

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 20520101151528

UDC _____

廈門大學

碩 士 学 位 论 文

***N*-短肽酰胺基硫脲及其阴离子配合物的
手性传递研究**

**Chirality Transfer in *N*-Peptidoamidothiourea and its Anion
Binding Complex**

詹莹

指导教师姓名: 江云宝 教授

专业名称: 分析化学

论文提交日期: 2013 年 7 月

论文答辩时间: 2013 年 7 月

学位授予日期: 2013 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2013 年 7 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为()课题(组)的研究成果，获得()课题(组)经费或实验室的资助，在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。)

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘 要	I
英文摘要	III
第一章 前言	1
1.1 超分子化学及手性简介	1
1.1.1 超分子化学概述	1
1.1.2 蛋白质（肽）与手性	2
1.2 短肽衍生物和其它分子的手性传递	3
1.2.1 基于螺旋的肽手性传递	3
1.2.2 基于转角或折叠的肽手性传递	7
1.2.3 短肽衍生物其它模式的手性传递	12
1.2.4 其它分子的手性传递	14
1.3 <i>N</i> -酰胺基硫脲类阴离子受体分子的研究进展	17
1.4 论文设想	21
1.5 参考文献	23
第二章 受体分子的合成与表征	32
2.1 主要试剂	32
2.2 仪器表征	32
2.3 <i>N</i> -短肽酰胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲衍生物的合成与表征	33
2.3.1 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基苯丙氨酰甘氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (1a)	33
2.3.2 <i>N</i> -(<i>N</i> -叔丁氧羰基苯氨丙酰甘氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (1b)	35
2.3.3 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基苯丙氨酰甘氨酰甘氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (2a) ..	36
2.3.4 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基甘氨酰苯丙氨酰甘氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (3a) ..	38
2.3.5 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基甘氨酰甘氨酰苯丙氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (4a) ..	40
2.3.6 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基苯丙氨酰-2-甲基丙氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (5a) ..	43

2.3.7 <i>N</i> -(<i>N</i> -叔丁氧羰基苯丙氨酰-2-甲基丙氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (5b)	44
2.3.8 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基苯丙氨酰-2-甲基丙氨酰-2-甲基丙氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (6a)	45
2.3.9 <i>N</i> -(<i>N</i> -叔丁氧羰基-苯丙氨酰-2-甲基丙氨酰-2-甲基丙氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (6b)	47
2.3.10 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基- <i>L</i> -苯丙氨酰- <i>L</i> -丙氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (7a)	48
2.3.11 <i>N</i> -(<i>N</i> -叔丁氧羰基- <i>L</i> -苯丙氨酰- <i>L</i> -丙氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基硫脲 (7b)	49
2.3.12 <i>N</i> -(<i>N,N</i> -二甲基- <i>D</i> -苯丙氨酰甘氨酰)胺基- <i>N'</i> -苯基脲 (1c)	50
第三章 含甘氨酸的 <i>N</i>-短肽酰胺基硫脲及其阴离子配合物的手性传递	52
3.1 前言	52
3.2 主体的光谱性质	53
3.2.1 吸收光谱	53
3.2.2 圆二色光谱	54
3.2.3 核磁共振波谱	56
3.3 阴离子对硫脲吸收光谱的影响	60
3.3.1 吸收光谱	60
3.3.2 硫脲与阴离子结合比	62
3.3.3 阴离子与受体分子的结合常数	63
3.4 阴离子对硫脲圆二色光谱的影响	64
3.5 阴离子核磁滴定实验	68
3.5.1 阴离子与 1a 的核磁滴定	68
3.5.2 阴离子与其他硫脲受体的核磁滴定	76
3.6 结论	78
3.7 附图	78
3.8 参考文献	81
第四章 肽链刚性和 N 端取代基对分子手性传递的影响	82

4.1 前言	82
4.2 主体的谱学性质	83
4.2.1 吸收光谱	83
4.2.2 圆二色光谱	85
4.2.3 核磁共振波谱	87
4.2.4 主体性质小结	96
4.3 阴离子与受体分子的吸收光谱	97
4.4 阴离子与受体分子的圆二色光谱	99
4.5 阴离子核磁滴定实验	105
4.6 结论	106
4.7 参考文献	107

附录

论文创新点	108
论文涉及的符号、缩略语和分子结构	109
攻读硕士学位期间发表与交流的论文	111
致 谢	112

CONTENTS

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Supramolecular Chemistry and Chirality	1
1.1.1 Supramolecular Chemistry	1
1.1.2 Protein (Peptide) and Chirality	2
1.2 Chirality Transfer of Short Peptides Derivatives and Other Molecules	3
1.2.1 Helix Based Chirality Transfer in Peptide Derivatives.....	3
1.2.2 Turn and Sheet Based Chirality Transfer in Peptide Derivatives	7
1.2.3 Chirality Transfer Based on Other Modes in Peptide Derivatives.....	12
1.2.4 Chirality Transfer in Other Molecules	14
1.3 Research Progress of <i>N</i>-Amidothioureas as Anion Receptors	17
1.4 Objective of the Thesis	21
1.5 References	23
Chapter 2 Syntheses and Characterizations of Receptors	32
2.1 Reagents	32
2.2 Instruments and Methods	32
2.3 Syntheses and Characterizations of <i>N</i>-Peptidoamidothiourea	33
2.3.1 <i>N</i> -Amidothiourea (1a).....	33
2.3.2 <i>N</i> -Amidothiourea (1b)	35
2.3.3 <i>N</i> -Amidothiourea (2a).....	36
2.3.4 <i>N</i> -Amidothiourea (3a).....	38
2.3.5 <i>N</i> -Amidothiourea (4a).....	40
2.3.6 <i>N</i> -Amidothiourea (5a).....	43
2.3.7 <i>N</i> -Amidothiourea (5b)	44

2.3.8 <i>N</i> -Amidothiourea (6a).....	45
2.3.9 <i>N</i> -Amidothiourea (6b)	47
2.3.10 <i>N</i> -Amidothiourea (7a).....	48
2.3.11 <i>N</i> -Amidothiourea (7b).....	49
2.3.12 <i>N</i> -Amidourea (1c)	50

Chapter 3 Chirality Transfer in Glycyl-Containing

***N*-Amidothioureas and Their Anion Binding Complexes.....52**

3.1 Introduction.....	52
------------------------------	-----------

3.2 Spectra of Receptors	53
---------------------------------------	-----------

3.2.1 Absorption Spectra.....	53
-------------------------------	----

3.2.2 CD Spectra	54
------------------------	----

3.2.3 NMR Spectra	56
-------------------------	----

3.3 Influence of Anions on Absorption Spectra of Receptors.....	60
--	-----------

3.3.1 Absorption Spectra.....	60
-------------------------------	----

3.3.2 Job Plots of Anions and Receptors.....	62
--	----

3.3.3 Binding Constants of Anions with Receptors	63
--	----

3.4 Influence of Anions on CD Spectra of Receptors.....	64
--	-----------

3.5 ¹H NMR Titration of Receptors with Anions	68
---	-----------

3.5.1 ¹ H NMR Titration of 1a with Anions.....	68
--	----

3.5.2 ¹ H NMR Titration of Other Receptors with Anions.....	76
--	----

3.6 Conclusions.....	78
-----------------------------	-----------

3.7 Supplementary Figures	78
--	-----------

3.8 References.....	81
----------------------------	-----------

Chapter 4 Influence of Rigidity and N-Terminal Substitution of

Peptide on Thiourea Chirality Transfer

4.1 Introduction.....	82
------------------------------	-----------

4.2 Spectra of Receptors	83
---------------------------------------	-----------

4.2.1 Absorption Spectra.....	83
-------------------------------	----

4.2.2 CD Spectra	85
4.2.3 NMR Spectra	87
4.2.4 Property Summary	96
4.3 Absorption Spectra of Receptors with Anions	97
4.4 CD Spectra of Receptors with Anions.....	99
4.5 ¹H NMR Titration of Receptors with Anions	105
4.6 Conclusions.....	106
4.7 References	107

Appendixes

Innovations of Researches within the Thesis.....	108
Symbols, Abbreviations and Structures.....	109
Publications	111
Acknowledgements	112

摘 要

基于非共价作用的手性传递作为超分子化学研究的一项重要内容而备受关注。手性信息的传递和表达过程不仅在自然界的生命过程中发挥着重大作用，还能加深人们对手性起源的认识，并由此实现超分子手性聚集、分子构象特异化、聚合物的手性模板合成、不对称催化等目标。蛋白质折叠组装过程中，螺旋、折叠、转角等二级结构的形成十分重要，而这些结构多由多重氢键和侧链的疏水相互作用所引导形成并稳定。人们试图利用蛋白质的组成部分——短肽的自组装性质构建体系。目前，以短肽为基础的二级结构模拟物的设计正吸引越来越多的关注。*N*-酰胺基硫脲结构可视为氮杂硫代酰胺，具备较普通酰胺更受限制的构象，有利于特定分子内相互作用的发生；近年来作为阴离子受体亦备受关注。短肽与酰胺基硫脲相结合可以在手性传递研究领域提供新的思考。

本论文以含单个手性中心的短肽为构筑基元合成了一系列 *N*-短肽酰胺基硫脲。应用紫外-可见吸收光谱、CD 光谱、核磁共振波谱、单晶 X-射线衍射等多种手段，研究探讨了系列酰胺基硫脲及其阴离子配合物中的手性传递效应，考察了非手性氨基酸的个数、在肽链中的位置、刚性大小和肽链 N 端取代基对分子手性传递的影响。

论文共分为四章，包括如下内容：

第一章为前言，分别概述了近年来基于弱相互作用的短肽衍生物和其它分子的手性传递研究进展，*N*-酰胺基硫脲作为中性阴离子受体的研究进展，并在实验室前期工作基础上提出本论文的研究设想。

第二章详细介绍了论文中涉及的主要试剂、仪器方法和受体分子的合成和结构鉴定。涉及短肽结构取代的 *N*-酰胺基-*N'*-苯基（硫）脲，共十二种化合物。

第三章介绍了同时包含手性苯丙氨酸（Phe）和非手性甘氨酸（Gly）的短肽酰胺基取代的系列 *N*-酰胺基硫脲的手性长程传递效应。¹H NMR 数据和 CD 光谱

表明,被 Gly 间隔 Phe 与苯基硫脲基团的受体分子自身即可通过分子内氢键实现手性的长程传递。乙腈中与阴离子作用后, *N*-(*N,N*-二甲基苯丙氨酰甘氨酸胺基)-*N'*-苯基硫脲 (**1a**) 通过新的氢键网络形成刚性的结构能够较受体自身更好地于硫脲结合部位表达手性信息; 其它受体分子 (**1b**、**2a**、**3a**) 与阴离子结合后则苯基硫脲生色团的手性信号表达受到抑制。表明在与 Gly 相连的硫脲结构骨架中, Phe 中的手性信息可通过分子内氢键作用实现手性传递, 且该氢键作用会被阴离子氢键结合竞争性取代。当无新的分子内氢键作用产生时, 则手性传递效应受到抑制。

第四章研究 *N*-短肽酰胺基硫脲中氨基酸隔离基刚性变化和肽 *N* 端取代基的改变对手性信息在整体分子结构中的表达的影响, 以及与阴离子结合后手性信息在结合物中的传递变化。通过考察受体分子的吸收光谱、圆二色光谱、核磁共振和对阴离子的响应发现, 当分子中仅含一个手性氨基酸残基 Phe 和其它非手性氨基酸残基 (Aib 或 Gly) 时, 若手性氨基酸位于短肽链 *C* 端第二个氨基酸的位置, 则分子自身可以实现手性的长程传递, 且手性氨基酸 *N* 端取代基含羰基时, 其手性传递效应会增强, *C* 端非手性氨基酸的刚性增加同样有利于手性传递效应的增强; 若手性氨基酸位于 *C* 端第三个氨基酸的位置, 则手性传递效应与间隔的氨基酸刚性直接相关。当 *N*-短肽酰胺基硫脲分子含两个手性中心时, 则此二者对硫脲基团手性传递的影响还需综合考量和进一步研究。阴离子与刚性受体的结合破坏原本的分子内氢键作用后会阻碍手性传递。含 Ala 的硫脲分子因手性的 Ala 与硫脲基团邻近, 与阴离子结合后仍可在新的氢键网络中实现向硫脲-阴离子结合位点的手性传递。

关键词: 手性传递; 酰胺基硫脲; 短肽; 阴离子受体; 氢键

Abstract

As an important component in supramolecular chemistry, the transfer of chiral information based on noncovalent interactions has attracted much attention. The expression and transfer of chiral information not only play a key role in natural living organisms, but also improve the understanding of the origin of chirality, and can achieve goals such as chiral aggregation of supermolecule, preference of molecular conformation, chiral template synthesis of polymers, and asymmetric catalysis. Secondary structures such as helices, sheets, and turns are important in protein folding, which is mostly directed and stabilized by hydrogen bonding and the hydrophobic interactions of side chains. Scientists are constructing bioinspired systems by utilizing the self-assembling properties of short peptides. Various strategies have been employed to design secondary structure mimics based on short peptides. *N*-amidothiourea, or aza thioamide, with constrained conformation, favors specific intramolecular interactions, and also serves as anion receptor. The combination of short peptides and amidothiourea may offer new insights into chirality transfer.

In this thesis, a series of *N*-amidothiourea receptors were synthesized, with conjugation of short peptide containing a single chiral center. The chirality transfer in receptors and their anion complexes was investigated by UV-Vis absorption spectroscopy, circular dichroism spectroscopy, NMR, and X-ray diffraction. The number, position in peptide, and rigidities of achiral amino acid, and the N-terminal substitution of peptide chain that impact chirality transfer were investigated.

The thesis consists of four chapters.

In chapter 1, research progress of chirality transfer in short peptide derivatives and other molecules through weak interactions, and *N*-amidothiourea based neutral

anion receptors were briefly reviewed. On the basis of the previous work in our lab, the research objective of the thesis are presented.

Chapter 2 describes the reagents, instruments, and methods that were involved in the thesis. Syntheses and characterizations of *ca.* 12 receptors were also described, which mainly contain varied short peptide conjugated *N*-amido-*N'*-phenyl(thio)urea.

Chapter 3 reports the long distance chirality transfer in these short peptide conjugated *N*-amidothiureas containing chiral phenylalanyl residue and achiral glycyl residue. ¹H NMR and CD spectral data indicated that the Gly spaced receptors could allow long-distance chirality transfer from Phe chiral center to the phenylthiourea chromophore via intramolecular hydrogen bond. Upon binding to anions, *N*-(*N,N*-dimethylphenylalanylglycyl)amido-*N'*-phenylthiourea (**1a**) expressed chiral information at thiourea binding site better than the receptor itself, because the binding complex established new hydrogen bonding network and hence a more rigid structure. While other receptor-anion complexes failed to sustain the chirality expression at thiourea site. These observations suggested that in the thiourea scaffold connected to Gly, the chiral information in Phe residue can be expressed to whole molecule through intramolecular hydrogen bonds, the hydrogen bonds can be competitively replaced by anion hydrogen bonding. If no new intramolecular hydrogen bonding network in the receptor-anion complex occurred, the chirality transfer will be suppressed.

Chapter 4 investigates the impact on chirality transfer in whole receptors and their anion binding complexes when the amino acid residue near thiourea moiety changed its rigidity and peptide N-terminal substitution group changed. The investigation suggested that, in a molecule containing only one chiral center Phe and an achiral residue such as Aib or Gly, the molecule itself affords long-distance chirality transfer when Phe situates at the second residue from C-terminal; and N-terminal of the chiral residue conjugated with carbonyl group enhances the chirality tranfe, so does it with increased rigidity of C-terminal achiral residue. When Phe

situates at the third residue from C-terminal, the chirality transfer directly relates with the amplitude of rigidity of amino acid residue spacer. When the receptor contains two chiral centers, their impact on chirality transfer into thiourea functional group needs further investigation. The binding of anion and rigid receptor broke original intramolecular hydrogen bonds, and suppressed the chirality transfer. Thiourea receptor containing both Phe and Ala chiral center can achieve better chiral information expression on thiourea-anion binding site than the receptor itself, since Ala has similar properties to Gly and is close to thiourea group.

Keywords: chirality transfer, amidothiourea, short peptide, anion receptor, hydrogen bond

第一章 前言

1.1 超分子化学及手性简介

1.1.1 超分子化学概述

起源于 1967 年 Charles J. Pedersen 发现冠醚, Donald J. Cram 和 Jean-Marie Lehn 分别发展了主-客体化学和超分子化学。1987 年 Nobel 化学奖授予以上三位科学家, 以表彰和推进超分子化学领域的科学研究^[1-3]。有别于传统分子化学的研究内容, 超分子化学 (Supramolecular Chemistry) 是研究两种或两种以上分子基于分子间非共价弱相互作用结合组装成复杂有序且具有特定功能的分子集合体的科学^[3]。超分子化学研究分子间的各种弱相互作用如氢键、范德华力、 π - π 堆积、静电作用、亲水/疏水相互作用和它们之间的协同作用。以此为基础形成的分子识别、超分子自组装等超分子核心研究领域架起了化学与生命科学联系的桥梁, 对从化学的角度理解生命现象、探索生命起源、研究生物功能具有重要意义。目前, 超分子化学的研究内容不仅涵盖化学的各个分支学科, 更与材料科学、生命科学、信息科学、纳米科学与技术等交叉融合, 集其它众多门类科学研究成果之大成, 具有重要的理论意义和潜在的应用前景^[4]。

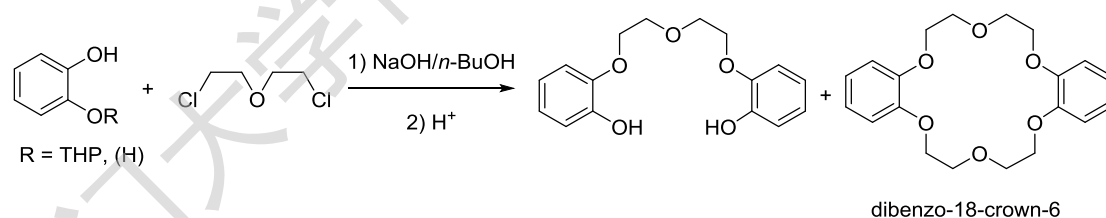


Figure 1.1 Fundamental finding of crown ether by C. J. Pedersen.

分子识别早期是在分子水平上研究生物体系中的化学问题而提出。通过模拟天然产物的性质, 受体 (主体) 与底物 (客体) 通过分子间特异性的非共价键协同作用发生选择性结合并产生某种特定功能的过程即为分子识别^[5]。人工合成受体的分子识别主要包括冠 (穴) 醚、环糊精、杯芳烃、卟啉等大环化合物及酰胺、硫脲等选择性结合客体 (阴离子、阳离子、中性分子) 形成超分子体系的过程。自组装是指基本结构单元通过分子间的非共价键作用, 自发地形成有序聚集体的过程。生命体系中的许多现象与自组装过程密切相关, 例如 DNA 的合成、RNA

转录、蛋白质合成与折叠等。这些自组装体通常具有复杂的形态、高度有序的微观结构以及特异性的功能。科学家们期望通过深入了解自组装的规律和机制，依照此创造出新颖的功能材料和智能器件、分子器件、DNA 芯片、程控药物释放等。

1.1.2 蛋白质（肽）与手性

蛋白质即是一类具备高度有序结构，具有各种特定功能的分子自组装体。其功能包括酶高度特异性催化，激素调节生理功能，载体转运作用、抗体免疫、机体结构组成等。在蛋白质折叠组装过程中， α -螺旋、 β -折叠、转角等二级结构的形成十分重要，而这些结构大多数由多重氢键和侧链的疏水相互作用所引导形成并稳定。受生命体系的启发，合成科学家们试图利用蛋白质的组成部分——短肽的自组装性质构建体系。目前，以短肽为基础的二级结构模拟物的设计正吸引越来越多的关注。科学家们期望从中获得对影响蛋白质折叠因素的基本理解，并期待开发出具有药理活性的小分子化合物、人工受体、不对称催化剂及等。

手性分子是指分子与其镜像不能叠合。手性是生命体的重要特征。参与构成蛋白质的天然氨基酸除非手性的甘氨酸外，均为 L 型 α -氨基酸；自然界存在的单糖除 L 型阿拉伯糖以外，多为 D 型糖；DNA 以右手双螺旋存在等。生命体内的酶催化反应的高度立体专一性均表现出手性特征。生命体的手性起源研究，整体手性的形成，手性传递、手性放大等问题，都希望借助超分子化学得到解答。超分子手性是指通过一些非共价弱相互作用构建不对称立体结构，使得原本不具备手性的分子在一定聚集状态下表现出手性，或者是原有手性通过超分子组装过程以非线性的方式得到放大。它在不对称合成、手性自催化、分子识别、手性分子器件设计、手性化合物绝对构型判断等领域均有应用。

手性传递研究亦备受重视。手性分子中含有手性中心或手性轴或手性面等不对称因素，却因分子水平的灵活性时常允许短时间内对映体结构的内翻转发生。尽管具有手性的构象，许多分子并未能有效地体现手性作用。对任何特定的分子结构来说，鉴定手性的存在与否相当容易，然而手性的表达却很难定量并理解乃至控制它：如该不对称因素对整个体系的化学物理性质的影响程度。有时手性中心的影响可以忽略不计，如一条长烷基链末端的手性中心对另一端的碳而言化学

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库