芳酰胺折叠体分子内 N—H···OMe 氢键强度评估

施朱明^a 宋宇^b 陆方^c 周天佑^a 赵新^{*,a}

张文科^{*,b} 黎占亭^{*,a}

(^a 中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

(^b 吉林大学化学学院 超分子结构与材料国家重点实验室 长春 130012)

(^c 浙江瑞普环境技术有限公司 湖州 313000)

摘要 为了评估分子内 N—H···OMe 氢键诱导的芳酰胺折叠体分子内氢键的稳定性,我们从相应间-苯二胺和间-苯二甲酸前体出发构筑了 3 个三、五和七聚体芳酰胺折叠体,并合成了 3 个并入这些折叠体片段的基于十六烷二胺的酰胺聚合物。¹H NMR, 定量芳酰胺氢-氘交换和晶体结构研究揭示,折叠体中间区域的氢键最弱,而处于骨架两端的氢键最为稳定。氢-氘交换实验测定出了不同酰胺氢发生这一过程的半衰期,最大差别约为 8 倍。对并入折叠体片段的聚合物的单分子力谱(SMFS)研究揭示,折叠体片段内不同区域分子内氢键的稳定性与单个折叠体分子内相应位置氢键的稳定性一致。通过 SMFS 实验,我们还测定出了不同氢键的绝对力值。结果显示,并入到聚合物中的短的三聚体折叠体具有最强的分子内氢键,而五聚体和七聚体折叠体的部分分子内氢键较弱,其力值出现在较低位置。

关键词 氢键; 芳香酰胺; 折叠结构; 大分子; 单分子力谱

Evaluation on the Stability of the Intramolecular N—H···OMe Hydrogen Bonds of Aromatic Amide Foldamers

Shi, Zhuming^a Song, Yu^b Lu, Fang^c Zhou, Tianyou^a Zhao, Xin^{*,a}
Zhang, Wenke^{*,b} Li, Zhanting^{*,a}

(^a Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

(^b State Key Laboratory of Supramolecular Structure and Materials, College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012)

(^c Research In Purification Equipment, Ltd., Huzhou 313000)

Abstract To evaluate the relative stability of different intramolecular N—H···OMe hydrogen bonds of aromatic amide-based foldamers, 3-, 5-, and 7-mer aromatic amide foldamers **F-3**, **F-5** and **F-7**, which possess one, two, and three different amide units, have been constructed from benzene-1,3-diamine and isophthalic acid derivatives. ¹H NMR experiments in CDCl₂CDCl₂ and DMSO-*d*₆ showed that the hydrogen bonds formed in the central area of the foldamer backbones are least stable, whereas the hydrogen bonds formed at the two ends are most stable. ¹H NMR hydrogen-deuterium exchange experiments for **F-3**, **F-5** and **F-7** in CDCl₂CDCl₂-CD₃OD (19 : 1, *V/V*) and DMSO-*d*₆-CD₃OD (19 : 1, *V/V*) were performed. In the former less polar solvent mixture, the half-life values of the process, corresponding to amides from the central area to the end areas, were determined to be 140 h for **F-3**, 71.8 and 405 h for **F-5**, and 36.3, 216 and 314 h for **F-7**, respectively. In the latter more polar solvent mixture, the related values were evaluated to be 97.1 h for **F-3**, 69.0 and 300 h for **F-5**, and 13.5, 38.3 and 57.5 h for **F-7**, respectively. These quantitative results are consistent with the above ¹H NMR observation. To further assess the strength of the intramolecular hydrogen bonds, the three folded aromatic amide segments have also been incorporated into the main chains of dodecane-1,12-diamine-derived amide polymers to afford macromolecules **P-3**, **P-5** and **P-7**. The degree of polymerization of the macromolecules was determined by GPC to be 22, 14 and 13, respectively. Force-extension curves obtained from single molecular force spectroscopy (SMFS) revealed that, in tetrachloroethane, all the three macromolecules exhibited saw-tooth force peaks, which had been attributed to the step-by-step breaking of the intramolecular hydrogen bonds of the foldamer segments. **P-3** exhibited 4 peaks at *ca.* 83, 121, 181 and 236 pN, **P-5** displayed 7 peaks at *ca.* 20, 44, 73, 101, 130, 171 and 278 pN, and **P-7** generated 8 peaks at *ca.* 31, 43, 50, 60, 90, 152, 173 and 221 pN. The increasing number of the force peaks observed from **P-3** to **P-5** and **P-7** was ascribed to the increasing number of the intramolecular hydrogen bonds. It was proposed that the peaks at lower forces corresponded to the less stable hydrogen bonds, whereas those observed at higher forces were produced by the breaking of the more stable ones. The fact that the first peaks of **P-3** was higher than that of **P-5** and **P-7** indicated that the intramolecular hydrogen bonds of **P-3** were pronouncedly more stable than some of the intramolecular hydrogen bonds of **P-5** and **P-7**, which is consistent with the above ¹H NMR and hydrogen-deuterium exchange observations. Similar results were also observed for **P-5** and **P-7** in hexadecane, whereas **P-3**

* E-mail: ztli@mail.sioc.ac.cn; zhangwk@jlu.edu.cn; xzhao@mail.sioc.ac.cn; Tel.: +0086-021-54925122; Fax: +0086-021-64166128

Received December 8, 2012; published December 20, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20944118).

项目受国家自然科学基金(No. 20944118)资助。

did not generate measurable force peaks possibly due to the strong absorption of its short, but more planar foldamer segments to the surface of the slide. Simulated stretching curves of the three macromolecules were also consistent with the SMFS results.

Keywords hydrogen bonding; aromatic amide; foldamer; macromolecule; single-molecule force spectroscopy

1 引言

分子内氢键诱导的芳酰胺二级结构代表了一类重要的人工二级结构形式^[1]. 自1994年第一例芳酰胺折叠结构报道以来^[2], 化学家已经设计出很多不同形式的芳酰胺二级结构^[3]. 折叠或螺旋结构是其中最重要的一类二级结构^[4~12], 已被广泛应用于设计各种不同类型的功能分子或分子体系. 例如, 这类结构可以形成不同内径的环形构象, 作为合成的非环主体分子选择性的络合中性或离子型客体^[13~15]. 由于其芳酰胺骨架具有结构预组织特征, 它们也可以在极性或非极性溶剂中堆积形成凝胶和囊泡等三维组装体^[16,17]. 这类折叠结构还可以作为预组织骨架, 用于设计不同的超分子砌块^[17~20], 促进大环结构的形成^[21~28], 控制大分子力学性质和轮烷分子梭的穿梭速率等^[29~31].

氢键诱导的线性芳酰胺受限构象在固态可以通过晶体结构分析和红外光谱等表征^[3,4,32]. 在溶液中, 其二级结构主要通过(2D) ¹H NMR 表征^[33]. Pophristic 等^[34,35]

通过分子力学和量子力学计算研究了简单芳酰胺内不同氢键受体形成的分子内氢键的稳定性差异. Zeng 等^[36]曾利用 ¹H NMR 测定了由 3-氨基-2-甲氧基苯甲酸缩合形成的芳酰胺折叠体的酰胺 H-D 交换的速率, 结果表明相同类型的分子内氢键受取代基和其在线性骨架中位置不同而具有不同的稳定性. 但是, 有关其它类型的芳酰胺折叠体分子内氢键稳定性的系统评估尚未有文献报道. 我们利用 ¹H NMR 对由间-苯二胺和间-苯二甲酸形成的芳酰胺折叠体内不同区域分子内氢键的稳定性进行了评估, 并利用单分子力谱(Single Molecular Force Spectroscopy, SMFS)技术测定出这类折叠体内不同分子内氢键的绝对强度.

2 结果与讨论

2.1 设计与合成

我们设计合成了 3 个芳酰胺寡聚体, 即 **F-3**, **F-5** 和 **F-7** 和 3 个酰胺大分子聚合物, 即 **P-3**, **P-5** 和 **P-7**, 分别

并入上述 3 个寡聚体片段. 我们^[25]此前已经确立, 这类线性芳酰胺骨架受分子内 N—H···OR 氢键驱动可以形成折叠构象. 由于聚合物中芳酰胺片段皆由长的柔性连接链连接, 我们认为在溶液相中其骨架应可保持相应折叠构象. 3 个寡聚体分别是合成 3 个聚合物的前体, 简化了目标分子合成, 另一方面也适合于对比其通过不同方法测定的数据.

F-3 和 **P-3** 的合成路线列于 Scheme 1. 化合物 **1** 首先甲酯化, 然后与 **3** 反应得到中间体 **4**. 后者经氯化氢处理脱去 Boc 后与二酸 **6** 缩合即得到 **F-3**. **F-3** 水解后形成二酸 **7**, 其与十二烷-1,12-二胺在氯仿中回流脱水缩合得到聚合物 **P-3**. **F-5** 和 **P-5** 的合成路线见 Scheme 2. 化合物 **8** 首先与 **2** 反应得到化合物 **9**, 然后经三氟甲磺酸处理脱去苄基得到苯甲酸衍生物 **10**. 后者首先与氯甲酸异丁酯反应转化为活化酯, 然后与 **11** 缩合即得到目标分子 **F-5**. **F-5** 进一步水解得到二酸 **12**, 其与十二烷-1,12-二胺缩合得到聚合物 **P-5**. **F-7** 和 **P-7** 的合成路线见 Scheme 3. 化合物 **13**^[37] 首先甲酯化得到 **14**, 然后经铁粉和氯化铵还原得到相应苯胺衍生物, 其直接与 **10** 缩合得到化合物 **15**. 后者在 Pd-C 催化下氢化去苄基得到 **16**. 该酸然后转化为活化酯后与 **11** 缩合形成 **F-7**. **F-7** 在

THF 水溶液中经氢氧化锂水解得到二酸 **17**, 其与十二烷-1,12-二胺缩合即得到聚合物 **P-7**. 3 个聚合物都是以甲醇沉淀方法得到, 其在氯仿和二氯甲烷等溶剂中溶解性良好.

通过 COSY 和 NOESY 实验, 我们首先对寡聚体 **F-3**, **F-5** 和 **F-7** 在 $\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}$ 中的 ^1H NMR 低场区信号进行了归属. 与控制化合物(相应甲基化分子)相比, 其所有 NH 信号 [**F-3**: δ 9.70 (H-a); **F-5**: δ 9.70 (H-a), 10.45 (H-b), **F-7**: δ 9.49 (H-a), 9.88 (H-b), 10.28 (H-c)] 都出现在低场区, 表明两个端基侧链的引入对其分子内氢键没有影响, 3 个分子都形成了相应的分子内 N—H···O 氢键, 诱导整个骨架形成折叠构象.

F-3 的晶体结构也揭示其形成两对强的三中心氢键(图 1, 上), 两个端基侧链以相反方向排列, 整个分子骨架形成折叠构象. 在 **F-5** 的晶体结构中, 中间的甲氧基只和相邻的一个酰胺形成分子内氢键, 另一个相邻酰胺由于与苯环形成较大的扭曲(扭曲角为 64.3°)而没有形成相应的分子内氢键($\text{O}\cdots\text{H}$ 距离为 $2.92 \text{ \AA}$, 大于其范德华半径之和, 图 1, 下), 而另外两个甲氧基和骨架两端的烷基基都形成了相应分子内氢键. 检验 **F-5** 分子在晶体中的堆积模式揭示, 形成大的扭曲的酰胺的氢与相邻

Scheme 1

Scheme 2

Scheme 3

分子的中间另一侧的酰胺羰基氧形成了分子间氢键, 因此相邻两个分子通过一对分子间 $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 氢键和芳环堆积作用形成了一个二聚体结构. 由于晶体中性分子构象受各种分子内和分子间非共价键作用的共同影响所决定, 这一晶体结构结果并不能作为证据否定在液相中相应的酰胺不能形成分子内氢键. 但是, 在酰胺骨架的中间一个酰胺发生大的扭曲似可以作为证据说

明该位置形成的分子内氢键较其它区域形成的分子内氢键为弱. 这与下面描述的 ^1H NMR 溶剂极性和氢-氘交换实验以及单分子力谱实验结果是相一致的.

在 $\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}$ 中加入极性的 $\text{DMSO-}d_6$ 后, 其 ^1H NMR 中 NH 信号向低场移动. 与在 $\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}$ 中信号相比, 3 个化合物的 H-a 信号分别向低场位移了 δ 0.38, 0.54 和 0.72, 而 **F-5** 和 **F-7** 的其它信号也向低场移动, 但幅度较小 [**F-5**: δ 0.01 (H-b); **F-7**: δ 0.22 (H-b), 0.14 (H-c)]. 这些结果表明, 3 个折叠结构中中间的两个酰胺氢形成的分子内氢键强度随着链长的增加而降低, 因此更容易与极性溶剂分子形成分子间氢键, 导致向低场区大的位移. **F-3** 的 H-a 形成的分子内氢键最强可以简单归结为其两个端基烷氧基只分别形成 1 个五元环氢键, 不具有氢键饱和性, 因此其作为氢键受体的能力较 **F-5** 和 **F-7** 相应的形成两个氢键的甲氧基为高^[3,6]. 另外, 较长的两个折叠体两端也可能相互靠近而发生分子内堆积, 从而增加了整个芳环骨架的扭曲, 进一步降低了其分子内氢键的稳定性^[38]. **F-5** 和 **F-7** 的两对端基位置的氢键模式相同, 但后者稳定性较低, 反映了长的七聚体折叠体由于分子内堆积产生导致大于一圈的螺旋体的形成, 因此发生更强的骨架扭曲行为.

为了定量评估 3 个折叠体不同区域分子内氢键的稳定性, 我们进一步利用 ^1H NMR 技术, 在 $\text{ClCD}_2\text{CD}_2\text{Cl}/\text{CD}_3\text{OD}$ (9 : 1, V/V) 和 $\text{DMSO-}d_6/\text{CD}_3\text{OD}$ (19 : 1, V/V) 两种混合溶剂中进行了其酰胺氢-氘交换实验^[39], 从而测定出其各个酰胺发生氢-氘交换的速率. 详细数据列于表 1. 总体上, 处于内侧的酰胺交换速率较快, 半衰期较短. 如在前一种溶剂体系中, **F-7** 的 H-a 和 H-c 发生交换的半衰期相差近 8 倍. 这一结果与前面不同极性溶剂中化学位移变化的趋势一致, 进一步说明处于内侧的酰

图 1 **F-3**(上)和**F-5**(下)的晶体结构Figure 1 Crystal structure of **F-3** (top) and **F-5** (down)

Single crystal was obtained by slow evaporation of the solution in ethyl acetate

胺形成的氢键较外侧的为弱,更易与氘代甲醇通过形成分子间氢键发生氢-氘交换.在后一种强极性溶剂体系中,同一个酰胺氢发生交换的速率皆高于前一种溶剂体系,反映了在极性溶剂中分子内酰胺氢形成氢键的能力普遍降低,因此更易发生分子间氢-氘交换.但不同折叠体的同一类型的酰胺及同一折叠体内不同位置的酰胺的交换速率皆不相同,也说明在极性溶剂 DMSO 中,芳酰胺分子内氢键仍能部分保持^[40~42].

表 1 折叠体酰胺氢-氘交换速率(h^{-1})及相应半衰期(h)

Table 1 Hydrogen-deuterium exchange rate (h^{-1}) and related half-life (h, in parenthesis) of the amide units of foldamers^a

		ClCD ₂ CD ₂ Cl/CD ₃ OD (19 : 1, <i>V/V</i>)	DMSO- <i>d</i> ₆ /CD ₃ OD (19 : 1, <i>V/V</i>)
F-3	H-a	4.9×10^{-3} (140)	7.1×10^{-3} (97.1)
	H-b	9.6×10^{-3} (71.8)	1.0×10^{-2} (69.0)
F-5	H-b	1.7×10^{-3} (405)	2.3×10^{-3} (300)
	H-a	1.9×10^{-2} (36.3)	5.1×10^{-2} (13.5)
F-7	H-b	3.2×10^{-3} (216)	1.8×10^{-2} (38.3)
	H-c	2.2×10^{-3} (314)	1.2×10^{-2} (57.5)

^a Process was assumed to be of first order.

单分子力谱(SMFS)技术广泛应用于聚合物分子的微观力学性质、结构与性质的关系以及组装形态和过程的研究^[43~49],也是研究肽链,多糖及核酸等生物大分子构象变化及其分子内、分子间相互作用力的有用工具^[50~52].为了利用这一技术研究芳酰胺折叠结构内分子内氢键的稳定性,我们合成了聚合物 **P-3**, **P-5** 和 **P-7**.其分子量通过 GPC 测定(表 2).3 个聚合物的聚合度在 13 及以上,表明其分子骨架具有足够的长度,能保证在 SMFS 测试时探针与样品可以有效地接触以及排除较短拉伸长度处针尖与样品间粘附作用的干扰.3 个聚合物也具有较低的多分散性,说明每个聚合物的平均分子长度较类似,也降低了由于分子链长度不同而对测试产生的干扰.

表 2 并入折叠体的聚合物的分子量数据

Table 2 Molecular weight data of foldamer-incorporated polymers

	$M_n (\times 10^4)/\text{D}$	PDI	DP
F-3	1.81	1.09	22
F-5	1.59	1.06	14
F-7	1.84	1.10	13

我们首先测定了 **P-7** 在 3 种强极性溶剂,即 H_2O -AcOH (19 : 1, *V/V*), DMSO 和 H_2O 中的力谱信号.在 H_2O -HOAc 溶剂中,仅观测到带有长力学平台的信号,平台力值约为 100 pN,该平台长度约为 100 nm,与聚合物链自由舒展后的理论链长非常接近,说明在此溶剂中分子构象是自由舒展的,芳酰胺骨架结构只是平躺式吸附在金基底表面.在 DMSO 中, **P-7** 显示出明显的

单峰信号.在低力值状态下分子链的力学行为受到焓变和熵变控制,而在高力值条件下则主要受到焓变控制^[53,54].我们对 **P-7** 力学拉伸行为进行了自由连接链(free jointed chain, FJC)模型的拟合,结果显示在低力值区域模拟曲线与实验曲线有较大偏离,而高力值区域模拟与测定值基本一致,表明在高力区分子内氢键对焓变的贡献已经很弱,对其力行为贡献很小,分子链的力学行为主要受主链共价键的键长、键角变化所控制.在纯水中观测到了上述两种力学行为, **P-7** 不但出现平台信号,力值约在 100 pN,也出现了一定数量的单峰信号. **P-5** 在 DMSO 中的拉伸行为与 **P-7** 相似,高力值区的弹性主要由焓控制,与理论模拟相一致,在低力值区域形成一个约 30 pN 的吸附平台.在 DMSO 中, **P-3** 高力值区的弹性同样主要由焓控制,但低力值区表现出更为明显的吸附平台,力值约为 70 pN.但是, **P-7** 并没有表现出类似的吸附平台.这些结果说明, DMSO 中芳酰胺片段分子内氢键即使能够保持,也已经很弱,而短的芳酰胺片段平面性较好,与基底的作用力也更强^[44].

我们进一步测定了 3 个聚合物大分子在低极性的四氯乙烷中单分子力谱.四氯乙烷沸点比常用的低极性溶剂氯仿高,而介电常数只比氯仿稍高. **P-7** 在四氯乙烷中的力谱实验揭示(图 2, 下),在力值约为 31, 43, 50, 60, 90, 152, 173 和 221 pN 处有一系列连续的锯齿,反映了在此溶剂中芳酰胺分子内氢键较为稳定,分子链受外力拉伸逐渐伸展而被破坏的过程.在大于 100 pN 区域观测到几个尖锐的锯齿,说明其芳酰胺板块内存在着较强的分子内氢键,需要在较大的外力下才能被破坏. FJC 模型模拟结果也与实验结果差异很大,说明芳酰胺板块内的分子内氢键对聚合物的力学性质影响较大,即分子链拉伸破坏了这些分子内氢键,从而引起其力学性质偏离无规线团型高分子链的弹性行为.由于芳酰胺分子内氢键较强^[3],力谱实验又是在极低浓度下进行的,相应的分子间 $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 氢键和 π - π 堆积作用都应该很弱或基本不存在.

图 2 也给出了在四氯乙烷中聚合物 **P-5** 和 **P-3** 的典型力谱曲线.归一化处理揭示 3 个聚合物的力学性质有较大差异. **P-3** 获得的实验值和 FJC 模拟理论值相对接近,仅在高力值区域(83, 121, 181 和 236 pN)有 4 个较弱的锯齿型信号.这些信号可解释为对应于其芳酰胺板块内两组较强的分子内氢键的破坏. **P-5** 的拉伸实验结果与理论模拟介于 **P-3** 和 **P-7** 之间,产生了 7 个力值平台(20, 44, 73, 102, 130, 171 和 278 pN).整个实验结果表明,芳酰胺骨架越长,其分子内氢键破坏引起的焓变及相应的构象变化越大. **P-5** 和 **P-7** 力谱曲线出现了更多的力值锯齿,而且 **P-7** 的锯齿结构更精细,应该反映了其数量最多的分子内氢键的从弱到强的逐步解离的过程. **P-7** 力谱中有约 30 pN 的低力值锯齿, **P-5** 的低力值锯齿出现在约 70 pN,而 **P-3** 的低力值锯齿更高,所有这些观

图2 P-3 (A), P-5 (B)和 P-7 (C)在四氯乙烷中的典型曲线以及相应的FJC 模拟结果(黄色曲线)

Figure 2 Typical force-extension curves obtained on P-3 (A), P-5 (B) and P-7 (C)

The yellow curves represent the FJC fits

察都与前面的 ^1H NMR 及氢-氘交换实验相一致, 反映了 3 个芳酰胺片段内分子内氢键的相对强度。

P-5 和 P-7 在十六烷中测定的力谱曲线见图 3 (B)。归一化处理揭示, 尽管这一溶剂极性比四氯乙烷极性低, P-7 实测力曲线与 FJC 拟合结果偏离较少, 意味着在这一溶剂中芳酰胺板块内分子内氢键的贡献较在四氯乙烷中小。这一结果可能是由于十六烷分子极性低, 不利于对聚合物中芳酰胺及连接链中的酰胺基团溶剂化, 从而使得聚合物的链构象状态在两种溶剂中差异性较大, 而导致的链段刚性程度不一致, 从而导致结果反常。另一种可能是, 十六烷的粘度较大, 较长的折叠体板块

也具有较大的流动性, 从而弱化了其内部氢键。在十六烷中, P-7 在 30 pN 左右的低力值范围内有相对较长的平台现象, 也说明其有较多的强度较弱的氢键, 其全部破坏需要更多的拉伸。

P-5 在十六烷中表现出和 P-7 相类似的行为(图 3, A)。其拉伸曲线也偏离 FJC 模拟曲线, 表明其拉伸诱导折叠体内分子内氢键破坏对于焓变的贡献也较大。在低力值范围(30~50 pN)内, P-5 也产生一个比较长但力值稍微较高的平台, 这可能是芳酰胺板块折叠后处于近平面状态, 从而增加了与基底的吸附作用导致的, 也可能反映了其分子内氢键稳定性更高。可能是由于 P-3 与基底的吸附作用过强而干扰了力信号, 在十六烷中无法获得准确的氢键强度。

图3 P-5 (A)和 P-7 (B)在十六烷中的典型曲线以及相应的FJC 模拟结果(黄色曲线)

Figure 3 Typical force-extension curves obtained on P-5 (A) and P-7 (B) in hexadecane

The yellow curves represent the FJC theoretical results

在其它条件保持一致的情况下, 力谱中力的量值应直接反映了分子内氢键的稳定性(与键能相关), 我们进一步还模拟了高分子链被拉伸时的力学性质的变化(图 4)^[44]。从 P-7 拉伸曲线上可以看到(图 4, C), 其在低力值区域表现出连续的锯齿状的力信号, 这应该是在被拉伸时芳酰胺板块构象调整的结果。每个峰在力值上升到一定程度后会出现一个下降的过程, 这应该是折叠构象打开过程中, 首先氢键被破坏而导致系统的能量升

高,而当氢键完全被破坏后相邻的苯环和酰胺又处于交叉平面,从而使能量有所降低,故而力值略有下降.该结果在实验的力曲线上同样有类似的表现,即在拉伸过程中有一系列的锯齿状的力-距离的变化.这些锯齿形力信号力值由低到高,也反映了芳酰胺板块内分子内氢键的破坏是一个由弱氢键到强氢键的过程,这与前面的实验观察也是相一致的.同样的结果在 **P-5** 和 **P-3** 结构中也有发现(图 4, B, A),但随着折叠链长度的缩短,来自于拉伸过程中氢键断裂的表现越来越不明显.

图 4 理论模拟 **F-3** (A), **F-5** (B) 和 **F-7** (C) 被拉伸的力学曲线
Figure 4 Simulated stretching curves of **F-3** (A), **F-5** (B), and **F-7** (C)

3 结论

在本文中,我们利用 ¹H NMR 及相应的氢-氘交换实验,定量评估了由间-苯二胺和间-苯二酸形成的芳酰胺折叠体的不同区域的分子内氢键的相对稳定性,利用单分子力谱技术测定了并入到高分子主链中的相同芳酰胺折叠体骨架内分子内氢键破坏所需要的力值.通过本项研究,我们揭示了芳酰胺折叠体内不同区域分子内氢键稳定性的差异,探讨了相应的结构和环境影响因素.我们还进一步揭示了芳酰胺折叠体内分子内氢键受外力作用破坏是一个从弱的氢键开始的分步的过程,而非多个氢键同时破坏的过程.我们预期,本文中建立的单分子力谱方法可以应用到其它类型的人工折叠结构的构象研究中.

4 实验部分

¹H, ¹³C NMR 谱用 Bruker Avance 400 型核磁共振仪测定,低分辨质谱用 HP5973, Saturn2000 或 Voyager-DE STR 型质谱仪测定,高分辨质谱用 FTMS-7 或 IonSpec 4.7 型质谱仪测定, X 射线粉末衍射数据用 Bruker AvanceD8 粉末衍射仪采集,原子力显微镜采用 NanoWizard II BioAFM 测定,实验中所用的试剂及溶剂均为商品试剂除特殊说明外,所有商品试剂均直接使用,未作进一步处理.溶剂按标准方法处理和纯化,柱层析用硅胶 H 或 300~400 目柱层析硅胶.

氢-氘交换实验方法:以 CDCl₃ 配置单体的 5 mmol/L 溶液,加入 5% (V/V) MeOD 作为活泼质子源后测定样品 ¹H NMR,时间间隔由 5 min 至 10 h 不等.积分获得酰胺氢相对强度都以拟一级速率方程进行拟合获得交换速度^[36].

单分子力谱实验方法:取 5.0 mg 聚合物溶于 10 mL 氯仿中,待充分溶解后将洁净的金片浸泡在溶液中,12 h 后取出金片(**P-3** 仅浸泡 10 min),以氯仿漂洗 3 次以除去大部分聚合物分子,以保证较强物理吸附的分子残留在金基底上.实验以 NanoWizard II BioAFM (JPK instrument AG, Berlin, Germany) 作为测试平台.探针 (Si₃N₄, Bruker Corp.) 弹性系数用热扰动的方式测定^[55,56].

化合物 **2**: 在 250 mL 单颈瓶中加入化合物 **1** (14.0 g, 0.10 mol), 甲醇 (100 mL) 和浓硫酸 (5 mL). 加热回流 8 h, 冷却后用饱和碳酸氢钠水溶液中和至中性,然后用旋转蒸发仪浓缩.残留物用乙酸乙酯 (250 mL) 萃取.有机相用连续水 (100 mL × 2) 和饱和食盐水溶液 (150 mL) 洗涤,硫酸镁干燥后减压浓缩,得化合物 **2** 为无色油状物 (14.1 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.67 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90~1.85 (m, 2H), 1.68~1.60 (m, 2H), 1.90~1.85 (m, 2H), 1.50~1.43 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: 210.0 [M+H⁺].

化合物 **4**: 在 500 mL 三颈瓶中加入 200 mL 乙腈,

然后加入化合物 **2** (9.12 g, 60.0 mmol), **3** (10.5 g, 50.0 mmol)及碳酸钾(11.0 g, 80.0 mmol). 加热回流反应 10 h 后冷却. 所得滤液用蒸发仪除去溶剂后用乙酸乙酯(250 mL)萃取. 有机相连续用水(100 mL×3)和饱和食盐水(150 mL)洗涤, 硫酸钠干燥后除去溶剂. 所得粗产物柱层析(乙酸乙酯/石油醚, 1:3, *V:V*)分离, 得化合物 **4** 为无色油状物(14.3 g, 85%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93~6.91 (m, 2H), 4.01 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.87~1.82 (m, 2H), 1.74~1.64 (m, 2H), 1.53~1.46 (m, 11H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.0, 152.8, 146.8, 128.2, 122.3, 121.0, 118.2, 111.0, 80.3, 68.3, 51.5, 33.9, 28.9, 28.4, 25.6, 24.6; MS (ESI) m/z : 338.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 360.1787, found 360.1781.

化合物 **5**: 在 50 mL 单颈瓶中加入化合物 **4** (3.37 g, 10.0 mmol)和氯化氢的乙酸乙酯溶液(3 mol/L, 40 mL). 室温搅拌 8 h 后连续用碳酸氢钠饱和溶液(40 mL×3), 水(40 mL)和饱和食盐水(40 mL)洗涤. 硫酸钠干燥后旋蒸除去溶剂, 得化合物 **5** 为黄色油状物(2.20 g, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.78~6.70 (m, 4H), 4.01 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (br s, 2H), 2.35 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 1.90~1.75 (m, 2H), 1.74~1.64 (m, 2H), 1.55~1.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.1, 146.7, 136.2, 121.0, 118.5, 115.2, 111.5, 67.9, 51.5, 34.0, 29.1, 25.8, 24.7; MS (ESI) m/z : 238.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ 238.1443, found 238.1437.

化合物 **F-3**: 把化合物 **5** (2.37 g, 10.0 mmol)和 **6** (0.98 g, 5.00 mmol)溶解到 50 mL 二氯甲烷中, 然后加入 EDCI (2.24 g, 11.6 mmol). 室温搅拌 8 h 后溶液连续用饱和氯化铵水溶液(50 mL×2), 水(50 mL×2)和饱和食盐水(50 mL)洗涤. 硫酸钠干燥后除去溶剂, 粗产物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚, 2:1, *V:V*)分离, 得化合物 **F-3** 为蜡状物(2.61 g, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.07 (s, 2H), 8.20 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.13~7.08 (m, 4H), 6.96 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 2.23 (t, $J=6.8$ Hz, 4H), 1.81~1.74 (m, 4H), 1.74~1.64 (m, 4H), 1.55~1.46 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 162.8, 156.0, 147.9, 134.7, 128.7, 127.9, 125.3, 124.3, 121.2, 120.9, 111.3, 68.6, 64.4, 51.5, 33.7, 29.0, 25.5, 24.5; MS (MALDI-TOF) m/z : 657.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 657.2788, found 657.2783.

化合物 **7**: 在四氢呋喃(25 mL)水(25 mL)中加入化合物 **7** (0.63 g, 1.00 mmol)和氢氧化锂水合物(0.17 g, 4.00 mmol). 室温搅拌 5 h 后旋蒸除去大部分溶剂. 残渣

内滴加 1 mol/L 的盐酸直至无固体析出. 过滤得沉淀, 水洗后干燥得化合物 **7** 为白色固体(0.59 g, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.53 (s, 2H), 8.52 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.12~7.01 (m, 4H), 6.93 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 4.05 (s, 3H), 2.28 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 1.88~1.80 (m, 4H), 1.67~1.60 (m, 4H), 1.55~1.50 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{MeOD}-\text{CDCl}_3$ *V/V*=1:4) δ : 174.4, 162.9, 155.5, 149.0, 133.3, 128.6, 127.2, 124.9, 124.5, 121.6, 120.4, 112.0, 68.2, 63.6, 33.5, 28.4, 24.9, 24.2; MS (MALDI-TOF) m/z : 629.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 629.2475, found 629.2470.

化合物 **9**: 在 500 mL 三颈瓶加入乙腈 200 mL. 然后依次加入化合物 **8** (11.6 g, 50.0 mmol), **2** (9.12 g, 60.0 mmol)和碳酸钾(11.0 g, 80.0 mmol). 加热回流反应 10 h 后冷却, 过滤除去固体, 滤液浓缩后用乙酸乙酯(150 mL)萃取. 有机相依次用 1 mol/L 盐酸溶液(100 mL×2), 水(100 mL×2)和饱和食盐水溶液(100 mL)洗涤, 硫酸钠干燥后浓缩. 柱层析(乙酸乙酯/石油醚, 1:3, *V:V*)分离得化合物 **9** 为无色油状物(19.4 g, 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45~7.32 (m, 6H), 6.95~6.93 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.00 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.28 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.81~1.75 (m, 2H), 1.67~1.60 (m, 2H), 1.48~1.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.1, 166.4, 158.7, 136.3, 133.5, 131.8, 128.5, 128.2, 128.1, 120.3, 120.1, 113.1, 68.6, 66.6, 51.5, 34.0, 28.9, 25.6, 24.6; MS (ESI) m/z : 379.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 379.1521, found 379.1516.

化合物 **10**: 在 50 mL 单颈瓶中加入化合物 **9** (0.36 g, 1.00 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液. 冰浴冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 然后用针筒加入三氟甲磺酸 0.42 mL (5.00 mmol). 保持温度搅拌 2 h, 然后依次用碳酸氢钠饱和水溶液(30 mL×2), 水(30 mL×2)和饱和食盐水(30 mL)洗涤, 后用硫酸钠干燥. 减压除去溶剂后柱层析(乙酸乙酯/石油醚, 1:3, *V:V*)分离, 得化合物 **10** 为无色蜡状物(0.23 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.9 (br s, 1H), 8.18 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.55 (td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.37 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.98~1.92 (m, 2H), 1.77~1.69 (m, 2H), 1.58~1.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.8, 165.6, 157.6, 135.0, 133.6, 122.1, 117.7, 112.7, 69.8, 51.6, 33.7, 28.6, 25.4, 24.4; MS (ESI) m/z : 267.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.1052, found 289.1047.

化合物 **F-5**: 把化合物 **10** (1.20 g, 4.40 mmol)加入到

三乙胺(0.76 mL, 5.30 mmol)的 30 mL 氯仿溶液中. 搅拌下加入氯甲酸异丁酯(0.57 mL, 4.40 mmol), 继续搅拌半小时, 然后加入化合物 **11** (0.91 g, 2.00 mmol). 加热到 60 °C 搅拌反应 48 h. 旋蒸除去溶剂, 残留物 50 mL 乙酸乙酯萃取. 有机相依次用 1 mol/L 盐酸(50 mL×2), 水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 硫酸钠干燥后旋蒸除去溶剂, 柱层析(乙酸乙酯/石油醚, 1:2, *V*:*V*)分离得化合物 **F-5** 为白色固体(0.15 g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.24 (s, 2H), 9.61 (s, 2H), 8.32 (dd, *J*₁=6.0 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 2H), 8.22 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.49 (td, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 2H), 7.44 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.22 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.49 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 2.19 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.95~1.88 (m, 4H), 1.64~1.55 (m, 4H), 1.48~1.40 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 173.6, 163.4, 163.1, 156.8, 155.9, 137.4, 135.4, 134.6, 133.5, 132.7, 131.2, 130.9, 128.7, 125.4, 121.8, 121.7, 118.6, 117.2, 112.8, 69.4, 61.0, 51.4 (d), 33.6, 28.7, 25.5, 24.5, 21.9, 21.8 (d); MS (MALDI-TOF) *m/z*: 961.5 [M + H]⁺; HRMS (MALDI-FT) *m/z*: calcd for C₅₃H₆₀N₄O₁₃Na [M + Na]⁺ 983.4055, found 983.4049.

化合物 **14**: 在化合物 **13** (0.96 g, 1.00 mmol) 的 THF (10 mL) 和水(10 mL) 的悬浮液中加入 0.17 g 氢氧化锂水合物(4.00 mmol). 室温搅拌 10 h, 旋蒸除去大部分溶剂后滴加 1 mol/L 盐酸至弱酸性. 析出的固体过滤后用水洗涤, 真空干燥后得化合物 **14** 为白色固体(0.90 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.19 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.25 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.03~7.99 (m, 6H), 7.42 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.29 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.15 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 2.15 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.88~1.83 (m, 4H), 1.60~1.53 (m, 4H), 1.49~1.46 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD-CDCl₃, 1:4, *V*:*V*) δ: 177.2, 165.6, 158.4, 135.7, 135.2, 133.5, 132.3, 132.0, 129.8, 122.9, 122.6, 120.5, 119.5, 114.3, 70.8, 65.4, 62.4, 35.0, 30.0, 26.8, 25.8, 22.8; MS (MALDI-TOF) *m/z*: 955.4 [M + Na]⁺; HRMS (MALDI-FT) *m/z*: calcd for C₅₁H₅₆N₄O₁₃Na [M + Na]⁺ 955.3742, found 955.3736.

化合物 **16**: 在 250 mL 三颈瓶中加入化合物 **15** (5.74 g, 20.0 mmol) 和碳酸钾(4.18 g, 30.0 mmol) 加入到 100 mL 丙酮中. 加热回流下加入 3.80 mL 硫酸二甲酯(40.0 mmol), 回流反应 5 h 后冷却浓缩. 残留物用 100 mL 乙酸乙酯萃取. 有机相依次用 1 mol/L 盐酸(100 mL×2), 水(100 mL×2) 和饱和食盐水(100 mL) 洗涤后用硫酸钠干燥. 浓缩除去溶剂后粗产物从乙酸乙酯和石油醚中重结晶, 得化合物 **16** 为白色固体(5.12 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.46~7.35 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 3.86 (s,

3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.5, 151.1, 145.1, 137.3, 136.1, 135.3, 134.3, 128.8, 128.6 (d), 127.1, 67.6, 64.3, 20.5; MS (ESI) *m/z*: 324.1 [M + Na]⁺; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₅NO₅Na [M + Na]⁺ 324.0848, found 324.0842.

化合物 **17**: 在 250 mL 三颈瓶中加入 100 mL 乙醇和 10 mL 水, 然后依次加入铁粉(0.17 g, 3.0 mmol), 氯化铵(0.32 g, 6.0 mmol) 和化合物 **16** (0.30 g, 1.0 mmol). 加热回流 2 h 后冷却过滤除去固体. 滤液浓缩后用 100 mL 乙酸乙酯萃取. 有机相依次用 1 mol/L 碳酸钠溶液(100 mL), 水(100 mL) 和饱和食盐水(150 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥后浓缩, 所得产物用 5 mL 二氯甲烷溶解后滴加到化合物 **11** (0.27 g, 1.00 mmol) 和 EDCI (0.23 g, 1.20 mmol) 的 20 mL 二氯甲烷溶液中. 室温搅拌 12 h 后反应液转移到分液漏斗中, 依次用饱和氯化铵水溶液(20 mL×2), 水(20 mL) 和饱和食盐水(50 mL) 洗涤. 硫酸钠干燥后柱层析(乙酸乙酯/石油醚, 1:1, *V*:*V*) 分离得化合物 **17** 为蜡状物(0.26 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.54 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=2.4 Hz, 1H), 7.50~7.34 (m, 7H), 7.12 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.25 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.00~1.92 (m, 2H), 1.72~1.65 (m, 2H), 1.55~1.47 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 173.9, 165.5, 163.6, 156.9, 147.8, 135.9, 134.1, 133.4, 133.1, 132.6, 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 126.2, 123.2, 121.8, 121.5, 112.7, 69.5, 66.8, 62.2, 51.5, 33.8, 28.6, 25.6, 24.5, 21.3; MS (ESI) *m/z*: 520.1 [M + H]⁺; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₃₀H₃₃NO₇Na [M + Na]⁺ 542.2155; found 542.2149. Anal calcd for C₃₀H₃₃NO₇: C 69.35, H 6.40, N 2.70, found C 69.14, H 6.49, N 2.56.

化合物 **18**: 把化合物 **17** (0.52 g, 1.00 mmol) 和 Pd-C (0.10 g, 10%) 加入到 20 mL THF 中. 在 101325 Pa 氢气氛围下常温搅拌 8 h. 过滤除去固体, 滤液浓缩后得化合物 **18** 为白色固体(0.40 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.4 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (td, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.28 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.00~1.90 (m, 2H), 1.72~1.65 (m, 2H), 1.55~1.50 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 174.1, 169.1, 163.7, 156.9, 148.1, 134.6, 133.6, 132.8, 132.7, 128.8, 127.4, 127.2, 122.1, 121.6, 112.7, 69.5, 62.4, 51.5, 33.6, 28.6, 25.6, 24.5, 21.2; MS (MALDI-TOF) *m/z*: 428.1; HRMS (MALDI-FT) *m/z*: calcd for C₂₃H₂₇NO₇Na [M + Na]⁺ 452.1685, found 452.1680.

化合物 **19**: 参照化合物 **13** 合成方法制备, 白色固体, 产率 71%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.31 (s,

2H), 9.83 (s, 2H), 9.52 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.30 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 7.49 (td, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.40 (s, 6H), 2.43 (s, 6H), 2.40 (s, 6H), 2.17 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.96~1.92 (m, 4H), 1.64~1.58 (m, 4H), 1.48~1.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.6, 163.6, 163.4, 163.3, 156.7, 156.0, 145.9, 137.3, 135.6, 135.5, 134.4, 133.7, 132.7, 131.9, 131.2, 130.9, 128.7, 126.8, 126.6, 125.8, 125.3, 121.8, 121.6, 118.2, 117.6, 112.8, 69.4, 62.5, 61.3, 51.4, 33.6, 33.5, 28.7, 25.5, 24.4, 21.9 (d), 21.4, 21.3; MS (MALDI-TOF) m/z : 1309.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_{17}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1309.5321, found 1309.5316.

化合物 **20**: 在 25 mL 单颈瓶中加入 10 mL THF 和 10 mL 水, 然后加入化合物 **19** (0.13 g, 0.10 mmol) 和氢氧化锂水合物 (16.8 mg, 0.4 mmol). 室温搅拌 12 h 后加入 1 mol/L 盐酸至 pH=1. 析出的固体过滤后用水洗涤, 真空干燥后得化合物 **20** 为白色固体 (92 mg, 93%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.90 (s, 2H), 10.41 (s, 2H), 10.22 (s, 2H), 10.10 (s, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 7.55 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.85 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J=6.0$ Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 2.35 (s, 12H), 2.10 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.92~1.85 (m, 4H), 1.55~1.47 (m, 4H), 1.42~1.35 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 182.9, 179.6, 168.2, 168.1, 167.9, 160.9, 160.0, 150.2, 142.7, 139.0, 138.8, 137.9, 137.8, 135.9, 135.5, 134.9, 134.6, 132.4, 132.2, 130.7, 130.3, 130.0, 128.7, 125.3, 124.9, 122.7, 116.9, 73.3, 67.8, 66.3, 65.3, 37.4, 32.5, 29.3, 28.3, 25.1, 24.6; MS (MALDI-TOF) m/z : 1281.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (MALDI-FT) m/z : calcd for $\text{C}_{69}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{O}_{17}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1281.5008, found 1281.5003.

P-3, **P-5** 和 **P-7**: 在二氯甲烷中将前体二酸和四甲基- α -氯酰胺 (2 equiv.) 反应转化为二酰氯^[57]. 然后加入 1 equiv. 的十二烷二胺和 3 equiv. DIEA. 60 °C 下搅拌 24 h 后冷却至室温. 加入等体积的甲醇, 所得沉淀过滤后干燥得聚合物.

拉伸力学曲线模拟: 以三苯环折叠体为例, 首先用半经验 AM1 (Gaussian09) 方法, 对折叠体进行能量最小化 (Optimization) 计算, 计算出稳定构象, 测量出折叠体最外面的两个氧原子间距离为 5.17766 Å. 然后使用势能面扫描命令 (opt=modredundant), 设定初始距离为此优化距离, 将两个氧原子逐渐拉远, 步长为 0.1 Å, 共走 90 步 (相当于两个氧原子距离从 5.17766 Å 逐步增加 9 Å

到 14.1776 Å), 每走一步用 AM1 半经验方法优化结构并计算能量, 记录结果即是折叠体在打开过程中的能量曲线. 对于五苯环和七苯环折叠体体系, 处理方式类似, 通过逐步拉远折叠体末端两个甲氧基氧原子的距离, 计算拉远过程的能量从而得到折叠体打开过程的能量曲线^[58].

References

- [1] Hecht, S.; Huc, I. *Foldamers: Structure, Properties and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [2] Hamuro, Y.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 446.
- [3] Zhang, D.-W.; Zhao, X.; Hou, J.-L.; Li, Z.-T. *Chem. Rev.* 2012, 112, 5271.
- [4] Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 17.
- [5] Li, Z.-T.; Hou, J.-L.; Li, C.; Yi, H.-P. *Chem. Asian J.* 2006, 1, 766.
- [6] Gong, B. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1376.
- [7] Li, Z.-T.; Hou, J.-L.; Li, C. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1343.
- [8] Zhang, D.-T.; Li, Z.-T. *Chin. J. Org. Chem.* 2012, 32, 2009.
- [9] Zhao, X.; Li, Z.-T. *Chem. Commun.* 2010, 46, 1601.
- [10] Gan, Q.; Wang, Y.; Jiang, H. *Curr. Org. Chem.* 2011, 15, 1293.
- [11] Li, Z.-T. *Huaxue Jinzhan* 2011, 23, 1.
- [12] Li, Z.-T.; Zhang, K.-D.; Shi, Z.-M.; Wang, L.; Zhou, C.; Lu, B.-Y. *Pure Appl. Chem.* 2012, 84, 965.
- [13] Hou, J.-L.; Shao, X.-B.; Chen, G.-J.; Zhou, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12386.
- [14] Zhu, Y.-Y.; Wang, G.-T.; Li, Z.-T. *Curr. Org. Chem.* 2011, 15, 1266.
- [15] Cai, W.; Wang, G.-T.; Du, P.; Wang, R.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13450.
- [16] Cai, W.; Wang, G.-T.; Xu, Y.-X.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6936.
- [17] Hou, J.-L.; Yi, H.-P.; Shao, X.-B.; Li, C.; Wu, Z.-Q.; Jiang, X.-K.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H.; Li, Z.-T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 796.
- [18] Gan, Q.; Ferrand, Y.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Jiang, H.; Huc, I. *Science* 2011, 331, 1172.
- [19] Ferrand, Y.; Gan, Q.; Kauffmann, B.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 7572.
- [20] Gan, Q.; Bao, C.; Kauffmann, B.; Grélard, A.; Xiang, J.; Liu, S.; Huc, I.; Jiang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 1715.
- [21] Yuan, L.; Feng, W.; Yamato, K.; Sanford, A. R.; Xu, D.; Guo, H.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11120.
- [22] Jiang, H.; Léger, J.-M.; Guionneau, P.; Huc, I. *Org. Lett.* 2004, 6, 2985.
- [23] Li, F.; Gan, Q.; Xue, L.; Wang, Z.-M.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2367.
- [24] Qin, B.; Chen, X.; Fang, X.; Shu, Y.; Yip, Y. K.; Yan, Y.; Pan, S.; Ong, W. Q.; Ren, C.; Su, H.; Zeng, H. *Org. Lett.* 2008, 10, 5127.
- [25] Zhu, Y.-Y.; Li, C.; Li, G.-Y.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1745.
- [26] Lin, J.-B.; Xu, X.-N.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9403.
- [27] Yang, L.; Zhong, L.; Yamato, K.; Zhang, X.; Feng, W.; Deng, P.; Yuan, L.; Zeng, X. C.; Gong, B. *New J. Chem.* 2009, 33, 729.
- [28] Qin, B.; Ren, C.; Ye, R.; Sun, C.; Chiad, K.; Chen, X.; Li, Z.; Xue, F.; Su, H.; Chass, G. A.; Zeng, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9564.
- [29] Shi, Z.-M.; Huang, J.; Ma, Z.; Zhao, X.; Guan, Z.; Li, Z.-T. *Macromolecules* 2010, 43, 6185.
- [30] Wu, J.; Hou, J.-L.; Li, C.; Wu, Z.-Q.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T.; Yu, Y.-H. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2897.
- [31] Zhang, K.-D.; Zhao, X.; Wang, G.-T.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Lu, H.-J.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 9866.
- [32] Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. In *Current Trends in X-Ray Crystallography*, Ed.: Chandrasekaran, A., Intech, Rejeka, 2011, pp. 95~112.
- [33] Gong, B. *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 4336.
- [34] Pophristic, V.; Vempala, S.; Ivanov, I.; Liu, Z.; Klein, M. L.; De-Grado, W. F. *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 3517.
- [35] Galan, J. F.; Brown, J.; Wildin, J. L.; Liu, Z.; Liu, D.; Moyna, G.; Pophristic, V. *J. Phys. Chem. B* 2009, 113, 12809.

- [36] Yan, Y.; Qin, B.; Ren, C.; Chen, X.; Yip, Y. K.; Ye, R.; Zhang, D.; Su, H.; Zeng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5869.
- [37] Yi, H.-P.; Wu, J.; Ding, K.-L.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 870.
- [38] Ong, W. Q.; Zhao, H.; Du, Z.; Yeh, J. Z. Y.; Ren, C.; Tan, L. Z. W.; Zhang, K.; Zeng, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6416.
- [39] Steffél, L. R.; Cashman, T. J.; Reutershan, M. H.; Linton, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12956.
- [40] Yi, H.-P.; Wu, J.; Ding, K.-L.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 870.
- [41] Liu, H.; Wu, J.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7327.
- [42] Liu, Z.; Remsing, R. C.; Liu, D.; Moyna, G.; Pophristic, V. *J. Phys. Chem. Lett.* **2009**, *113*, 7041.
- [43] Andreas, J.; Marcus, N.; Harald, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3212.
- [44] Zhang, W.; Zhang, X. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1271.
- [45] Cui, S.; Zhang, W.; Xu, Q.; Wang, C.; Zhang, X. *Macromol. Sympos.* **2003**, *195*, 109.
- [46] Zhang, W.; Kou, X.-L.; Zhang, W.-K. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **2012**, *33*, 861. (张微, 寇晓龙, 张文科, 高等学校化学学报, **2012**, *33*, 861.)
- [47] Liu, N.; Zhang, W. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 2238.
- [48] Bizzarri, A. R.; Cannistraro, S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 734.
- [49] Wei, H.; van de Ven, T. G. M. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2008**, *43*, 111.
- [50] Valiaev, A.; Lim, D. W.; Oas, T. G.; Chilkoti, A.; Zauscher, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6491.
- [51] Zhang, Q.; Lu, Z.; Hu, H.; Yang, W.; Marszalek, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9387.
- [52] Liu, K.; Song, Y.; Feng, W.; Liu, N.; Zhang, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3226.
- [53] Zhang, W.; Xu, Q.; Zou, S.; Li, H.; Xu, W.; Zhang, X.; Shao, Z.; Kudera, M.; Gaub, H. E. *Langmuir* **2000**, *16*, 4305.
- [54] Zou, S.; Zhang, W.; Zhang, X.; Jiang, B. *Langmuir* **2001**, *17*, 4799.
- [55] Florin, E.-L.; Rief, M.; Lehmann, H.; Ludwig, M.; Dornmair, C.; Moy, V. T.; Gaub, H. E. *Biosens. Bioelectron.* **1995**, *10*, 895.
- [56] Butt, H.-J.; Jaschke, M. *Nanotechnology* **1995**, *6*, 1.
- [57] Ghosez, L.; Haveaux, B.; Viehe, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 454.
- [58] Zhang, Q.; Jaroniec, J.; Lee, G.; Marszalek, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2723.

(Qin, X.)