



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DEL ENLACE MECÁNICO EN LA
ORGANOCATÁLISIS CON AMINAS SECUNDARIAS
ENTRELAZADAS Y LA REACTIVIDAD DE ROTAXANOS
DERIVADOS DE GLUTACONAMIDAS

D. Jesús de María Pérez Martínez
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DEL ENLACE MECÁNICO EN LA ORGANOCATÁLISIS
CON AMINAS SECUNDARIAS ENTRELAZADAS Y LA REACTIVIDAD
DE ROTAXANOS DERIVADOS DE GLUTACONAMIDAS

Autor: D. Jesús de María Pérez Martínez

Director/es: D. José Berná Cánovas y D. Alberto Martínez Cuezva



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Jesús de María Pérez Martínez

doctorando del Programa de Doctorado en

Química Básica y Aplicada

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

**EFFECTOS DEL ENLACE MECÁNICO EN LA ORGANOCATÁLISIS DE AMINAS SECUNDARIAS
ENTRELAZADAS Y LA REACTIVIDAD DE ROTAXANOS DERIVADOS DE GLUTACONAMIDAS**

y dirigida por,

D./Dña. José Berná Cánovas

D./Dña. Alberto Martínez Cuezva

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 20 de Septiembre de 2023

Fdo.: Jesús de María Pérez Martínez

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Agradecimientos

Me gustaría agradecer de corazón el apoyo recibido durante estos años a las siguientes personas:

En primer lugar a mis directores de Tesis, **D. José Berná** y **D. Alberto Martínez**, por su labor como jefes tanto a nivel profesional como personal, pues siempre han estado disponibles para escucharme con cualquier problema que haya surgido y para guiarme a lo largo de estos cuatro años en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, siendo ambos dos grandes profesionales en su campo. Además, también me gustaría agradecer la cercanía con la que siempre he podido tratar con ellos, haciendo que este proceso sea más sencillo, y también la enorme ayuda que he recibido en el día a día en el laboratorio en esta dura pero bonita batalla que es la Química Orgánica.

A continuación, también quiero agradecer principalmente a nivel personal el buen trato que siempre he recibido de parte de los profesores del grupo de Química Orgánica Síntetica; Aurelia, Pilar, Marta y especialmente Mateo Alajarín y Meli, con quien además de tener un vínculo profesional, compartiendo horas y horas de laboratorio, también he llegado a tener un enorme aprecio real por ellos, por las personas que son y el cariño con el que siempre me han tratado.

Lógicamente, esta batalla no se podría haber librado sin mis queridos compañeros: Jorge, Julio, Guillermo, y Syed que han sido mis mejores apoyos y las personas con las que las horas se pasaban más rápido en el laboratorio. También durante una buena temporada Adrián, que ha sido siempre una fuente de sabiduría que siempre ha estado ahí para ayudar y que además es un buen tío por encima de lo demás. Muchas gracias a todos.

Por último y por encima de todo, quiero agradecer a mi madre, porque realmente ella es la persona que más ha contribuido en que pueda alcanzar el objetivo de ser Doctor, ella es la que ha estado presente en cada momento de la batalla y quién más me ha ayudado en los momentos difíciles, ya sea animándome cada fin de semana, económicamente cuando ha hecho falta o preparándome sus tupperts para que vaya con energía toda la semana. Gracias por todo Mamá.

Publicaciones Originales que Conforman la Tesis Doctoral

La presente Tesis Doctoral titulada “EFECTOS DEL ENLACE MECÁNICO EN LA ORGANOCATÁLISIS CON AMINAS SECUNDARIAS ENTRELAZADAS Y LA REACTIVIDAD DE ROTAXANOS DERIVADOS DE GLUTACONAMIDAS” consta de un compendio de **tres** artículos de investigación publicados, con la conformidad de los directores de la Tesis Doctoral y la Comisión Académica responsable del programa de doctorado en Química Básica y Aplicada.

A continuación se detallan las referencias bibliográficas correspondientes a los tres trabajos publicados:

1. J. M. Perez, J. Puigcerver, T. Orlando, A. Pastor, M. A. P. Martins, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. *Mechanical Bonding Activation in Rotaxane-Based Organocatalysts. Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 4202-4210
2. J. M. Perez, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. *Modulating the Catalytic Activity by the Mechanical Bond: Organocatalysis with Poliamide [2]Rotaxanes Bearing a Secondary Amino Function at the Thread. Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 2690-2696
3. J. M. Perez, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. *Reactivity of Glutaconamides Within [2]Rotaxanes: Mechanical Bond Controlled Chemoselective Synthesis of Highly Reactive α -KetoAmides and their Light-Triggered Cyclization. Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202302681

Resumen

Desde el comienzo del estudio del enlace mecánico en química supramolecular, muchos investigadores han dedicado considerables esfuerzos a la preparación de moléculas entrelazadas mecánicamente (MEM), entre ellos los rotaxanos. La posibilidad que tienen sus componentes de experimentar movimientos moleculares de gran amplitud hace que los rotaxanos presenten características interesantes en muchas áreas de la ciencia, como la de polímeros y materiales, la nanotecnología y la maquinaria molecular.

En este contexto, la investigación llevada a cabo en esta Tesis Doctoral se divide en dos áreas diferenciadas. En primer lugar, se ha desarrollado un bloque centrado en estudiar el efecto del enlace mecánico en la capacidad catalítica de nuevos organocatalizadores con aminas secundarias entrelazadas, útiles en reacciones de tipo iminio-enamina. Inicialmente se prepararon dos organocatalizadores con estructura de rotaxano que incorporan un eje con una función amina secundaria, y una o dos funciones succinamida. La actividad catalítica de los rotaxanos, se estudió comparándola con la de sus respectivos ejes libres, en reacciones de tipo iminio y enamina. Los datos cinéticos obtenidos indicaron una mayor capacidad catalítica de los sistemas entrelazados con respecto a los ejes libres, observando un efecto activante por parte del componente macrocíclico. Por otro lado, también se observó una actividad mayor en los sistemas simétricos con dos estaciones de succinamida. En un segundo estudio se modificó el componente macrocíclico incorporando distintos sustituyentes, obteniendo un conjunto de seis organocatalizadores entrelazados. La variación del macrociclo en cada sistema altera en gran medida su capacidad catalítica, la cual está directamente relacionada con las características electrónicas de los sustituyentes del anillo, así como con la dinámica interna de traslación del mismo.

En el segundo bloque de esta Tesis Doctoral se describe por primera vez el empleo de una función de glutaconamida como una nueva plantilla para la obtención de rotaxanos derivados de amidas. Además, se estudió la oxidación de estos sistemas (ejes y sus respectivos rotaxanos) en distintas condiciones, obteniéndose especies totalmente distintas. Mientras que en el caso de las

glutaconamidas entrelazadas se aislaron las α -cetoamidas correspondientes, la reacción con los ejes libres dió lugar a unos derivados de ciclohexeno altamente sustituidos. El enlace mecánico controla la quimioselectividad del proceso, a la vez que ejerce un efecto protector, estabilizando las α -cetoamidas altamente reactivas, las cuales pueden ser empleadas para la obtención de nuevos sistemas entrelazados, tales como oxazolidinonas o lactamas.

Abstract

Since the beginning of the systematic study of mechanical bonding in chemistry, considerable efforts have been carried out for the preparation of mechanically interlocked molecules (MIMs), including rotaxanes. The ability for their components to undergo large-amplitude molecular motions makes rotaxanes interesting in many areas of science. Some of these areas include polymers, materials science, nanotechnology, and molecular machinery.

In this context, the research carried out in this Doctoral Thesis is divided into two different areas. The first section is dedicated to the study of the effect of the mechanical bond on the catalytic capacity of new mechanically interlocked organocatalysts, which have a secondary amine, useful in iminium-enamine type reactions. In a first part, two organocatalysts were prepared, which incorporates a thread functionalized with a secondary amine function and one or two succinamide stations. The catalytic activity of the rotaxanes was studied, comparing it with that of their free threads, in iminium and enamine type reactions. The obtained kinetic data indicated a higher catalytic capacity of the interlocked systems compared to the free threads, observing an activating effect by the macrocyclic component. On the other hand, a higher activity was also observed in the symmetric systems with two succinamide stations. In a second study, the macrocyclic component was modified by varying the electronic nature of the substituents present, obtaining a set of six interlocked organocatalysts. The variation of the macrocycle in each system significantly alters its catalytic capacity, which is directly related with the electronic nature of the substituents at the ring and the intercomponent translational dynamics.

In the second part of this Doctoral Thesis, the use of a glutaconamide function as a new template for obtaining amide-derived rotaxanes is described for the first time. Additionally, the oxidation of these systems (threads and their respective rotaxanes) was studied under different conditions, leading to completely different species. While in the case of interlocked glutaconamides, the corresponding α -ketoamides were isolated, the reaction with free threads resulted in highly substituted cyclohexene derivatives. The mechanical bond controls the chemoselectivity of the process while exerting a protective effect, stabilizing the highly reactive α -ketoamides, which can be employed for obtaining new interlocked systems, such as oxazolidinones or lactams.



Índice

Capítulo 1. Introducción General

1. Moléculas enlazadas mecánicamente (MEMs)	1
1.2 Rotaxanos	7
1.2.1 Métodos de obtención de rotaxanos	8
1.2.2 Movimiento de los componentes de un [2]rotaxano	11
1.2.3 Interacciones no covalentes utilizadas en el aplantillado de rotaxanos	12
1.2.3.1 Aplantillado activo con metales	12
1.2.3.2 Interacciones hidrofóbicas	13
1.2.3.3 Apilamiento π - π	15
1.2.3.4 Plantillas de aniones	16
1.2.3.5 Enlace de hidrógeno	17
1.2.4 Rotaxanos derivados de amidas bencílicas entrelazadas por enlaces de hidrógeno	20
1.2.5 Efecto del enlace mecánico en la reactividad	24
1.2.5.1 Modificación post-sintética de rotaxanos. Mantenimiento del enlace mecánico	24
1.2.5.2 Efecto protector del enlace mecánico	27
1.2.5.3 Variación en la reactividad	30
1.2.5.4 Activación y control de la reactividad. Síntesis de lactamas	31
1.2.6 Aplicaciones de los rotaxanos	34
1.2.6.1 Rotaxanos como catalizadores	35
1.2.6.2 Rotaxanos incorporados en redes tridimensionales	42
1.2.6.3 Rotaxanos como máquinas moleculares	44

Capítulo 2. Objetivos	50
Capítulo 3. Activación del enlace mecánico en organocatalizadores basados en rotaxanos	52
Capítulo 4. Modulación de la actividad catalítica mediante el enlace mecánico: Organocatálisis con [2]rotaxanos de poliamidas que poseen una función amina secundaria en el eje	55
Capítulo 5. Reactividad de glutaconamidas dentro de [2]rotaxanos: Síntesis quimioselectiva de α-cetoamidas altamente reactivas controlada por el enlace mecánico, y su ciclación desencadenada por luz	58
Capítulo 6- Conclusiones	60

1. Moléculas enlazadas mecánicamente (MEMs)

Las moléculas enlazadas mecánicamente (MEMs) son sistemas discretos formados por dos o más componentes. Estos componentes no se encuentran unidos mediante enlaces covalentes, sino que la conectividad entrelazada los mantiene unidos. De hecho, para separarlos es necesario romper enlaces covalentes significativos. Este tipo de unión es lo que se conoce como *enlace mecánico*.^{1,2}

Entre las MEMs más estudiadas se encuentran catenanos³ y rotaxanos.⁴ Los catenanos, cuya raíz *catena*, hace referencia a la palabra cadena en latín, son moléculas formadas por dos o más componentes macrocíclicos enlazados entre sí (Figura 1.1a). Por otro lado, los rotaxanos, cuyo nombre proviene de la combinación de dos palabras del latín, *rota* (rueda) y *axis* (eje), son moléculas formadas por al menos un componente macrocíclico que rodea a, como mínimo, otro lineal (Figura 1.1b). Este componente lineal, o eje, se encuentra enhebrado a través de la cavidad del anillo, y posee grupos voluminosos (o *stoppers*) en sus extremos que impiden que éste se pueda salir.

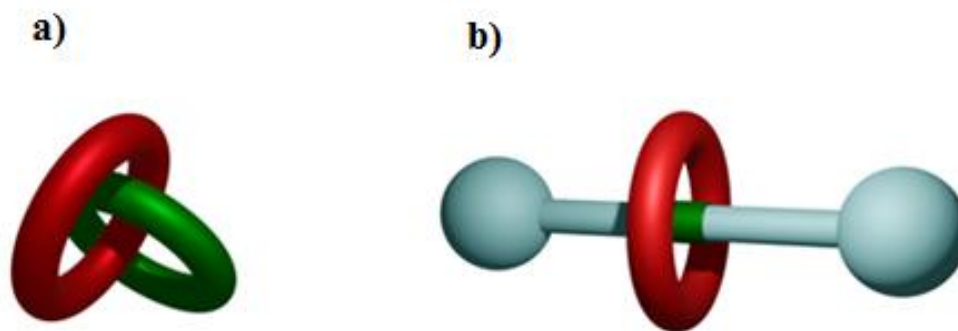


Figura 1.1. Representación esquemática de (a) un catenano, y (b) un rotaxano.

¹ C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, Wiley, New Jersey, **2016**.

² C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *The Mechanical Bond: A Work of Art. Topics in Current Chemistry* **2011**, 323, 19–72.

³ G. Gil-Ramirez, D. A. Leigh, A. J. Stephens, *Catenanes: Fifty Years of Molecular Links. Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6110–6150.

⁴ M. Xue, Y. Yang, X. Chi, X. Yan, F. Huang, *Development of Pseudorotaxanes and Rotaxanes: From Synthesis to Stimuli-Responsive Motions to Applications. Chem. Rev.* **2015**, 115, 7398–7501.

Una característica común de los sistemas entrelazados es que son moléculas, no complejos supramoleculares, ya que su formación y/o desensamblaje no son procesos reversibles.⁵ Mientras que en el caso de los catenanos es necesario romper directamente algún enlace covalente, disociando así los anillos entrelazados, los rotaxanos pueden sufrir otros procesos que conducen a la separación de sus componentes. Algunos de estos métodos implican reacciones de desenhebrado térmico o fotoquímico,⁶ el aumento del diámetro del anillo o la reducción del volumen estérico de un *stopper*.¹

En 1960, Edel Wassermann sintetizó la primera MEM, un catenano (Figura 1.2). Para ello, llevó a cabo una síntesis estadística mediante la condensación aciloínica de un diéster alifático de cadena larga en presencia de un macrociclo deuterado, obteniendo el catenano **1** con un rendimiento del 0.0001%.^{7,8,9}

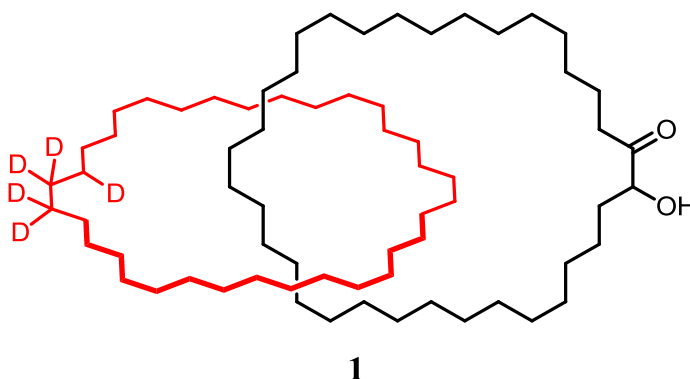


Figura 1.2. La primera molécula entrelazada mecánicamente: el catenano de Wasserman.^{8,9}

A pesar de que la síntesis estadística⁸ y la dirigida por enlaces covalentes⁵ fueron métodos de síntesis muy utilizados para obtener MEMs entre los años 1960 y 1970, el ensamblaje de estos sistemas no despegó hasta 1983, cuando Sauvage y

⁵ G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes, and Knots*, Academic Press, New York, **1971**.

⁶ A. Martínez-Cuezva, F. Morales, G. R. Marley, A. Lopez-Lopez, J. C. Martínez-Costa, D. Bautista, M. Alajarin and J. Berna, *Thermally and Photochemically Induced Dethreading of Fumaramide-Based Kinetically Stable Pseudo[2]rotaxanes*. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3480–3488.

⁷ E. Wasserman, *The Preparation of Interlocking Rings: a Catenane*. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4433–4434.

⁸ E. Wasserman, *Chemical Topology*. *Sci. Am.* **1962**, 94–102.

⁹ A. S. Baluna, A. Galan, D. A. Leigh, G. D. Smith, J. T. J. Spence, D. J. Tetlow, I. J. Vitorica-Yrezabal, M. Zhang, *In Search of Wasserman's Catenane*. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 9825–9833.

su grupo publicaron un trabajo donde empleaban complejos de Cu(I) para aplantillar la formación de catenanos (Figura 1.3).¹⁰ Este catenano se preparó mediante enhebrado del eje derivado de fenantrolina **2** a través del macrociclo **3** que también incluye una unidad de fenantrolina. Ambos componentes se coordinaban al catión de cobre (I) mediante el par de electrones no enlazantes de sus átomos de nitrógeno. El centro metálico constituía el lugar idóneo para que se produjera el deseado efecto plantilla, orientando espacialmente los componentes que van a formar la MEM, y colocándolos en una disposición ortogonal en el *complejo supramolecular* **4**. A continuación, se produce la ciclación del eje mediante una síntesis de éteres de Williamson con un diyoduro de alquilo primario, conduciendo al catenano coordinado **5**, que aún mantiene al ión metálico en su estructura. El catenano final **6** se obtuvo cuantitativamente mediante el tratamiento de su precursor con iones cianuro, que poseen una alta afinidad por el cobre y lo desplazan del lugar de coordinación, provocando la desmetalación del producto entrelazado. El uso de esta secuencia sintética permitió obtener el catenano en un importante 42% de rendimiento.

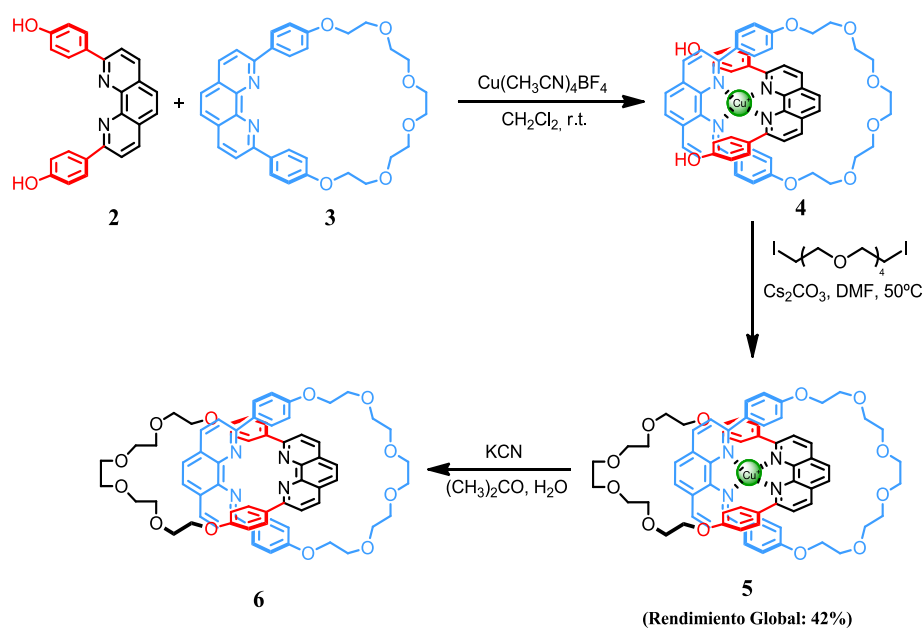


Figura 1.3. Primera MEM obtenida mediante un aplantillado con metales.¹⁰

¹⁰ C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. P. Kintzinger, *Templated Synthesis of Interlocked Macrocyclic Ligands, the Catenands. Preparation and Characterization of the Prototypical bis-30 Membered Ring System*. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5095–5098.

A partir de este ejemplo de síntesis aplantillada con metales, se han desarrollado diversas alternativas para dirigir la síntesis de estos sistemas de manera eficiente gracias al establecimiento de distintas interacciones entre los componentes.

Así, se demostró que era posible dirigir la síntesis de MEMs a través de interacciones hidrofóbicas como las que se establecen entre un eje de poliazobencenos, y un macrociclo de α -ciclodextrina para formar el rotaxano **7** (Figura 1.4a).¹¹ También es posible aprovechar las interacciones π - π que se establecen entre anillos aromáticos para obtener sistemas entrelazados, destacando como ejemplo la primera *lanzadera molecular*, sintetizada por Stoddart y su equipo en 1991 (Figura 1.4b).¹²

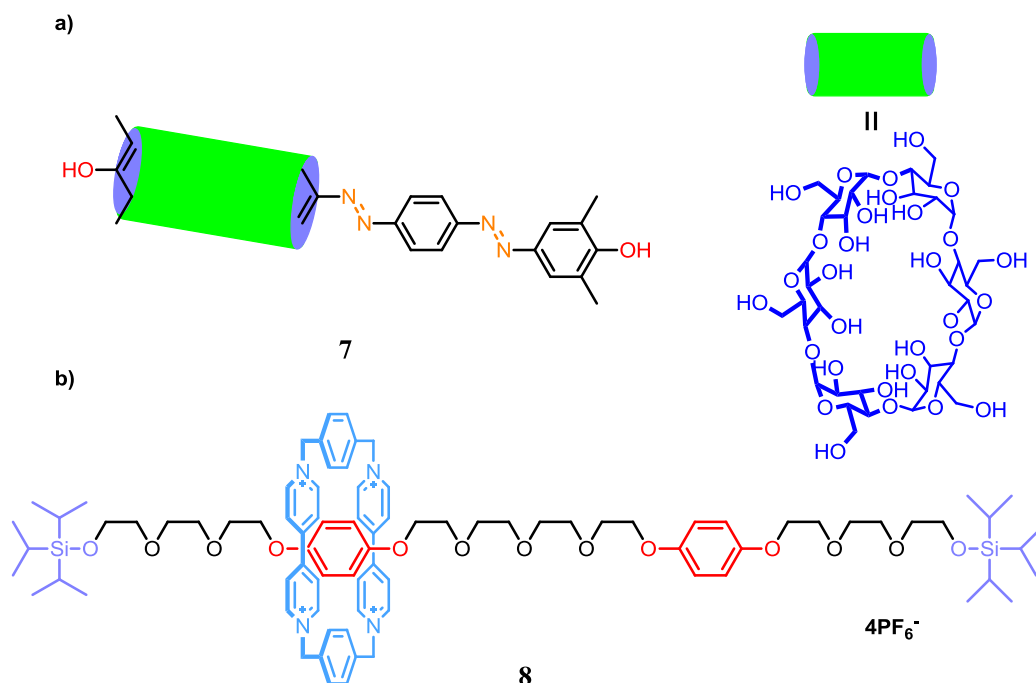


Figura 1.4. a) Rotaxano formado por un azocompuesto como eje y un macrociclo de α -ciclodextrina.¹¹ b) Primera lanzadera molecular, diseñada por el grupo de Stoddart, cuya síntesis se dirigió mediante interacciones π - π aromáticas.¹²

¹¹ G. Wenz, B. H. Han, A. Müller, *Cyclodextrin Rotaxanes and Polyrotaxanes*. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782–817.

¹² P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart, *A Molecular Shuttle*. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131–5133.

Otra vía importante para la obtención de MEMs es aquella en la que se emplean las interacciones por enlaces de hidrógeno para dirigir su síntesis.^{13,14} Este tipo de enlace posee energías de enlace significativamente más bajas que un enlace covalente convencional, pero mayores que las interacciones hidrofóbicas, y consiste en la interacción electrostática entre un átomo electronegativo (normalmente F, O y N) y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo. Esta interacción crea una fuerza de tipo dipolo-dipolo que mantiene a los átomos de este enlace alineados en la misma dirección.^{15,16}

Esta interacción es la responsable, por ejemplo, del elevado punto de ebullición de sustancias como el agua o el fluoruro de hidrógeno, en las que encontramos un enlace de hidrógeno de tipo O-H...O y F...H-F, respectivamente. Los enlaces de hidrógeno se encuentran entre las interacciones más específicas que ocurren en los diferentes procesos de reconocimiento molecular a nivel bioquímico.

En este sentido se sabe que estas interacciones juegan un papel relevante, junto con las interacciones π - π aromáticas, en la estabilización de las estructuras tridimensionales de los ácidos nucleicos y las proteínas (Figura 1.5). Se han realizado numerosos esfuerzos para comprender la función de los enlaces de hidrógeno en las interacciones presentes en los sistemas bioquímicos, ya que estos enlaces, aun siendo relativamente débiles, son enormemente específicos y direccionales. Como prueba de su importancia sabemos que desempeñan un rol decisivo en el mantenimiento y la estabilidad del ADN y en la especificidad de los complejos que las proteínas pueden formar con éste.^{17,18,19}

¹³ F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt. *Catenanes and Rotaxanes of the Amide Type*. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 451–460.

¹⁴ N. H. Evans. *Recent Advances in the Synthesis and Application of Hydrogen Bond Templated Rotaxanes and Catenanes*. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3320–3343.

¹⁵ L. Pauling. *The Structure and Entropy of Ice and of Other Crystals with Some Randomness of Atomic Arrangement*. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2680–2684.

¹⁶ P. A. Kollman, L. C. Allen. *The Theory of the Hydrogen Bond*. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 283–303.

¹⁷ L. Jen-Jacobson, *Protein-DNA Recognition Complexes: Conservation of Structure and Binding Energy in the Transition State*. *Biopolymers* **1997**, 44, 153–180.

¹⁸ L. Pardo, M. Campillo, D. Bosch, N. Pastor, H. Weinstein, *Binding Mechanisms of TATA Box-binding Proteins. DNA Kinking is Stabilized by Specific Hydrogen Bonds*. *Biophys. J.* **2000**, 78, 1988–1996.

¹⁹ Y. Mandel-Gutfreund, H. Margalit, *Quantitative Parameters for Amino Acid-base Interaction: Implications for Prediction of Protein-DNA Binding Sites*. *Nucleic Acids Res.* **1998**, 26, 2306–2312.

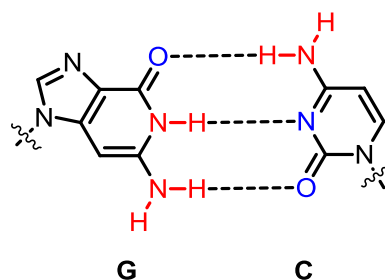


Figura 1.5. Interacción mediante enlaces de hidrógeno entre una base nitrogenada de guanina y otra de citosina, que componen las cadenas de ADN y ARN.²⁰

Además del papel biológico que tienen estos enlaces, también es común encontrarlos entre diferentes tipos de sistemas sintéticos,^{3,4} como aquellos que poseen enlaces amida.¹³ Cuando tenemos este tipo de enlace, generalmente se da una interacción entre los grupos NH de una molécula y los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo de otra molécula contigua, dando lugar a un enlace de tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$, el cual es responsable de la existencia de numerosas MEM, incluyendo sistemas como el rotaxano **9** (Figura 1.6).²¹

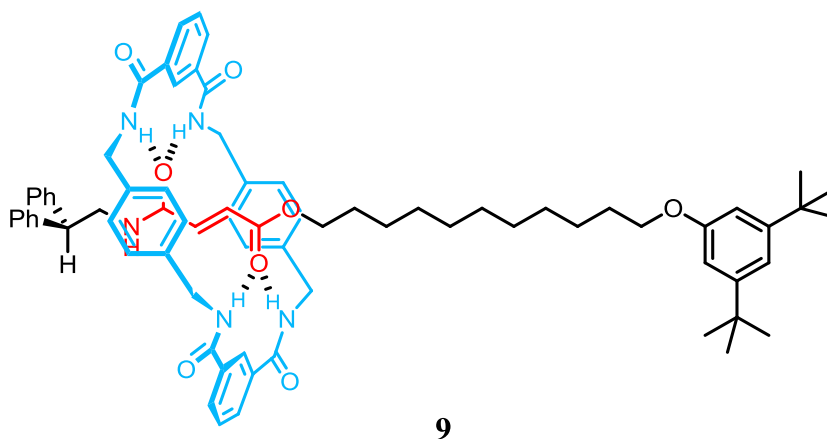


Figura 1.6. Estructura de un rotaxano ensamblado mediante síntesis dirigida por enlaces de hidrógeno con amidas.²¹

²⁰ P. Yakovchuk, E. Protozanova, M. D. Frank-Kamenetskii, *Base-stacking and Base-pairing Contributions into Thermal Stability of the DNA Double Helix*. *Nucleic Acids Res.* **2006**, 34, 564–74.

²¹ F. G. Gatti, D. A. Leigh, S. A. Nepogodiev, A. M. Z. Slawin, S. J. Teat, J. K. Y. Wong. *Stiff, and Sticky in the Right Places: The Dramatic Influence of Preorganizing Guest Binding Sites on the Hydrogen Bond-Directed Assembly of Rotaxanes*. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5983–5989.

1.2 Rotaxanos

Un rotaxano es una molécula formada por uno o varios componentes lineales (ejes), entrelazados mecánicamente a uno o más componentes cíclicos. Los ejes generalmente poseen *stoppers* o grupos voluminosos en los extremos que impiden la disociación de la molécula, estabilizando el *enlace mecánico*.

Además, podemos encontrar sistemas similares a los rotaxanos. Por un lado, los semirotaxanos, que poseen un único *stopper* en lugar de dos (Figura 1.7a). Por otro lado, los *pseudorotaxanos*, que consisten en una estructura lineal enhebrada a un macrociclo, pero sin *stoppers* en los extremos (Figura 1.7b). Estos sistemas son verdaderos complejos supramoleculares.

Debido a la naturaleza entrelazada de estos sistemas, solo existe *enlace mecánico* en el caso de los rotaxanos (Figura 1.7c), donde la estabilidad de éste hace necesaria la ruptura de enlaces significativos o su deformación para disociar sus componentes. A menudo es necesario obtener inicialmente alguno de estos *complejos supramoleculares* para poder llegar a la MEM final.²²

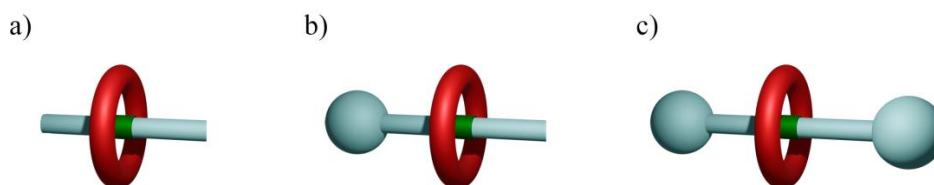


Figura 1.7. Representación esquemática de: a) un *pseudorotaxano*, b) un *semirotaxano*, y c) un *[2]rotaxano*.

Con el propósito de proporcionar información relevante sobre el tipo de rotaxano en consideración, se escribe entre corchetes el número de componentes entrelazados y seguidamente la palabra *rotaxano*. Así, podemos encontrar desde

²² M. Xue, Y. Yang, X. Chi, X. Yan, F. Huang. *Development of Pseudorotaxanes and Rotaxanes: From Synthesis to Stimuli-Responsive Motions to Applications*. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7398–7501.

[1]rotaxanos,²³ cuando el componente lineal está unido covalentemente al macrociclo, [2]rotaxanos,²⁴ donde tenemos un componente lineal enhebrado a otro cíclico, o incluso polímeros formados por unidades monoméricas constituidas por rotaxanos, dando lugar a oligorotaxanos²⁵ y polirotaxanos.²⁶

1.2.1 Métodos de obtención de rotaxanos

En 1967, Harrison y Harrison sintetizaron por primera vez el rotaxano **10** empleando una síntesis estadística, llevando a cabo la reacción de formación del componente lineal en presencia de un macrociclo (Figura 1.8a). Mediante este procedimiento se consiguió alcanzar un rendimiento del 6% tras repetir este procedimiento 70 veces. Este bajo rendimiento se debe principalmente a la ausencia de interacciones entre componentes que favorecieran el aplantillado.²⁷ Desde esta primera síntesis se ha avanzado mucho en el estudio y la comprensión de las interacciones utilizadas para dirigir la síntesis tanto de rotaxanos, como de las demás MEMs.

Dos años más tarde, el profesor Schill sintetizó un nuevo rotaxano mediante un proceso dirigido por enlaces covalentes. Tras la formación del precursor **11**, era necesario romper el enlace covalente entre el eje y el macrociclo para obtener el producto mecánicamente entrelazado (Figura 1.8b). La síntesis de este sistema supuso un avance en la metodología para obtener especies entrelazadas, pero a pesar de la mejora del rendimiento, este método tenía la desventaja de incluir muchas etapas de síntesis.²⁸

²³ Z. Xue, M. F. Mayer. *Actuator Prototype: Capture and Release of a Self-Entangled [1]Rotaxane*. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3274–3276.

²⁴ W. Clegg, C. Gimenez-Saiz, D. A. Leigh, A. Murphy, A. M. Z. Slawin, S. J. Teat. “Smart” Rotaxanes: Shape Memory and Control in Tertiary Amide Peptido[2]Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4124–4129.

²⁵ M. E. Belowich, C. Valente, R. A. Smaldone, D. C. Friedman, J. Thiel, L. Cronin, J. F. Stoddart. *Positive Cooperativity in the Template-Directed Synthesis of Monodisperse Macromolecules*. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5243–5261.

²⁶ A. Harada, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, Y. Takashima. *Polymeric Rotaxanes*. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5974–6023.

²⁷ I. T. Harrison, S. Harrison. *Synthesis of a Stable Complex of a Macrocyclic and a Threaded Chain*. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723–5724.

²⁸ G. Schill, H. Zollenkopf, *Rotaxan-Verbindungen, I. Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1969**, *721*, 53–74.

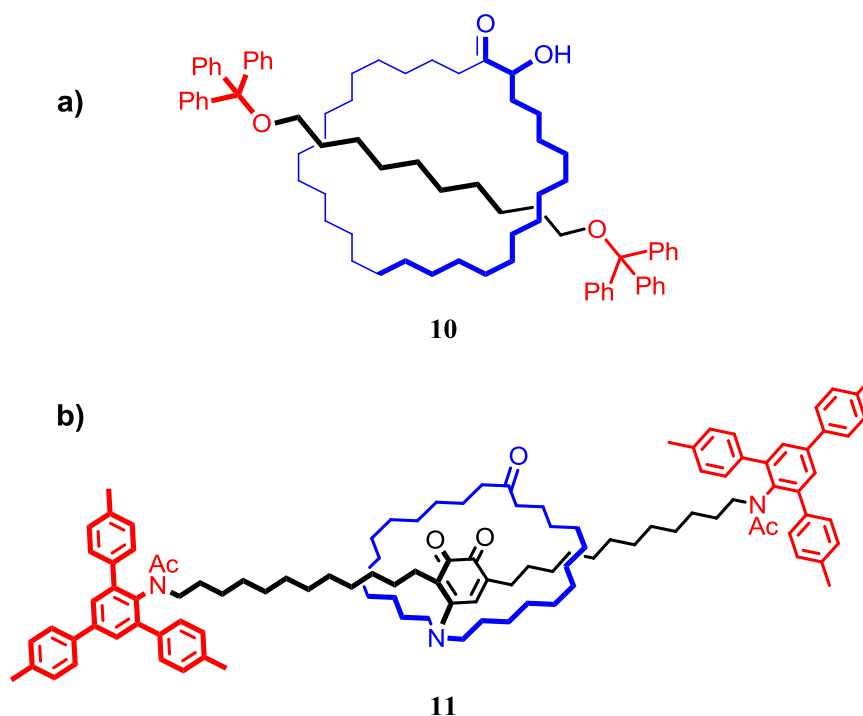


Figura 1.8. a) Rotaxano **10** preparado mediante síntesis estadística.²⁷ b) Precursor **11** del primer rotaxano obtenido por Schill mediante síntesis dirigida por enlaces covalentes.²⁸

Desde la aparición de estos primeros ejemplos, la metodología de síntesis de rotaxanos ha evolucionado notablemente con el uso de plantillas que favorecen la formación de *complejos supramoleculares* a través del establecimiento de interacciones no covalentes entre componentes.²⁹ La formación de un producto entrelazado se puede dirigir, principalmente, mediante interacciones no covalentes, tales como enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, apilamientos π - π aromáticos, interacción con aniones y enlaces de coordinación.
11,12,21

Así, la principal diferencia entre los métodos de obtención de rotaxanos es básicamente la forma en la que dicho complejo reacciona covalentemente para generar la molécula mecánicamente entrelazada. Los métodos de aplantillado más empleados para obtener rotaxanos son principalmente cinco (Figura 1.9).

²⁹ D. A. Leigh, P. J. Lesby, S. J. Teat, A. J. Wilson, J. K. Y. Wong, *Benzylic Imine Catenanes: Readily Accessible Octahedral Analogues of the Sauvage's Catenanes*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1538–1543.

El método de *snapping* consiste en la instalación de un grupo voluminoso, que actúa de tapón, en el extremo del eje de un semirotaxano (Figura 1.9a). En la metodología de *capping* tiene lugar la unión covalente de los dos *stoppers* al fragmento lineal de un *pseudorotaxano* (Figura 1.9b). En la metodología de *clipping* se forman los enlaces covalentes que permiten cerrar el componente cíclico de un *complejo supramolecular*, atrapando al eje en su cavidad (Figura 1.9c). En la metodología de *slipping* el componente lineal se enhebra a la parte macrocíclica a través de su cavidad, quedando finalmente atrapado gracias al establecimiento del *enlace mecánico* o de interacciones no covalentes (Figura 1.9d). Por último, en el aplantillado activo con metales (Figura 1.9e), un metal coordina a los componentes de manera adecuada, y cataliza la formación de los enlaces covalentes necesarios para obtener la molécula entrelazada.

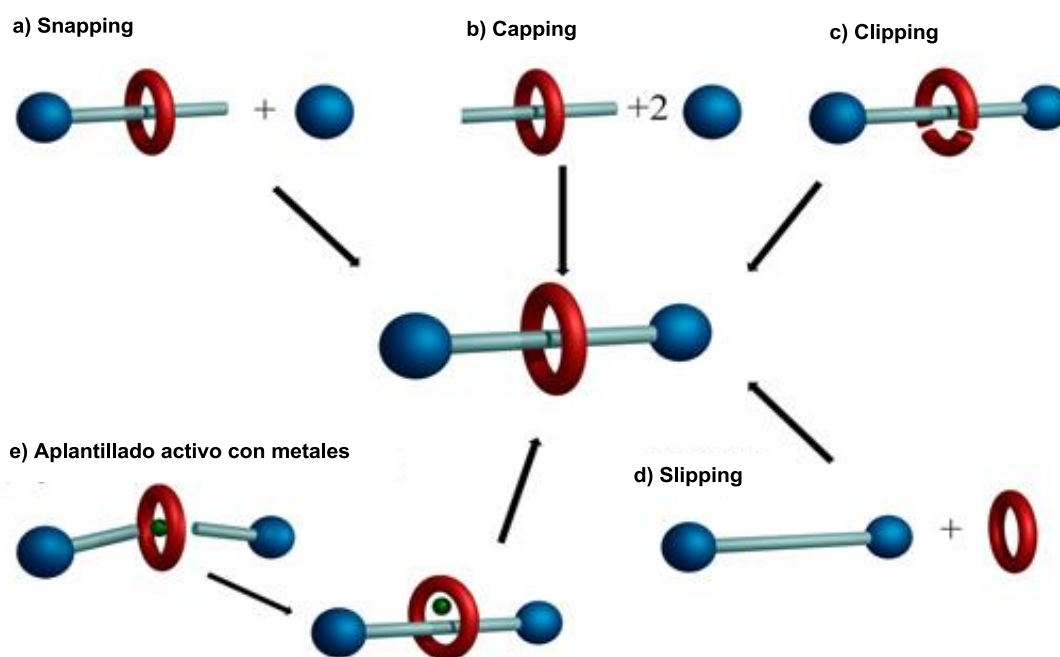


Figura 1.9. Principales estrategias de síntesis de rotaxanos: a) *snapping*; b) *capping*; c) *clipping*; d) *slipping*; e) *apantillado activo con metales*.

1.2.2 Movimiento de los componentes de un [2]rotaxano

Una de las características principales de las MEMs es que presentan un mayor grado de libertad conformacional entre los componentes que el de las moléculas no entrelazadas. Así, en los [2]rotaxanos, aunque el enlace mecánico limita el movimiento de los componentes que lo forman, éstos aún se pueden mover el uno respecto al otro mediante un movimiento continuo de tipo browniano.²⁹

Dentro de estos movimientos, los más interesantes son principalmente tres:^{30,31}

El movimiento de *rotación* (Figura 1.10a), en el que el macrociclo gira alrededor del componente lineal.^{32,33} En segundo lugar, el movimiento de *traslación* (Figura 1.10b), donde el macrociclo se desplaza a lo largo del eje.^{34,35,36} Por último, el movimiento de *balanceo* (Figura 1.10c), donde el macrociclo se mueve inclinándose hacia un lado y hacia el otro de sus dos caras.^{37,38}

³⁰ A. Martínez-Cuezva, A. Pastor, G. Cioncoloni, R. A. Orenes, M. Alajarin, M. D. Symes, J. Berna. *Versatile Control of the Submolecular Motion of Di(acylamino)pyridine-based [2]Rotaxanes*. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3087–3094.

³¹ D. C. Jagesar, P. G. Wiering, E. R. Kay, D. A. Leigh, A. M. Brouwe. *Successive Translocation of the Rings in a [3]Rotaxane*. *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 1902–1912.

³² V. Bermudez, N. Capron, T. Gase, F. G. Gatti, F. Kajzar, D. A. Leigh, F. Zerbetto, S. Zhang. *Influencing Intramolecular Motion with an Alternating Electric Field*. *Nature* **2000**, *406*, 608–611.

³³ J. Berna, M. Alajarin, J. S. Martínez-Espin, L. Buriol, M. A. P. Martins, R. A. Orenes. *Dampened Circumrotation by CH \cdot π Interactions in Hydrogen Bonded [2]Rotaxanes*. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5677–5679.

³⁴ J. S. Hannam, S. M. Lacy, D. A. Leigh, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, S. G. Sticell. *Controlled Submolecular Translational Motion in Synthesis: A Mechanically Interlocking Auxiliary*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3260–3264.

³⁵ A. Martínez-Cuezva, J. Berna, R. A. Orenes, A. Pastor, M. Alajarin. *Small Molecule Recognition for Controlling Molecular Motion in Hydrogen-Bond-Assembled Rotaxanes*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6762–6767.

³⁶ V. N. Vukotic, K. Zhu, G. Baggi, S. J. Loeb. *Optical Distinction between “Slow” and “Fast” Translational Motion in Degenerate Molecular Shuttles*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6136–6141.

³⁷ K. Hirose, K. Ishibashi, Y. Shiba, Y. Doi, Y. Tobe. *Highly Effective and Reversible Control of the Rocking Rates of Rotaxanes by Changes to the Size of Stimulus-Responsive Ring Components*. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5803–5811.

³⁸ I. Murgu, J. M. Baumes, J. Eberhard, J. J. Gassensmith, E. Arunkumar, B. D. Smith. *Macrocycle Breathing in [2]Rotaxanes with Tetralactam Macrocycles*. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 688–691.

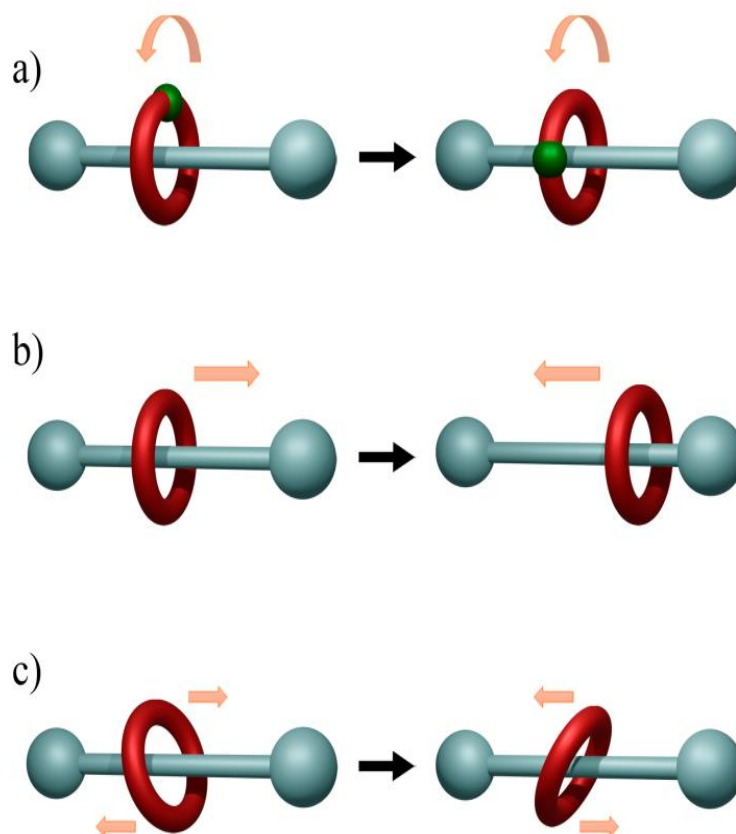


Figura 1.10. Posibles movimientos intramoleculares entre los componentes de un [2]rotaxano: (a) rotación, (b) traslación y (c) balanceo.

El control y aprovechamiento de estos movimientos submoleculares ha permitido su aplicación en numerosos campos, destacando, entre otros, la catálisis³⁹ o la maquinaria molecular.⁴⁰

1.2.3 Interacciones no covalentes utilizadas en el aplantillado de rotaxanos

1.2.3.1 Aplantillado activo con metales

Un buen ejemplo del desarrollo de la química supramolecular de rotaxanos utilizando metales fue un trabajo publicado por Leigh y su grupo en el que utilizaban sales de Cu^+ para catalizar la formación de un rotaxano.⁴¹ La reacción

³⁹ D. A. Leigh, V. Marcos, M. R. Wilson, *Rotaxane Catalysts*. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4490–4497.

⁴⁰ C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *Rotaxane-Based Molecular Muscles*. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2186–2199.

⁴¹ J. D. Crowley, S. M. Goldup, A.-L. Lee, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Active Metal Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes and Molecular Shuttles*. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1530–1541.

utilizada para aplantillar con metales fue la reacción "click" de CuAAC (Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) donde el catión se coordina al átomo de nitrógeno de la piridina del macrociclo y también a los precursores del eje, para catalizar la cicloadición dipolar entre un alquino terminal y una azida dentro de la cavidad del anillo (Figura 1.11a).⁴²

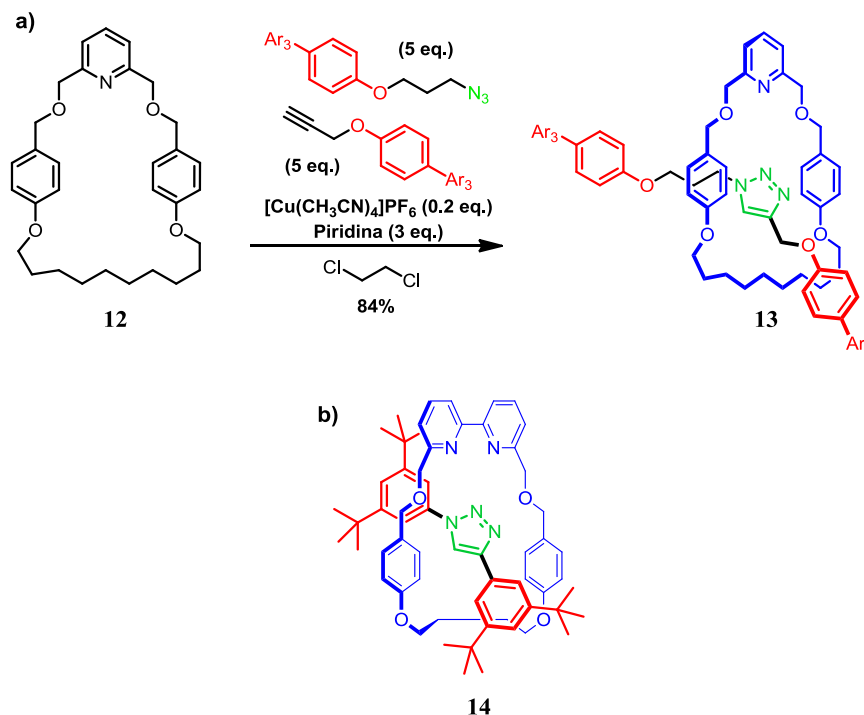


Figura 1.11. a) Reacción "click" catalizada con Cu⁺ para obtener el rotaxano **13**.⁴² b) Triazol mecánicamente entrelazado **14**.⁴³

Posteriormente, el equipo de Goldup perfeccionó esta metodología, situando una bipyridina en el macrociclo y reduciendo su tamaño. Además, los *stoppers* se modificaron, y se emplearon cantidades estequiométricas del metal y de los componentes del eje, alcanzando rendimientos cuantitativos en la formación del rotaxano **14** (Figura 1.11b).⁴³

1.2.3.2 Interacciones hidrofóbicas

Se han preparado diferentes ejemplos de rotaxanos haciendo uso del efecto hidrofóbico que se da dentro de la cavidad de especies macrocíclicas como las α -

⁴² V. Aucagne, K. D. Hänni, D. A. Leigh, P. J. Lusby, D. B. Walker, *Catalytic "Click" Rotaxanes: A Substoichiometric Metal-Template Pathway to Mechanically Interlocked Architectures*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2186–2187.

⁴³ H. Lahlali, K. Jobe, M. Watkinson, S. M. Goldup, *Macrocyclic Size Matters: "Small" Functionalized Rotaxanes in Excellent Yield Using the CuAAC Active Template Approach*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4151–4155.

y las β -ciclodextrinas, principalmente. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos constituidos por la unión de al menos seis unidades de glucosa, también en su forma cíclica, cuya cavidad es hidrofóbica, ya que los grupos OH (parte hidrofílica) se encuentran orientados hacia el exterior.

La primera síntesis de un rotaxano dirigida por interacciones hidrofóbicas fue llevada a cabo por el profesor Ogino, cuando preparó el rotaxano **15** (Figura 1.12). En esta síntesis, empleó un macrociclo de α -ciclodextrina, que interaccionaba con la parte apolar de una diamina primaria alifática, en dimetilsulfóxido como disolvente, donde se favorece este tipo de interacción entre los componentes, formando un *pseudorotaxano*. Esta especie supramolecular se transforma en la MEM siguiendo el método de *capping*, en la que los grupos amino se coordinan a un complejo de Co^{3+} para formar los *stoppers*.⁴⁴

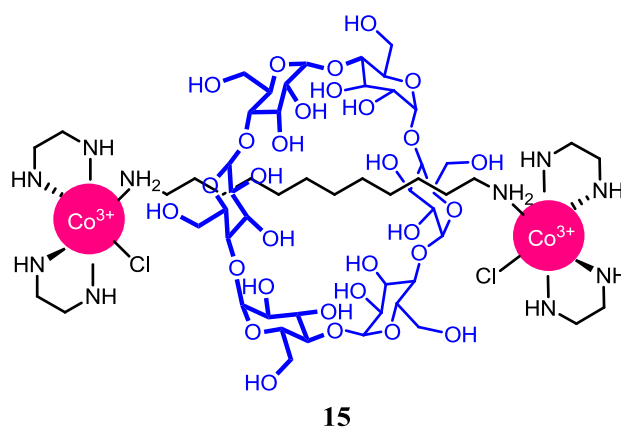


Figura 1.12. Primer rotaxano de α -ciclodextrina desarrollado por Ogino.⁴⁴

La mayoría de los rotaxanos de ciclodextrina incorporan un macrociclo de α -ciclodextrina, que contiene seis anillos de glucosa, y posee un diámetro menor que la respectiva variante β , formada por siete unidades de glucosa.⁴⁴

Las plantillas más utilizadas en el ensamblaje de este tipo de rotaxanos son los derivados de azobencenos,⁴⁵ estilbenos,⁴⁶ y naftalenos.⁴⁷ Igualmente es posible

⁴⁴ H. Ogino, *Relatively High-yield Syntheses of Rotaxanes. Syntheses and Properties of Compounds Consisting of Cyclodextrins Threaded by α,ω -Diaminoalkanes Coordinated to Cobalt(III) Complexes*. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1303–1304.

⁴⁵ S. Anderson, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Azo-Dye Rotaxanes*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1310–1313.

obtener rotaxanos empleando la β -ciclodextrina como macrociclo. Como consecuencia de su mayor tamaño, y por tanto, de su menor interacción con la plantilla, los rendimientos suelen ser más bajos. En este contexto, es necesario emplear plantillas con una mayor interacción hidrofóbica en el lugar de unión, como pueden ser bifenilos⁴⁸ o antracenos.⁴⁹

1.2.3.3 Apilamiento π - π

Las interacciones aromáticas de apilamiento π - π están presentes en la naturaleza a nivel molecular, desempeñando, por ejemplo, un papel importante en el establecimiento de las estructuras tridimensionales del ADN y en la estructura de las proteínas.⁵⁰ Estas interacciones entre anillos aromáticos se han empleado extensamente en el ensamblaje de MEMs y, concretamente, en el de rotaxanos.

Uno de los primeros pseudorotaxanos sintetizados siguiendo esta metodología se realizó empleando un anillo formado por sales de bipyridinio (*ciclobis(paraquat-p-fenileno)*), deficientes en electrones π , y un eje π -dador de 1,4-dimetoxibenceno, los cuales formaban el complejo estable **16**, de estequiometría 1:1 (Figura 1.13a).^{51,52}

Huang y su equipo demostraron la utilidad de los criptandos, estructuras macrobíclicas útiles como dadores- π neutros en el ensamblaje del [2]rotaxano **17**, que contenía una estación de bipyridinio (Figura 1.13b). Tras la formación

⁴⁶ C. A. Stanier, M. J. O'Connell, W. Clegg, H. L. Anderson, *Synthesis of Fluorescent Stilbene and Tolan Rotaxanes by Suzuki Coupling*. *Chem. Commun.* **2001**, 493–494.

⁴⁷ R. Isnin, A. E. Kaifer, *Novel Class of Asymmetric Zwitterionic Rotaxanes Based on α -Cyclodextrins*. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8188–8190.

⁴⁸ G. Chen, J. Xia, Z. Li, G. A. Yu, S. Jin, S. H. Liu, *Tetracyanoethylene Oxide. I. Preparation and Reaction with Nucleophiles*. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 323–326.

⁴⁹ M. T. Stone, H. L. Anderson, *A Cyclodextrin-insulated Anthracene Rotaxane with Enhanced Fluorescence and Photostability*. *Chem. Commun.* **2007**, 2387–2389.

⁵⁰ Burley, G. Petsko, *Aromatic-Aromatic Interaction: A Mechanism of Protein Structure Stabilization*. *Science*. **1985**, *229*, 23–28.

⁵¹ B. L. Allwood, N. Spencer, H. Shahriari-Zavareh, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Complexation of Paraquat by a Bisparaphenylene-34-crown-10 Derivative*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1064–1066.

⁵² P. R. Ashton, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Complex Formation between Bisparaphenylene-(3n+4)-crown-n Ethers and the Paraquat and Diquat Dications*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1066–1069.

del *complejo supramolecular*, el rotaxano quedaba estabilizado mediante una metátesis de olefinas para cerrar el componente macrocíclico.⁵³

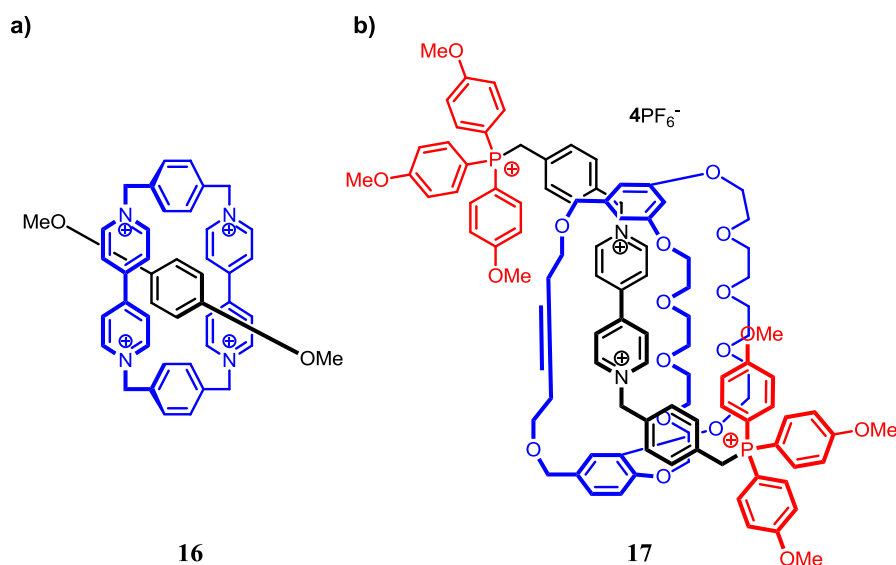


Figura 1.13. a) Pseudorotaxano de ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) ensamblado mediante interacciones entre dadores y aceptores aromáticos.⁵¹ b) Rotaxano de Huang, constituido por un eje de bipyridinio enhebrado a un criptando π -dador neutro.⁵³

1.2.3.4 Plantillas de aniones

En los últimos años, ha aumentado considerablemente el interés en el desarrollo de sensores capaces de reconocer aniones en disolución, debido a su importancia química, biológica y medioambiental.

Muchos aniones pueden actuar eficazmente como plantilla para la formación de MEMs.^{54,55,56,57} Por ejemplo, Beer y su grupo han explotado las interacciones por enlace de halógeno, para ensamblar rotaxanos. Para ello, estos autores emplean un componente lineal, derivado de una isoftalamida sustituida con dos

⁵³ M. Li, M. Liu, B. Zheng, K. Zhu, F. Wang, N. Li, X.-L. Zhao, F. Huang, *Taco Complex Templated Syntheses of a Cryptand/Paraquat [2]Rotaxane and a [2]Catenane by Olefin Metathesis*. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3350–3353.

⁵⁴ J. E. M. Lewis, P. D. Beer, S.J. Loeb, S.M. Goldup, *Metal Ions in the Synthesis of Interlocked Molecules and materials*. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2577–2591.

⁵⁵ K. M. Bak, K. Porfyrakis, J. J. Davis, P. D. Beer, *Exploiting the Mechanical Bond for Molecular Recognition and Sensing of Charged Species*. *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4*, 1052–1073.

⁵⁶ H. M. Tay, P. D. Beer, *Optical Sensing of Anions by Macrocyclic and Interlocked Hosts*. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4652–4677.

⁵⁷ J. A. Wisner, P. D. Beer, M. G. B. Drew, M. R. Sambrook, *Anion-templated Rotaxane Formation*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12469–12476.

alquenos terminales y una plantilla formada por un anión bromuro de *N*-metiliodotriazolio para dirigir la formación de un *complejo supramolecular* intermedio. Este complejo cicla mediante una reacción de metátesis entre los dos dobles enlaces terminales, dando lugar al rotaxano **18** (Figura 1.14).⁵⁸

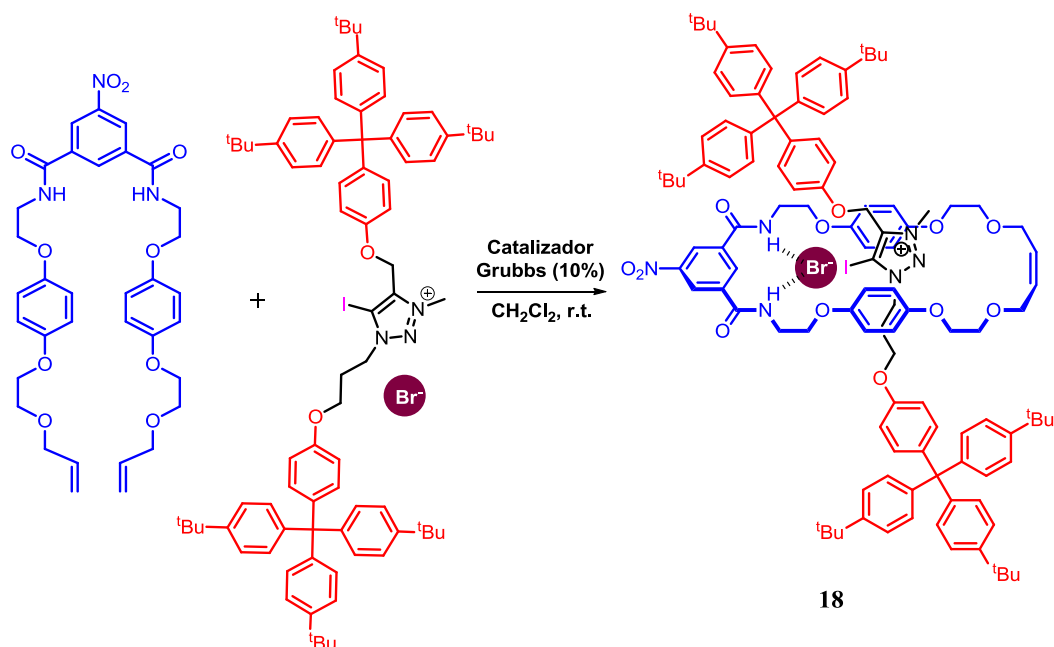


Figura 1.14. Síntesis de un [2]rotaxano a través una reacción de metátesis de cierre de anillo intermolecular ensamblada por enlaces de halógeno.⁵⁸

1.2.3.5 Enlace de hidrógeno

Principalmente encontramos dos familias de rotaxanos cuyo ensamblaje está dirigido por la formación de enlaces de hidrógeno entre los distintos componentes. El primer grupo incorpora en su estructura los macrociclos de éter-corona desarrollados por el Prof. Pedersen en los años 60.^{59,60}

En 1999, Stoddart y su grupo diseñaron un *pseudorotaxano* compuesto por un éter-corona y un eje que contenía una sal de amonio que interaccionaban entre sí a través de enlaces de hidrógeno. Posteriormente, este sistema supramolecular, que poseía grupos aldehído en los extremos del eje, era taponado mediante una

⁵⁸ N. L. Kilah, M. D. Wise, C. J. Serpell, A. L. Thompson, N. G. White, K. E. Christensen, P. D. Beer, *Enhancement of Anion Recognition Exhibited by a Halogen-bonding Rotaxane Host System*. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11893–11895.

⁵⁹ C. J. Pedersen, *Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts*. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495 – 2496.

⁶⁰ C. J. Pedersen, *Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts*. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017 – 7036.

reacción de iminación con una amina voluminosa para dar el rotaxano **19** (Figura 1.15a).⁶¹

Loeb empleó el mismo macrociclo para sintetizar el sistema entrelazado **20**, basado en el mismo tipo de interacción, pero en este caso con un eje que incorpora dos unidades de bipyridinio (Figura 1.15b).⁶²

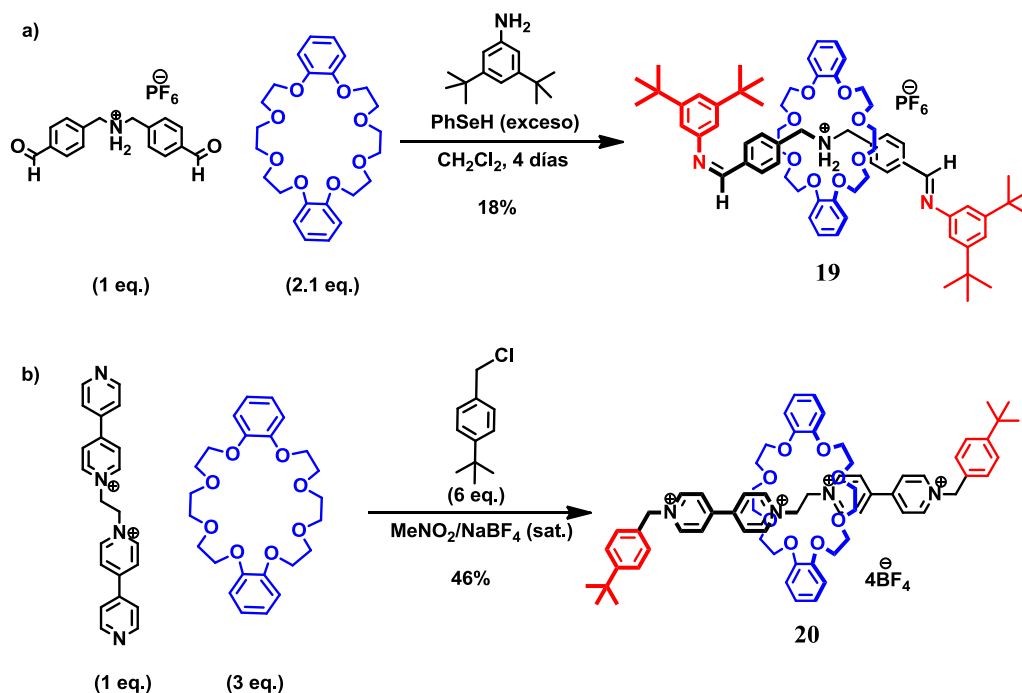


Figura 1.15. Rotaxanos de éter-corona y ejes empleando plantillas catiónicas: a) Con catión dibencilamonio.⁶¹ b) Con cationes bipyridinio.⁶²

Una segunda estrategia que emplea el establecimiento de enlaces de hidrógeno entre diferentes precursores para el ensamblaje de rotaxanos consiste en incorporar amidas en el eje y en el macrociclo. Vögtle demostró que era posible preparar [2]rotaxanos gracias al aplantillado con enlaces de hidrógeno entre amidas. Un dicloruro de isoftaloílo o un derivado con un grupo funcional como el 4-clorobencenosulfonilo se enhebraba a un macrociclo tetralactámico formando un semirotaxano (*snapping*). A continuación, la formación de dos grupos amida con una anilina *p*-sustituída, dio lugar al rotaxano **21** con un 41%

⁶¹ S. J. Cantrill, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Rotaxane Formation Under Thermodynamic Control*. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1363–1366.

⁶² S. J. Loeb, J. A. Wisner, *1,2-Bis(4,4A-dipyridinium)ethane: a Versatile Dication for the Formation of [2]rotaxanes with Dibenzo-24-crown-8 ether*. *Chem. Commun.* **1998**, 2757–2758.

de rendimiento. La formación exitosa de este sistema se debe a la alta capacidad aceptora de enlace de hidrógeno del grupo sulfonilo, que posee dos dobles enlaces S=O muy polarizados (Figura 1.16a).⁶³

Tras alcanzar este hito, se han sintetizado numerosos rotaxanos con macrociclos de amidas, como los desarrollados por el grupo del profesor Leigh, basados por ejemplo, en un eje de fumaramida y un anillo tetralactámico (Figura 1.16b).²¹

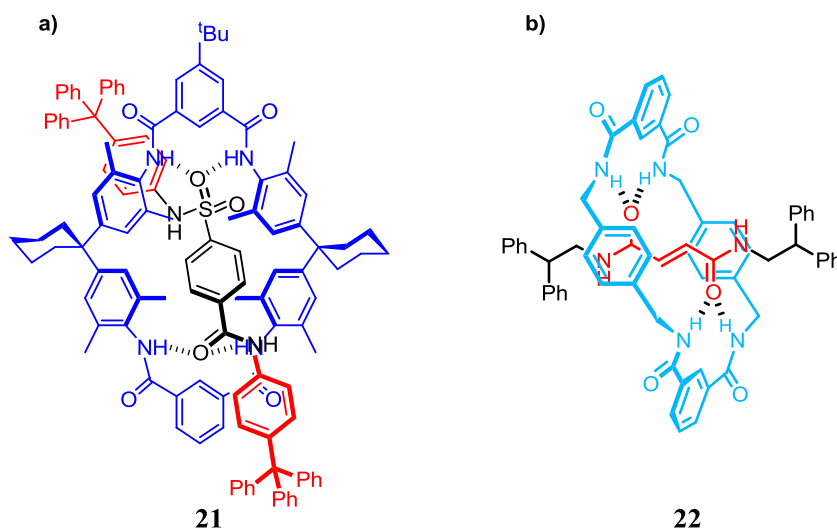


Figura 1.16. Rotaxanos derivados de amidas entrelazadas ensambladas mediante enlaces de hidrógeno: a) [2]rotaxano derivado de anilidas.⁶³ b) [2]rotaxano de amidas bencílicas derivado de fumaramida.²¹

Teniendo en cuenta que el aumento de la electronegatividad de los átomos que forman los distintos componentes puede fortalecer los enlaces de hidrógeno entre ellos, se han utilizado diversos grupos funcionales para preparar gran variedad de rotaxanos. Algunos de estos rotaxanos emplean plantillas derivadas de azo e hidrazodicarboxamidas,⁶⁴ escuarafinas,⁶⁵ o nitronas,⁶⁶ entre otras.

⁶³ F. Vögtle, M. Händel, S. Meier, S. Ottens-Hildebrandt, F. Ott, T. Schmidt, *Liebigs Ann./Recl.* **1995**, 739–743.

⁶⁴ J. Berna, M. Alajarin, R.-A. Orenes, *Azodicarboxamides as Template Binding Motifs for the Building of Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles.* *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10741–10747.

⁶⁵ C. G. Collins, J. M. Baumes, B. D. Smith, *Thermally-activated Chemiluminescent Squaraine Rotaxane Endoperoxide with Green Emission.* *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12352–12354.

⁶⁶ D. M. D'Souza, D. A. Leigh, L. Mottier, K. M. Mullen, F. Paolucci, S. J. Teat, S. Zhang, *Nitron [2]Rotaxanes: Simultaneous Chemical Protection and Electrochemical Activation of a Functional Group.* *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9465–9470.

1.2.4 Rotaxanos derivados de amidas bencílicas entrelazadas por enlaces de hidrógeno

Los rotaxanos constituidos por amidas bencílicas y, en particular los que contienen macrociclos tetralactámicos, representan un grupo numeroso dentro de la familia de rotaxanos entrelazados mediante enlaces de hidrógeno. Este tipo de macrociclos poseen cuatro grupos NH dirigidos hacia la cavidad macrocíclica, además de dos anillos aromáticos laterales y paralelos. Esta característica estructural los convierte en anfitriones versátiles para numerosas especies huésped, tanto en disolventes orgánicos como incluso en agua.⁶⁷ La composición dual de la cavidad macrocíclica; una parte polar unida a restos aromáticos apolares, los hace tener un buen número de aplicaciones en el área de la química supramolecular.⁶⁸

La preparación de rotaxanos de amidas bencílicas suele llevarse a cabo mediante síntesis dirigida por enlaces de hidrógeno.⁶⁹ Para dirigir la síntesis de moléculas entrelazadas mediante enlaces de hidrógeno se suelen emplear moléculas que contengan al menos dos carbonilos como aceptores. Como plantillas se emplean fumaramidas,⁶ amidoésteres,⁷⁰ isoftalamidas,⁷¹ aminoácidos,⁷²

⁶⁷ D.-H. Li, B. D. Smith, *Molecular Recognition Using Tetralactam Macrocycles with Parallel Aromatic Sidewalls*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1086–1095.

⁶⁸ F. Davis, S. Higson, *Macrocycles: construction, chemistry and nanotechnology applications*; Wiley: Chichester, United Kingdom, **2011**.

⁶⁹ A. G. Johnston, D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, M. D. Deegan, *The Synthesis and Solubilization of Amide Macrocycles via Rotaxane Formation*. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10662–10663.

⁷⁰ J. Lopez-Sanchez, M. Alajarin, A. Pastor, J. Berna, *Mechanically Interlocked Profrangances for the Controlled Release of Scents*. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15045–15054.

⁷¹ S. R. Barlow, G. R. Akien, N. H. Evans, *Hydrogen Bond Templated Synthesis of Catenanes and Rotaxanes from a Single Isophthalic Acid Derivative*. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 402–414.

⁷² S. Pilon, S. I. Jorgensen, J. H. van Maarseveen, *Covalent [2]Catenane and [2]Rotaxane Synthesis via a δ -Aminoacid Template*. *ACS Org. Inorg. Au* **2021**, *1*, 37–42.

tiodiglicolamidas,⁷³ sulfuros, sulfóxidos, sulfonas,⁷⁴ diacilaminopiridinas³⁵ y fosfinamidas⁷⁵ entre otras.

Estas plantillas se suelen emplear en la síntesis de rotaxanos, utilizando el método de *clipping* (Figura 1.17), orientando la formación de los enlaces amida alrededor del eje, y formando el *complejo supramolecular* **23**. Esta síntesis consiste en un acoplamiento de cinco componentes, donde reaccionan derivados del cloruro de isoftaloílo y la *p*-xililendiamina en presencia de una plantilla, en condiciones básicas y de alta dilución, y empleando disolventes poco polares y no competitivos tales como el CHCl₃.⁷⁶

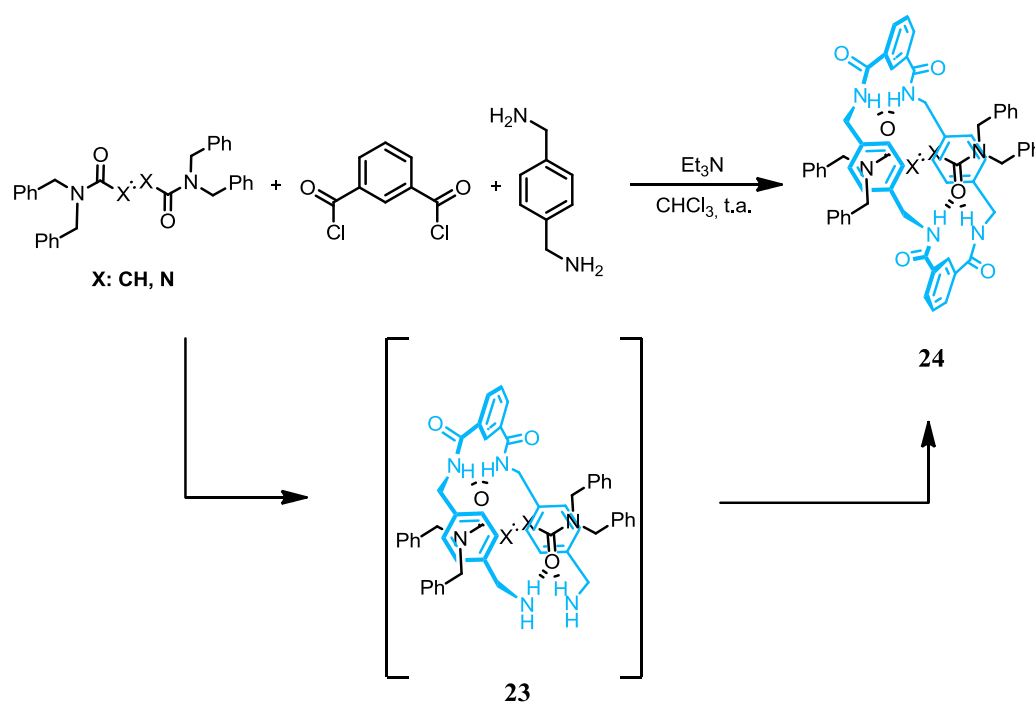


Figura 1.17 Esquema general de la formación de un [2]rotaxano de amidas bencílicas de tipo Leigh a través de un acoplamiento de cinco componentes.⁷⁶

⁷³ A. Martínez-Cuezva, A. Saura-Sanmartín, T. Nicolás-García, C. Navarro, R. A. Orenes, M. Alajarin, J. Berna, *Photoswitchable Interlocked Thiodiglycolamide as a Cocatalyst of a Chalcogeno-Baylis–Hillman Reaction*. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 3775–3780.

⁷⁴ A. Altieri, V. Aucagne, F. Carrillo-Fumero, G. J. Clarkson, D. M. D'Souza, J. A. Dunnett, D. A. Leigh, K. M. Mullen, *Sulfur-containing Amide-based [2]Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1922–1928.

⁷⁵ R. Ahmed, A. Altieri, D. M. D'Souza, D. A. Leigh, K. M. Mullen, M. Papmeyer, A. M. Z. Slawin, J. K. Y. Wong, J. D. Woolings, *Phosphorus-Based Functional Groups as Hydrogen Bonding Templates for Rotaxane Formation*. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12304–12310.

⁷⁶ D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, A. M. Z. Slawin, *Glycylglycine Rotaxanes-The Hydrogen Bond Directed Assembly of Synthetic Peptide Rotaxanes*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 728–732.

Debido a la limitación estructural del componente cíclico, sintéticamente suele ser más difícil modificar éste en lugar de las plantillas para obtener derivados de estos rotaxanos. A pesar de ello, es posible obtener un buen número de rotaxanos diferentes modificando los sustituyentes del macrociclo. La unidad de isoftalamida permite la incorporación de muchos sustituyentes en la posición 5 del anillo, siempre que sean compatibles con las condiciones básicas en las que tiene lugar la formación del rotaxano. Algunos de los sustituyentes más utilizados al preparar estos sistemas son las cadenas alquílica o arílica (-R),⁶⁹ -OR, -NO₂, o la incorporación de heteroátomos como el nitrógeno para obtener rotaxanos con anillos de piridina, que posteriormente se pueden funcionalizar en forma de sales de piridinio o *N*-óxidos.⁷⁷ También se han preparado rotaxanos similares utilizando macrociclos híbridos con una parte de isoftalamida y otra de éter-corona,⁷⁸ o sustituyendo la parte isoftálica por grupos adamantano.⁶

La sustitución en el anillo de isoftalamida afecta directamente a la fortaleza de los enlaces de hidrógeno entre el macrociclo y la plantilla. La presencia de sustituyentes electrorretiradores en el anillo aumenta el carácter dador de los grupos NH, incrementando la estabilidad de los enlaces de hidrógeno, y por el contrario, se debilita cuando los sustituyentes son ricos en electrones.

En el caso de los anillos de *p*-xililendiamina que poseen los macrociclos presentes en este tipo de rotaxanos, también admiten variaciones estructurales. Se han descrito ejemplos de rotaxanos cuyos macrociclos están constituidos por fenilos permetilados, antracénilos, y anillos fusionados oxigenados.⁶⁷

Una de las áreas de mayor interés utilizando los rotaxanos de amidas bencílicas ha sido la síntesis de *lanzaderas moleculares*.⁷⁹ Estos sistemas consisten en rotaxanos que contienen más de un lugar de enlace o estación. El movimiento de traslación entre estaciones se puede controlar aplicando un estímulo externo como calor, luz, o un cambio en el pH.^{80,81,82}

⁷⁷ A. Saura-Sanmartín, J. S. Martínez-Espín, A. Martínez-Cuevas, M. Alajarin, J. Berna, *Effects on Rotational Dynamics of Azo and Hydrazodicarboxamide-Based Rotaxanes*. *Molecules*. **2017**, *22*, 1078–1089.

⁷⁸ G. De Bo, G. Dolphijn, C. T. McTernan, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8455–8457.

⁷⁹ B. Yao, H. Sun, L. Yang, S. Wang, X. Liu, *Recent Progress in Light-Driven Molecular Shuttles*. *Front. Chem.* **2022**, *9*, 832735.

⁸⁰ P. Waelès, K. Fournel-Marotte, F. Coutrot. *Distinguishing Two Ammonium and Triazolium Sites of Interaction in a Three-Station [2]rotaxane Molecular Shuttle*. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1–12.

⁸¹ J. Berna, M. Alajarin, C. Marin-Rodríguez, C. Franco-Pujante. *Redox Divergent Conversion of a [2]Rotaxane into two Distinct Degenerate Partners with Different Shuttling Dynamics*. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2314–2320.

Por ejemplo, irradiando con luz o acidificando el medio es posible interconvertir los rotaxanos **25** y **26** entre ellos (Figura 1.18). Al isomerizar fotoquímicamente la (*E*)-acilhidrazona entrelazada a su forma *Z*, el macrociclo se sitúa en la estación de amidoéster, que interacciona con el macrociclo con mayor fuerza. El proceso de isomerización de la forma *Z* a la *E* se puede lograr añadiendo ácido trifluoroacético, que provoca que el macrociclo recupere su posición original.⁸²

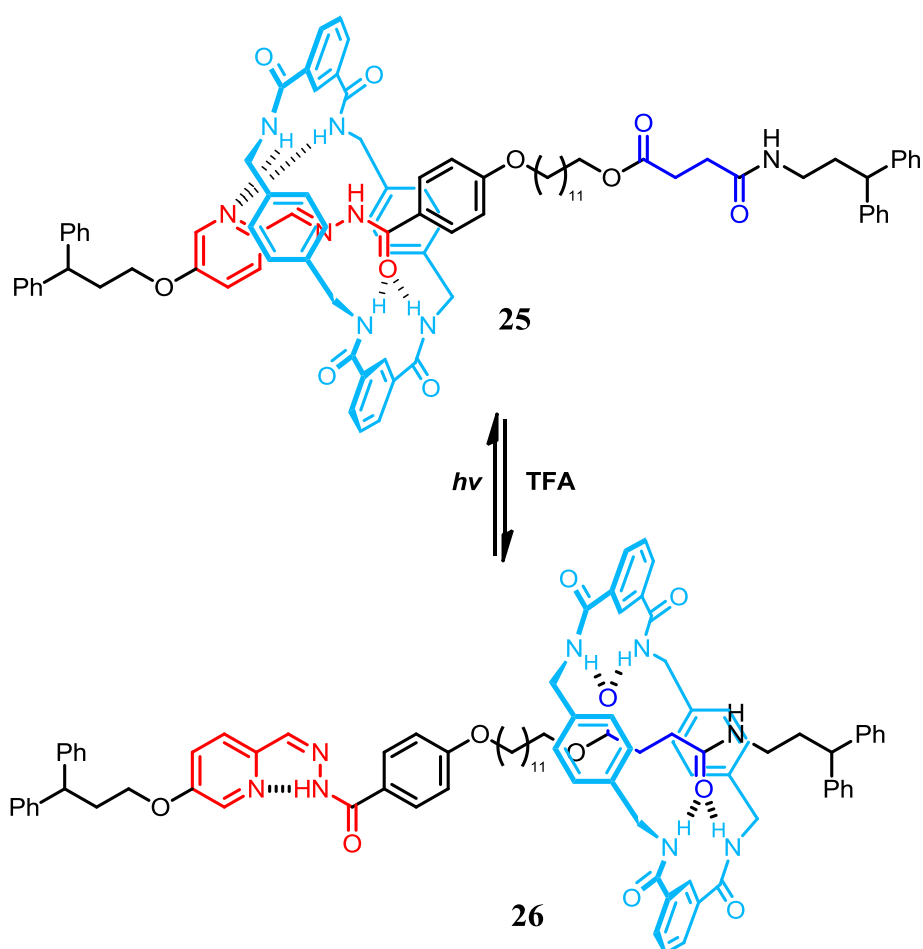


Figura 1.18 Funcionamiento de una lanzadera molecular que contiene una estación de hidrazona y otra de amidoéster.⁸²

⁸² D. A. Leigh, V. Marcos, T. Nalbantoglu, I. Vitorica-Yrezabal, F. T. Yasar, X. Zhu. *Pyridyl-Acyl Hydrazone Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7104–7109.

1.2.5 Efecto del enlace mecánico en la reactividad

1.2.5.1 Modificación post-sintética de rotaxanos. Mantenimiento del enlace mecánico

La modificación post-sintética de rotaxanos ha cobrado gran importancia en la preparación de nuevos sistemas entrelazados. Esta aproximación permite superar la dificultad que, en muchas ocasiones, supone la obtención de estructuras entrelazadas a partir del ensamblaje de sus componentes individuales que, en ocasiones, pueden ser incompatibles bajo las condiciones de reacción empleadas. Así, se han descrito diferentes maneras de realizar transformaciones químicas sobre un rotaxano, diferenciando entre si se llevan a cabo sobre el componente lineal o sobre el macrociclo.⁸³ Uno de los mayores inconvenientes al modificar estructuras entrelazadas, es la dificultad para mantener la estabilidad del *enlace mecánico* durante la reacción. Por ello, la necesidad de evitar la separación de los componentes de un rotaxano impone restricciones al intentar modificar las especies entrelazadas consideradas.⁸⁴

Stoddart y colaboradores desarrollaron un método de sustitución de *stoppers* para modificar un rotaxano. En éste, todos los intermedios de reacción debían poseer como *stoppers* grupos funcionales lo suficientemente voluminosos como para evitar en todo momento el desenhebrado del eje. Para ello, reemplazaron la sal de fosfonio voluminosa del rotaxano de éter-corona **27** mediante una reacción de Wittig para obtener el alqueno entrelazado **28** (Figura 1.19).⁸⁵

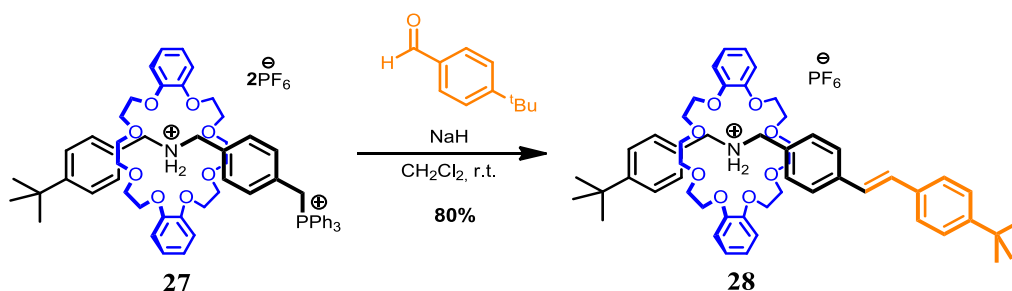


Figura 1.19. Modificación de un rotaxano desarrollada por Stoddart mediante una reacción de Wittig.⁸⁵

⁸³ N. Kihara, S. Motoda, T. Yokozawa and T. Takata, *End-Cap Exchange of Rotaxane by Tsuji-Trost Allylation Reaction*. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1199–1202.

⁸⁴ D. W. Zehnder II, D. B. Smithrud, *Facile Synthesis of Rotaxanes through Condensation Reactions of DCC-[2]Rotaxanes*. *Org. Lett.* **2001**, *16*, 2485–2487.

⁸⁵ S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Precision Molecular Grafting: Exchanging Surrogate Stoppers in [2]Rotaxanes*. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 164–165.

Leigh y su equipo también emplearon la modificación de *stoppers* post-sintética del rotaxano **29**, para obtener el sistema entrelazado **30**. Este rotaxano no se puede obtener siguiendo otro procedimiento, debido a la ausencia de interacciones que dirijan su proceso de ensamblaje. Para aplicar esta estrategia, el rotaxano **29** se sintetizó siguiendo la metodología de *clipping*, y empleando un eje con una estación de glicina como plantilla. Este fragmento peptídico se encuentra separado de una cadena alifática mediante un grupo alcohol protegido (Figura 1.20). Inicialmente, el macrociclo se encuentra sobre la estación de glicina, no pudiendo trasladarse a la cadena alifática, debido a la presencia de una barrera estérica (grupo TDBMS que protege al alcohol). La desprotección del grupo TBDMS da lugar al alcohol libre, permitiendo el desplazamiento del macrociclo a la cadena alifática cuando se emplea DMSO como disolvente. Una posterior protección del alcohol y una transesterificación sustituye la estación de glicina del rotaxano **29b** por un grupo bencilo, obteniéndose el rotaxano final **30**, en el que no hay ninguna funcionalidad en el eje capaz de establecer enlaces de hidrógeno con el macrociclo.⁸⁶ Durante todas estas modificaciones el enlace mecánico se mantiene en todo momento.

Además de la sustitución o variación de los *stoppers*, hay otra estrategia para transformar químicamente los rotaxanos que también implica un desafío a la hora de preservar el *enlace mecánico*. Este método consiste en las reacciones de modificación del macrociclo, donde a partir de un rotaxano ya preparado, podemos obtener otras estructuras entrelazadas.⁸⁷

⁸⁶ J. S. Hannam, S. M. Lacy, D. A. Leigh, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, S. G. Stitchell, *Controlled Submolecular Translational Motion in Synthesis: A Mechanically Interlocking Auxiliary*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3260–3264.

⁸⁷ I. Yoon, M. Narita, T. Shimizu, M. Asakawa, *Threading-Followed-by-Shrinking Protocol for the Synthesis of a [2]Rotaxane Incorporating a Pd(II)–Salophen Moiety*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16740–16741.

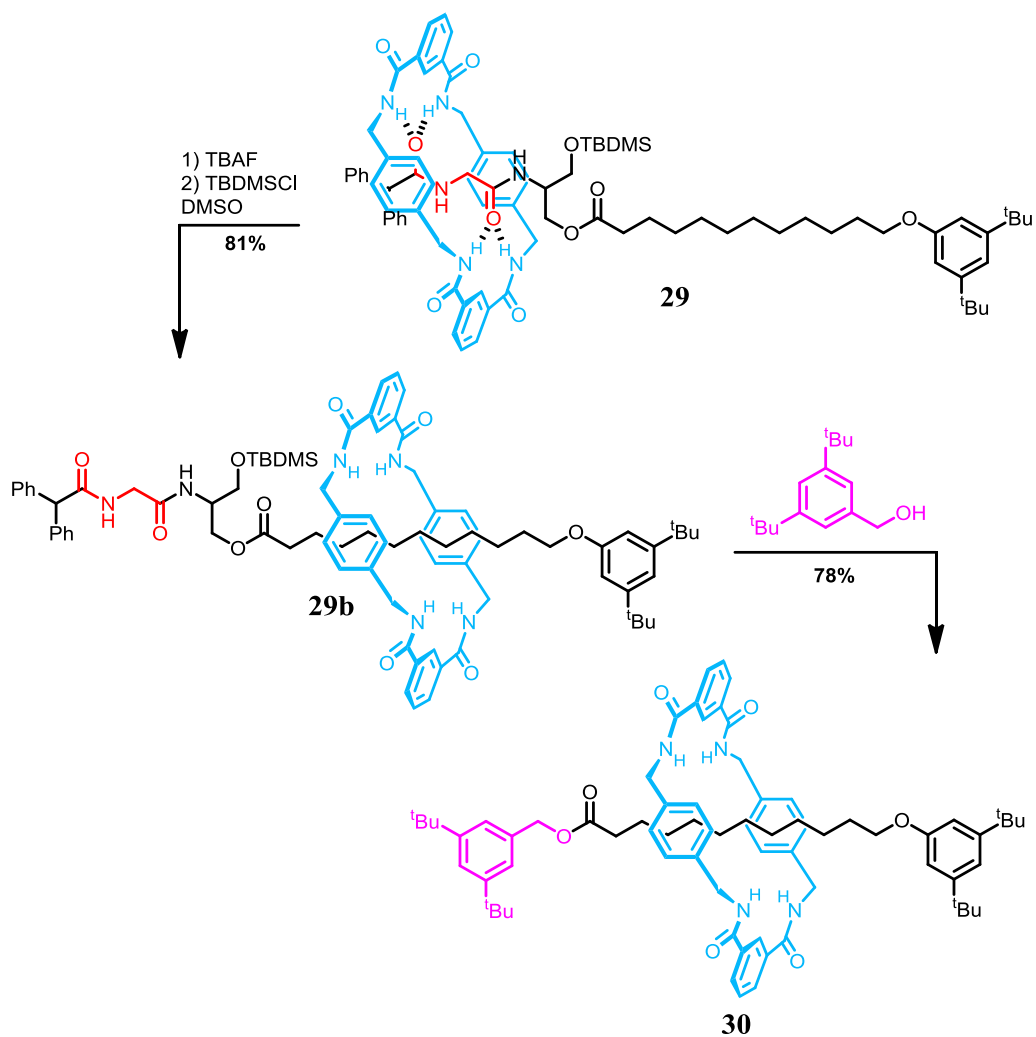


Figura 1.20. Rotaxano “imposible” obtenido por Leigh mediante una reacción de transesterificación.⁸⁶

La contracción del anillo por eliminación de una subunidad se ha logrado a través de la fotoextrusión de SO_2 de un pseudorotaxano con un éter-corona que incorpora un grupo sulfona (Figura 1.21). El *pseudorotaxano* **31** posee un macrociclo lo suficientemente grande como para desenhebrar lentamente a temperatura ambiente. No obstante, la estabilidad del enlace mecánico del rotaxano **32** mejora con la contracción del anillo provocada al irradiar con luz ultravioleta.⁸⁸

⁸⁸ S.-Y. Hsueh, J.-L. Ko, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-H. Chiu, A Metal-Free “Threading-Followed-by-Shrinking” Protocol for Rotaxane Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6643–6646.

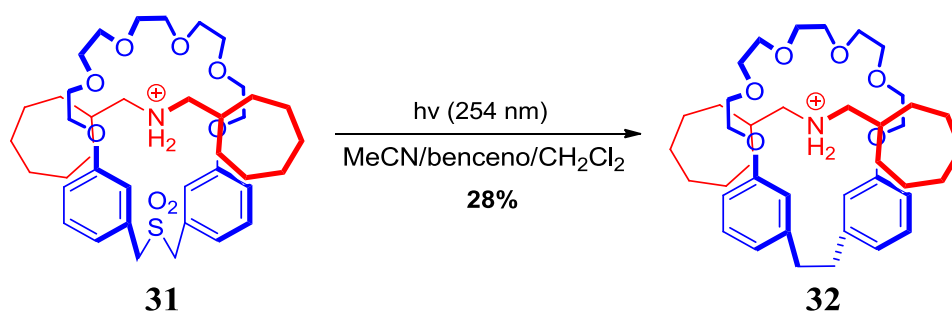


Figura 1.21. Reducción del tamaño del macrociclo de un rotaxano mediante fotoextrusión de SO_2 .⁸⁸

1.2.5.2 Efecto protector del enlace mecánico

El *enlace mecánico* modifica la reactividad de las funcionalidades presentes en un sistema debido principalmente al impedimento estérico que ejerce sobre ellas,^{89,90,91} generando así un efecto protector que disminuye de la velocidad de reacción. Vögtle y colaboradores demostraron este efecto al comparar la velocidad de hidrogenación de la fumaramida entrelazada **33** y su precursor no entrelazado (Figura 1.22).

La hidrogenación del doble enlace de la parte lineal del rotaxano fue significativamente más lenta que la del eje libre, con unos rendimientos mucho menores, empleando las mismas condiciones y en el mismo tiempo de reacción.⁹² La reducción en la reactividad se atribuyó al impedimento estérico causado por el *enlace mecánico*.

⁸⁹ J. M. Baumes, I. Murgu, A. Oliver, B. D. Smith, *Using the Rotaxane Mechanical Bond to Enhance Chemical Reactivity. Org. Lett.* **2010**, *12*, 4980–4983.

⁹⁰ G. Brancato, F. Coutrot, D. A. Leigh, A. Murphy, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *From Reactants to Products Via Simple Hydrogen-bonding Networks: Information Transmission in Chemical Reactions. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 4967–4971.

⁹¹ D. A. Leigh, P. J. Lusby, R. T. McBurney, M. D. Symes, *Improved Dynamics and Positional Bias with a Second Generation Palladium(II)-Complexed Molecular Shuttle. Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2382–2384.

⁹² A. H. Parham, B. Windisch, F. Vögtle, *Chemical Reactions in the Axle of Rotaxanes. Steric Hindrance by the Wheel. Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1233–1238.

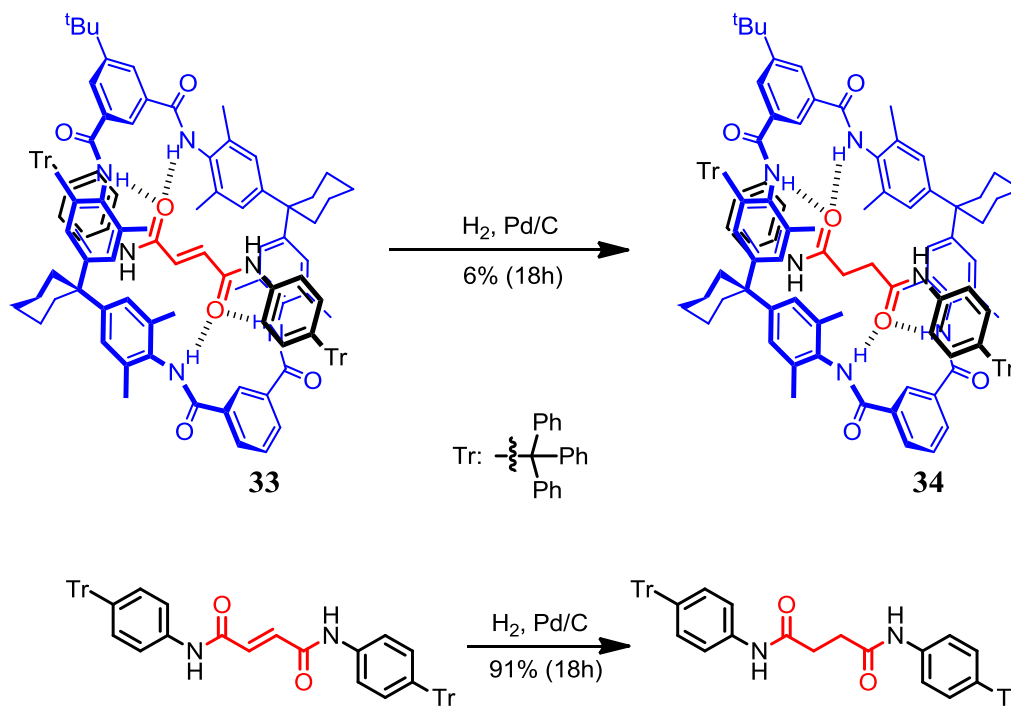


Figura 1.22. Hidrogenación del doble enlace de una fumaramida entrelazada y otra libre.⁹²

Otro ejemplo del efecto protector que el *enlace mecánico* proporciona es la capacidad de actuar como estabilizante de especies altamente reactivas que, de otro modo, serían muy difíciles, sino imposible, de obtener. Así, el profesor Philp, sintetizó el pseudorotaxano *pseudo-35*, a baja temperatura, que posee un eje con un grupo azida en el extremo (Figura 1.23). Esta especie reaccionaba en presencia de trifenilfosfina para dar el rotaxano **35**, con un *stopper* formado por un grupo iminofosforano. Este grupo funcional es un nucleófilo útil como intermedio en la formación de enlaces imina debido a su capacidad para reaccionar con compuestos carbonílicos. En condiciones normales de temperatura, este grupo funcional es muy reactivo, pero debido al efecto protector del macrociclo, cuando el iminofosforano se integra en el componente lineal del rotaxano **35**, es necesario calentar para que reaccione.⁹³

⁹³ N. I. Hassan, V. del Amo, E. Calder, D. Philp, *Low Temperature Capture of Pseudorotaxanes*. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 458–461.

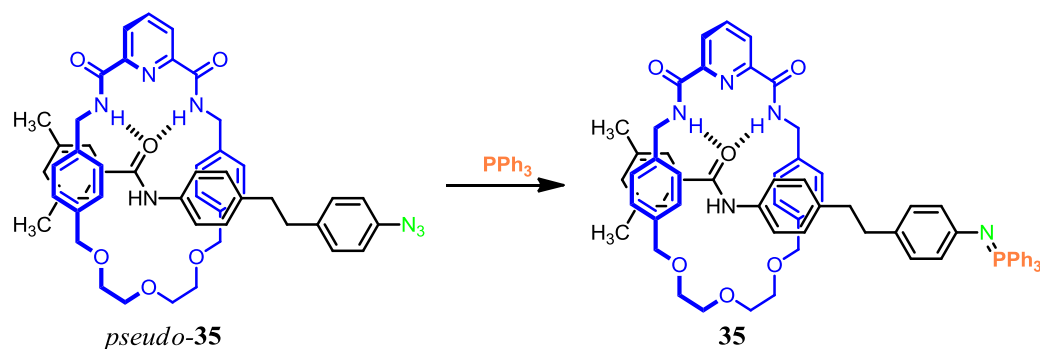


Figura 1.23. Estabilización del enlace mecánico mediante la formación de un iminofosforano.⁹³

Los colorantes de cianina se utilizan como fotosensibilizadores, tintes, marcadores biológicos de fluorescencia y en el registro de datos ópticos.⁹⁴ La principal desventaja del uso de estos colorantes es su baja fotoestabilidad. No obstante, este inconveniente se ha intentado solventar haciendo uso del *enlace mecánico* y sus propiedades protectoras. Así, las α -ciclodextrinas pueden enhebrar, en medio acuoso, a pigmentos derivados de una cianina, formando, por ejemplo, el rotaxano **36**. Estos pigmentos entrelazados exhiben una fluorescencia y una fotoestabilidad mejorada respecto a sus homólogos no entrelazados (Figura 1.24).⁹⁵

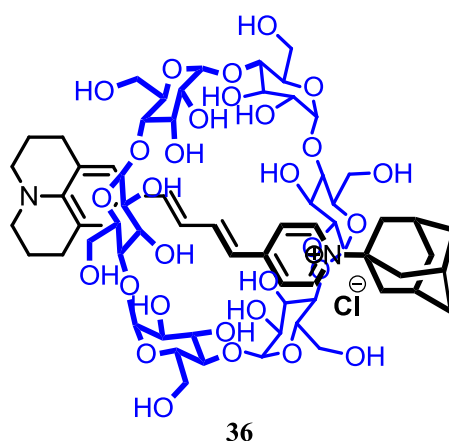


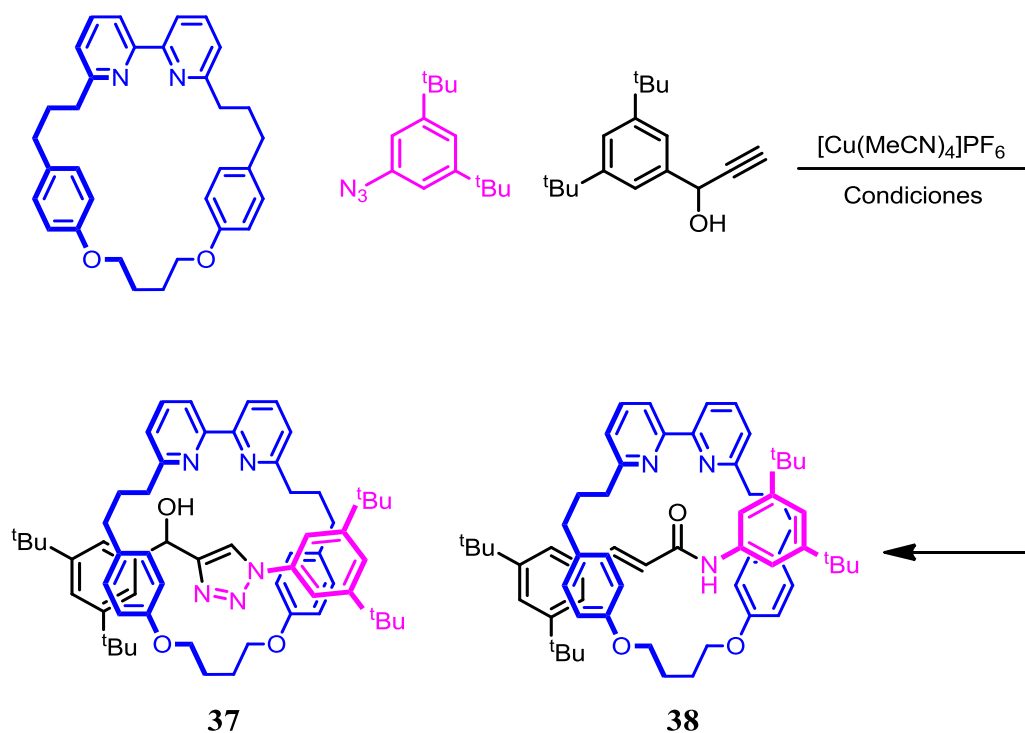
Figura 1.24. Colorante de cianina encapsulado en un macrociclo de α -ciclodextrina.⁹⁵

⁹⁴ H. Zollinger, *Color Chemistry*, VCH, Weinheim, 2nd edn., 1991, 433–475

⁹⁵ J. E. H. Buston, J. R. Young, H. L. Anderson, *Rotaxane-encapsulated Cyanine Dyes: Enhanced Fluorescence Efficiency and Photostability*. *Chem. Commun.* 2000, 905–906.

1.2.5.3 Variación en la reactividad

Un trabajo que revela la diferencia de reactividad que puede llegar a existir en una misma reacción cuando transcurre dentro o fuera de la cavidad del anillo, fue desarrollado por Goldup y su equipo. Durante un estudio de la reacción CuAAC para obtener rotaxanos se obtuvieron dos productos totalmente diferentes dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas. Uno de ellos, el triazol entrelazado **37**, se obtuvo en las condiciones previamente establecidas.^{42,43} Sin embargo, al emplear disolventes más polares, aumentar la temperatura y usar aditivos (KF), se obtenía la acrilamida entrelazada **38** con una conversión completa y una selectividad de hasta el 99% (Figura 1.25).⁹⁶



Entrada	Condiciones	Conversión	Relación 37:38
1	DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 48h	100%	>99:<1
2	KF, THF-H ₂ O (9:1), 70°C, microondas, 1h	100%	<1:>99

Figura 1.25. Reacción tándem de aplantillado activo CuAAC y reagrupamiento.⁹⁶

⁹⁶ F. Modicom, E. M. G. Jamieson, E. Rochette, S. M. Goldup, *Chemical Consequences of the Mechanical Bond: A Tandem Active Template-Rearrangement Reaction*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3875–3879.

Es importante resaltar que, en ausencia del macrociclo, sólo se obtiene el correspondiente eje libre, que incorpora un anillo de triazol independientemente de las condiciones de reacción empleadas. La formación de la acrilamida entrelazada se debe a que el *enlace mecánico* estabilizaba un intermedio en presencia del catión de Cu^+ , que evoluciona posteriormente hacia dicho producto a través de un reagrupamiento.⁹⁶

1.2.5.4 Activación y control de la reactividad. Síntesis de lactamas

Una plantilla útil en el ensamblaje de rotaxanos de amidas son las fumaramidas. Esta dicarboxamida establece interacciones por enlace de hidrógeno de una forma muy eficiente debido a la posición ideal de sus grupos carbonilo, aceptores de enlace de hidrógeno respecto a los grupos NH de un macrociclo de amidas benzílicas. Como resultado se genera un efecto plantilla que permite la formación de rotaxanos en rendimientos satisfactorios. La modificación de los *stoppers* ha permitido diseñar diversos sistemas, como el *pseudorotaxano* cinéticamente estabilizado **39**, útil en el desenhebrado y obtención de macrociclos⁶ (Figura 1.26a) o como plataformas de liberación controlada de aromas⁷⁰ (Figura 1.26b), a través del rotaxano **42**.

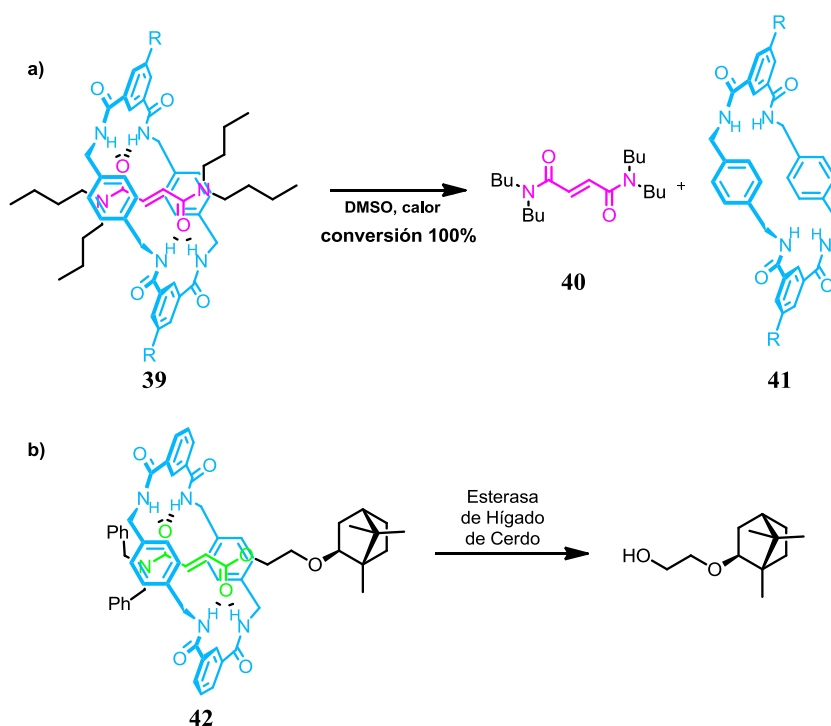


Figura 1.26 a) Desenhebrado de pseudorotaxanos cinéticamente estabilizados.⁶

b) Liberación enzimática de un aroma incorporado en un rotaxano.⁷⁰

Además, las fumaramidas han demostrado ser sistemas útiles en la obtención de β -lactamas, ya que son capaces de ciclar en medio básico mediante la adición intramolecular de un anión bencílico al doble enlace.

Recientemente, Berná y su grupo demostraron que la incorporación de macrociclos tetralactámicos en el [2]rotaxano derivado de bencilfumaramida **44** aceleraba una ciclación intramolecular de este sistema, promovida por una base, para dar β -lactamas.⁹⁷ Los autores demostraron que el *enlace mecánico* favorecía la formación del producto de manera cuantitativa y de forma completamente *regio-* y *diastereoselectiva* (Figura 1.27), obteniéndose exclusivamente la β -lactama **45-trans**. Cuando la misma reacción se lleva a cabo con el eje no entrelazado, se requieren condiciones más enérgicas para obtener conversiones completas con rendimientos inferiores, aislándose una mezcla de las β -lactamas **43-cis** y **43-trans** y una elevada cantidad de otros subproductos. Se observa así, un efecto protector del macrociclo que evita la descomposición de la lactama, heterociclo que es inestable en medio básico.

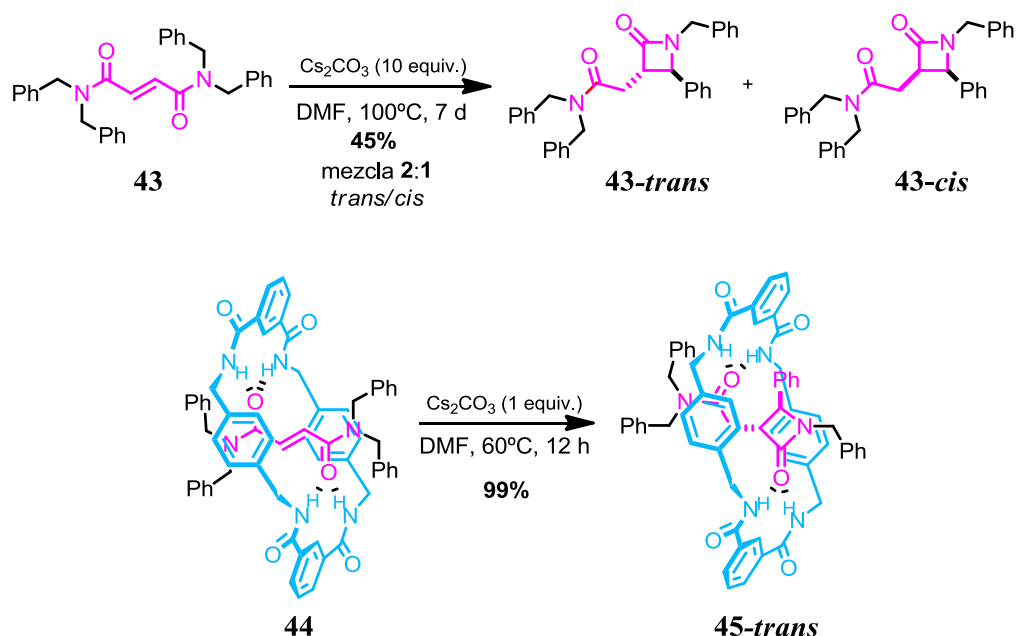


Figura 1.27 Ciclación diastereoselectiva de fumaramidas entrelazadas para obtener β -lactamas.⁹⁷

⁹⁷ A. Martínez-Cuevas, C. López-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berná. *Stereocontrolled Synthesis of β -Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond*. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8726–8729.

Tras esta primera incursión en la síntesis diastereoselectiva de β -lactamas, en la que se obtuvo exclusivamente el isómero *trans* gracias al *enlace mecánico*, se estudió el mecanismo de reacción mediante experimentos de marcaje isotópico y cinéticas de reacción, en combinación con cálculos computacionales. El resultado de estos datos indicaba que la etapa determinante en la velocidad de reacción era la desprotonación de los metilenos bencílicos, promovida previamente por el anión amidato, resultante de la desprotonación inicial de un grupo NH del macrociclo por la base externa. Por último, la formación del producto *trans* está favorecida energéticamente debido a la rigidez que presenta la cavidad del macrociclo.⁹⁸

El creciente interés en la síntesis orgánica asimétrica, junto con los avances alcanzados en la obtención de lactamas de forma diastereoselectiva, han llevado al desarrollo de rutas para obtener β -lactamas derivadas, de manera enantioselectiva.

Para ello se han incorporado elementos con quiralidad definida en algún punto del rotaxano, con el objetivo de inducir la quiralidad gracias al *enlace mecánico*. En este sentido se han desarrollado dos alternativas (Figura 1.28).

La primera opción fue incorporar la quiralidad en el componente lineal, con la pretensión de que ésta se mantenga durante el proceso de ciclación intramolecular, y así obtener un producto enantiopuro partiendo de otro que también lo es (Figura 1.28a). Para ello, bajo unas condiciones de reacción ligeramente modificadas, se consiguió obtener las β -lactamas por ciclación de un grupo α -metilbencilo, manteniendo la quiralidad inicial tras formarse, esta vez, un nuevo centro cuaternario.⁹⁹

La otra alternativa fue introducir un elemento quiral en el componente macrocíclico, esperando que transfiera su información quiral al nuevo eje formado, a través del *enlace mecánico* (Figura 1.28b).¹⁰⁰

⁹⁸ A. Martínez-Cuezva, A. Pastor, M. Marin-Luna, C. Diaz-Marin, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna, *Cyclization of Interlocked Fumaramides into β -lactams: Experimental and Computational Mechanistic Assessment of the Key Intercomponent Proton Transfer and the Stereocontrolling Active Pocket*. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 747–756.

⁹⁹ A. Martínez-Cuezva, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna, *Enantioselective Formation of 2-Azetidinones by Ring-Assisted Cyclization of Interlocked N-(α -Methyl)benzyl Fumaramides*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 6673–6677.

¹⁰⁰ C. Lopez-Leonardo, A. Saura-Sanmartin, M. Marin-Luna, M. Alajarin, A. Martínez-Cuezva, J. Berna, *Ring-to-Thread Chirality Transfer in [2]Rotaxanes for the Synthesis of Enantioenriched Lactams*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209904.

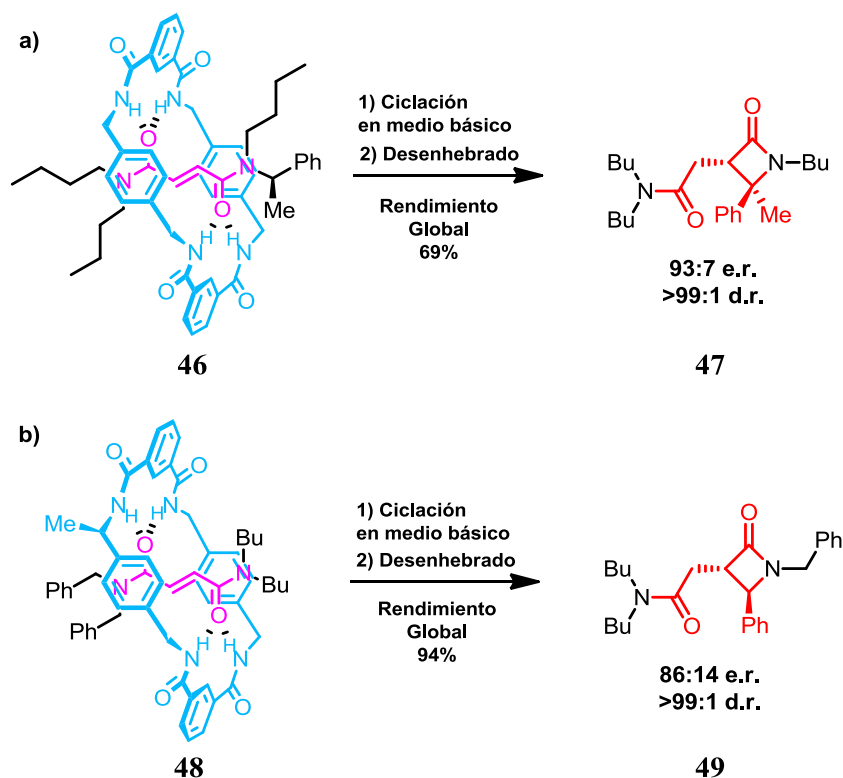


Figura 1.28 a) Síntesis enantioselectiva de β -lactamas por inducción quiral covalente.⁹⁹ b) Síntesis enantioenriquecida de β -lactamas por transferencia de quiralidad del macrociclo al eje.¹⁰⁰

1.2.6 Aplicaciones de los rotaxanos

El estudio sobre las MEMs y, los rotaxanos específicamente, ha evolucionado mucho en los últimos años.² Si bien, todavía es una realidad que aún se manejan sistemas de una complejidad baja comparada, por ejemplo, a los sistemas biológicos. A pesar de ello, los rotaxanos han encontrado diversas aplicaciones interesantes. Por ejemplo, en catálisis,¹⁰¹ en ciencia de materiales¹⁰² o en la preparación de máquinas moleculares.^{103,104}

¹⁰¹ G. Hattori, T. Hori, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Design and Preparation of a Chiral Ligand Based on a Pseudorotaxane Skeleton: Application to Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Enamides*. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12930–12931.

¹⁰² X. Li, H.-S. Xu, K. Leng, S. W. Chee, X. Zhao, N. Jain, H. Xu, J. Qiao, Q. Gao, I.-H. Park, S. Y. Quek, U. Mirsaidov, K. P. Loh, *Partitioning the Interlayer Space of Covalent Organic Frameworks by Embedding Pseudorotaxanes in Their Backbones*, *Nature Chem.* **2020**, *12*, 1115–1122.

¹⁰³ A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, *Photoinduction of Fast, Reversible Translational Motion in a Hydrogen-Bonded Molecular Shuttle*, *Science* **2001**, *291*, 2124–2128.

¹⁰⁴ C. P. Collier, J. O. Jeppesen, Y. Luo, *Molecular-Based Electronically Switchable Tunnel Junction Devices*, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12632–12641.

1.2.6.1 Rotaxanos como catalizadores

Hasta hace unos años, la catálisis asimétrica ha estado restringida a lo que la naturaleza podía ofrecer, ya que los catalizadores y ligandos quirales disponibles eran principalmente semisintéticos y se obtenían mediante la modificación simple de productos naturales.¹⁰⁵ El desarrollo de esta área ha progresado paralelamente al de la síntesis de MEMs y a la creciente demanda de productos enantioenriquecidos. El enorme interés que han generado en la comunidad científica, y la gran cantidad de modificaciones estructurales a través de las cuales se puede introducir la quiralidad en estos compuestos, han hecho que estos campos converjan en los últimos años. Este interés ha convertido a los rotaxanos en candidatos prometedores para la preparación de catalizadores entrelazados, habiéndose demostrado su utilidad en la síntesis de compuestos quirales.¹⁰⁶

Uno de los primeros ejemplos de catálisis asimétrica con rotaxanos fue realizado por Takata y su equipo, que descubrieron los primeros organocatalizadores entrelazados con estructura de rotaxano (Figura 1.29). En este trabajo se prepararon compuestos con unidades de binaftilo, con quiralidad axial tanto en el macrociclo como en la parte lineal. La quiralidad de estos sistemas se transfiere de forma muy moderada al producto final de una reacción de condensación benzoínica asimétrica a partir de benzaldehído. De manera importante, se obtuvo una mayor inducción quiral con el rotaxano que con su hebra no entrelazada, aunque con excesos enantioméricos moderados.¹⁰⁷

¹⁰⁵ H. U. Blaser, *The Chiral Pool as a Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries*. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935–952.

¹⁰⁶ A. Martínez-Cuezva, A. Saura-Sanmartín, M. Alajarin, J. Berna, *Mechanically Interlocked Catalysts for Asymmetric Synthesis*. *ACS Catal.* **2020**, 10, 7719–7733.

¹⁰⁷ Y. Tachibana, N. Kihara, T. Takata. *Rotaxanes Incorporating Two Different Coordinating Units in Their Thread: Synthesis and Electrochemically and Photochemically Induced Molecular Motions*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3438–3439.

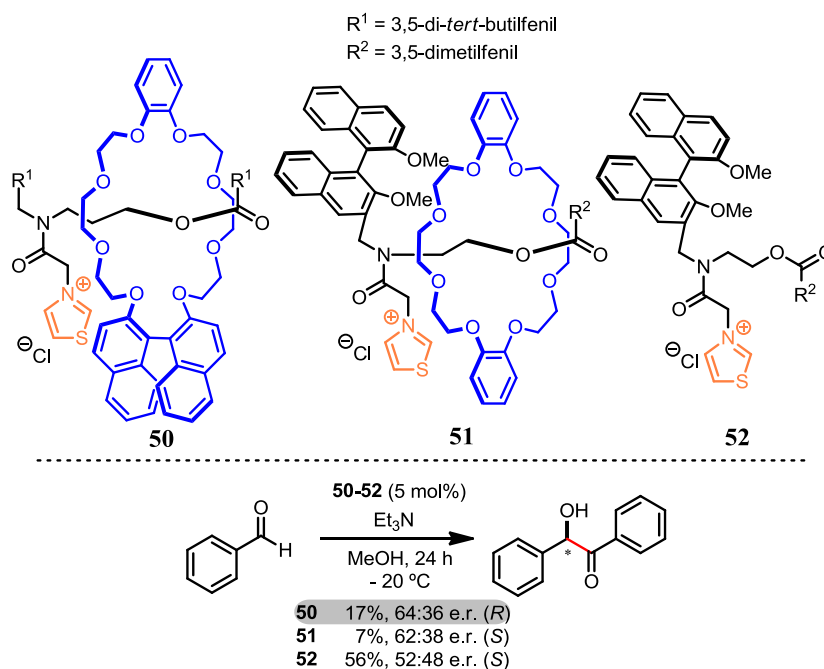
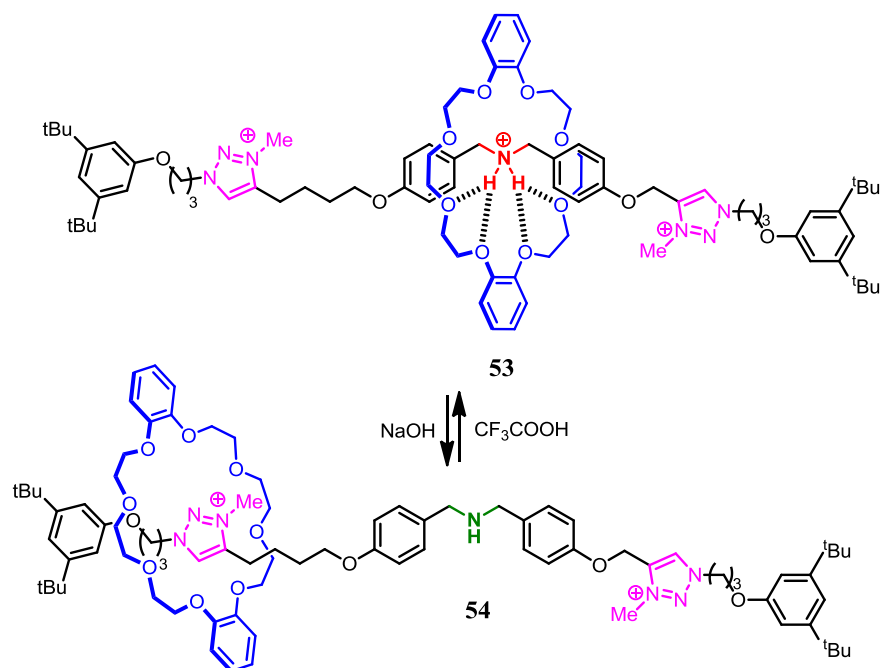
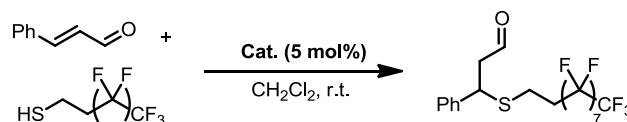


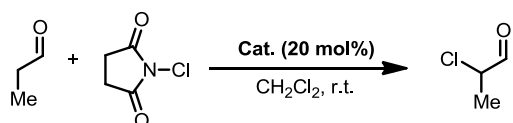
Figura 1.29 Condesación benzoínica asimétrica de benzaldehído catalizada por los rotaxanos diseñados por Takata.¹⁰⁷

En años posteriores se han publicado diferentes trabajos que empleaban rotaxanos como catalizadores en síntesis orgánica. Entre estos sistemas, merece la pena destacar el uso de lanzaderas moleculares como catalizadores conmutables. En este trabajo, desarrollado por Leigh, se muestra que la capacidad catalítica del sistema depende de la posición relativa en la que se encuentra el macrociclo. Para ello se diseñó un eje con dos funcionalidades, una de ellas capaz de catalizar reacciones vía iminio-enamina. Por un lado, una amina secundaria bencílica, y por otro, dos anillos de triazolío. A partir de dicho eje, se preparó el correspondiente [2]rotaxano **53**, y se empleó como catalizador en reacciones de tipo iminio y enamina, resultando muy eficaz en la formación de los correspondientes aductos Michael (Figura 1.30). La posición del macrociclo se podía controlar con el pH del medio que, en un estado inicial, se dispone sobre la sal de amonio correspondiente en medio ácido, $R_2NH_2^+$, bloqueándolo para actuar como catalizador. El macrociclo se podía cambiar de posición añadiendo base, provocando la formación del [2]rotaxano **54** donde el anillo se situaba sobre un grupo triazolío, lo que activaba la catálisis.¹⁰⁸

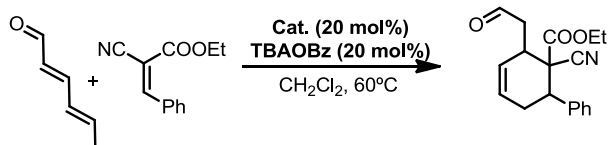
¹⁰⁸ V. Blanco, D. A. Leigh, U. Lewandowska, B. Lewandowski, V. Marcos, *Exploring the Activation Modes of a Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst*, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15775–15780.


Catálisis de tipo Iminio


Catalizador	Conv. (%)
Eje-H ⁺	49
53	-
Eje	30
54	83

Catálisis de tipo Enamina


Catalizador	Conv. (%)
53	-
54	43



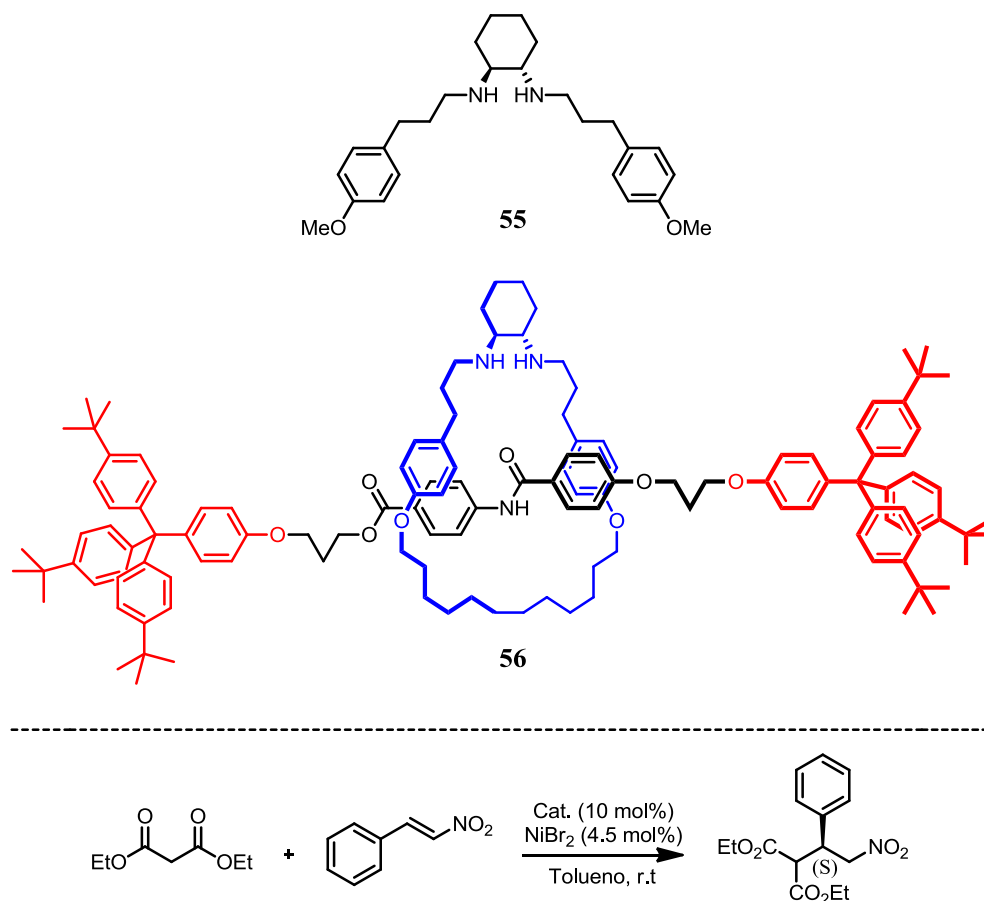
Catalizador	Conv. (%)
53	-
54	84

Figura 1.30 Catalizador conmutable basado en una lanzadera molecular que posee dos modos, útil en reacciones vía iminio y enamina.¹⁰⁸

Leigh y colaboradores progresaron en el campo de la síntesis asimétrica, con la síntesis del [2]rotaxano **56** mediante un acoplamiento de Goldberg, en el que tiene lugar la formación de un enlace C-N entre una benzamida y un yoduro aromático dentro del macrociclo. Este sistema incorporaba en el anillo quiralidad de tipo puntual, que proviene de la (*S,S*)-1,2-ciclohexildiamina (Figura 1.31).¹⁰⁹

¹⁰⁹ S. Hoekman, M. O. Kitching, D. A. Leigh, M. Papmeyer, D. Roke, *Goldberg Active Template Synthesis of a [2]Rotaxane Ligand for Asymmetric Transition-Metal Catalysis*. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7656–7659.

Posteriormente, el rotaxano **56** fue empleado como ligando en una reacción modelo de adición de Michael. En el caso del rotaxano fue necesario mucho más tiempo para alcanzar una conversión completa, pero con una enantioselectividad muy elevada, demostrando la capacidad del *enlace mecánico* para inducir una alta asimetría en los productos finales.



Catalizador	Tiempo (días)	Conversión (%)	e.r. (S:R)
55	2	>98	68:32
56	27	>98	97:3

Figura 1.31 Reacción de Adición Michael enantioselectiva catalizada por Ni^{2+} con una diamina secundaria entrelazada como ligando quiral.¹⁰⁹

Goldup y su grupo explotaron, por primera vez, la quiralidad que el *enlace mecánico* generaba en un rotaxano, para utilizarla en catálisis asimétrica. Para ello prepararon el [2]rotaxano **57** con quiralidad mecánicamente planar, un tipo de quiralidad topológica, que emplearon como ligando para preparar un complejo de oro. En este rotaxano, el macrociclo se compone de tres partes

diferentes y el eje tiene una cadena principal no simétrica (Figura 1.32).¹¹⁰ Dicho complejo de coordinación se utilizó en la reacción de Ohe-Uemura, para catalizar la ciclopropanación asimétrica de dobles enlaces C-C por ésteres propargílicos. La quiralidad que el catalizador posee gracias al *enlace mecánico* se transfirió a los productos, obteniéndose estos de manera diastereoselectiva, y con excesos enantioméricos moderados.

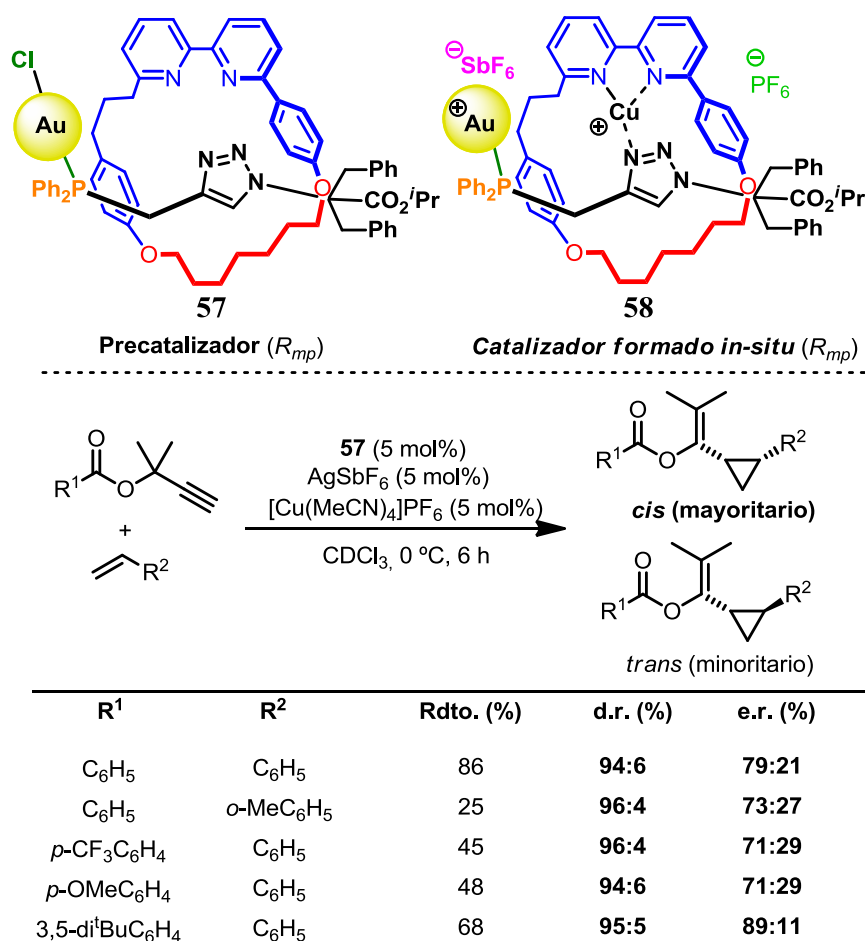


Figura 1.32. Ciclopropanación asimétrica de Ohe-Uemura catalizada por un rotaxano con quiralidad mecánicamente planar incorporado en un complejo metálico.¹¹⁰

En 2019, Berná y su grupo desarrollaron el organocatalizador **59**, constituido por una dicarboxamida que incorpora un fragmento de (*L*)-prolina. Esta amina secundaria intracíclica actuaba como catalizador de una adición Michael 1,4 de cetonas a *trans*- β -nitroestireno de forma asimétrica, obteniéndose los aductos

¹¹⁰ A. W. Heard, S. M. Goldup. *Synthesis of Mechanically Planar Chiral Rotaxane Ligand for Enantioselective Catalysis*. *Chem.* **2020**, *6*, 994–1006.

con configuración absoluta *S* con unos excesos enantioméricos moderados (Figura 1.33). Empleando el eje **59** como plantilla, se sintetizó también el [2]rotaxano **60**. Con este catalizador entrelazado, se obtuvieron los aductos con configuración absoluta *R*, observando un enorme enantiocontrol gracias al *enlace mecánico*, como prueban los excesos enantioméricos más elevados respecto al catalizador no entrelazado. Esto permitía obtener los dos enantiómeros con facilidad, y de manera enantiodivergente, simplemente seleccionando el catalizador libre o su respectivo rotaxano.¹¹¹

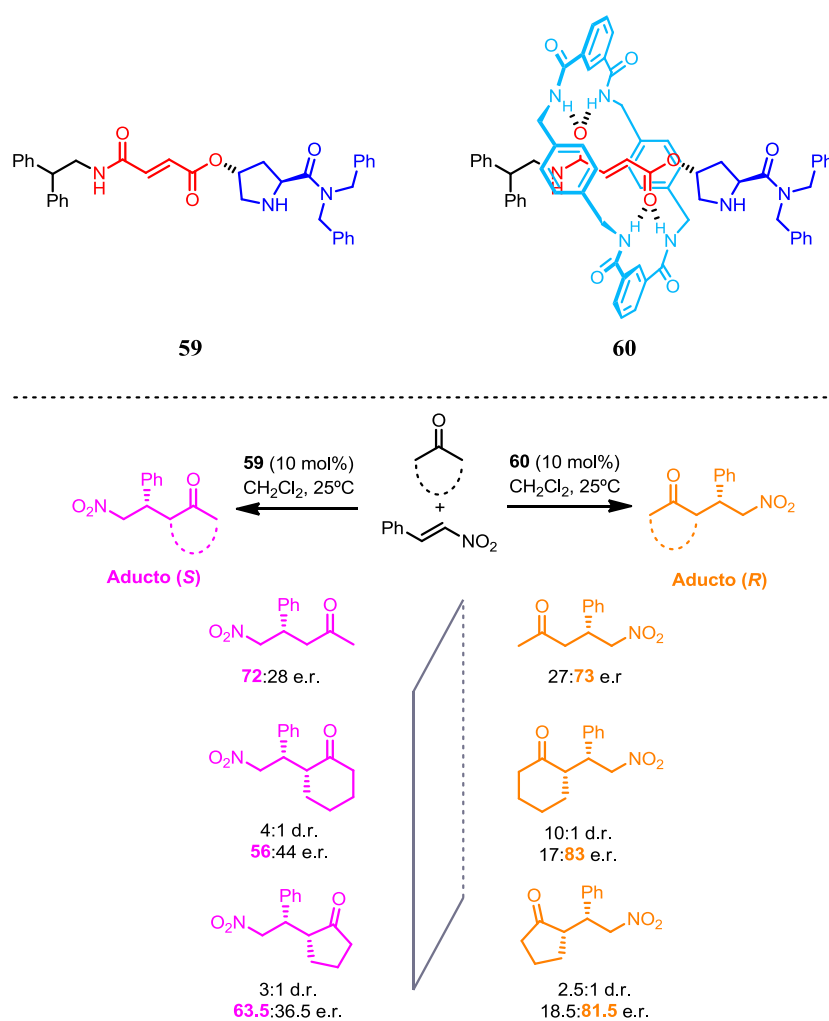


Figura 1.33. Adición Michael enantiodivergente de cetonas a *trans*- β -nitroestireno catalizada por una prolinamida quiral.¹¹¹

¹¹¹ A. Martínez-Cuezva, M. Marín-Luna, D. A. Alonso, D. Ros-Ñíguez, M. Alajarin, J. Berna, *Interlocking the Catalyst: Thread versus Rotaxane-Mediated Enantiodivergent Michael Addition of Ketones to β -Nitrostyrene*. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5192–5196.

Aprovechando el movimiento traslacional y el efecto protector del macrociclo, el profesor Leigh sintetizó la lanzadera molecular **61**, un catalizador conmutable capaz de cambiar su actividad mediante la variación de pH (Figura 1.34). La presencia de una amina secundaria en este [2]rotaxano permite que se pueda emplear como catalizador de reacciones de tipo iminio, como la adición de enolatos sobre aldehídos α,β -insaturados cuando el pH es básico, dando lugar a los aductos de adición Michael con elevada enantioselectión. Sin embargo, cuando la amina se protona y se forma la sal de amonio correspondiente, el macrociclo se desliza sobre ésta, inhibiendo su actividad catalítica.¹¹²

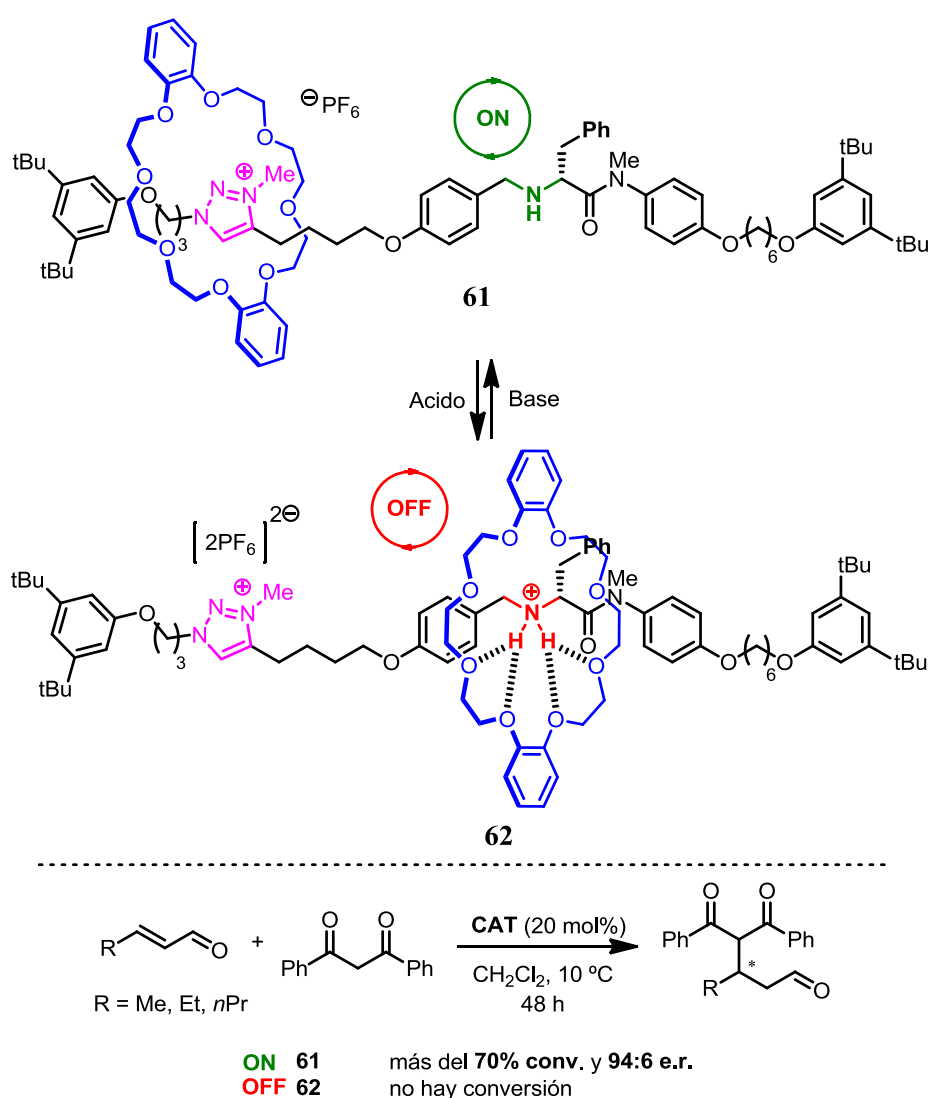


Figura 1.34. Lanzadera molecular empleada como catalizador conmutable.¹¹²

¹¹² V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nussbaumer, A Switchable [2]Rotaxane Asymmetric Organocatalyst That Utilizes an Acyclic Chiral Secondary Amine. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4905–4908.

1.2.6.2 Rotaxanos incorporados en redes tridimensionales

Los materiales porosos se han convertido en una de las áreas de investigación con más proyección dentro del campo de la ciencia de materiales debido a sus potenciales aplicaciones.¹¹³ Uno de los ejemplos más estudiados son las zeolitas,¹¹⁴ que consisten en materiales microporosos totalmente inorgánicos, útiles por la sencillez de su síntesis y su aplicabilidad en campos tales como catálisis,¹¹⁵ intercambio iónico¹¹⁶ o adsorción de moléculas.¹¹⁷ Sin embargo, las zeolitas presentan determinadas limitaciones, tales como el tamaño de sus poros, que difícilmente pueden llegar a tamaños inferiores a 1 nm,¹¹⁸ o su difícil funcionalización,¹¹⁹ que da lugar a que sus estructuras se encuentren muy limitadas.

Las redes metal-orgánicas (MOFs) y las redes orgánicas covalentes (COFs) son dos tipos de materiales porosos que presentan diversas ventajas respecto a los materiales microporosos habituales, como por ejemplo la facilidad para diseñar y variar su estructura, debido a la mayor cantidad de ligandos que se pueden emplear. Esta ventaja hace que se pueda controlar el tamaño de poro con mayor facilidad respecto a sus homólogos inorgánicos.^{120,121} Los MOFs están formados por redes cristalinas tridimensionales y uniformes constituidas por ligandos orgánicos unidos a iones metálicos. Por otro lado, los COFs están formados por

¹¹³ M. A. Little, A. I. Cooper. *The Chemistry of Porous Organic Molecular Materials. Adv. Func. Mat.* **2020**, 1909842.

¹¹⁴ H. E. Mgbemere, I. C. Ekpe, G. I. Lawal. *Zeolite Synthesis, Characterization and Application Areas: A Review. Int. J. Environ. Sci.* **2017**, *6*, 45–59.

¹¹⁵ J. Weitkamp. *Zeolites and Catalysis. Solid States Ion.* **2000**, *131*, 175–188.

¹¹⁶ V. J. Inglezakis. *The Concept of “Capacity” in Zeolite Ion Exchange Systems. J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *281*, 68–69.

¹¹⁷ N. Jiang, R. Shang, S. G. J. Heijman, L. C. Rietveld. *High-Silica Zeolites for Adsorption of Organic Micro-Pollutants in Water Treatment: A Review. Water Res.* **2018**, *144*, 145–161.

¹¹⁸ J. L. Paillaud, B. Harbuzaru, J. Patarin, N. Bats. *Extra-Large-Pore Zeolites with Two- Dimensional Channels Formed by 14 and 12 Rings. Science* **2004**, *304*, 990–992.

¹¹⁹ K. Yamamoto, Y. Sakata, Y. Nohara, Y. Takahashi, T. Tatsumi. *Organic-Inorganic Hybrid Zeolites Containing Organic Frameworks. Science* **2003**, *300*, 470–472.

¹²⁰ Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. Science* **2013**, *341*, 974–987.

¹²¹ S. Yuan, L. Feng, K. Wang, J. Pang, M. Bosch, C. Lollar, Y. Sun, J. Qin, X. Yang, P. Zhang, Q. Wang, L. Zou, Y. Zhang, Y. Fang, J. Li, H.-C. Zhou. *Stable Metal-Organic Frameworks: Design, Synthesis, and Applications. Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1704303.

redes bi- o tridimensionales constituidas exclusivamente por ligandos orgánicos unidos entre sí.^{122,123}

Recientemente, se han incorporado rotaxanos en este tipo de redes tridimensionales mediante dos vías, la funcionalización de la hebra,¹²⁴ o del macrociclo.¹²⁵ Un ejemplo interesante de síntesis de MOFs mediante el uso de la segunda estrategia, consiste en la preparación de los ligandos mediante la saponificación de los dos ésteres unidos al macrociclo del [2]rotaxano de fumaramida **63** (Figura 1.35a). Esta transformación da lugar al rotaxano **64**, que posee dos grupos funcionales ácido carboxílico que se coordinan al centro metálico para formar la red tridimensional (Figura 1.35b).¹²⁶

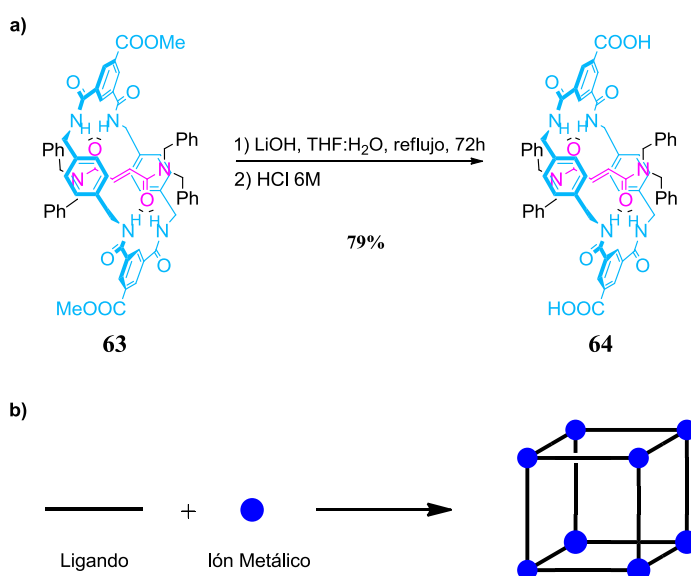


Figura 1.35. a) Síntesis de ligandos mecánicamente entrelazados empleados en la obtención MOFs.¹²⁶ b) Representación esquemática de la síntesis de un MOF tridimensional.

¹²² O. Yildirim, M. Bonomo, N. Barbero, C. Atzori, B. Civalleri, F. Bonino, G. Viscardi, C. Barolo, *Application of Metal-Organic Frameworks and Covalent Organic Frameworks as (Photo)Active Material in Hybrid Photovoltaic Technologies. Energies.* **2020**, *13*, 5602–5649.

¹²³ R.A. Smaldone, R. S. Forgan, H. Furukawa, J. L. Gassensmith, A. M. Z. Slawin, O. M. Yaghi, J. F. Stoddart, *Metal-Organic Frameworks from Edible Natural Products. Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8630–8634.

¹²⁴ D. Whang, Y.-M. Jeon, J. Heo, K. Kim. *Self-Assembly of Polyrotaxane Containing a Cyclic “Bead” in Every Structural Unit in the Solid State: Cucurbituril Molecules Threaded on a One-Dimensional Coordination Polymer.* *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11333–11334.

¹²⁵ D. J. Mercer, V. N. Vukotic, S. J. Loeb. *Linking [2]Rotaxane Wheels to Create a New Type of Metal-Organic Rotaxane Framework.* *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 896–898.

¹²⁶ A. Saura-Sanmartin, A. Martinez-Cuezva, D. Bautista, M. R. B. Marzari, M. A. P. Martins, M. Alajarin, J. Berna, *Copper-Linked Rotaxanes for the Building of Photoresponsive Metal Organic Frameworks with Controlled Cargo Delivery.* *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13442–13449.

1.2.6.3 Rotaxanos como máquinas moleculares

El desarrollo de sistemas entrelazados ha dado como resultado el diseño de nuevas estructuras de mayor complejidad, como los polímeros que contienen rotaxanos¹²⁷ o rotaxanos que emplean nanotubos de carbono como hebras.¹²⁸ Estas, y otras investigaciones, han puesto el foco de atención en el campo de la maquinaria molecular. Una máquina molecular es un sistema en el que el movimiento mecánico en una molécula genera un trabajo neto. Esto puede controlarse gracias a la aplicación de un estímulo externo que desencadena un movimiento direccional de gran amplitud.²⁹

Numerosas máquinas moleculares se encuentran presentes en la naturaleza en forma de sistemas biológicos que realizan funciones como la replicación del ADN, la biosíntesis de ATP o la división celular.^{129,130}

En los últimos años se han preparado diferentes máquinas moleculares sintéticas, como pueden ser las lanzaderas moleculares, motores moleculares,¹³¹ interruptores moleculares¹³² e incluso nanocoche.¹³³

Un ejemplo ilustrativo de la aplicación de máquinas moleculares basadas en rotaxanos fue la fabricación de un dispositivo electrónico llamado conmutador de barras cruzadas, que consiste en múltiples entradas y salidas conectadas entre sí en forma de malla bidimensional. Los conmutadores de barras cruzadas se utilizan en aplicaciones de procesamiento de información y en la fabricación de memorias de semiconductores. Generalmente, estas barras son cables metálicos extremadamente finos, y los conmutadores son fusibles o interruptores que se accionan aplicando como estímulo una diferencia de potencial que dependerá de

¹²⁷ D. Aoki, G. Aibara, S. Uchida, T. Takata, *A Rational Entry to Cyclic Polymers via Selective Cyclization by Self-Assembly and Topology Transformation of Linear Polymers*. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6791–6794.

¹²⁸ A. de Juan, Y. Pouillon, L. Ruiz-González, A. Torres-Pardo, S. Casado, N. Martín, A. Rubio, E. M. Pérez. *Mechanically Interlocked Single-Wall Carbon Nanotubes*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5394–5400.

¹²⁹ T. J. Huang, B. K. Juluri, *Biological and Biomimetic Molecular Machines*, *Nanomedicine*. **2008**, *3*, 107–124.

¹³⁰ K. Kinbara, T. Aida, *Toward Intelligent Molecular Machines: Directed Motions of Biological and Artificial Molecules and Assemblies*, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377–1400.

¹³¹ S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Polard, B. L. Feringa, *A Reversible Unidirectional Molecular Rotatory Motor Driven by Chemical Energy*, *Science*. **2005**, *310*, 80–82.

¹³² S. Kassem, T. van Leeuwen, A. S. Lubbe, M. R. Wilson, B. L. Feringa, D. A. Leigh, *Artificial Molecular Motors*, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592–2621.

¹³³ Y. Shirai, A. J. Osgood, Y. Zhao, K. F. Kelly, J. M. Tour, *Directional Control in Thermally Driven Single-Molecule Nanocars*. *Nano Lett.* **2005**, *5*, 2330–2334.

la respuesta deseada. La posición concreta de los componentes de este sistema conmutable es la que le da la característica de poseer memoria digital en forma de bit, análogamente al código de unos y ceros, utilizado en el sistema binario.¹³⁴

Para preparar este sistema de almacenamiento se sintetizó una monocapa constituida por el [2]rotaxano **65**, (Figura 1.36a) empleado como fusible con dos posiciones posibles controlables mediante la reducción u oxidación de una estación de tetratiafulvaleno (TTF) que conecta a los dos electrodos. Estos electrodos consisten en láminas formadas por nanocables de Si dopado con P (azul) y Ti (rojo) colocadas de forma cruzada (Figura 1.36b). Dichos rotaxanos poseen dos *stoppers* diferentes, uno de ellos hidrofóbico y otro hidrofílico, que se encuentran próximos a las láminas de Ti y Si, respectivamente.

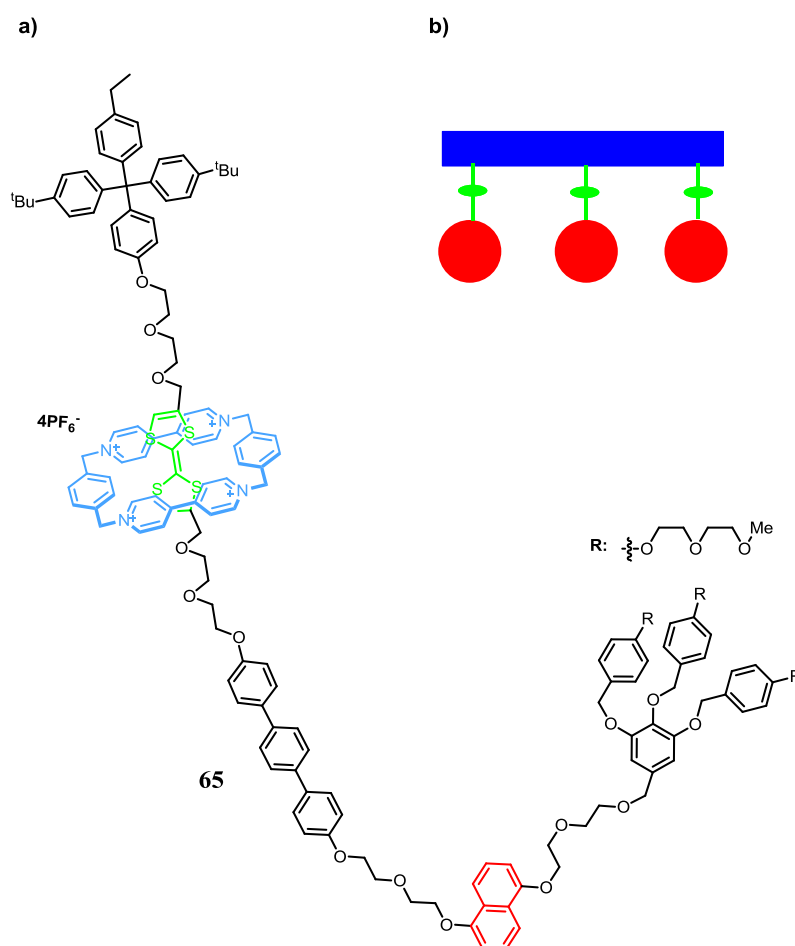


Figura 1.36 a) Interruptor molecular en su estado fundamental.¹³⁵ b) Esquema general de una sección transversal del dispositivo electrónico.¹³⁴

¹³⁴ Y. Chen, G.-Y. Jung, D. A. Ohlberg, A., X. Li, D. R. Stewart, J. O. Jeppesen, K. A. Nielsen, J. F. Stoddart. *Nanoscale molecular-switch crossbar circuits*. *Nanotechnology*. **2003**, *14*, 462–468.

La transmisión de electrones entre las láminas de nanocables se da gracias al movimiento conmutado del anillo desde la estación de tetratíafulvaleno (TTF⁰) hasta la de dioxinaftaleno debido a la oxidación de la primera hasta TTF⁺ o TTF²⁺, pasando del estado fundamental **65** y de baja conductancia '0' a los primeros estados excitados. Estudios posteriores demostraron que cuando estos estados excitados sufren una reducción de nuevo hasta llegar a TTF⁰ se forma un sistema metaestable de alta conductancia, con un tiempo de vida media de una hora, al que se le considera el estado '1'.¹³⁵

Un ejemplo interesante de máquina molecular fue publicado en 2010, cuando Berná y colaboradores prepararon la lanzadera molecular **66**, con una estación de succinamidoéster y otra de azodicarboxamida. Esta última resultó ser útil para catalizar una reacción de Mitsunobu, en la cual tiene lugar la formación de ésteres a partir del ácido carboxílico correspondiente (Figura 1.37).⁶⁴

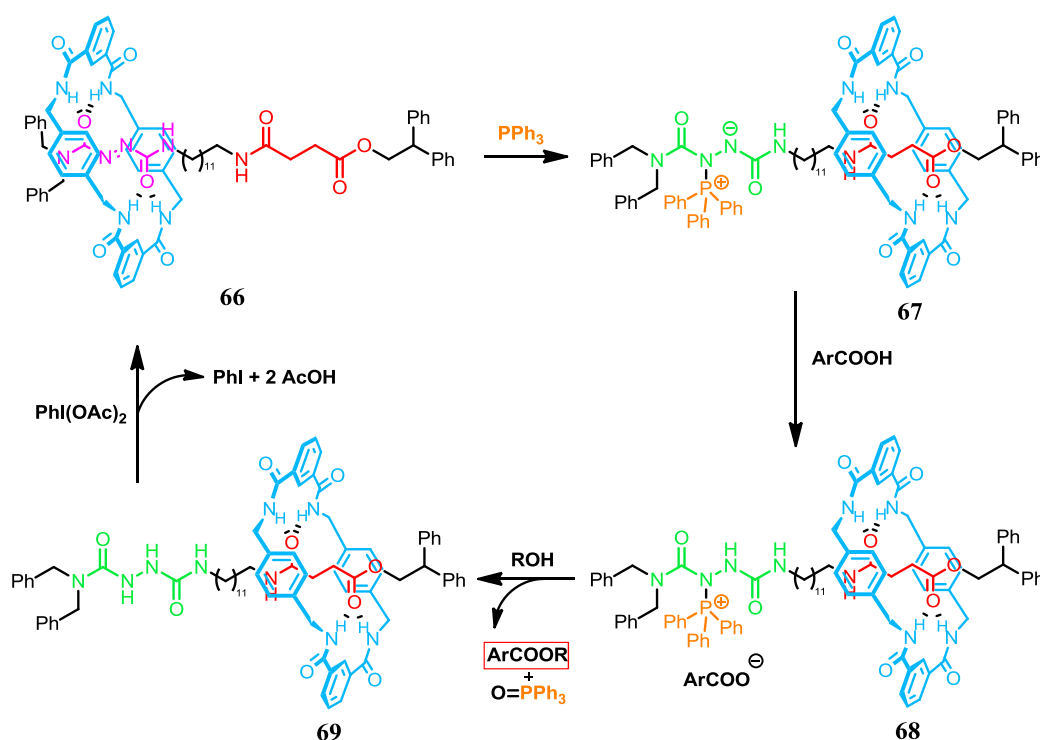


Figura 1.37 Reacción de Mitsunobu catalizada por una lanzadera molecular de azodicarboxamida.⁶⁴

¹³⁵ J. E. Green, J. W. Choi, A. Boukai, Y. Bunimovich, E. Johnston-Halperin, E. Delonno, Y. Luo, B. A. Sheriff, K. Xu, Y. Shin, H.-R. Tseng, J. F. Stoddart, J. R. Heath, A 160-kilobit molecular electronic memory patterned at 10^{11} per square centimeter, *Nature*. **2007**, 445, 414–417.

Los movimientos en los componentes del sistema están impulsados por el proceso de reducción-oxidación de la estación de azodicarboxamida, en la que gracias al empleo de cantidades estequiométricas de un oxidante, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, y de trifenilfosfina, como reductor, se mantiene el ciclo catalítico hasta que alguno de los reactantes se consume completamente. Se obtiene finalmente el éster junto al óxido de trifenilfosfina y yodobenceno como subproductos.⁶⁴

El grupo de investigación del profesor Leigh desarrolló la primera nanomáquina molecular capaz de sintetizar péptidos de manera secuencial. Dicha nanomáquina consiste en el semirotaxano **70**, que posee un eje constituido por amidas que llevan unidos tres aminoácidos (fenilalanina, leucina y alanina) a través de grupos éster. El sistema funciona impulsado por el ataque nucleófilo del átomo de azufre de un residuo de cisteína unido al macrociclo, que va moviéndose secuencialmente a través de las estaciones de triazolío e incorporando un nuevo aminoácido a la cadena peptídica en cada movimiento. Finalmente, cuando el macrociclo llega al extremo del eje que no posee *stopper* se desenhebra, obteniendo el macrociclo con el péptido completo, que gracias a la hidrólisis del enlace imina libera el producto final (Figura 1.38).¹³⁶

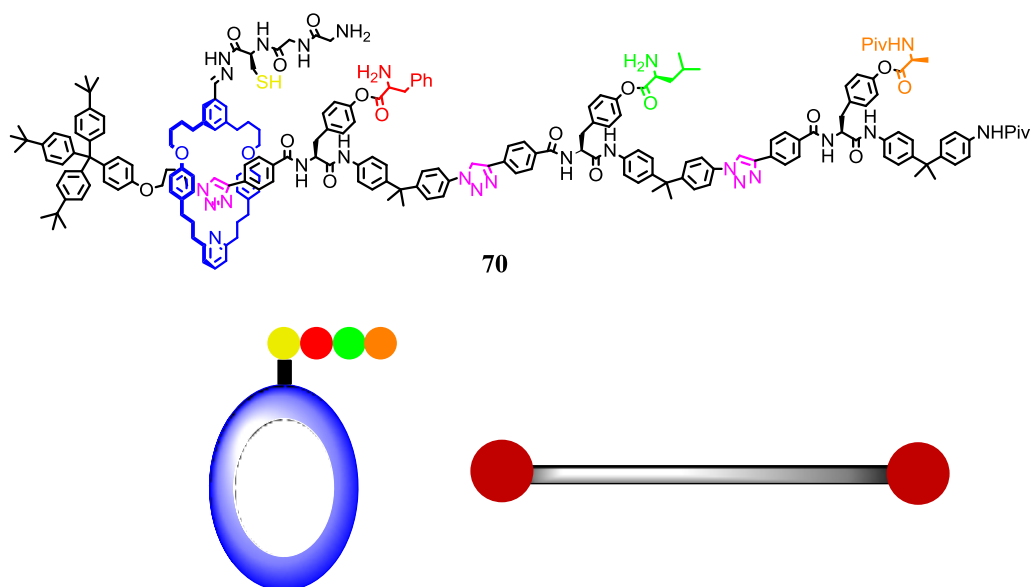


Figura 1.38 Sintetizador de péptidos desarrollado por el grupo del profesor Leigh.¹³⁶

¹³⁶ B. Lewandowski, G. De Bo, J. W. Ward, M. Pappmeyer, S. Kuschel, M. J. Aldegunde, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, A. E. Fernandes, D. A. Leigh. *Sequence-specific Peptide Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine. Science* **2013**, 339, 189–194.

Objetivos

A continuación, se exponen los objetivos planteados para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, estructurada en dos bloques.

En el primer bloque se establecieron los siguientes objetivos principales:

1. Sintetizar dos ejes, con una y dos succinamidas como lugar de unión, que incorporen un grupo amino secundario en su estructura, y preparar sus correspondientes [2]rotaxanos con macrociclos tetralactámicos.
2. Evaluar los aminocatalizadores sintetizados en reacciones de tipo iminio y enamina escogiendo una adición Michael entre acetilacetona y crotonaldehído como transformación de referencia.
3. Sintetizar una serie de organocatalizadores entrelazados con estructura de rotaxano empleando como eje el mejor catalizador no entrelazado y variando las propiedades electrónicas del macrociclo.
4. Evaluar el comportamiento catalítico de toda la serie de catalizadores y comprobar su relación con su dinámica interna de traslación.

En el segundo bloque se establecieron los siguientes objetivos principales:

5. Sintetizar una serie de ejes derivados de glutaconamida y sus correspondientes [2]rotaxanos de amidas bencílicas.
6. Estudiar la reactividad de las glutaconamidas entrelazadas en medio básico y compararla con la de sus correspondientes ejes.
7. Estudiar la reactividad de las glutaconamidas entrelazadas en medio oxidante y compararla con la de sus correspondientes ejes.
8. Desarrollar una metodología robusta para la obtención de los productos derivados de la oxidación de las glutaconamidas entrelazadas y sus correspondientes ejes.
9. Explorar la reactividad de los productos de oxidación de las glutaconamidas preparadas.

Información relevante de la publicación del capítulo 3

Denominación de la revista: Organic Chemistry Frontiers

Abstract del artículo: We report herein the enhanced efficiency as organocatalysts of a series of succinamide-based hydrogenbonded [2]rotaxanes functionalized with an acyclic secondary amine as the catalytically active site. We also evaluated their catalytic activity, compareds with that of their non-interlocked threads, in an iminium-type process between crotonaldehyde and acetylacetone. The presence of an interlocked polyamide macrocycle notably increased the catalytic activity of the entwined organocatalysts. The mechanized catalysts rapidly form a reactive iminium intermediate with the aldehyde, increasing its population.

The hydrogen-bonding interaction established between the macrocycle and the electrophile has been proposed as one of the reasons for the rapid formation and stabilization of this key intermediate.

Dirección URL del artículo:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2021/qo/d1qo00789k>

Información de los coatores:

D. Julio Puigcerver Alarcón: Investigador Predoctoral del grupo de Química Orgánica Sintética. Departamento de Química Orgánica. Universidad de Murcia.

Dra. Tainára Orlando: Profesora en la UTFPR (Federal University of Technology-Paraná/Brasil)

Dra. Aurelia Pastor Vivero: Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

Dr. Marcos Antonio Pinto: Profesor Titular de Química Orgánica de la Universidad Federal de Santa María (Brasil)

Dr. Mateo Alajarín Cerón: Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

Dr. Alberto Martínez Cuezva: Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

Dr. José Berná Cánovas: Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia

Información relevante de la publicación del capítulo 4

Denominación de la revista: OrganicChemistry Frontiers

Abstract del artículo: The modulation of the catalytic activity of degenerate succinamide-based [2]rotaxanes by changes at their macrocyclic component is disclosed herein. These systems, bearing an acyclic secondary amine function at the thread as the active site and incorporating different polyamide macrocycles, were evaluated as organocatalysts in iminium- and enamine-type processes. The results of kinetic studies clearly show a drastic variation of their catalytic efficiency, which apparently correlated with the electronics and dynamics of the entwined macrocycle.

Dirección URL del artículo:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2022/qo/d2qo00481j>

Información de los coautores:

Dr. Mateo Alajarín Cerón: Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

Dr. Alberto Martínez Cuezva: Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

Dr. José Berná Cánovas: Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia

Información relevante de la publicación del capítulo 5

Denominación de la revista: Angewandte Chemie International Edition

Abstract del artículo: Glutaconamide-based [2]rotaxanes are efficiently oxidized to the respective interlocked α -ketoamides, whereas their non-interlocked threads afford hydroxycyclohexene tetraamides under similar reaction conditions. These results showcase the mechanically interlocking of highly reactive substrates as a powerful tool for controlling their chemical behavior. Inside the macrocycle and under irradiation with light, the α -ketoamide threads convert, in a divergent manner, into the corresponding interlocked hydroxy- β -lactams or oxazolidinones by two modes of Norrish/Yang type-II intramolecular cyclizations, processes that are efficiently chemocontrolled by the mechanical bond.

Dirección URL del artículo:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.202302681>

Información de los coautores:

Dr. Mateo Alajarín Cerón: Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

Dr. Alberto Martínez Cuezva: Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

Dr. José Berná Cánovas: Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia

Conclusiones

1. Se han sintetizado dos ejes que contienen una y dos estaciones de succinamida, con una amina secundaria como centro catalítico, y dos *stoppers* de dibencilamina, empleados para catalizar la adición Michael de acetilacetona a crotonaldehído. Posteriormente, estos ejes se han empleado en la preparación de sus correspondientes [2]rotaxanos de amidas bencílicas.
2. Los estudios de catálisis revelaron una mayor actividad de los sistemas entrelazados respecto a la de sus correspondientes ejes libres, produciéndose una activación debido a la presencia del enlace mecánico. El rotaxano con dos estaciones de succinamida muestra una mayor actividad catalítica a causa del movimiento traslacional del anillo permitiendo la activación de los sustratos de la reacción.
3. Se han sintetizado una serie de catalizadores entrelazados ([2]rotaxanos) empleando el eje que posee dos estaciones de succinamida y modificando las propiedades electrónicas de los sustituyentes del macrociclo. Los estudios de catálisis de la adición Michael de acetilacetona a crotonaldehído con estos sistemas han permitido encontrar una relación lineal entre el valor del parámetro σ_m y la velocidad de reacción. Además, para los valores más bajos de dicho parámetro se obtienen las mejores conversiones y los movimientos de traslación del anillo son más rápidos.
4. Se han sintetizado una serie de ejes derivados de glutaconamidas y sus correspondientes [2]rotaxanos de amidas bencílicas, que se obtuvieron como mezcla de sus isómeros geométricos *E* y *Z*.
5. La oxidación alílica de las glutaconamidas se ha llevado a cabo empleado fosfato potásico como base obteniendo las correspondientes α -cetoamidas en el caso de emplear sustratos entrelazados y una especie dimérica con estructura de hidroxiclohexeno cuando se emplean los ejes como sustratos.
6. La oxidación alílica de los [2]rotaxanos y de los ejes se ha llevado a cabo empleando dióxido de selenio como oxidante. Durante esta transformación se ha demostrado que el efecto protector del enlace mecánico estabiliza al producto de oxidación (α -cetoamidas), y aumenta el rendimiento de la transformación en el caso de emplear glutaconamidas entrelazadas como material de partida.

7. Las α -cetoamidas entrelazadas se han empleado en una ciclación Norrish/Yang de tipo II obteniendo hidroxib-lactamas y oxazolidinonas entrelazadas en diferentes proporciones dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas.