

基于分子间卤键的超分子平面大环自组装

刘传志^a 李芬^a 王静静^a 赵晓璐^a 张婷美^a
黄鑫^a 邬梦丽^a 户志远^a 刘新明^{*,a} 黎占亭^{*,b}
(^a商丘师范学院 化学化工学院 药物绿色合成河南省工程实验室 商丘 476000)
(^b复旦大学 化学系 上海市分子催化与功能材料重点实验室 上海 200438)

摘要 本工作报道了含卤键供体和受体片段的三种芳酰胺分子(化合物 **1**~**3**)的设计和合成,并对固相中卤键的不同作用模式进行了探索和分析。化合物 **1** 的晶体数据显示,由于没有分子内氢键,组成分子的三个芳环相互扭转一定角度,并且在分子间交替排列的 N $\cdots$ I 和 O $\cdots$ I 卤键的控制下,组装成了一条线型的超分子组装体。由于酰胺羰基和两个紧邻的氟原子之间的排斥作用,化合物 **2** 未能形成分子内三中心氢键。在此基础上,将三氟碘代苯作为卤键供体片段引入到化合物 **3** 中,并且在折叠体骨架中嵌入了嘧啶单元。化合物 **3** 的晶体数据显示,基于多组有效的分子内三中心氢键和分子间较强的卤键作用,双分子间形成了[1+1]的超分子大环。另外,由于嘧啶环的引入,使得该超分子大环接近共平面。

关键词 卤键; 氢键; 晶体工程; 超分子作用; 双分子大环

Self-assembly of Supramolecular Planar Macrocycle Driven by Intermolecular Halogen Bonding

Liu, Chuanzhi^a Li, Fen^a Wang, Jingjing^a Zhao, Xiaolu^a Zhang, Tingmei^a
Huang, Xin^a Wu, Mengli^a Hu, Zhiyuan^a Liu, Xinming^{*,a} Li, Zhanting^{*,b}

(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Engineering Laboratory of Green Synthesis for Pharmaceuticals, Shangqiu Normal University, Shangqiu 476000, China)

(^b Department of Chemistry, Shanghai Key Laboratory of Molecular Catalysis and Innovative Materials, Fudan University, Shanghai 200438, China)

Abstract The design and synthesis of three kinds of arylamide molecules (compounds **1**~**3**) containing halogen bonding donor and acceptor fragments, and the exploration and analysis of different action modes of halogen bonding in solid phase were reported. Compounds **1** and **2** contain two tetrafluoriodobenzene fragments, and compound **1** also contains a halogen receptor fragment—pyridine group. Isobutyl groups are introduced into the molecule to increase its solubility and crystallinity. And a pyrimidine fragment was introduced into compound **3**, which has more aromatic rings. The two N atoms of the pyrimidine fragment can theoretically form intramolecular hydrogen bonds with the adjacent amide hydrogen atoms (—C(=O)NH), so that the whole molecule has the properties of hydrogen-bonded arylamide foldamer. Moreover, trifluorobenzene fragments were selected in compound **3** to eliminate the repulsion between excess fluorine atoms and carbonyls. The crystal structures reveal that the three aromatic rings in compound **1** are twisted with each other for there is no intramolecular hydrogen bond, and a supramolecular DNA-like double helix was assembled controlled by intermolecular N $\cdots$ I and O $\cdots$ I halogen bonds arranged alternately. Compound **2** failed to form an intramolecular three-center hydrogen bonding due to the repulsion between the amide carbonyl groups and the two fluorine atoms in close proximity. As expected, in the solid phase of compound **3**, an effective three-center hydrogen bond is formed between the terminal trifluoriodobenzene and the benzene ring attached to it. Moreover, the two N—H bonds connected to the pyrimidine ring also form two effective three-center hydrogen bonds. The difference is that the participants of these two groups of three-center hydrogen bonds include two N atoms in the pyrimidine ring. The four aromatic rings in compound **3** are nearly coplanar driven by these intramolecular three-center hydrogen bonds. Two sets of strong intermolecular (pyridine ring) N $\cdots$ I halogen bonds control the formation of [1+1] bimolecular supramolecular macrocycles with inner diameters of 1.36 nm and 1.07 nm in length and width. Moreover, the supramolecular macrocycle is near-planar due to the introduction of pyrimidine ring.

Keywords halogen bond; hydrogen bond; crystal engineering; supramolecular interaction; bimolecular macrocycle

* E-mail: xmlsq@126.com; ztli@fudan.edu.cn

Received August 30, 2022; published October 8, 2022.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the Key Scientific Research Projects of Colleges and Universities of Henan Province (No. 21A150045), and Start-up Foundation for Scientific Research of Newly Recruited PhD of Shangqiu Normal University (Nos. 700200, 700205).

项目受河南省高等学校重点科研项目计划(No. 21A150045)和商丘师范学院博士启动经费(Nos. 700200, 700205)资助。

1 引言

卤键作为一种强的静电相互作用力,最初基于卤键的研究主要集中于控制超分子自组装^[1-7].近年来,卤键的应用已从晶体工程^[8-10]拓展到备受关注的有机催化^[11-14]、功能材料^[15-19]以及含卤药物的设计^[20-22]等领域.超分子螺旋和超分子大环在小分子和离子的跨膜运输^[23-29]和识别客体分子^[30-32]方面取得了很多的研究成果.与聚合物螺旋和共价大环相比,超分子组装体具有许多优点^[33-41]:(a) 单体易于合成和分离;(b) 组装体的长度较长;(c) 客体分子的选择性较高.卤键作用类似于氢键,化学家已经应用卤键构建超分子螺旋和大环^[16,42-46].

目前,基于氢键和卤键的正交性,以氢键芳酰胺折叠体为基本单元,构筑超分子螺旋和大环^[42-45],其折叠体骨架均由烷氧基取代苯环构成,烷氧基的存在提升折叠体的稳定性,但取代基的位阻效应,对后续组装体的空腔产生了一定影响.氮杂芳环中的氮原子既能作为氢键受体和与之相邻的酰胺氢原子间形成氢键^[23,25-26],又能避免取代基的位阻效应,因此,我们将嘧啶环引入氢键折叠体分子中,进而研究其分子内氢键和分子间卤键的作用模式.本工作中我们通过卤键构筑了一类类似于DNA双螺旋的线型结构和一类[1+1]的双分子平面大环.

2 结果与讨论

为了研究分子间卤键的不同作用模式,本工作合成了化合物1~3(图1).在化合物1~3中引入多氟碘苯作为卤键供体,对应的卤键受体为另一端的吡啶基团^[47-50].化合物1和2含有两个四氟碘苯片段,化合物1还含有一个卤键受体片段:吡啶基团.异丁基基团的引入可增加分子的溶解性和结晶度^[51].然而,它们较大的体积和空间位阻也会占据后续超分子螺旋和大环^[42,44]的空腔.在化合物3中引入了嘧啶片段,嘧啶片段的两个N原子理论上可以与相邻的酰胺氢原子($-C(=O)NH$)形成分子内氢键,使整个分子具有氢键芳酰胺折叠体的性质,同时减少了分子中异丁基基团的数量.此外,在化合物3中选择了三氟碘苯片段,以消除多余的氟原子和羰基之间的排斥作用.化合物4是我们之前报道过的氢键芳酰胺折叠分子^[43],现将其与化合物3进行对比,考察嘧啶基团对后续固相中分子堆积模式的影响.

化合物1~3的单晶结构由混合溶剂蒸发结晶得到.化合物1的单晶数据显示:分子间形成了较强的 $N\cdots I$ 卤键作用(键距:0.280 nm, I和N的范德华半径之和:0.353 nm, $C-I\cdots N$ 键角:170.9°)和($-C(=O)NH$) $O\cdots I$ 卤键作用(键距:0.296 nm, $C-I\cdots O$ 键角:163.4°).单个分子通过两组分子间 $N\cdots I$ 卤键和两组分子间 $O\cdots I$ 卤键

与另外两个分子组装,形成 $N\cdots I$ 卤键和 $O\cdots I$ 卤键交替排列的线型结构(图2a).分子内部的三个芳香环由于空间位阻的作用而发生不同方向的扭曲,使得该线型结构呈现出类似于DNA的双螺旋结构.双螺旋结构进一步与其他四个相邻的相同序列叠加堆积,得到如图2b和2c所示的超分子阵列.

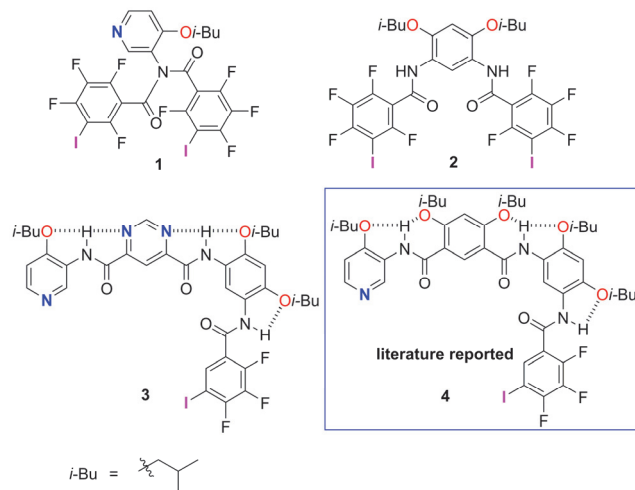


图1 化合物1~4的结构

Figure 1 The structures of compounds 1~4

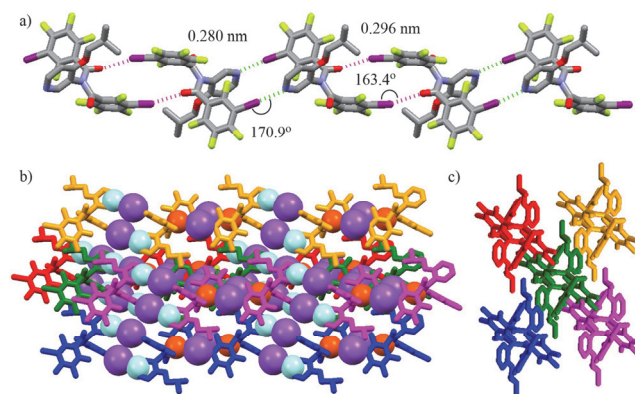


图2 (a) $N\cdots I$ 和 $O\cdots I$ 卤键诱导的双螺旋晶体结构(CCDC No. 2172319),通过缓慢挥发二氯甲烷、甲醇和正己烷的混合溶剂($V/V/V=5:1:1$)得到化合物1的单晶。(b) 双螺旋结构进一步组装之后的阵列图(淡紫色球代表碘原子,淡蓝色球代表氮原子)。(c) 双螺旋结构进一步组装之后的阵列侧视图.为了清晰起见,省略了H原子

Figure 2 (a) The double helices crystal structure controlled by the $N\cdots I$ and $O\cdots I$ halogen bonding (CCDC No. 2172319). Single crystals were grown by evaporation of the solution in CH_2Cl_2 , methanol and *n*-hexane ($V/V/V=5:1:1$). (b) Arrays after further assembly of the double helices (light purple balls represents iodine atoms, light blue balls represents N atoms). (c) Side view of the array after further assembly of the double helices. H atoms were omitted for clarity

化合物2的单晶结构如图3所示,出乎我们的预料,酰胺基团的 $N-H(-C(=O)NH)$ 既没有与相邻的氧原子($i-BuO$)形成五元 $N-H\cdots O$ 氢键,也没有与最近的氟原子形成五元 $N-H\cdots F$ 氢键.两个 $N-H$ 键向烷氧基取代

苯环的对立面扭转, 与其相邻的两个羰基呈反平行指向. 此外, 羰基与其两个最近的氟原子之间的排斥作用阻碍了四氟碘苯在两个方向上的旋转, 最终使得分子内的三个芳环趋于共面, 而碘原子只能朝向羰基的相反方向(图 3a). 在分子间 $N-H\cdots O$ 氢键(键距: 0.218 nm)的控制下, 另外两个分子以近乎反平行的方式从两侧进一步堆叠, 形成“三明治”状的堆叠结构(图 3b). 在化合物的晶体结构中, 没有形成有效的卤键作用, 这可归因于相邻的氟原子与羰基之间的排斥作用, 影响了多氟碘苯的扭转和分子内氢键的作用^[42].

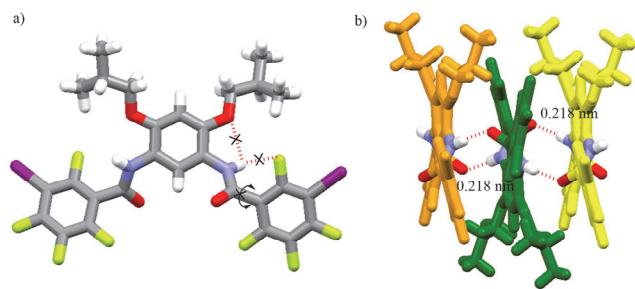


图3 (a) 化合物2的晶体结构(CCDC No. 2172322). 通过缓慢挥发二氯甲烷和正己烷($V/V=5:1$)溶液得到单晶. (b) 分子间通过 $O\cdots H$ 氢键以近反平行的方式堆叠, 形成“三明治”状的堆积结构

Figure 3 (a) The crystal structure of compound 2 (CCDC No. 2172322). Single crystals were grown by evaporation of the solution in CH_2Cl_2 and n -hexane ($V/V=5:1$). (b) The molecules are stacked in opposite directions at a near-coplanar angle through intermolecular $O\cdots H$ hydrogen bonds, forming a sandwich-like structure

结合化合物2的晶体结构数据, 我们将化合物3中的卤键供体片段设计为三氟碘苯基团. 化合物3的晶体结构如图4所示. 如我们所料, 在末端三氟碘苯和与之相邻的苯环之间形成了有效的 $F\cdots H\cdots O$ 三中心氢键. 此外, 连接在嘧啶环上的两个氮原子和相邻的酰胺 $N-H$ 之间也形成了两个有效的 $N\cdots H\cdots O$ 三中心氢键, 具体键长数据如图5所示. 化合物3中的四个芳香环在这些分子内三中心氢键的控制下几乎共平面. 在两组较强的分子间(吡啶环) $N\cdots I$ 卤键(键距: 0.282 nm, $C-I\cdots O$ 键角: 175.5°)的诱导下, 两分子的化合物3形成[1+1]双分子超分子平面大环, 其空腔内径的长和宽分别为 1.36 和 1.03 nm. 此外, 两分子二氯甲烷通过 $O\cdots H(CH_2Cl_2)$ 氢键键合(键距: 0.251, 0.265 nm)被封装在大环中. 在分子间 $\pi-\pi$ 堆积的作用下(其驱动力来自于中间苯环和嘧啶环的堆积)(图 5a), 化合物3的两个分子以反平行的方式堆积. 在卤键的控制下, 形成三环并列的组装结构(图 5b, 5c). 与之前报道的化合物4 (CCDC No. 1881068)^[42]的晶体数据相比, 化合物3形成的双分子超分子大环之间的卤键更强, 且不同于化合物4形成的马鞍形双分子大环, 这是一种接近平面的双分子大环. 此外, 由于嘧啶环的引入, 减少了异丁基基团的数量, 使得大环的空腔更加规整.

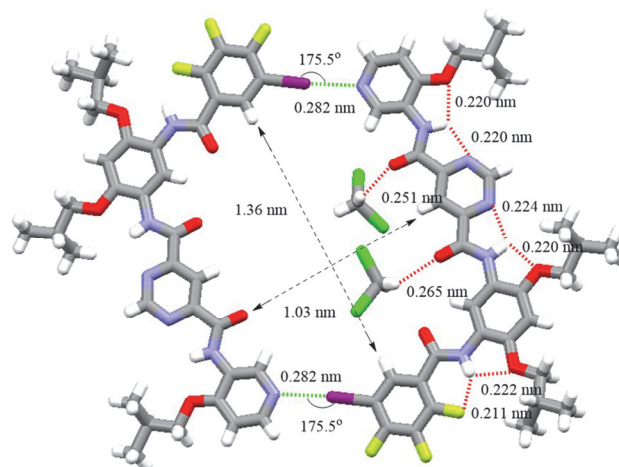


图4 化合物3的双分子大环的晶体结构(CCDC No. 1903692). 缓慢挥发二氯甲烷、甲醇和二甲基亚砜($V/V/V=5:1:0.05$)的混合溶液得到单晶

Figure 4 The crystal structure of dimeric supramolecular macrocycle from compound 3 (CCDC No. 1903692). Single crystals were grown by evaporation of the solution in CH_2Cl_2 , methanol and dimethylsulfoxide ($V/V/V=5:1:0.05$)

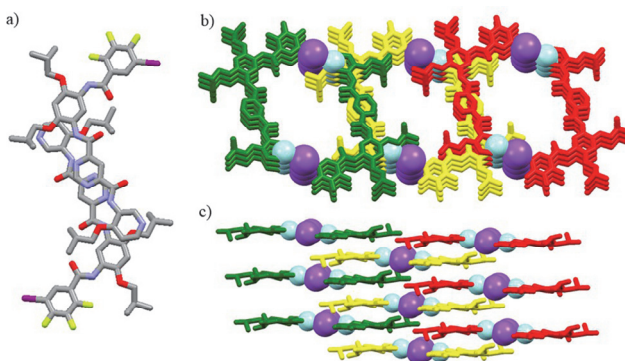


图5 (a) 分属于两个不同大环的折叠体分子的分子间堆积模式. (b) 三环并列超分子阵列. (c) 三环并列超分子阵列的侧视图. 为了清晰起见, 省略了H原子

Figure 5 (a) Intermolecular stacking patterns of the foldamer molecules located on the interior of the two independent macrocycles. (b) The three-ring juxtaposed supramolecular array. (c) The side view of the three-ring juxtaposed supramolecular array. H atoms were omitted for clarity

3 结论

本工作中我们研究了几种卤键在固相中的相互作用模式, 构建了分子间 $N\cdots I$ 和 $O\cdots I$ 卤键交替排列的超分子线型组装体. 此外, 通过在氢键折叠体骨架中插入嘧啶环, 得到了一种新的氢键芳酰胺类折叠体分子, 与之前报道的氢键芳酰胺类折叠体分子不同, 分子内芳环具有更好的共平面结构. 基于较强的分子间 $N\cdots I$ 卤键构筑了一种新型双分子平面超分子大环. 这种超分子大环具有更标准的环状结构和更规整的空腔, 有利于进一步研究其在客体分子识别和封装方面的应用潜力. 我们还研究了三氟碘苯和四氟碘苯片段对折叠体分子内氢键的影响. 这对今后设计出更好的氢键芳酰胺类折叠体

骨架分子具有很好的借鉴意义!

References

- [1] Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M. C.; Ma, Y.; Murray, J. S. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 305.
- [2] Rissanen, K. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1107.
- [3] Priimagi, A.; Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2686.
- [4] Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2514.
- [5] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478.
- [6] Fu, Y.; Xiang, Z.; Zhou, J.; Wu, X.; Li, Y.; Jiao, Y. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1847 (in Chinese). (付昱, 向子龙, 周军, 吴欣蔚, 李妍, 焦永华, 化学学报, **2012**, *70*, 1847.)
- [7] Liu, C.-Z.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Zhao, X.; Li, Z.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 28 (in Chinese). (刘传志, 王辉, 张丹维, 赵新, 黎占亭, 有机化学, **2019**, *39*, 28.)
- [8] Ding, X.-H.; Chang, Y.-Z.; Ou, C.-Q.; Lin, J.-Y.; Xie, L.-H.; Huang, W. *Natl. Sci. Rev.* **2020**, *7*, 1906.
- [9] Gilday, L. C.; Robinson, S. W.; Barendt, T. A.; Langton, M. J.; Mul-laney, B. R.; Beer, P. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118.
- [10] Kianimehra, A.; Akhbaria, K.; Whiteb, J.; Phuruangratc, A. *Inorg. Chem. Commun.* **2020**, *115*, 107864.
- [11] Bulfield, D.; Huber, S. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14434.
- [12] Sutar, R. L.; Huber, S. M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9622.
- [13] Zhang, H.-M.; Toya, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 215.
- [14] Heinen, F.; Reinhard, D. L.; Engelage, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5069.
- [15] Ma, X.-K.; Zhang, W.; Liu, Z.; Zhang, H.; Zhang, B.; Liu, Y. *Adv. Mater.* **2021**, 2007476.
- [16] Cao, J.; Yan, X.; He, W.; Li, X.; Li, Z.; Mo, Y.; Liu, M.; Jiang, Y.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6605.
- [17] Zheng, J.; Suwardi, A.; Wong, C. J. E.; Loh, X. J.; Li, Z. B. *Nanoscale Adv.* **2021**, *3*, 6342.
- [18] Gong, G.-F.; Lv, S.-H.; Han, J.-X.; Xie, F.; Li, Q.; Xia, N.; Zeng, W.; Chen, Y.; Wang, L.; Wang, J.-K.; Chen, S.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14831.
- [19] Borchers, T.-H.; Topić, F.; Christopherson, J. C.; Bushuyev, O.-S.; Vainauskas, J.; Titi, H. M.; Friščić, T.; Barrett, C. J. *Nature Chem.* **2022**, *14*, 574.
- [20] Montaña, Á. M. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 9094.
- [21] Sumii, Y.; Sasaki, K.; Tsuzuki, S.; Shibata, N. *Molecules* **2019**, *24*, 3610.
- [22] Zhu, Z.; Wang, G.; Xu, Z.; Chen, Z.; Wang, J.; Shi, J.; Zhu, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 15106.
- [23] Zhao, H.; Sheng, S.; Hong, Y.; Zeng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14270.
- [24] Jentzsch, A. V.; Matile, S. *Top. Curr. Chem.* **2014**, *358*, 205.
- [25] Huo, Y. P.; Zeng, H. Q. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 922.
- [26] Shen, J.; Fan, J. R.; Ye, R. J.; Li, N.; Mu, Y. G.; Zeng, H. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13328.
- [27] Zheng, S.-P.; Huang, L.-B.; Sun, Z.-H.; Barboiu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 566.
- [28] Wang, C.-X.; Wang, S.-K.; Yang, H.-T.; Xiang, Y.-X.; Wang, X.-B.; Bao, C.-Y.; Zhu, L.-Y.; Tian, H.; Qu, D.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14836.
- [29] Chen, S.-J.; Wang, Y.-C.; Nie, T.; Bao, C.-Y.; Wang, C.-X.; Xu, T.-Y.; Lin, Q.-N.; Qu, D.-H.; Gong, X.-Q.; Yang, Y.; Zhu, L.-Y.; Tian, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17992.
- [30] Pancholi, J.; Beer, P. D. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *416*, 213281.
- [31] Dong, S. Y.; Zheng, B.; Wang, F.; Huang, F. H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1982.
- [32] Jungbauer, S. H.; Bulfield, D.; Kniep, F.; Lehmann, C. W.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16740.
- [33] Gong, B. *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 4336.
- [34] Huc, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17.
- [35] Li, Z.-T.; Hou, J.-L.; Li, C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1343.
- [36] Roy, A.; Prabhakaran, P.; Baruah, P. K.; Sanjayan, G. *J. Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11593.
- [37] Zhang, D.-W.; Zhao, X.; Hou, J.-L.; Li, Z.-T. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5271.
- [38] Liu, C.-Z.; Yan, M.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. *ACS Omega* **2018**, *3*, 5165.
- [39] Sun, G.-J.; Nie, C.-B.; Zhao, X.; Li, Z.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1757 (in Chinese). (孙广军, 聂承斌, 赵新, 黎占亭, 有机化学, **2017**, *37*, 1757.)
- [40] Yang, L.; Zhao, W.; Che, Y.-K.; Wang, Y.; Jiang, H. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 1659.
- [41] Zhang, D.-W.; Wang, H.; Li, Z.-T. *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, *38*, 1700179.
- [42] Liu, C.-Z.; Koppireddi, S.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 226.
- [43] Liu, C.-Z.; Koppireddi, S.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 953.
- [44] Koppireddi, S.; Liu, C.-Z.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 2626.
- [45] Xu, Y.-Y.; Liu, C.-Z.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2848 (in Chinese). (许艳艳, 刘传志, 王辉, 张丹维, 黎占亭, 有机化学, **2021**, *41*, 2848.)
- [46] Yu, S.; Kalenius, E.; Frontera, A.; Rissanen, K. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12464.
- [47] Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114.
- [48] Gilday, L. C.; Robinson, S. W.; Barendt, T. A.; Langton, M. J.; Mul-laney, B. R.; Beer, P. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118.
- [49] Wang, H.; Wang, W.; Jin, W.-J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5072.
- [50] Tepper, R.; Schubert, U. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6004.
- [51] Jiang, H.; Léger, J. M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448.

(Cheng, B.)