



厦门大学学报(自然科学版)  
*Journal of Xiamen University(Natural Science)*  
ISSN 0438-0479,CN 35-1070/N

## 《厦门大学学报(自然科学版)》网络首发论文

题目: 折叠短肽基超分子螺旋的结构调控与同质多晶  
作者: 汪倩倩, 林翔, 翁培敏, 曹金莲, 严小胜, 江云宝  
收稿日期: 2022-05-05  
网络首发日期: 2022-06-07  
引用格式: 汪倩倩, 林翔, 翁培敏, 曹金莲, 严小胜, 江云宝. 折叠短肽基超分子螺旋的结构调控与同质多晶[J/OL]. 厦门大学学报(自然科学版).  
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/35.1070.N.20220606.1535.002.html>



**网络首发:** 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认:** 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 折叠短肽基超分子螺旋的结构调控与同质多晶

汪倩倩<sup>1</sup>, 林翔<sup>1</sup>, 翁培敏<sup>1</sup>, 曹金莲<sup>1</sup>, 严小胜<sup>1,2\*</sup>, 江云宝<sup>1\*</sup>

(1. 厦门大学化学化工学院, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 能源材料化学协同创新中心, 福建 厦门 361005; 2. 厦门大学药学院, 福建 厦门 361102)

\*通信作者 xshyan@xmu.edu.cn (严小胜), ybjiang@xmu.edu.cn (江云宝)

**摘要** 设计合成了基于丙氨酸基硫脲的折叠短肽分子 1, N-端和 C-端分别修饰以噻吩和间碘代苯基。通过吸收和圆二色光谱、核磁共振波谱、X-射线单晶衍射、X-射线粉末衍射和理论计算等方法, 验证了其分子内  $\beta$ -转角折叠结构, 并探究了其超分子螺旋结构特征。结果揭示了折叠短肽分子 1 的同质多晶现象: 乙腈中加热冷却后, 静置片刻即析出的块状晶体 A, 为动力学稳态晶体, 仅形成一重氢键螺旋结构; 静置过夜或缓慢挥发得到的针状晶体 B, 为热力学稳态晶体, 包含氢键和卤键双重螺旋, 组成二维螺旋平面, 并借助乙腈溶剂参与的氢键作用和尺寸效应, 形成稳定的三维组装。晶体 B 的形成依赖于乙腈溶剂的存在, 在其他溶剂如甲醇、三氯甲烷和乙酸乙酯中, 只形成晶体 A。实验结果借助晶体结构直观阐明了动力学、热力学以及溶剂调控下超分子螺旋的结构特征, 对超分子螺旋的构筑和调控研究具有借鉴意义。

**关键词** 折叠短肽;  $\beta$ -转角; 同质多晶; 超分子螺旋; 卤键

中图分类号 O657.39

文献标志码 A

DOI: 10.6043/j.issn.0438-0479.202205006

## Regulation and polymorphism of folded short peptide based supramolecular helix

WANG Qianqian<sup>1</sup>, LIN Xiang<sup>1</sup>, WENG Peimin<sup>1</sup>, CAO Jinlian<sup>1</sup>, YAN Xiaosheng<sup>1,2\*</sup>, JIANG Yunbao<sup>1\*</sup>

(1. Key Laboratory of Spectrochemical Analysis &amp; Instrumentation, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Chemistry for Energy Materials, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

**Abstract** Folded short peptide 1 from alanine based N-amidothiourea, with thiophene and *m*-iodobenzene groups respectively equipped at the N- and C-terminus, was synthesized. The intramolecular  $\beta$ -turn and supramolecular helical structures of 1 were investigated by absorption, circular dichroism (CD) and NMR spectroscopy, single X-ray diffraction, X-ray powder diffraction, and theoretical calculations. Our study reveals that folded short peptide 1 features polymorphism during crystallization in CH<sub>3</sub>CN. Block crystals A of kinetic stability were obtained after heating-cooling and standing for a moment, in which 1D hydrogen-bonded supramolecular helix is formed. Needle-like crystals B of thermodynamic stability were obtained after standing overnight or through slow solvent evaporation, in which both hydrogen- and halogen-bonded supramolecular helices are formed simultaneously, affording 2D helical layers, which are further connected by solvent CH<sub>3</sub>CN molecules through hydrogen bonds and size effect to afford stable 3D superstructure. The solvent CH<sub>3</sub>CN is indispensable to the formation of crystals B, since in other solvents such as MeOH, CHCl<sub>3</sub> or EtOAc, only crystals A were obtained. By virtue of the crystal structures, the regulation mechanism of supramolecular helix through kinetic and thermodynamic pathways and the influence of solvent were illustrated.

**Key words** folded short peptide;  $\beta$ -turn; polymorphism; supramolecular helix; halogen bond

超分子螺旋组装模式的调控与性能紧密关联。目前调控超分子螺旋组装体通常采用动力学和热力学两大途径。动力学途径强调利用环境因素或外界刺激诱导自组装模式的改变<sup>[1-3]</sup>。例如, Kitamura等<sup>[3]</sup>报道了手性偶氮苯二聚体在低温、光照或高浓度条件下, 可实现从棒状空心纳米管到螺旋纤维再到左旋螺旋线圈的多层次组装形态的精确调控。热力学方法则通过分子修饰或共组装等途径来实现<sup>[4-7]</sup>。赵彦利等<sup>[7]</sup>以常见的氨基酸作为模型化合物, 加入小分子三聚氰胺参与共组装, 于纳米及微米

收稿日期: 2022-05-05

基金项目: 国家自然科学基金 (21820102006, 91856118, 22101240, 21435003, 21521004)

网络首发时间: 2022-06-07 13:28:06 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/35.1070.N.20220606.1535.002.html>

尺度上成功构筑了螺旋结构。溶质-溶剂相互作用是长期受到关注的研究课题,超分子组装体中单体-单体和聚集体-溶剂之间的相互作用强度相似,组装体结构和性质更易受溶剂影响和调控,因此研究溶剂对超分子自组装过程的影响尤为重要<sup>[8]</sup>。例如,刑鹏遥等<sup>[9]</sup>设计合成了含有萘酰亚胺和胆固醇基团的高度自适应性构筑单元,可在不同极性的溶剂中表现出不同的组装模式。闫学海等<sup>[10]</sup>发现微量的溶剂通过影响桥连氢键作用从而介导苯丙二肽的自组装。

目前,溶剂、热力学和动力学调控下的超分子螺旋组装体大多于溶液相中观察,主要结合光谱、电镜、理论计算等手段阐明组装结构和过程。晶体结构解析有利于揭示组装体结构和分子间作用模式,为阐明溶剂、热力学和动力学影响的原因和机制提供有效途径,可与溶液相的研究互补。近年来,本课题组发展了系列基于短肽基酰胺基硫脲的折叠短肽分子,揭示了其分子内 $\beta$ -转角折叠结构<sup>[11-13]</sup>。 $\beta$ -转角螺旋性的传递,不仅有利于超分子螺旋的构筑,更可增强折叠短肽的结晶性能<sup>[14-17]</sup>。无疑,这为依据晶体结构阐明超分子螺旋结构及其调控机制提供了理想的构筑基元。因此,本研究以丙氨酸基硫脲分子为 $\beta$ -转角结构模板,于其N-端和C-端分别修饰以噻吩和间碘代苯基,设计合成折叠短肽分子L-/D-1(图1),以期考察氢键、卤键单元共存时超分子螺旋的结构特征,依据晶体结构分析动力学和热力学控制下螺旋组装体结构的异同,阐明溶剂在组装过程中参与的形式和作用。

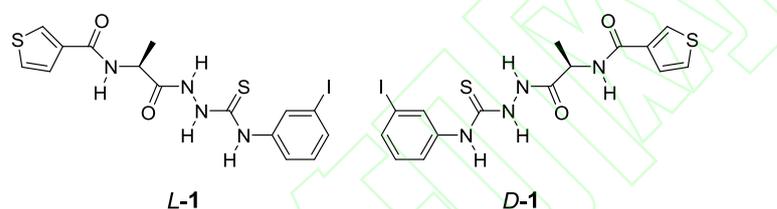


图1 短肽基酰胺基硫脲分子L-/D-1的分子结构

Fig. 1 Molecular structures of short peptide based N-amidothiureas L-/D-1

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

分析纯试剂3-噻吩甲酸和3-碘异硫氰酸苯酯、色谱纯试剂乙腈购自阿拉丁公司;分析纯试剂丙氨酸乙酯盐酸盐、1-羟基苯并三唑(HOBT)、碳化二亚胺(EDCI)购自上海毕得医药有限公司;分析纯试剂甲醇、三氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、无水乙醇、无水乙醚、三乙胺(TEA)、无水硫酸钠、水合肼(质量分数85%)、石油醚、盐酸、氨水、氯化钠等购自国药集团上海试剂公司;氘代乙腈( $CD_3CN$ )和氘代二甲基亚砷( $DMSO-d_6$ )购自艾弗斯特科贸公司。

Bruker AV500/600 MHz核磁共振波谱仪,Agilent 1290-6545XT超高效液相色谱高分辨四级杆飞行时间质谱联用仪,Jasco J-810圆二色(CD)光谱仪,UV-2700紫外-可见吸光光谱仪,奥林巴斯ckx53光学显微镜,Rigaku XtaLAB Synergy和Agilent SuperNova Dual System X-射线单晶衍射仪,Rigaku SmartLab SE X-射线粉末衍射(PXRD)仪。

### 1.2 化合物的合成与鉴定

L-/D-1的合成路线,如图2所示。

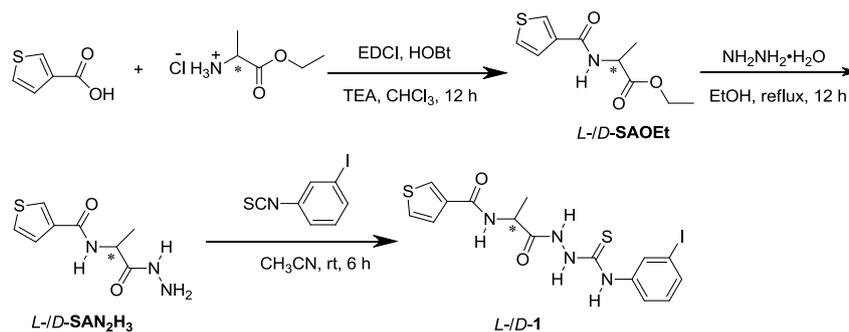


图 2 *L-/D-1* 的合成路线  
Fig. 2 Synthetic routes of *L-/D-1*

称取 1.28 g (10 mmol) 3-噻吩甲酸, 加入 20 mL 三氯甲烷和 1.5 mL (10 mmol) TEA, 冰水浴条件下加入 2.87 g (15 mmol) EDCI 和 2.03 g (15 mmol) HOBt。搅拌反应 0.5 h 后, 加入 2.25 mL (15 mmol) TEA 和 2.30 g (15 mmol) *L*-丙氨酸乙酯盐酸盐。室温反应过夜, 减压蒸馏, 除去溶剂, 得到白色固体, 用乙酸乙酯溶解, 再依次用水、1% (质量分数) 稀氨水、1% (质量分数) 稀盐酸和饱和氯化钠溶液萃取洗涤, 得到上层澄清的有机相, 用无水硫酸钠除水, 减压蒸馏除去溶剂, 用石油醚洗涤数次, 抽滤、干燥后得到 1.62 g 白色固体产物 *L*-SAOEt, 产率为 71%。

将上述产物 *L*-SAOEt 溶于 30 mL 乙醇中, 加入 4 mL 水合肼 (质量分数 85%), 80 °C 加热回流反应过夜。减压蒸馏除去溶剂, 加入少量乙醇, 超声振荡混匀, 继续减压蒸馏, 重复 3~4 次, 以除去过量的水合肼。依次用石油醚和乙醚洗涤, 得到 1.40 g 白色固体产物 *L*-SAN<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, 产率为 92%。

称取 0.21 g (1.0 mmol) *L*-SAN<sub>2</sub>H<sub>3</sub> 和 0.31 g (1.2 mmol) 3-碘异硫氰酸苯酯, 加入 30 mL 乙腈, 室温反应 6 h。减压蒸馏除去溶剂, 用乙醚洗涤所得固体产物, 干燥后得到 0.34 g 白色固体产物 *L*-1, 产率为 73%。

*D*-1 的合成步骤同 *L*-1, 产率为 76%。

产物 *L*-1 和 *D*-1 的 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 和高分辨质谱 (ESI-HRMS) 表征结果如下:

*L*-1 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10.45 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 ~ 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 179.79, 171.91, 167.56, 140.36, 133.04, 132.83, 131.74, 131.55, 129.90, 128.22, 127.61, 122.81, 93.41, 49.19, 16.24. ESI-HRMS: [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>I]Na<sup>+</sup> *m/z* = 496.9579(计算值), 496.9573(测定值)。

*D*-1 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10.43 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 178.67, 170.82, 162.20, 139.31, 135.24, 131.93, 130.42, 128.88, 128.74, 125.87, 125.78, 121.71, 92.32, 47.83, 15.19. ESI-HRMS: [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>I]Na<sup>+</sup> *m/z* = 496.9579(计算值), 496.9572(测定值)。

### 1.3 晶体培养及与作用能计算

称取 5 mg 的 *L*-1 或 *D*-1, 加入 1 mL 乙腈溶剂, 70 °C 条件下加热 5 min, 趁热过滤, 滤液密封静置 2 min, 即有微小方块状晶体 A 析出; 静置 12 h 后, 陆续有细小针状晶体 B 析出。随着晶体培育时间的延长, 未观察到晶体 A 向晶体 B 的转化。

选取质量良好、大小合适的晶体 A 和 B 于 Rigaku XtaLAB Synergy 或 Agilent SuperNova Dual System 的 X-射线单晶衍射仪上测试单晶结构并进行数据采集, 所有晶体均采用 Cu Kα 测试。吸收校正选择 CrysAlis 程序, 直接法解析结构, 非氢原子均选择 SHELXTL 程序进行最小二乘法各向异性精修, 氢原子为理论所得, 晶体单胞参数示于表 1。化合物 1 的所有晶体结构均收录于剑桥晶体结构数据库, CCDC 号分别为: 2169537 (*L*-1-A); 2169538 (*L*-1-B); 2169539 (*D*-1-A); 2169540 (*D*-1-B)。

理论计算采用 Gaussian16 软件, 在真空介质里实现, 泛函为 WB97XD, C, H, O, N, S 原子的基组为 6-31+G(d, p), I 原子的基组为 LANL2DZ。相互作用能的计算未进行基组重叠误差的校正。

表1 *L*-1-A, *L*-1-B, *D*-1-A和*D*-1-B晶体的单胞参数  
Tab. 1 Crystal cell parameters of *L*-1-A, *L*-1-B, *D*-1-A and *D*-1-B crystals

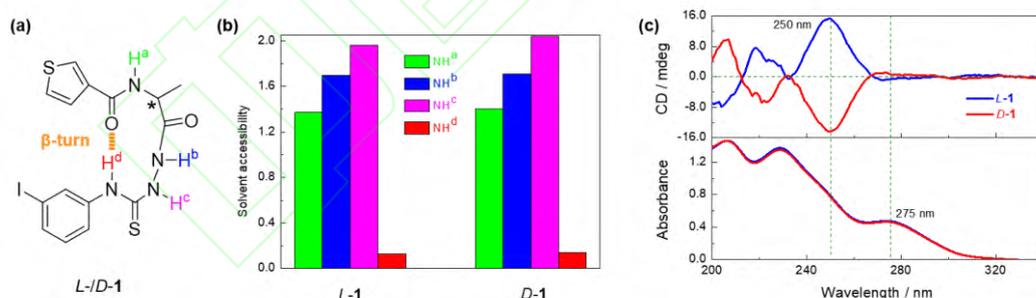
化合物	<i>L</i> -1-A	<i>L</i> -1-B	<i>D</i> -1-A	<i>D</i> -1-B
分子式	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN
分子量	474.33	515.38	474.33	515.38
温度/K	99.8(6)	293(2)	99.9(6)	99.9(6)
晶系	单斜	单斜	单斜	单斜
空间群	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> /nm	0.99935(2)	1.42471(3)	0.99880(2)	1.42497(2)
<i>b</i> /nm	0.87097(2)	0.464100(10)	0.872030(10)	0.464050(10)
<i>c</i> /nm	1.03242(2)	1.60403(4)	1.03272(2)	1.60471(3)
$\alpha$ (°)	90	90	90	90
$\beta$ (°)	104.252(2)	90.935(2)	104.230(2)	90.9410(10)
$\gamma$ (°)	90	90	90	90
体积/nm <sup>3</sup>	0.87096(3)	1.06046(4)	0.87188(3)	1.06098(3)
晶体尺寸/mm <sup>3</sup>	0.26 × 0.18 × 0.12	0.52 × 0.15 × 0.13	0.32 × 0.28 × 0.26	0.35 × 0.18 × 0.12

## 2 结果与讨论

### 2.1 溶液相中的 $\beta$ -转角结构

根据实验室前期发现<sup>[11-17]</sup>, 推测短肽基酰胺基硫脲分子 1 包含分子内  $\beta$ -转角结构, 示意于图 3 (a)。核磁共振实验发现, 溶剂由 CD<sub>3</sub>CN 转变为 DMSO-d<sub>6</sub> 时, *L*-1 分子中 4 组-NH 质子中-NH<sup>d</sup> 的化学位移值变化幅度最小, 仅移动了 0.13; -NH<sup>a</sup>、-NH<sup>b</sup> 和 -NH<sup>c</sup> 的化学位移值变化显著, 分别向低场移动了 1.37, 1.70 和 1.96。 *D*-1 分子的-NH 质子化学位移值变化情况类似 (图 3 (b))。该现象指示 -NH<sup>d</sup> 质子受氢键型溶剂 DMSO-d<sub>6</sub> 影响较小, 是因参与形成分子内氢键所致, 指示了溶液相中  $\beta$ -转角结构的存在。

乙腈溶液中 1 的吸收和 CD 光谱示于图 3 (c)。 *L*-1 和 *D*-1 的 CD 光谱呈镜像对称关系, 指示 CD 信号源自手性丙氨酸残基。短波长 250 nm 附近处的吸收和 CD 信号可归属于噻吩甲酰丙氨酸酰胺基团。吸收光谱中, 275 nm 处的特征吸收峰可归属至苯基硫脲生色团, 对应 CD 光谱中有微弱的信号, 是分子内手性远程传递所致, 可归因于分子内  $\beta$ -转角结构的存在。



(b)  $c(L-1) = c(D-1) = 2 \text{ mmol/L}$ ; (c)  $c(L-1) = c(D-1) = 40 \text{ }\mu\text{mol/L}$ .

图3 化合物 *L*-/*D*-1 的  $\beta$ -转角结构示意图 (a), *L*-/*D*-1 中 4 组氮氢质子在 DMSO-d<sub>6</sub> 和 CD<sub>3</sub>CN 中的化学位移差 (b), 乙腈中化合物 *L*-/*D*-1 的吸收和 CD 光谱 (c)

Fig. 3 Schematic diagram of  $\beta$ -turn structure in *L*-/*D*-1 (a), solvent accessibility of -NH protons in *L*-/*D*-1 that is given as  $\delta_{\text{NH}}$  in DMSO-d<sub>6</sub> minus  $\delta_{\text{NH}}$  in CD<sub>3</sub>CN solutions (b), absorption and CD spectra of *L*-/*D*-1 in CH<sub>3</sub>CN (c)

### 2.2 同质多晶现象

折叠短肽 *L*-1 从乙腈中结晶时出现了块状晶体 A 和针状晶体 B (图 4 (a)), 分别记为 *L*-1-A 和 *L*-1-B 晶体, 体现出同质多晶特征<sup>[18]</sup>: 溶液静置 2 min, 即有微小方块状晶体 *L*-1-A 析出, 为动力学控制的稳态晶体; 而静置 12 h 后续有细小针状晶体 *L*-1-B 析出, 为热力学控制的稳态晶体。X-射线单晶衍射测试解析表明 *L*-1-A 和 *L*-1-B 晶体单胞参数差异显著 (表 1), 尤其后者晶胞中包含乙腈溶剂分

子。

将得到的 *L*-1 晶体粉末进行 PXRD 测试，并与 *L*-1-A 和 *L*-1-B 单晶的计算模拟结果比较 (图 4 (b))。发现 *L*-1 晶体中既包含 *L*-1-A 晶体的衍射峰，亦有 *L*-1-B 晶体的衍射峰。分别挑选一颗 *L*-1-A 和一颗 *L*-1-B 晶体进行固体 CD 光谱测试，二者的光谱轨迹明显不同 (图 4 (c))，指示不同的晶体结构。PXRD 和固体 CD 实验进一步支持了 *L*-1 的同质多晶现象。

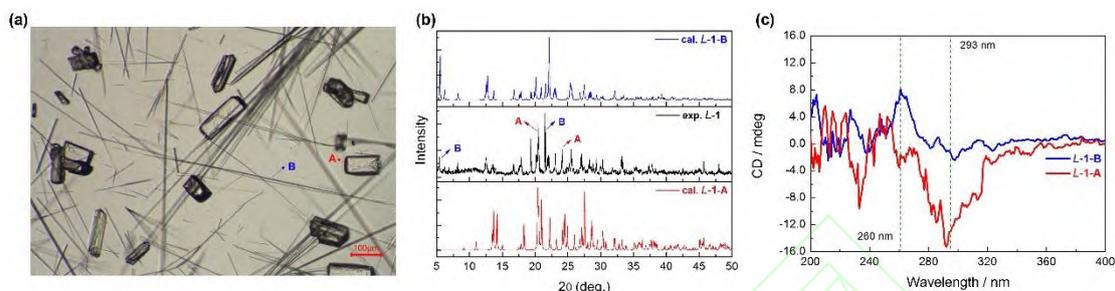
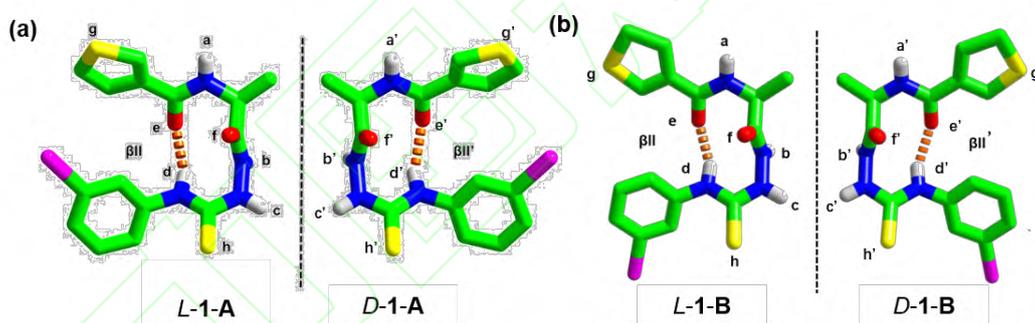


图 4 乙腈溶液中培养的晶体 *L*-1 的光学显微图像 (a)，计算模拟的晶体 *L*-1-A 和 *L*-1-B 的 PXRD 图和实际测试的 *L*-1 晶体的 PXRD 图 (b)，晶体 *L*-1-A 和 *L*-1-B 的固体 CD 光谱 (c)

Fig. 4 Optical microscopic image of *L*-1 crystals obtained in CH<sub>3</sub>CN (a), calculated PXRD patterns of *L*-1-A and *L*-1-B crystals, and experimental PXRD pattern of *L*-1 crystals (b), and solid CD spectra of *L*-1-A and *L*-1-B crystals (c)

### 2.3 晶体结构解析

晶体 A 的测试解析结果示于图 5 (a)。 *L*-1-A 的晶体结构以折叠态构象存在，分子内包含 N-H<sup>d</sup>...O<sup>e</sup>=C 十元环氢键，键长 0.2189 nm，键角为 155.9°，根据二面角数据可将其归为 βII-转角结构<sup>[19]</sup>。 *D*-1-A 晶体结构与其镜像对称，包含 βII'-转角结构，数据列于表 2。



黄色虚线表示分子内氢键。

图 5 *L*-/*D*-1-A(a)和 *L*-/*D*-1-B(b)的晶体结构

Fig. 5 X-ray crystal structures of *L*-/*D*-1-A (a) and *L*-/*D*-1-B (b)

晶体 B 的测试解析结果示于图 5 (b)。 *L*-1-B 晶体结构同样呈现折叠态构象，包含分子内 βII-转角结构。 *D*-1-B 晶体结构与之镜像对称，包含 βII'-转角结构。由表 2 可知，与晶体 A 相比，晶体 B 的分子内氢键更短，键角更大，指示其结构更为稳定，与热力学控制结果一致。

表 2 *L*-/*D*-1-A 和 *L*-/*D*-1-B 晶体结构中的 β-转角结构参数

Tab. 2 Parameters of β-turns revealed by X-ray crystal structures of *L*-/*D*-1-A and *L*-/*D*-1-B

化合物	晶体	$\varphi_{i+1} / (^\circ)$	$\psi_{i+1} / (^\circ)$	$\varphi_{i+2} / (^\circ)$	$\psi_{i+2} / (^\circ)$	类型	键长 / nm	键角 / (°)
<i>L</i> -1	A	-59.55	126.79	75.34	11.45	II	0.2189	155.89
	B	-57.44	133.35	74.10	4.15	II	0.2112	156.64
<i>D</i> -1	A	60.406	-127.07	-75.60	-10.80	II'	0.2194	155.33
	B	56.65	-133.47	-73.59	-5.26	II'	0.2123	156.30

继而考察了晶体中的分子间堆积模式和超分子螺旋结构特征，如图 6 所示。 *L*-1-A 晶体中，沿着 *b* 轴方向，相邻分子藉由 N-H<sup>b</sup>...<sup>f</sup>O=C 和 N-H<sup>c</sup>...<sup>e</sup>O=C 双重氢键作用关联，形成一维超分子右手螺旋

结构, 传递  $\beta$ -转角螺旋性, 螺距为 0.871 nm (图 6 (a) 和 (c)); 沿着  $c$  轴方向, 平行的右手螺旋链依靠分子间  $N-H^c \cdots I-C$  氢键作用联接成二维螺旋网络 (图 6 (b) 和 (d))。

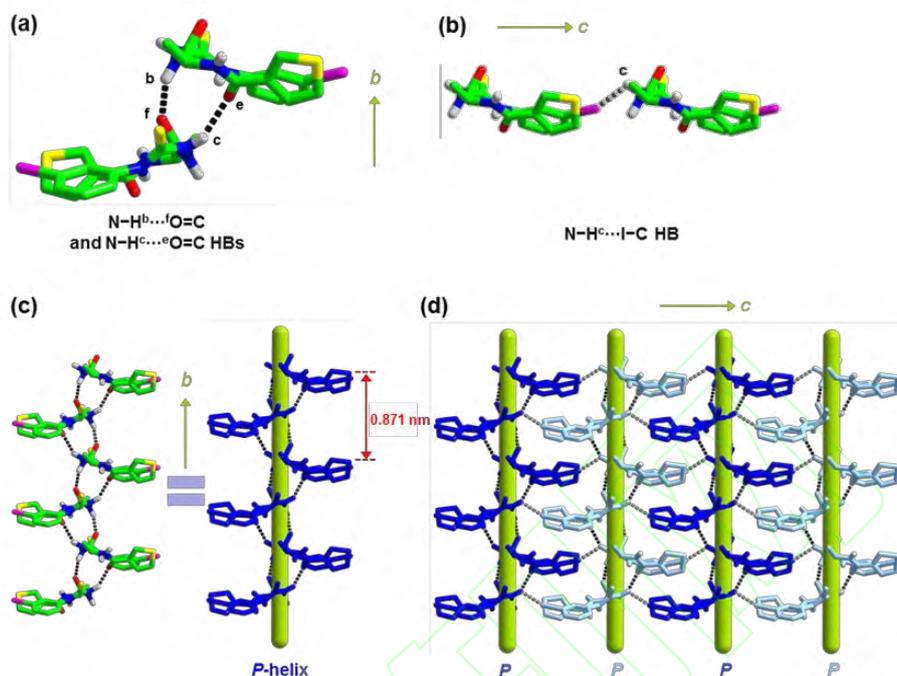


图 6  $L-1-A$  晶体中的螺旋结构和二维组装模式  
Fig. 6 Supramolecular helical structures and X-ray 2D superstructure of  $L-1-A$  crystal

沿着  $a$  轴方向, 相邻的二维螺旋平面在三维空间中依靠丙氨酸侧链甲基参与的  $C-H \cdots S=C$  氢键作用层层堆积, 形成超分子三维结构 (图 7)。由此可见,  $L-1-A$  晶体中不包含溶剂分子, 主要依靠分子间氢键作用发生三维堆积, 组装模式简单, 且能形成氢键螺旋传递  $\beta$ -转角螺旋性, 或是  $L-1-A$  晶体动力学有利的关键。

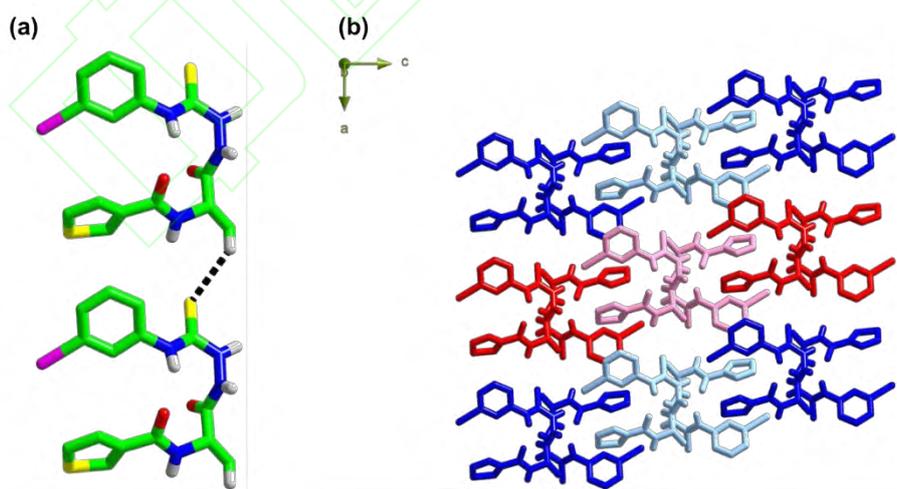


图 7  $L-1-A$  晶体的三维组装模式  
Fig. 7 X-ray 3D superstructure of  $L-1-A$  crystal

晶体  $L-1-B$  中的分子间堆积模式和螺旋结构示于图 8 和图 9。沿着  $b$  轴方向, 相邻的  $L-1-B$  分子藉由  $N-H^b \cdots fO=C$  氢键作用连接, 形成一维直链结构 (图 8 (a))。沿着  $c$  轴方向, 一条直链与右侧的另一条直链藉由  $C-I \cdots sS=C$  作用形成超分子右手卤键螺旋结构, 传递  $\beta$ -转角螺旋性, 螺距仅为 0.464

nm (图 8 (b)); 该直链还与左侧的另一条直链藉由  $N-H^c \cdots^h S=C$  作用形成超分子右手氢键螺旋结构, 螺距亦为 0.464 nm (图 8 (c))。氢键与右手卤键螺旋交替排布, 相互捆绑制约, 沿着  $c$  轴方向无限延伸构成稳定的二维螺旋平面 (图 8 (d))。

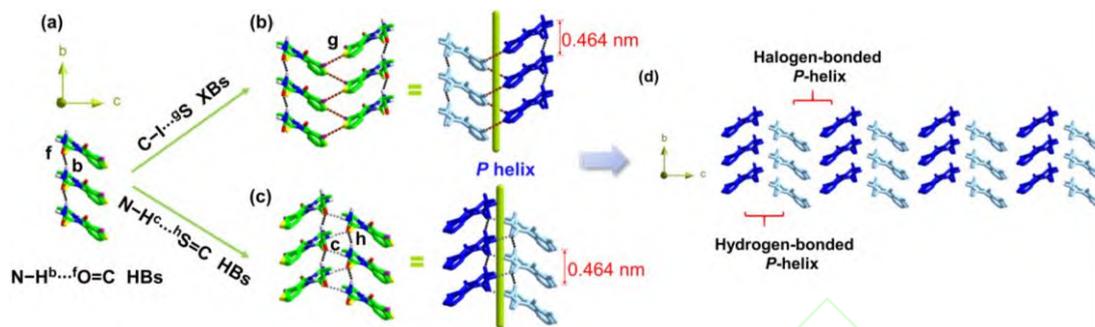


图 8  $L-1-B$  晶体中的螺旋结构和二维组装模式  
Fig. 8 Supramolecular helical structures and X-ray 2D superstructure of  $L-1-B$  crystal

沿着  $a$  轴方向, 溶剂乙腈分子参与共组装, 提供三重氢键作用交联相邻的二维螺旋平面, 使其堆砌成稳定的超分子三维结构 (图 9)。乙腈溶剂分子参与共结晶, 可能是细针状晶体  $B$  形成的关键。

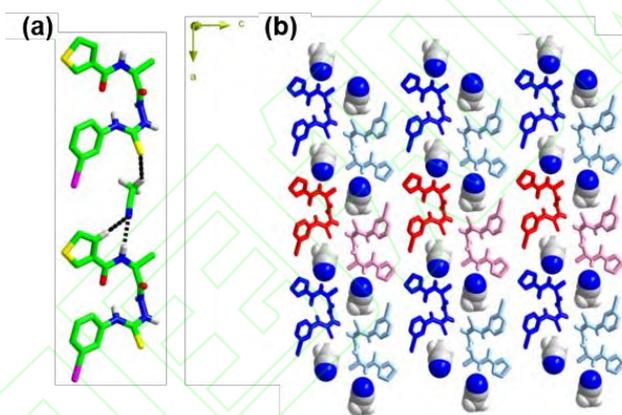


图 9  $L-1-A$  的三维组装模式  
Fig. 9 X-ray 3D superstructure of crystal  $L-1-A$

为进一步阐明动力学和热力学调控方式的差异, 比较了  $L-1-A$  和  $L-1-B$  的晶体结构、组装模式和作用能。图 5 表明, 晶体  $L-1-A$  和  $L-1-B$  均包含  $\beta II$ -转角结构, 但二者结构中噻吩环和碘代苯环的相对空间取向差异显著。晶体  $L-1-A$  和  $L-1-B$  的超分子螺旋结构参数示于表 3。动力学稳定的亚稳态晶体  $A$  中仅包含由氢键维系的一重超分子右手螺旋, 螺距为 0.871 nm, 相邻分子间作用能为 -89.89 kJ/mol; 而热力学稳定的晶体  $B$  中同时形成了氢键和卤键维系的双重超分子右手螺旋, 且两种螺旋相互连接嵌合, 螺距仅为 0.464 nm, 螺距更短, 更利于  $\beta$ -转角螺旋性的传递, 其中氢键螺旋作用能为 -125.31 kJ/mol, 卤键螺旋作用能为 -32.66 kJ/mol, 总作用能显著降低, 结构较晶体  $A$  中的螺旋结构更为稳定。因此, 从晶体结构角度直观阐明了动力学和热力学途径对超分子螺旋结构的调控作用, 有助于超分子螺旋的构筑和结构调控研究。

表3 *L-1-A*和*L-1-B*晶体中氢键和卤键螺旋结构参数  
Tab. 3 Parameters of the hydrogen- and halogen-bonded helices from *L-1-A* and *L-1-B* crystals

晶体	螺旋方向	螺距/nm	氢键/卤键	分子间作用能*/ (kJ·mol <sup>-1</sup> )
<i>L-1-A</i>	右手	0.871	N-H <sup>b</sup> ... <sup>f</sup> O=C ( $d_{\text{H}\cdots\text{O}} = 0.2018 \text{ nm}$ ; $\angle\text{NHO} = 140.08^\circ$ )	-89.89
			N-H <sup>c</sup> ... <sup>e</sup> O=C ( $d_{\text{H}\cdots\text{O}} = 0.2352 \text{ nm}$ ; $\angle\text{NHO} = 131.19^\circ$ )	
<i>L-1-B</i>	右手	0.464	N-H <sup>b</sup> ... <sup>f</sup> O=C ( $d_{\text{H}\cdots\text{O}} = 0.2143 \text{ nm}$ ; $\angle\text{NHO} = 143.84^\circ$ )	-106.41
			N-H <sup>c</sup> ... <sup>e</sup> S=C ( $d_{\text{H}\cdots\text{S}} = 0.2468 \text{ nm}$ ; $\angle\text{NHS} = 149.15^\circ$ )	-18.90
	右手	0.464	C-I... <sup>s</sup> S ( $d_{\text{I}\cdots\text{S}} = 0.3756 \text{ nm}$ ; $\angle\text{CIS} = 151.88^\circ$ )	-32.66

注: \*泛函为 WB97XD, C, H, O, N, S 原子的基组为 6-31+G(d, p), I 原子的基组为 LANL2DZ.

综上所述, *L-1-A* 和 *L-1-B* 的晶体结构和组装模式均存在显著差异。此外, 晶体培养过程中, 随着晶体培育时间的延长, 未观察到 *L-1-A* 向 *L-1-B* 的转化。据此判断 *L-1-A* 和 *L-1-B* 晶体的成核和生长路径是不同的<sup>[20,21]</sup>: 前者没有溶剂参与, 主要依靠分子间氢键作用发生三维堆积, 快速形成, 为动力学稳态晶体; 后者包含乙腈溶剂分子, 借助分子间氢键、卤键和溶剂分子的交联作用发生三维堆积, 缓慢形成, 为热力学稳态晶体。

#### 2.4 溶剂对同质多晶的影响

上述结果表明折叠短肽 *L-1* 在乙腈溶剂中结晶, 可得到动力学亚稳态晶体 A 和热力学稳态晶体 B, 其中晶体 B 中包含乙腈溶剂分子。因此更换其他溶剂开展结晶实验, 以探究溶剂对结晶性能的影响。称取 5 mg 的 *L-1*, 分别加入 1 mL 甲醇、乙酸乙酯或三氯甲烷溶剂, 加热溶解, 趁热过滤, 密封静置, 均有微小块状晶体 A 析出; 静置过夜后, 均未观察到细小针状晶体 B (图 10)。

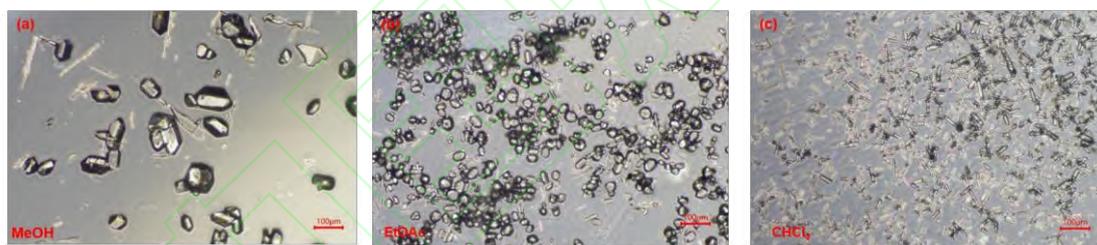


图 10 甲醇、乙酸乙酯和三氯甲烷溶液中培养的 *L-1* 晶体的光学显微图片  
Fig. 10 Optical microscopic images of *L-1* crystals obtained in MeOH, EtOAc and CHCl<sub>3</sub>

分别收集甲醇、乙酸乙酯和三氯甲烷溶剂中培养得到的晶体, 进行 PXRD 测试 (图 11), 可见 3 种溶剂中所得晶体的衍射峰与 *L-1-A* 晶体的模拟衍射峰一致, 表明这 3 种溶剂中均只形成了晶体 A。

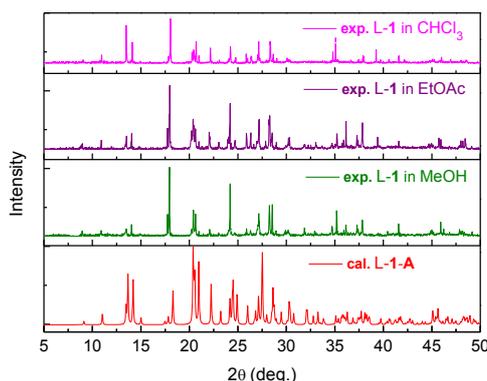


图 11 甲醇、乙酸乙酯、三氯甲烷溶剂中培养得到的 *L*-1 晶体的 PXRD 与计算模拟的 *L*-1-A 晶体的 PXRD 图  
Fig. 11 Experimental PXRD patterns of *L*-1 crystals obtained in MeOH, EtOAc, CHCl<sub>3</sub> and calculated PXRD pattern

以甲醇溶剂为例, 选取其中 3 颗 *L*-1 晶体进行单胞参数测试, 数据示于表 4。可知 3 颗晶体单胞参数与前述的晶体 *L*-1-A 相同, 进一步指示甲醇溶剂中培养出的晶体均为晶体 A, 不含晶体 B。

表 4 甲醇溶液中培养的 *L*-1 晶体单胞参数  
Tab. 4 Crystal cell parameters of three *L*-1 crystals obtained in MeOH

化合物	晶体 1	晶体 2	晶体 3
分子式	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
晶系	单斜	单斜	单斜
空间群	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> /nm	0.9983(6)	0.9972(7)	0.9953(17)
<i>b</i> /nm	0.8705(5)	0.8708(5)	0.8713(6)
<i>c</i> /nm	1.0330(6)	1.0341(7)	1.0341(11)
<i>α</i> (°)	90	90	90
<i>β</i> (°)	104.23(5)	104.14(6)	104.44(12)
<i>γ</i> (°)	90	90	90
体积/nm <sup>3</sup>	0.8701(9)	0.8707(9)	0.8680(2)

因此, 光学显微图像、X-射线粉末和单晶衍射实验结果均表明折叠短肽 *L*-1 于甲醇、乙酸乙酯和三氯甲烷溶剂中结晶时, 只形成晶体 A。可见, 只有在乙腈溶剂中才能形成晶体 B, 即晶体 B 的形成对溶剂乙腈具有依赖性, 体现了溶剂的调控作用。根据晶体 B 的结构判断乙腈溶剂参与的氢键作用及其尺寸效应发挥重要作用。特别地, 依据 Hansen 溶解度参数<sup>[22]</sup>, 计算可知折叠短肽分子 1 的氢键溶解度参数约为 5.1 J<sup>1/2</sup>/cm<sup>3/2</sup>, 与乙腈溶剂的氢键溶解度参数 (6.6 J<sup>1/2</sup>/cm<sup>3/2</sup>) 最为接近, 低于甲醇 (21.4 J<sup>1/2</sup>/cm<sup>3/2</sup>) 和乙酸乙酯 (8.3 J<sup>1/2</sup>/cm<sup>3/2</sup>) 而高于三氯甲烷 (2.2 J<sup>1/2</sup>/cm<sup>3/2</sup>) 的氢键溶解度参数, 这为溶剂的选择提供了重要借鉴。

### 3 结 论

以短肽基酰胺基硫脲为结构模板, 设计合成了 β-转角折叠短肽分子 1, 表征了折叠短肽分子 1 的超分子螺旋结构特征。结果表明, 折叠短肽分子 1 在乙腈中呈现同质多晶特征, 通过快速冷却或缓慢挥发途径分别得到块状晶体 A 和针状晶体 B。晶体 A 为动力学控制下的稳态晶型, 仅形成一维氢键螺旋结构; 晶体 B 为热力学控制下的稳态晶型, 同时形成氢键和卤键螺旋结构, 组成二维螺旋平面, 续以乙腈溶剂分子为“交联剂”, 通过溶剂分子参与的氢键作用形成三维堆积结构。理论计算表明晶体 B 中超分子螺旋结构更为稳定。特别地, 晶体 B 的形成依赖于乙腈溶剂, 在甲醇、三氯甲烷或乙酸乙酯溶剂中仅能得到晶体 A。借助晶体结构阐明了动力学和热力学控制以及溶剂对折叠短肽基超分子螺旋结构的调控作用, 对超分子螺旋的构筑和调控研究具有借鉴意义。

#### 参考文献:

- [1] BISOYI H K, LI Q. Light-directed dynamic chirality inversion in functional self-organized helical superstructures [J]. Angew Chem Int Ed,

- 2016, 55(9): 2994-3010.
- [2] VENKATA R K, MIYAJIMA D, NIHONYANAGI A, et al. Thermally bisignate supramolecular polymerization [J]. *Nat Chem*, 2017, 9(11): 1133-1139.
- [3] YAGAI S, YAMAUCHI M, KOBAYASHI A, et al. Control over hierarchy levels in the self-assembly of stackable nanotoroids [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(44): 18205-18208.
- [4] CANTEKIN, S.; BALAKENENDE D W, SMULDERS M M, et al. The effect of isotopic substitution on the chirality of a self-assembled helix [J]. *Nat Chem*, 2011, 3(1): 42-46.
- [5] GARCIA F, SANCHEZ L. Structural rules for the chiral supramolecular organization of OPE-based discotics: induction of helicity and amplification of chirality [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(1): 734-742.
- [6] XING P, CHEN H, BAI L, et al. Superstructure formation and topological evolution achieved by self-organization of a highly adaptive dynamer [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2716-2727.
- [7] LIANG J H, XING P, et al. Inverse evolution of helicity from the molecular to the macroscopic level based on N-terminal aromatic amino acids [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(3): 5322-5332.
- [8] XUE S, XING P, ZHAN J, et al. Diverse role of solvents in controlling supramolecular chirality [J]. *Chem Eur J*, 2019, 25(31): 7426-7437.
- [9] XING P, CHEN H, BAI L, et al. Superstructure formation and topological evolution achieved by self-organization of a highly adaptive dynamer [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2716-2727.
- [10] WANG J, LIU K, YAN L, et al. Trace solvent as a predominant factor to tune dipeptide self-assembly [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2138-2143.
- [11] YAN X, WU K, YUAN Y, et al.  $\beta$ -turn structure in glycinyphenylalanine dipeptide based N-amidothiureas [J]. *Chem Commun*, 2013, 49(79): 8943-8945.
- [12] YAN X, LUO H, ZOU K, et al. Short azapeptides of folded structures in aqueous solutions [J]. *ACS Omega*, 2018, 3(5): 4786-4790.
- [13] ZHANG Y, YAN X, CAO J, et al. Turn conformation of  $\beta$ -amino acid-based short peptides promoted by an amidothiourea moiety at C-terminus [J]. *J Org Chem*, 2020, 85(15): 9844-9849.
- [14] CAO J, YAN X, HE W, et al. C-I $\cdots\pi$  halogen bonding driven supramolecular helix of bilateral N-amidothiureas bearing  $\beta$ -turns [J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(19): 6605-6610.
- [15] YAN X, ZOU K, CAO J, et al. Single-handed supramolecular double helix of homochiral bis(N-amidothiourea) supported by double crossed C-I $\cdots$ S halogen bonds [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3610.
- [16] SHI D, CAO J, WENG P, et al. Chalcogen bonding mediates the formation of supramolecular helices of azapeptides in crystals [J]. *Org Biomol Chem*, 2021, 19(29): 6397-6401.
- [17] YAN X, WENG P, SHI D, et al. Supramolecular helices from helical building blocks via head-to-tail intermolecular interactions [J]. *Chem Commun*, 2021, 57(94): 12562-12574.
- [18] CAO Y, DU S, KE X, et al. Interplay between thermodynamics and kinetics on polymorphic behavior of vortioxetine hydrobromide in reactive crystallization [J]. *Org Process Res Dev*, 2020, 24(7): 1233-1243.
- [19] VENKATACHALAM C M. Stereochemical criteria for polypeptides and proteins [J]. *Biopolymers*, 1968, 6(10): 1425-1436.
- [20] YUAN C, JI W, XING R, et al. Hierarchically oriented organization in supramolecular peptide crystals [J]. *Nat Rev Chem*, 2019, 3(10): 567-588.
- [21] YUAN C, LEVIN A, CHEN W, et al. Nucleation and growth of amino acid and peptide supramolecular polymers through liquid-liquid phase separation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(50): 18116-18123.
- [22] 李俊山, 孙军, 张大龙. 估算橡胶助剂溶解度参数用基团贡献值的研究 [J]. *橡胶工业*, 1995, 42(7): 393-423.