31.6, 29.3, 19.8.

[0068] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.63.

[0069] HRMS : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 497.2210, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 497.2254.

[0070] 该化合物分子量 496.22, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $4600\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, 淡黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0071] 促进大肠杆菌生长实验

[0072] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于, 培养 3h 后, 添加类似物的大肠杆菌 BL21 (北京鼎国生物技术公司) 的 OD_{600} 值比对照组高 0.4, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。


[0073] 促进酿酒酵母生长实验

[0074] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于, 培养 11h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD_{600} 比对照组高 2.8, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

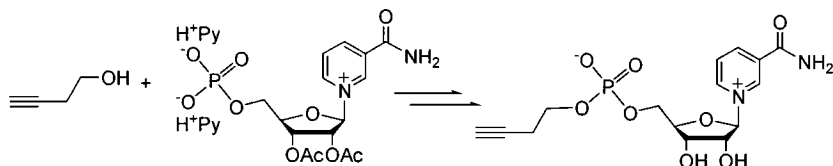
[0075] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0076] 方法同实施例 1, 加入苯丙酮 0.005mmol, 积分产率为 21%, S 构型的 e. e. 值为 93%。

[0077] 实施例 4

[0078] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为 , 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 4 : 3, 产率 : 13%。

[0079]



[0080] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) : δ 1.87 (s, 1H), 2.41 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J = 14.48\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 5.35 (d, $J = 5.04\text{Hz}$, 1H), 8.21 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 8.91 (t, $J = 7.88\text{Hz}$, 1H), 9.15 (t, $J = 7.92\text{Hz}$, 1H), 9.35 (s, 1H).

[0081] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 168.4, 148.4, 144.8, 141.3, 136.4, 133.7, 102.3, 89.7, 86.2, 80.1, 73.5, 68.2, 66.8, 34.3, 23.4.

[0082] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.31.

[0083] HRMS : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 387.0970, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 387.0964.

[0084] 该化合物分子量 386.09, 在 265nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $5900\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, 淡黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0085] 促进大肠杆菌生长实验

[0086] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 6h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 的 OD_{600} 值比对照组高 0.7, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

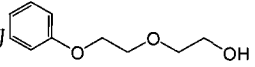
[0087] 促进酿酒酵母生长实验

[0088] 方法同实施例 1, 培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD_{600} 比对照组高 3.5, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

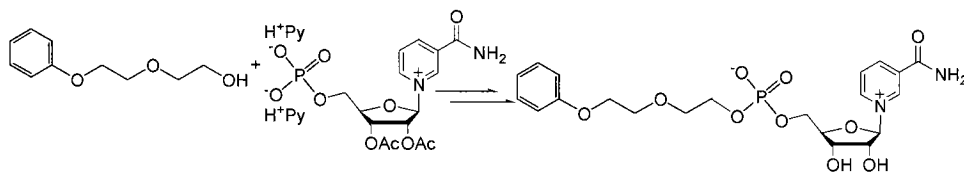
[0089] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0090] 方法同实施例 1, 积分产率为 21%, S 构型的 e. e. 值为 92%。

[0091] 实施例 5

[0092] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为 , 反应温度为 10°C , 反应时间为 20h, 所用缩合试剂为双(2-氧代-3-恶唑烷基)磷酸氯, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 5 : 10, 体积比 DMF : Py = 1 : 10, 产率 : 41%。

[0093]



[0094] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 3.64 (t, $J = 4.28\text{Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J = 4.16\text{Hz}$, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 4.15 (dd, $J = 2.46, 5.48$, 2H), 4.25 (d, $J = 5.28$, 1H), 4.29 (d, $J = 2.64$, 1H), 4.38 (s, 1H), 5.93 (d, $J = 5.40$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.24$, 2H), 6.82 (t, $J = 7.36$, 1H), 7.13 (t, $J = 7.72$, 1H), 8.05 (t, $J = 6.68$, 1H), 8.69 (d, $J = 8.12$, 1H), 9.06 (d, $J = 6.24$, 1H), 9.16 (s, 1H).

[0095] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 167.9, 160.2, 148.3, 144.8, 142.1, 136.2, 132.3, 131.0, 124.0, 117.0, 102.3, 89.6, 80.2, 73.2, 72.7, 71.7, 69.6, 67.6, 66.9.

[0096] ^{31}P NMR(160MHz, D_2O) : δ 0.36.

[0097] HRMS :calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 499.1440, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 499.1484.

[0098] 该化合物分子量 498.14, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $6600\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, 淡黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0099] 促进大肠杆菌生长实验

[0100] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后, 添加类似物的大肠杆菌 JM109(北京鼎国生物技术公司) 的 OD_{600} 值比对照组高 0.6, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

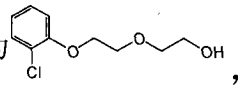
[0101] 促进酿酒酵母生长实验

[0102] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 10h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD_{600} 比对照组高 2.6, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

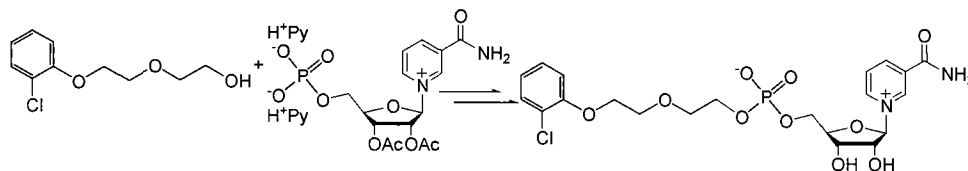
[0103] 作为马肝脱氢酶辅因子用于催化合成手性醇实验

[0104] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于加入 2-苯丁酮 0.005mmol , 积分产率为 29%, S 构型的 e. e. 值为 95%。

[0105] 实施例 6

[0106] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为  反应温度为 0°C , 反应时间为 60h, 所用缩合试剂为 1-金刚烷甲酰氯, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 4 : 18, 产率 : 34%。

[0107]



[0108] ^1H NMR(400MHz, D_2O) : δ 3.61 (t, $J = 4.12, 2\text{H}$), 3.70 (t, $J = 4.16, 2\text{H}$), 3.86 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 4.13 (ddd, $J = 2.40, 3.88, 11.88, 2\text{H}$), 4.18 (dd, $J = 2.88, 4.68, 1\text{H}$), 4.23 (t, $J = 5.12, 1\text{H}$), 4.32 (t, $J = 2.4, 1\text{H}$), 5.87 (d, $J = 5.20, 1\text{H}$), 6.70 (t, $J = 7.60, 2\text{H}$), 6.79 (d, $J = 8.28, 1\text{H}$), 7.03 (m, 2H), 8.00 (t, $J = 6.44, 1\text{H}$), 8.63 (d, $J = 8.08, 1\text{H}$), 8.99 (d, $J = 6.28, 1\text{H}$), 9.10 (s, 1H).

[0109] ^{13}C NMR(100MHz, D_2O) : δ 167.6, 162.7, 155.7, 148.2, 144.7, 142.0, 136.0, 132.6, 130.9, 130.8, 124.6, 124.0, 116.6, 102.2, 89.4, 89.3, 80.1, 73.0, 72.8, 71.5, 71.0, 67.7, 67.7, 66.8.

[0110] ^{31}P NMR(160MHz, D_2O) : δ 0.29.

[0111] HRMS :calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_{10}\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 533.1092, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 533.1092.

[0112] 该化合物分子量 532.1, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $6100\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, 微红色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0113] 促进大肠杆菌生长实验

[0114] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 6h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 的 OD₆₀₀ 值比对照组高 0.7, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

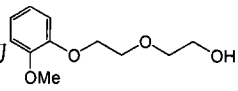
[0115] 促进酿酒酵母生长实验

[0116] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 16h 后, 添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD₆₀₀ 比对照组高 3.0, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

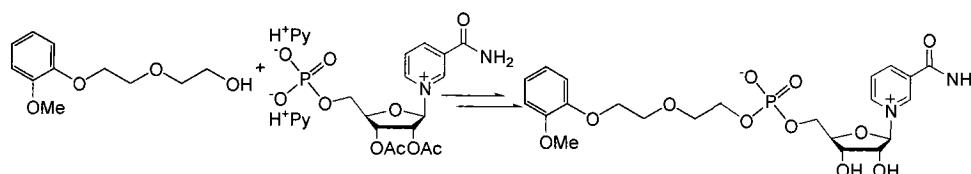
[0117] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0118] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于积分产率为 30%, S 构型的 e. e. 值为 95%。

[0119] 实施例 7

[0120] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为  反应温度为 24°C, 反应时间为 30h, 所用缩合试剂为 N,N'-二异丙基碳酰二亚胺, 体积比 DMF : Py = 1 : 2, 产率 : 37%。

[0121]



[0122] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ 2.04 (s, 3H), 3.59 (t, J = 4.16, 2H), 3.67 (t, J = 7.16, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.97 (ddd, J = 1.96, 4.8, 12.12, 1H), 4.15 (ddd, J = 1.85, 3.36, 12.12, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.25 (t, J = 5.08, 1H), 4.34 (s, 1H), 5.86 (d, J = 5.24, 1H), 6.43 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.52, 1H), 6.93 (t, J = 8.28, 1H), 7.99 (t, J = 7.52, 1H), 8.63 (d, J = 8.08, 1H), 9.00 (d, J = 6.24, 1H), 9.08 (s, 1H).

[0123] ¹³C NMR (100MHz, D₂O) : δ 167.6, 162.8, 160.1, 148.1, 144.6, 142.6, 141.9, 136.0, 132.0, 130.9, 129.2, 124.6, 117.5, 113.6, 102.2, 89.5, 89.4, 80.1, 73.0, 72.7, 72.7, 71.6, 69.4, 67.7, 67.6, 66.8.

[0124] ³¹P NMR (160MHz, D₂O) : δ 0.32.

[0125] HRMS : calcd for C₂₂H₂₉N₂O₁₁P (M+H⁺) 529.1521, found (M+H⁺) 439.1562.

[0126] 该化合物分子量 528.15, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 7700L · mol⁻¹ · cm⁻¹, 淡黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0127] 促进大肠杆菌生长实验

[0128] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 的 OD₆₀₀ 值比对照组高 0.7, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0129] 促进酿酒酵母生长实验

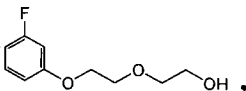
[0130] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD₆₀₀ 比对照组高 3.8, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0131] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

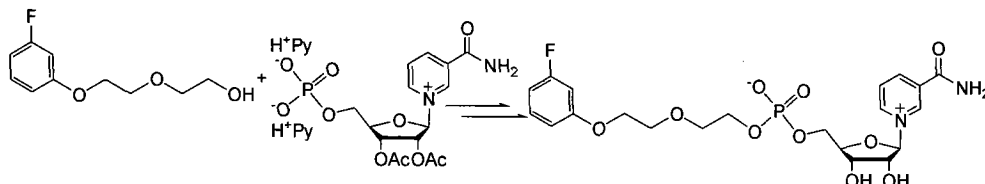
[0132] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于积分产率为 28%, S 构型的 e. e. 值为

93%。

[0133] 实施例 8

[0134] 同实施例 1 方法；与实施例 1 不同之处在于，所用的醇为 ，反应温度为 20℃，反应时间为 16h，所用缩合试剂为产率：26%。

[0135]



[0136] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 3.65 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 3.84$, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 4.17 (dd, $J = 3.88, 11.96$, 1H), 4.26 (t, $J = 2.32$, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 2.16$, 1H), 5.97 (d, $J = 5.24$, 1H), 6.56 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 8.10 (t, $J = 8.12$, 1H), 8.73 (d, $J = 8.71$, 1H), 9.08 (d, $J = 6.2$, 1H), 9.21 (s, 1H).

[0137] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 167.6, 166.9, 161.6, 148.3, 144.8, 142.1, 136.2, 133.2, 133.1, 131.0, 130.8, 112.9, 110.6, 110.3, 104.7, 104.4, 102.3, 89.6, 89.5, 80.2, 73.2, 72.8, 72.7, 71.5, 69.9, 67.6, 66.9.

[0138] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.36.

[0139] ^{19}F NMR (376MHz, D_2O) : δ -111.5.

[0140] HRMS : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_{10}\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 517.1406, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 517.1387.

[0141] 该化合物分子量 516.14，在 265nm 处有紫外吸收，其摩尔消光系数为 $6700\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ，淡红色糖浆状固体，极易吸收空气中的水分而变粘稠，且颜色变深，温度高于 40℃ 半小时即分解，颜色逐渐变暗至黑色。

[0142] 促进大肠杆菌生长实验

[0143] 方法同实施例 1，与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后，添加类似物的大肠杆菌 JM109 的 OD_{600} 值比对照组高 0.5，表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

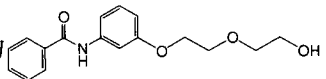
[0144] 促进酿酒酵母生长实验

[0145] 方法同实施例 1，与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后，添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD_{600} 比对照组高 2.8，表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

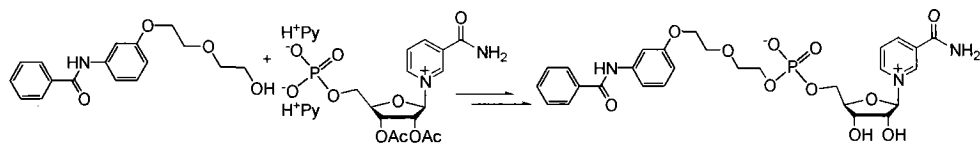
[0146] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0147] 方法同实施例 1，与实施例 1 不同之处在于积分产率为 26%，S 构型的 e. e. 值为 98%。

[0148] 实施例 9

[0149] 同实施例 1 方法；与实施例 1 不同之处在于，所用的醇为 ，反应温度为 32℃，反应时间为 18h，所用缩合试剂为 N, N' - 二环己基碳酰二亚胺，产率：17%。

[0150]



[0151] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 3.50 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 6.36$, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 8.94 (s, 1H).

[0152] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 172.5, 168.3, 167.7, 166.3, 161.5, 147.4, 144.7, 142.2, 136.2, 135.5, 134.9, 132.1, 130.9, 124.5, 117.7, 114.0, 102.3, 89.6, 80.1, 73.1, 70.5, 68.7, 66.8, 33.4, 31.9, 30.4, 24.4.

[0153] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.21.

[0154] HRMS : calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 618.1857, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 618.1897.

[0155] 该化合物分子量 617.18, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $16000\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 淡黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0156] 促进大肠杆菌生长实验

[0157] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 、HB101 和 BL21 的 OD_{600} 值分别比对照组高 0.4、0.5 和 0.4, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

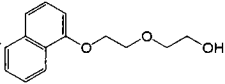
[0158] 促进酿酒酵母生长实验

[0159] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD_{600} 比对照组高 4.8, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

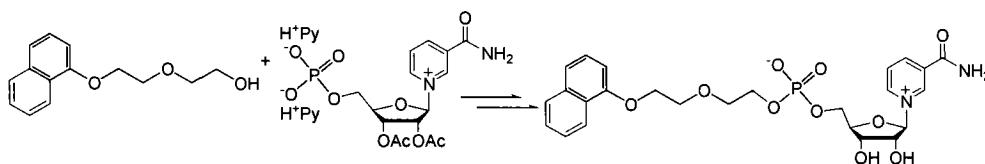
[0160] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0161] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于加入 2-丁酮 0.005mmol, 积分产率为 23%, S 构型的 e. e. 值为 93%。

[0162] 实施例 10

[0163] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为  , 反应温度为 18°C , 反应时间为 18h, 所用缩合试剂为新戊酰氯, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 3 : 15, 体积比 DMF : Py = 1 : 1, 产率 : 12%。

[0164]



[0165] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 3.62 (m, 5H), 3.92 (m, 4H), 4.04 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 5.08$, 1H), 6.31 (t, $J = 4.08$, 1H), 6.97 (d, $J = 3.96$, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J = 7.08\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.12$, 1H), 8.12 (d, $J = 7.96$, 1H), 8.65 (s, 1H).

[0166] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 168. 6, 165. 8, 161. 1, 151. 1, 145. 6, 141. 6, 133. 0, 131. 0, 130. 4, 128. 2, 122. 4, 116. 6, 114. 6, 102. 3, 89. 6, 89. 3, 79. 1, 71. 0, 70. 7, 69. 4, 68. 5, 67. 7, 67. 6, 66. 8.

[0167] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0. 34.

[0168] HRMS :calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 549. 1631, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 549. 1594.

[0169] 该化合物分子量 548. 16, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $7800\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, 微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0170] 促进大肠杆菌生长实验

[0171] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 3h 后, 添加类似物的大肠杆菌 HB101 的 OD_{600} 值比对照组高 0. 5, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

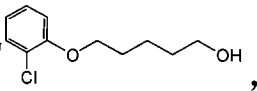
[0172] 促进酿酒酵母生长实验

[0173] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD_{600} 比对照组高 4. 3, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

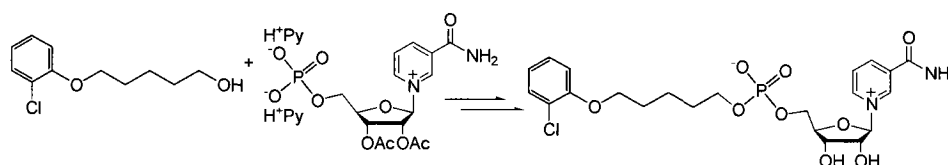
[0174] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0175] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于积分产率为 20%, S 构型的 e. e. 值为 94%。

[0176] 实施例 11

[0177] 同实施例 1 方法 ; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为  反应温度为 5°C , 反应时间为 50h, 所用缩合试剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐, 产率 : 35%。

[0178]



[0179] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1. 42 (q, 2H), 1. 56 (t, 2H), 1. 66 (t, 2H), 3. 80 (q, 2H), 3. 93 (t, 2H), 4. 00 (ddd, $J = 2. 28, 2. 36, 12. 12$, 1H), 4. 16 (ddd, $J = 2. 00, 2. 08, 12. 04$ 1H), 4. 29 (t, 1H), 4. 36 (t, 1H), 4. 46 (d, $J = 1. 88$, 1H), 6. 03 (d, $J = 5. 12$, 1H), 6. 81 (t, $J = 7. 72$, 1H), 6. 92 (d, $J = 8. 28$, 1H), 7. 13 (t, $J = 7. 72$, 1H), 7. 22 (d, $J = 9. 96$, 1H), 8. 11 (t, $J = 7. 72$, 1H), 8. 73 (d, $J = 8. 08$, 1H), 9. 11 (d, $J = 6. 20$, 1H), 9. 27 (s, 1H).

[0180] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 173. 5, 167. 7, 156. 0, 148. 3, 144. 8, 142. 3, 136. 2, 132. 6, 131. 0, 130. 8, 124. 5, 116. 9, 102. 4, 89. 5, 80. 2, 73. 1, 71. 8, 68. 8, 66. 8, 31. 9, 30. 3, 24. 3.

[0181] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0. 67.

[0182] HRMS :calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_9\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 531. 1113, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 531. 1119.

[0183] 该化合物分子量 530. 11, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $6600\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, 无色或微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0184] 促进大肠杆菌生长实验

[0185] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 6h 后, 添加类似物的大肠杆菌 JM109 的 OD_{600} 值比对照组高 0.6, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

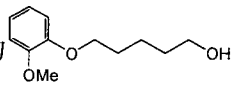
[0186] 促进酿酒酵母生长实验

[0187] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 15h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD_{600} 比对照组高 5.2, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

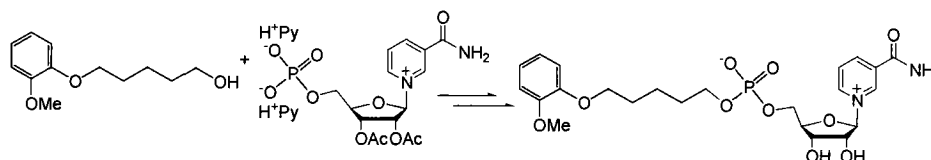
[0188] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0189] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于积分产率为 20%, S 构型的 e. e. 值为 90%。

[0190] 实施例 12

[0191] 同实施例 1 方法; 与实施例 1 不同之处在于, 所用的醇为  反应温度为 33°C, 反应时间为 51h, 所用缩合试剂为 N, N'-二异丙基碳酰二亚胺, 产率: 38%。

[0192]



[0193] 1H NMR (400MHz, D_2O): δ 1.37 (q, 2H), 1.54 (t, 2H), 1.63 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.76 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.01 (dd, $J = 4.52, 12.2, 1H$), 4.16 (dd, $J = 2.12, 9.96, 1H$), 4.27 (t, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.45 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 5.16, 1H$), 6.81 (m, 4H), 8.08 (t, $J = 7.32, 1H$), 8.72 (d, $J = 8.00, 1H$), 9.06 (d, $J = 6.16, 1H$), 9.22 (s, 1H).

[0194] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O): δ 167.8, 162.7, 150.7, 149.7, 148.3, 144.7, 142.2, 136.2, 130.9, 130.6, 129.3, 124.0, 123.9, 115.7, 114.5, 89.6, 80.1, 73.1, 71.2, 68.7, 66.8, 57.9, 31.9, 30.3, 24.2.

[0195] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O): δ 0.61.

[0196] HRMS: calcd for $C_{23}H_{31}N_2O_{10}P$ ($M+H^+$) 527.1734, found ($M+H^+$) 527.1714.

[0197] 该化合物分子量 526.17, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $8000L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$, 淡黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0198] 促进大肠杆菌生长实验

[0199] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 和 JM109 的 OD_{600} 值分别比对照组高 0.6 和 0.5, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

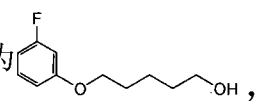
[0200] 促进酿酒酵母生长实验

[0201] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD_{600} 比对照组高 3.5, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

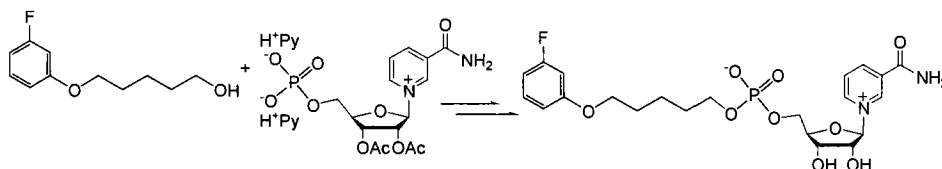
[0202] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0203] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于积分产率为 27%, S 构型的 e. e. 值为 94%。

[0204] 实施例 13

[0205] 同实施例 1 方法;与实施例 1 不同之处在于,所用的醇为  , 反应时间为 38h,吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为 1 : 2 : 10,体积比 DMF : Py = 1 : 5,产率 :21%。

[0206]



[0207] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1.37 (q, 2H), 1.57 (t, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.05 (dd, $J = 4.52, 11.56$, 1H), 4.20 (dd, $J = 4.32, 12$, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.48 (s, 1H), 6.05 (d, $J = 5.32$, 1H), 6.60 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 8.14 (t, $J = 7.2$, 1H), 8.78 (d, $J = 8.00$, 1H), 9.12 (d, $J = 6.12$, 1H), 9.28 (s, 1H).

[0208] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 167.5, 162.4, 148.4, 144.8, 142.2, 136.3, 133.2, 133.1, 131.0, 113.1, 110.3, 110.1, 104.7, 104.5, 102.4, 89.7, 89.6, 80.2, 73.2, 71.0, 68.8, 66.8.

[0209] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.64.

[0210] ^{19}F NMR (376MHz, D_2O) : δ -111.5.

[0211] HRMS :calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_9\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 515.1516, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 515.1578.

[0212] 该化合物分子量 514.15, 在 214nm 和 266nm 处有紫外吸收,其摩尔消光系数为 $10000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 和 27000,微红色糖浆状固体,极易吸收空气中的水分而变粘稠,且颜色变深,温度高于 40°C 半小时即分解,颜色逐渐变暗至黑色。

[0213] 促进大肠杆菌生长实验

[0214] 方法同实施例 1,与实施例 1 不同之处在于培养 4h 后,添加类似物的大肠杆菌 HB101 和 DH5 α 的 OD_{600} 值分别比对照组高 0.8 和 0.6,表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

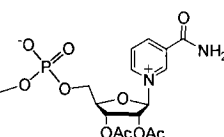
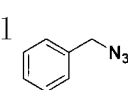
[0215] 促进酿酒酵母生长实验

[0216] 方法同实施例 1,与实施例 1 不同之处在于培养 10h 后,添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD_{600} 比对照组高 3.8,表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0217] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0218] 方法同实施例 1,与实施例 1 不同之处在于积分产率为 25%,S 构型的 e. e. 值为 89%。

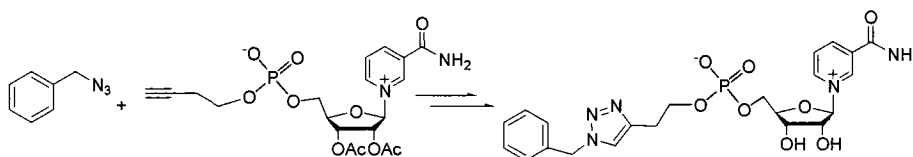
[0219] 实施例 14

[0220] 在 25ml 尖底烧瓶中,将 0.035mmol  和 0.035mmol  溶解于 0.8ml 混合溶剂 ($\text{H}_2\text{O} : 350 \mu\text{l}$, $\text{EtOH} : 200 \mu\text{l}$, $t\text{-BuOH} : 250 \mu\text{l}$, $\text{DMF} : 100 \mu\text{l}$) 中,加入

0.7mol/l 硫酸铜溶液 $3 \mu\text{l}$, Cu 粉 0.0035mmol, 20°C 搅拌 24h,减压除去溶剂,加入 4ml 水,二氯甲烷洗涤,水相反相硅胶柱层析,阴离子交换树脂 ($201 \times 4, \text{HCO}_2^-$ 型),冷冻干燥得白色固体。

[0221] 将上述产物溶解于 0.06ml 甲醇中,降温到 -5°C ,加入 7M 的 NH_3 的甲醇溶液 $10\ \mu\text{l}$,混合物在 -5°C 下搅拌过夜, TLC 检测直至反应进行完全,除去溶剂,反向硅胶柱层析,浓缩后,再经过阴离子交换树脂 ($201\times 4, \text{HCO}_2^-$ 型),冷冻干燥得白色固体,产率 :95%。

[0222]



[0223] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 2.84 (t, $J = 5.92\text{Hz}$, 2H), 3.52 (ddd, $J = 1.84, 4.64, 11.88$, 1H), 3.70 (ddd, $J = 2.24, 4.40, 12$, 1H), 3.91 (dd, $J = 5.92, J_{\text{HP}} = 11.84$, 2H), 4.10 (dd, $J = 2.48, 4.76$, 1H), 4.15 (t, $J = 2.16$, 1H), 4.25 (t, $J = 5.16$, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.93 (d, $J = 5.48$, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 6.48, 7.76$, 1H), 8.73 (d, $J = 8.12$, 1H), 8.94 (d, $J = 7.88$, 1H), 9.16 (s, 1H).

[0224] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 168.0, 148.4, 147.5, 144.7, 142.2, 142.2, 137.5, 136.4, 131.6, 131.2, 130.9, 130.7, 126.6, 102.2, 89.5, 80.1, 73.3, 67.2, 66.7, 56.3, 28.8.

[0225] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.01.

[0226] HRMS :calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_8\text{P}(\text{M}+\text{H}^+)$ 520.1597, found $(\text{M}+\text{H}^+)$ 520.1617.

[0227] 该化合物分子量 519.15, 在 265nm 处有紫外吸收,其摩尔消光系数为 $7200\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$,淡黄色糖浆状固体,极易吸收空气中的水分而变粘稠,且颜色变深,温度高于 40°C 半小时即分解,颜色逐渐变暗至黑色。

[0228] 促进大肠杆菌生长实验

[0229] 方法同实施例 1,培养 5h 后,添加类似物的大肠杆菌 HB101 和 LB21 的 OD_{600} 值分别比对照组高 0.6 和 0.4,表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0230] 促进酿酒酵母生长实验

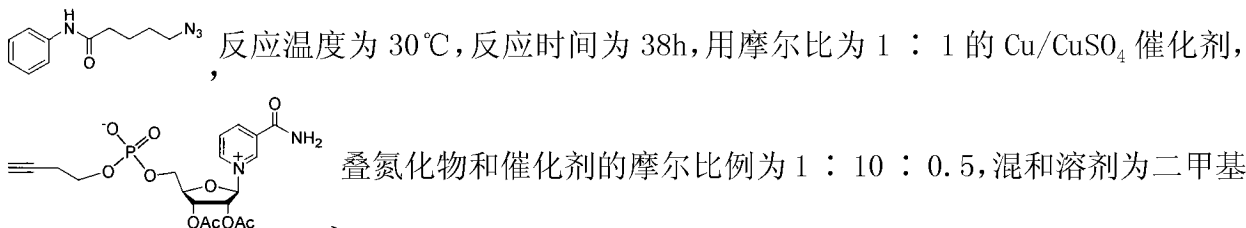
[0231] 方法同实施例 1,培养 12h 后,添加类似物的酿酒酵母 S288c 的 OD_{600} 比对照组高 3.8,表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0232] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0233] 方法同实施例 1,加入 2- 苯丁酮 0.005mmol ,积分产率为 22%,S 构型的 e. e. 值为 80%。

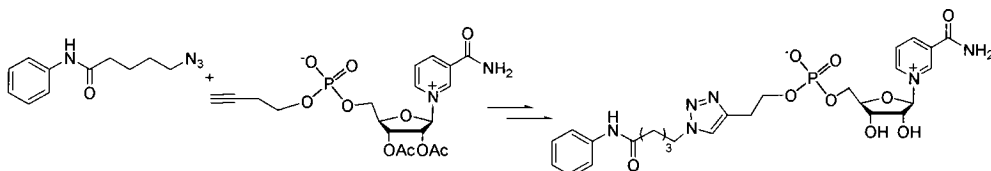
[0234] 实施例 15

[0235] 同实施例 14 方法;与实施例 14 不同之处在于,所用的叠氮化物为



亚砷:二氯甲烷:水 = 2 : 3 : 5,产率 :92%。

[0236]



[0237] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1.35 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.70 (ddd, $J = 2.08, 5.08, 11.96$, 1H), 3.78-3.86 (m, 3H), 4.13-4.18 (m, 3H), 4.26 (t, 1H), 5.87 (d, $J = 5.24$, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.10 (d, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 6.6$, 1H), 8.67 (d, $J = 8.12$, 1H), 8.89 (d, $J = 6.24$, 1H), 9.08 (s, 1H).

[0238] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 177.1, 173.4, 168.1, 167.8, 162.9, 148.2, 147.1, 144.6, 142.0, 139.2, 136.2, 131.5, 130.8, 127.8, 126.4, 124.0, 102.1, 89.3, 80.0, 73.1, 67.2, 66.6, 52.3, 37.9, 31.2, 28.7, 24.5.

[0239] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.01.

[0240] HRMS : calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 605.2122, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 605.2180.

[0241] 该化合物分子量 604.21, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $6000\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 无色或微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0242] 促进大肠杆菌生长实验

[0243] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 、BL21 的 OD_{600} 值分别比对照组高 0.8 和 0.7, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0244] 促进酿酒酵母生长实验

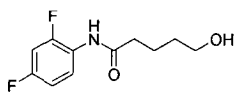
[0245] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD_{600} 比对照组高 2.8, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0246] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

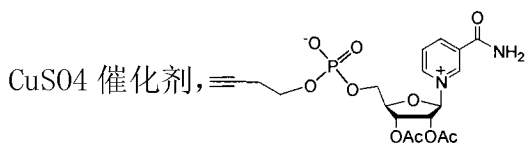
[0247] 方法同实施例 1, 积分产率为 32%, S 构型的 e. e. 值为 96%。

[0248] 实施例 16

[0249] 同实施例 14 方法; 与实施例 14 不同之处在于, 所用的叠氮化物为



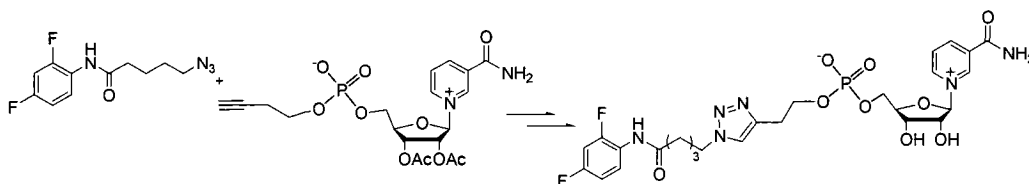
反应温度为 20°C , 反应时间为 13h, 用摩尔比为 5 : 1 的抗坏血酸钠 /



CuSO_4 催化剂, 叠氮化物和催化剂的摩尔比例为 1 : 4 : 5, 产率:

89%。

[0250]



[0251] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1.48 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.86 (t, 2H),

3.80 (dd, $J = 3.72, 10.6\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.96 (m, 3H), 4.13-4.18 (m, 3H), 4.20 (s, 1H), 4.26-4.32 (m, 3H), 4.38 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 5.24\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 2.72, 8.76\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.09 (t, $J = 6.72$, 1H), 8.81 (d, $J = 8.12$, 1H), 9.05 (d, $J = 6.28$, 1H), 9.24 (s, 1H).

[0252] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 178.1, 168.0, 148.4, 144.8, 142.1, 136.4, 130.9, 130.0, 126.5, 114.0, 113.7, 107.0, 106.8, 106.5, 102.3, 89.5, 80.1, 73.3, 67.2, 66.8, 52.3, 37.4, 31.2, 28.7, 24.6.

[0253] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0.08.

[0254] ^{19}F NMR (376MHz, D_2O) : δ -111.8, -118.9.

[0255] HRMS : calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 641.1930, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 641.1981.

[0256] 该化合物分子量 640.19, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $9100\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 无色或微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0257] 促进大肠杆菌生长实验

[0258] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 4h 后, 添加类似物的大肠杆菌 HB101 的 OD_{600} 值比对照组高 0.4, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0259] 促进酿酒酵母生长实验

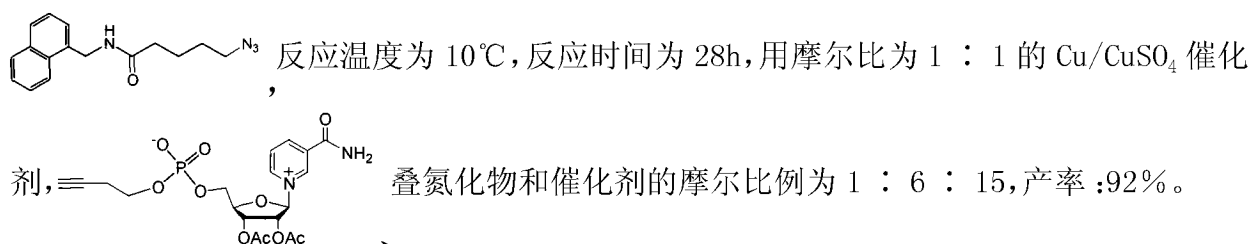
[0260] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 S288c 和 BY4741 的 OD_{600} 分别比对照组高 5.8 和 6.0, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0261] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

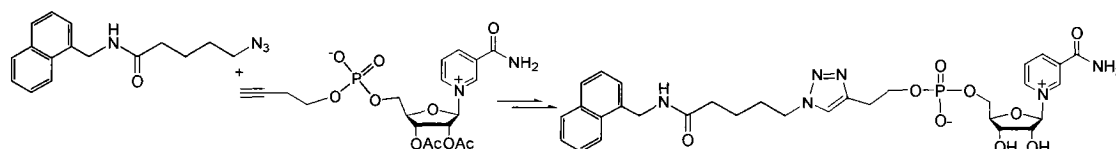
[0262] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于加入 2-苯丁酮 0.005mmol, 积分产率为 29%, S 构型的 e. e. 值为 94%。

[0263] 实施例 17

[0264] 同实施例 14 方法; 与实施例 14 不同之处在于, 所用的叠氮化物为



[0265]



[0266] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.65, 3.73 (ddd, $J = 2.08, 5.08, 11.96$, 1H), 3.91, 4.03-4.26 (m, 3H), 4.36 (m, 3H), 5.87 (d, $J = 5.24$, 1H), 7.10, 7.19, 7.29, 7.31, 7.51, 7.64, 7.64 (s, 1H), 7.77, 7.94 (t, $J = 6.6$, 1H), 8.67 (d, $J = 8.12$, 1H), 8.89 (d, $J = 6.24$, 1H), 9.08 (s, 1H).

[0267] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 173.0, 168.1, 167.8, 162.9, 148.2, 147.1, 144.6, 142.0,

139. 2, 136. 2, 133. 9, 133. 5, 132. 6, 131. 5, 130. 8, 128. 6, 127. 8, 126. 5, 126. 4, 124. 3, 102. 1, 89. 9, 81. 0, 76. 1, 68. 2, 66. 6, 52. 3, 42. 4, 37. 9, 36. 2, 27. 4, 24. 5, 23. 2.

[0268] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0. 21.

[0269] HRMS : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 669. 2413, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 669. 2373.

[0270] 该化合物分子量 668. 63, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $6200\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 无色或微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 40°C 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0271] 促进大肠杆菌生长实验

[0272] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 、BL21 的 OD_{600} 值分别比对照组高 0. 8 和 0. 7, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0273] 促进酿酒酵母生长实验

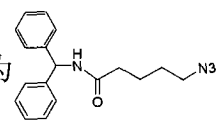
[0274] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD_{600} 比对照组高 2. 8, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0275] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

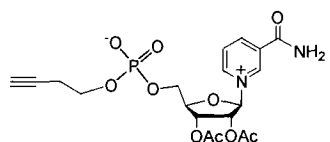
[0276] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于积分产率为 31%, S 构型的 e. e. 值为 86%。

[0277] 实施例 18

[0278] 同实施例 14 方法; 与实施例 14 不同之处在于, 所用的叠氮化物为



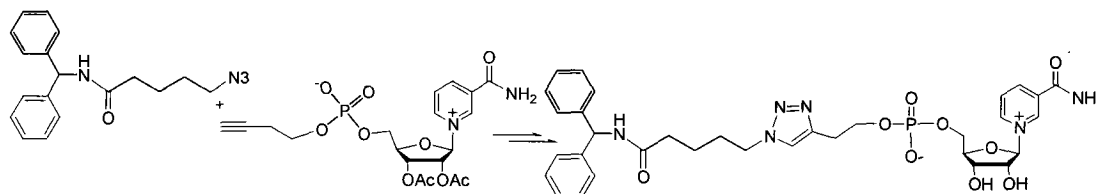
反应温度为 26°C , 反应时间为 20h, 用摩尔比为 8 : 1 的抗坏血酸钠 / CuSO_4 催化剂,



叠氮化物和催化剂的摩尔比例为 1 : 9 : 20, 混和溶剂为二甲基亚

砷 : 二氯甲烷 : 水 = 3 : 2 : 4 产率 : 92%。

[0279]



[0280] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1. 57 (m, 2H), 1. 77 (m, 2H), 2. 18 (t, 2H), 2. 92 (t, 2H), 3. 73 (ddd, $J = 2. 1, 5. 1, 11. 3, 1\text{H}$), 3. 38-3. 96 (m, 3H), 4. 23-4. 1 (m, 3H), 4. 28 (t, 1H), 5. 67 (d, $J = 5. 24, 1\text{H}$), 6. 16, 6. 92 (m, 1H), 7. 06, 7. 07, 7. 14 (d, 5H), 7. 26, 7. 64 (s, 1H), 7. 64 (t, $J = 6. 6, 1\text{H}$), 8. 27 (d, $J = 8. 12, 1\text{H}$), 8. 8 (d, $J = 6. 24, 1\text{H}$), 9. 1 (s, 1H).

[0281] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 173. 0, 168. 1, 167. 8, 162. 9, 148. 2, 147. 1, 144. 6, 142. 8, 142. 0, 139. 2, 136. 2, 131. 5, 130. 8, 129. 3, 128. 3, 127. 8, 126. 4, 124. 0, 102. 1, 89. 3, 80. 0, 73. 1, 67. 2, 66. 6, 52. 3, 51. 8, 37. 9, 36. 5, 31. 2, 30. 5, 28. 7, 24. 5, 23. 2.

[0282] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0. 12.

[0283] HRMS :calcd for $C_{33}H_{39}N_6O_9P(M+H^+)$ 695. 2531, found $(M+H^+)$ 695. 2473.

[0284] 该化合物分子量 694. 67, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $8800L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$, 无色或微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变深, 温度高于 $40^\circ C$ 半小时即分解, 颜色逐渐变暗至黑色。

[0285] 促进大肠杆菌生长实验

[0286] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 6h 后, 添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 、BL21 的 OD_{600} 值分别比对照组高 0. 8 和 0. 7, 表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0287] 促进酿酒酵母生长实验

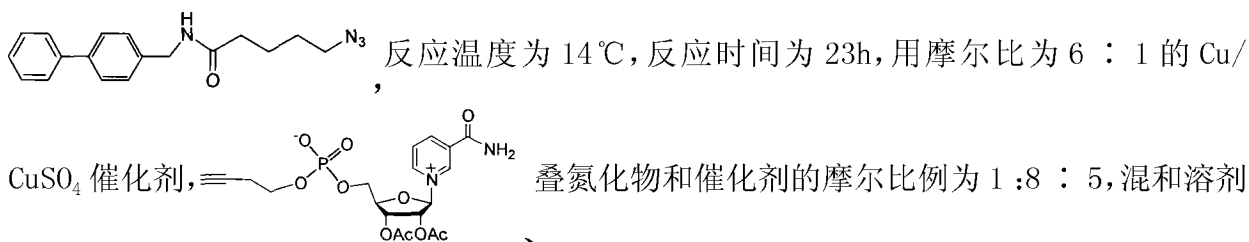
[0288] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后, 添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD_{600} 比对照组高 2. 6, 表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0289] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验

[0290] 方法同实施例 1, 与实施例 1 不同之处在于积分产率为 27%, S 构型的 e. e. 值为 97%。

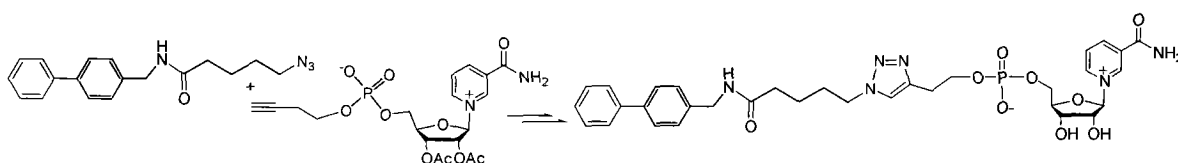
[0291] 实施例 19

[0292] 同实施例 14 方法; 与实施例 14 不同之处在于, 所用的叠氮化物为



为二甲基亚砷 : N, N- 二甲基甲酰胺 : 水 = 3 : 2 : 4 产率 : 90%。

[0293]



[0294] 1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 1. 57 (m, 2H), 1. 77 (m, 2H), 2. 29, 2. 65 (t, 2H), 2. 77 (t, 2H), 2. 92, 3. 65 (ddd, $J = 2. 0, 5. 0, 11. 6, 1H$), 3. 28-3. 46 (m, 3H), 4. 03-4. 08 (m, 3H), 4. 36 (t, 1H), 4. 46 (t, 2H), 5. 37 (d, $J = 5. 24, 1H$), 6. 72 (m, 1H), 7. 12 (d, 2H), 7. 36 (s, 1H), 7. 48 (s, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 94 (t, $J = 6. 6, 1H$), 8. 67 (d, $J = 8. 12, 1H$), 8. 89 (d, $J = 6. 24, 1H$), 9. 08 (s, 1H).

[0295] ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) : δ 177. 1, 173. 0, 168. 2, 166. 8, 162. 9, 148. 2, 147. 1, 144. 6, 142. 0, 139. 2, 136. 2, 131. 5, 130. 8, 129. 3, 127. 9, 127. 7, 127. 5, 126. 4, 124. 0, 102. 1, 89. 3, 80. 0, 73. 1, 67. 2, 66. 6, 52. 3, 37. 9, 36. 2, 31. 2, 28. 7, 27. 4, 24. 5, 23. 2.

[0296] ^{31}P NMR (160MHz, D_2O) : δ 0. 04.

[0297] HRMS :calcd for $C_{33}H_{39}N_6O_9P(M+H^+)$ 695. 2522, found $(M+H^+)$ 695. 2580.

[0298] 该化合物分子量 694. 67, 在 266nm 处有紫外吸收, 其摩尔消光系数为 $9000L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$, 无色或微黄色糖浆状固体, 极易吸收空气中的水分而变粘稠, 且颜色变

深,温度高于 40℃ 半小时即分解,颜色逐渐变暗至黑色。

[0299] 促进大肠杆菌生长实验

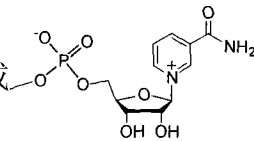
[0300] 方法同实施例 1,与实施例 1 不同之处在于培养 5h 后,添加类似物的大肠杆菌 DH5 α 、BL21 的 OD₆₀₀ 值分别比对照组高 0.8 和 0.7,表明类似物对大肠杆菌生长具有明显促进作用。

[0301] 促进酿酒酵母生长实验

[0302] 方法同实施例 1,与实施例 1 不同之处在于培养 12h 后,添加类似物的酿酒酵母 BY4741 的 OD₆₀₀ 比对照组高 2.8,表明类似物对酿酒酵母生长具有促进作用。

[0303] 作为马肝脱氢酶催化合成手性醇的辅因子实验


[0304] 方法同实施例 1,与实施例 1 不同之处在于积分产率为 22%,S 构型的 e. e. 值为 86%。

[0305] 其他含 A 或 B 结构的实施例见表一,其中 R' = -OH 或  同实施例

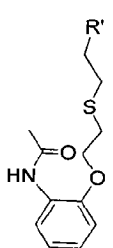
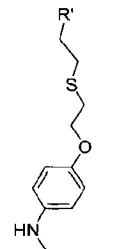
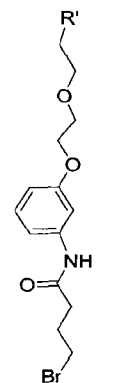
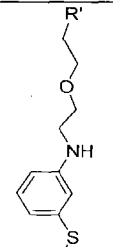
1 方法;与实施例 1 不同之处在于如下表:

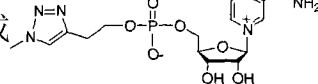
[0306] 表一

[0307]

相应醇 或类似 物 结构	温 度 ($^{\circ}\text{C}$)	时 间 (h)	各种用量比例	收率 (%) 摩尔消 光系数 ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	表征数据
	10	34	所用缩合试剂 为双(2-氧代 -3-恶唑烷基) 磷酰氯, 吡啶 盐、醇和缩合 试剂的摩尔比 例为1: 3: 5, 体积比DMF: Py=1: 10	23 5500	^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 2.61 (t, $J=4.12$, 2H), 2.81 (t, $J=4.16$, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.65 (t, $J=4.12$, 2H), 3.74 (m, 3H), 4.23 (ddd, $J=2.40$, 3.88, 11.88, 2H), 4.38 (dd, $J=2.88$, 4.68, 1H), 4.43 (t, $J=5.12$, 1H), 4.32 (t, $J=2.4$, 1H), 5.87 (d, $J=5.20$, 1H), 6.70 (t, $J=7.60$, 2H), 8.1 (t, $J=6.44$, 1H), 8.63 (d, $J=8.08$, 1H), 8.9 (d, $J=6.28$, 1H), 9.0 (s, 1H); ^{31}P NMR (160 MHz, D_2O): δ 0.02; HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_9\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 501.0821, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 501.0853.
	-3	60	缩合试剂为新 戊酰氯, 吡啶 盐、醇和缩合 试剂的摩尔比 例为1: 5: 6, 体积比DMF: Py=1: 5,	44 5700	^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 1.82 (s, 1H), 2.2 (3H), 2.61, 2.81, 3.61 (t, $J=4.12$, 2H), 3.70 (t, $J=4.16$, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 4.13 (ddd, $J=2.40$, 3.88, 11.88, 2H), 4.18 (dd, $J=2.88$, 4.68, 1H), 4.23 (t, $J=5.12$, 1H), 4.32 (t, $J=2.4$, 1H), 5.87 (d, $J=5.20$, 1H), 6.70 (t, $J=7.60$, 2H), 6.79 (d, $J=8.28$, 1H), 8.00 (t, $J=6.44$, 1H), 8.63 (d, $J=8.08$, 1H), 8.89 (d, $J=6.28$, 1H), 9.11 (s, 1H); ^{31}P NMR (160 MHz, D_2O): δ 0.02; HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_9\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 491.1252, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 491.1280.

[0308]

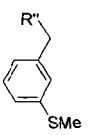
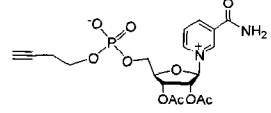
	33	18	缩合试剂为氯磷酸二苯酯, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为1: 3: 10, 体积比 DMF: Py=1: 10	60 6400	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 2.20 (s, 3H), 2.81, (m, 2H), 2.86, (m, 2H), 3.61 (t, $J=4.1$, 2H), 3.70 (t, $J=4.1$, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.89 (m, 3H), 4.03 (ddd, $J=2.4$, 3.8, 11.8, 2H), 4.18 (dd, $J=2.88$, 4.68, 1H), 4.23 (t, $J=5.12$, 1H), 4.32 (t, $J=2.4$, 1H), 5.87 (d, $J=5.20$, 1H), 6.75 (t, $J=7.60$, 2H), 6.80 (d, $J=8.28$, 1H), 7.53 (m, 2H), 8.00 (t, $J=6.44$, 1H), 8.63 (d, $J=8.08$, 1H), 8.99 (d, $J=6.28$, 1H), 9.10 (s, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, D_2O): δ 0.02; HRMS: calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 572.1412, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 572.1414.
	26	33	吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为1: 3: 5, 体积比 DMF: Py=1: 6	45 7000	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 2.78 (s, 3H), 2.81, 2.86, 4.31 (t, $J=4.12$, 2H), 4.40 (t, $J=4.16$, 2H), 4.23 (ddd, $J=2.40$, 3.88, 11.88, 2H), 4.48 (dd, $J=2.88$, 4.68, 1H), 4.53 (t, $J=5.12$, 1H), 4.62 (t, $J=2.4$, 1H), 5.87 (d, $J=5.20$, 1H), 6.70 (t, $J=7.60$, 2H), 6.32 (d, $J=8.28$, 1H), 6.55 (m, 2H), 8.10 (t, $J=6.44$, 1H), 8.63 (d, $J=8.08$, 1H), 8.69 (d, $J=6.28$, 1H), 9.20 (s, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, D_2O): δ 0.02; HRMS: calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_9\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 544.1412, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 544.1403.
	4	26	缩合试剂为双(2-氧代-3-恶唑烷基)磷酸氯, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为1: 2: 4, 体积比 DMF: Py=1: 2	52 7800	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 2.17 (m, 2H), 2.23, 3.30 (t, $J=4.12$, 2H), 3.74 (t, $J=4.16$, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 4.17 (ddd, $J=2.40$, 3.8, 11.8, 2H), 4.19 (dd, $J=2.88$, 4.68, 1H), 4.23 (t, $J=5.2$, 1H), 4.36 (t, $J=2.4$, 1H), 5.57 (d, $J=5.20$, 1H), 6.51 (t, $J=7.60$, 2H), 7.13 (d, $J=8.28$, 1H), 7.20 (m, 2H), 8.10 (t, $J=6.44$, 1H), 8.33 (d, $J=8.08$, 1H), 8.59 (d, $J=6.28$, 1H), 9.11 (s, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, D_2O): δ 0.21; HRMS: calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_{11}\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 662.2522, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 662.2580.
	18	30	缩合试剂为1-金刚烷甲酰氯, 吡啶盐、醇和缩合试剂的摩尔比例为1: 3: 5, 体积比 DMF: Py=1:	60 7100	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 2.47 (s, 3H), 3.23 (t, $J=4.12$, 2H), 3.60 (t, $J=4.16$, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.20 (m, 3H), 4.33 (ddd, $J=2.40$, 3.88, 11.88, 2H), 4.48 (dd, $J=2.88$, 4.68, 1H), 4.53 (t, $J=5.12$, 1H), 4.62 (t, $J=2.4$, 1H), 5.67 (d, $J=5.20$, 1H), 6.19 (t, $J=7.60$, 2H), 6.50 (d, $J=8.28$, 1H), 6.94 (m, 2H), 8.1 (t, $J=6.44$, 1H), 8.23 (d,
			4		$J=8.08$, 1H), 8.91 (d, $J=6.28$, 1H), 9.0 (s, 1H); $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, D_2O): δ 0.05; HRMS: calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_9\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 544.1442, found ($\text{M}+\text{H}^+$) 544.1411.

[0309] 其他含 C 或 D 结构的实施例见表二, 其中 R' = -N₃ 或  同实

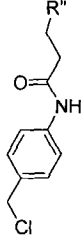
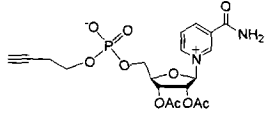
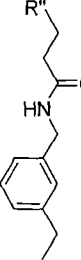
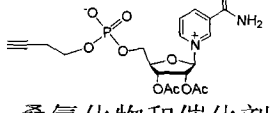
施例 14 方法; 与实施例 14 不同之处在于如下表:

[0310] 表二

[0311]

相应醇 或类似 物结构	温 度 (°C)	时 间 (h)	各种用量比例	收率 (%) 摩尔 消光 系数 (L·mo l ⁻¹ ·cm ⁻¹)	表征数据
	10	37	摩尔比为6: 1的 Cu/CuSO ₄ ,  、叠氮化物和催化剂 摩尔比为1: 4: 0.3, 二甲基亚砜: 甲酰胺: 水 =1: 2: 2	78 7200	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): δ 2.47 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.68 (ddd, J=2.0, 5.0, 11.6, 1H), 3.78-3.96 (m, 3H), 4.03-4.08 (m, 3H), 4.36 (t, 1H), 4.46 (t, 2H), 5.37 (d, J=5.24, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.82, 6.98, 6.99, 7.04 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.12, 1H), 8.89 (d, J=6.24, 1H), 9.08 (s, 1H); ³¹ P NMR (160 MHz, D ₂ O): δ 0.11; HRMS: calcd for C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₈ PS (M+H ⁺) 566.1412, found (M+H ⁺) 566.1478.
	14	15	摩尔比为3: 1 的抗 坏血酸钠/CuSO ₄ ,  、叠氮化物和催化剂 摩尔比为1: 4: 0.3, 正丁醇: 氯仿: 水 =2: 4: 4	89 6500	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): δ 2.02 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.65 (ddd, J=2.0, 5.0, 11.6, 1H), 3.28-3.46 (m, 3H), 4.03-4.08 (m, 3H), 4.36 (t, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.99 (m, 2H), 5.97 (d, J=5.24, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.94 (t, J=6.6, 1H), 8.67 (d, J=8.12, 1H), 8.89 (d, J=6.24, 1H), 9.08 (s, 1H); ³¹ P NMR (160 MHz, D ₂ O): δ 0.42; HRMS: calcd for C ₂₄ H ₂₉ N ₆ O ₉ P (M+H ⁺) 577.1732, found (M+H ⁺) 577.1790.

[0312]

	37	12	<p>摩尔比为8: 1 的 Cu/CuSO₄,</p>  <p>、叠氮化物和催化剂 摩尔比例为1: 4: 14, 吡啶: 丙酮: 水 =3: 2: 3</p>	90 6400	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): δ 1.27 (t, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.45 (ddd, J=2.0, 5.0, 11.6, 1H), 4.68-4.86 (m, 3H), 6.37 (d, J=5.24, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.92 (t, J=6.6, 1H), 8.47 (d, J=8.02, 1H), 8.55 (d, J=6.24, 1H), 9.21 (s, 1H); ³¹ P NMR (160 MHz, D ₂ O): δ 0.81; HRMS: calcd for C ₂₅ H ₃₀ ClN ₆ O ₉ P (M+H ⁺) 625.1532, found (M+H ⁺) 625.1499.
	25	23	<p>摩尔比为3: 1 的抗 坏血酸钠/CuSO₄,</p>  <p>、叠氮化物和催化剂 摩尔比为1: 2: 10, 二甲基亚砷: 甲醇: 水 =2: 2: 3</p>	91 6900	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): δ 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.29, 2.65 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.92, 3.65 (ddd, J=2.0, 5.0, 11.6, 1H), 3.28-3.46 (m, 3H), 4.03-4.08 (m, 3H), 4.36 (t, 1H), 4.46 (t, 2H), 5.37 (d, J=5.24, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.94 (t, J=6.6, 1H), 8.67 (d, J=8.12, 1H), 8.89 (d, J=6.24, 1H), 9.08 (s, 1H); ³¹ P NMR (160 MHz, D ₂ O): δ 0.02; HRMS: calcd for C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₉ P (M+H ⁺) 619.2223, found (M+H ⁺) 619.2198.