非酰胺类共轭分子的折叠

张丹维*, 王辉, 黎占亭*

复旦大学化学系, 上海 200433

*通讯作者, E-mail: zhangdw@fudan.edu.cn; ztli@fudan.edu.cn

收稿日期: 2015-11-10; 接受日期: 2015-11-23; 网络版发表日期: 2016-03-14

国家自然科学基金(编号: 21472023, 21272042, 21432004)、国家重点基础研究发展计划(编号: 2013CB834501)和上海市科学技术委员会(编号: 13M1400200)资助项目

摘要 本文综述了几类人工合成的非酰胺类共轭分子为单元的寡聚体和聚合物的构象调控策略, 运用超分子化学手段构建有序二级结构. 主要介绍刚性的苯乙炔及其并入杂环或金属 Pt 等的共轭体系的折叠, 三氮唑以及三氮唑杂交的结构的折叠, 富电子供体分子与缺电子受体分子相互作用形成折叠结构, 自由基二聚形成折叠, 以及芳香堆积产生的折叠. 这些折叠过程可形成螺旋、发夹、片层、双螺旋等多种二级结构形式.

关键词 折叠, 非酰胺类分子, 共轭分子, 堆积作用

1 引言

多肽、蛋白质的二级结构以及三级结构等高级结构是其在生命活动中行使复杂功能的基础. 非共价键弱相互作用力是调控二级结构和高级结构的形成和二级结构形式的重要作用力, 主要包括分子内和分子间氢键作用、疏溶剂作用、芳香堆积作用等. 在对天然骨架进行结构和功能模拟的研究中, 实现其构象形成和二级结构形式的可调控性成为研究重点和热点之一. Gellman^[1]将这种人工合成的、能够形成排列紧密构象结构的寡聚体或多聚体定义为折叠体(foldamers). 其中代表性的研究工作包括对天然多肽在骨架、侧链等方面进行修饰, 如通过对 α -氨基酸单元的骨架进行延伸得到 β -、 γ -氨基酸等, 由于取代形式的多样性, 骨架延伸氨基酸多聚体展现出比 α -多肽更丰富的二级结构形式^[2]; 骨架修饰也可以通过引入杂原子实现, 如氧原子、氮原子等, 得到氮氧基

酸、寡脲等柔性骨架, 配合侧链, 包括酰胺氮原子上的取代等修饰手段来调控获得多种形式的二级结构^[3~6]. 这些结构修饰的关键点是骨架中仍以酰胺键为各砌块的连接单元, 由此, 这类聚合物的二级结构主要靠氢键作用和疏溶剂作用来调控. 芳香酰胺为砌块的聚合物是一类刚性的骨架结构^[7~10], 其也可以通过分子内氢键以及不同芳香单元和不同取代形式的设计使目标分子形成一定的折叠结构. 引入芳香基团后, π - π 堆积作用、CH- π 相互作用、供受体作用、离子诱导等也成为重要的二级结构调控因素. 以上砌块还可以设计组合形成杂肽, 包括脂肪类单元/芳香单元杂肽, 它们都表现出丰富的二级结构形式^[11~13]. 酰胺基团所提供的氢键给体和受体是结构预组织的重要影响因素. 近年来, 以非酰胺基团, 如炔基、偶氮基团等作为砌块之间连接单元的人工折叠体的设计取得了丰富的成果^[14~16], 其结构的多样性也使性质和功能方面的研究从生命过程的模拟, 如

引用格式: 张丹维, 王辉, 黎占亭. 非酰胺类共轭分子的折叠. 中国科学: 化学, 2016, 46: 551-572

Zhang DW, Wang H, Li ZT. Folding of the non-amide aromatic conjugated compounds. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 551-572, doi: 10.1360/N032015-00225

催化、分子识别、离子通道等, 进一步拓展到材料、器件等领域^[17~20], 其结构设计、构象表征、性质规律、功能探索等也成为研究热点. 本文集中介绍非酰胺类共轭分子通过各种弱相互作用力调控形成折叠构象, 及其所展现的多样的性质和功能.

2 苯乙炔寡聚体的折叠

一个代表性的刚性共轭骨架体系是间-苯乙炔寡聚体. 当间-苯乙炔聚合物长度大于9个单元时, 其在乙腈溶液中或低温条件下因疏溶剂作用而形成螺旋结构, 转过一圈需要6个间-苯乙炔单元^[21]. 苯的不同二取代形式能够构造出特定的角度, 间位二取代形成120°夹角, 邻位二取代形成60°夹角, 它们都使得分子整体形成弯折的形状, 对位二取代形成直线型结构(180°夹角), 炔基的不同取代位置可以调控骨架的走向, 刚性的骨架具有良好的结构预组织性, 从而能够设计出不同的折叠结构, 使得相应的共轭体系展现出独特的性质.

Zhao等^[22]设计并合成了一系列不同链长的邻/对-苯乙炔寡聚体, 在邻苯二乙炔单元上引入的十二烷氧基或二缩三乙二醇单甲醚侧链可以调节寡聚体在非极性脂性溶剂或极性溶剂中的溶解度(图1(a)). 在非极性溶剂(环己烷)中, 不同长度的寡聚体分子**1d-1f**都能够形成螺旋构象; 在极性溶剂(水溶液)中,

寡聚体分子**1g**能够形成相似的螺旋构象. 主链链长对折叠构象的稳定性表现出非线性相关. 链长超过10个苯乙炔单元的多聚体易于形成稳定螺旋构象. 这说明折叠结构的形成驱动力是骨架的分子内芳香堆积和疏溶剂作用. 当然, 溶剂的性质对螺旋折叠构象的稳定性有影响. 在相同溶剂中, 随着链长增长, 螺旋结构的稳定性增强. 当溶剂从氯仿转变为氯仿/环己烷混合溶剂直至环己烷溶剂的过程中, 随着溶剂极性减小, 螺旋结构的稳定性增强, 并且链长越长, 稳定性越强.

紫外-可见吸收光谱研究表明, 与无规结构相比, 折叠构象能够形成更有效的共轭体系. 因此, 这种共轭作用是螺旋构象得以稳定的因素之一. 动态光散射实验也显示, 二缩三乙二醇单甲醚侧链取代的寡聚体在水溶液中的流体力学半径达到约100 nm, 这说明寡聚体发生了分子间作用而聚集在一起形成了超分子自组装体系(图1(b)). 而在这一自组装体系中, 寡聚体仍以螺旋构象存在.

Würthner课题组^[23]合成了邻/间-苯乙炔聚合物**P2**, 间苯二乙炔单元上引入了1个茈萘双酰亚胺(perylene bisimide, PBI)基团, 邻苯二乙炔单元上的2条烷基链和PBI基团上的烷基长链可以调节寡聚体在有机溶剂中的溶解度(图2(a)). 基质辅助激光解吸-飞行时间(MALDI-TOF)质谱、凝胶渗透色谱和核磁DOSY谱图说明所合成的寡聚体平均大约包含8个PBI基团. 不同溶剂条件下的紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱研究表明, 在甲基环己烷、正丁醚等脂肪性低极化性溶剂中, 寡聚体倾向于折叠形成螺旋结构, PBI单元位于螺旋结构的内部, 并发生精确的层层堆积. 理论计算模拟实验表明, 螺旋的每一层PBI单元转过50°, 层间距离为3.4 Å. 而在氯仿、芳香性溶剂甲苯等高级化性溶剂中, 寡聚体呈去折叠状态, PBI单元位于苯乙炔寡聚体骨架的外侧(图2(b)). PBI单元(侧链)的堆积成为邻/间-苯乙炔寡聚体(主链)形成螺旋构象的主要驱动力. 这一现象类似于DNA/RNA(双)螺旋结构中碱基(侧链)的 π - π 堆积(以及氢键)作用诱导核糖磷酸主链形成螺旋结构.

为了进一步研究这类寡聚体在基态和激发态时产生折叠构象的本质, 该课题组设计合成了2个短的邻/间-苯乙炔寡聚体, 分别包含2个(二聚体**3a**)和3个(三聚体**3b**)PBI单元(图3)^[24]. 通过不同溶剂条件下的核磁实验研究发现, 在四氢呋喃溶液中, 二聚体

图1 (a) 交替邻/对-苯乙炔寡聚体 **1a-1g**; (b) 二缩三乙二醇单甲醚侧链取代的交替邻/对-苯乙炔寡聚体 **1g** 在水溶液中的自组装示意图

图2 (a) 交替邻/间-苯二乙炔聚合物 **P2**; (b) 交替邻/间-苯二乙炔聚合物 **P2** 的折叠示意图(网络版彩图)

图3 引入花发色团的邻/间-苯乙炔二聚物 **3a** 和三聚物 **3b**

3a 和三聚体 **3b** 都呈现折叠态; 而在氯仿溶液中, 二聚体 **3a** 表现出扩展的构象, 三聚体 **3b** 表现出部分折叠构象. 核磁温度依赖性实验也说明, 在相应的溶剂中 PBI 基团表现出分子内堆积作用. 二维核磁 ROESY 和 DOSY 谱图进一步阐明了二聚体和三聚体的折叠构象的结构特征. 理论计算的结果与实验结果相一致. 使用时间分辨荧光和瞬态吸收光谱考察

寡聚体 **3a** 和 **3b** 在四氢呋喃或氯仿中激发态时的折叠性质, 结果表明其折叠构象也与溶剂有相关性, 这与基态时的实验结果相类似. 当寡聚体采取扩展型构象时, 富电子的聚(苯乙炔)骨架向缺电子的花发色团有光诱导的电子转移作用, 而采取折叠构象时没有这种作用.

2015 年 Cuerva 等^[25]报道了末端苊基取代的邻/间-邻-苯乙炔寡聚体(化合物 **4**, 图 4)在极性和黏度检测方面的应用. 该分子的构象对溶剂极性和黏度的变化非常敏感, 当其受到溶剂极性的影响而不同程度折叠时, 分子的两个端基的苊发生堆积作用, 在荧光光谱中呈现不同强度的激发态二聚体(excimer)的荧光发射峰. 端基苊完全重叠构象的激发态二聚体荧光发射峰面积与溶剂极性参数表现出线性关系. 从而可以通过化合物 **4** 的时间分辨发射光谱分析来推测溶剂的极性. 实验还发现, 端基苊完全重叠构象的激发态二聚体荧光衰减时间(最长衰减时间)与溶剂的黏度呈线性关系, 这一检测尤其适合于黏度较小(0~4 mPa s)的溶液体系. 而胞液的黏度被估计为 1~3 mPa s, 因此这一化合物适用于生物活性介质体系中的检测. 以上实验结果表明, 化合物 **4** 的构象变化并非是 π - π 堆积作用而主要受到疏溶剂作用的影响, 它可以作为具有黏度和极性检测双重功能的荧光分子探针.

Hecht 等^[26~29]在间-苯乙炔寡聚体折叠研究的基础上合成了几类引入(*E*)-偶氮苯单元的间-苯乙炔寡聚体, 并研究了偶氮苯单元的位置、数目等对寡聚体折叠结构的形成, 以及光照条件下偶氮苯的顺反构型转化(光异构化)对寡聚体折叠/去折叠(folding/unfolding)转化过程的影响. 其设计并合成了三类偶氮苯-间苯乙炔寡聚体. 如图 5 所示, 第一类是将 2 个偶氮苯单元分别对称地插入偶氮苯-间苯乙炔十二聚体的中心(**5-12_{2core}**)、内部(**5-12_{2int}**)或末端(**5-12_{2term}**); 第二类寡聚体为十四聚体, 其中偶氮苯单元逐渐增加, 分别均匀地分布 4 个(**5-14₄**)、5 个(**5-14₅**)或 7 个(**5-14₇**)偶氮苯单元; 第三类寡聚体是对 **5-14₅** 的偶氮

图4 引入苊基的邻/间-邻-苯乙炔寡聚体 **4**

图5 偶氮苯-间苯乙炔寡聚体 5 的结构

苯单元进行进一步结构修饰, 分别在两端和中间偶氮苯单元的4-和4'-位引入甲氧基取代基(DMAB), 得

到**5-14_{5term}**和**5-14_{5core}**. 与偶氮苯相比, DMAB单元的 $\pi-\pi^*$ 吸收带有明显红移. 这些经修饰的十二或十四

聚体与间-苯乙炔寡聚体的结构类似, 能够容易地在乙腈溶液中形成螺旋结构, 每 6 个苯基转过一圈. 十二聚体形成螺旋结构后, **5-12_{2core}** 的 2 个偶氮苯单元处于相邻位置, 位于螺旋的同一圈; **5-12_{2int}** 的 2 个偶氮苯单元处于上下两个螺旋的同一侧; 而 **5-12_{2term}** 的 2 个偶氮苯单元处于上下两个螺旋的交错位置(图 6(a)). 十四聚体中因偶氮苯的数目和位置不同, 偶氮苯单元分别采取交错(**5-14₄**)或上下堆积的形式(**5-14₅**和**5-14₇**) (图 6(b)). 当烷氧基取代的偶氮苯单元处于寡聚体的不同位置, 则形成了取代偶氮苯-偶氮苯-取代偶氮苯(**5-14_{4term}**)和偶氮苯-取代偶氮苯-偶氮苯(**5-14_{4core}**)两种上下堆积的模式(图 6(c)). 即这些光可控单元的位置精确地调控折叠体形成了不同 π - π 堆积形式. 这些位置关系不仅与折叠体的结构稳定性有关, 还影响到光异构的速度和变性的程度. 寡聚体受到紫外线照射后, (*E*)-偶氮苯异构化为(*Z*)-偶氮苯, 折叠体发生去折叠. 当样品置于暗处, 折叠结构再次恢复. 这项研究为认识生命体系中的光异构过程提供了一个很好的模型.

以上介绍的工作都与结构有序性相关联, 一般情况下有序结构也与功能有相关性. 然而, 在自然界也存在着具有重要功能的天然无序蛋白质. Moore 课题组^[30]设计合成了以间-苯乙炔寡聚体为中心, 两端连接聚丙烯酸甲酯(PMA)的高分子聚合物 **P6** (图 7), 用以模拟天然无序蛋白质(IUPs)的结构和功能. 选择间-苯乙炔十二聚体为折叠片段, 这是在溶液相能够形成稳定螺旋结构的最短的间-苯乙炔寡聚体. 间-苯乙炔十二聚体在乙腈溶剂中由于疏溶剂作用倾向于

图7 聚丙烯酸甲酯-间苯乙炔聚合物 **P6**

形成螺旋结构. 在间-苯乙炔寡聚体骨架及缩乙二醇酯侧链的溶解度均相对较好的氯仿溶剂中则不形成折叠结构. 对 PMA 修饰的间-苯乙炔十二聚体的研究发现, 间-苯乙炔十二聚体稳定构象的形成依赖于 PMA 的分子量. 随着 PMA 片段分子量的增加, 特别是当 PMA 分子量大于 130 kDa 时, 间-苯乙炔十二聚体倾向于在氯仿溶液中形成稳定的螺旋结构. 并且, 螺旋结构的形成依赖于苯乙炔寡聚体与 PMA 的共价键连接. 简单的混合苯乙炔寡聚体和 PMA 不能诱使苯乙炔寡聚体在氯仿中形成稳定二级结构. 这种现象类似于天然无序蛋白诱导的球形蛋白在细胞环境中折叠形成螺旋构象.

Inouye 等^[31]报道了将苯环替换为吡啶环的吡啶乙炔寡聚体骨架的构象研究. 该课题组设计并合成了吡啶乙炔六聚体、九聚体和十二聚体 **7a~7c**, 在寡聚体的一端引入 1,7-辛二炔柔性脂肪链, 末端炔基再通过点击反应生成 1,2,3-三唑的方法引入糖苷单元(图 8). 圆二色谱研究表明, 吡啶乙炔寡聚体形成了典型的螺旋结构, 端基的糖基(葡萄糖、半乳糖和甘露糖)处于螺旋的内部, 糖基的羟基氢原子与吡啶的氮原子形成 O-H $\cdots$ N 氢键, 从而实现分子内的主客体识别, 以稳定螺旋结构的形成.

图6 偶氮苯-间苯乙炔寡聚体 **5** 形成折叠结构的示意图. 红色或橙色部分表示偶氮苯单元(网络版彩图)

图8 (a) 糖基吡啶乙炔寡聚体 **7a~7c** 的结构; (b) 糖基吡啶乙炔寡聚体的螺旋结构示意图

3 苯乙炔-杂环类分子的折叠

除了疏溶剂作用的调控以外, 分子内氢键作用是调节生物大分子形成二级结构或高级结构的最重要作用力之一. 在人工设计折叠体中也是如此, 其扮演了重要的结构预组织者的角色. Jeong 课题组^[32~34]研究了一类以吡咯并吡唑为砌块的寡聚体, 在骨架的端基引入氢键受体, 从而通过氢键受体与杂环的 NH 氢原子形成分子内氢键作用来调控骨架的二级结构. 该课题组^[32]合成的手性吡咯并吡唑二聚体 **8** (图 9(a)) 通过端基酰胺基团的羰基氧原子与非直接相连的吡咯并吡唑单元的两个吡咯环上的 NH 氢原子形成分子内双氢键作用, 从而产生螺旋结构. 螺旋的手性取决于端基的两个手性中心的构型. 由于芳香基团的刚性, 使得分子内氢键不能以最优角度形成, 因此溶剂或者阴离子结合对螺旋结构的形成会产生较大影响. 在强极性溶剂如二甲基亚砜(DMSO)中, 化合物 **8** 的分子内氢键被破坏, 分子不能形成螺旋结构. 当化合物 **8** 的 MeOH/CH₃CN (5%) 溶液中加入四丁基硫酸铵时, 其氢键给体易于和硫酸根离子结合形成

8a·SO₄²⁻ 复合物, 其表观结合常数达到 2.2×10^5 L mol⁻¹, 且其螺旋结构得到单晶衍射实验结果证实 (图 9(b)). 虽然 **8b**·SO₄²⁻ 复合物的晶体有两种结构, 但螺旋的构型是相同的. 而圆二色谱显示, **8a**·SO₄²⁻ 复合物的螺旋构象与 **8a** 的螺旋构象比较发生了手性翻转. 非手性的吡咯并吡唑三聚体 **9a** 与 SO₄²⁻ 的结合能力比二聚体 **8a** 强 34 倍, 向 **8a**·SO₄²⁻ 复合物的 CH₂Cl₂ 溶液中加入等当量 **9a**, **9a** 结合硫酸根离子转化为 **9a**·SO₄²⁻ 复合物, 而 **8a**·SO₄²⁻ 复合物又恢复到 **8a**. 用圆二色检测发现其再次发生手性翻转.

对非手性吡咯并吡唑三聚体 **9a**, 使用手性有机阴离子能够诱导三聚体产生单一手性螺旋结构. Jeong 课题组^[33]使用 (+)-, 或 (-)-樟脑磺酸根离子为手性阴离子客体, **9a** 和这些手性阴离子结合形成了手性复合物 (表观结合常数为 9.4×10^2 L mol⁻¹), 圆二色研究发现樟脑磺酸根的手性决定了复合物的螺旋构型. 使用碱性更强的腺苷-3',5'-环单磷酸根离子 (cAMP⁻) 为手性阴离子, **9a** 与 cAMP⁻ 的结合常数达到 1.1×10^4 L mol⁻¹, 其结合和解离还可以用三氟乙酸 (TFA) 和 1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 来调控.

手性吡咯并吡唑三聚体 **9b** 可以与多种阴离子结合形成手性螺旋结构^[34]. 研究中使用了 Cl⁻、Br⁻、AcO⁻ 和 SO₄²⁻, 表观结合常数分别为 1.2×10^6 、 5.6×10^4 、 1.3×10^4 、 2.3×10^6 L mol⁻¹. 对于 Cl⁻、Br⁻、AcO⁻, 与 **9b** 的复合物的螺旋手性均发生了翻转. **9b**·Cl⁻ 复合物的晶体结构显示, 每个复合物形成左手螺旋并堆积形成了一维柱状结构.

螺旋构象的调控也可以由阳离子络合来诱导实现. Nabeshima 课题组^[35]合成了一系列氟化硼络合二吡咯甲川 (boron-dipyrins, BODIPY) 寡聚体 **10** (图 10(a)), 其在近红外区表现出很强的吸收和荧光效率. BODIPY 单元中负电性的氟原子与碱金属阳离子结合形成 B-F···M⁺, 诱导寡聚体形成螺旋结构. BODIPY 寡聚体对金属阳离子的络合具有选择性, 且随着寡聚体中单体数目的增加而结合增强. 三聚体 **10c** 与铯离子的表观结合常数达 1.9×10^5 L mol⁻¹. 这种络合作用是可逆的, 当体系中加入 18-冠-6 时, 寡聚体的 B-F···Cs⁺ 被破坏, 螺旋结构也随之解开, 而加入过量的铯离子后, 螺旋再次形成. 可逆的螺旋与解螺旋过程所引起的寡聚体在近红外区的光学性质的变化可用于光学器件、光开关、生物传感器等方面.

图 9 (a) 吡咯并吡唑二聚体 **8a**、**8b** 和三聚体 **9a**、**9b**; (b) **8a**·SO₄²⁻ 和 **8b**·SO₄²⁻ 的单晶结构 (网络版彩图)

图 10 (a) BODIPY 寡聚体 **10a~10e** 的结构; (b) Cs^+ 诱导下三聚体 **10c** 形成螺旋结构示意图(网络版彩图)

4 苯乙炔-Pt 复合物的折叠

Yam 课题组^[36-38]设计合成了一类炔基末端引入铂的聚(间-苯乙炔)寡聚体, 铂再与三联吡啶配位得到双核聚(间-苯乙炔)复合物 **11~13** (图 11), 并对这类 Pt 复合物在溶液相的性质进行了研究. 炔寡聚体-Pt 复合物的分子内和分子间作用受到体系的溶剂、添加物等影响. 溶剂组成的改变、聚电解质的添加、凝胶的形成等都能够产生分子内或分子间的 $\text{Pt}\cdots\text{Pt}$ 相互作用和 π - π 堆积作用, 并产生丰富的光物理、发光增强、固态多态性、颜色改变等性质.

该课题组^[36]利用一维核磁氢谱、二维核磁 ROESY 谱以及电子吸收和发射光谱研究了寡聚体 **11**

图 11 苯乙炔-Pt 复合物 **11a~11d**、**12a~12c** 和 **13a~13c** 的结构

的结构性质. 结果表明, 寡聚体 **11a**、**11b** 链较短, 无法形成一圈螺旋, 而具有 5 个间-苯乙炔重复单元的 **11c** 在乙腈溶液中或低温条件下即能够形成稳定的单股螺旋结构. 引入 Pt 以后间-苯乙炔寡聚体形成稳定螺旋结构所需重复单元减少, 这说明除了 π - π 堆积作用以外, 两个端基发生分子内 $\text{Pt}\cdots\text{Pt}$ 相互作用共同驱动了螺旋结构的形成. $\text{Pt}\cdots\text{Pt}$ 间的金属-金属相互作用不仅存在于固相, 而且存在于溶液相, 并对分子构象起到稳定作用.

该课题组^[37]还设计了一类在上述复合寡聚体链中嵌入手性联萘酚片段的链状分子 **12** (图 11). 随着链长增加, Pt 复合物从无规卷曲结构转化为有序的螺旋结构. 这一过程受到溶剂和温度的影响, 这是由于溶剂和温度的调节对 $\text{Pt}\cdots\text{Pt}$ 相互作用和 π - π 堆积产生作用, 从而影响了整个分子的结构. 圆二色研究表明, 联萘酚片段的手性决定了寡聚体螺旋结构的手性. 用密度泛函理论计算得到的 Pt 复合物(*S*)-**12b** 的结构 (图 12) 显示, (*S*)-联萘酚分别与两个单元间-苯乙炔相连的复合物正好形成一圈得到 *P*-螺旋. 三联吡啶定位于螺旋的外侧交叉排列, $\text{Pt}\cdots\text{Pt}$ 以及两个三联吡啶平面之间的距离分别为 3.349 和 3.451 Å, 这说明存在 $\text{Pt}\cdots\text{Pt}$ 相互作用和 π - π 堆积作用. 紫外-可见吸收和荧光发射光谱中新的谱带的出现也支持以上结果.

将联萘酚片段的烷氧基链改为乙氧基醚链, 得到两亲性的苯乙炔-Pt 复合物 **13** (图 11)^[38]. 与复合物 **12** 类似, 长度合适的复合物 **13** 在乙腈水溶液中能够形成手性螺旋结构. 紫外-可见光谱分析表明, **13a** 在联萘酚片段的两侧各只有 1 个间-苯乙炔单元, 其在乙腈溶液中发生分子内金属-金属相互作用, 只能形成无规卷曲, 而 **13b** 和 **13c** 则能够形成螺旋结构. 当溶液中水的比例逐渐增加时, 观测到了显著的减色效应. 这说明螺旋结构由于分子间的三联吡啶端基

图 12 理论计算模拟的苯乙炔-Pt 复合物(*S*)-**12b** 的结构图(网络版彩图)

上的 Pt...Pt 相互作用和 π - π 堆积作用而自组装形成一维柱状结构(图 13). 然而圆二色谱显示, **13b** 和 **13c** 在乙腈水溶液中的组装行为有较大差别, **13b** 更易于自组装成为一维柱状结构.

5 三氮唑寡聚体的折叠

三氮唑的独特骨架结构使其成为酰胺基团的类似物, 从而作为肽键的替代物用于肽的模拟. 并作为一类有用的砌块用于功能材料的设计中^[116]. Kann 等^[39]报道了对 1,4-、1,5-二取代的 1,2,3-三唑分别并入脂肪肽链得到的化合物 **14a** 和 **14b** (图 14) 的构象研究. 1,4-和 1,5-二取代-1,2,3-三唑的合成非常简便, 使用 Cu(I) 或 Ru(II) 催化点击反应就能够高度选择性地分别合成得到 1,4-或 1,5-二取代三唑(图 15). 4 种理论计

图 13 苯乙炔-Pt 复合物 **13b** 形成的一维柱状结构示意图

图 14 分别并入 1,4-和 1,5-二取代-1,2,3-三唑的寡肽 **14a** 和 **14b**

图 15 1,4-和 1,5-二取代-1,2,3-三唑的合成

算方法和核磁研究发现, 寡聚体 **14a** 和 **14b** 在 H₂O、DMSO、正癸醇等溶剂中均存在多种稳定构象形式, 形成转角、螺旋、之字形等二级结构形式. 这种构象多样性使之易于用在人工折叠体的设计中. 目前报道的研究中, 1,4-二取代-1,2,3-三唑单元应用比较多.

Rowan 和 Klumperman 等^[40]将 1,4-二取代-1,2,3-三唑单元并入芳香链中, 合成得到聚合物 **P15** (图 16(a)). 当聚合物分子链延长后, 分子链的三唑单元倾向于采取顺式的构象而呈半月型(图 16(b)), 从而使得整个分子链形成螺旋结构. 乙氧基侧链上的手性诱导整个分子螺旋结构的手性. 分子模拟显示, 螺旋的一圈有 14.5 个重复单元, 螺旋内径为 30.6 Å, 层间三唑单元与苯基交错堆积, 间距 3.8 Å, 说明芳基之间有很好的 π - π 堆积作用.

在二甲基甲酰胺(DMF)中, 聚合物(*S*)-**P15a** 以无规线圈构象存在. 当溶剂中水的比例增加到 13%后, 其倾向于形成螺旋结构, 在紫外-可见光谱中表现为 310 nm 处肩峰的强度逐渐增强, 284 nm 处吸收峰的强度逐渐减弱, 310 nm 肩峰与 284 nm 吸收峰的强度之比逐渐增大. 当水的比例超过 20%, 强度之比又有所下降, 直到水的比例超过 28%, 强度之比再逐渐增大. 聚合物(*R*)-**P15a** 在溶液中的性质与(*S*)-**P15a** 相似. **P15b** 由于乙氧基醚链增长从而在水中的溶解度增加, 其发生构象转化时的混合溶剂中水的比例比 **P15a** 有所增加. 聚合物结构随水的比例增加而转化的示意图如图 17 所示, 当水的比例在 20%~28% 区间, 聚合物螺旋自组装形成柱状结构, 水的比例高于 28% 时, 螺旋柱进一步组装形成螺旋束. 透射电子显微镜和冷冻透射电子显微镜实验能够给出直观的证据证明这种组装的形成. 这些结果说明, 以上人工折叠体

图 16 (a) 并入 1,4-二取代-1,2,3-三唑的芳基-三唑聚合物 **P15a** 和 **P15b**; (b) 两个三唑采取顺式(cisoid)或反式(transoid)构象时分子整体的构象

图17 芳基-三唑聚合物P15的螺旋结构和自组装示意图(网络版彩图)

的二级结构和高级结构的生成主要受疏水作用控制.

结构预组织是超分子结构设计中的重要策略, 运用分子内氢键作用等弱相互作用力能够使分子形成预期的稳定结构. 本课题组^[41]报道了通过分子内三中心六元环氢键稳定的三唑寡聚体 **16a~16d** (图18) 的折叠性质. 由于芳香性的稳定作用, 1,4-二取代-1,2,3-三唑的 C^5-H 具有一定的酸性, 其能够作为氢键供体. 利用这一性质在其两侧取代的苯基 α -位引入烷氧基, 就构建了分子内三中心六元环 $C^5-H\cdots O$ 氢键. 这些氢键使化合物的刚性进一步增强, 并驱动分子形成半月形结构; 当链长足够长时, 分子形成螺旋结构, 每8个三唑重复单元转过一圈. 结构分析表明, 所有的三中心 $C^5-H\cdots O$ 氢键都位于分子的外侧, 从而使得三唑单元的杂原子均朝向螺旋结构的内部空腔, 空腔的内径约为 1.8 nm. 一个三唑的二聚体类似物 **17** 的单晶结构显示, 其与溶剂氯仿分子形成了 $N\cdots Cl$ 卤键 (图19). 进一步的研究表明, 这些螺旋折叠体的内部空腔能够通过多重 $N\cdots X$ 卤键结合二齿或三齿小分子客体化合物, 结合常数为 $4.0\times 10^2\sim 3.0\times 10^4\text{ L mol}^{-1}$.

上述工作中的烷氧基替换为氟原子, 同样可能形成分子内三中心六元环 $C^5-H\cdots F$ 氢键, 并驱动分子形成螺旋结构. 本课题组^[42]还设计合成了两种不同序列的三唑寡聚体 **18a**、**18b** 和 **19a**、**19b** (图20), 用以验证这一设想. 这些化合物的末端都设计了体积较大的三苯甲基基团, 用以避免分子间的堆积, 增加其稳定性. 实验结构说明, 寡聚体能够形成螺旋结构, 类似结构的小分子单晶结构证实, 结构中存在连续的分子内三中心六元环 $C^5-H\cdots F$ 氢键. 理论计算模拟显示, 有 8 个三唑单元的寡聚体恰好转过一圈, 螺旋的内径约为 1.7 nm. 卤素负离子竞争实验表明, 三唑寡聚体 **18a**、**18b** 和 **19a**、**19b** 并不能与加入的四丁基氯化铵或四丁基碘化铵形成分子间 $C-H\cdots X$ 氢键, 这说明寡聚体的分子内氢键作用非常强. 分子内氢键

图18 烷氧基取代的芳基-三唑寡聚体 **16a~16e** 的结构

图19 三唑二聚物 **17**·CHCl₃ 的单晶结构

图 20 氟原子取代的芳基-三唑寡聚体 **18a**、**18b** 和 **19a**、**19b** 的结构

作用对寡聚体产生了很好的结构预组织作用, 从而使之形成了稳定的螺旋结构。

生物大分子, 如多肽等在水溶液中有丰富的二级和高级结构, 这是它们行使多样生物功能的基础。人工折叠体在水溶液中的分子构象和性质研究对设计具有模拟生物功能的人工大分子有重要意义。例如, 实现在水溶液中人工折叠体与负离子的识别, 就可能模拟生命活动中重要的离子运输通道性质等。在水溶液中, 人工折叠体通过疏水作用为驱动力使亲水基团朝向与溶剂接触的一面(外部), 而疏水基团倾向于形成非极性的空腔, 这个空腔可以容纳非极性分子, 从而产生主客体识别作用。而在水溶液中亲水的负离子易于水合, 其不易到达非极性空腔。一种可行的策略是在人工折叠体单元上设计合适的氢键给体进行结构预组织, 在疏水作用驱动下, 朝向空腔内部的氢键给体形成一个结合口袋(binding pocket), 与负离子产生氢键作用, 当这种氢键作用足以补偿负离子去水合的能量时得到稳定结构。

Flood 课题组^[43]设计了一类芳基-三唑寡聚体 **20**, 其在苯基上引入酰胺或者氨基取代基, 化合物 **20a** 有

手性侧链, 而 **20b** 的侧链可以增大其溶解度, 两端以反式偶氮苯封端(图 21)。苯基上的酰胺或氨基取代基的 NH 氢原子作为氢键给体与三唑的 N^3 氮原子形成分子内六元环 $N-H\cdots N$ 氢键。实验发现, 三唑寡聚体 **20** 形成螺旋结构, 由于侧链的亲水性质和分子内氢键的形成, 三唑的杂原子部分朝向螺旋结构的外侧, 而三唑的 C^5-H 都朝向螺旋结构的内部空腔。氯离子易于到达这个空腔, 并形成了 11 个 $C-H\cdots Cl$ 氢键, 其中 4 个最短的氢键键长来自于三唑的 $C^5-H\cdots Cl$ 氢键, 键长分别为 2.52、2.53、2.55 和 2.56 Å。以上结构得到 **20a**· Cl^- · Na^+ 的单晶结构证实。单晶结构还表明, 螺旋结构中螺旋的上下两层芳基之间有 π - π 堆积作用。该课题组进一步研究了折叠体在溶液相的结构。在室温、乙腈溶液中没有氯离子存在时, 化合物 **20a** 和 **20b** 都部分地预组织形成折叠体, 其内部有 1 个结合口袋。当加入 1 当量 $NaCl$ 时, 与 **20a** 生成 1:1 复合物(图 22(a)); 而加入四乙基氯化铵($TEACl$)或四丁基氯化铵($TBACl$)时, **20a** 和 **20b** 与 Cl^- 生成 1:1 和 2:1 的复合物, 即存在 **20**· Cl^- 和 **(20)₂**· Cl^- 的混合物(图 22(b))。这说明阴离子的配对阳离子对螺旋结构的形成有重要影响, Na^+ 可以与折叠体的乙氧基醚链络合, 而四乙基氨基或四丁基氨基则没有这种作用。随着水-乙腈混合溶剂中水的比例的增加, 2:1 复合物更易于生成, 采取这种双螺旋结构时, 其憎水的芳基部分暴露于溶剂的比例比较小, 这说明了疏水作用对于螺旋结构形成的影响。

Flood 课题组^[44]还设计了结构类似的芳基-三唑

图 21 酰胺、氨基取代的芳基-三唑化合物 **20a** 和 **20b** 的结构

图 22 (a) $20a \cdot Cl^- \cdot Na^+$ 的单晶结构; (b) 1:1 复合物 $20b \cdot Cl^-$ 的结构和 2:1 复合物 $(20b)_2 \cdot Cl^-$ 的双螺旋结构模型(网络版彩图)

折叠体 **21** 和 **22a**、**22b** (图 23(a)). **22a** 比 **21** 有更长的共轭芳香体系, **22b** 相对于 **22a** 则是在末端各引入了 1 个亮氨酸单元. 核磁实验表明, 末端的 2 个亮氨酸单元及中间苯环上取代的亮氨酸单元之间通过氢键作用形成 β -折叠(β -sheet)结构, 三唑的 CH 氢原子的化学位移也因与 Cl^- 的结合而出现在低场. 核磁滴定实验表明, 向化合物 **21**、**22a** 和 **22b** 的 CD_2Cl_2 溶液中加入 TBACl, 其 Cl^- 的饱和浓度逐渐下降, 这说明 **22b** 与 Cl^- 的结合最强. 利用紫外-可见光照射调节末端偶氮苯的构型, 反式偶氮苯在紫外线照射下主要转化为顺式偶氮苯; 用可见光照射, 顺式偶氮苯又可以转化为反式偶氮苯. 当偶氮苯单元主要为反式构型时, 折叠体与 Cl^- 有较强的结合, 而当偶氮苯单元主要为顺式构型时, 折叠体与 Cl^- 的结合变弱, 从而释放出 Cl^- . 其结合常数见表 1. 折叠体中 β -折叠的形成很好地稳定了螺旋结构, 紫外和可见光的诱导能有效改变分子形状, 并产生与 Cl^- 结合的稳定性差异 (图 23(b)). 这种差异主要是由 β -折叠结构的氢键被破坏而引起的.

Jiang 课题组^[45]利用类似的预组织策略设计合成了芳基-三唑折叠体 **23** (图 24). 核磁共振和 X 射线分析表明, 其形成了高度共平面的半月形构象. 在

图 23 (a) 芳基-三唑化合物 **21** 和 **22a**、**22b** 的结构; (b) 折叠体中偶氮苯顺反构型转化引起的稳定性差别示意图(网络版彩图)

表 1 折叠体与 Cl^- 在热力学稳态(*trans-trans*)和光稳态(UV-PSS)时的结合常数^{a)}

	<i>trans-trans</i> ($L \cdot mol^{-1}$)	UV-PSS ($L \cdot mol^{-1}$)
21	40300 ± 300	5000 ± 80
22a	126000 ± 3000	7400 ± 300
22b	970000 ± 30000	11600 ± 500

a) 测试在 50% MeCN/THF 溶液中进行, 除热力学稳态时 **22b** 测试浓度为 $4 \mu mol \cdot L^{-1}$ 以外, 其余样品测试浓度均为 $10 \mu mol \cdot L^{-1}$

CD_2Cl_2 中, **23** 与 Cl^- 、 Br^- 和 I^- 的结合常数分别是 757、367 和 $134 L \cdot mol^{-1}$. 折叠体 **23** 能较好地嵌入磷脂双分子膜, 其与缬氨霉素配合使用, 表现出优秀的氯离子跨膜输送通道性质.

图 24 芳基-三唑化合物 23 的结构

以上例子都说明了结构预组织对折叠体构象控制和功能的重要影响. Jiang 等^[46]也合成了引入氟原子和氯原子的芳基-三唑寡聚体 **24a** 和 **24b** (图 25). 晶体结构和 ^1H - ^1H NOESY 实验表明, 该寡聚体通过连续的三唑 CH 氢原子和卤原子之间的分子内 $\text{C}^5\text{-H}\cdots\text{X}$ ($\text{X}=\text{F}, \text{Cl}$) 氢键形成稳定螺旋构象. 与化合物 **18** 和 **19** 不同, **24** 的 $\text{C}^5\text{-H}\cdots\text{X}$ 氢键都朝向螺旋的内部. 利用密度泛函理论(DFT)计算螺旋的稳定性发现, 每一个 $\text{C}^5\text{-H}\cdots\text{F}$ 共面相互作用可以使其能量平均降低约 3 kcal mol⁻¹, 而形成 $\text{C}^5\text{-H}\cdots\text{Cl}$ 氢键的共面相互作用使能量降低约 1 kcal mol⁻¹. 这说明 $\text{C}^5\text{-H}\cdots\text{F}$ 氢键强于 $\text{C}^5\text{-H}\cdots\text{Cl}$ 氢键作用. 在 DMSO 等氢键竞争性溶剂中, 折叠结构中的氢键被破坏, 化合物 **24** 去折叠形成无规卷曲结构.

当作为结构预组织单元的氢键给体换作羟基官能团, 对折叠体构象的控制还可以用酸碱来调控. 寡聚体 **25** 的中间苯环上引入了 2 个羟基, 向体系中加入

图 25 (a) 氟原子或氯原子取代的芳基-三唑化合物 24 的结构; (b) **24a** 的单晶结构(网络版彩图)

入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)作为碱, 羟基的质子被攫取因而分子内氢键被改变, 其与三唑环的 CH 氢原子形成氢键($\text{C}^5\text{-H}\cdots\text{O}^-$), 螺旋结构被打开, 分子形成“W”型结构(图 26)^[47]. 向体系中加入苦味酸, 羟基又被质子化, 其又形成与三唑环的氮原子的氢键($\text{O-H}\cdots\text{N}$), 寡聚体重新形成螺旋结构. 在 $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$ (6:94)中, 分子形成“W”型结构时氧负离子与卤素负离子之间有很大的静电斥力, 且其空腔变大, 寡聚体与卤素负离子的结合能力大大降低. 其与 Cl^- 、 Br^- 和 I^- 的结合常数分别从 $(8.1\pm 0.4)\times 10^4$ 、 $(1.8\pm 0.1)\times 10^4$ 、 $(3.1\pm 0.1)\times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$ 下降到 308 ± 12 、 269 ± 19 和 $208\pm 7 \text{ L mol}^{-1}$.

6 三氮唑-杂化化合物的折叠

Jiang 等^[48]在芳基-三唑寡聚体骨架上进一步引入酰胺基团, 设计合成了一系列苯基-酰胺-三唑寡聚体 **26**. 由于芳基的烷氧基取代基的位置不同, 其不作为氢键受体, 三唑的 $\text{C}^5\text{-H}$ 以及酰胺的 NH 氢原子都与卤离子发生氢键作用实现主客体识别, 并诱导寡聚体骨架折叠成螺旋构象(图 27). 它们的结合模式和亲和力高度依赖于折叠体的长度、溶剂和卤离子的诱导能力. 较短的折叠体, 如 **26a**, 只形成一圈螺旋, 其与所有 X^- 均发生 1:1 结合; 而较长折叠体 **26b** 和 **26c** 可以形成两圈或三圈螺旋结构, 结合亲和性增强, 与 Cl^- 甚至 Br^- 形成 1:2 的结合. 定量 NOE 计算结果表明, 为了减小 X^- 之间的静电斥力, 长的折叠体的

图 26 酸碱调控的芳基-三唑化合物 25 的构象转化

图 27 (a) 苯基-酰胺-三唑寡聚体 **26** 的结构; (b) 氯离子诱导的寡聚体 **26a** 的折叠结构示意图

螺旋间距有所增加。

Li 等^[49]合成了不同序列的苯基-酰胺-三唑寡聚体 **27**, 其一端并入了荧光发色团苊基以便于检测(图 28). 通过一维和二维核磁共振谱(¹H, ¹H-¹H COSY, NOESY)以及紫外-可见光谱和荧光滴定等实验发现, 这类寡聚体对四面体形的阴离子有很好的识别作用. 对于 **27a**, 其与 0.5 当量的 SO₄²⁻形成 2:1 的结合, 当 SO₄²⁻达到 1 当量时, 结合模式为 1:1. **27b** 和 **27c** 与阴离子均形成 1:1 的复合物, **27b** 与阴离子的结合常数分别为 79±8 (F⁻), 39±6 (Cl⁻), 5.3±0.8 (Br⁻), 18±2 (AcO⁻), 1300±100 (SO₄²⁻)和 590±50 L mol⁻¹ (H₂PO₄⁻), 显然其对四面体的 SO₄²⁻具有高度选择性识别. **27c** 与 SO₄²⁻的结合常数($K=2200\pm100$ L mol⁻¹)略大于 **26b**, 说明末端苯基上引入 I 作为吸电子基团能够增强主体对阴离子的亲和作用.

本课题组提出用螺旋结构诱导无规结构产生新的螺旋结构(折叠诱导折叠)的构建策略. 利用分子内氢键的结构预组织作用能够很好地构建芳香酰胺寡聚体的螺旋结构, 我们将柔性的无官能团取代的芳

图 28 苯基-酰胺-三唑寡聚体 **27** 的结构

基-三唑寡聚体并入结构预组织的芳香酰胺寡聚体, 设计并合成了线性分子 **28~30** (图 29)^[50]. 对线性分子 **28** 无规的三唑寡聚体并入到芳香酰胺寡聚体的一端; 化合物 **30** 的结构中三唑寡聚体也并入到芳香酰胺寡聚体的一端, 另一端则引入手性的(1-萘基)乙基氨基基团; 而线性分子 **29** 则是在芳香酰胺的两端都并入了三唑寡聚体. 芳香酰胺三聚体和五聚体片段中设计了连续的 N-H...F 分子内氢键, 使芳香酰胺片段形成折叠或螺旋结构. 通过 ¹H 和 ¹⁹F 核磁谱、紫外-可见光谱、圆二色谱和理论计算等实验表征, 在 CDCl₃/C₆D₆、C₆D₆ 或甲苯-*d*₈ 等低极性有机溶剂中, 芳香酰胺折叠体片段紧密堆积, 诱导三唑寡聚体通过分子内堆积作用形成折叠结构, 整个分子成为杂交的螺旋体. 这种堆积减小了骨架结构与溶剂的接触面, 而且螺旋形成后, 芳酰胺片段的电负性较大的氟原子都朝向螺旋的内部, 而三唑片段的电负性较大的氮

图 29 芳香酰胺/芳基-三唑杂交寡聚体 **28~30** 的结构

原子都朝向螺旋的外部, 分子的静电斥力比较小, 这些都有助于折叠诱导折叠的发生. 相较于三聚体, 酰胺五聚体具有更强的诱导螺旋形成的能力. 圆二色谱实验表明, 端基的手性决定了分子的螺旋手性, 理论计算模拟显示, (S)-**30** 倾向于形成右手螺旋(P).

7 供体-受体型化合物的折叠

利用芳香供体-受体(D-A)相互作用来构建折叠体是又一种非常成功的策略, 近期的几篇综述对已有成果进行了较全面的介绍^[20,51], 这里再举几例予以说明.

本课题组^[52]曾报道了一类基于鸟氨酸的寡聚体**31a~31g**, 其寡聚体两端的侧链上分别引入 1~3 个缺电子的 1,2,4,5-苯二甲酸二酰亚胺(pyromellitic diimide, PDI)单元和富电子的 1,5-二烷氧基萘(dialkoxynaphthalene, DAN)单元(图 30). ¹H NMR、紫外-可见和荧光猝灭研究表明, 在非极性的氯仿溶液或者极性 DMF 溶液中, 寡聚体就像拉链一样, 因分子内 DAN 和 PDI 单元的供体-受体相互作用而互相穿插产生折叠构象. 供体、受体单元增加使得供体-受体相互作用增强, 折叠堆积更加紧密. 虽然折叠是一个动力学过程, 在 150℃ DMF 溶液中寡聚体的折叠构象仍能够稳定存在.

Ramakrishnan 等^[53]报道了一例供体-受体相互作用驱动的聚合物折叠的工作. 该课题组在前期工作

图 30 PDI-DAN 寡聚体 **31** 的结构及折叠示意图(网络版彩图)

基础上, 设计了以柔性的六乙氧基醚链(OE-6)交替连接缺电子的 PDI 单元和富电子的 DAN 单元, 合成得到聚合物**P32**(图 31). 长度适当的乙氧基醚链可以与合适尺寸金属离子产生静电吸引, 配合 DAN-PDI 的供体-受体相互作用帮助聚合物形成折叠结构. 然而合成的聚合物中往往 DAN 单元数量要远远少于其共聚单体 PDI, 使得折叠结构只能在聚合物的部分链段实现(图 32). 实验发现, 聚合物的一端存在仅有 PDI 单元的片段. 为解决这一问题, 该课题组向体系中加入经修饰的 DAN 单体, 即在其一个取代基的末端引进氨基并质子化形成铵盐(**33·H⁺**). 加入 **33·H⁺** 后, 聚合物的折叠分两步进行. 一方面, 在 K^+ 或铵盐的作用下, PDI-DAN 交替聚合的片段发生折叠. 另一方面, 通过 **33·H⁺** 的铵盐一端与乙氧基醚链的识别, DAN 一端与聚合物的 PDI 单元发生供体-受体相互作用形成折叠结构. 于是聚合物经两步形成了更大的扩展的折叠结构.

以上例子说明, 小分子可以诱导聚合物发生折叠. Ramakrishnan 等^[54]又巧妙地设计了一个含叔胺单元的富电子 DAN 聚合物**P34**, 氨基作为氢键受体.

图 31 PDI-DAN 聚合物 **P32** 和 DAN-NH₃⁺ (**33·H⁺**) 的结构

图 32 PDI-DAN 聚合物 **P32** 的折叠过程示意图(网络版彩图)

与之相匹配, 缺电子的PDI单元的一端引入羧基基团(35a~35c), 其可以与聚合物P34的相邻的2个DAN单元之间的叔胺氮原子产生氢键作用, 从而使PDI单元插入到2个DAN单元之间, 由于DAN单元与PDI单元之间有电荷转移相互作用, 聚合物P34形成了规则的折叠体(图33). 35a~35c的羧基端链长对折叠有一定影响, 从结合常数看, 最短链长的35a最有效, 其结合常数大约为 1200 L mol^{-1} . 分子间氢键和供体-受体的双重作用稳定了聚合物的折叠.

Iverson等^[55,56]则设计合成了交替并入富电子的DAN单元和缺电子的1,4,5,8-萘四甲酸酐二亚胺(naphthalenetetracarboxylic diimide, NDI)单元的寡聚体36(图34), DAN单元和NDI单元之间以脂肪链和天冬氨酸或亮氨酸为连接片段, 成为两亲性分子. 由于DAN单元和NDI单元的供体-受体相互作用, 寡聚体能够发生折叠. 当折叠体被加热到 80°C 时, 其发生不可逆的聚集得到水凝胶. 紫外-可见光谱、圆二色谱、原子力显微镜和透射电镜技术检测证实, 折叠体溶液被加热后形成了一维的螺旋状纤丝, 其进一步二聚使得疏水的亮氨酸侧链位于螺旋结构的内部, 而亲水性的天冬氨酸侧链位于外侧(图35). 这一结果说明, 在加热条件下寡聚体的DAN-NDI单元的供体-受体相互作用转变为NDI-NDI之间的面心芳香堆积.

图33 DAN聚合物P34和PDI-COOH 35的结构及其组装形成的折叠结构(网络版彩图)

图34 DAN-NDI寡聚体36的结构

图35 DAN-NDI寡聚体36折叠结构(a)和纤维结构(b)示意图(网络版彩图)

这是一种特别的自组装行为. 阿尔茨海默综合征等神经退行性疾病就是缘于蛋白质的淀粉样病变或纤维化. 对寡聚体36的研究为认识阿尔茨海默综合征等神经性疾病的成因提供了一个良好的模型.

索烃、轮烷等机械互锁分子(mechanically interlocked molecules, MIMs)的设计是超分子设计中常用的策略, 冠醚、穴醚、环糊精、杯芳烃、柱芳烃等环状结构是常见的主体分子, 其与相应的客体分子包结组装形成超分子结构. 在Stoddart等^[57]近期报道的工作中使用了这一策略来组装构建折叠体结构. 该课题组发展了有效的方法, 可以一锅法合成足量的可纯化的1,5-二烷氧基萘(1,5-dioxynaphthalene, DNP)单元并入到柔性的聚乙醚链形成哑铃型DNP寡聚体37, 最长达十五聚体(图36). 以富电子的DNP寡聚体37作为供体(客体), 缺电子的环双(百草枯对苯撑)CBPQT⁴⁺(cyclobis(paraquat-*p*-phenylene))单元为受体(主体), 线性的DNP寡聚体37因供体-受体相互作用穿入CBPQT⁴⁺的空腔后, 以动力学控制的点击反应

引入 DS 封端组装形成 $\text{DNP} \subset \text{CBPQT}^{4+}$ 聚轮烷结构. ESI MS 分析说明, 多数情况下, 结构中一半的 DNP 单元被 CBPQT^{4+} 包结的聚轮烷产率最高, 也即通过连续的富电子二烷氧基萘与缺电子的 4,4'-联吡啶 (BIPY^{2+}) 单元之间的 D-A-D-A 电荷转移作用组装形成折叠构象(图 37). ^1H NMR 研究也证实, 溶液相中 (CD_3CN) 折叠结构动态形成. 这一模型很好地解释了聚轮烷结构中只有一半 DNP 单元被 CBPQT^{4+} 结合的实验事实, 能够形成连续的 D-A-D-A 堆积作用的 $\text{DNP} \subset \text{CBPQT}^{4+}$ 聚轮烷结构最为稳定.

葫芦[n]脲(**38**, $n=5\sim 8, 10$)是一类桶状的主体分子, 其空穴尺寸可调, 利用不同尺寸的主体分子能选择性地与相应的多种客体分子结合. Schalley 等^[58]用葫芦[n]脲的这一性质设计了一类具有动态自分类特性的超分子化合物. 其客体分子 **41** 是有 6 个结合位点的线性分子, 其中 4 个结合位点是缺电子的紫精单元 (BIPY^{2+}), 2 个是富电子的 2,6-二取代萘, 紫精和 2,6-二取代萘单元分别由柔性链连接(图 38). 由于 CB7 (**38c**) 选择性地结合 BIPY^{2+} , 而 CB8 (**38d**) 结合紫精和 2,6-二取代萘的供受体对, 主客体识别具有正交性. 如图 39 所示, 当线性分子 **41** 与 CB7 (4 当量) 作用时, 4 个 BIPY^{2+} 单元与 CB7 选择性结合. 当体系中加入 2 当量的 CB8, 线性分子 **41** 端基的 BIPY^{2+} 和 2,6-二取代萘单元由于供体-受体相互作用发生折叠, 与 CB8 发生包结, 形成了自分类的准轮烷折叠体(**41**@ $\text{CB7}_2 \cdot \text{CB8}_2$). 当加入过量 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 将 BIPY^{2+} 还原为紫精自

图 38 主体分子葫芦脲 **38**、己二胺盐酸盐 **39**、金刚烷胺盐酸盐 **40** 和线性客体分子 **41** 的结构

图 39 葫芦脲 **38** 和线性分子 **41** 所构建的准轮烷受小的客体分子(**39**, **41**)及氧化还原等条件影响发生动态构象转化的示意图(网络版彩图)

图 36 DPN 寡聚体 **37**、封端试剂 DS 和 CBPQT^{4+} 的结构

图 37 $\text{DNP} \subset \text{CBPQT}^{4+}$ 准轮烷的单晶结构(网络版彩图)

由基正离子($\text{BIPY}^{•+}$), 因为 CB8 与紫精自由基正离子二聚体($\text{BIPY}^{•+}$)₂ 有很强的结合, 折叠体的构象发生转变折叠形成 2 对($\text{BIPY}^{•+}$)₂, 并与 2 当量 CB8 结合. 由于释放出来的 CB7 能与 $\text{BIPY}^{•+}$ 单体包结, 为使得折叠结构完全转变与 CB8 结合, 体系中加入己二胺盐酸盐(**39**)来捕获空的 CB7 主体分子. 向这一体系中鼓入空气使 $\text{BIPY}^{•+}$ 被氧化为 BIPY^{2+} , 折叠结构又能回到 **41**@ $\text{CB7}_2 \cdot \text{CB8}_2$. 不过这一过程中需要加入 2 当量与己二胺盐酸盐结合更强的 CB6. 当体系中加入与 CB7 结合更强的金刚烷胺盐酸盐(**40**), 还能实现葫芦脲的置换, 将 **41**@ $\text{CB7}_2 \cdot \text{CB8}_2$ 复合物的中间两个

与紫精结合的CB7置换为CB8得到 $41@CB8_4$ 复合物。因此,通过客体分子的尺寸调节和氧化还原过程的控制,可以实现折叠体构象的转化。这项研究通过设计合成一定序列的线性客体分子构建了一个复杂体系,利用其和不同客体分子与主体分子识别的选择性控制,实现线性分子的构象控制,其能够模拟自然界的信号传导过程,对深入认识自然界中外界刺激响应对结构转化的影响有重要意义。

2015年本课题组^[59]报道了另一类基于动态共价键的刺激响应性聚合物**P42**和**P43**。折叠体的构象能够受到多种因素调控,如温度、溶剂、pH、供体-受体相互作用、主客体识别、金属配位、光照以及氧化还原作用等。我们设计合成了并入多种作用模式的聚合物折叠体**P42**和**P43**(图40(a)),在氧化还原作用的调控下发生供体-受体相互作用和自由基正离子二聚作用,实现了四重构象调控。**P42**和**P43**的合成高效便利,其以酞腈键连接同时并入四硫富瓦烯(TTF)和紫精单元。核磁和紫外-可见光谱研究表明,由于富电子的TTF单元和缺电子的BIPY²⁺单元之间形成电荷转移络合物使聚合物产生折叠(Folding A)。TTF和BIPY²⁺单元能够分别被氧化或还原为相应的自由基正离子。当加入等量的Fe(ClO₄)₃把聚合物**P42**和**P43**的所有TTF单元氧化为TTF^{•+},其不能与BIPY²⁺形成电荷转移络合物,折叠结构不能形成而发生去折叠,在紫外-可见光谱上观测到了电荷转移络合物特征吸收峰的消失。而加入等量的抗坏血酸后,TTF^{•+}还原为中性的TTF,电荷转移络合物再次形成,聚合物又回到折叠构象,即实现了氧化还原条件下的聚合物构象的折叠去折叠可逆调控。无论聚合物采取折叠构象还是去折叠构象,当聚合物链上的紫精被Zn粉全部还原为BIPY^{•+},聚合物通过BIPY^{•+}单元分子内二聚作用形成新的折叠结构(Folding B)。而通入空气将BIPY^{•+}氧化为BIPY²⁺,BIPY²⁺又与TTF形成电荷转移络合物,其构象又转化为Folding A。当Folding A的体系中加入缺电子的主体分子CBPQT⁴⁺,用Zn粉将聚合物链及CBPQT⁴⁺的BIPY²⁺单元都还原为BIPY^{•+},由于CBPQT^{2(•+)}与BIPY^{•+}有更强的结合作用,Folding A并不是转化为Folding B,而是与CBPQT^{2(•+)}发生包结形成准轮烷结构。由此,并入TTF和BIPY²⁺单元的聚合物能够通过可逆的氧化还原过程控制实现4种构象的互相转化(图40(b))。

图40 (a) 并入TTF和紫精单元的折叠体**P42**和**P43**的结构;(b) 聚合物**P42**和**P43**在氧化还原调控下的构象转化示意图(网络版彩图)

8 自由基二聚驱动的折叠

最近的研究表明,共轭自由基正离子二聚已经日益成为设计超分子自组装过程的重要策略之一^[60]。在**P42**和**P43**的研究基础上,本课题组^[61]又设计合成了紫精聚合物**P44**(图41)。当聚合物链上的紫精被Zn粉全部还原为BIPY^{•+},乙氧基醚链较长($n=1\sim3$)的聚合物链上相邻的BIPY^{•+}倾向于发生自由基正离子二聚,使之形成折叠结构。而当乙氧基醚链较短时($n=0$),相邻的BIPY^{•+}单元难以发生二聚,因此聚合物发生了分子间的共轭自由基正离子二聚而形成双

图 41 BIPY⁺线性聚合物 P44 的结构

链结构. 聚合物的构象还受到 Li^+ 、 Na^+ 和 NH_4^+ 等阳离子影响. 适当长度的乙氧基醚链($n=0, 1$)能与这些阳离子结合, 与 Li^+ 、 Na^+ 和 NH_4^+ 的结合促进了 P44a 和 P44b 的折叠, 聚合物 P44a 的自由基正离子二聚更是从分子间作用转化为分子内作用.

Stoddart 课题组^[62]报道了以 1,4-亚苯基双(亚甲基)链接的紫精线性寡聚体, 当 BIPY²⁺ 被还原为 BIPY^{•+} 时的分子构象(图 42(a)). UV-Vis/NIR 光谱研究表明, 在溶液较短的寡聚体, 如 45b 倾向于发生分子间自由基二聚作用, 而较长寡聚体 45e 的 $(\text{BIPY}^{\bullet+})_2$ 的吸收峰强度与样品浓度线性相关, 说明发生了分子内自由基二聚. 中等长度的寡聚体, 如 45d 既发生分子内自由基二聚, 也发生分子间自由基二聚. 电化学性质以及单晶结构分析给出了 BIPY^{•+} 寡聚体和固相条件下的折叠结构. 45e 的循环伏安实验结果也支持 UV-Vis/NIR 光谱研究的结论. 单晶结构能够给出

图 42 (a) BIPY^{•+}线性寡聚体 45a~45e 的结构; (b) 45b 的单晶结构(网络版彩图)

更直观的结果(图 42(b)), 由于连接单元对亚苯基基团的刚性, 相邻的 BIPY^{•+} 单元不能发生二聚, 而是两个 45b 分子互相穿插形成了分子间的自由基三聚. 45c 和 45d 的理论计算结果显示(图 43), 当链长延长, 其折叠形成了类发夹型构象. 端基的 BIPY^{•+} 单元倾向于分别形成 $(\text{BIPY}^{\bullet+})_2$ 和 $(\text{BIPY}^{\bullet+})_3$.

9 共轭堆积型化合物的折叠

前面的讨论中已谈及茈、茈等大的共轭体系的堆积作用对分子构象的影响, 这意味着当这些大的共轭体系被嵌入到长链中, 共轭单元之间的堆积作用将影响分子的构象形式. 然而由于共轭堆积的方向性和共轭堆积作用力的强度都远没有氢键作用易于调控, 相关的例子还不是很多.

Li 等^[63]设计了一类将茈四羧酸二酰亚胺(perylenetetracarboxylic diimide, PDI)刚性结构并入乙氧基柔性链的线性寡聚体分子 46 (图 44(a), 分别有 1~10 个 PDI 单元). 这些寡聚体很容易由单体通过二对二甲氧基三苯甲基(dimethoxytrityl, DMTr)保护/亚磷酸胺活化合成法精确合成得到. 除运用常规核磁氢、碳、磷谱表征所合成化合物的结构与纯度以外, 该课题组还使用了傅里叶变换离子回旋共振质谱(Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectroscopy, FTICR-MS)技术给出了化合物的精确分子量, 进一步证实所合成寡聚体的结构. 由于并入的 PDI 单元精确可知, 可以通过相应的摩尔吸光率得出其中规律. 线性寡聚体 46 通过相邻的 PDI 单元之间的 π - π 堆积作用发生折叠. 核磁分析其芳质子的化学位移变化及不同 PDI 单元芳质子之间的 NOE 效应进一步表明, 在溶液相寡聚体折叠结构中 PDI 单元面面堆积成几乎共轴的一线, 每个 PDI 单元转过一定角度, 形成了纳米螺旋管结构. 对二聚体模型分子的理论计算表明, 2 个 PDI 单元面面堆积, 面面之间距离约 3.5 Å, 2 个 PDI 单元沿轴转过约 30°. 当再增加 1 个 PDI 单元

图 43 45c 和 45d 的理论模拟的最稳定构象结构(网络版彩图)

图 44 (a) 并入 PDI 单元的线性寡聚体 **46** 的结构; (b) 理论计算的 PDI 三聚体模型分子的 2 种稳定结构

后, 3 个 PDI 单元即可以形成 1,3-重叠式构象, 也可以形成螺旋式构象(图 44(b)), 其能量差别小于 $0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$. 这也说明长的寡聚体在溶液相是动态组装的, 长链中的堆积模式既有 1,3-重叠式, 又有螺旋式构象.

Häner 等^[64]则在线性寡聚体上并入了共轭体系 1,8-萘二酸, 同样通过 DMTr 保护/亚磷酸胺活化合成法实现合成寡聚体 **47a** (α) 和 **47b** (γ) (图 45(a)). 其中 **47a** 为非手性化合物, 而 **47b** 的端基引入 2'-脱氧胞嘧啶单元, 为手性化合物. 紫外-可见光谱显示, 寡聚体 **47a** 在 pH 7.0 的磷酸缓冲溶液中的芳香堆积受盐效应和温度的影响, 体系中加入 $1 \text{ mol L}^{-1} \text{ NaCl}$ 有助于芳香堆积的产生, 而温度升高不利于芳香堆积的形成. 圆二色谱中观测到 **47a** 和 **47b** 的混合物有明显的手性放大效应. 图 45(b) 给出了盐效应及手性放大产生过程的示意图. NaCl 的加入使芳香堆积有序产生, 并逐渐形成超分子聚合物. 当没有手性分子时, 超分子聚合物的形成同时存在 *P*-手性和 *M*-手性, 即所形成的超分子聚合物是外消旋的. 当存在少量手性寡聚体 **47b** (γ) 时, 由于“军士士兵效应”, 端基手性单元诱导寡聚体芳香堆积的取向经动态平衡最终得到单一取向的超分子聚合物, 从而出现手性放大的现象. 凝胶迁移实验和透射电镜等实验结果进一步支持体系中形成了超分子聚合物的推测. 在超分子聚合物的组装过程中, 非手性的 **47a** 表现出协同性, 而手性的 **47b** 没有协同性, 单一 **47b** 不能组装形成成长的超分子聚合物. 因此, 少量的 **47b** 诱导了手性超分子聚合物的形成. 当 **47a**:**47b**=80:20 时观测到最高各向异性系数.

Häner 等^[65]还设计合成了并入共轭体系 1,6-萘二乙炔的两亲性三聚体 **48** (图 46(a)). 紫外-可见光谱显

示, 三聚体 **48** 在水溶液中倾向于发生分子内芳香堆积形成折叠结构, 并以此为核逐渐通过分子间芳香堆积作用阶梯式地形成超分子聚合物. 体系中要加入 10% 乙醇以保证聚合物折叠/去折叠的动态过程.

图 45 (a) 并入 1,8-萘二酸单元的线性寡聚体 **47a** 和 **47b** 的结构; (b) 超分子聚合物的形成过程示意图(网络版彩图)

图 46 (a) 1,6-萘二乙炔三聚体 **48** 的结构; (b) 2D 超分子聚合物的结构示意图(网络版彩图)

升温会破坏芳香堆积的形成, 而降低温度芳香堆积重新形成. 动态光散射实验表明其表观流体力学半径达到 150~200 nm. 疏水的 1,6-萘二乙炔单元组装在 2D 超分子聚合物薄片的内部, 而亲水的磷酸二酯朝向外部. 原子力显微镜实验观测到 2D 超分子聚合物(纳米薄片)的形成, 其厚度均匀, 约为 2.0 ± 0.1 nm, 恰好是一个 1,6-萘二乙炔单元的长度, 这说明是单层的组装(图 46(b)). 这一组装形式与寡聚体 47 的组装有较大差异, 说明取代位置和连接单元的不同对超分子聚合物的组装可能有较大影响.

10 总结与展望

分子的构象对其性质功能有重要影响. 本文重

点介绍了运用超分子化学的概念、方法、策略来设计非酰胺类的共轭分子, 使其在 π - π 堆积、氢键、金属-金属键、阳离子或阴离子诱导、供受体作用、自由基正离子二聚、疏溶剂作用等非共价作用力的调控下形成有序的二级结构或超分子聚合物. 这些工作展现了丰富的模型, 为深入认识和掌握自然界中类似现象的规律性提供了基本依据.

已有的研究在结构设计、合成技术、研究手段等方面都取得了丰硕的成果, 然而在其物理化学性质和功能的开发利用方面还亟待深入. 另外, 当前所建立的模型的复杂性也远远达不到自然界的精确设计, 对复杂体系的理解和模拟能力还不足. 因此, 新的模型体系或已有模型的杂交体系还需要不断开发建立和研究.

参考文献

- Gellman SH. *Acc Chem Res*, 1998, 31: 173-180
- Seebach D, Beck AK, Bierbaum DJ. *Chem Biodivers*, 2004, 1: 1111-1239
- Li X, Yang D. *Chem Commun*, 2006: 3367-3379
- Li X, Wu YD, Yang D. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1428-1438
- Nowick JS. *Acc Chem Res*, 1999, 32: 287-296
- Laursen JS, Engel-Andreasen J, Olsen CA. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 2696-2704
- Gan Q, Wang Y, Jiang H. *Curr Org Chem*, 2011, 15: 1293-1301
- Li ZT, Hou JL, Li C. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1343-1353
- Zhang DW, Zhao X, Li ZT. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1961-1970
- Zhang DW, Wang WK, Li ZT. *Chem Rec*, 2015, 15: 233-251
- Horne WS, Gellman SH. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1399-1408
- Guichard G, Huc I. *Chem Commun*, 2011, 47: 5933-5941
- Nair RV, Vijayadas KN, Roy A, Sanjayan GJ. *Eur J Org Chem*, 2014: 7763-7780
- Ni BB, Yan Q, Ma Y, Zhao D. *Coord Chem Rev*, 2010, 254: 954-971
- Juwarker H, Jeong KS. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 3664-3674
- Juriček M, Kouwer PHJ, Rowan AE. *Chem Commun*, 2011, 47: 8740-8749
- Martinek TA, Fülöp F. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 687-702
- Prabhakaran P, Priya G, Sanjayan GJ. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 4006-4008
- Jentzsch AV, Hennig A, Mareda J, Matile S. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 2791-2800
- Das A, Ghosh S. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 2038-2054
- Nelson JC, Saven JG, Moore JS, Wolynes PG. *Science*, 1997, 277: 1793-1796
- Zhu N, Yan Q, Luo Z, Zhai Y, Zhao D. *Chem Asian J*, 2012, 7: 2386-2393
- Dehm V, Büchner M, Seibt J, Engel V, Würthner F. *Chem Sci*, 2011, 2: 2094-2100
- Fimmel B, Son M, Sung YM, Grüne M, Engels B, Kim D, Würthner F. *Chem Eur J*, 2015, 21: 615-630
- Miguel D, Morcillo SP, Martín-Lasanta A, Fuentes N, Martínez-Fernández L, Corral I, Ruedas-Rama MJ, Cárdenas D J, de Cienfuegos LÁ, Orte A, Cuerva JM. *Org Lett*, 2015, 17: 2844-2847
- Yu Z, Hecht S. *Chem Eur J*, 2012, 18: 10519-10524
- Yu Z, Weidner S, Risse T, Hecht S. *Chem Sci*, 2013, 4: 4156-4167

- 28 Yu Z, Hecht S. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 13740–13744
- 29 Domingos SR, Roeters SJ, Amirjalayer S, Yu Z, Hecht S, Woutersen S. *Phys Chem Chem Phys*, 2013, 15: 17263–17267
- 30 Ghosh K, Moore JS. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 19650–19652
- 31 Abe H, Makida H, Inouye M. *Tetrahedron*, 2012, 68: 4353–4361
- 32 Suk J, Naidu VR, Liu X, Lah MS, Jeong KS. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 13938–13941
- 33 Suk J, Kim DA, Jeong KS. *Org Lett*, 2012, 14: 5018–5021
- 34 Kim DA, Kang P, Choi MG, Jeong KS. *Chem Commun*, 2013, 49: 9743–9745
- 35 Sakamoto N, Ikeda C, Yamamura M, Nabeshima T. *Chem Commun*, 2012, 48: 4818–4820
- 36 Leung SYL, Tam AYY, Tao CH, Chow HS, Yam VWW. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 1047–1056
- 37 Leung SYL, Lam WH, Yam VWW. *Proc Natl Acad Sci*, 2013, 110: 7986–7991
- 38 Leung SYL, Yam VWW. *Chem Sci*, 2013, 4: 4228–4234
- 39 Kann N, Johansson JR, Beke-Somfai T. *Org Biomol Chem*, 2015, 13: 2776–2785
- 40 Pfukwa R, Kouwer PHJ, Rowan AE, Klumperman B. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 11040–11044
- 41 You LY, Chen SG, Zhao X, Liu Y, Lan WX, Zhang Y, Lu HJ, Cao CY, Li ZT. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 1657–1661
- 42 Liu YH, Zhang L, Xu XN, Li ZM, Zhang DW, Zhao X, Li ZT. *Org Chem Front*, 2014, 1: 494–500
- 43 Hua Y, Liu Y, Chen CH, Flood AH. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 14401–14412
- 44 Lee S, Hua Y, Flood AH. *J Org Chem*, 2014, 79: 8383–8396
- 45 Shang J, Si W, Zhao W, Che Y, Hou JL, Jiang H. *Org Lett*, 2014, 16: 4008–4011
- 46 Shang J, Gallagher NM, Bie F, Li Q, Che Y, Wang Y, Jiang H. *J Org Chem*, 2014, 79: 5134–5144
- 47 Zhao W, Wang Y, Shang J, Che Y, Jiang H. *Chem Eur J*, 2015, 21: 7731–7735
- 48 Wang Y, Xiang J, Jiang H. *Chem Eur J*, 2011, 17: 613–619
- 49 Cao L, Jiang R, Zhu Y, Wang X, Li Y, Li Y. *Eur J Org Chem*, 2014: 2687–2693
- 50 Wu CF, Li ZM, Xu XN, Zhao ZX, Zhao X, Wang RX, Li ZT. *Chem Eur J*, 2014, 20: 1418–1426
- 51 Bruns CJ, Stoddart JF. *Adv Polym Sci*, 2013, 261: 271–294
- 52 Zhao X, Jia MX, Jiang XK, Wu LZ, Li ZT, Chen GJ. *J Org Chem*, 2004, 69: 270–279
- 53 Ramkumar SG, Ramakrishnan S. *Macromolecules*, 2010, 43: 2307–2312
- 54 De S, Koley D, Ramakrishnan S. *Macromolecules*, 2010, 43: 3183–3192
- 55 Bradford VJ, Iverson BL. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 1517–1524
- 56 Peebles C, Piland R, Iverson BL. *Chem Eur J*, 2013, 19: 11598–11602
- 57 Zhu Z, Bruns CJ, Li H, Lei J, Ke C, Liu Z, Shafaie S, Colquhoun HM, Stoddart JF. *Chem Sci*, 2013, 4: 1470–1483
- 58 Cera L, Schalley CA. *Chem Sci*, 2014, 5: 2560–2567
- 59 Chen L, Wang H, Zhang DW, Zhou Y, Li ZT. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 4028–4031
- 60 Zhang DW, Tian J, Chen L, Zhang L, Li ZT. *Chem Asian J*, 2015, 10: 56–68
- 61 Zhang YC, Zhang DW, Wang H, Zhou Y, Li ZT. *Polym Chem*, 2015, 6: 4404–4408
- 62 Wang Y, Frasconi M, Liu WG, Liu Z, Sarjeant AA, Nassar MS, Botros YY, Goddard III WA, Stoddart JF. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 876–885
- 63 Shaller AD, Wang W, Li A, Moyna G, Han JJ, Helms GL, Li ADQ. *Chem Eur J*, 2011, 17: 8350–8362
- 64 Nussbaumer AL, Studer D, Malinovsky VL, Häner R. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 5490–5494
- 65 Vybornyi M, Rudnev AV, Langenegger SM, Wandlowski T, Calzaferri G, Häner R. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 11488–11493

Folding of the non-amide aromatic conjugated compounds

Dan-Wei Zhang^{*}, Hui Wang, Zhan-Ting Li^{*}

Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433, China

^{}Corresponding authors (email: zhangdw@fudan.edu.cn; ztli@fudan.edu.cn)*

Abstract: In this paper, the folding behavior of several kinds of non-amide conjugated oligomers and polymers is summarized. Supramolecular chemistry strategy has been involved in the design of artificial foldamers. Secondary structures of helix, sheet, hairpin, double helix have been achieved by well designed artificial synthetic compounds, such as oligo(phenyleneethynylene)s, oligoazobenzenes, alkynylplatinum(II) complexes, donor-acceptor pairs, conjugated radical cation.

Keywords: folding, amide-free backbone, conjugated aromatic compound, aromatic stacking

doi: 10.1360/N032015-00225