

## 具胆酸单元氢化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸模型物的合成及其仿酶不对称还原性

李大芝 胡碧玮 杨运旭\* 杨超 霍宝龙  
薛灵伟 禹菲菲 王爱志

(北京科技大学化学与生物工程学院 北京 100083)

**摘要** 设计并合成了 5 种具有胆酸单元的氢化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)模型化合物, 并以苯甲酰甲酸甲酯为底物, 镁离子为催化剂, 研究了模型化合物的不对称还原能力. 结果表明这些模型化合物能够将  $\alpha$ -酮酸酯还原为  $\alpha$ -羟基酸酯, 有一定的负氢转移能力, 但它们的手性还原能力不佳, 对映体过量值最高为 26%.

**关键词** 胆酸; NADH; 手性还原; 苯甲酰甲酸甲酯

## Synthesis of Cholate-Based Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen Models and Their Enzyme Mimic Asymmetric Reduction Ability

Li, Dazhi Hu, Biwei Yang, Yunxu\* Yang, Chao Huo, Baolong  
Xue, Lingwei Yu, Feifei Wang, Aizhi

(School of Chemistry and Biological Engineering, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083)

**Abstract** Five cholate-based nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen (NADH) models have been designed and synthesized. The asymmetric reduction of methyl benzoylformate by the NADH models was investigated under the catalyst of  $Mg^{2+}$  as complex center. The results indicated that these NADH models could reduce  $\alpha$ -keto ester to  $\alpha$ -hydroxyl ester, possessing the ability of hydride transfer and the low ability of chiral reduction. The enantiomeric excess value of the reduced product was up to 26%.

**Keywords** cholic acid; NADH; chiral reduction; methyl benzoylformate

辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸)[nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) hydrogen,  $NAD^+$  /  $NADH$ ]广泛存在于生命能量代谢过程中, 它的氧化还原循环是生物化学的一个重要过程. 作为一种负氢离子给体, 氢化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)及其模型化合物在对饱和底物的还原过程中, 二氢吡啶环 C(4)位上的一个负氢离子会选择性地转移到底物分子上, 从而使还原产物具有较好的对映选择性<sup>[1]</sup>. 其不对称还原涉及的底物通常有  $\alpha$ -酮酸酯<sup>[1a,2]</sup>、烯炔<sup>[3]</sup>和亚胺<sup>[4]</sup>.

为了得到较高对映选择性的还原产物, 化学工作者付出了很多努力. 从 NADH 模型化合物的结构着手, 目

前较多的方法是将连接一个或者多个手性中心的基团接入活性基团 1,4-二氢吡啶环的 C(3)位置. 通过各取代基对 NADH 模型分子所产生的空间效应, 或是通过其特定的空间构型从而实现底物的立体选择性反应<sup>[1a~1d,2a,5]</sup>. 对其模型物进行的机理研究表明<sup>[6]</sup>, NADH 和不饱和底物反应时可能形成一个八面体过渡态. 这个八面体以二价金属离子, 如镁离子或者锌离子为配位中心, 以 NADH 及底物中的某些基团为配位点<sup>[1a,1c~1d,5a~5b,7]</sup>. 过渡态中 1,4-二氢吡啶环上的一个负氢离子优先转移到不饱和底物的潜手性中心, 最终得到具有手性的还原产物. 但产物的对映选择性如何, 取决

\* E-mail: yxyang63@aliyun.com

Received March 23, 2014; revised May 16, 2014; published online June 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20972015) and the Natural Science Foundation of Beijing City (No. 2112026).

国家自然科学基金(No. 20972015)、北京市自然科学基金(No. 2112026)资助项目.

于过渡态构型的专一性和稳定性. 由此, 如果 NADH 模型化合物具有恰当的结合位点和面区分性(即 1,4-二氢吡啶环具有构型优势的一面会更加靠近底物), 形成一种稳定的过渡态, 那么, 不饱和底物将会被还原成具有高对映选择性的手性产物. 反之, 对不饱和底物的对映选择性就会较低. 在这些手性 NADH 模型化合物当中, 如果 C(3)位连接有刚性侧链<sup>[2a]</sup>以及络合位点, 如羟基、羰基<sup>[5a]</sup>并且具有合适体积<sup>[1a,1c]</sup>, 通常都可以得到较好的对映选择性还原结果.

胆酸作为一种来源于生物分子, 本身结构具有两亲性的特点: 手性凹型的  $\alpha$ -面具有 3 个亲水羟基基团, 凸型的  $\beta$ -面具有 3 个疏水甲基基团. 胆酸类衍生物在不同的 pH、温度和极性环境当中会表现出不同的行为和构型, 例如从非极性到极性环境, 胆酸衍生物的构型会翻转, 羟基会朝向极性溶剂分子并形成氢键. 因此在一定溶剂环境中, 胆酸衍生物能以一种主要构型存在并识别特定客体分子<sup>[8]</sup>. 例如, 已有许多关于胆甾体包含识别分子的研究<sup>[9]</sup>, 这些客体分子包括脂肪族、脂环族及芳香族化合物. 并且, 有文献报道了用胆甾醇对(*R/S*)-3-甲基-2-戊醇及其衍生物进行选择性的拆分, 其拆分纯度的对映体纯度在 99% 以上<sup>[10]</sup>. 因为胆酸优良的结合亲和性, 近年来含有胆酸基团的超分子化合物受到广泛关注<sup>[11]</sup>. 虽然胆酸具有天然刚性立体构架及多点位

识别活性基团的特点已被人们熟知, 但用其构筑 NADH 模型, 诱导底物实现手性还原, 目前却尚无相关报道.

光学活性的手性仲醇化合物是重要的有机合成中间体, 从这类化合物出发可以合成很多不同用途的有机化合物如手性药物、农药等<sup>[12]</sup>.  $\alpha$ -酮酸酯通过不对称还原得到的光学产物  $\alpha$ -羟基酸酯是合成多种物质的手性原料, 具有重要的应用价值. 因此, 本文利用胆酸作为天然手性源, 首次设计并合成了 5 个新型的 NADH 模型化合物 **5a~5c**, **9**, **11**. 在模型化合物中, 将胆酸骨架接入到 1,4-二氢吡啶环的 C(3)位置, 利用胆酸的手性凹面以及对环境极性响应的构型特征, 期望对底物具有较好的手性还原性; 在 C(5)位, 我们则引入不同基团, 如氢原子、氨基或胆酸酰胺基, 以便进行构效关系研究. 而模型化合物的手性还原性研究选用常用的苯甲酰甲酯甲酯为底物进行.

## 1 结果与讨论

### 1.1 胆酸-NADH 模型化合物的合成

含胆酸单元 NADH 模型化合物的合成, 首先以胆酸 **1** 为起始原料, 经甲酯化<sup>[13]</sup>, 接着将胆酸甲酯的  $3\alpha$ -羟基转变成甲烷磺酸酯基<sup>[14]</sup>. 然后采用叠氮化钠为亲核试剂, 得到构型发生变化的  $3\beta$ -叠氮基胆酸甲酯<sup>[15]</sup>,

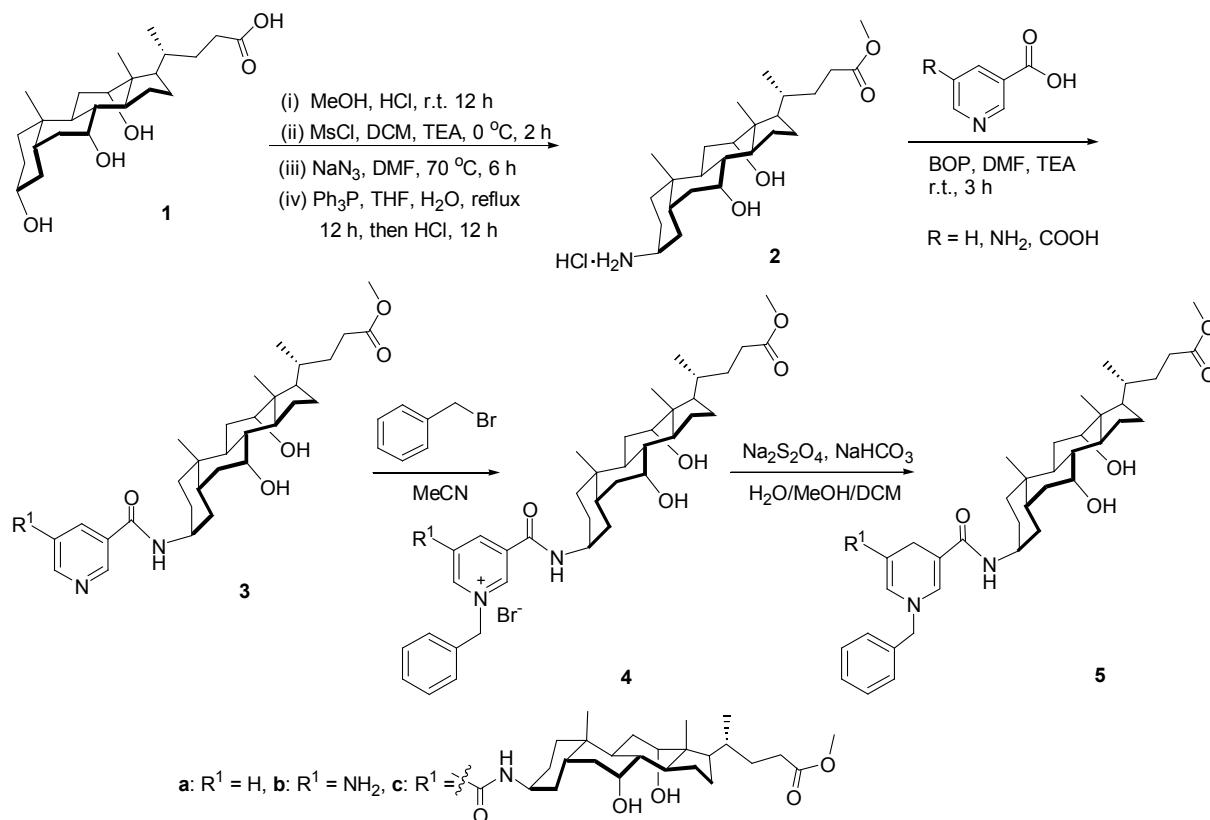


图 1 胆酸-NADH 模型物 **5a~5c** 的合成

Figure 1 The synthetic route of cholate-based NADH models **5a~5c**

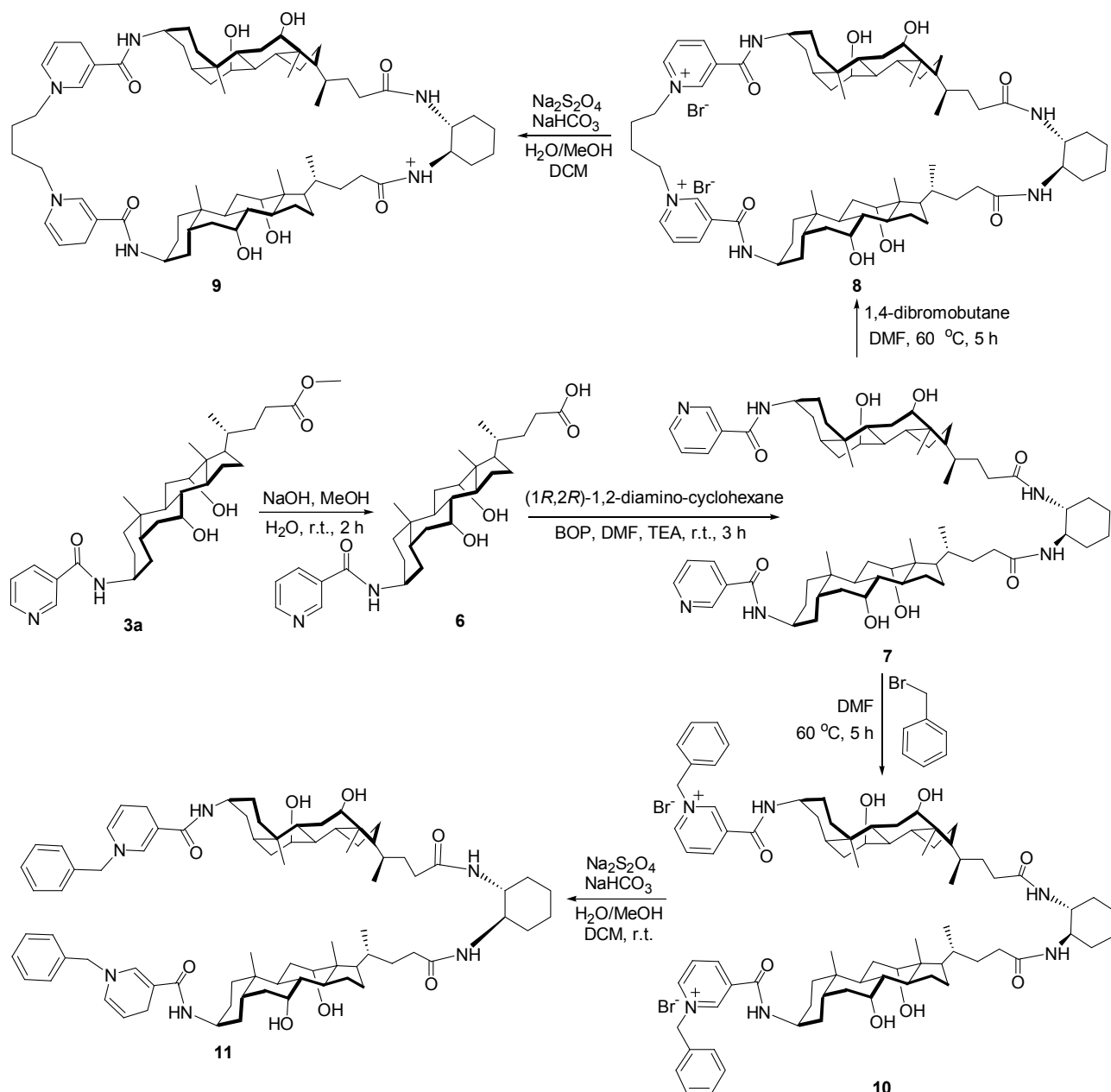


图2 胆酸-NADH 模型物 9 和 10 的合成

Figure 2 The synthetic route of cholate-based NADH models 9 and 11

再利用三苯基膦将叠氮基还原为氨基<sup>[16]</sup>, 最后加入浓盐酸形成盐酸盐 **2** 并从混合体系中析出(图1), 总收率可达 70%.

3-氨基胆酸甲酯盐酸盐(**2**)与烟酸类化合物在碱性条件及 BOP 的作用下缩合, 以很好的产率得到胆酸-烟酰胺类化合物 **3a~3c**(其中 **3b** 吡啶环上的 C(5)-NH<sub>2</sub> 被钝化, 从而不和羧基在 BOP 作用下缩合), 3 次平行实验产率在 90%左右. 烟酰胺类化合物 **3a~3c** 与苄溴发生 N-季铵化反应, 生成对应的吡啶季铵盐 **4a~4c**, 该反应几乎是定量的, 产率接近 100%. N-季铵化反应时, 化合物 **3b** 可以在室温下和苄溴完全反应, **3a** 和 **3c** 则需要

加热回流的条件下反应. 这种差异很有可能是由 C(5)位取代基的给电子或吸电子效应造成的. 当 C(5)位取代基是给电子氨基的时候, 氨基上的孤对电子将会离域到吡啶环上, 从而增加吡啶环 N 原子的电子密度, 有利于亲电取代的发生; 而当取代基是酰胺基时, 由于吸电子效应, 则不利于吡啶氮原子的季铵化. 最后, 采用连二亚硫酸钠, 在碱性、避光、氮气保护的条件下将吡啶季铵盐 **4a~5c** 还原为 1,4-二氢吡啶类胆酸-NADH 模型化合物 **5a~5c**<sup>[1a,5b,16]</sup>, 产率 50%~77%. 需要注意的是, 本文合成的 NADH 模型化合物对光敏感, 在溶液中容易变质.

胆酸甲酯 **3a** 碱性水解, 得到吡啶酰胺/胆酸类化合物 **6**, 产率达 82%. 其在 BOP 存在下与 (1*R*,2*R*)-环己二胺室温缩合, 得到 (1*R*,2*R*)-环己二胺桥连的钳形吡啶酰胺/胆酸分子 **7** (产率 76%, 图 2); 以 DMF 为溶剂, 经 1,4-二溴丁烷的季铵化得到季铵盐 **8** (产率 90%), 并按化合物 **5a**~**5c** 合成方法, 在室温下经连二亚硫酸钠在碱性、避光、氮气保护的条件下将吡啶季铵盐还原为 1,4-二氢吡啶类模型化合物 **9** (产率 85%). 而钳形吡啶酰胺/胆酸分子 **7** 经苄溴季铵化得到季铵盐 **10** (产率 95%), 以连二亚硫酸钠还原得到模型化合物 **11** (产率 65%).

## 1.2 胆酸-NADH 模型化合物对苯甲酰甲酸甲酯的不对称还原

本文选择无水高氯酸镁作为催化剂, 苯甲酰甲酸甲酯作为底物<sup>[1c]</sup>, 研究胆酸-NADH 模型化合物的不对称还原性能(图 3), 具体实验步骤见本文实验部分, 不对称还原结果见表 1.

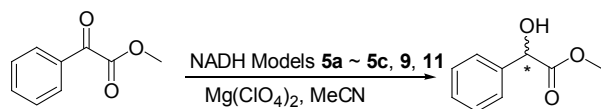


图 3 苯甲酰甲酸甲酯的不对称还原

Figure 3 The asymmetric reduction of methyl benzoylformate by NADH models

表 1 NADH 模型化合物对苯甲酰甲酸甲酯的还原结果

Table 1 The results of asymmetric reduction of methyl benzoylformate by NADH models

NADH model	Yield/%	ee <sup>c</sup> /%	Configuration of product
<b>5a</b>	66 <sup>a</sup>	24	<i>R</i>
<b>5b</b>	25 <sup>a</sup>	2	<i>R</i>
<b>5c</b>	14 <sup>b</sup>	0	Racemate
<b>9</b>	51 <sup>b</sup>	26	<i>R</i>
<b>11</b>	65 <sup>b</sup>	26	<i>R</i>

<sup>a</sup> 分离产率; <sup>b</sup> 采用 HPLC 检测; <sup>c</sup> 采用手性 HPLC 检测.

从表 1 看出, 本文合成的 5 种胆酸-NADH 模型化合物有一定的负氢转移能力, 底物的还原产率在 14%~66%. 而手性还原能力则与预期差别较大, 最高的对映体过量值仅为 26%. **5c** 甚至没有手性还原效果. 据实验结果推测, NADH 模型化合物 **5a** 的八面体主要过渡态构型如图 4a 所示.

底物苯甲酰甲酸甲酯的两个羰基与胆酸 7 位和 12 位的两个羟基处于同一平面上, 为过渡态配合物提供四个配位基团; 另外两个配位官能团分别由乙腈的氰基和 **5a** 的酰胺羰基提供. 1,4-二氢吡啶的一个氢负离子优先进攻底物的 Si-face 面, 从而主要得到 *R* 型的还原底物. 由于各基团之间的距离及配位能力不同, 故整个不对称配位八面体是不够稳定的. 对于化合物 **5b**, 1,4-二氢吡啶环 C(5)位的氨基具有络合能力, 能与其它基团竞争配

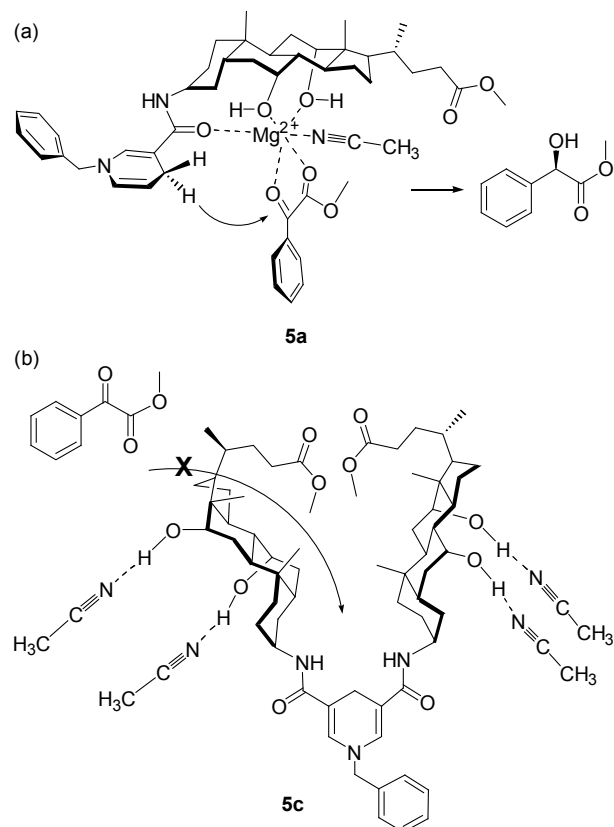


图 4 NADH 模型化合物 **5**/ $\text{Mg}^{2+}$ /底物的主要过渡态构型

Figure 4 The mainly transitional configuration of NADH **5**/ $\text{Mg}^{2+}$ /substrate ternary complex

位键, 将导致其它过渡态的形成, 故 **5b** 手性区分力很弱. 对于 **5c**, 由于 C(3)和 C(5)位的胆酸分子臂的体积过大, 空间位阻大, 阻碍了底物向二氢吡啶环的靠近[图 4(b)]. 同时, 反应体系的极性环境使 **5c** 的胆酸钳形臂之间形成疏水空腔, 不但阻碍了底物的进入, 并且也不利于八面体过渡态的形成. 故 **5c** 无论是负氢转移能力还是手性区分力都最低.

同样, 模型化合物 **9** 和 **11** 与苯甲酰甲酸甲酯反应时, 胆酸 7 位和 12 位的两个羟基与底物的两个羰基处于同一平面上, 为过渡态配合物提供 4 个配位基团; 乙腈和模型化合物的酰胺羰基提供另外两个配位官能团, 从而共同构成过渡态八面体(图 5). 值得一提的是, 模型化合物 **9** 的两个 1,4-二氢吡啶环经一条 4 个碳的碳桥链相接, 使得碳链可弯曲并有柔性. 当 **9** 和底物反应时, 二者可形成立体过渡态, 负氢离子可立体选择性转移至底物.

## 2 结论

新合成的胆酸官能化 NADH 模型化合物及其对苯甲酰甲酸甲酯的还原试验结果表明, 这些模型物都能将底物的  $\alpha$ -羰基还原为羟基, 但手性还原能力较差. **5b** 和



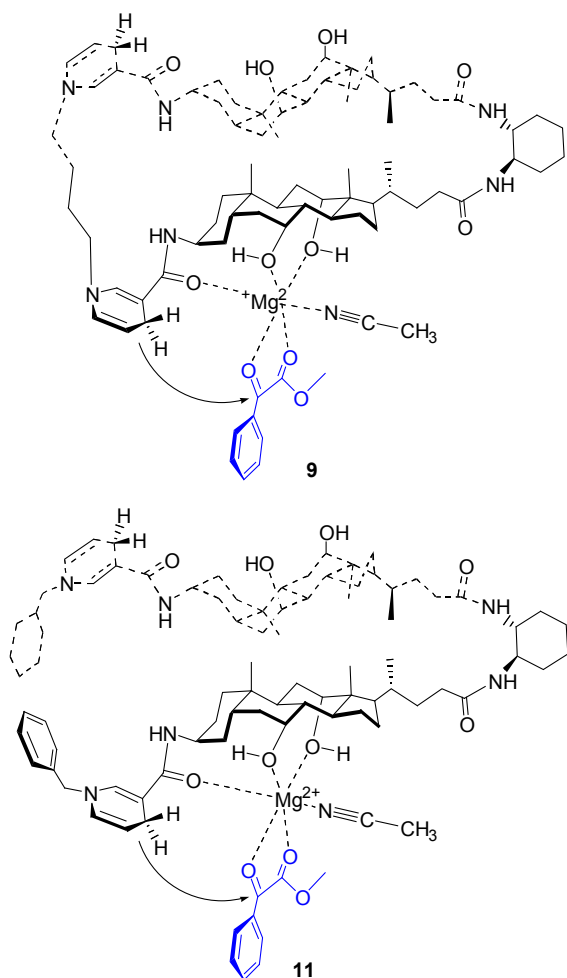


图5 NADH模型化合物9和11/ $\text{Mg}^{2+}$ /底物的主要过渡态构型  
Figure 5 The mainly transitional configuration of NADH 9 and 11/ $\text{Mg}^{2+}$ /substrate ternary complex

5c表明, C(5)位具有强配位取代基如  $\text{NH}_2$ , 或不易形成配位络合物的大体积取代基时, 可能会导致模型化合物与底物形成不稳定的八面体过渡态, 从而无手性还原能力。模型化合物 5a, 9, 10 的立体选择性表明, 即使 C(5)位无取代基, C(3)位链接具有多点位氢键活性基团的胆酸, 仍不能增强模型化合物的立体选择性。即使模型化合物 9 使用碳桥链对 1,4-二氢吡啶供氢单元进行固定, 形成了含胆酸的大环, 仍不能提高模型化合物的立体选择性。是否仍因为碳桥链可旋转或“柔性太强”等原因, 有待进一步考察。

### 3 实验部分

#### 4.1 试剂

实验所用试剂均为市售分析纯, 且未经进一步处理。胆酸购自阿拉丁试剂公司。NADH 模型化合物合成所用的碳酸钠水溶液经 30 min 真空脱氧处理, 乙腈和甲醇经过氢化钙干燥并重蒸, 氯仿经氯化钙干燥并重蒸,

使用前均经氮气饱和。

#### 4.2 仪器

化合物旋光值和对映体过量值采用 WZZ-3 型自动旋光仪在 25 °C 下测定(上海物理光学仪器厂); IR 光谱采用岛津 IR-8400S 红外光谱仪测定;  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 谱采用 400 MHz 和 125 MHz Bruker 核磁共振仪测定; EI-TOF 质谱测定采用 GCT Premier 质谱仪(Waters, USA); ESI-TOF 质谱测定采用 Bruker 质谱仪测定。

#### 4.3 实验步骤

##### 4.3.1 3 $\beta$ -氨基-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -二羟基-5 $\beta$ -胆酸甲酯盐酸盐(2)的制备

按文献方法, 先将胆酸 1 甲酯化<sup>[13]</sup>, 再将 3-羟基转变成甲磺酸酯<sup>[14]</sup>。然后采用叠氮化钠为亲核试剂, 将甲磺酸酯基转化成叠氨基, 得到叠氨基胆酸甲酯<sup>[15]</sup>。利用三苯基膦将叠氨基还原为氨基<sup>[16]</sup>, 最后加入浓盐酸使产物形成盐酸盐 2, 从反应体系中析出, 收率 70%。m.p. 117~210 °C (dec.);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25.0$  ( $c$  1.0, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.57 (s, 3H, 18-H), 0.86 (s, 3H, 19-H), 0.90 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H, 21-H), 1.10~1.50 (m, 12H), 1.55~1.86 (m, 8H), 1.95 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.65 (t,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.60 (s, 1H, 7-H), 3.76 (s, 1H, 12-H), 4.19 (bs, 1H, 3-H), 7.92 (s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ); IR (KBr)  $\nu$ : 3539, 3458, 3026, 2945, 2881, 1726, 1633, 1514, 1461, 1382, 1311, 1202, 1172, 1035  $\text{cm}^{-1}$ 。

##### 4.3.2 胆酸甲酯-烟酰胺类化合物 3a~3c 的制备

将 0.5 mmol 烟酸类化合物和氨基胆酸甲酯盐酸盐(2)按照化学计量比混合, 加入 1.05 equiv. BOP 和 10 mL DMF, 搅拌下缓慢滴加 3.0 equiv. 三乙胺, 室温搅拌, TLC 检测反应结束, 将反应液滴加入 50 mL 1 mol/L  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中, 过滤, 固体用 200 mL 水冲洗, 干燥后用硅胶柱进行纯化, 洗脱剂: 3a, 3c:  $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{乙醇})=3:1$ ; 3b:  $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{乙醇})=1:3$ 。

N-胆酸甲酯基烟酰胺(3a):  $R_f$ : 0.67, 产率 91%。m.p. 117~120 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +34.9$  ( $c$  1.0, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.65 (s, 3H, 18-H), 0.93 (s, 6H, 19, 21-H), 1.09~1.15 (m, 2H), 2.63 (t,  $J=14$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.83 (s, 1H, 7-H), 3.95 (s, 1H, 12-H), 4.07 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 6.43 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H, CONH), 7.35 (s, 1H, Py-H), 8.06 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H, Py-H), 8.66 (s, 1H, Py-H), 8.90 (s, 1H, Py-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.52, 17.30, 23.19, 23.24, 24.56, 26.05, 26.36, 27.49, 28.53, 30.88, 31.11, 31.43, 33.42, 34.33, 35.25, 35.30, 37.68, 39.46, 41.77,

46.32, 46.52, 47.16, 51.50, 68.25, 72.94, 123.58, 1130.92, 35.28, 147.70, 151.91, 165.14, 174.82; IR (KBr)  $\nu$ : 3435, 2973, 2868, 1724, 1645, 1527, 1439, 1375, 1251, 1195, 1027, 708  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ : C 70.69, H 8.80, N 5.32; found C 70.59, H 8.59, N 5.60. HRMS (EI-TOF) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ : 526.3406, found 526.3509.

3-氨基-*N*-胆酸甲酯基烟酰胺(**3b**):  $R_f$ : 0.78, 产率 88%. m.p. 155~158  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 36.1$  ( $c$  1.0, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.67 (s, 3H, 18-H), 0.94 (s, 3H, 19-H), 0.96 (s, 3H, 21-H), 1.05~1.20 (m, 2H), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.10~2.25 (m, 4H), 2.25~2.32 (m, 1H), 2.62 (t,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.83 (s, 1H, 7-H), 3.97 (s, 1H, 12-H), 4.08 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 6.33 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H, CONH), 7.38 (s, 1H, Py-H), 8.13 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, Py-H), 8.23 (s, 1H, Py-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, MeOD)  $\delta$ : 11.61, 16.23, 22.06, 22.86, 24.00, 26.17, 27.27, 28.38, 30.49, 30.85, 32.96, 34.10, 34.90, 35.36, 37.08, 39.56, 41.61, 46.16, 46.61, 46.78, 50.61, 67.73, 72.62, 119.85, 131.91, 135.42, 137.61, 144.96, 167.38, 175.14; IR (KBr)  $\nu$ : 3373, 2939, 2868, 1724, 1639, 1528, 1439, 1271, 1090, 1039, 849  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C 66.52, H 8.82, N 7.51; found C 66.56, H 8.37, N 7.54. HRMS (EI-TOF) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5$ : 541.3516, found 541.3620.

*N,N'*-二胆酸甲酯基-3,5-吡啶二甲酰胺(**3c**):  $R_f$ : 0.71, 产率 89%. m.p. 158~162  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 38.0$  ( $c$  1.0, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.72 (s, 6H, 18-H), 0.99 (s, 6H, 19-H), 1.01 (s, 6H, 21-H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.98~2.05 (m, 6H), 2.20~2.40 (m, 6H), 2.69 (td,  $J=14.4, 4.0$  Hz, 2H), 3.60 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.64 (s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.81 (s, 2H, 7-H), 3.96 (s, 2H, 12-H), 4.08 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 8.45 (s, 1H, Py-H), 8.99 (d,  $J=2.0$  Hz, 2H, Py-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.54, 17.34, 23.12, 23.19, 24.53, 26.12, 26.37, 26.45, 28.56, 30.88, 31.10, 31.34, 33.52, 34.30, 35.25, 37.51, 39.43, 41.83, 46.32, 46.55, 47.22, 51.51, 68.25, 72.98, 130.53, 150.24, 156.26, 164.66, 174.79; IR (KBr)  $\nu$ : 3443, 2939, 2868, 1724, 1649, 1528, 1437, 1377, 1270, 1038  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{10}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C 68.37, H 9.06, N 4.20; found C 68.08, H 8.73, N 4.38. HRMS (ESI-TOF) calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{NaO}_{10}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 996.6289, found 996.6133.

#### 4.3.3 胆酸-吡啶季铵盐类化合物 **4a**~**4c** 的制备

称取 0.25 mmol 胆酸甲酯-烟酰胺类化合物 **3a**~**3c**,

加入 10 mL 乙腈和 0.36 mL 苄溴(3.0 mmol), 加热回流 5 h(对于 **3b**, 室温反应 3 d). 反应完毕, 将溶液浓缩至一半后滴加入 30 mL 乙醚中, 析出白色固体, 过滤, 石油醚洗涤, 烘干后得到相应产品 **4a**~**4c**.

3-(*N*-胆酸甲酯基酰胺基)-1-苄基吡啶-1-溴鎓盐(**4a**): 产率 97%. m.p. 139~143  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 21.3$  ( $c$  1.0, EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.65 (s, 3H, 18-H), 0.95 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H, 19-H), 0.98 (s, 3H, 21-H), 1.09~1.15 (m, 1H), 1.18 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.45 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H, 3-H), 3.63 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.80 (s, 1H, 7-H), 3.95 (s, 1H, 12-H), 4.20 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 6.11 (s, 2H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.39 (s, 3H, benzyl-H), 7.57 (s, 2H, benzyl-H), 7.97 (s, 1H, Py-H), 8.65 (s, 1H, Py-H), 8.94 (s, 1H, Py-H), 8.98 (s, 1H, Py-H), 10.20 (s, 1H, CONH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 14.27, 18.88, 24.61, 25.50, 26.55, 28.81, 29.94, 31.01, 33.14, 33.38, 33.51, 35.45, 36.69, 37.57, 38.03, 39.61, 42.21, 44.28, 48.82, 49.26, 50.32, 67.20, 70.34, 75.24, 130.62, 131.66, 132.01, 132.42, 135.52, 138.34, 147.10, 148.36, 164.85, 177.77; IR (KBr)  $\nu$ : 3420, 3063, 2937, 2868, 1734, 1663, 1539, 1497, 1456, 1375, 1198, 1177, 1028, 849, 748, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-TOF MS  $m/z$ : 617.36  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_5\text{Br}\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ : C 61.38, H 7.80, N 3.77; found C 61.86, H 7.45, N 3.76.

3-氨基-5-(*N*-胆酸甲酯基酰胺基)-1-苄基吡啶-1-溴鎓盐(**4b**): 产率 92%. m.p. 160~162  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 25.4$  ( $c$  1.0, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.72 (s, 3H, 18-H), 0.99 (s, 3H, 19-H), 1.01 (s, 3H, 21-H), 1.95~2.07 (m, 2H), 2.20~2.33 (m, 2H), 2.33~2.42 (m, 1H), 2.68 (td,  $J=14, 4.0$  Hz, 1H), 3.31 (s, 1H, 3-H), 3.64 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.81 (s, 1H, 7-H), 3.96 (s, 1H, 12-H), 4.16 (s, 1H), 5.69 (s, 2H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.30~7.55 (m, 5H, benzyl-H), 7.90 (s, 1H, Py-H), 8.16 (s, 1H, Py-H), 8.52 (s, 1H, Py-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, MeOD)  $\delta$ : 11.57, 16.18, 22.01, 22.82, 23.84, 26.12, 27.26, 28.34, 30.47, 30.76, 30.83, 32.78, 34.01, 34.91, 35.37, 37.08, 39.58, 41.60, 46.16, 46.60, 50.59, 64.38, 67.65, 72.57, 126.29, 127.07, 128.65, 129.27, 129.60, 133.21, 136.00, 148.94, 163.25, 175.13; IR (KBr)  $\nu$ : 3412, 3063, 2937, 2868, 1718, 1653, 1636, 1539, 1497, 1456, 1377, 1271, 1175, 1040, 748, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-TOF MS  $m/z$ : 632.33  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{BrN}_3\text{O}_5$ : C 64.03, H 7.64, N 5.90; found C 64.11, H 7.74, N 5.82.

3,5-二(*N,N'*-二胆酸甲酯基甲酰胺基)-1-苄基吡啶-1-溴鎓盐(**4c**): 产率 96%. m.p. 183~185  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 51.1$  ( $c$  0.3, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.71 (s,

6H, 18-H), 0.99 (s, 6H, 19-H), 1.01 (s, 6H, 21-H), 1.95~2.06 (m, 4H), 2.20~2.33 (m, 4H), 2.33~2.42 (m, 2H), 2.70 (td,  $J=14.4, 3.0$  Hz, 2H), 3.47 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.64 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 2H, 7-H), 3.96 (s, 2H, 12-H), 4.22 (s, 2H), 5.96 (s, 2H, N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>Ph), 7.49 (d,  $J=3.6$  Hz, 3H, benzyl-H), 7.58 (d,  $J=4.0$  Hz, 2H, benzyl-H), 9.22 (s, 1H, Py-H), 9.48 (s, 2H, Py-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 14.26, 18.87, 24.63, 25.50, 26.55, 28.83, 29.93, 31.01, 33.14, 33.40, 33.50, 35.45, 36.67, 37.60, 38.03, 39.60, 42.21, 44.27, 48.82, 49.26, 53.27, 67.41, 70.34, 75.24, 131.81, 132.04, 132.53, 135.14, 137.71, 145.30, 148.17, 164.45, 177.77; IR (KBr)  $\nu$ : 3431, 3055, 2979, 2868, 1734, 1670, 1533, 1456, 1377, 1271, 1198, 1173, 1095, 1038, 987, 750, 702 cm<sup>-1</sup>; ESI-TOF MS  $m/z$ : 1064.92 [M-Br]<sup>+</sup>. Anal. calcd for C<sub>64</sub>H<sub>94</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Br·5H<sub>2</sub>O: C 62.19, H 8.42, N 3.40; found C 62.34, H 8.04, N 3.37.

#### 4.3.4 NADH 模型化合物 5a~5c 的制备

将 0.62 mmol 吡啶季铵盐 4a~4c 溶解于 15 mL 二氯甲烷/甲醇( $V:V=1:1$ )中, 得到溶液 A; 将 1.08 g 连二亚硫酸钠(6.2 mmol)溶解于脱氧的 15 mL 0.5 mol/L 碳酸氢钠水溶液中, 得到溶液 B. 避光、氮气保护, 将溶液 A 滴加入溶液 B 中, 室温强烈搅拌 12 h, 静置将有机相分出, 水相用二氯甲烷萃取(15 mL×3). 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 溶剂蒸除后得到黄色固体, 数据表征如下:

1-苄基-1,4-二氢吡啶-3-(*N*-胆酸甲酯基)甲酰胺(5a): 产率 77%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.65 (s, 3H, 18-H), 0.90 (s, 3H, 19-H), 0.94 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H, 21-H), 2.12~2.25 (m, 3H), 2.25~2.38 (m, 2H), 2.48~2.53 (m, 2H), 3.14 (s, 2H, 4'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 3.62~3.69 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.62~3.69 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.25 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.67~4.70 (m, 1H, 5'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 5.40 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H, CONH), 5.71 (dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1H, 6'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 7.11 (s, 1H, 2'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 7.16~7.32 (m, 5H, benzyl-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.49, 17.28, 22.68, 23.26, 25.80, 27.52, 28.51, 30.88, 31.18, 31.49, 33.78, 34.55, 35.31, 37.72, 39.44, 41.65, 44.95, 46.49, 47.17, 51.45, 57.34, 68.17, 72.95, 99.49, 102.12, 127.14, 127.67, 128.76, 137.49, 138.93, 167.23, 174.79; IR (KBr)  $\nu$ : 3404, 2937, 2864, 1715, 1686, 1575, 1521, 1452, 1169, 700, 606, 509 cm<sup>-1</sup>; ESI-TOF MS  $m/z$ : 641.33 [M+Na]<sup>+</sup>.

1-苄基-1,4-二氢吡啶-3-氨基-5-(*N*-胆酸甲酯基)甲酰胺(5b): 产率 71%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.65 (s,

3H, 18-H), 0.91 (s, 3H, 19-H), 0.94 (d,  $J=4$  Hz, 3H, 21-H), 2.17~2.33 (m, 5H), 2.51~2.57 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.48 (s, 2H, 4'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 3.62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 1H, 7-H), 3.93 (s, 1H, 12-H), 4.17 (s, 1H), 4.30 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 5.43 (d,  $J=8$  Hz, 1H, 6'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 7.20~7.32 (m, 5H, benzyl-H), 7.62 (s, 1H, 2'-H of 1,4-dihydropyridin ring); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.48, 18.35, 23.19, 23.31, 27.52, 28.48, 30.87, 31.17, 34.52, 35.32, 35.62, 37.70, 39.42, 41.58, 45.16, 46.48, 47.14, 51.45, 54.86, 58.04, 59.06, 68.18, 72.96, 93.92, 127.85, 128.21, 128.93, 135.45, 142.78, 166.81, 174.80, 203.15; IR (KBr)  $\nu$ : 3416, 2935, 2866, 1726, 1647, 1518, 1439, 1375, 1200, 1038, 700 cm<sup>-1</sup>.

1-苄基-1,4-二氢吡啶-3,5-*N,N'*-二胆酸甲酯基双甲酰胺(5c): 产率 57%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.59 (s, 6H, 18-H), 0.86 (s, 6H, 19-H), 0.92 (s, 6H, 21-H), 1.99 (s, 2H), 2.18~2.22 (m, 4H), 2.30~2.32 (m, 2H), 3.58 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 2H), 3.78 (s, 2H, 7-H), 4.08 (s, 2H, 12-H), 4.14 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.97 (s, 2H, 2'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 7.29~7.46 (m, 5H, benzyl-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.76, 17.38, 23.25, 23.41, 26.22, 27.71, 29.16, 30.93, 31.20, 34.90, 35.18, 35.48, 41.85, 46.27, 46.50, 49.06, 51.64, 66.68, 71.52, 106.13, 127.73, 129.18, 129.54, 129.71, 134.71, 138.63, 166.32, 174.28; IR (KBr)  $\nu$ : 3427, 2937, 2868, 1734, 1686, 1518, 1456, 1194, 1038, 732, 700 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.3.5 *N*-胆酸基烟酰胺(6)的制备

将 0.263 g 化合物 3a (0.500 mmol)和 5 mL MeOH-5 mL H<sub>2</sub>O 置于单口烧瓶中, 加入 0.40 g NaOH (10 mmol). 室温搅拌 2 h, 将甲醇蒸出, 0 °C 下用 3 mol/L 盐酸调节 pH=5, 过滤, 水洗, 烘干得到水解化合物, 产率 82%;  $[\alpha]_D^{25} +32.6$  ( $c$  1.0, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$ : 0.72 (s, 3H, 18-H), 0.99 (s, 3H, 19-H), 1.02 (d,  $J=8$  Hz, 3H, 21-H), 1.19~1.12 (m, 2H), 2.0~2.1 (m, 2H), 2.35~2.17 (m, 3H), 2.72~2.66 (m, 1H), 3.82 (s, 1H, 3-H), 3.97 (s, 1H, 7-H), 4.19 (s, 1H, 12-H), 7.54 (t,  $J=8$  Hz, 1H, Py-H), 8.22 (d,  $J=8$  Hz, 1H, Py-H), 8.67 (d,  $J=4$  Hz, 1H, Py-H), 8.91(s, 1H, Py-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, MeOD)  $\delta$ : 11.59, 16.22, 22.01, 22.84, 23.99, 26.17, 27.26, 28.37, 30.61, 30.78, 30.93, 32.95, 34.07, 34.90, 35.37, 37.04, 39.57, 41.61, 46.16, 46.67, 67.72, 72.63, 123.69, 131.66, 136.16, 147.59, 150.61, 166.56, 176.81; IR (KBr)  $\nu$ : 3502, 3446, 2937, 2872, 1699, 1645, 1521, 1377, 1271, 1093, 1028, 737, 700 cm<sup>-1</sup>; ESI-TOF MS  $m/z$ : 513.30 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 4.3.6 *N,N'*-二(烟酰胺基胆酰基)-(1*R*,2*R*)-环己二胺(7)的制备

将 0.179 g 化合物 6 (0.349 mmol), 0.020 g (1*R*,2*R*)-环己二胺(0.174 mmol)和 0.154 g BOP (0.349 mmol)溶解于 3 mL DMF 中, 加入 0.048 mL TEA (1.0 mmol), 室温搅拌 3 h. 将溶液滴入 20 mL 1 mol/L NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中. 过滤, 用 100 mL 水冲洗固体, 干燥后得到的白色固体, 硅胶柱纯化得到化合物 7, 洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(乙醇)=3:2, *R<sub>f</sub>*: 0.56, 产率 76%. m.p. 202~204 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +38.3 (*c* 0.2, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.72 (s, 6H, 18-H), 0.99 (s, 6H, 19-H), 1.02 (d, *J*=6.4 Hz, 6H, 21-H), 2.00~2.05 (m, 6H), 2.15~2.45 (m, 4H), 2.70 (t, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H, 3-H), 3.82 (s, 2H, 7-H), 3.96 (s, 2H, 12-H), 4.19 (s, 2H), 7.52 (dd, *J*=8.0, 5.2 Hz, 2H, Py-H), 8.17 (dt, *J*=8.0, 2.0 Hz, 2H, Py-H), 8.64 (d, *J*=4.0 Hz, 2H, Py-H), 8.88 (s, 2H, Py-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, MeOD)  $\delta$ : 11.69, 16.45, 22.01, 22.91, 24.04, 24.51, 25.92, 26.25, 27.47, 28.42, 30.87, 31.94, 32.19, 33.01, 33.30, 34.24, 34.92, 35.84, 37.04, 39.58, 41.60, 46.20, 46.75, 52.59, 67.76, 72.64, 123.56, 131.55, 135.85, 147.83, 150.85, 166.65, 175.28; IR (KBr)  $\nu$ : 3423, 3078, 2935, 2866, 1645, 1539, 1474, 1377, 1028, 707 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd for C<sub>66</sub>H<sub>98</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>•2.5H<sub>2</sub>O: C 69.02, H 9.04, N 7.32; found C 69.09, H 8.79, N 7.39. HRMS (ESI-TOF) calcd for C<sub>66</sub>H<sub>98</sub>N<sub>6</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M + 2Na]<sup>2+</sup>: 574.3620, found 574.3556.

#### 4.3.7 *N,N'*-二[3'-(1"-丁基-3"-酰胺基-吡啶-1"-溴鎓盐基)胆酰基]-(1*R*,2*R*)-环己二胺(8)的制备

将 0.139 g 化合物 7 (0.126 mmol)和 14.9  $\mu$ L 1,4-二溴丁烷(0.126 mmol)溶解于 5 mL DMF 中, 60 °C 下搅拌 5 h. 将反应液滴入 20 mL 乙酸乙酯中, 过滤白色的沉淀, 用乙酸乙酯冲洗, 烘干, 得到环状吡啶季铵盐 8, 产率 90%. m.p. 195~196 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +28.3 (*c* 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.72 (s, 6H, 18-H), 1.01 (s, 6H, 19-H), 1.03 (s, 6H, 21-H), 2.20~2.40 (m, 8H), 2.69 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.82 (s, 2H, 7-H), 3.97 (s, 2H, 12-H), 4.23 (s, 3H), 8.19 (s, 2H, Py-H), 8.87~8.91 (m, 2H, Py-H), 9.14 (d, *J*=24 Hz, 2H, Py-H), 9.38~9.49 (m, 2H, Py-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 14.35, 19.11, 24.58, 25.57, 26.64, 27.16, 28.86, 30.17, 30.62, 31.13, 31.62, 32.38, 33.43, 34.37, 34.54, 34.86, 35.56, 36.00, 36.69, 36.80, 37.62, 38.59, 39.59, 42.23, 44.28, 48.887, 49.47, 55.27, 63.19, 70.38, 75.27, 130.45, 138.18, 146.71, 147.07, 148.48, 164.99, 177.93; IR (KBr)  $\nu$ : 3423, 3064, 2934, 2864, 1654, 1541, 1498, 1448, 1375, 1197, 1029,

987, 680 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd for C<sub>70</sub>H<sub>106</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>•5H<sub>2</sub>O: C 59.61, H 8.23, N 5.96; found C 59.17, H 8.14, N 6.02. HRMS (ESI-TOF) calcd for C<sub>70</sub>H<sub>106</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> [M - 2Br]<sup>2+</sup>: 579.4036, found 579.4029.

#### 4.3.8 *N,N'*-二[3'-(1"-丁基-1,4-二氢吡啶-3"-甲酰基)胆酰基]-(1*R*,2*R*)-环己二胺(9)的制备

制备步骤与化合物 3a 的合成相同, 产率 85%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.60 (s, 4H), 0.90~1.0 (m, 18H, 18,19,21-H), 1.6~1.7 (m, 8H), 1.9~2.0 (m, 6H), 3.01 (s, 10H), 3.16~3.19 (m, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 4.1~4.2 (m, 4H), 4.2~4.3 (m, 2H), 5.30~5.33 (m, 1H), 7.6~7.7 (m, 2H, 2'-H of 1,4-dihydropyridin ring); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$ : 11.68, 16.44, 21.97, 22.90, 23.99, 24.51, 26.21, 27.48, 27.99, 28.42, 30.26, 30.81, 31.93, 32.88, 33.34, 34.17, 34.94, 35.56, 35.82, 37.03, 39.59, 41.59, 46.19, 52.60, 60.51, 67.65, 72.53, 78.07, 127.78, 135.64, 144.44, 145.84, 163.46, 175.28; IR (KBr)  $\nu$ : 3423, 2934, 2862, 1647, 1541, 1448, 1198, 1036, 752 cm<sup>-1</sup>; ESI-TOF MS *m/z*: 1175.68 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

#### 4.3.9 *N,N'*-二[3'-(1"-苄基-3"-酰胺基-吡啶-1"-溴鎓盐基)胆酰基]-(1*R*,2*R*)-环己二胺(10)的制备

称取 0.28 g 化合物 7 (0.25 mmol), 加入 10 mL DMF 和 0.36 mL (3.0 mmol)苄溴, 60 °C 搅拌 2 h. 将反应液滴入 30 mL 乙酸乙酯中, 过滤析出的白色固体, 乙酸乙酯洗涤, 烘干得到相应的吡啶季铵盐 10, 产率 95%. m.p. 204~205 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +29.4 (*c* 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.58 (s, 6H, 18-H), 0.89 (s, 6H, 19-H), 0.90 (d, *J*=6.4 Hz, 6H, 21-H), 2.15~2.19 (m, 2H), 2.65 (t, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.78 (s, 2H, 7-H), 4.08 (s, 6H), 5.92 (s, 4H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.44~7.47 (m, 8H, benzyl-H and CONH), 7.55~7.57 (m, 4H, benzyl-H), 8.21 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, Py-H), 8.55 (d, *J*=6.4 Hz, 2H, Py-H), 8.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Py-H), 9.21 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, Py-H), 9.56 (s, 2H, CONH). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 14.33, 19.09, 24.60, 25.54, 26.59, 27.16, 28.85, 30.16, 31.06, 33.43, 34.56, 34.86, 35.53, 36.02, 36.66, 36.78, 37.61, 38.23, 38.59, 39.63, 42.24, 44.27, 48.86, 49.47, 55.23, 67.19, 70.36, 75.26, 130.60, 131.61, 131.99, 132.41, 135.53, 138.33, 147.02, 147.09, 148.30, 164.87, 177.89; IR (KBr)  $\nu$ : 3419, 3063, 2934, 2866, 1654, 1541, 1497, 1456, 1377, 1199, 1037, 748, 704, 679 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd for C<sub>80</sub>H<sub>112</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>•7.5H<sub>2</sub>O: C 60.72, H 8.03, N 5.31; found C 60.69, H 7.76, N 5.52.



#### 4.3.10 *N,N'*-二[3'-(1''-苄基-1,4-二氢吡啶-3''-甲酰基)胆酰基]-(1*R*,2*R*)-环己二胺(**11**)的制备

制备步骤与化合物 **3a** 的制备相同, 产率 65%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.58 (s, 6H, 18-H), 0.86 (s, 6H, 19-H), 0.92 (d,  $J=8$  Hz, 6H, 21-H), 3.05 (s, 4H), 3.48 (s, 4H, 4'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 3.63 (s, 4H), 3.78 (s, 4H, 7-H), 3.89 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.34 (s, 4H, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.61 (d,  $J=8$  Hz, 2H, 5'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 5.93 (d,  $J=8$  Hz, 2H, 6'-H of 1,4-dihydropyridin ring), 6.20 (s, 2H, CONH), 7.00 (s, 2H, 2'-H of 1, 4-dihydropyridin ring), 7.27~7.35 (m, 10H, benzyl-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.79, 17.63, 22.65, 23.32, 24.94, 26.27, 27.71, 29.21, 31.23, 32.35, 33.23, 34.95, 35.17, 35.59, 36.24, 37.14, 41.82, 45.24, 46.25, 46.55, 49.08, 52.48, 54.53, 56.29, 57.25, 66.82, 71.58, 85.09, 101.11, 101.85, 127.68, 127.99, 128.95, 137.75, 139.11, 162.76, 166.99, 173.03; IR (KBr)  $\nu$ : 3421, 2934, 2862, 1637, 1508, 1452, 1207, 1028, 752  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-TOF MS  $m/z$ : 1285.75  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 4.3.11 NADH 模型化合物对苯甲酰甲酸甲酯底物的手性还原

将 0.10 g (0.61 mmol) 苯甲酰甲酸甲酯和 0.14 g (0.63 mmol) 无水高氯酸镁溶解于 5 mL 无水无氧乙腈中, 加入 0.6 mmol NADH 模型化合物 **5a**~**5c**, **9** 和 **11** 固体. 氮气保护, 避光, 室温搅拌反应 24 h. 反应完毕后, 向体系中加入 0.5 mL 水淬灭反应. 然后在搅拌下加入 30 mL 乙醚及 10 mL 水. 将体系过滤, 除去不溶的固体, 水相用乙醚萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂. 残余物用硅胶柱纯化[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=9:2]或以扁桃酸甲酯为标准物, 直接用于 HPLC 分析<sup>[1c~1d]</sup>.

**辅助材料(Supporting Information)** 各化合物的 IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, MS 和还原底物的液相色谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

## References

- [1] (a) Aizpurua, J. M.; Palomo, C.; Fratila, R. M.; Ferrón, P.; Miranda, J. I. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3187.  
(b) Baba, N.; Amano, M.; Oda, J.; Inouye, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1481.  
(c) Aizpurua, J. M.; Palomo, C.; Fratila, R. M.; Ferrón, P.; Benito, A.; Enrique, G. B.; Miranda, J. I.; Santos, J. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6691.  
(d) Saito, R.; Naruse, S.; Takano, K.; Fukuda, K.; Katoh, A.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2067.  
(e) Kanomata, N.; Nakata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4563.  
(f) Nie, Y.; Xu, Y.; Mu, X. Q. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 246.
- [2] (a) Ritter, S. C.; Eiblmaier, M.; Michlova, V.; König, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5241.  
(b) Zhu, D.; Malik, H. T.; Hua, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3010.
- [3] (a) Ebner, C.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10287.  
(b) Akagawa, K.; Akabane, H.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 461.  
(c) Ouellet, S. G.; Walji, A. M.; Macmillan, D. W. C. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327.
- [4] Chen, Q. A.; Chen, M. W.; Yu, C. B.; Shi, L.; Wang, D. S.; Yang, Y.; Zhou, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432.
- [5] (a) Toyooka, Y.; Matsuzawa, T.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6459.  
(b) Vitry, C.; Bédar, J.; Prigent, Y.; Levacher, V.; Dupas, G.; Salliot, I.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9101.  
(c) Gran, U. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4303.  
(d) Vasse, J. L.; Goumain, S.; Levacher, V.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1871.
- [6] (a) Gibicki, J.; Marcinek, A.; Zielonka, J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 379.  
(b) Liu, Y.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 898 (in Chinese). (刘有成, 李劲, 有机化学, **2001**, *21*, 898.)
- [7] Obika, S.; Nishiyama, T.; Tatematsu, S.; Miyashita, K.; Imanishi, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*(9), 3073.
- [8] Zhao, Y.; Ryu, E. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7585.
- [9] Giglio, E. *Inclusion Compound*, Vol. 2, Academic Press, London, **1984**, p. 207.
- [10] Kato, K.; Aburaya, K.; Miyake, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 2872.
- [11] (a) Chattopadhyay, P.; Pandey, P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1553.  
(b) Liu, S. Y.; Law, K. Y.; He, Y. B.; Chan, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7857.  
(c) Liu, S. Y.; He, Y. B.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11687.  
(d) Cui, H.; He, G.; Wang, H. Y.; Sun, X. H.; Liu, T. H.; Ding, L. P.; Fang, Y. *Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4*, 6935.  
(e) Zhao, Y. L.; Zhang, H. Y.; Wang, M.; Yu, H. M.; Yang, H.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6010.  
(f) Liu, Y.; Zhao, Y. L.; Zhang, H. Y. *Langmuir* **2006**, *22*, 3434.  
(g) Ariga, K.; Nakanishi, T.; Terasaka, Y.; Tsuji, H.; Sakai, D.; Kikuchi, J. I. *Langmuir* **2005**, *21*, 976.  
(h) Luo, J. T.; Chen, Y. L.; Zhu, X. X. *Langmuir* **2009**, *18*, 10913.  
(i) Ryu, E. H.; Cho, H. K.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5147.  
(j) Chen, Y.; Luo, J.; Zhu, X. X. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 3402.
- [12] (a) Cheng, Q.; Xu, X.; Yang, X.; You, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 669 (in Chinese). (程青芳, 许兴友, 杨绪杰, 尤田耙, 有机化学, **2005**, *25*, 669.)  
(b) Zhang, Y.; Zhao, S.; Mi, G.; Zhao, J. *Prog. Chem.* **2012**, *24*, 212 (in Chinese). (张月成, 赵姗姗, 米国瑞, 赵继全, 化学进展, **2012**, *24*, 212.)
- [13] Gouin, S.; Zhu, X. X. *Steroids* **1996**, *61*, 664.
- [14] Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11178.
- [15] Ryu, E. H.; Yan, J.; Zhong, Z. Q.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7205.
- [16] (a) Lo, H. C.; Leiva, C.; Buriez, O.; Kerr, J. B.; Olmstead, M. M.; Fish, R. H. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6705.  
(b) Mikata, Y.; Mizukami, K.; Hayashi, K.; Matsumoto, S.; Yano, S.; Yamazaki, N.; Ohno, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1590.

(Li, L.; Lu, Z.)