

UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

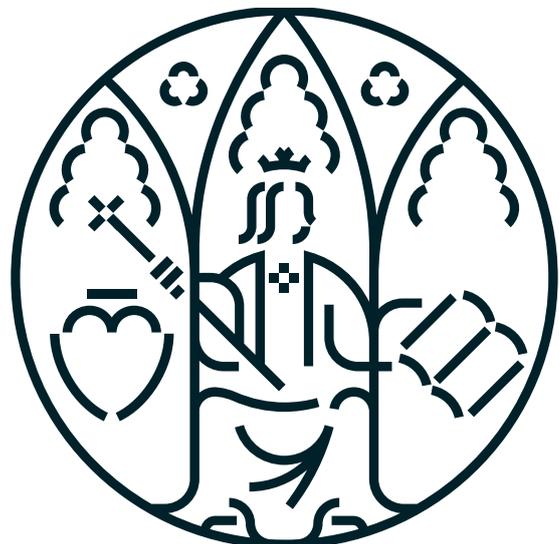
TESIS DOCTORAL

*Diseño de rotaxanos funcionales de amidas
bencílicas para el control de su dinámica, la
transmisión de quiralidad y su empleo en
organocatálisis.*

AUTOR/A Julio Puigcerver Alarcón

DIRECTOR/ES José Berná Cánovas
Alberto Martínez Cuezva

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Diseño de rotaxanos funcionales de amidas
bencílicas para el control de su dinámica, la
transmisión de quiralidad y su empleo en
organocatálisis.*

AUTOR/A Julio Puigcerver Alarcón

DIRECTOR/ES José Berná Cánovas
Alberto Martínez Cuezva

2025



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D. Julio Puigcerver Alarcón, habiendo cursado el Programa de Doctorado en Química Básica y Aplicada de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Diseño de rotaxanos funcionales de amidas bencílicas para el control de su dinámica, la transmisión de quiralidad y su empleo en organocatalisis

y dirigida por:

D.: José Berná Cánovas
D.: Alberto Martínez Cuezva
D.:

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.

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.

Murcia, a 5 de mayo de 2025

(firma)

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

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

Código seguro de verificación: RUxFMosC-0uq7natr-ttMae7nC-zaoWKtn4

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>





Esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo gracias a un contrato predoctoral de Formación del Profesorado Universitario, en la convocatoria publicada por resolución del 16 de octubre de 2019 (**FPU19/05419**), en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2017–2020, financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU) del Gobierno de España.

La presente Tesis Doctoral cumple con el artículo 33 del Reglamento por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado de la Universidad de Murcia, y con el artículo 15 del Real Decreto 576/2023, de 4 de julio, para poder optar a la Mención Internacional del título de doctor. En virtud del cumplimiento de estas normas, en esta memoria, al menos se incluyen el resumen y las conclusiones generales escritos en inglés.

Los grandes hombres son, a ratos, genios, a ratos, niños, y siempre incompletos. Aun concediendo que el genio, sometido al contraste de la observación, salga puro de todo error; consideremos que todo cuanto ha descubierto en un dominio dado es casi nada en parangón con lo que deja por descubrir.

Santiago Ramón y Cajal. *Reglas y consejos sobre investigación científica.*

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento por su excelente labor a mis directores de Tesis, los profesores José Berná Cánovas y Alberto Martínez Cuezva.

A Pepe, por descubrirme el fascinante mundo de las moléculas enlazadas mecánicamente y por contagiarme su pasión por la investigación. Su rigurosidad y constancia en el trabajo hacen de Él un espejo donde debería mirarse todo aquel que quiera aspirar a ser un buen investigador. Todo ello, acompañado de una educación y trato cercano que han hecho de mi Tesis una tarea mucho más amena.

A Alberto, al que considero mi mentor en esto de la investigación, por enseñarme todo lo que sé sobre cómo se trabaja en un laboratorio de Química Orgánica. Su talento e ingenio para la investigación hacen que parezca fácil lo que, en realidad, es muy complicado. Sin lugar a duda, es la persona que más ha contribuido a mi formación durante estos años y sin su ayuda, esta Tesis no sería ni la mitad de lo que ha terminado siendo. En el plano personal, su simpatía y buen trato ha hecho que desde el primer momento exista una excelente relación entre nosotros que espero que perdure en el tiempo.

También me gustaría agradecer al resto de profesores que forman el Grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia: Mateo Alajarín Cerón, Carmen López Leonardo, Aurelia Pastor Vivero, Marta Marín Luna y Pilar Sánchez Andrada, por tratarme desde el primer momento como uno más y ayudarme siempre que lo he necesitado. Es un lujo trabajar en un entorno laboral tan agradable. De entre ellos, me gustaría destacar a Marta Marín Luna por llevar a cabo los cálculos computacionales que apoyan algunos de los estudios que se presentan en esta Tesis y por resolver, siempre con una sonrisa, todas mis dudas al respecto.

También me gustaría mostrar mi agradecimiento a Adrián Saura Sanmartín por la infinita ayuda y consejos recibidos durante el desarrollo de mi Tesis. Su determinación y corrección a la hora de realizar su trabajo son envidiables. Todo lo que ha logrado, y estoy seguro logrará, está más que merecido.

Asimismo, me gustaría agradecer su compañía y buenos momentos a mi amigo nómada Syed Sibtay Razi. Espero que su pasión por la investigación lo lleve pronto a encontrar su lugar en el mundo.

No podía faltar mi agradecimiento a mis compañeros de trinchera en esta batalla: Jesús de María Pérez, Guillermo Cutillas Font y Jorge López Sánchez. Me siento muy afortunado de haber coincidido con estas personas durante el desarrollo de mi Tesis y ser testigo de su crecimiento tanto personal como profesional. Estoy seguro de que serán los mejores allá donde vayan. Entre nosotros se ha forjado una relación de amistad real, en la que los sentimientos negativos que suelen aparecer en entornos tan competitivos como lo es el de la investigación, nunca han tenido cabida. Les agradezco que siempre hayan estado dispuestos a ayudarme y a apoyarme. Y por supuesto, gracias por todas las risas y buenos momentos compartidos tanto dentro como fuera del laboratorio. Espero seguir compartiéndolos por muchos años.

También me gustaría agradecer su tiempo y compañía a las demás personas con las que he coincidido por los laboratorios de la cuarta planta en estos años: Tainara Orlando, Jose Manuel García, Gustavo Weimer, Pablo Mestre, José Luis Esquivel y, más recientemente, Isabel María Pérez, Juan Jesús Prado, José María Zamora y Raquel Peñaranda.

Me gustaría también mostrar mi agradecimiento al profesor Konrad Tiefenbacher, de la Universidad de Basilea, por aceptarme para realizar una estancia de tres meses en sus laboratorios y poder colaborar en sus investigaciones.

Por supuesto, realizar esta Tesis hubiera sido mucho más complicado sin el apoyo de mi familia y de mis amigos. Todos ellos se merecen que les dedique mucho más tiempo del que les he dedicado estos últimos años.

Por último, me gustaría agradecer de forma especial a mi compañera de vida: Claudia. Gracias infinitas por todo tu apoyo y comprensión para gestionar las frustraciones y desánimos que inevitablemente aparecen durante este período. Gracias por decirme tantas veces que sí y acompañarme a tantos lugares. Gracias por enseñarme tanto y por demostrarme que puedo dormir con Simba. La vida a vuestro lado es mucho más fácil y bonita. Te quiero mucho y estoy muy orgulloso de ti, amiga.

Resumen

Esta Tesis Doctoral está centrada en el estudio de rotaxanos, un tipo de moléculas entrelazadas mecánicamente, formadas por un componente lineal enhebrado a través de un macrociclo sin que medie un enlace covalente entre ellos. Estas estructuras presentan propiedades dinámicas únicas, como el movimiento relativo entre sus componentes, lo que las convierte en sistemas versátiles con aplicaciones en diversos campos, y en plataformas ideales para la construcción de máquinas moleculares. En particular, en esta memoria se describe el diseño y la síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas. Este tipo de rotaxanos se caracteriza por incorporar macrociclos con grupos amida capaces de establecer enlaces de hidrógeno con otros grupos presentes en los ejes.

Uno de los trabajos de esta Tesis Doctoral ha supuesto la modificación estructural del macrociclo mediante la introducción de grupos metilo en sus posiciones bencílicas, y la evaluación del efecto que provoca sobre la dinámica de traslación del anillo en rotaxanos degenerados. Mediante estudios de resonancia magnética nuclear a diferentes temperaturas, se ha demostrado que esta variación disminuye la barrera energética del movimiento, acelerando el desplazamiento del anillo a lo largo del eje.

Otra línea de trabajo ha sido el estudio de la quiralidad mecánica planar y su transferencia a centros quirales covalentes. Se ha desarrollado un método para obtener rotaxanos con este tipo de quiralidad y se ha evaluado su capacidad para inducir enantioselectividad en reacciones de ciclación intramolecular, obteniéndose los productos de forma enantioenriquecida.

Finalmente, la tesis aborda la funcionalización de rotaxanos con grupos urea y tiourea, conocidos dadores de enlaces de hidrógeno empleados en organocatálisis. Se ha demostrado que la cooperatividad entre un macrociclo activado con átomos de flúor y el grupo urea, mejora el rendimiento catalítico en reacciones de fluoración nucleófila por transferencia de fase asistida por enlaces de hidrógeno.

Además, se ha desarrollado un método de síntesis para incorporar tioureas en el eje empleando ésteres activados como precursores del macrociclo. Este avance permitió hacer uso de las propiedades catalíticas de las tioureas en reacciones con problemas de compatibilidad química, gracias al efecto protector y cooperativo del enlace mecánico.

En conjunto, los resultados obtenidos en esta Tesis ponen de manifiesto la relación entre estructura, dinámica y funcionalidad en sistemas entrelazados, destacando las posibilidades que ofrece el enlace mecánico para potenciar funciones catalíticas y habilitar nuevas estrategias sintéticas.

Abstract

This Thesis focuses on the study of rotaxanes, a type of mechanically interlocked molecule consisting of a linear component threaded through a macrocycle, without any covalent bond between them. These architectures exhibit unique dynamic properties, such as the relative motion between their components, making them versatile systems with applications in various fields and ideal platforms for the construction of molecular machines. Specifically, this work describes the design and synthesis of benzylic amides rotaxanes. These rotaxanes are characterized by the incorporation of macrocycles bearing amide groups capable of forming hydrogen bonds with other groups present on the threads.

One part of this Thesis involved the structural modification of the macrocycle by introducing methyl groups at the benzylic positions and evaluating the resulting effect on the translational dynamics of the ring in degenerate rotaxanes. Variable-temperature nuclear magnetic resonance studies showed that this modification lowers the energy barrier for motion, thereby accelerating the movement of the ring along the thread.

Another line of research focused on mechanically planar chirality and its transfer to covalent stereogenic centers. A method was developed to obtain rotaxanes exhibiting this type of chirality, and their ability to induce enantioselectivity in intramolecular cyclization reactions was evaluated, yielding enantioenriched products.

Finally, the thesis explores the functionalization of rotaxanes with urea and thiourea groups, well-known hydrogen-bond donors widely used in organocatalysis. It was demonstrated that the cooperativity between a fluorinated macrocycle and a urea group enhances catalytic performance in hydrogen-bond-assisted phase-transfer nucleophilic fluorination reactions.

In addition, a synthetic method was developed to incorporate thioureas onto the thread using activated esters as precursors for macrocycle formation. This approach enabled the harnessing of thiourea catalytic properties in reactions that are otherwise chemically incompatible, thanks to the protective and cooperative effects of the mechanical bond.

Overall, the results obtained in this Thesis highlight the relationship between structure, dynamics, and function in interlocked systems, emphasizing the potential of the mechanical bond to enhance catalytic functions and enable new synthetic strategies.

Índice

Listado de abreviaturas	1
Estructura de la Tesis Doctoral.....	3
1. Introducción general	5
1.1. Enlace mecánico. Moléculas enlazadas mecánicamente	7
1.2. Rotaxanos	9
1.2.1. Síntesis de rotaxanos	10
1.2.2. Aplantillado por enlaces de hidrógeno. Rotaxanos de amidas bencílicas	13
1.2.3. Movimiento de los componentes de un rotaxano.....	16
1.2.4. Aplicaciones de los rotaxanos	16
1.2.4.1. Modulación de la reactividad por el enlace mecánico.....	17
1.2.4.2. Liberación controlada de sustancias	19
1.2.4.3. Ensamblaje molecular.....	21
1.2.4.4. Catálisis	22
1.3. Referencias	27
2. Objetivos generales.....	39
3. Sustitución geminal de las posiciones bencílicas del macrociclo y su efecto en el movimiento de traslación de [2]rotaxanos degenerados	43
3.1. Introducción.....	45
3.1.1. Lanzaderas moleculares. Rotaxanos degenerados.....	45
3.1.2. Modulación de la velocidad de traslación en [2]rotaxanos degenerados	46
3.2. Objetivos.....	51
3.3. Resultados y discusión.....	51
3.3.1. Síntesis de la diamina <i>met-69</i>	51
3.3.2. Síntesis del eje de fumaramida 72	52
3.3.3. Síntesis y análisis comparativo del [2]rotaxano <i>met-73</i>	52
3.3.3.1. Experimento de RMN de ¹ H a temperatura variable del [2]rotaxano <i>met-73</i>	55
3.3.3.2. Difracción de rayos X del [2]rotaxano <i>met-73</i>	57
3.3.4. Síntesis de los ejes de dos estaciones 75–77	58
3.3.4.1. Síntesis del eje de fumaramida 75	59
3.3.4.2. Síntesis del eje de succinamida 76	59
3.3.4.3. Síntesis del eje de glicilglicina 77	60
3.3.5. Síntesis de los [2]rotaxanos degenerados 89–91 y <i>met-89–91</i>	60
3.3.6. Estudio comparativo de la dinámica de traslación de los [2]rotaxanos degenerados 89–91 y <i>met-89–91</i>	61
3.4. Conclusiones.....	68

3.5. Experimental.....	69
3.5.1. Síntesis y caracterización de compuestos.....	69
3.6. Referencias	82
4. Síntesis de [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar y estudios de transmisión de la información quirál.....	85
4.1. Introducción.....	87
4.1.1. Quiralidad en rotaxanos	87
4.1.1.1. Quiralidad mecánica planar en rotaxanos.....	89
4.1.1.1.1. Obtención de rotaxanos con quiralidad mecánica planar	92
4.1.1.1.2. Aplicaciones de rotaxanos con quiralidad mecánica planar.....	96
4.1.2. Síntesis de lactamas a partir de [2]rotaxanos de fumaramida. Transmisión de la quiralidad..	97
4.2. Objetivos.....	102
4.3. Resultados y discusión.....	102
4.3.1. Síntesis de los [2]rotaxanos proquirales 141 , 144 y 145	102
4.3.1.1. Síntesis de los ejes 139 y 140	103
4.3.1.2. Ensamblaje de los [2]rotaxanos proquirales 141 , 144 y 145	103
4.3.2. Desimetrización de los [2]rotaxanos proquirales para obtener [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar. Mono- <i>N</i> -metilación selectiva del [2]rotaxano 144	104
4.3.2.1. Desimetrización enantioselectiva del [2]rotaxano 144	108
4.3.2.2. Separación de los enantiómeros del [2]rotaxano 151 por CSP-HPLC y difracción de rayos X del enantiómero (<i>R</i>_{mp} , <i>1</i>⁵<i>S</i> , <i>1</i>⁷<i>R</i>)- 151 y el [2]rotaxano 152	109
4.3.3. Ciclación intramolecular del [2]rotaxano 151	111
4.3.3.1. Estudio computacional de la etapa de ciclación diastereoselectiva.....	115
4.4. Conclusiones.....	116
4.5. Experimental.....	117
4.5.1. Síntesis y caracterización de compuestos.....	118
4.6. Referencias	126
5. Organocatalizadores entrelazados de urea y su aplicación en reacciones de fluoración nucleófila por transferencia de fase.....	133
5.1. Introducción.....	135
5.1.1. Dadores de enlaces de hidrógeno en organocatálisis. Activación por enlaces de hidrógeno y catálisis por interacción con aniones	135
5.1.1.1. Fluoración nucleófila a partir de fluoruros alcalinos. Catálisis por transferencia de fase asistida por dadores de enlaces de hidrógeno	141
5.1.1.2. Activación del catalizador por enlaces de hidrógeno intramoleculares.....	145
5.1.2. Dadores de enlaces de hidrógeno en rotaxanos. Aplicación en catálisis y reconocimiento de aniones.....	147

5.2. Propósito principal y estudio preliminares	153
5.2.1. Síntesis de los ejes de tiourea 231 y urea 232	155
5.2.2. Síntesis de los [2]rotaxanos de tiourea 233 y urea 234	156
5.3. Objetivos.....	157
5.4. Resultados y discusión.....	157
5.4.1. Síntesis de los ejes de urea 236 y 237	157
5.4.2. Síntesis de los [2]rotaxanos de urea 239–241	158
5.4.3. Síntesis del macrociclo 243	159
5.4.4. Estudio de la co-conformación y de las interacciones intramoleculares no covalentes en los [2]rotaxanos 240 y 241 . Difracción de rayos X del [2]rotaxano 241	160
5.4.5. Estudios de agregación del eje 237 y los [2]rotaxanos 240 y 241	163
5.4.6. Estudios de interacción del eje 237 y los [2]rotaxanos 240 y 241 con el anión fluoruro.....	165
5.4.6.1. Interacción del eje 237 con el anión fluoruro	166
5.4.6.2. Interacción del [2]rotaxano 240 con el anión fluoruro	169
5.4.6.3. Interacción del [2]rotaxano 241 con el anión fluoruro	172
5.4.7. Estudios de actividad catalítica. Fluoración nucleófila por transferencia de fase	179
5.4.7.1. Síntesis de los sustratos 191 , 196 y 248	179
5.4.7.2. Estudios de actividad catalítica de los compuestos de urea sintetizados	180
5.5. Conclusiones.....	184
5.6. Experimental.....	185
5.6.1. Síntesis y caracterización de compuestos.....	186
5.6.2. Valoraciones por espectroscopía de RMN.....	197
5.6.3. Valoraciones por espectroscopía de UV-visible	197
5.7. Referencias	198
6. Síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas con un grupo tiourea en el eje y su empleo en catálisis por transferencia de fase	209
6.1. Introducción.....	211
6.2. Objetivos.....	212
6.3. Resultados y discusión.....	213
6.3.1. Síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas a partir de ésteres activados	213
6.3.1.1. Síntesis del eje de fumaramida 258	213
6.3.1.2. Síntesis de los ésteres activados 260 , 262 y 255	213
6.3.1.3. Síntesis del [2]rotaxano de fumaramida 265 a partir de los ésteres activados.....	214
6.3.2. Síntesis del [2]rotaxano de tiourea 233	217
6.3.3. Estudio de la co-conformación y de las interacciones intramoleculares no covalentes en el [2]rotaxano 233 . Difracción de rayos X del [2]rotaxano 233	218
6.3.4. Estudios de interacción del [2]rotaxano 233 con el anión fluoruro.....	220

6.3.5. Estudios de actividad catalítica del eje 231 y del [2]rotaxano 233 en la fluoración nucleófila por transferencia de fase. Reactividad frente a los sustratos	222
6.4. Conclusiones	227
6.5. Experimental.....	227
6.5.1. Síntesis y caracterización de compuestos.....	228
6.5.2. Valoración por espectroscopía de RMN	232
6.6. Referencias	232
7. Conclusiones generales.....	235
Thesis Summary	239
S.1. General introduction	241
S.2. General objectives	249
S.3. Geminal substitution at the benzylic positions of the macrocycle and its effect on the shuttling movement of degenerate [2]rotaxanes	251
S.4. Synthesis of mechanically planar chiral [2]rotaxanes and chirality transmission studies	257
S.5. Urea-based interlocked organocatalysts and their application in nucleophilic phase-transfer fluorination reactions	265
S.6. Synthesis of benzylic amides [2]rotaxanes with a thiourea group in the thread and their use in phase-transfer catalysis	275
S.7. General conclusions.....	281
Anexos	283
A.1. Datos de difracción de rayos X.....	285
A.1.1. [2]Rotaxano <i>met-73</i>	285
A.1.2. [2]Rotaxano monometilado (<i>R_{mp}, 1⁵S, 1⁷R</i>)- 151	286
A.1.3. [2]Rotaxano dimetilado 152	288
A.1.4. β -Lactama entrelazada (<i>R_{mp}, 1⁵S, 1⁷R, 3R, 4S</i>)- 156	290
A.1.5. Eje de urea 237	293
A.1.6. [2]Rotaxano de urea 241	295
A.1.7. [2]Rotaxano de tiourea 233	297
A.2. Colección de espectros de resonancia magnética nuclear.....	301
A.3. Colección de cromatogramas de HPLC.....	390
A.4. Referencias.....	393

Listado de abreviaturas

MEM: molécula enlazada mecánicamente

ADN: ácido desoxirribonucleico

DMF: dimetilformamida

Phe: fenilalanina

Leu: leucina

Ala: alanina

THF: tetrahidrofurano

TFA: ácido trifluoroacético

DMSO: dimetilsulfóxido

TCE: tetracloroetano

Adam: adamantano

RMN: resonancia magnética nuclear

MHz: megahercios

mM: milimolar

ppm: partes por millón

HOBt: hidroxibenzotriazol

EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

DCC: dicitclohexilcarbodiimida

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

kcal: kilocaloría

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia (por sus siglas en inglés *High Performance Liquid Chromatography*)

TLC: cromatografía en capa fina (por sus siglas en inglés *Thin Layer Chromatography*)

UV: ultravioleta

SEC: cromatografía de exclusión por tamaño (por sus siglas en inglés *Size Exclusion Chromatography*)

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución (por sus siglas en inglés *High Resolution Mass Spectrometry*)

TOF: tiempo de vuelo (por sus siglas en inglés *Time Of Flight*)

IR: Infrarrojo

CIP: Cahn-Ingold-Prelog

CSP-HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia con fase estacionaria quirál (por sus siglas en inglés *Chiral Stationary Phase-High Performance Liquid Chromatography*)

CD: dicroísmo circular (por sus siglas en inglés *Circular Dichroism*)

AT-CuAAC: Aplantillado activo por la cicloadición entre alquinos y azidas catalizada por cobre (por sus siglas en inglés *Active Template-Cu-Alkyne-Azide Cycloaddition*)

r.d.: ratio diastereomérica

e.d.: exceso diastereomérico

r.e.: ratio enantiomérica

e.e.: exceso enantiomérico

p. f.: punto de fusión

LiHMDS: *bis*(trimetilsilil)amida de litio

DMAP: dimetilaminopiridina

TFAA: anhídrido trifluoroacético

MTBE: metil terbutil éter

BINAM: (1,1'-binaftaleno)-2,2'-diamina

DFB: difluorobenceno

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

MCPBA: ácido *meta*-cloroperbenzoico

Estructura de la Tesis Doctoral

La memoria de esta Tesis Doctoral comienza con un capítulo de **Introducción General** al estudio de las moléculas enlazadas mecánicamente, con un enfoque particular hacia los rotaxanos. En esta sección se incluyen las metodologías de síntesis de rotaxanos más habituales, se describen los movimientos relativos de sus componentes y se exponen algunas aplicaciones destacadas.

A continuación, en el segundo capítulo se exponen los **Objetivos generales** planteados en esta Tesis.

Seguidamente se describen los trabajos de investigación llevados a cabo durante esta Tesis, organizados en cuatro capítulos:

En el tercer capítulo se describe el trabajo titulado: **Sustitución geminal de las posiciones bencílicas del macrociclo y su efecto en el movimiento de traslación de [2]rotaxanos degenerados**. En este capítulo se incluye una contextualización del estudio y se presentan los objetivos, los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas de este trabajo. Además, se incluye un apartado donde se describen los procedimientos experimentales llevados a cabo en este proyecto. Parte de los resultados expuestos en este capítulo han sido publicados en el siguiente artículo científico:

- J. Puigcerver, M. Alajarin, A. Martínez-Cuezva, J. Berna. Modulating the shuttling motion of [2]rotaxanes built of *p*-xylylenediamine units through permethylation at the benzylic positions of the ring. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 9070–9075. DOI: 10.1039/d3ob01611k

En el cuarto capítulo se describe el trabajo titulado: **Síntesis de [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar y estudios de transmisión de la información quiral**. En este capítulo se incluye una contextualización del estudio y se presentan los objetivos, los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas de este trabajo. Además, se incluye un apartado donde se describen los procedimientos experimentales llevados a cabo en este proyecto. Parte de los resultados expuestos en este capítulo han sido publicados en el siguiente artículo científico:

- J. Puigcerver, M. Marin-Luna, J. Iglesias-Sigüenza, M. Alajarin, A. Martínez-Cuezva, J. Berna. Mechanically Planar-to-Point Chirality Transmission in [2]Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2882–2887. DOI: 10.1021/jacs.3c11611

En el quinto capítulo se describe el trabajo titulado: **Organocatalizadores entrelazados de urea y su aplicación en reacciones de fluoración nucleófila por transferencia de fase**. En este capítulo se incluye una contextualización del estudio y se presentan los objetivos, los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas de este trabajo. Además, se incluye un apartado donde se describen los procedimientos experimentales llevados a cabo en este proyecto. Parte de los resultados expuestos en este capítulo han sido publicados en el siguiente artículo científico:

- J. Puigcerver, J. M. Zamora-Gallego, M. Marin-Luna, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Urea-Based [2]Rotaxanes as Effective Phase-Transfer Organocatalysts: Hydrogen-Bonding Cooperative Activation Enabled by the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 22887–22892. DOI: 10.1021/jacs.4c06630

En el sexto capítulo se describe el trabajo titulado: **Síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas con un grupo tiourea en el eje y su empleo en catálisis por transferencia de fase**. En este capítulo se incluye una contextualización del estudio y se presentan los objetivos, los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas de este trabajo. Además, se incluye un apartado donde se describen los procedimientos experimentales llevados a cabo en este proyecto. Parte de los resultados expuestos en este capítulo han sido publicados en el siguiente artículo científico:

- J. Puigcerver, J. S. Dato-Santiago, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. A Thiourea-based Rotaxane Catalyst: Nucleophilic Fluorination Phase-Transfer Process Unlocked by the Mechanical Bond. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 2873–2878. DOI: 10.1021/acs.orglett.5c00411

Finalmente, en el último capítulo se exponen las **Conclusiones generales** obtenidas del desarrollo de esta Tesis Doctoral.

Adicionalmente, al final de este documento se incluye un **resumen en inglés** de los aspectos más relevantes de esta Tesis Doctoral y un apartado de **Anexos** donde se recopilan los datos de difracción de rayos X, la colección de espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos sintetizados en esta Tesis que no han sido descritos previamente en la bibliografía y los cromatogramas de HPLC de algunos compuestos de interés.



1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. Enlace mecánico. Moléculas enlazadas mecánicamente

En 1939, el científico estadounidense Linus Pauling publicó su influyente obra *The Nature of the Chemical Bond* (“La Naturaleza del enlace químico”),¹ por la que recibió el Premio Nobel de Química en 1954. En ella clasificaba el enlace químico en tres tipos: enlace electrostático, enlace covalente y enlace metálico. Pauling describió la forma en que los átomos se unen con otros átomos para crear entidades superiores, que pueden tratarse de forma individual y que conocemos como moléculas. Tanto átomos como moléculas ocupan un volumen, pero solo las últimas pueden adoptar una infinidad de tamaños y formas en las tres dimensiones del espacio. Esta posibilidad es precisamente la que abre la puerta a una interacción que nunca sabremos si Pauling llegó a imaginar a nivel molecular y que es la protagonista de esta tesis doctoral: el enlace mecánico.²⁻⁴

El enlace mecánico se puede describir como la unión entre distintos componentes que se encuentran entrelazados o trabados debido a su disposición espacial. Por tanto, no se puede dar entre átomos discretos y sí entre moléculas. Esta definición es amplia y no se ciñe al campo de la química, sino que es muy frecuente encontrar el enlace mecánico a nivel macroscópico en nuestro día a día (Figura 1.1).⁵

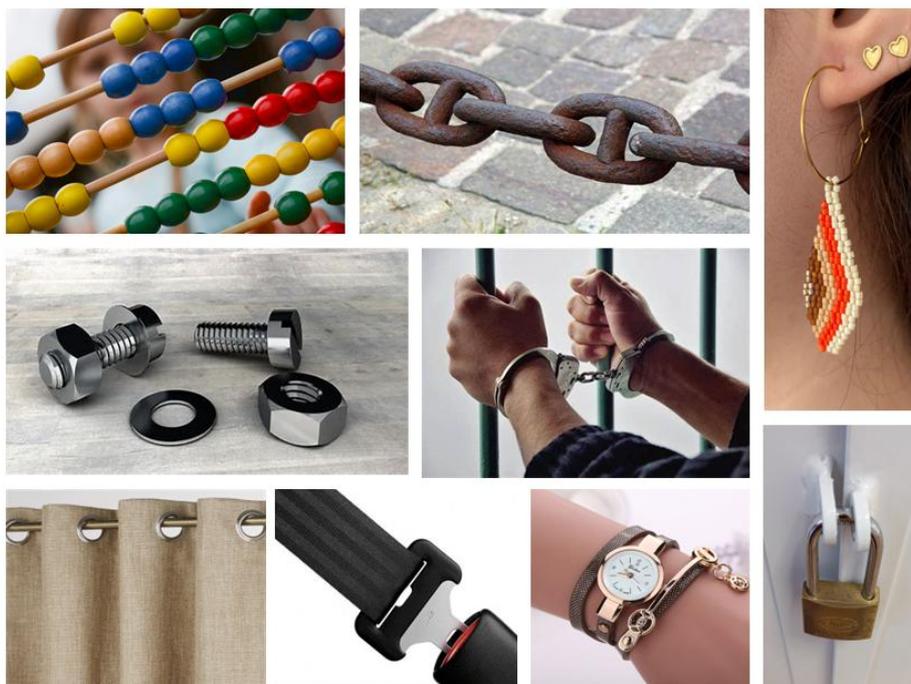


Figura 1.1. Ejemplos de enlace mecánico macroscópico en la vida cotidiana.

Paradójicamente, esta unión tan fácil de comprender incluso para una persona sin formación en la materia, es una de las más difíciles de establecer en los laboratorios de síntesis debido a la dificultad para controlar la disposición espacial de los componentes a nivel molecular. A pesar de ello, desde mediados del siglo pasado se han podido sintetizar moléculas que incorporan enlaces mecánicos en su estructura.⁶ Estas moléculas se denominan moléculas enlazadas mecánicamente (MEMs) y se definen como entidades formadas por dos o más componentes que no están unidos covalentemente, pero que no

se pueden separar sin romper algún enlace covalente.⁷ Por este motivo, se las considera verdaderas moléculas y no complejos supramoleculares. Las distintas MEMs se agrupan en familias atendiendo a características estructurales comunes. Los dos grupos más representativos son catenanos y rotaxanos.⁸

El término catenano proviene de la palabra latina *catena* (“cadena”) y hace referencia a la apariencia de estas moléculas. Están formados por dos o más componentes cíclicos entrelazados de forma similar a los eslabones de una cadena (Figura 1.2a).^{9,10} El primer catenano sintético **1** fue descrito por el profesor Wassermann en 1960 (Figura 1.2b).^{11,12}

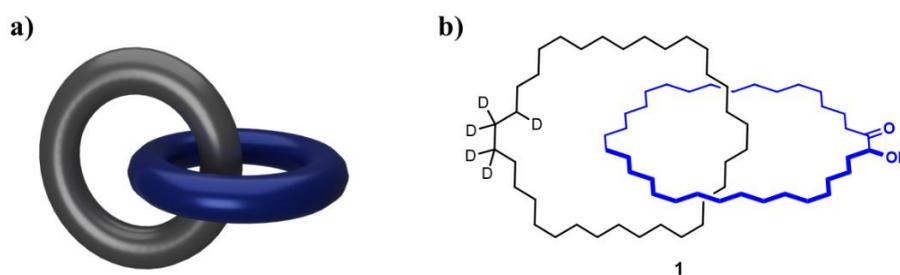


Figura 1.2. a) Representación esquemática de un catenano, b) estructura del catenano de Wassermann (**1**).¹¹

El término rotaxano aparece por la fusión de dos palabras también de origen latino: *rota* (“rueda”) y *axis* (“eje”). En este caso, la etimología de la palabra describe perfectamente los dos tipos de componentes que forman estas moléculas: componentes lineales (ejes), que se encuentran enhebrados a través de componentes cíclicos (anillos o macrociclos).^{13,14} Los ejes presentan grupos voluminosos en sus extremos, llamados *stoppers*, que mantienen la estructura entrelazada impidiendo el desenhebrado de los componentes (Figura 1.3a). Siete años después de la síntesis del primer catenano, I. T. Harrison y S. Harrison reportaron la síntesis del primer rotaxano **2** (Figura 1.3b).¹⁵

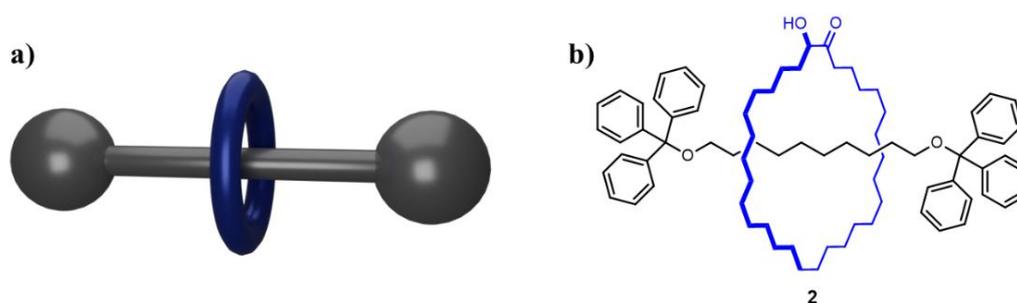


Figura 1.3. a) Representación esquemática de un rotaxano, b) estructura del rotaxano **2** sintetizado por I. T. Harrison y S. Harrison.¹⁵

Además de catenanos y rotaxanos, existen otros tipos de MEMs con una gran variabilidad estructural que no encaja en ninguno de los dos grupos. Por ejemplo, los nudos moleculares que, a pesar de estar formados por un único componente entrelazado consigo mismo, se consideran MEMs ya que es necesario romper algún enlace covalente para deshacer el entrecruzamiento.^{16,17} También se ha reportado la síntesis de catenarotaxanos (o rotacatenanos),^{18–20} lazos dobles (o rotamacrociclos),^{21–23} suitanos,^{24–26} foldaxanos,^{27,28} moléculas *ring-in-ring* (“anillo en anillo”),^{29,30} y clipanos,^{31,32} los últimos en unirse a la familia de las MEMs.

En los sistemas biológicos también podemos encontrar numerosos ejemplos de MEMs.^{33,34} Desde los años sesenta se conoce la existencia de moléculas de ADN entrelazadas en el interior de las células.³⁵ Las proteínas se pliegan y enredan su propia cadena para dar lugar a entornos moleculares catalíticos muy específicos.³⁶ Incluso existen péptidos que se ciclan alrededor de sí mismos para dar estructuras en forma de lazo.³⁷ Además, el proceso evolutivo ha desarrollado mecanismos donde intervienen superestructuras entrelazadas que cumplen funciones tan importantes como la escisión mitocondrial³⁸ o la reparación y replicación del material genético.³⁹

1.2. Rotaxanos

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, se considera rotaxano a toda molécula que presente al menos un componente lineal enhebrado a través de la cavidad de un componente cíclico, de tal forma que se establezca un enlace mecánico entre ellos. Se clasifican y nombran como “[n]rotaxanos”, siendo n el número de componentes entrelazados. Teniendo en cuenta esta sencilla regla, los [2]rotaxanos son los ejemplos más simples ya que están formados únicamente por un eje y un macrociclo. No obstante, las posibilidades para construir arquitecturas que incorporen enlace mecánico entre fragmentos lineales y anillos son casi infinitas.⁴⁰ En la bibliografía se pueden encontrar ejemplos como los oligorotaxanos,^{41–43} formados por un eje enhebrado a través de varios anillos; los manojos moleculares,^{44,45} formados por un anillo entrelazado con más de un eje; rotaxanos ramificados, denominados dendríticos;^{46,47} rotaxanos con algunos de sus componentes unidos covalentemente, como los [1]rotaxanos,^{48–50} las *daisy chains*^{50,51} o los rotaxanos de tipo esposa;^{52,53} y polímeros que incorporan este enlace en su estructura, llamados polirotaxanos^{54,55} (Figura 1.4).

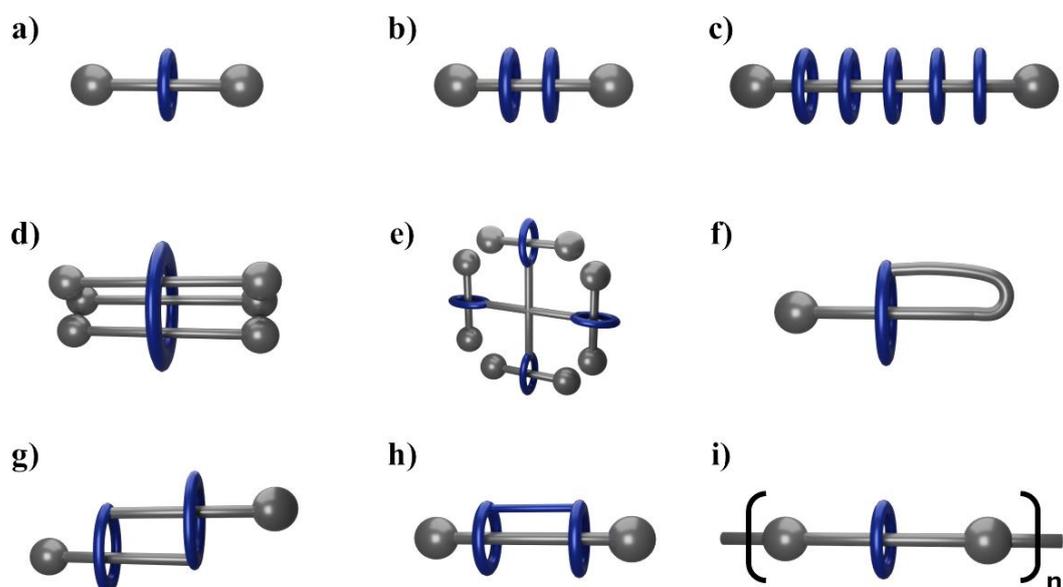


Figura 1.4. Representación esquemática de: a) un [2]rotaxano, b) un [3]rotaxano, c) un oligorotaxano, d) un manojo molecular, e) un tipo de rotaxano dendrítico, f) un [1]rotaxano, g) una daisy chain, h) un rotaxano de tipo esposa, i) un tipo de polirrotaxano.

Existen otras dos especies estructuralmente muy relacionadas con los rotaxanos: los pseudorotaxanos¹⁴ y los semirotaxanos.⁵⁶ Los pseudorotaxanos están formados por un eje lineal que no presenta *stoppers*, enhebrado a través de un macrociclo (Figura 1.5a). Por su parte, los semirotaxanos están provistos de un solo *stopper* en uno de sus extremos (Figura 1.5b). No se pueden incluir en la categoría de MEMs porque no existe un enlace mecánico en su estructura. Se consideran complejos supramoleculares estabilizados gracias a interacciones no covalentes entre los dos componentes que los forman. Por tanto, la desaparición de dicha interacción provocaría la separación de los componentes. No obstante, conocer su existencia es de gran relevancia porque son especies con un papel clave en algunas de las estrategias de síntesis de rotaxanos.

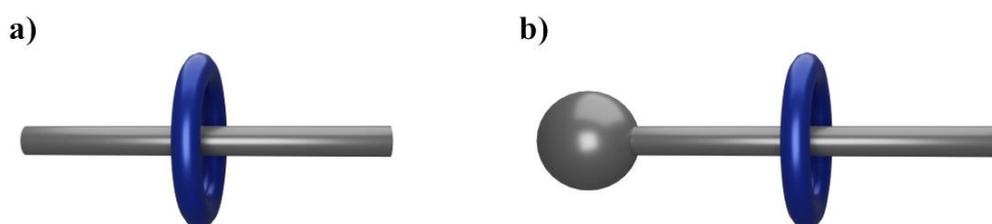


Figura 1.5. Representación esquemática de: a) un pseudorotaxano, b) un semirotaxano.

1.2.1. Síntesis de rotaxanos

Los primeros rotaxanos sintéticos reportados en la bibliografía, fueron desarrollados de forma independiente y, casi al mismo tiempo, en dos lugares muy alejados entre sí.⁵⁷ Además, las estrategias

que se siguieron para obtener estas moléculas fueron notablemente distintas.⁵⁸ Por un lado, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison, desde los laboratorios de *Syntex Research* en California, reportaron en 1967 un protocolo para obtener el compuesto **2**, consistente en un complejo estable entre un fragmento lineal y un macrociclo. A esta nueva entidad la denominaron *hooplane* (Figura 1.3b).¹⁵ Para conseguirlo, llevaron a cabo una síntesis estadística. En este tipo de aproximación, la formación del enlace mecánico es puramente azarosa y no está favorecida ni promovida por ningún tipo de fuerza o interacción entre los componentes. Como cabría esperar, la probabilidad de que ambos fragmentos queden entrelazados aleatoriamente es muy baja y así quedó evidenciado en el rendimiento obtenido. Tras 70 iteraciones del mismo proceso, se obtuvo un rendimiento global del 6%.

Ese mismo año en Alemania, los profesores Gottfried Schill y Hubertus Zollenkopf de la Universidad de Friburgo, impartieron una charla para los miembros de la Sociedad de Química Alemana en la que describían un método para obtener rotaxanos.⁵⁹ Esta denominación fue acuñada por ellos mismos y se terminó imponiendo en la comunidad científica. Dos años más tarde compartieron su investigación con el resto del mundo, publicando un artículo donde se describía la obtención del rotaxano **4**.⁶⁰ En este caso, emplearon una síntesis dirigida por enlaces covalentes. Esta aproximación consiste en preorganizar covalentemente los distintos componentes de tal forma que queden próximos en el espacio y con la orientación adecuada para que, tras la ruptura de las uniones covalentes, se obtenga la estructura mecánicamente enlazada (Figura 1.6). Empleando este método se obtuvieron mejores rendimientos, pero se tuvieron que realizar un número muy elevado de etapas de reacción (>20).

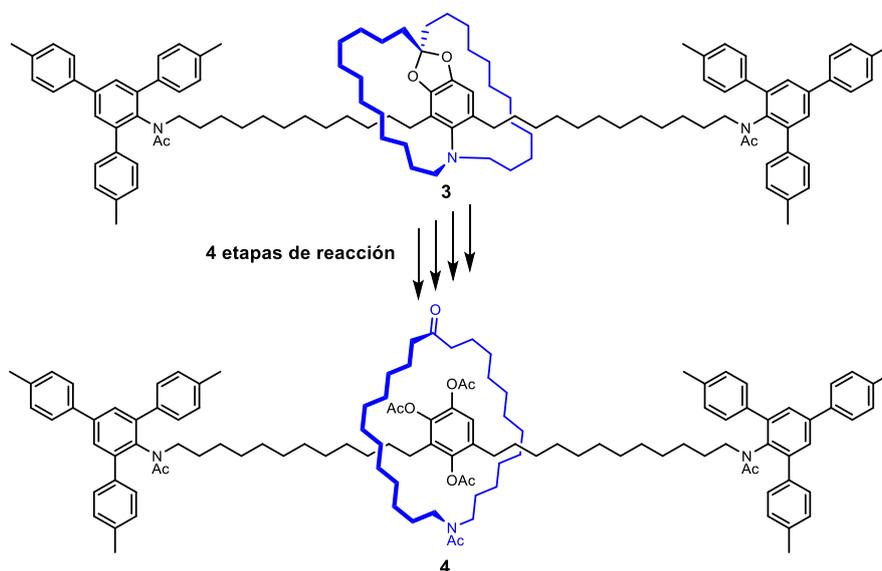


Figura 1.6. Rotaxano **4** sintetizado por Schill y Zollenkopf mediante una síntesis dirigida por enlaces covalentes siguiendo una ruta que supone la preparación del precursor **3**.⁶⁰

Aunque estos trabajos poseen cierta relevancia histórica por ser pioneros, no lograron un avance significativo en el desarrollo de los rotaxanos debido a la alta ineficiencia de los métodos de síntesis empleados. Fue a partir de la década de los ochenta, tras el desarrollo de la química supramolecular,^{61,62}

cuando se empezaron a aplicar los principios de esta nueva área a la síntesis de rotaxanos y apareció el concepto de síntesis aplantillada o dirigida.⁶³⁻⁶⁵ El fundamento de esta nueva aproximación consiste en la preorganización de los distintos componentes (o precursores de los componentes) mediante el establecimiento de interacciones no covalentes. Tras conseguir la proximidad y orientación adecuada, se suele provocar una modificación covalente de alguno de los componentes que deja a los mismos entrelazados. Cuando un elemento del sistema, generalmente un centro metálico, además de actuar como plantilla lo hace también como catalizador de la reacción que genera el enlace mecánico, la aproximación se denomina aplantillado activo.^{66,67} El desarrollo de ambos tipos de aplantillado abrió la puerta a nuevas estrategias sintéticas y supuso una mejora muy notable de los rendimientos obtenidos, provocando un crecimiento exponencial del número de publicaciones científicas relacionadas con rotaxanos.

Los métodos de síntesis de rotaxanos se pueden clasificar según el tipo de estrategia seguida para conseguir el entrelazado de los componentes. Gracias al aplantillado, se han desarrollado hasta siete estrategias diferentes para la síntesis de estas moléculas:

- *Capping*: consiste en el bloqueo de los extremos del eje de un pseudorotaxano con el acoplamiento de grupos voluminosos para impedir el desenhebrado del macrociclo (Figura 1.7a).
- *Snapping*: consiste en el bloqueo del extremo libre de un semiorotaxano con un grupo voluminoso (Figura 1.7b).
- *Swelling*: esta estrategia consiste en incrementar el tamaño efectivo de los *stoppers* de un pseudorotaxano para evitar la separación de los componentes (Figura 1.7c).
- *Shrinking*: consiste en reducir el tamaño efectivo de la cavidad del macrociclo de un pseudorotaxano haciendo imposible su desenhebrado (Figura 1.7d).
- *Clipping*: consiste en la ciclación de un macrociclo alrededor de un eje con *stoppers* voluminosos gracias a la formación previa de un complejo supramolecular entre los precursores del macrociclo y el propio eje (Figura 1.7e).
- *Slipping*: consiste en el enhebrado directo del macrociclo sobre un eje cuyos *stoppers* presentan un tamaño complementario al tamaño de la cavidad de dicho macrociclo. En estas condiciones, el macrociclo puede sobrepasar los *stoppers* si al sistema se le aplica suficiente energía, normalmente en forma de calor (Figura 1.7f).
- *Dumbbell capture*: consiste en la unión covalente de dos semiejes promovida para que tenga lugar en el interior de la cavidad del macrociclo, quedando así, éste entrelazado (Figura 1.7g).

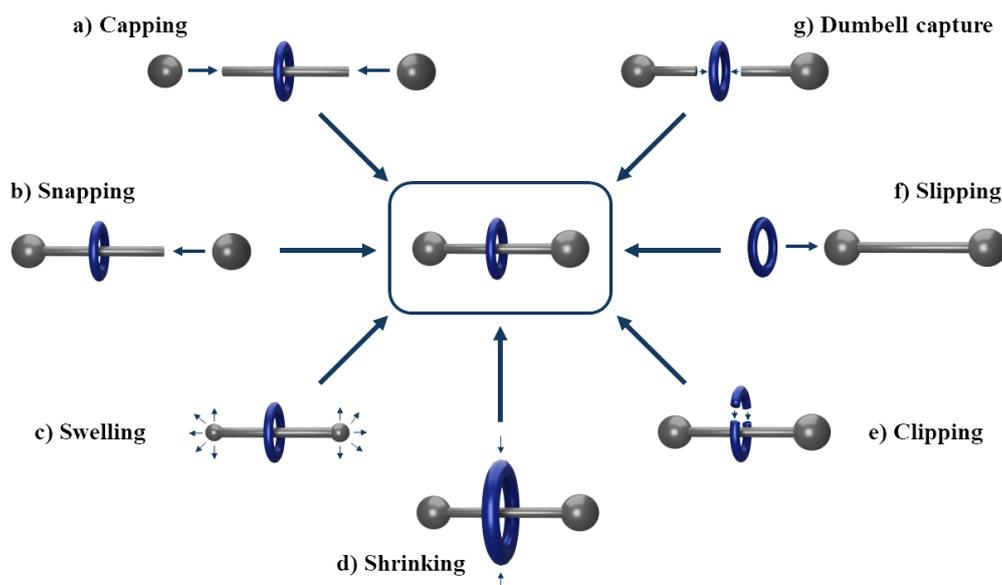


Figura 1.7. Principales estrategias sintéticas para la preparación de rotaxanos.

Para que estas estrategias tengan éxito, deben establecerse interacciones de forma eficiente entre los componentes. En la síntesis de rotaxanos se ha explorado prácticamente todo el espectro de interacciones no covalentes. No obstante, las más utilizadas son las interacciones solvofóbicas, muy empleadas en la síntesis de rotaxanos de ciclodextrinas y cucurbiturilos;^{68,69} interacciones dador π /aceptor π entre anillos aromáticos de los distintos componentes;⁷⁰ coordinación a centro metálicos de los componentes, ya sea para un aplantillado pasivo o para un aplantillado activo;^{71,67} interacciones con aniones, donde ambos componentes reconocen al mismo anión;⁷² e interacciones por enlaces de hidrógeno, que se dan cuando los componentes presentan átomos dadores y aceptores de esta interacción.⁷³ Esta última interacción es la empleada para dirigir la síntesis de todos los rotaxanos descritos en esta tesis doctoral y, por tanto, se va a tratar con más detalle en el siguiente apartado.

1.2.2. Aplantillado por enlaces de hidrógeno. Rotaxanos de amidas bencílicas

El enlace de hidrógeno es una interacción electrostática atractiva que se establece entre un átomo de hidrógeno (dador) unido covalentemente a un átomo más electronegativo y otro átomo o grupo de átomos electronegativos (aceptor/es) de la misma molécula (intramolecular) o de una molécula distinta (intermolecular).^{74,75} Esta interacción es lineal (ángulo de 180° entre el hidrógeno dador y el átomo aceptor) y se puede dar de forma bifurcada, es decir, un átomo dador puede interactuar con dos aceptores a la misma vez y, un mismo aceptor puede interactuar con varios dadores simultáneamente. Esta interacción es la responsable de la estructura secundaria de las proteínas o de la disposición en doble hélice de las moléculas de ADN.⁷⁶ Por sus características, el enlace de hidrógeno es una herramienta ideal para dirigir la síntesis y el autoensamblado de supramoléculas, en general,⁷⁷ y de rotaxanos, en particular.⁷⁸

Para sintetizar rotaxanos mediante enlaces de hidrógeno, los precursores deben tener fragmentos con átomos dadores y aceptores de esta interacción. Según la naturaleza de estos fragmentos, se establecen dos familias principales: los rotaxanos que tienen macrociclos con grupos amida (rotaxanos de lactamas)^{79,80} y los que tienen macrociclos de éteres corona.⁸¹ En los primeros, los enlaces de hidrógeno se forman entre los grupos amida del macrociclo y un fragmento aceptor en el eje, que actúa como plantilla (Figura 1.8a).⁸² En los segundos, el aplantillado ocurre por la interacción del éter corona con un catión de dialquilamonio presente en el eje (Figura 1.8b).⁸³

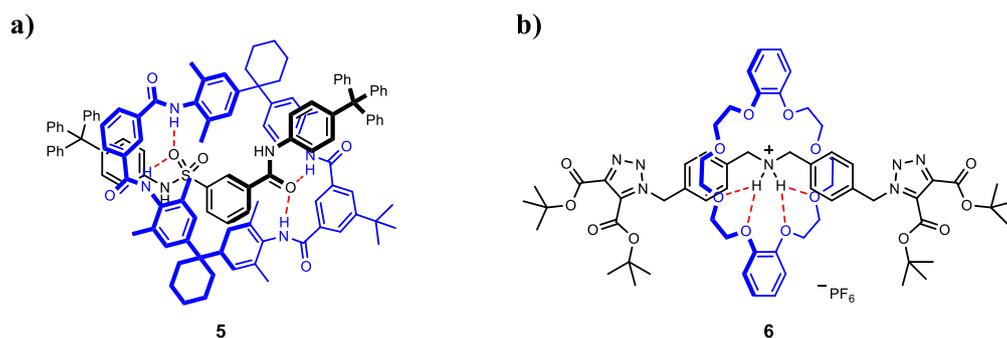


Figura 1.8. a) Rotaxano de lactamas **5** reportado por Vögtle,⁸² b) rotaxano de éteres corona **6** reportado por Stoddart.⁸³

Un grupo importante dentro de los rotaxanos de lactamas son los que presentan macrociclos de amidas bencílicas.⁸⁰ Estos rotaxanos fueron desarrollados por el profesor David A. Leigh,^{84,85} por lo que también se denominan rotaxanos de tipo Leigh. Los macrociclos de estos rotaxanos derivan de la ciclación [2+2] de cloruro de isoftaloilo (**10**) (o un derivado) con *p*-xililendiamina (**9**) (o un derivado), dando lugar a cuatro grupos amida bencílicos susceptibles de formar enlaces de hidrógeno con el huésped adecuado (Figura 1.9).

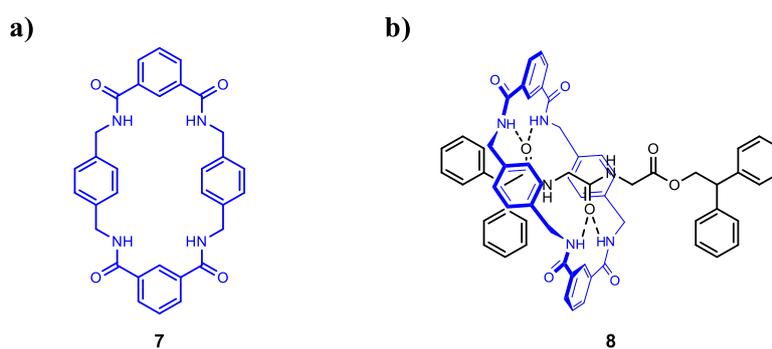


Figura 1.9. a) Macrociclo de amidas bencílicas **7** resultante de la ciclación [2+2] de cloruro de isoftaloilo (**10**) y *p*-xililendiamina (**9**), b) rotaxano de amidas bencílicas **8** con plantilla de glicilglicina reportado por Leigh.⁸⁵

Debido a la insolubilidad de los macrociclos de amidas bencílicas en disolventes no competitivos, como cloroformo o diclorometano,⁸⁴ la estrategia preferida para sintetizar estos rotaxanos suele ser el *clipping*. El proceso típico implica una reacción de cinco componentes entre una molécula de un eje con una

plantilla aceptora de enlaces de hidrógeno, dos moléculas de cloruro de isoftaloilo (**10**) y dos moléculas de *p*-xililendiamina (**9**). En primer lugar, reacciona una molécula del cloruro de isoftaloilo con dos moléculas de la diamina para dar lugar al precursor del macrociclo. Seguidamente, esta molécula interacciona por enlaces de hidrógeno con la plantilla presente en el eje formando un complejo supramolecular intermedio. Por último, otra molécula del cloruro de isoftaloilo completa la ciclación del macrociclo alrededor del eje. La reacción se lleva a cabo con exceso de trietilamina para neutralizar el ácido clorhídrico generado en la formación de los cuatro grupos amida (Figura 1.10a).

Como plantillas para la formación de rotaxanos de amidas bencílicas por enlaces de hidrógeno se suelen emplear fragmentos que contienen grupos carbonilos como aceptores. A lo largo de los años se han diseñado numerosas plantillas que permiten el ensamblado de los componentes.⁸⁶ Las más empleadas por su sencillez sintética y su eficiencia a la hora de aplantillar son las de fumaramida,⁸⁷ succinamida⁸⁸ y dipéptidos como la glicilglicina.⁸⁵ Otros ejemplos notables por los buenos rendimientos obtenidos en el aplantillado o por sus características peculiares son las dinitronas,⁸⁹ vinil sulfóxidos,⁹⁰ óxidos de fosfina,⁹¹ azo-dicarboxamidas,⁹² escuaráinas⁹³ o bisenaminonas⁹⁴ (Figura 1.10b).

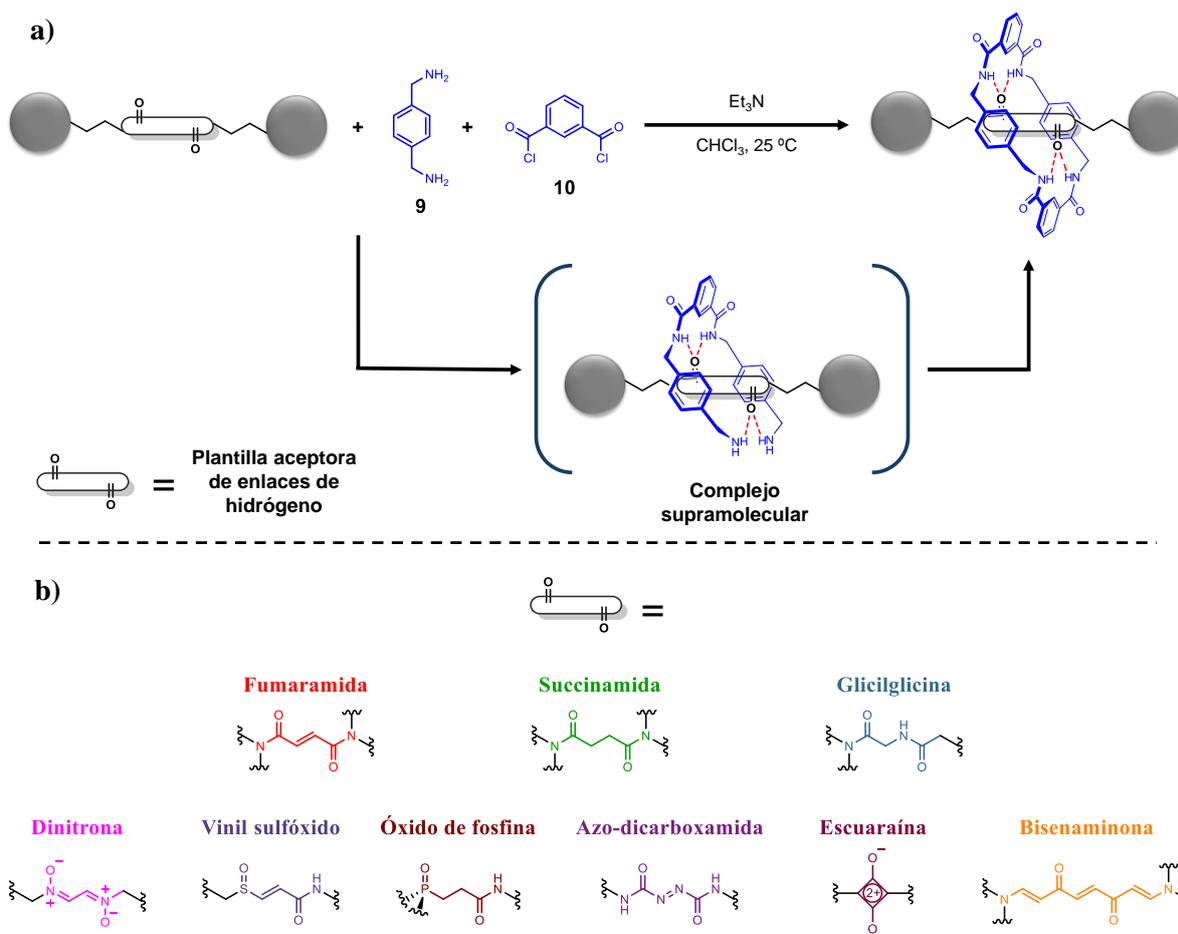


Figura 1.10. a) Esquema general de la reacción de formación de un rotaxano de amidas bencílicas mediante la metodología clipping, b) plantillasceptoras de enlaces de hidrógeno habituales para la formación de rotaxanos de amidas bencílicas.

1.2.3. Movimiento relativo de los componentes de un rotaxano.

La ausencia de una unión covalente entre los componentes de una MEM posibilita la existencia de movimientos relativos entre ellos. Sin embargo, esta dinámica está restringida por los límites impuestos por el propio enlace mecánico. Así, en rotaxanos se pueden describir tres tipos principales de movimientos de sus componentes:

- Movimiento de traslación o *shuttling*, que consiste en el desplazamiento del macrociclo a lo largo del eje (Figura 1.11a).
- Movimiento de rotación o *pirouetting*, que consiste en el giro del macrociclo alrededor del eje (Figura 1.11b).
- Movimiento de balanceo o *rocking*, que consiste en la oscilación del macrociclo en torno al eje (Figura 1.11c).

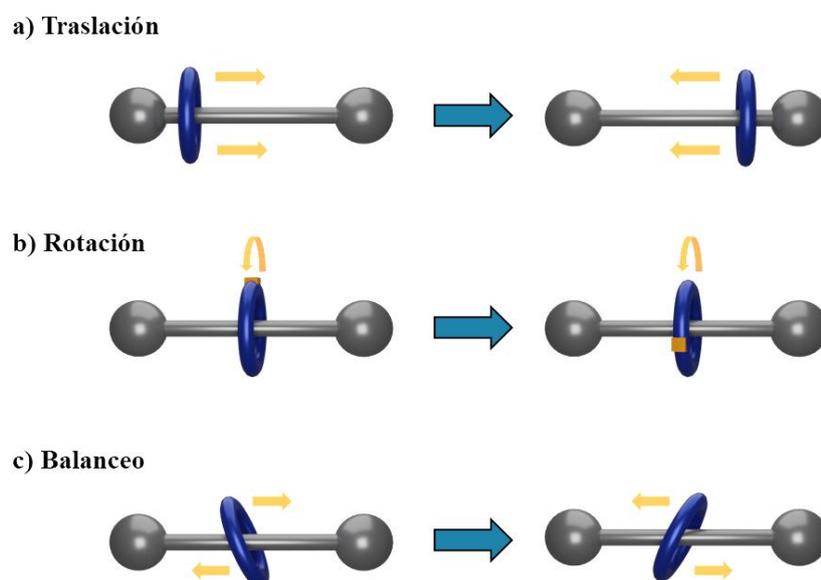


Figura 1.11. Movimientos internos de los componentes de un rotaxano: a) traslación, b) rotación, c) balanceo.

Igual que la rotación de un enlace simple da lugar a distintas conformaciones, estos movimientos generan diferentes co-conformeros de la misma molécula que vienen determinados por las distintas posiciones relativas de los componentes que forman el rotaxano.

1.2.4. Aplicaciones de los rotaxanos

Gracias a los avances en los métodos de síntesis, en las últimas décadas se han podido diseñar rotaxanos para una amplia gama de aplicaciones. Principalmente, se han explotado dos características inherentes a estos compuestos: i) la presencia del macrociclo entrelazado crea un entorno completamente distinto y puede modificar las propiedades de los componentes individuales; ii) la posibilidad de movimiento

entre los componentes y su control permiten establecer ese entorno entrelazado en diferentes partes de la molécula y reaccionar a estímulos externos con una respuesta determinada. Esta última característica es la que hace a los rotaxanos los candidatos idóneos para diseñar máquinas moleculares, entendidas como sistemas en los que el movimiento controlado de sus componentes permite llevar a cabo una tarea útil.^{7,95} A continuación, se expondrá una selección de aplicaciones para las que se han empleado rotaxanos, ilustrándolas con ejemplos significativos.

1.2.4.1. Modulación de la reactividad por el enlace mecánico

La presencia de un macrociclo alrededor de una funcionalidad en el eje suele tener como consecuencia más evidente la reducción de la reactividad de dicho grupo funcional.⁹⁶ El macrociclo ejerce un efecto protector ya que supone una barrera estérica que impide la aproximación de los reactivos. Un ejemplo muy claro de este fenómeno es el descrito por Leigh, en el que se estudia la estabilidad frente a la reducción química del rotaxano de amidas bencílicas **13**, que incorpora una plantilla de dinitrona.⁸⁹ Mientras que el eje no entrelazado **11** se reduce completamente a la bis(hidroxilamina) **12** tras calentar a reflujo con borohidruro sódico durante 30 minutos, el rotaxano **13** se mantiene estable en las mismas condiciones tras más de 12 horas (Figura 1.12).

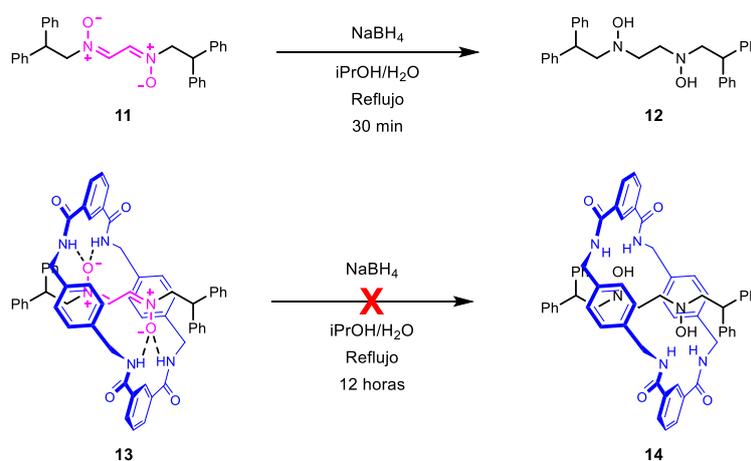


Figura 1.12. Reacciones de reducción del eje de dinitrona **11** y el rotaxano análogo **13**.⁸⁹

Este fenómeno ha sido aprovechado para estabilizar moléculas muy reactivas que, sin la presencia del macrociclo, no podrían ser aisladas.⁹⁷⁻⁹⁹ Un ejemplo de ello es la sal de tiofosfonio entrelazada **15** reportada por Takata (Figura 1.13a).¹⁰⁰ Las sales de tiofosfonio son intermedios de las reacciones de desulfuración de disulfuros de alquilo con fosfinas. Aislar estos intermedios es extremadamente complicado debido a su alta reactividad. Sin embargo, la presencia de un macrociclo de éteres corona que encapsula los grupos funcionales del eje permite su aislamiento y caracterización.

La formación del enlace mecánico también se ha usado para estabilizar compuestos con el objetivo de que perduren en el tiempo.¹⁰¹ Recientemente, el Grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia ha descrito la síntesis de una serie de rotaxanos que presentan colorantes del tipo aza-

Pechmann como plantillas, entre los que se encuentra el compuesto **16** (Figura 1.13b). Este estudio reveló que macrociclos de amidas bencílicas alrededor de bis(lactamas) incrementan la estabilidad de estos colorantes frente a la degradación térmica, además de modificar sus propiedades optoelectrónicas y electroquímicas.¹⁰²

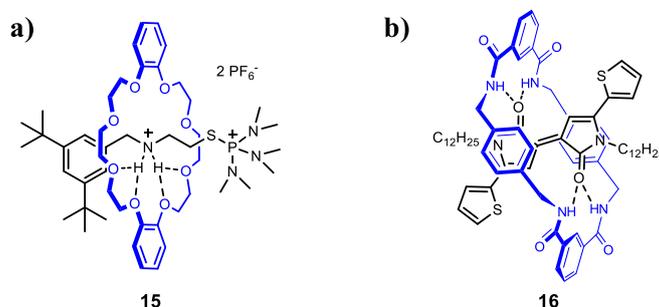


Figura 1.13. a) Sal de tiofosfonio **15** estabilizada por la presencia del macrociclo de éteres corona,¹⁰⁰ b) rotaxano de amidas bencílicas **16** con un colorante de tipo aza-Pechmann como eje.¹⁰²

No obstante, la estructura entrelazada también puede derivar en el efecto contrario y provocar un aumento de la reactividad por parte del grupo funcional encapsulado. En otro trabajo de Leigh, se describe la síntesis y el estudio de superbases orgánicas con estructura de rotaxano.¹⁰³ En este caso, se consiguen obtener rotaxanos como el compuesto **18**, formados por ejes cortos de aminas secundarias y macrociclos de éteres corona. Las fuertes repulsiones entre los pares de electrones de los oxígenos del macrociclo y el par solitario del átomo de nitrógeno del eje, provoca que estas moléculas tengan una gran tendencia a captar un protón para formar los cationes amonio mucho más estables. Debido a ello, las estructuras entrelazadas muestran unos valores de pK_a mucho mayores que los ejes libres, a la vez que un carácter menos nucleófilo (Figura 1.14).

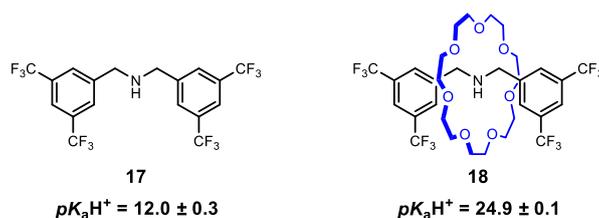


Figura 1.14. Valores de pK_aH⁺ del eje no entrelazado **17** y el rotaxano de éteres corona **18**.¹⁰³

Por último, en algunos casos, la presencia de un macrociclo estabiliza intermedios de reacción dando lugar a una reactividad divergente¹⁰⁴ o activa los substratos acelerando la reacción, incluso induciendo selectividad en el proceso. El ejemplo más representativo, fue reportado por el Grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia en el año 2016. En este trabajo se describe la ciclación intramolecular en medio básico de *N*-bencilfumaramidas, asistida por macrociclos de amidas bencílicas, para obtener β-lactamas entrelazadas de forma diastereoselectiva.¹⁰⁵ Cuando esta reacción se lleva a cabo sobre el eje **19**, es preciso emplear un gran exceso de base y elevar la temperatura a 120 °C para promover la reacción. Aun así, se obtiene una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*-**20** (1:2) y, un

rendimiento del 45% tras siete días de reacción. Sin embargo, tratando el rotaxano **21** con un equivalente de base a 60 °C, se obtiene únicamente la β -lactama *trans*-**22** de forma cuantitativa en apenas seis horas (Figura 1.15).

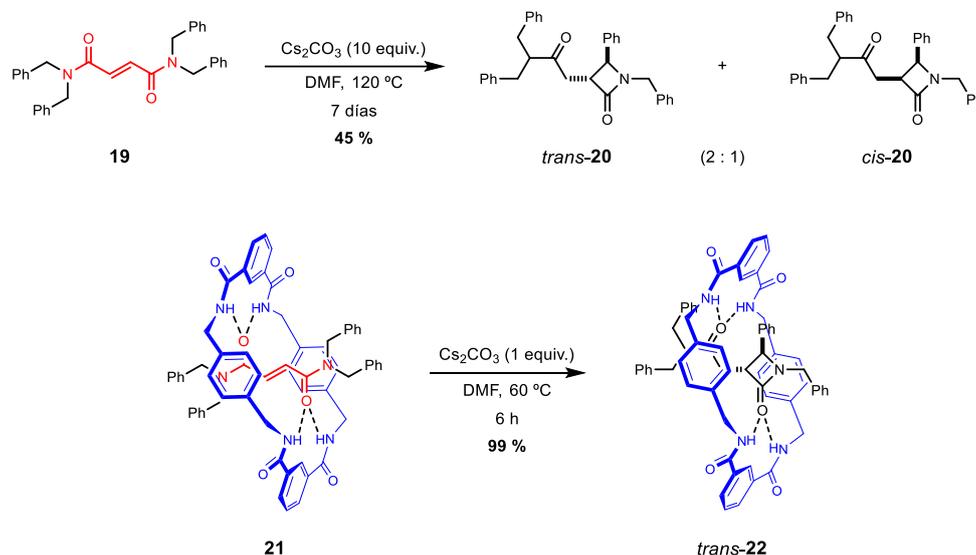


Figura 1.15. Reacciones de ciclación intramolecular en medio básico del eje de fumaramida **19** y el rotaxano análogo **21** para dar la mezcla de β -lactamas *cis/trans*-**20** y la β -lactama entrelazada *trans*-**22**, respectivamente.¹⁰⁵

1.2.4.2. Liberación controlada de sustancias

La liberación controlada de sustancias es otra de las aplicaciones potenciales de los rotaxanos. Estos sistemas pueden incorporar moléculas de interés en su estructura, como fármacos o aromas y, aprovechar el efecto protector del macrociclo para liberar la sustancia únicamente en respuesta a un estímulo específico.¹⁰⁶ De nuevo, el Grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia reportó el sistema entrelazado **23** para la liberación de aromas como respuesta a dos estímulos consecutivos.¹⁰⁷ En primer lugar, se debe provocar el desenhebrado del macrociclo de amidas bencílicas por tratamiento térmico y, una vez eliminado el obstáculo estérico, el grupo éster puede ser hidrolizado por una enzima para liberar el aroma **25** que actuaba como *stopper* de la estructura entrelazada (Figura 1.16).

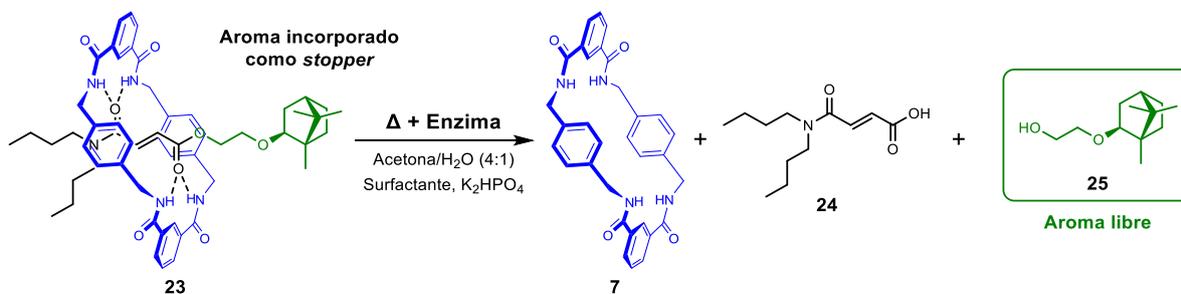


Figura 1.16. Liberación del aroma **25** integrado en la estructura del rotaxano **23** como respuesta a dos estímulos simultáneos: tratamiento térmico y actividad de una enzima.¹⁰⁷

Otra estrategia utilizada es la funcionalización superficial de partículas mesoporosas de sílice con rotaxanos.¹⁰⁸ Estas partículas actúan como nanocontenedores, ya que sus poros se pueden cargar con sustancias. La presencia de rotaxanos en su superficie puede regular la entrada y salida de las sustancias, actuando como nanoválvulas. Cuando el macrociclo se encuentra próximo al orificio del poro actúa como barrera impidiendo la salida de la carga. Un estímulo externo puede cambiar la posición del macrociclo alejándolo de la superficie porosa y provocando la liberación de los compuestos de interés (Figura 1.17). Este proceso puede repetirse y, según el diseño del rotaxano, puede responder a distintos tipos de estímulos (químicos, ópticos, eléctricos, etc).¹⁰⁹⁻¹¹¹

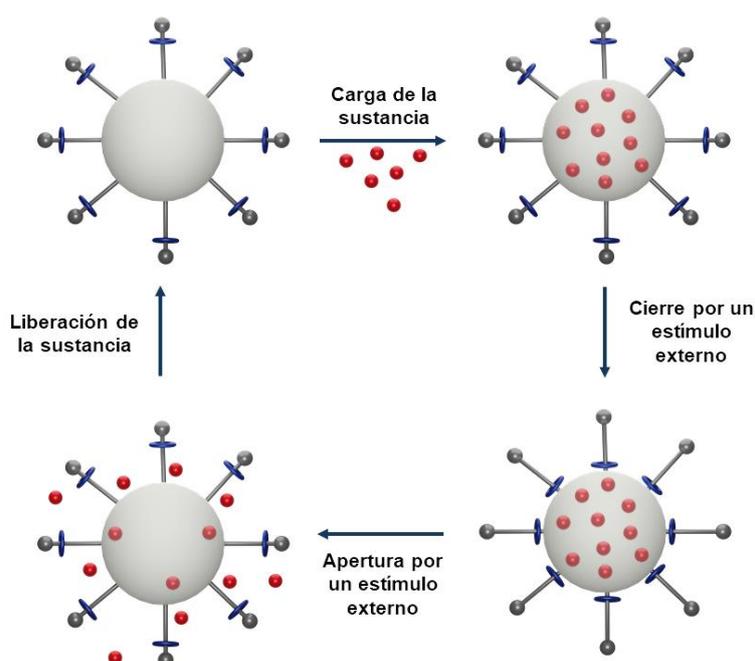


Figura 1.17. Representación esquemática del mecanismo de liberación controlada de sustancias llevado a cabo por una partícula mesoporosa de sílice funcionalizada con rotaxanos en su superficie.

Recientemente, De Bo ha presentado una máquina molecular con estructura de rotaxano capaz de liberar sustancias de interés en respuesta a un estímulo mecánico.¹¹² El sistema **26** consiste en un macrociclo de pilar[5]areno que está unido a una cadena polimérica y un eje lineal conectado a otro polímero en uno de sus extremos. En el otro extremo del eje se encuentra el fragmento de carga, compuesto por varios grupos mecanóforos que incorporan las moléculas de interés y que son susceptibles de fragmentarse bajo esfuerzo mecánico. El mecanismo de liberación se inicia cuando al sistema se le aplica una fuerza mecánica, provocando el desplazamiento del macrociclo hacia el fragmento de carga y la activación de los mecanóforos, lo que resulta en la escisión de las moléculas de interés (**27**) (Figura 1.18). Este sistema ha demostrado ser eficaz tanto en disolución como en estado sólido y ha sido probado exitosamente para la liberación de un fármaco, un indicador fluorescente y un organocatalizador.

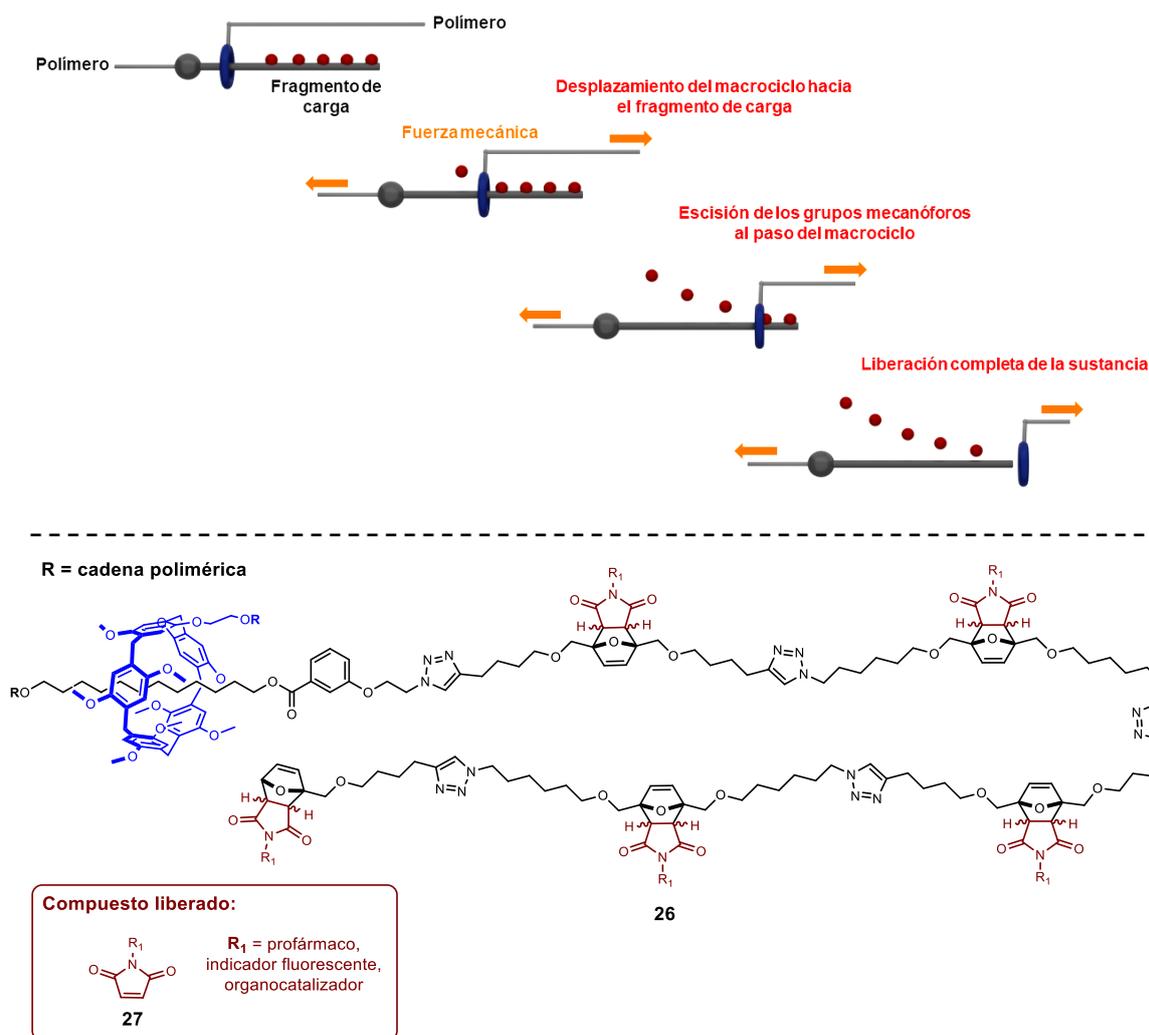


Figura 1.18. Representación esquemática del funcionamiento de la máquina molecular **26** desarrollada por De Bo para la liberación controlada de sustancias.¹¹²

1.2.4.3. Ensamblaje molecular

El diseño de máquinas moleculares con estructura de rotaxano para sintetizar otras moléculas es una de las aplicaciones más llamativas de estos compuestos entrelazados. El grupo de Leigh desarrolló una estrategia consistente en aprovechar el movimiento de traslación del anillo a lo largo del eje en el rotaxano **28**, para ensamblar un péptido con una secuencia de aminoácidos específica.¹¹³ Estos aminoácidos están incorporados en la estructura del eje, en la secuencia determinada (Phe-Leu-Ala) y, actúan como barreras para el desplazamiento del macrociclo. El anillo está funcionalizado con un residuo de cisteína capaz de eliminar secuencialmente los aminoácidos de la cadena lineal, incorporándolos a dicho extremo. De esta forma, se genera una cadena peptídica con la secuencia codificada en el eje a medida que el macrociclo avanza por el mismo. Cuando llega al extremo final, se produce la desconexión de los componentes y, tras la hidrólisis del enlace imina que une el macrociclo con la cadena de aminoácidos, se libera el péptido (Figura 1.19a). Esta misma estrategia ha sido empleada por el mismo grupo para sintetizar un oligopéptido de hasta diez aminoácidos gracias al

trabajo simultáneo de dos máquinas moleculares y la posterior unión de los péptidos ensamblados por cada sistema.¹¹⁴

Además, esta aproximación no es exclusiva para el ensamblaje de péptidos, sino que también han reportado la síntesis de un oligómero unido únicamente por enlaces carbono-carbono, empleando el rotaxano **29**. En este caso, en lugar de aminoácidos, el eje está secuencialmente funcionalizado con iluros de fósforo que reaccionan con un grupo aldehído del macrociclo mediante una reacción de Wittig. De esta forma, al anillo se incorporan los monómeros formando una cadena alquénica creciente con una secuencia determinada (Figura 1.19b).¹¹⁵

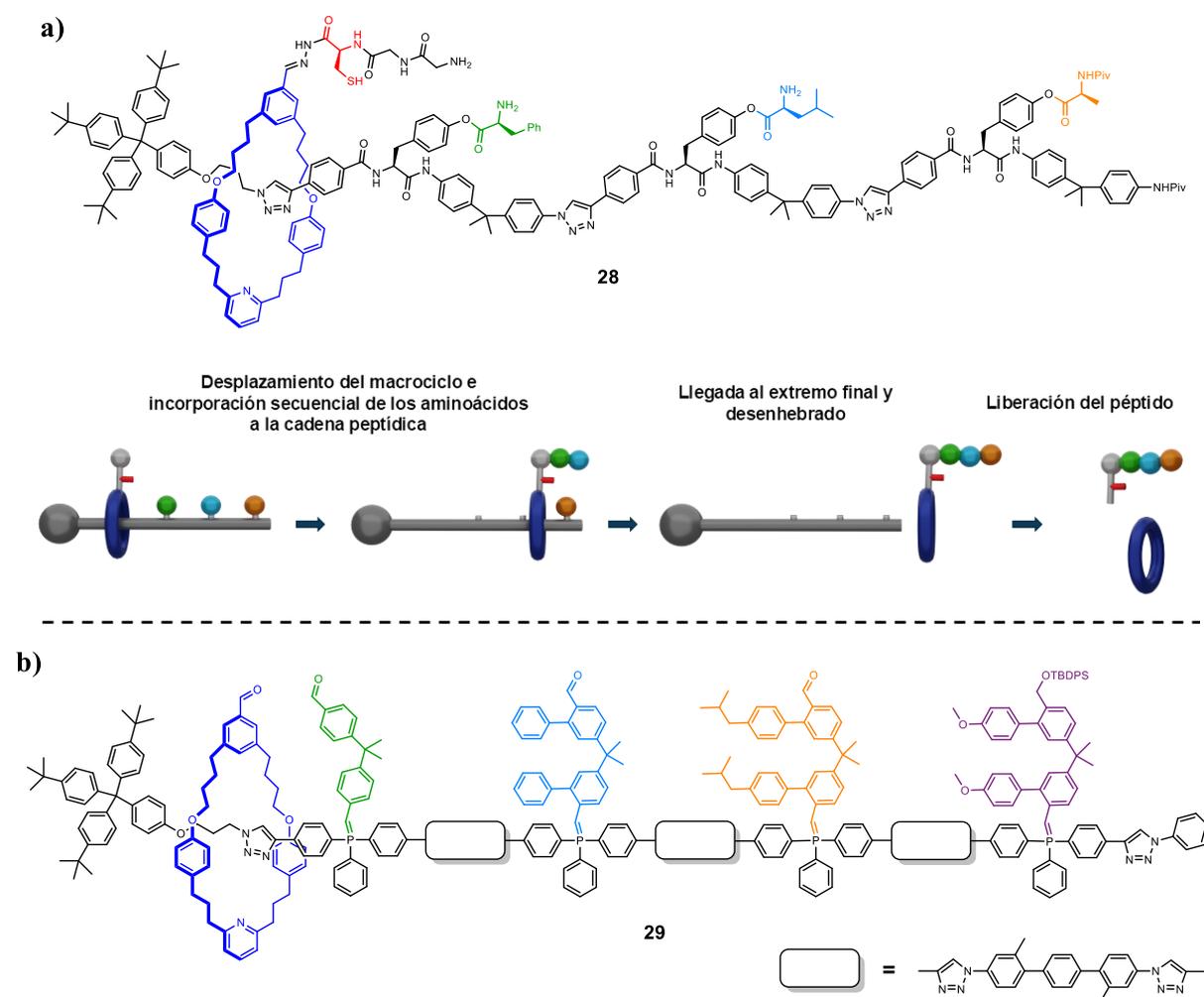


Figura 1.19. a) Sintetizador de péptidos **28** diseñado por Leigh y representación esquemática de su funcionamiento,¹¹³ b) sintetizador de oligómeros **29** que sigue la misma estrategia.¹¹⁵

1.2.4.4. Catálisis

Otra de las aplicaciones más habituales de los rotaxanos es su empleo como organocatalizadores o como ligandos de catalizadores con centros metálicos.¹¹⁶ La disminución de la reactividad por la presencia de un macrociclo entrelazado se ha aprovechado para diseñar catalizadores conmutables. En estos sistemas, la posición que ocupa el anillo a lo largo del eje determina la actividad catalítica de los mismos. En este

sentido, el grupo de Leigh reportó el sistema conmutable ácido-base **30**, que presenta un macrociclo de éteres corona y una amina secundaria en el eje como centro activo para reacciones de adición Michael.¹¹⁷ Cuando esta amina no está protonada (medio básico) el macrociclo se sitúa sobre uno de los dos anillos de triazolio presentes en el eje, dejando libre la amina y permitiendo así su función catalítica. Sin embargo, cuando se protona dicha amina (medio ácido), el catión amonio resultante presenta más afinidad por el macrociclo que los grupos triazolio y éste se sitúa sobre el centro activo, inhibiendo la catálisis (Figura 1.20). De esta forma, el catalizador se puede activar o desactivar controlando el pH del medio.

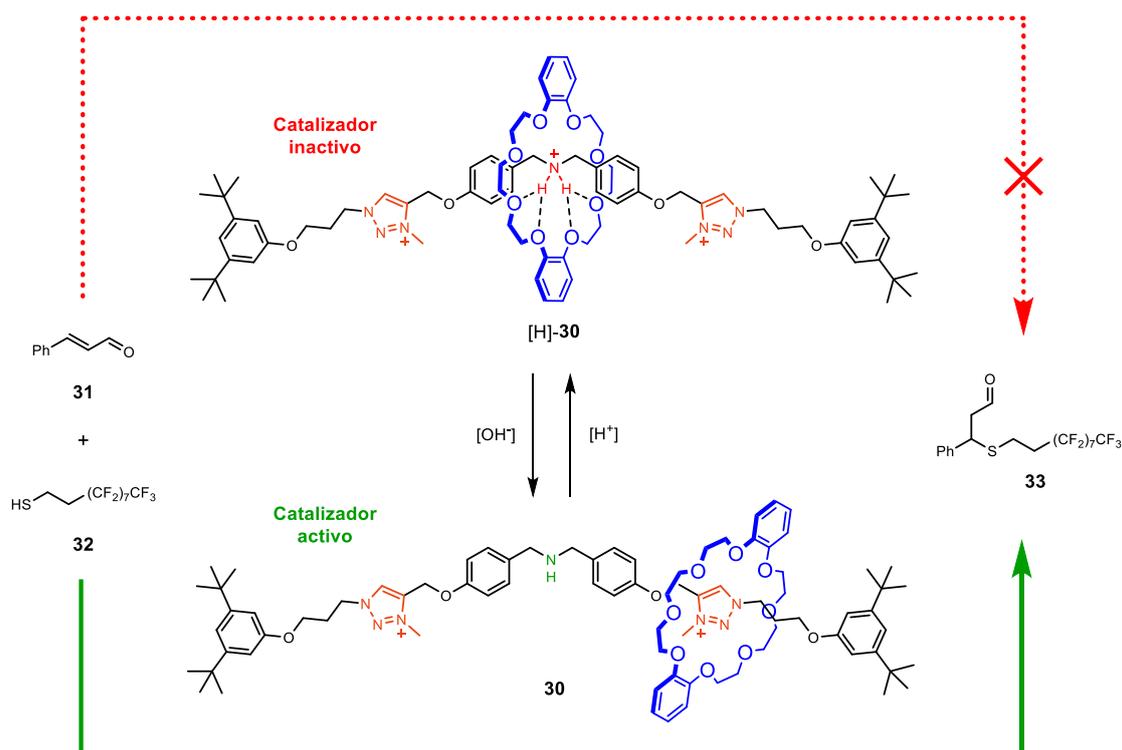


Figura 1.20. Organocatalizador **30** conmutable según el pH del medio.¹¹⁷

Esta misma idea se ha empleado para seleccionar el modo de activación catalítica en un sistema que presenta más de un centro activo. En este ejemplo, el rotaxano **34** está formado por un macrociclo mixto de amidas bencílicas y éteres corona, y un eje con un grupo escuaramida y una amina secundaria como fragmentos catalíticos.¹¹⁸ Cuando el medio es ácido, el anillo se sitúa sobre el catión amonio, dejando libre la escuaramida que puede llevar a cabo una activación por enlaces de hidrógeno. Por el contrario, en medio básico, el macrociclo muestra más afinidad por la escuaramida y la amina secundaria queda disponible para activar un sustrato a través de la formación de un catión iminio. Variando el pH del medio se ha logrado obtener selectivamente el producto de activación por enlaces de hidrógeno (**38**) o el producto de activación *via* catión iminio (**39**), partiendo de una mezcla de tres sustratos **35–37** (Figura 1.21).

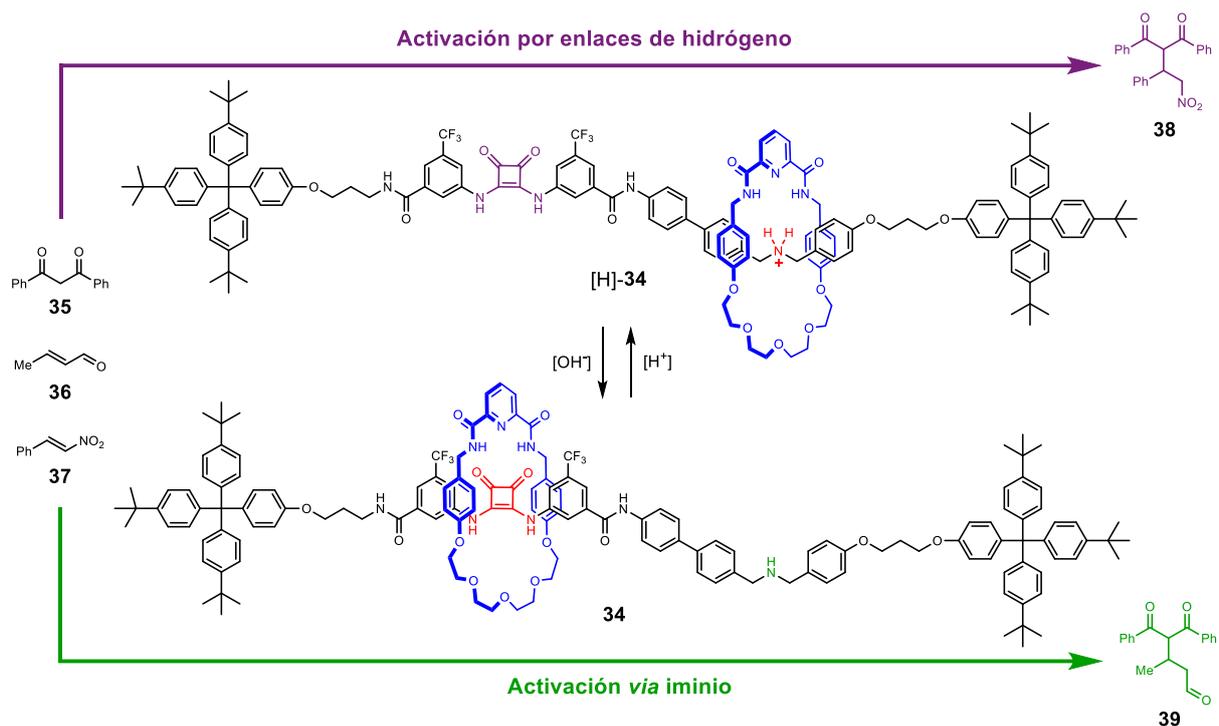


Figura 1.21. Organocatalizador **34** conmutable según el pH del medio para seleccionar distintos modos de activación.¹¹⁸

A pesar del impedimento estérico que supone para los sustratos la presencia del macrociclo, esta misma característica también posibilita que se generen espacios más restrictivos en torno al centro catalítico. Este confinamiento se suele traducir en un aumento de la enantioselectividad cuando se trabaja con catalizadores asimétricos. Por ejemplo, el rotaxano **40** funcionalizado con una ciclohexildiamina quirál se empleó como ligando de una reacción de adición Michael catalizada por complejos de níquel.¹¹⁹ La actividad catalítica del rotaxano se comparó frente a la del complejo de níquel con el ligando análogo **41**, y se comprobó que con el rotaxano **40** se obtenía mejor enantioselectividad a cambio de necesitar un tiempo de reacción mucho mayor (Figura 1.22).

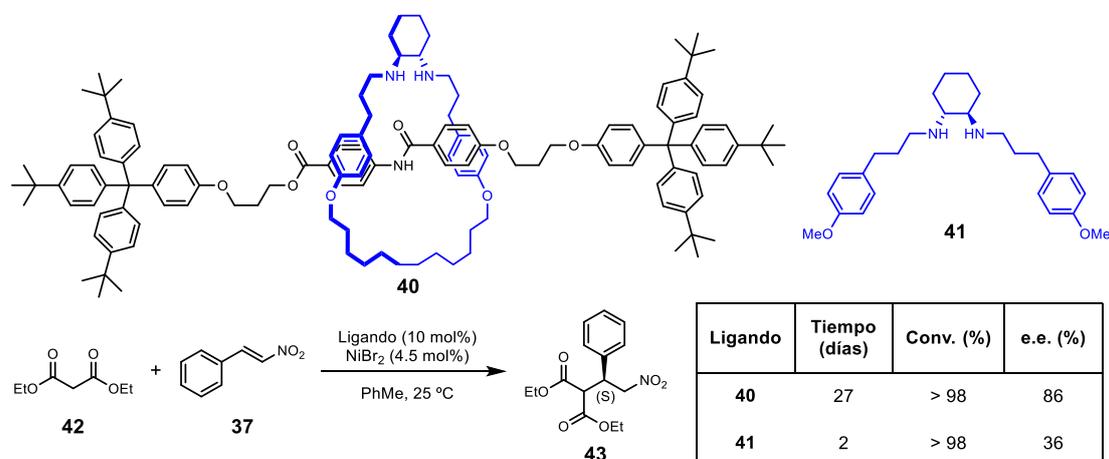


Figura 1.22. Rotaxano **40** y compuesto **41** empleados como ligandos asimétricos de un complejo de níquel catalizador de una reacción de adición Michael.¹¹⁹

En ocasiones, la presencia del anillo no afecta a la actividad catalítica, pero puede influir radicalmente en el curso estereoquímico de la reacción. En este sentido, el Grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia, reportó una serie de organocatalizadores con prolinamidas como centros activos y encontró una actividad enantiodivergente según se emplearan las especies entrelazadas o los ejes libres.¹²⁰ Así, empleando el eje **45** en la reacción de adición Michael de acetona (**44**) a β -nitrostireno (**37**) se obtuvo preferencialmente el aducto **47** con configuración *S*. Por el contrario, utilizando el rotaxano **46**, que incorpora un macrociclo de amidas bencílicas, se obtuvo el aducto **47** con configuración *R* (Figura 1.23).

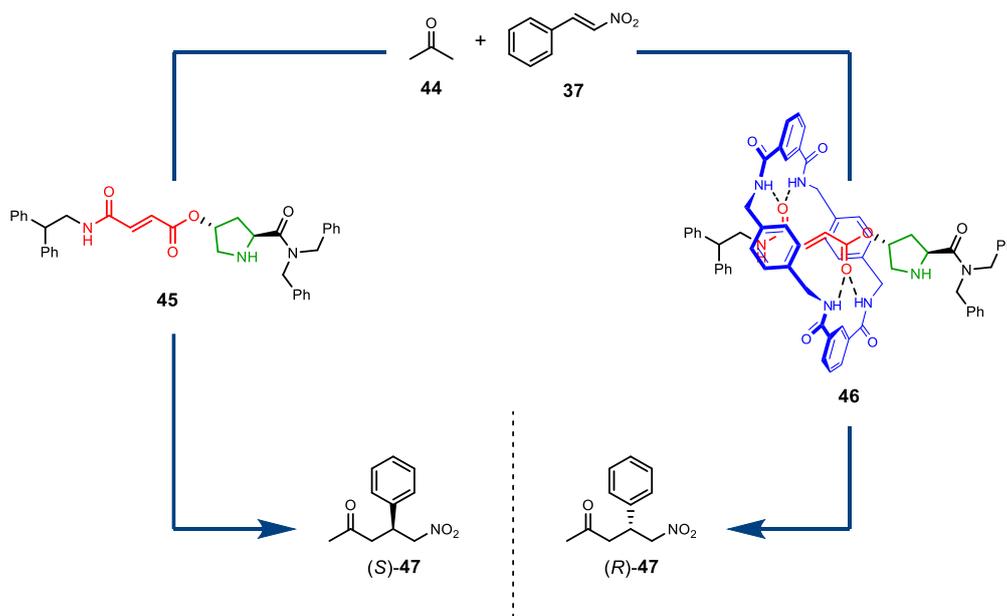


Figura 1.23. Organocatálisis enantiodivergente según se emplee el rotaxano **46** o el eje no entrelazado **45**.¹²⁰

Otras veces, la estructura entrelazada no solo no disminuye la actividad catalítica del centro activo, sino que aumenta la conversión a la vez que mejora la estereoselectividad del proceso. El hecho de disponer de dos componentes hace que se puedan funcionalizar cada uno de ellos con distintos centros activos y crear catalizadores bifuncionales cuyos puntos de activación quedan muy próximos en un espacio confinado. El grupo de Niemeyer describió el empleo del rotaxano **48** con un ácido fosfórico en un macrociclo con quiralidad axial y una amina secundaria en el eje. Con este sistema llevó a cabo la reacción de adición conjugada de malonato de dietilo (**42**) a cinamaldehído (**31**).¹²¹ Las prestaciones catalíticas del rotaxano **48** se evaluaron frente a las obtenidas con sus componentes por separado, y se demostró que la especie entrelazada rinde mejores conversiones y excesos enantioméricos que la mezcla de macrociclo y eje no entrelazados (Figura 1.24).

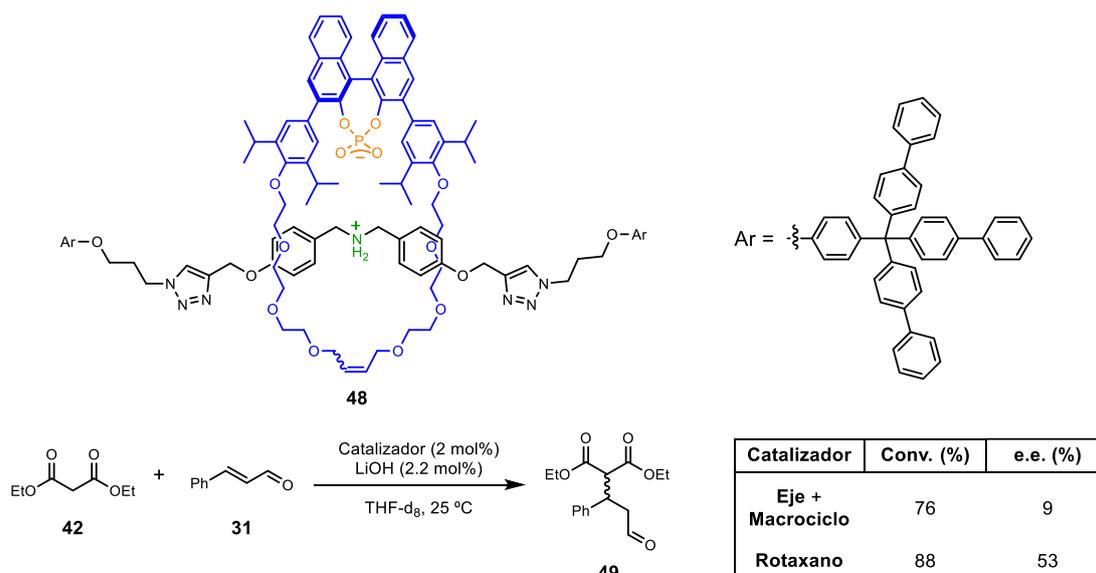


Figura 1.24. Organocatalizador bifuncional **48** desarrollado por Niemeyer.¹²¹

Ésta es solo una selección de algunas de las aplicaciones más representativas en las que se han empleado rotaxanos en las últimas décadas. No obstante, estos compuestos también se han utilizado en campos tan dispares como la electrónica molecular,¹²² el desarrollo de sensores,¹²³ la química de polímeros¹²⁴ y la preparación de redes metal-orgánicas.¹²⁵

En definitiva, los rotaxanos son un tipo de moléculas mecánicamente entrelazadas que, gracias a sus propiedades únicas, han experimentado un notable desarrollo en las últimas décadas. La optimización de los métodos de síntesis ha permitido prepararlos en una amplia variedad de arquitecturas y composiciones químicas. Debido a su peculiar estructura y a la presencia de distintos componentes con cierta libertad de movimiento, investigadores de todo el mundo han centrado sus esfuerzos en diseñar mecanismos para controlar ese movimiento. Como resultado, los rotaxanos se han empleado en numerosas y diversas aplicaciones, convirtiéndose en piezas importantes para el avance de la nanotecnología a nivel molecular.

Entre los distintos tipos de rotaxanos existentes, esta Tesis Doctoral está enfocada al estudio de rotaxanos de amidas bencílicas cuya síntesis está dirigida por enlaces de hidrógeno. En los capítulos siguientes se proporcionará una explicación detallada de cada uno de los proyectos que componen esta memoria.

1.3. Referencias

- [1] L. Pauling. *The Nature of the Chemical Bond: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Cornell University Press, *Ithaca*, **1939**.
- [2] C. J. Bruns, J. F. Stoddart. *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*. Wiley, *New York*, **2016**. <https://doi.org/10.1002/9781119044123>
- [3] J. F. Stoddart. The Chemistry of the Mechanical Bond. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802 – 1820. <https://doi.org/10.1039/b819333a>
- [4] G. Barin, R. S. Forgan, J. F. Stoddart. Mechanostereochemistry and the mechanical bond. *Proc. R. Soc. A.* **2012**, *468*, 2849 – 2880. <https://doi.org/10.1098/rspa.2012.0117>
- [5] C. J. Bruns, J. F. Stoddart. The Mechanical Bond: A Work of Art. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *323*, 19 – 72. https://doi.org/10.1007/128_2011_296
- [6] J. F. Stoddart. Putting Mechanically Interlocked Molecules (MIMs) to Work in Tomorrow's World. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11102 – 11104. <https://doi.org/10.1002/anie.201408043>
- [7] J. F. Stoddart. Mechanically Interlocked Molecules (MIMs)–Molecular Shuttles, Switches and Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11094 – 11125. <https://doi.org/10.1002/anie.201703216>
- [8] B. T. Shahraki, S. Maghsoudi, Y. Fatahi, N. Rabiee, S. Bahadorikhalili, R. Dinarvand, M. Bagherzadeh, F. Verpoort. The Flowering of Mechanically Interlocked Molecules: Novel approaches to the synthesis of rotaxanes and catenanes. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *423*, 213484. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213484>
- [9] G. Gil-Ramírez, D. A. Leigh, A. J. Stephens. Catenanes: Fifty Years of Molecular Links. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6110 – 6150. <https://doi.org/10.1002/anie.201411619>
- [10] Q. Chen, K. Zhu. Advancements and strategic approaches in catenane synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, *53*, 5677 – 5703. <https://doi.org/10.1039/d3cs00499f>
- [11] E. Wasserman. The Preparation of Interlocking Rings: a Catenane. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433 – 4434. <https://doi.org/10.1021/ja01501a082>
- [12] 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. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c01939>

- [13] J. P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker. *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots. A Journey Through the World of Molecular Topology*. Wiley, Weinheim, **1999**. <https://doi.org/10.1002/9783527613724>
- [14] 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. <https://doi.org/10.1021/cr5005869>
- [15] I. T. Harrison, S. Harrison. Synthesis of a stable complex of a macrocycle and a threaded chain. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723 – 5724. <https://doi.org/10.1021/ja00998a052>
- [16] S. D. P. Fielden, D. A. Leigh, S. L. Woltering. Molecular Knots. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11166 – 11194. <https://doi.org/10.1002/anie.201702531>
- [17] Z. Ashbridge, S. D. P. Fielden, D. A. Leigh, L. Pirvu, F. Schaufelberger, L. Zhang. Knotting matters: orderly molecular entanglements. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 7779 – 7809. <https://doi.org/10.1039/d2cs00323f>
- [18] D. B. Amabilino, P. R. Ashton, J. A. Bravo, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams. Molecular Meccano, 52. Templated-Directed Synthesis of a Rotacatenane. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1295 – 1302. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0690\(199906\)1999:6<1295::aid-ejoc1295>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0690(199906)1999:6<1295::aid-ejoc1295>3.0.co;2-z)
- [19] G. Barin, A. Coskun, D. C. Friedman, M. A. Olson, M. T. Colvin, R. Carmielli, S. K. Dey, O. A. Bozdemir, M. R. Wasielewsky, J. F. Stoddart. A Multistate Switchable [3]Rotacatenane. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 213 – 222. <https://doi.org/10.1002/chem.201002152>
- [20] R. Hayashi, P. Slavík, Y. Mutoh, T. Kasama, S. Saito. Sequence-Selective Synthesis of Rotacatenane Isomers. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1175 – 1184. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02697>
- [21] C. Romuald, A. Ardá, C. Clavel, J. Jiménez-Barbero, F. Coutrot. Tightening or loosening a pH-sensitive double-lasso molecular machine synthesized from an ends-activated [c2]daisy chain. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1851 – 1857. <https://doi.org/10.1039/c2sc20072d>
- [22] C. Romuald, G. Cazals, C. Enjalbal, F. Coutrot. Straightforward Synthesis of a Double-Lasso Macrocycle from Nonsymmetrical [c2]Daisy Chain. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 184 – 187. <https://doi.org/10.1021/ol303186j>
- [23] S-J. Rao, X-H. Ye, Q. Zhang, C. Gao, W-Z. Wang, D-H. Qu. Light-Induced Cyclization of a [c2]Daisy-Chain Rotaxane to Form a Shrinkable Double-Lasso Macrocycle. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 902 – 905. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800114>

- [24] X.-Y. Chen, D. Shen, K. Cai, Y. Jiao, H. Wu, B. Song, L. Zhang, Y. Tan, Y. Wang, Y. Feng, C. L. Stern, J. F. Stoddart. Suit[3]ane. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20152 – 20160. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c09896>
- [25] W. Liu, C. L. Stern, J. F. Stoddart. Suit[4]ane. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10273 – 10278. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03408>
- [26] A. J. Stasyuk, O. A. Stasyuk, M. Solà, A. A. Voityuk. Photoinduced electron transfer in mechanically interlocked suit[3]ane systems. *J. Mater. Chem. C.* **2021**, *9*, 9436 – 9445. <https://doi.org/10.1039/d1tc01673c>
- [27] Q. Gan, Y. Ferrand, C. Bao, B. Kauffmann, A. Grélard, H. Jiang, I. Huc. Helix-Rod Host-Guest Complexes with Shuttling Rates Much Faster than Disassembly. *Science*, **2011**, *331*, 1172 – 1175. <https://doi.org/10.1126/science.1200143>
- [28] V. Koehler, A. Roy, I. Huc, Y. Ferrand. Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 1074 – 1085. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00050>
- [29] V. Vajpayee, Y. H. Song, T. R. Cook, H. Kim, Y. Lee, P. J. Stang, K-W. Chi. A Unique Non-catenane Interlocked Self-Assembled Supramolecular Architecture and Its Photophysical Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19646 – 19649. <https://doi.org/10.1021/ja208495u>
- [30] M. C. Lipke, Y. Wu, I. Roy, Y. Wang, M. R. Wasielewski, J. F. Stoddart. Shuttling Rates, Electronic States, and Hysteresis in a Ring-in-Ring Rotaxane. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 362 – 371. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00535>
- [31] S. Ibáñez, C. Vicent, E. Peris. Clippane: A Mechanically Interlocked Molecule (MIM) Based on Molecular Tweezers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112513. <https://doi.org/10.1002/anie.202112513>
- [32] S. Ibáñez, E. Peris. “Lock and Key” and “Induced-Fit” Host-Guest Models in Two Digold(I)-Based Metallotweezers. *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 1820 – 1826. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c00677>
- [33] S. R. Beeren, C. T. McTernan, F. Schaufelberger. The mechanical bond in biological systems. *Chem.* **2023**, *9*, 1378 – 1412. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2023.03.030>
- [34] N. C. H. Lim, S. E. Jackson. Molecular knots in biology and chemistry. *J. Phys.: Condens. Matter.* **2015**, *27*, 354101. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/27/35/354101>
- [35] B. Hudson, J. Vinograd. Catenated Circular DNA Molecules in HeLa Cell Mitochondria. *Nature.* **1967**, *216*, 647 – 652. <https://doi.org/10.1038/216647a0>

- [36] T. Christian, R. Sakaguchi, A. P. Perlinska, G. Lahoud, T. Ito, E. A. Taylor, S. Yokoyama, J. I. Sulkowska, Y-M. Hou. Methyl transfer by substrate signaling from a knotted protein fold. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2016**, *23*, 941 – 948. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3282>
- [37] J. D. Hegemann, M. Zimmermann, X. Xie, M. A. Marahiel. Lasso Peptides: An Intriguing Class of Bacterial Natural Products. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1909 – 1919. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00156>
- [38] J. A. Mears, L. L. Lackner, S. Fang, E. Ingerman, J. Nunnari, J. E. Hinshaw. Conformational changes in Dnm1 support a contractile mechanism for mitochondrial fission. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2011**, *18*, 20 – 26. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1949>
- [39] O. Sundin, A. Varshavsky. Terminal Stages of SV40 DNA Replication Proceed via Multiply Intertwined Catenated Dimers. *Cell.* **1980**, *21*, 103 – 114. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(80\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(80)90118-X)
- [40] H-Y. Zhou, Q-S. Zong, Y. Han, C-F. Chen. Recent advances in higher order rotaxane architectures. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9916 – 9936. <https://doi.org/10.1039/d0cc03057k>
- [41] M. E. Belowich, C. Valente, R. A. Smaldone, D. C. Friedman, J. Thiel, L. Cronin, J. F. Stoddart. Positive Cooperativity in the Templated-Directed Synthesis of Monodisperse Macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5243 – 5261. <https://doi.org/10.1021/ja2107564>
- [42] H. V. Schröder, F. Stein, J. M. Wollschläger, S. Sobottka, M. Gaedke, B. Sarkar, C. A. Schalley. Accordion-Like Motion in Electrochemically Switchable Crown Ether/Ammonium Oligorotaxanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3496 – 3500. <https://doi.org/10.1002/anie.201813265>
- [43] S. Huang, X. Li, Y. Cai, W. Feng, L. Yuan. Construction of Oligorotaxanes with Hydrogen-Bonded Aramide Macrocycles through Threaded Host-Guest Complexation. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202303394. <https://doi.org/10.1002/chem.202303394>
- [44] H. M. Cheng, D. A. Leigh, F. Maffei, P. R. McGonigal, A. M. Z. Slawin, J. Wu. En Route to a Molecular Sheaf: Active Metal Template Synthesis of a [3]Rotaxane with Two Axles Threaded through One Ring. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12298 – 12303. <https://doi.org/10.1021/ja205167e>
- [45] S. Huang, Z. Wang, J. Wu, X. Mai, S. Qin, Y. Zhou, D. Yuan, X. Li, W. Feng, L. Yuan. A molecular sheaf: doubly threaded [6]rotaxane. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 5622 – 5625. <https://doi.org/10.1039/d4cc00178h>
- [46] X-Q. Wang, W-J. Li, W. Wang, H-B. Yang. Rotaxane Dendrimers: Alliance between Giants. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 4091 – 4106. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00507>

- [47] C. S. Kwan, K. C-F. Leung. Development and advancement of rotaxane dendrimers as switchable macromolecular machines. *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4*, 2825 – 2844. <https://doi.org/10.1039/d0qm00368a>
- [48] A. Saura-Sanmartin, A. Martinez-Cuezva, A. Pastor, D. Bautista, J. Berna. Light-driven exchange between extended and contracted lasso-like isomers of a bistable [1]rotaxane. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6980 – 6987. <https://doi.org/10.1039/c8ob02234h>
- [49] N. Pairault, A. Bessaguet, R. Barat, L. Frédéric, G. Pieters, J. Crassous, I. Opalinski, S. Papot. Diastereoselective synthesis of [1]rotaxanes *via* an active metal template strategy. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 2521 – 2526. <https://doi.org/10.1039/d0sc05369d>
- [50] A. Saura-Sanmartin, C. A. Schalley. The Mobility of Homomeric Lasso- and Daisy Chain-Like Rotaxanes in Solution and in the Gas Phase as a Means to Study Structure and Switching Behaviour. *Isr. J. Chem.* **2023**, *63*, e202300022. <https://doi.org/10.1002/ijch.202300022>
- [51] E. Moulin, C. C. Carmona-Vargas, N. Giuseppone. Daisy chain architectures: from discrete molecular entities to polymer materials. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 7333 – 7358. <https://doi.org/10.1039/d3cs00619k>
- [52] L. Yang, P. Langer, E. S. Davies, M. Baldoni, K. Wickham, N. A. Besley, E. Besley, N. R. Champness. Synthesis and characterisation of rylene diimide dimers using molecular handcuffs. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3723 – 3732. <https://doi.org/10.1039/c9sc00167k>
- [53] S. R. Barlow, D. Tomkinson, N. R. Halcovitch, N. H. Evans. Rapid synthesis of hydrogen bond templated handcuff rotaxanes. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 5393 – 5400. <https://doi.org/10.1039/d4ob00672k>
- [54] R. Du, T. Bao, D. Kong, Q. Zhang, X. Jia. Cyclodextrins-Based Polyrotaxanes: From Functional Polymers to Applications in Electronics and Energy Storage Materials. *ChemPlusChem.* **2024**, e202300706. <https://doi.org/10.1002/cplu.202300706>
- [55] J. S. W. Seale, Y. Feng, L. Feng, R. D. Astumian, J. F. Stoddart. Polyrotaxanes and the pump paradigm. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 8450 – 8475. <https://doi.org/10.1039/d2cs00194b>
- [56] N. M. Khashab, M. E. Belowich, A. Trabolsi, D. C. Friedman, C. Valiente, Y. Lau, H. A. Khatib, J. I. Zink, J. F. Stoddart. pH-Responsive mechanised nanoparticles gated by semirotaxanes. *Chem. Commun.* **2009**, 5371 – 5373. <https://doi.org/10.1039/b910431c>
- [57] J-P. Sauvage. EurJOC – 50 Years of Rotaxanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3287 – 3288. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900723>

- [58] R. Brückner. Pioneering Work on Catenanes, Rotaxanes, and a Knotane in the University of Freiburg 1958-1988. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3289 – 3319. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900268>
- [59] G. Schill, H. Zollenkopf. Rotaxane. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1967**, *15*, 149 – 149.
- [60] G. Schill. H. Zollenkopf. Rotaxan-Verbindungen, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53 – 74. <https://doi.org/10.1002/jlac.19697210109>
- [61] J-M. Lehn. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. Wiley. Weinheim, **1995**. <https://doi.org/10.1002/3527607439>
- [62] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart. Synthetic Supramolecular Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 10, 393 – 401. <https://doi.org/10.1021/ar950199y>
- [63] R. Hoss, F. Vögtle. Template Syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375 – 384. <https://doi.org/10.1002/anie.199403751>
- [64] R. G. Chapman, J. C. Sherman. Templatation and Encapsulation in Supramolecular Chemistry. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15911 – 15945. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)01041-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)01041-7)
- [65] C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart. Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1705 – 1723. <https://doi.org/10.1039/b513441m>
- [66] M. Denis, S. M. Goldup. The active template approach to interlocked molecules. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0061. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0061>
- [67] R. Jamagne, M. J. Power, Z-H. Zhang, G. Zango, B. Gibber, D. A. Leigh. Active template synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, *53*, 10216 – 10252. <https://doi.org/10.1039/d4cs00430b>
- [68] A. Hashidzume, H. Yamaguchi, A. Harada. Cyclodextrin-Based Rotaxanes: from Rotaxanes to Polyrotaxanes and Further to Functional Materials. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3344 – 3357. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900090>
- [69] K. Kim. Mechanically interlocked molecules incorporating cucurbituril and their supramolecular assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 96 – 107. <https://doi.org/10.1039/a900939f>
- [70] K. E. Griffiths, J. F. Stoddart. Template-directed synthesis of donor/acceptor [2]catenanes and [2]rotaxanes. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 3, 485 – 506. <https://doi.org/10.1351/pac200880030485>
- [71] A-M. Fuller, D. A. Leigh, P. J. Lusby, I. D. H. Oswald, S. Parsons, D. B. Walker. A 3D Interlocked Structure from a 2D Template: Structural Requirements for the Assembly of a Square-Planar Metal-Coordinated [2]Rotaxane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3914 – 3918. <https://doi.org/10.1002/anie.200353622>

- [72] G. T. Spence, P. D. Beer. Expanding the Scope of the Anion Templated Synthesis of Interlocked Structures. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 571 – 586. <https://doi.org/10.1021/ar300264n>
- [73] C. A. Schalley, T. Weilandt, J. Brüggemann, F. Vögtle. Hydrogen-Bond-Mediated Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes, and Knotanes. *Top. Curr. Chem.* **2004**, *248*, 141 – 200. <https://doi.org/10.1007/b99913>
- [74] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt. Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619 – 1636. <https://doi.org/10.1351/pac-rep-10-01-01>
- [75] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637 – 1641. <https://doi.org/10.1351/pac-rec-10-01-02>
- [76] Z. S. Derewenda. C-H Groups as Donors in Hydrogen Bonds: A Historical Overview and Occurrence in Proteins and Nucleic Acids. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 13165. <https://doi.org/10.3390/ijms241713165>
- [77] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman. Noncovalent Synthesis Using Hydrogen Bonding. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382 – 2426. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010702\)40:13<2382::aid-anie2382>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010702)40:13<2382::aid-anie2382>3.0.co;2-g)
- [78] N. H. Evans. Recent Advances in the Synthesis and Application of Hydrogen Bond Templated Rotaxanes and Catenanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3320 – 3343. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900081>
- [79] F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt. Catenanes and Rotaxanes of the Amide Type. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451 – 460. <https://doi.org/10.1021/ar950200t>
- [80] G. Fioravanti. Benzylic Amide Rotaxanes: a Versatile Architecture. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 199 – 214. <https://doi.org/10.2174/157017912799828996>
- [81] D. Thibeault, J-F. Morin. Recent Advances in the Synthesis of Ammonium-Based Rotaxanes. *Molecules*, **2010**, *15*, 3709 – 3730. <https://doi.org/10.3390/molecules15053709>
- [82] F. Vögtle, R. Jäger, M. Händel, S. Ottens-Hildebrandt, W. Schmidt. Amide-Based Rotaxanes with Terephthal, Furan, Thiophene and Sulfonamide Subunits. *Synthesis* **1996**, 353 – 356. <https://doi.org/10.1055/s-1996-4209>

- [83] P. R. Ashton, P. T. Glink, J. F. Stoddart, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams. Self-Assembling [2]- and [3]Rotaxanes from Secondary Dialkylammonium Salts and Crown Ethers. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 729 – 736. <https://doi.org/10.1002/chem.19960020617>
- [84] 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. <https://doi.org/10.1021/ja962046r>
- [85] 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. <https://doi.org/10.1002/anie.199707281>
- [86] F. Joy, A. Nizam, Y. Nair, R. S. Pillai, J. Devasia, P. Nagella. Templating motifs of molecular axles in hydrogen bonding [2]rotaxanes: Synthesis and applications. *European Polymer Journal* **2022**, *181*, 111696. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111696>
- [87] 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. <https://doi.org/10.1021/ja001697r>
- [88] A. Altieri, G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto. Remarkable Positional Discrimination in Bistable Light- and Heat-Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2296 – 2300. <https://doi.org/10.1002/anie.200250745>
- [89] 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. <https://doi.org/10.1021/ja1034683>
- [90] A. Altieri, V. Aucagne, R. Carrillo, 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. <https://doi.org/10.1039/c1sc00335f>
- [91] R. Ahmed, A. Altieri, D. M. D'Souza, D. A. Leigh, K. M. Mullen, M. Pappmeyer, A. M. Z. Slawin, J. K. Y. Wong, J. D. Woollins. Phosphorus-Based Functional Groups as Hydrogen Bonding Templates for Rotaxane Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12304 – 12310. <https://doi.org/10.1021/ja2049786>
- [92] J. Berná, M. Alajarín, R-A. Orenes. Azodicarboxamides as Template Binding Motifs for the Building of Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10741 – 10747. <https://doi.org/10.1021/ja101151t>

- [93] J. J. Gassensmith, J. M. Baumes, B. D. Smith. Discovery and early development of squaraine rotaxanes. *Chem. Commun.* **2009**, 6329 – 6338. <https://doi.org/10.1039/b911064j>
- [94] S. S. Razi, M. Marin-Luna, M. Alajarin, A. Martínez-Cuezva, J. Berna. Conjugated bis(enaminones) as effective templates for rotaxane assembly and their post-synthetic modifications. *Commun. Chem.* **2024**, 7, 170. <https://doi.org/10.1038/s42004-024-01258-4>
- [95] E. R. Kay, D. A. Leigh. Rise of the Molecular Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 10080 – 10088. <https://doi.org/10.1002/anie.201503375>
- [96] 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. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0690\(199905\)1999:5<1233::aid-ejoc1233>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0690(199905)1999:5<1233::aid-ejoc1233>3.0.co;2-q)
- [97] H. Li, Z. Zhu, A. C. Fahrenbach, B. M. Savoie, C. Ke, J. C. Barnes, J. Lei, Y-L. Zhao, L. M. Lilley, T. J. Marks, M. A. Ratner, J. F. Stoddart. Mechanical Bond-Induced Radical Stabilization. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 456 – 467. <https://doi.org/10.1021/ja310060n>
- [98] M. Franz, J. A. Januszewski, D. Wendinger, C. Neiss, L. D. Movsisyan, F. Hampel, H. L. Anderson, A. Görling, R. R. Tykwinski. Cumulene Rotaxanes: Stabilization and Study of [9] Cumulenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6645 – 6649. <https://doi.org/10.1002/anie.201501810>
- [99] L. D. Movsisyan, M. Franz, F. Hampel, A. L. Thompson, R. R. Tykwinski, H. L. Anderson. Polyyne Rotaxanes: Stabilization by Encapsulation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 1366 – 1376. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b12049>
- [100] T. Oku, Y. Furusho, T. Takata. Rotaxane-Stabilized Thiophosphonium Salt from Disulfide and Phosphine. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4923 – 4925. <https://doi.org/10.1021/ol035831z>
- [101] E. Arunkumar, C. C. Forbes, B. D. Smith. Improving the Properties of Organic Dyes by Molecular Encapsulation. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4051 – 4059. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500372>
- [102] G. Cutillas-Font, A. Pastor, M. Alajarin, A. Martínez-Cuezva, M. Marin-Luna, B. Batanero, J. Berna. Mechanical Insulation of Aza-Pechmann Dyes within [2]Rotaxanes. *Chem. Sci.* **2024**, 15, 13823 – 13831. <https://doi.org/10.1039/d4sc03657c>
- [103] M. J. Power, D. T. J. Morris, I. J. Vitorica-Yrezabal, D. A. Leigh. Compact Rotaxanes Superbases. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 8593 – 8599. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c01202>
- [104] 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. <https://doi.org/10.1002/anie.201813950>

- [105] A. Martínez-Cuezva, C. Lopez-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Stereocontrolled Synthesis of β -Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8726 – 8729. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05581>
- [106] R. Barat, T. Legigan, I. Tranoy-Opalinski, B. Renoux, E. Péraudeau, J. Clarhaut, P. Pointot, A. E. Fernandes, V. Aucagne, D. A. Leigh, S. Papot. A mechanically interlocked molecular system programmed for the delivery of an anticancer drug. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2608 – 2613. <https://doi.org/10.1039/c5sc00648a>
- [107] J. Lopez-Sanchez, M. Alajarin, A. Pastor, J. Berna. Mechanically Interlocked Profragrances for the Controlled Release of Scents. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15045 – 15054. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01725>
- [108] K. K. Cotí, M. E. Belowich, M. Liong, M. W. Ambrogio, Y. A. Lau, H. A. Khatib, J. I. Zink, N. M. Khashab, J. F. Stoddart. Mechanised nanoparticles for drug delivery. *Nanoscale*, **2009**, *1*, 16 – 39. <https://doi.org/10.1039/b9nr00162j>
- [109] T. D. Nguyen, H-R. Tseng, P. C. Celestre, A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart, J. I. Zink. A reversible molecular valve. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 10029 – 10034. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504109102>
- [110] H. Yan, C. The, S. Sreejith, L. Zhu, A. Kwok, W. Fang, X. Ma, K. T. Nguyen, V. Korzh, Y. Zhao. Functional Mesoporous Silica Nanoparticles for Photothermal-Controlled Drug Delivery In Vivo. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8373 – 8377. <https://doi.org/10.1002/anie.201203993>
- [111] A. Martínez-Cuezva, S. Valero-Moya, M. Alajarin, J. Berna. Light-responsive peptide [2]rotaxanes as gatekeepers of mechanised nanocontainers. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14501 – 14504. <https://doi.org/10.1039/c5cc04365d>
- [112] L. Chen, R. Nixon, G. De Bo. Force-controlled release of small molecules with a rotaxane actuator. *Nature* **2024**, *628*, 320 – 325. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07154-0>
- [113] 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 – 193. <https://doi.org/10.1126/science.1229753>
- [114] J. Echavarren, M. A. Y. Gall, A. Haertsch, D. A. Leigh, J. T. J. Spence, D. J. Tetlow, C. Tian. Sequence-Selective Decapeptide Synthesis by the Parallel Operation of Two Artificial Molecular Machines. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5158 – 5165. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c01234>

- [115] C. T. McTernan, G. De Bo, D. A. Leigh. A Track-Based Molecular Synthesizer that Builds a Single-Sequence Oligomer through Iterative Carbon-Carbon Bond Formation. *Chem.* **2020**, *6*, 2964 – 2973. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.09.021>
- [116] A. Martinez-Cuezva, A. Saura-Sanmartin, M. Alajarin, J. Berna. Mechanically Interlocked Catalysts for Asymmetric Synthesis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7719 – 7733. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02032>
- [117] V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski. A Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166 – 5169. <https://doi.org/10.1002/anie.201201364>
- [118] J. Beswick, V. Blanco, G. De Bo, D. A. Leigh, U. Lewandowska, B. Lewandowski, K. Mishiro. Selecting reactions and reactants using a switchable rotaxane organocatalyst with two different active sites. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 140 – 143. <https://doi.org/10.1039/c4sc03279a>
- [119] 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. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b04726>
- [120] A. Martinez-Cuezva, M. Marin-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. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01791>
- [121] N. Pairault, H. Zhu, D. Jansen, A. Huber, C. G. Daniliuc, S. Grimme, J. Niemeyer. Heterobifunctional Rotaxanes for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5102 – 5107. <https://doi.org/10.1002/anie.201913781>
- [122] P. Wu, B. Dharmadhikari, P. Patra, X. Xiong. Rotaxane nanomachines in future molecular electronics. *Nanoscale Adv.* **2022**, *4*, 3418 – 3461. <https://doi.org/10.1039/d2na00057a>
- [123] J. T. Wilmore, P. D. Beer. Exploiting the Mechanical Bond Effect for Enhanced Molecular Recognition and Sensing. *Adv. Mater.* **2024**, *36*, 2309098. <https://doi.org/10.1002/adma.202309098>
- [124] L. Chen, X. Sheng, G. Li, F. Huang. Mechanically interlocked polymers based on rotaxanes. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 7046 – 7065. <https://doi.org/10.1039/d2cs00202g>
- [125] A. Saura-Sanmartin, A. Pastor, A. Martinez-Cuezva, G. Cutillas-Font, M. Alajarin, J. Berna. Mechanically interlocked molecules in metal-organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 4949 – 4976. <https://doi.org/10.1039/d2cs00167e>



2. OBJETIVOS GENERALES

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo principal explorar el potencial de los rotaxanos de amidas bencílicas a través del diseño racional, la síntesis y el estudio de una serie de sistemas entrelazados, con un enfoque hacia distintas tareas y aplicaciones. Atendiendo a esta premisa se pueden citar cuatro objetivos generales:

1. Estudiar la modulación del movimiento interno en [2]rotaxanos de amidas bencílicas degenerados mediante la modificación estructural del macrociclo. En particular, evaluar el efecto de la sustitución geminal con grupos metilo en las posiciones bencílicas del anillo sobre su movimiento de traslación a lo largo del eje molecular.
2. Desarrollar un método para obtener muestras enantioenriquecidas de [2]rotaxanos de amidas bencílicas con quiralidad mecánica planar y estudiar la capacidad de estos sistemas para transmitir la información quiral a otras unidades estereogénicas mediante procesos de ciclación intramolecular.
3. Incluir grupos funcionales con propiedades catalíticas en la estructura de [2]rotaxanos de amidas bencílicas y estudiar la influencia del enlace mecánico en la actividad catalítica mostrada por estos grupos. En concreto, se pretende funcionalizar los [2]rotaxanos con grupos urea y comprobar su desempeño catalítico en reacciones organocatalizadas por transferencia de fase.
4. Extender la funcionalización de [2]rotaxanos de amidas bencílicas a grupos tiourea y estudiar su actividad catalítica en procesos de transferencia de fase.

En conjunto, este trabajo busca ampliar el conocimiento sobre la influencia del entrelazamiento mecánico en las propiedades dinámicas, estereoquímicas y catalíticas de los rotaxanos de amidas bencílicas.

2. Objetivos generales



3. SUSTITUCIÓN GEMINAL DE LAS POSICIONES BENCÍLICAS DEL MACROCICLO Y SU EFECTO EN EL MOVIMIENTO DE TRASLACIÓN DE [2]ROTAXANOS DEGENERADOS

Parte de los resultados expuestos en este capítulo se han publicado en el siguiente artículo:

J. Puigcerver, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Modulating the shuttling motion of [2]rotaxanes built of *p*-xylylenediamine units through permethylation at the benzylic positions of the ring. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 9070–9075.

DOI: 10.1039/d3ob01611k

3.1. Introducción

De los tres movimientos de los componentes en rotaxanos descritos en el apartado 1.2.3 de esta memoria, el movimiento de traslación del anillo a lo largo del eje es, sin duda, el que ha despertado mayor interés entre los investigadores. Este movimiento, de mayor amplitud que el resto, posibilita el desplazamiento del macrociclo a distintas partes del eje, lo que permite programar a estas especies para ser usadas en diferentes aplicaciones. Por todo ello, la caracterización y el control de este movimiento se han convertido en tareas fundamentales.

3.1.1. Lanzaderas moleculares. Rotaxanos degenerados

El uso de interacciones no covalentes para dirigir la síntesis de rotaxanos supuso un hito en el desarrollo de este tipo de compuestos mecánicamente entrelazados. La incorporación de una plantilla en el eje para guiar el ensamblaje tiene como consecuencia directa la conversión de este fragmento en un sitio de interacción preferente entre macrociclo y eje una vez que la molécula se ha formado. Cuando el eje cuenta con más de un lugar de interacción, el anillo puede desplazarse mediante un movimiento de traslación entre estas posiciones de enlace, llamadas ahora *estaciones*, y dar lugar a distintas conformaciones. Estos sistemas que poseen más de una estación y permiten el movimiento del macrociclo entre ellas se denominan *lanzaderas moleculares*.

La primera lanzadera molecular fue descrita por Stoddart en 1991 y, se corresponde con el rotaxano **50**.¹ Este compuesto estaba formado por un eje con dos fragmentos de hidroquinona que, por interacciones dador/aceptor π , actuaban como estaciones para un anillo tetracatiónico de bisparaquat (Figura 3.1). Al tratarse de dos estaciones idénticas, se determinó que el macrociclo estaba igualmente distribuido entre ambas estaciones y en constante movimiento entre ellas.

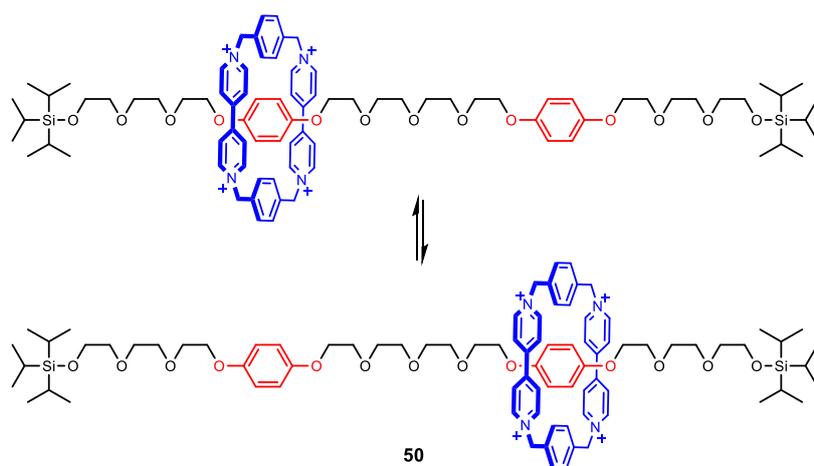


Figura 3.1. Primera lanzadera molecular degenerada **50** reportada por Stoddart.¹

Los sistemas como el reportado por Stoddart, con dos o más estaciones idénticas se denominan rotaxanos degenerados. Este término hace referencia a que las estaciones son energéticamente indistinguibles y,

por tanto, el macrociclo no tiene preferencia energética por ninguna de ellas. Como resultado, el anillo se desplaza entre estas posiciones isoenergéticas, sin una co-conformación predilecta.

Tres años más tarde, el mismo grupo reportó la primera lanzadera molecular conmutable.² En este caso se trataba del sistema no degenerado **51**, en el que el eje incorporaba una estación de bifenol y otra estación de bencidina. En esta situación, el macrociclo de bisparaquat presenta mayor afinidad por el fragmento de bencidina y, por tanto, se localiza preferentemente sobre dicha estación. Sin embargo, al acidificar el medio, los átomos de nitrógeno de la estación de bencidina se protonan, dando lugar al compuesto [2H]-**51**, ejerciendo una repulsión electrostática hacia el anillo. Ahora, la estación de bifenol pasa a ser la de mayor afinidad y el macrociclo se traslada sobre ella. Este proceso es reversible ya que al añadir una base al medio el macrociclo vuelve a situarse sobre la estación de bencidina una vez neutralizada. De esta forma es posible controlar la posición del anillo mediante estímulos externos, en este caso, variando el pH del medio (Figura 3.2).

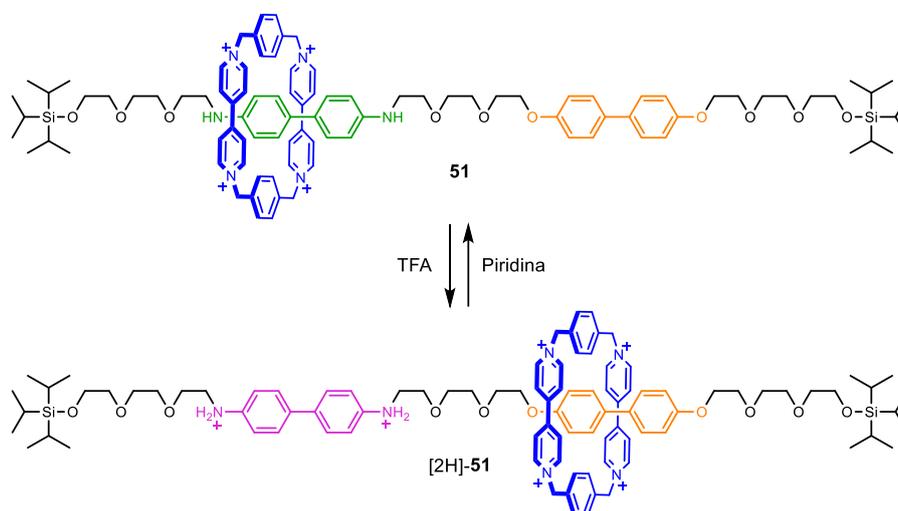


Figura 3.2. Primera lanzadera molecular conmutable ácido/base **51**.²

Desde el punto de vista de la aplicabilidad, un control preciso de la integridad posicional del macrociclo es sin duda, la tarea más crítica. Es por ello que los esfuerzos de los investigadores se han centrado en desarrollar diversos mecanismos para controlar la localización del anillo mediante la aplicación de estímulos externos.³⁻⁵ Sin embargo, la velocidad a la que se traslada el macrociclo juega también un papel clave en relación al rendimiento de estas máquinas moleculares. Por tanto, estudiar, caracterizar y modular dicha velocidad es también una cuestión de gran interés. Para ello, los sistemas más simples como los rotaxanos degenerados de dos estaciones son buenos candidatos para modelos de estudio.

3.1.2. Modulación de la velocidad de traslación en [2]rotaxanos degenerados

La dinámica interna de los rotaxanos, principalmente la rotación y la traslación del anillo, da lugar a distintas co-conformaciones de la misma molécula. En un [2]rotaxano degenerado con dos estaciones,

se pueden encontrar dos co-conformeros mayoritarios e indistinguibles, que corresponden a la molécula cuando el macrociclo se sitúa sobre una u otra estación. Por tanto, la traslación del anillo desde una de las estaciones a la otra se puede estudiar como un intercambio co-conformacional. Como todos los intercambios conformacionales, este proceso lleva asociado una barrera de energía libre de Gibbs (ΔG^\ddagger), que define la diferencia de energía entre el estado de transición y el estado inicial de la molécula. En este caso, el estado inicial se asocia al sistema en el cual el anillo está localizado en cualquiera de las estaciones. Por su parte, el estado de transición es el estado intermedio de mayor energía, que adquiere la molécula durante el trayecto del macrociclo entre una estación y otra (Figura 3.3).

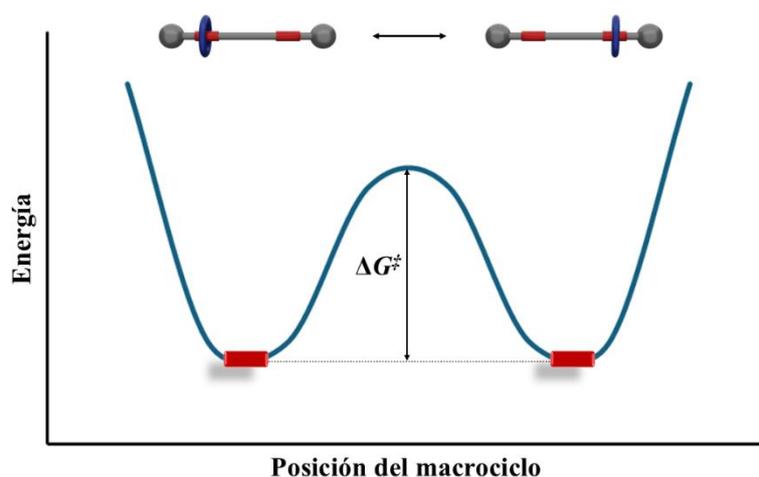


Figura 3.3. Perfil energético simplificado de un [2]rotaxano degenerado con dos estaciones.

Por otra parte, la velocidad a la que el macrociclo realiza el movimiento de traslación está cuantificada por la constante de velocidad (k) del intercambio conformacional. Según la Teoría del Estado de Transición,⁶ este parámetro cinético depende tanto de la temperatura como de la barrera de energía libre. Esta relación está determinada por la ecuación de Eyring:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right)} \quad (\text{Ecuación 3.1})$$

donde T es la temperatura, k_B es la constante de Boltzmann, h es la constante de Planck y R es la constante de los gases ideales.

De la Ecuación 3.1 se extrae la conclusión de que, a medida que aumenta la temperatura, el intercambio conformacional se acelera. Esto se debe a que, al adquirir más energía térmica, las moléculas pueden superar con mayor facilidad la barrera de energía libre permitiendo que el macrociclo se desplace más rápidamente de una estación a otra.

No obstante, también se puede observar que, a una temperatura dada, la velocidad de traslación depende únicamente de la barrera de energía libre. Por tanto, para modular (acelerar o ralentizar) dicha velocidad, es preciso variar los niveles de energía de los estados iniciales o del estado de transición. En la práctica,

esto implica modificar la afinidad del anillo por las estaciones o el trayecto que debe recorrer entre ellas. Por ejemplo, un macrociclo con alta afinidad por las estaciones tendrá estados iniciales de baja energía. Para acelerar su velocidad de traslación, se pueden desestabilizar estos estados iniciales (reduciendo la afinidad macrociclo/estación) o disminuir la energía del estado de transición (facilitando el trayecto entre estaciones). Por el contrario, si se busca frenar la traslación, se pueden estabilizar los estados iniciales (aumentando la afinidad macrociclo/estación) o aumentar la energía del estado de transición (dificultando el trayecto entre estaciones).

En este contexto, se han propuesto diversas estrategias para controlar la velocidad de traslación del anillo en [2]rotaxanos degenerados de distintos tipos.⁷⁻⁹ No obstante, por su similitud con los sistemas descritos en este capítulo, se destacarán únicamente algunos ejemplos de rotaxanos de amidas bencílicas.

En 1997, el grupo de Leigh reportó los primeros [2]rotaxanos degenerados de amidas bencílicas **52**–**54**.¹⁰ Ya en este trabajo se encontraron dos factores que afectan a la velocidad de traslación del macrociclo entre dos estaciones de glicilglicina (Figura 3.4). Por un lado, la longitud y la naturaleza del fragmento que une las dos estaciones influye ligeramente en la barrera de energía de libre. Así, el rotaxano **54**, el cual incorpora la cadena más larga presenta una mayor barrera de energía y, por tanto, una velocidad de traslación menor. Por otro lado, la polaridad del disolvente afecta drásticamente a la afinidad que muestra el anillo por las estaciones. Los análisis co-conformacionales de este tipo de rotaxanos se suelen llevar a cabo en disolventes halogenados como CHCl₃ o CH₂Cl₂, los cuales no interfieren en los enlaces de hidrógeno entre el macrociclo y las estaciones. Sin embargo, disolventes polares como DMSO, DMF, MeOH o H₂O, solvatan de forma efectiva al macrociclo impidiendo su interacción con las estaciones. En este trabajo se encontró que pequeñas adiciones de MeOH (0.1-5% en volumen) sobre una disolución de los rotaxanos en disolventes halogenados, disminuyen de forma notable la barrera de energía de todas las especies. Además, el estudio de los rotaxanos en DMSO determinó la ruptura completa de las interacciones macrociclo/estación y, el movimiento libre del anillo a lo largo de la cadena que une las estaciones.

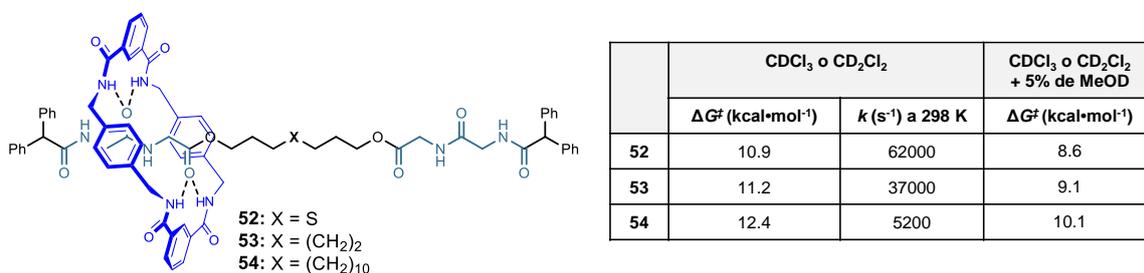


Figura 3.4. [2]Rotaxanos degenerados **52**–**54** reportados por Leigh y sus barreras de energía libre para la traslación del macrociclo en dos condiciones de polaridad distintas.¹⁰

El grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia propuso como estrategia para regular *in situ* la frecuencia de traslación en [2]rotaxanos degenerados, la variación del estado de

oxidación de las estaciones.¹¹ Diseñaron el rotaxano **55**, con dos estaciones de azodicarboxamida, susceptibles de ser reducidas reversiblemente a las correspondientes hidrazodicarboxamidas. El macrociclo de amidas bencílicas de estos rotaxanos presenta mayor afinidad por la estación de azodicarboxamida que por la de su análoga reducida. Aprovechando esta diferencia, se pueden establecer dos estados con distintas velocidades de traslación (**55** y **57**) e incluso un estado intermedio azo/hidrazo (**56**) en el que la traslación del anillo se detiene, ya que éste reside mayoritariamente en la estación de azodicarboxamida (Figura 3.5).

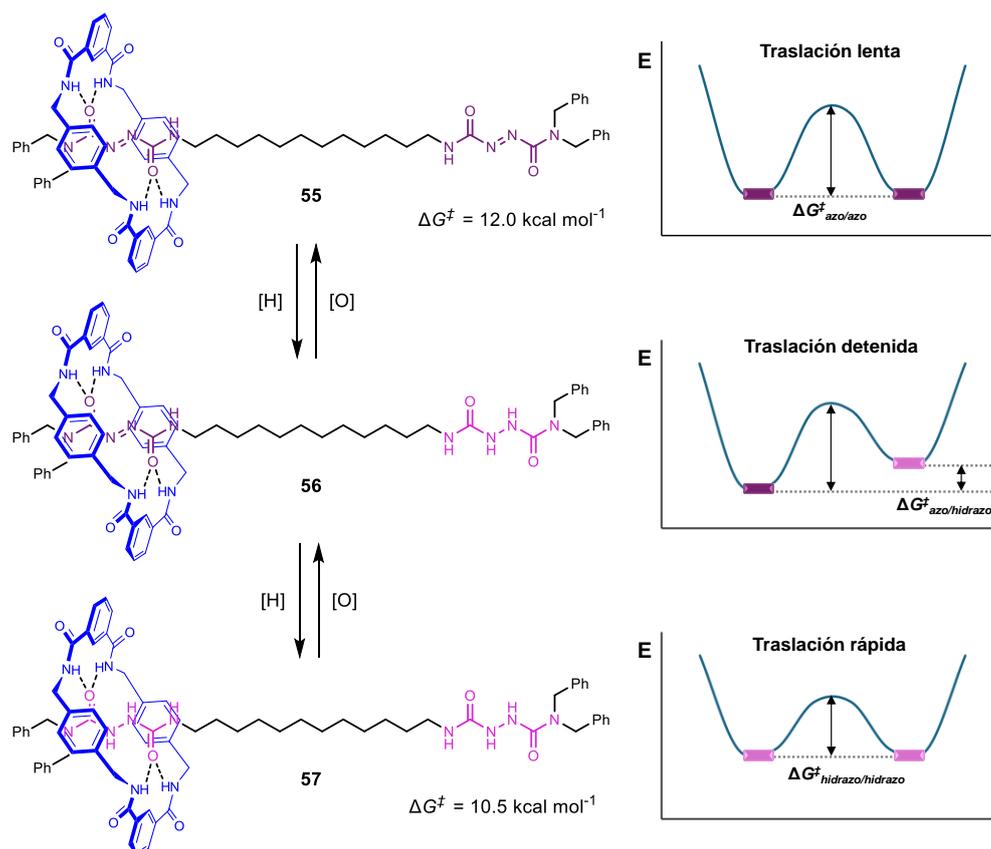


Figura 3.5. Estrategia para regular la velocidad de traslación del anillo variando el estado de oxidación de las estaciones azo/hidrazocarboxamida en los sistemas **55–57**.¹¹

Otra estrategia empleada, en este caso, para ralentizar la traslación del macrociclo, consiste en aumentar la energía del estado de transición obstaculizando el recorrido que tiene que hacer el anillo hasta llegar a la otra estación.¹⁰ Un ejemplo de ello es el estudio estructural comparativo descrito por McClenaghan y colaboradores.¹² Los autores reportaron la síntesis de los rotaxanos degenerados con estaciones de fumaramida **58–60**, intercalando aminoácidos con distinta carga estérica en la cadena que conecta ambas estaciones. De esta forma se obtuvieron frecuencias de traslación más bajas con el sistema que incorpora el residuo de aminoácido más voluminoso, y viceversa. Esta estrategia se mostró efectiva incluso en condiciones de alta polaridad, obteniéndose valores comparables a los dados en disolventes halogenados (Figura 3.6).

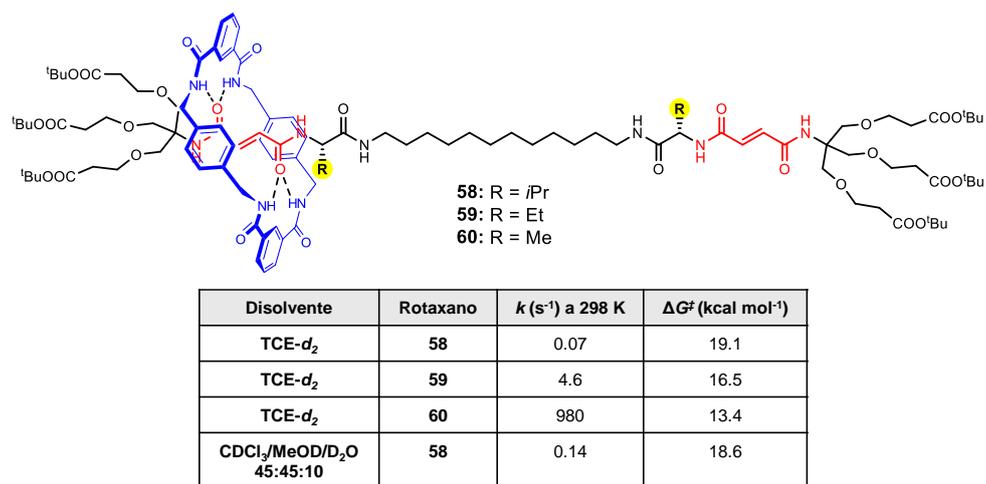


Figura 3.6. [2]Rotaxanos degenerados **58–60** con barreras estéricas para el desplazamiento del macrociclo.¹²

Por último, de nuevo el grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia sintetizó una serie de rotaxanos (**61–66**) con distintos grupos en el anillo, en un trabajo en que se relacionaba la velocidad de traslación con la actividad catalítica de esas especies.¹³ Los sistemas estaban formados por dos estaciones idénticas de succinamida, una amina secundaria en el centro del eje como centro catalítico y macrociclos con fragmentos dadores o retiradores de densidad electrónica, que afectaban a la acidez de sus grupos amida. La presencia de fragmentos electroretiradores, aumenta la acidez de los grupos amida y, en consecuencia, los enlaces de hidrógeno que se establecen con la estación son más fuertes. Esto se traduce en una barrera de energía mayor para la traslación del anillo. Con grupos electrodadores ocurre el fenómeno contrario. De esta manera, se consiguió regular la afinidad del macrociclo por las estaciones, modulando así la velocidad de traslación del anillo, lo que afectaba en gran medida a la actividad catalítica del grupo amina (Figura 3.7).

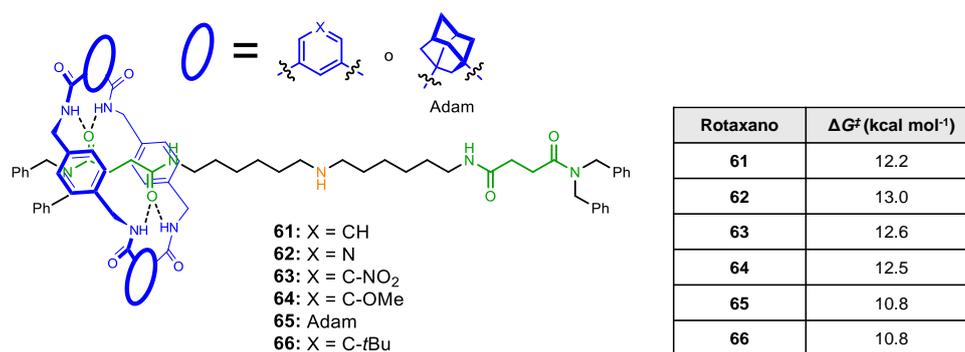


Figura 3.7. [2]Rotaxanos degenerados **61–66** con macrociclos con distinta afinidad por la estación de succinamida.¹³

A continuación, se describe el estudio estructural comparativo realizado en esta Tesis Doctoral para regular la velocidad de traslación de macrociclos de amidas bencílicas en [2]rotaxanos degenerados. Al igual que en el ejemplo mencionado anteriormente, este trabajo se centra en modificar la estructura del

macrociclo para alcanzar dicho objetivo. En este caso, se han funcionalizado las cuatro posiciones bencílicas del anillo con grupos metilo geminales, con la expectativa de disminuir la afinidad del macrociclo por la estación. Para confirmar esta hipótesis, se han diseñado varios sistemas degenerados con plantillas diferentes, y se ha realizado una evaluación comparativa de la dinámica interna de los rotaxanos que incorporan, tanto el nuevo anillo sustituido con los grupos metilo, como el macrociclo sin sustituir.

3.2. Objetivos

Los objetivos planteados en este capítulo son los siguientes:

1. Sintetizar un [2]rotaxano de una estación, que incorpore un macrociclo de amidas bencílicas sustituido con dos grupos metilo geminales en cada una de sus cuatro posiciones bencílicas.
2. Evaluar la afinidad entre el macrociclo metilado y la estación.
3. Sintetizar una serie de [2]rotaxanos degenerados con estaciones de distinta naturaleza que incorporen tanto el macrociclo metilado como el macrociclo sin sustituir.
4. Estudiar la velocidad de traslación del macrociclo en cada uno de los [2]rotaxanos degenerados sintetizados y comparar los resultados entre las especies que incorporan el macrociclo metilado y las que presentan el macrociclo sin sustituir.

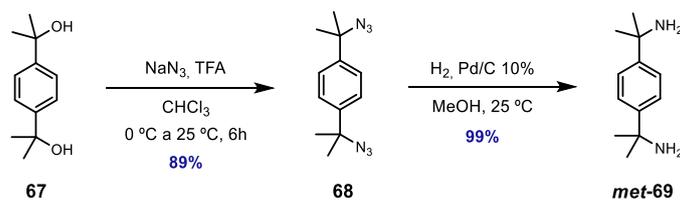
3.3. Resultados y discusión

Antes de llevar a cabo la síntesis de los sistemas degenerados, es fundamental comprender cómo la introducción de grupos metilo geminales en las posiciones bencílicas del anillo de tetralactamas puede afectar al aplantillado y a la afinidad por la estación. Para este propósito, resulta útil analizar los sistemas más simples. Por tanto, en primer lugar, se planteó la síntesis del [2]rotaxano **met-73** con una sola estación de fumaramida y el macrociclo metilado. Para obtener este compuesto, previamente se tuvieron que preparar la $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrametil-*p*-xililendiamina (**met-69**), precursora directa del macrociclo metilado y, el eje *N,N*-bis(2,2-difeniletil)fumaramida (**72**) que incorpora una única plantilla.

3.3.1. Síntesis de la diamina **met-69**

La diamina metilada **met-69** se obtuvo siguiendo una ruta sintética de dos etapas. En primer lugar, el diol **67** se trató con NaN_3 y TFA para dar lugar a la correspondiente diazida **68** con un rendimiento del 89%. El segundo paso consistió en la reducción de la diazida obtenida empleando hidrógeno a una

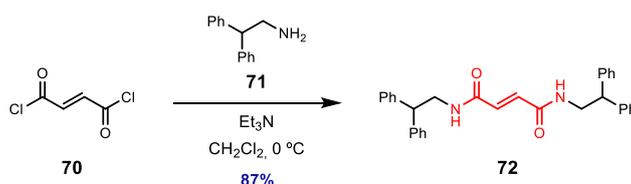
atmósfera de presión y Pd/C al 10% como catalizador, para obtener la diamina **met-69** de forma cuantitativa (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Ruta de dos etapas para obtener la diamina metilada **met-69**.

3.3.2. Síntesis del eje de fumaramida 72

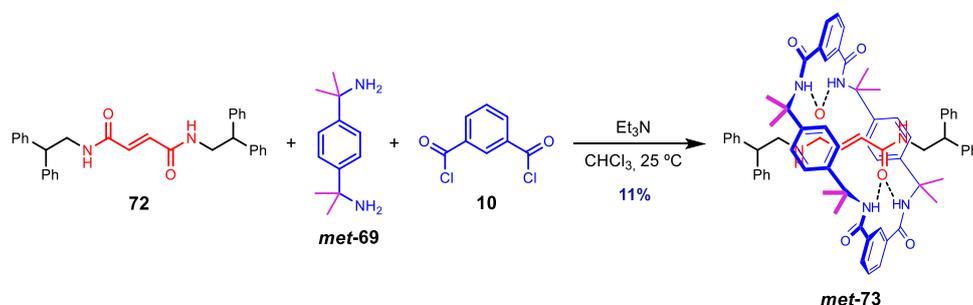
El eje **72**, con una plantilla de fumaramida y dos fragmentos de 2,2-difeniletilo como *stoppers*, se obtuvo siguiendo un procedimiento previamente reportado en la bibliografía.¹⁴ La reacción entre cloruro de fumaroil (70) y 2,2-difeniletilamina (71) en presencia de Et₃N permitió obtener el eje **72** con un rendimiento del 87% (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Síntesis del eje **72** con una sola estación de fumaramida.

3.3.3. Síntesis y análisis comparativo del [2]rotaxano **met-73**

El [2]rotaxano metilado **met-73**, con una estación de fumaramida, se obtuvo siguiendo la metodología *clipping* dirigida por enlaces de hidrógeno para la síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas (ver apartado 1.2.2 de esta memoria). En este caso, la adición controlada y simultánea de cloruro de isoftaloilo (10) y de la diamina metilada **met-69** sobre una disolución diluida del eje **72** y Et₃N en CHCl₃, permitió obtener el [2]rotaxano buscado con un rendimiento del 11% (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Síntesis del [2]rotaxano metilado con una sola estación de fumaramida **met-73**.

Además de un porcentaje de eje **72** sin reaccionar y del producto buscado, de la mezcla de reacción se aisló como subproducto el macrociclo metilado **met-74** (Figura 3.8a). A diferencia de lo que ocurre con macrociclos de amidas bencílicas similares,¹⁵ la presencia de los ocho grupos metilo en la estructura del compuesto **met-74** incrementa notablemente su solubilidad en disolventes halogenados. Esto permitió su análisis y caracterización en este tipo de disolventes.

Se sabe que la disustitución geminal con grupos metilo favorece las reacciones de ciclación [2+2] para la formación de macrociclos¹⁶ por el conocido como efecto Thorpe-Ingold.¹⁷ Sin embargo, el rendimiento obtenido para el [2]rotaxano **met-73** (11%) es notablemente menor que el que se obtuvo para el [2]rotaxano análogo **73** sin sustituyentes en el anillo (97%), el cual fue reportado, siguiendo el mismo protocolo, por el grupo del profesor Leigh en 2001 (Figura 3.8b).¹⁴ Es evidente, por tanto, que la incorporación de los grupos metilo en las posiciones bencílicas del macrociclo tiene una influencia negativa en el ensamblaje de la molécula.

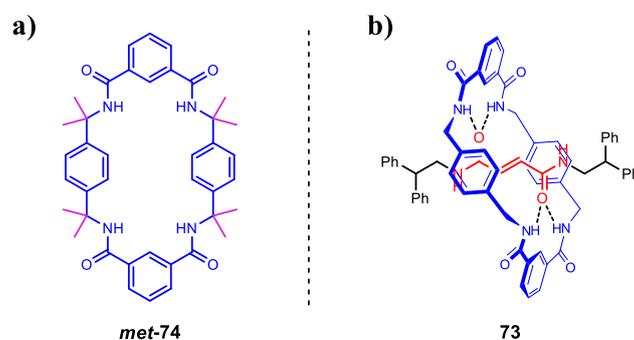


Figura 3.8. a) Macrociclo metilado **met-74** aislado como subproducto en la formación del [2]rotaxano **met-73**; b) [2]rotaxano **73** sin sustitución en el anillo reportado por Leigh.¹⁴

Esta reducción del rendimiento se puede atribuir, en principio, a un factor electrónico. Los grupos metilo presentan un leve carácter dador de densidad electrónica que aumentaría la densidad de carga de los átomos de nitrógeno de las amidas adyacentes a los carbonos metilados. De esta forma, se reduciría la acidez de los hidrógenos de los grupos amida y, por tanto, su carácter dador de enlaces de hidrógeno necesario para formar el intermedio supramolecular precursor del rotaxano (ver figura 1.10). Se llevó a cabo una estimación computacional¹ comparativa del pK_a que muestran las amidas de dos moléculas modelo (**75** y **met-75**) y, se obtuvieron unos valores de pK_a de 15.2 para el modelo dimetilado y de 15.0 para la especie no sustituida (Figura 3.9). Estos valores son coherentes con la reducción de la acidez de las amidas del macrociclo al incorporar los grupos metilo.

¹ Los cálculos se llevaron a cabo con el programa Marvin Suite (versión 5.11.5) y chemicalize.org,²⁸ ambos desarrollados por la compañía ChemAxom.

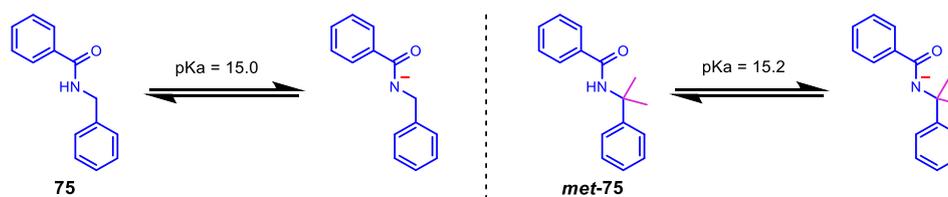


Figura 3.9. Estimación computacional del pK_a de las moléculas modelo **75** y **met-75**.

Que las amidas sean menos ácidas implica que la interacción por enlaces de hidrógeno para formar el complejo supramolecular entre el precursor del macrociclo y el eje sea más débil. Sin embargo, esta variación no parece tan acusada como para atribuir la drástica reducción de rendimiento únicamente a esta causa. Probablemente, la sustitución geminal sobre el carbono adyacente a los grupos amida suponga, además, un problema estérico, especialmente a la hora de adoptar la conformación ideal tipo «silla» que maximiza las interacciones no covalentes entre el precursor del macrociclo y la plantilla del eje, como sí ocurre para el [2]rotaxano **73**. La combinación de ambos factores (electrónico y estérico) explicaría que el complejo supramolecular intermedio no se formase en una concentración apreciable y que el rendimiento global del [2]rotaxano **met-73** sea notablemente más bajo que el de su análogo sin sustituir.

Esta variación estructural también ejerce su influencia una vez que el rotaxano se ha formado. La distorsión de la conformación óptima del macrociclo que maximiza la interacción con la estación, junto con la reducción de la acidez de sus grupos amida, provoca una disminución de la afinidad del macrociclo por la estación de fumaramida. Analizando los espectros de RMN de ^1H del eje **72**, del [2]rotaxano **met-73** y del macrociclo **met-74** en CDCl_3 , además de confirmar la estructura entrelazada de **met-73**, se observan indicios de una interacción macrociclo-estación más débil, si se compara con lo observado para el [2]rotaxano **73** (Figura 3.10).

La señal correspondiente a los protones del doble enlace de la fumaramida (H_a) sufre un importante apantallamiento ($\Delta\delta = -0.8$ ppm) comparando el espectro del eje **72** y del [2]rotaxano **met-73**. Por su parte, la señal de los NHs de la fumaramida (H_b) también experimenta un desplazamiento muy significativo hacia campo más bajo ($\Delta\delta = +1.2$ ppm). Estas variaciones son características de los [2]rotaxanos con estaciones de fumaramida y son consecuencia directa de la presencia del macrociclo alrededor de la estación y su interacción por enlaces de hidrógeno con ella. Sin embargo, la magnitud de estas variaciones es considerablemente menor que la que se observa para el [2]rotaxano no metilado **73** ($\Delta\delta = -1.2$ ppm para H_a y $\Delta\delta = +2.5$ ppm para H_b).¹⁴ En esta misma línea, aunque no es posible realizar un análisis comparativo similar para la señal de los NHs del macrociclo (H_D) debido a la insolubilidad del macrociclo no sustituido en CDCl_3 , de forma cualitativa también se observan claras diferencias. Para el [2]rotaxano sin sustituir **73** esta señal aparece muy desapantallada (7.83 ppm) debido al fuerte establecimiento de enlaces de hidrógeno entre estos protones y la plantilla. En el caso de su análogo sustituido **met-73** la señal de los NHs del anillo aparece a un desplazamiento menor (7.10-7.40

ppm), más cercano al de la señal que muestra el macrociclo libre *met-74* (6.59 ppm), en el cual no se establecen enlaces de hidrógeno. Estas observaciones apuntan claramente a que la fuerza de la interacción por enlaces de hidrógeno entre el macrociclo y la fumaramida es considerablemente menor en el caso del [2]rotaxano metilado *met-73*.

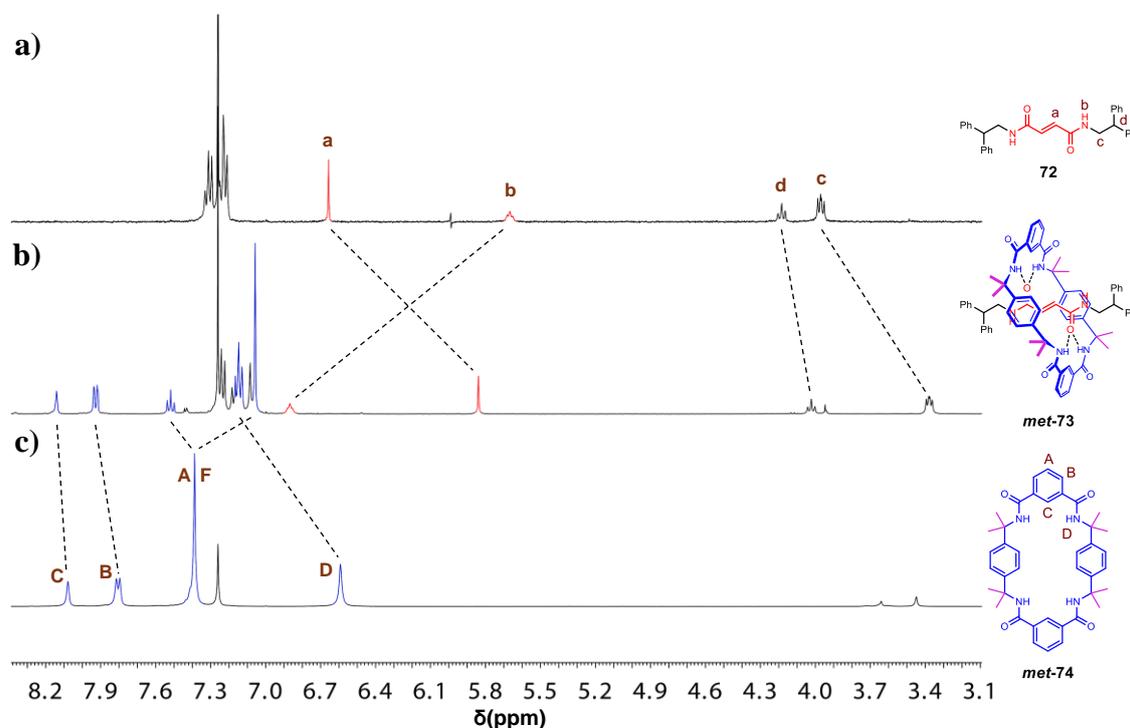


Figura 3.10. Espectros parciales de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 2 mM, 298 K) de: a) eje **72**, b) [2]rotaxano **met-73** y c) macrociclo **met-74**.

3.3.3.1. Experimento de RMN de ^1H a temperatura variable del [2]rotaxano *met-73*

El movimiento de rotación del macrociclo alrededor del eje se describe también como un intercambio co-conformacional y, por tanto, lleva asociado una barrera de energía libre. De forma similar a lo que ocurre para la traslación en [2]rotaxanos degenerados, la afinidad entre los componentes de [2]rotaxanos con una sola estación está directamente relacionada con la barrera de energía libre para la rotación. A mayor interacción entre el macrociclo y la plantilla, mayor será la barrera de energía. Por tanto, un método muy extendido para estimar la fuerza de la interacción entre el anillo y la estación consiste en calcular dicha barrera de energía.^{14,18,19} La forma más habitual de calcular este parámetro termodinámico consiste en registrar el espectro de RMN del compuesto a distintas temperaturas y, aplicar el método de coalescencia² y la ecuación de Eyring (Ecuación 3.1). Desafortunadamente, no se pudieron extraer datos concluyentes para aplicar esta metodología debido a la complejidad que muestra el espectro de RMN de ^1H del [2]rotaxano *met-73* a bajas temperaturas (Figura 3.11). Probablemente, esta complejidad deriva

² Las razones por las que se llevan a cabo mediciones de RMN a distintas temperaturas y el fundamento del método de coalescencia se explican con detalles en el apartado 3.3.6 de este capítulo.

de otros intercambios conformacionales relacionados con los grupos amida presentes en la molécula, como el equilibrio entre las formas *transoide* y *cisoide* en el eje o el intercambio *in/out* de los grupos del macrociclo.

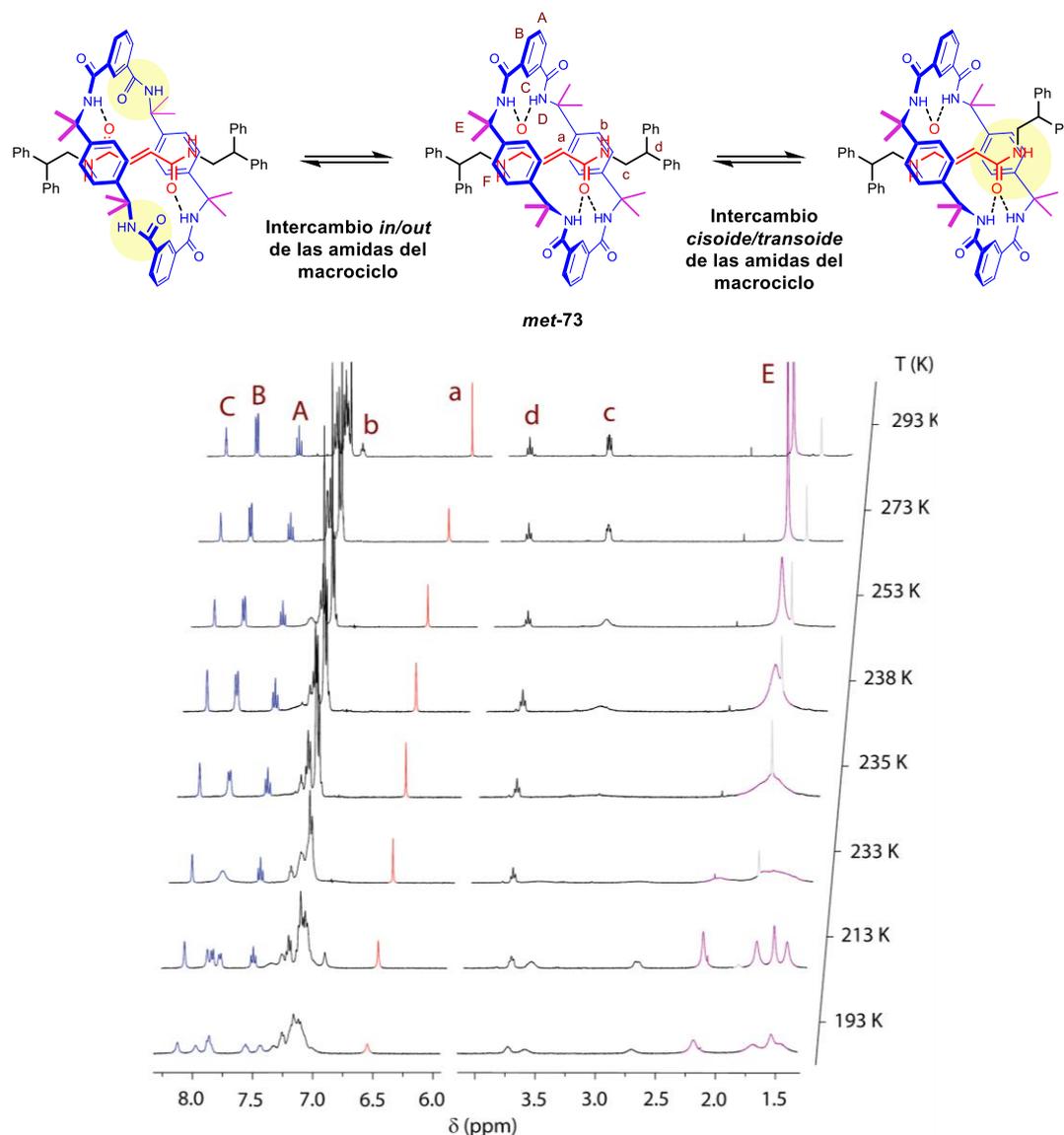


Figura 3.11. Apilamiento de los espectros parciales de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del [2]rotaxano **met-73** a distintas temperaturas (193 – 293 K).

No obstante, comparando los espectros de RMN de ^1H a temperatura ambiente de los [2]rotaxanos **73** y **met-73** se observa una evidencia clara de que el macrociclo metilado gira a mayor velocidad alrededor del eje que el macrociclo sin sustituir. En el [2]rotaxano no metilado **73**, el macrociclo adopta preferentemente una conformación de tipo «silla» en la que los hidrógenos de las posiciones bencílicas del anillo adoptan una disposición pseudoaxial y pseudoecuatorial (Figura 3.12a). De forma consistente, el espectro de RMN de ^1H de **73** a temperatura ambiente muestra dos señales para dichos hidrógenos bencílicos magnéticamente no equivalentes (~ 4.0 ppm y ~ 3.4 ppm).¹⁴ Estos dos tipos de hidrógenos se intercambian en cada giro que realiza el macrociclo alrededor del eje, por tanto, la aparición de dos

señales distintas indica que el macrociclo se encuentra girando a una velocidad menor que la escala de tiempo del aparato de RMN. Este mismo razonamiento se puede aplicar a los metilos bencílicos del [2]rotaxano **met-73** (Figura 3.12b). Sin embargo, en este caso aparece una única señal tanto para los metilos pseudoaxiales como pseudoecuatoriales (1.78 ppm). Esto indica que en el [2]rotaxano **met-73** el macrociclo gira a una velocidad mayor que la escala de tiempo del aparato de RMN a temperatura ambiente y, por tanto, mayor también que en el [2]rotaxano **73**. Esto solo puede ser causado por una interacción más débil entre el macrociclo y la estación en el [2]rotaxano metilado **met-73**.

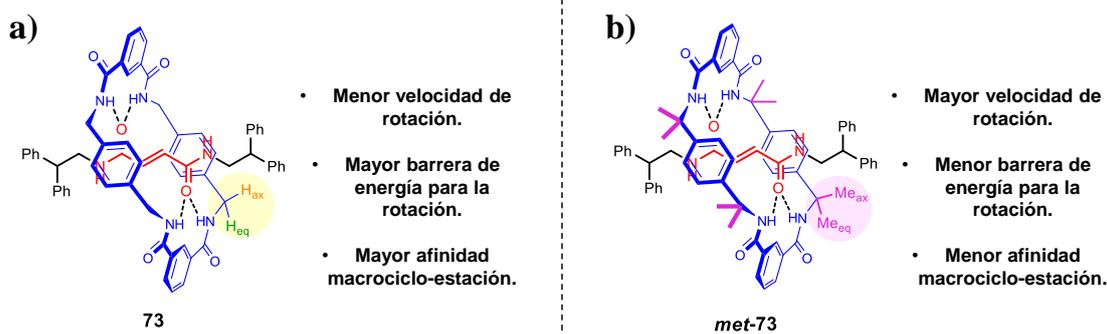


Figura 3.12. Comparativa entre el [2]rotaxano sin sustituir **73** y el [2]rotaxano metilado **met-73**.

3.3.3.2. Difracción de rayos X del [2]rotaxano **met-73**

La estructura en estado sólido del [2]rotaxano **met-73** se determinó mediante difracción de rayos X de monocristal (ver apartado A.1.1. de los anexos de esta memoria). Este análisis confirmó su estructura entrelazada y aportó información relevante sobre la conformación de sus componentes y las interacciones entre ellos. Entre los aspectos más llamativos, se observó que los grupos carbonilo de las amidas del anillo adoptan una disposición alternada *in, out, in, out*, en la que el carbonilo se orienta hacia el exterior (*out*) o hacia el interior (*in*) de la cavidad, dando como resultado una distorsión significativa del macrociclo (Figura 3.13). De esta forma, los grupos NH de las amidas con el carbonilo orientado hacia fuera establecen enlaces de hidrógeno con los átomos de oxígeno de los carbonilos de la fumaramida ($N3H3 \cdots O1$, 2.12 Å). Por su parte, los grupos carbonilo con orientación *in* forman enlaces de hidrógeno con los NH de la fumaramida ($N1H1 \cdots O2$, 2.02 Å). Además, esta disposición *in/out* también favorece el establecimiento de interacciones de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre rotaxanos vecinos, aumentando la estabilidad de la red cristalina. Esta disposición alternada en estado sólido ha sido observada también en sistemas que incorporan un solo metilo en cada posición bencílica del anillo.²⁰ Sin embargo, difiere mucho de la reportada para el [2]rotaxano **73** y otros sistemas de este tipo.^{14,21} En ellos, el anillo adopta la conformación de tipo «silla», en la que todos sus grupos carbonilo están orientados hacia fuera de la cavidad. Esto permite que los grupos NH de las amidas establezcan cuatro enlaces de hidrógeno bifurcados con los dos oxígenos de la estación de fumaramida.

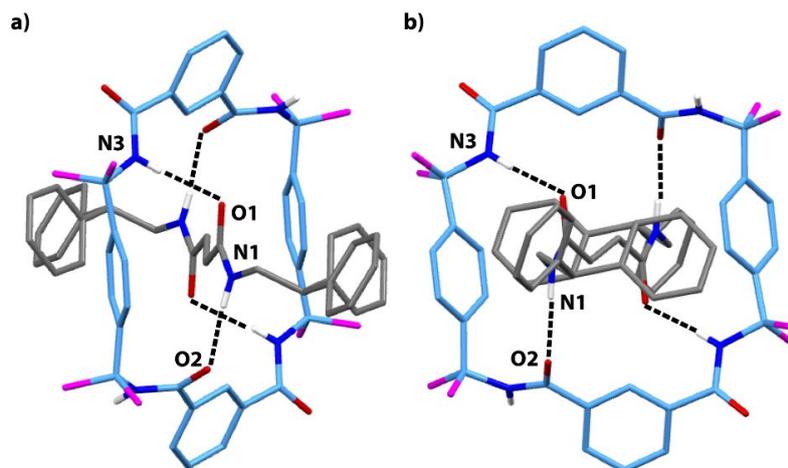


Figura 3.13. Estructura de rayos X del [2]rotaxano *met-73* desde: a) una vista inclinada; b) una vista frontal. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en enlaces de hidrógeno y las moléculas de disolvente se han omitido para mayor claridad. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno. Longitudes (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares: N3-H3...O1, 2.12 (172); N1-H1...O2 2.02 (178).

Una vez comprobada la reducción de la afinidad del macrociclo por la estación debido a la incorporación de los dos grupos metilo geminales en cada una de sus posiciones bencílicas, se procedió a la síntesis de los sistemas degenerados. Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de los ejes de dos estaciones.

3.3.4. Síntesis de los ejes de dos estaciones 75–77

Para aplanillar la formación de los [2]rotaxanos degenerados, se diseñaron tres ejes **75**, **76** y **77** con dos estaciones de fumaramida, succinamida y glicilglicina, respectivamente. Dichas estaciones están separadas por una cadena flexible de doce carbonos y como *stoppers* se han incorporado grupos dibencilamida en los extremos (Figura 3.14).

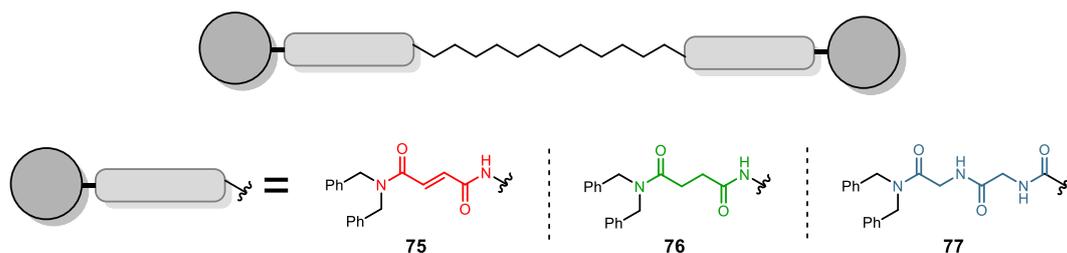
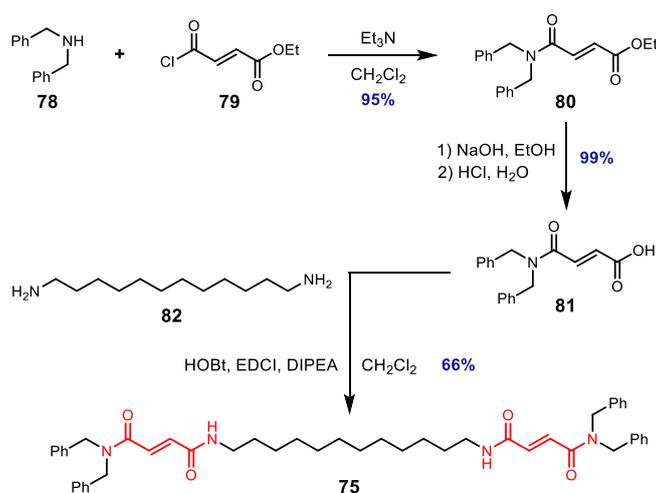


Figura 3.14. Estructura de los ejes de dos estaciones **75**, **76** y **77**.

3.3.4.1. Síntesis del eje de fumaramida 75

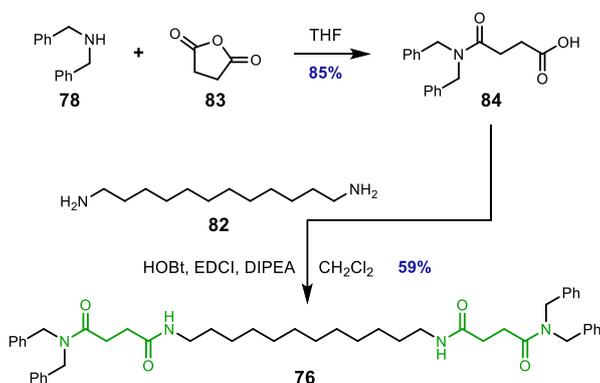
El eje **75** con dos estaciones de fumaramida se obtuvo mediante una ruta sintética de tres etapas de reacción (Esquema 3.4). En primer lugar, siguiendo un protocolo descrito en bibliografía,²² se hizo reaccionar el cloruro de ácido **79** con dibencilamina (**78**), para dar lugar al amidoéster **80** en un 95% de rendimiento. Seguidamente se llevó a cabo la saponificación de este compuesto para obtener el ácido carboxílico **81** de forma cuantitativa. Finalmente, el eje **75** se obtuvo en un 66% de rendimiento por la reacción de acoplamiento entre la 1,12-dodecanodiamina (**82**) y el ácido **81**, empleando HOBt y EDCI en medio básico, como agentes acoplantes.



Esquema 3.4. Ruta sintética seguida para la obtención del eje 75 con dos estaciones de fumaramida.

3.3.4.2. Síntesis del eje de succinamida 76

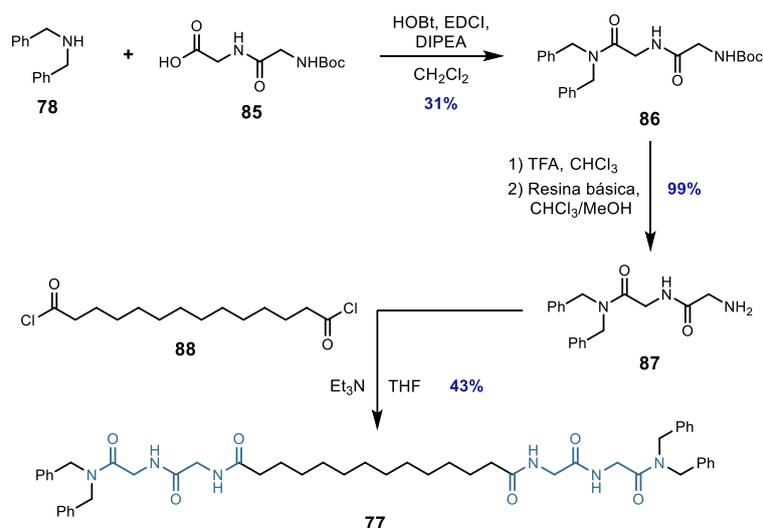
El eje **76** con dos estaciones de succinamida se obtuvo tras dos pasos de reacción (Esquema 3.5). Primeramente, se llevó a cabo la apertura de anhídrido succínico (**83**) con dibencilamina (**78**) para obtener el ácido carboxílico **84** en un 85% de rendimiento. La síntesis concluyó con el acoplamiento entre la 1,12-dodecanodiamina (**82**) y el ácido **84**, empleando HOBt y EDCI como agentes acoplantes, para obtener el eje **76** en un 59% de rendimiento.



Esquema 3.5. Ruta sintética seguida para la obtención del eje 76 con dos estaciones de succinamida.

3.3.4.3. Síntesis del eje de glicilglicina 77

El eje **77** con dos estaciones de glicilglicina se obtuvo siguiendo una ruta sintética de tres etapas (Esquema 3.6). El primer paso de reacción fue la formación del enlace amida entre dibencilamina (**78**) y el grupo carboxílico de (*tert*-butoxicarbonil)glicilglicina (**85**), empleando EDCI y HOBT. De esta reacción, se obtuvo el producto de acoplamiento **86** en un 31% de rendimiento. Seguidamente, se llevó a cabo la desprotección del compuesto **86** con TFA, para obtener cuantitativamente la amina **87**. Por último, dicha amina se hizo reaccionar con dicloruro de tetradecanodioilo (**88**) para obtener el eje **77** en un 43% de rendimiento.

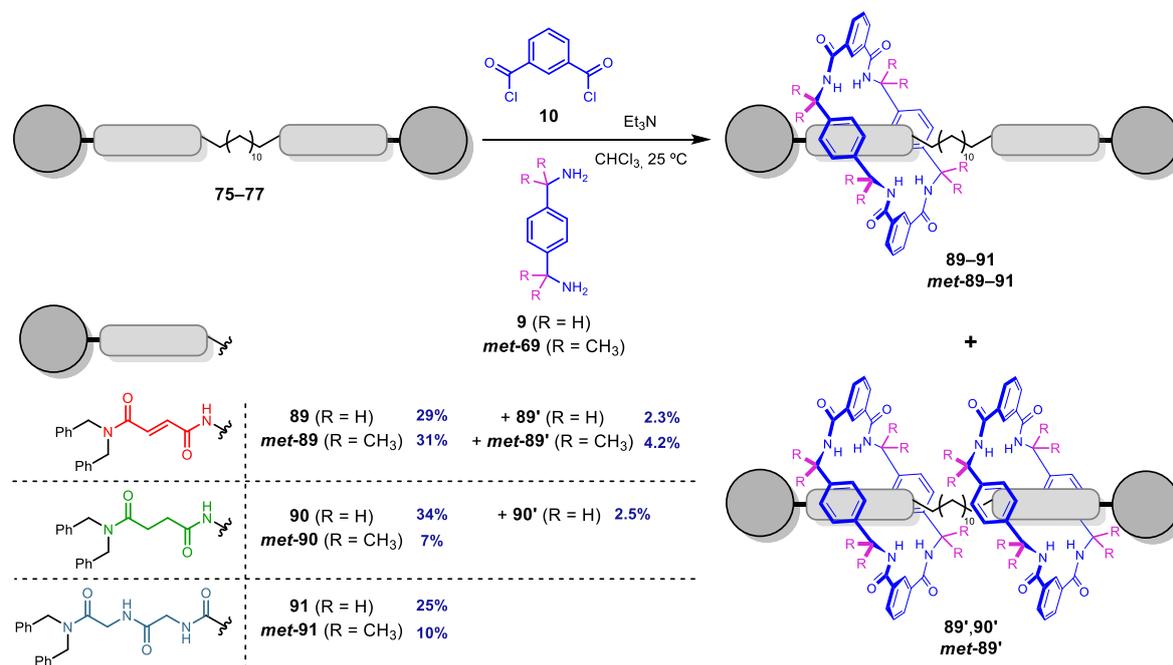


Esquema 3.6. Ruta sintética seguida para la obtención del eje **77** con dos estaciones de glicilglicina.

3.3.5. Síntesis de los [2]rotaxanos degenerados **89–91** y *met*-**89–91**

Una vez sintetizados los ejes de dos estaciones, se procedió al ensamblado de los sistemas degenerados. Para ello se planteó la síntesis de seis [2]rotaxanos degenerados **89–91** y *met*-**89–91**, combinando los dos tipos de macrociclos (metilado y no metilado) con los tres ejes **75–77**. Para obtenerlos se siguió el protocolo habitual de síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas mediante la metodología de *clipping* (Esquema 3.7). Las reacciones de acoplamiento de cinco componentes entre el correspondiente eje **75–77**, cloruro de isoftaloilo (**10**) y *p*-xililendiamina (**9**) o diamina *met*-**69**, dieron lugar a la formación de los respectivos rotaxanos **89–91** y *met*-**89–91** en unos rendimientos moderados (7–34%). Teniendo en cuenta el bajo rendimiento obtenido para el [2]rotaxano *met*-**73** de una estación, para los [2]rotaxanos metilados *met*-**89–91** se empleó un exceso (ocho equivalentes) de cada uno de los precursores del macrociclo. Sabiendo que el aplantillado del macrociclo sin sustituyentes es más eficiente, para los [2]rotaxanos **89–91** solo se emplearon cuatro equivalentes. De esta manera, se intentó minimizar la formación de los correspondientes [3]rotaxanos como subproductos, los cuales contienen un eje y dos macrociclos entrelazados, y se forman a expensas de los [2]rotaxanos deseados. Aun así, las dos especies

de fumaramida **89'** y *met-89'* y, la de succinamida no metilada **90'**, se formaron en una cantidad apreciable (2–4%), por lo que fueron aisladas y caracterizadas mediante las técnicas habituales.



Esquema 3.7. Síntesis de los [2]rotaxanos degenerados **89–91** y *met-89–91* y obtención como subproductos de los [3]rotaxanos **89'**, *met-89'* y **90'**.

3.3.6. Estudio comparativo de la dinámica de traslación de los [2]rotaxanos degenerados **89–91** y *met-89–91*

Los dos parámetros que describen el movimiento de traslación del macrociclo en [2]rotaxanos degenerados son la barrera de energía libre del intercambio co-conformacional (ΔG^\ddagger) y la constante cinética de dicho intercambio (k). Por tanto, para llevar a cabo un análisis comparativo de la dinámica de traslación entre los distintos sistemas sintetizados es necesario conocer ambos parámetros. Con este propósito se realizaron experimentos de RMN de ¹H a temperatura variable de cada uno de los [2]rotaxanos degenerados y, se aplicó el método de coalescencia y la ecuación de Eyring.

La velocidad de traslación del macrociclo depende en gran medida de la temperatura. Esta dependencia se puede observar registrando el espectro de RMN de ¹H en un rango de temperaturas determinado. A temperaturas más altas el macrociclo se traslada entre las estaciones a una velocidad mayor que la escala de tiempo del RMN y, en el espectro aparece una única señal para los núcleos que se encuentran en posiciones equivalentes de la molécula. Por el contrario, a temperaturas más bajas el movimiento de traslación se ralentiza hasta quedar por debajo de la escala de tiempo del RMN. En ese caso, la señal de cada núcleo se desdobra en dos señales correspondientes a dos entornos magnéticamente diferentes

(Figura 3.15). La temperatura a la que las dos señales coalescen en una sola se denomina temperatura de coalescencia (T_c).

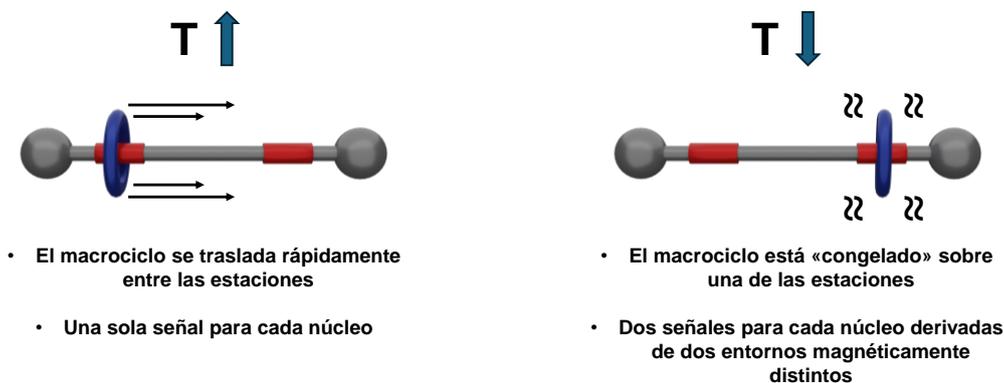


Figura 3.15. Dinámica del macrociclo de un [2]rotaxano degenerado a altas y bajas temperaturas.

El método de coalescencia se aplica de manera efectiva para sistemas con dos conformaciones (o conformaciones) igualmente pobladas, formados por núcleos no acoplados entre sí, que presentan una diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\nu$) mucho mayor que el ancho de la señal en ausencia de intercambio, y que experimenta un intercambio con una constante de velocidad ($k_I = k_{-I}$) mayor que el tiempo de relajación transversal intrínseco. Para los sistemas que cumplen estas condiciones, como son los [2]rotaxanos degenerados **89–91** y *met-89–91*, la constante de velocidad se define con la siguiente ecuación para el rango de temperaturas inferior a la temperatura de coalescencia:

$$k = \frac{\pi}{\sqrt{2}} (\Delta\nu^2 - \Delta\nu_e^2)^{1/2} \quad (\text{Ecuación 3.2})$$

donde $\Delta\nu$ es la separación máxima de las dos señales cuando no se produce el intercambio (a la temperatura más baja) y $\Delta\nu_e$ es la separación de las dos señales a cada temperatura por debajo de la T_c .²³

Con la ecuación 3.2 se podría calcular fácilmente la constante de velocidad a distintas temperaturas inferiores a la de coalescencia. Sin embargo, los resultados que se obtienen no son nada precisos debido a que la $\Delta\nu_e$ experimental es poco sensible a los cambios en la constante cinética. No obstante, a la temperatura de coalescencia se cumple que $\Delta\nu_e = 0$, así, la ecuación 3.2 queda simplificada como:

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \Delta\nu \quad (\text{Ecuación 3.3})$$

Por tanto, la constante cinética a la temperatura de coalescencia se puede calcular fácilmente a partir del valor de $\Delta\nu$ extraído experimentalmente de los espectros de RMN de ^1H a baja temperatura.

Por otro lado, la ecuación de Eyring relaciona la constante de velocidad con la barrera de energía de libre para el intercambio y con la temperatura:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)} \quad (\text{Ecuación 3.1})$$

Reordenando esta ecuación, la barrera de energía libre en la coalescencia se expresa como:

$$\Delta G_c^\ddagger = -R T_c \ln \left(\frac{k_c h}{k_B T_c} \right) \quad (\text{Ecuación 3.4})$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, h es la constante de Planck y R es la constante de los gases ideales. De esta forma, se puede calcular la barrera de energía libre a partir de los parámetros extraídos de los experimentos de RMN de ^1H a temperatura variable.

El estudio de la traslación a temperatura variable de los sistemas degenerados **89–91** y *met-89–91* se llevó a cabo en un rango de temperatura entre 318 y 218 K, empleando CDCl_3 como disolvente. Para los [2]rotaxanos de fumaramida **89** y *met-89* se siguió el desdoblamiento de la señal conjunta de los hidrógenos del doble enlace de la fumaramida ($H_b + H_c$) y se determinó una temperatura de coalescencia de 288K para el [2]rotaxano **89** y de 253K para el [2]rotaxano *met-89* (Figura 3.16).

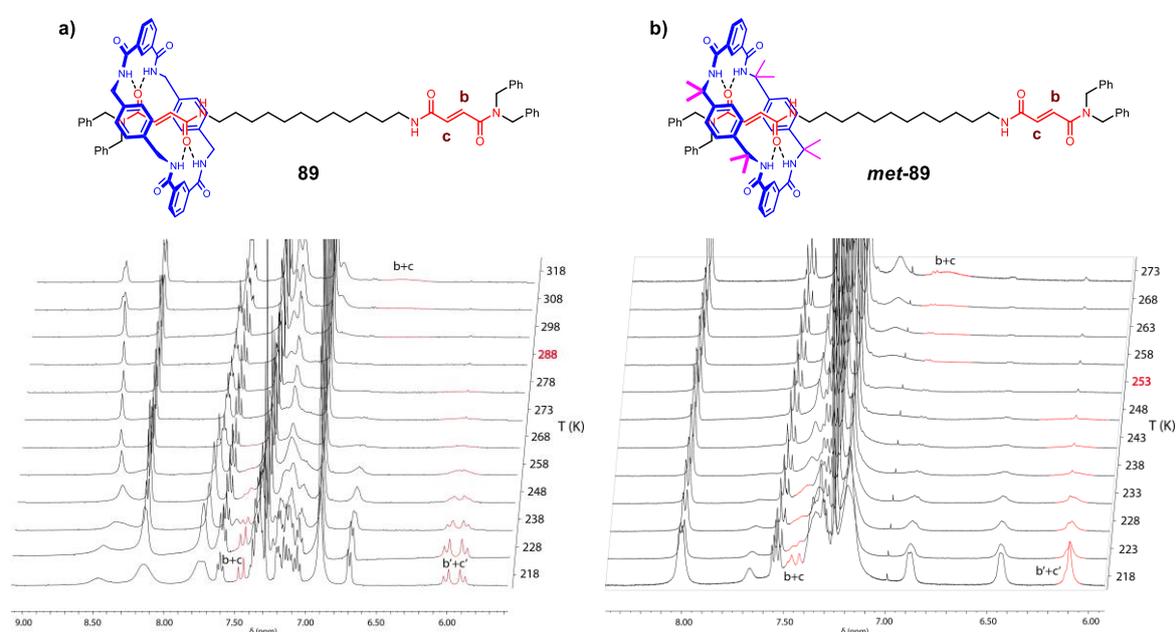


Figura 3.16. Experimentos de RMN de ^1H a distintas temperaturas de: a) el [2]rotaxano **89** y b) el [2]rotaxano *met-89*.

En el caso de los [2]rotaxanos de succinamida **90** y *met-90* se estudió el desdoblamiento de la señal de los hidrógenos del primer metileno de la cadena alquímica que une las estaciones (H_c). Y se observó una temperatura de coalescencia de 253K para el [2]rotaxano **90** y de 233K para el [2]rotaxano *met-90* (Figura 3.17).

3. Sustitución geminal de las posiciones bencílicas del macrociclo y su efecto en el movimiento de traslación de [2]rotaxanos

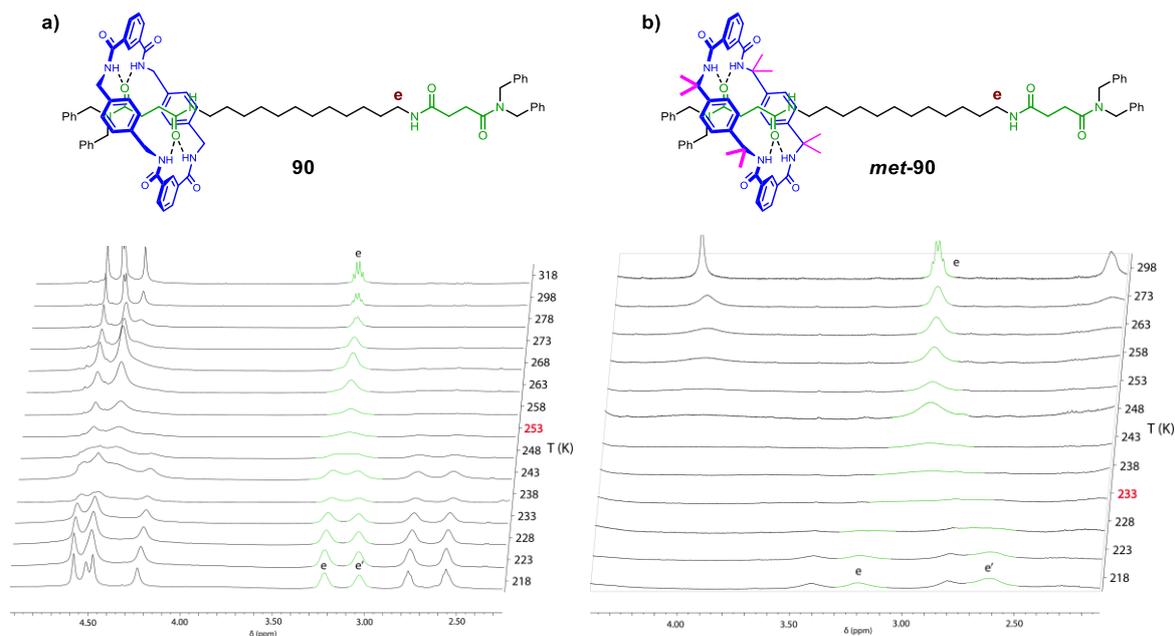


Figura 3.17. Experimentos de RMN de ^1H a distintas temperaturas de: a) el [2]rotaxano **90** y b) el [2]rotaxano **met-90**.

Para los [2]rotaxanos de glicilglicina **91** y **met-91** se siguió también el desdoblamiento de la señal de los hidrógenos del primer metileno de la cadena alquílica (H_f) y se determinó una temperatura de coalescencia de 243K para el [2]rotaxano **91** y de 228K para el [2]rotaxano **met-91** (Figura 3.18).

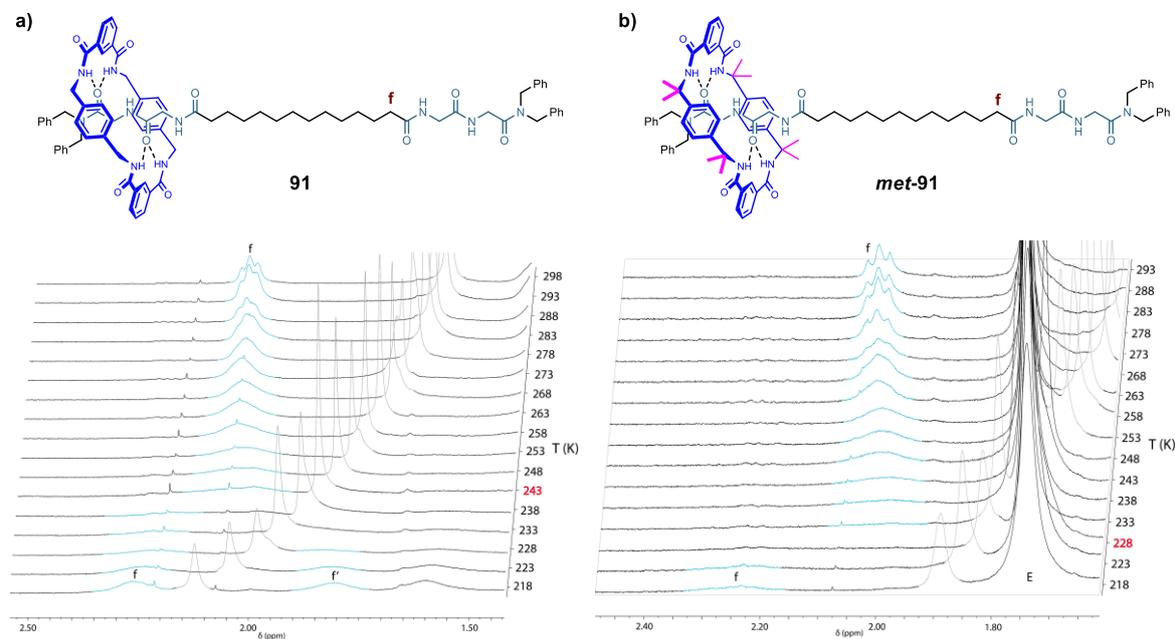


Figura 3.18. Experimentos de RMN de ^1H a distintas temperaturas de: a) el [2]rotaxano **91** y b) el [2]rotaxano **met-91**.

Los valores calculados para las barreras de energía y constantes de velocidad en la coalescencia de cada uno de los sistemas se resumen en la tabla 3.1. En todos los casos se obtiene un valor de ΔG_c^\ddagger dentro del

rango habitual para [2]rotaxanos degenerados con macrociclos de amidas bencílicas. No obstante, se observa que para las tres estaciones, las especies con el anillo sustituido con ocho metilos muestran una menor barrera de energía para la traslación del macrociclo que sus análogos con el anillo sin sustituir. En el caso de los [2]rotaxanos de fumaramida **89** y *met-89* y succinamida **90** y *met-90*, esta diferencia es de 1.5 kcal·mol⁻¹, mientras que para los sistemas de glicilglicina **91** y *met-91* es de 0.6 kcal·mol⁻¹. Esta reducción en las barreras de energía indica que, debido a la pérdida de afinidad del macrociclo por la estación al incorporar los grupos metilo, dicho macrociclo requiere de menos energía para trasladarse entre una estación y otra. Por tanto, la velocidad a la que se produce el movimiento de traslación debe ser mayor en los [2]rotaxanos metilados. Sin embargo, para confirmar la hipótesis planteada en este proyecto de forma inequívoca es necesario comparar las constantes cinéticas de cada especie a una misma temperatura.

Tabla 3.1. Parámetros termodinámicos y cinéticos del movimiento de traslación del macrociclo de los [2]rotaxanos **89–91** y *met-89–91*.

Entrada	[2]rotaxano	T_c (K) ^a	$\Delta\nu$ (Hz)	k_c (s ⁻¹)	ΔG_c^\ddagger (kcal·mol ⁻¹) ^b
1	89	288	580	1288	12.7
2	<i>met-89</i>	253	535	1189	11.2
3	90	253	76	169	12.1
4	<i>met-90</i>	233	230	511	10.6
5	91	243	180	400	11.2
6	<i>met-91</i>	228	160	355	10.6

^aTemperatura del RMN calibrada con metanol puro. ^bValor calculado \pm 0.2

Con el fin de asegurar una correcta comparación de las velocidades de traslación entre los [2]rotaxanos metilados y los no metilados, se calcularon las constantes cinéticas de todos los sistemas a 298K. Para ello se llevó a cabo un análisis de la forma de las señales de los espectros de RMN de ¹H a distintas temperaturas. Los procesos de intercambio dinámico influyen en el aspecto que presentan las señales en RMN de los núcleos que intervienen en dicho intercambio. Ajustando datos experimentales relacionados con la forma de las señales a modelos teóricos se pueden calcular parámetros como la constante cinética del intercambio.

Si se considera que en los [2]rotaxanos degenerados descritos en este capítulo existe un intercambio simple (desacoplado) entre dos co-conformaciones igualmente pobladas, se observa una tendencia lorentziana en temperaturas superiores a la temperatura de coalescencia. En este modelo, la anchura de las señales se describe con la siguiente ecuación:

$$\Delta\nu_{1/2} = \frac{1}{2}\pi \Delta\nu^2 k^{-1} \quad (\text{Ecuación 3.5})$$

donde $\Delta\nu_{1/2}$ es la anchura de la señal a la mitad de su altura, $\Delta\nu$ es la máxima separación de las dos señales cuando no se produce el intercambio (a la temperatura más baja) y, k es la constante de velocidad

del intercambio.²⁴ Con la ecuación 3.5 se puede calcular la constante de velocidad a cada temperatura superior a la coalescencia a partir del valor de $\Delta\nu_{1/2}$ obtenido experimentalmente (Figura 3.19).³

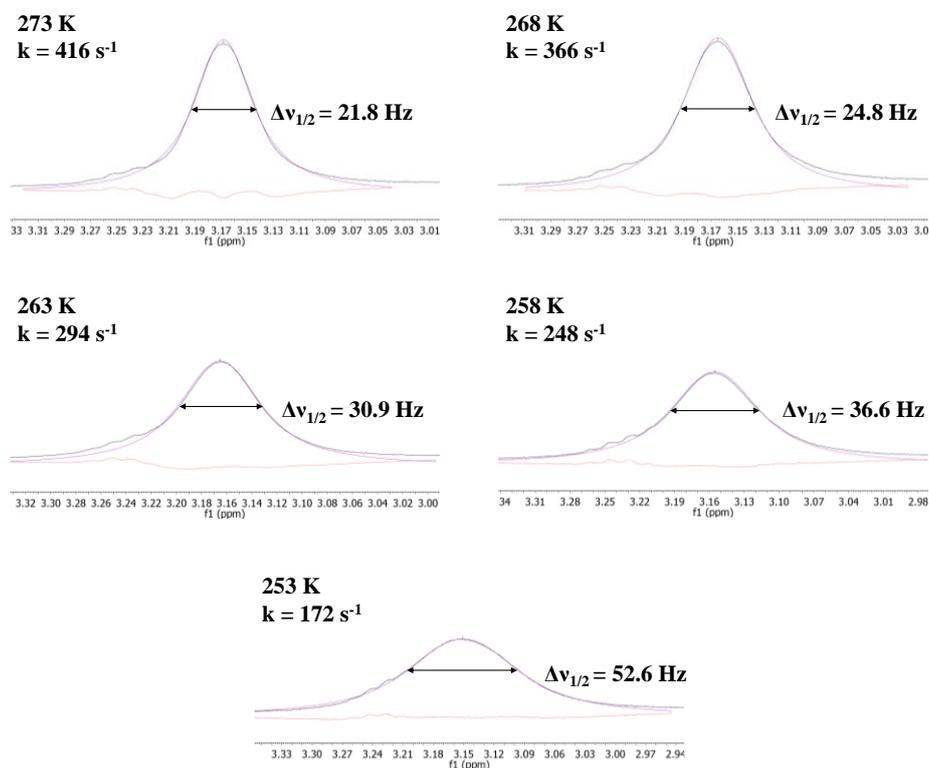


Figura 3.19. Ejemplo del ajuste al modelo lorentziano de las señales de los hidrógenos del primer metileno de la cadena alquílica (H_e) en el [2]rotaxano **90**.

Tomando logaritmos y reordenando la ecuación de Eyring (ecuación 3.1) se obtiene la ecuación de una recta:

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) - \frac{\Delta G^\ddagger}{R} \frac{1}{T} \quad (\text{Ecuación 3.6})$$

Así, representando gráficamente el $\ln(k/T)$ frente a $1/T$ se obtuvieron las correspondientes rectas y sus ecuaciones para cada sistema (Figura 3.20).

³ Los valores de anchura de la señal a mitad de altura se determinaron fácilmente utilizando la herramienta de ajuste “Line Fitting” incorporada en el programa de procesamiento de espectros *MestReNova v12.0.0-20080* desarrollado por Mestrelab Research S.L.

3. Sustitución geminal de las posiciones bencílicas del macrociclo y su efecto en el movimiento de traslación de [2]rotaxanos

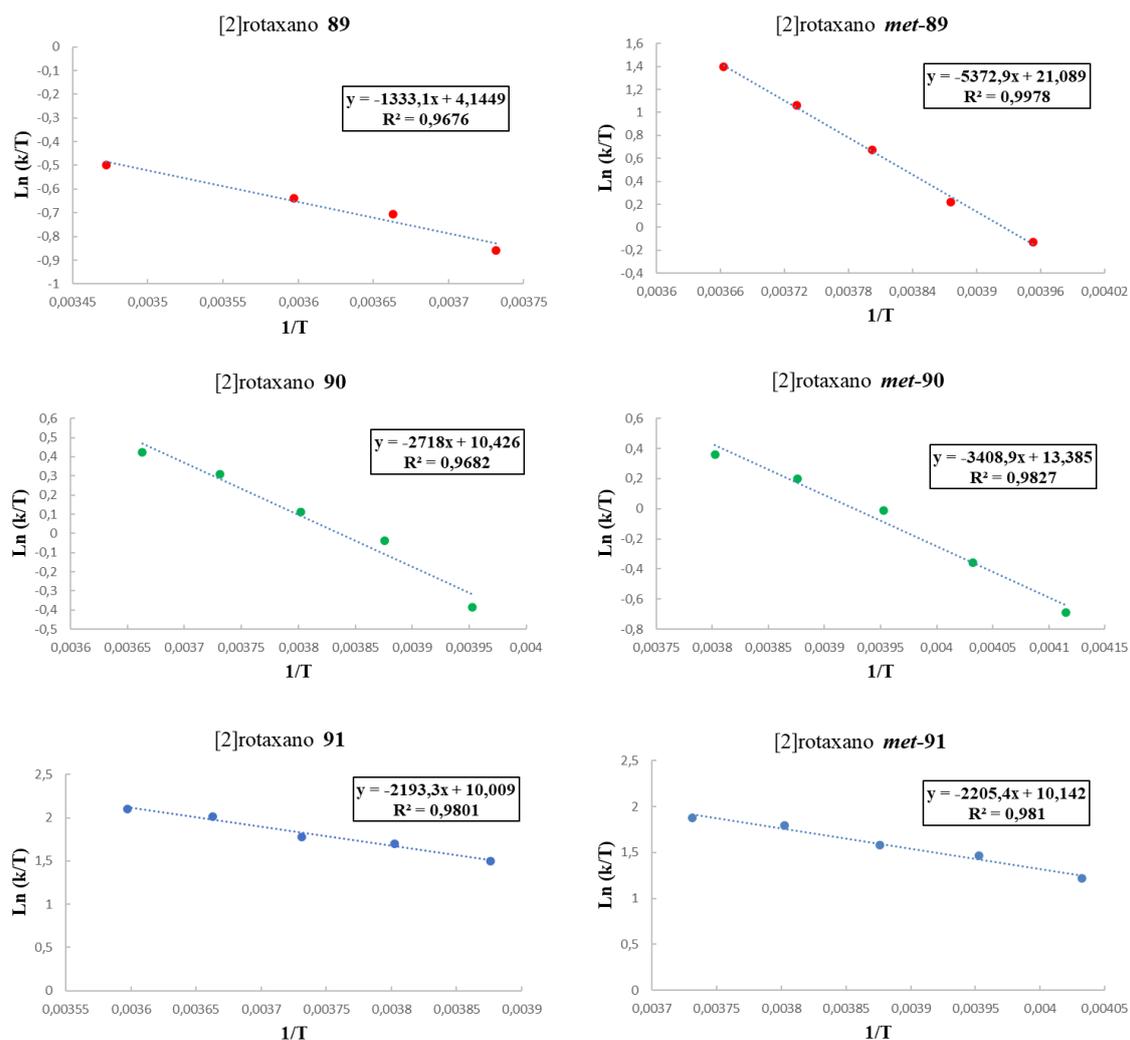


Figura 3.20. Gráficas de Eyring lineales y sus ecuaciones para los [2]rotaxanos 89–91 y met-89–91.

Finalmente, las constantes de velocidad para la traslación a 298K de los [2]rotaxanos 89–91 y met-89–91 se obtuvieron introduciendo dicha temperatura en las ecuaciones de la recta obtenidas y, sus valores están resumidos en la tabla 3.2. Como era de esperar, los tres rotaxanos degenerados con macrociclos metilados **met-89–91** muestran una mayor constante de velocidad que sus respectivos análogos con macrociclos no sustituidos 89–91. Cabe destacar este incremento en el caso de los compuestos de fumaramida (Tabla 3.2; entradas 1 y 2), donde el macrociclo metilado se traslada 27 veces más rápido que su análogo sin metilar. Por su parte, en los [2]rotaxanos de succinamida (Tabla 3.2; entradas 3 y 4) la velocidad de traslación se duplica. Por último, para las especies de glicilglicina (Tabla 3.2; entradas 5 y 6) se obtienen valores similares, con una leve diferencia positiva para el [2]rotaxano **met-91**. Se puede observar que conforme la velocidad de traslación del anillo no sustituido aumenta según la afinidad por la plantilla empleada (orden de afinidad: fumaramida > succinamida > glicilglicina), las diferencias de velocidad entre sistemas metilados y no metilados se reducen de forma acorde. Esta disparidad se atribuye principalmente a la mayor rigidez que presenta la plantilla de fumaramida. Debido a ello, no es capaz de orientar sus átomos para establecer enlaces de hidrógeno efectivos con el

macrociclo distorsionado como sí lo hace con el anillo no sustituido. Por el contrario, las plantillas de succinamida y glicilglicina son más flexibles y pueden adaptarse mejor a la distorsión del macrociclo metilado. Además, la plantilla de glicilglicina presenta más átomos dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, lo que facilita su acomodación a dicho anillo. Es por ello que la diferencia de velocidades entre macrociclo metilado y no metilado, en este caso, no es muy apreciable.

Tabla 3.2. Constantes de velocidad para el movimiento de traslación del macrociclo a 298K de los [2]rotaxanos **89–91** y **met-89–91**.

Entrada	[2]rotaxano	k (s ⁻¹ , 298K)
1	89	235
2	met-89	6350
3	90	1099
4	met-90	2085
5	91	4213
6	met-91	4621

3.4. Conclusiones

Las conclusiones obtenidas de este trabajo son las siguientes:

1. Se ha sintetizado el [2]rotaxano **met-73** con una estación de fumaramida y un macrociclo de amidas bencílicas sustituido con dos grupos metilo geminales en cada una de las cuatro posiciones bencílicas.
2. Se ha comprobado que la afinidad del macrociclo metilado por la estación de fumaramida en el [2]rotaxano **met-73** disminuye en comparación con el [2]rotaxano análogo **73** sin sustituir.
3. Se han sintetizado tres pares de [2]rotaxanos degenerados **met-89–91** y **89–91** con macrociclos metilados y no metilados, respectivamente, y ejes con dos estaciones de fumaramida, succinamida y glicilglicina.
4. Se ha estudiado el movimiento de traslación del macrociclo en los [2]rotaxanos degenerados **met-89–91** y **89–91** mediante experimentos de RMN de ¹H a temperatura variable. Se han calculado las barreras de energía para la traslación a partir del método de coalescencia y, las constantes de velocidad a 298 K mediante un análisis de la forma de las señales de RMN. En los tres sistemas de estaciones, se han encontrado menores barreras de energía y mayores constantes de velocidad para los [2]rotaxanos metilados. Por tanto, se ha demostrado que la incorporación de los sustituyentes metilo en la estructura del macrociclo de amidas bencílicas provoca una aceleración del movimiento de traslación del macrociclo en los sistemas degenerados sintetizados.

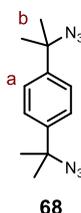
3.5. Experimental

Todos los reactivos han sido adquiridos en *Merck* y se han utilizado sin purificación adicional. Los disolventes de grado HPLC utilizados han sido adquiridos en *Scharlab*. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice (60 Å, 70-200 µm, SDS) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo en láminas de aluminio cubiertas gel de sílice (0.25 mm de grosor, con indicador fluorescente a 254 nm, *Fluka Chemie AG*) y han sido observadas bajo luz UV. La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) se ha realizado empleando un relleno de exclusión por tamaño *TOYOPEARL* (HW-40S, 20-40 µm). Los puntos de fusión se han determinado con un aparato *Kofler* de placa caliente y no han sido corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se han registrado en instrumentos *Bruker Avance* de 300, 400 y 600 MHz. Los desplazamientos químicos de RMN de ^1H se han referenciado respecto de la señal residual de ^1H de los disolventes deuterados, mientras que en los espectros de RMN de ^{13}C se ha llevado a cabo respecto de las señales de carbono residuales del disolvente deuterado. Las señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos sintetizados se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, NOESY, HMQC y HMBC). Las abreviaturas de los patrones de acoplamiento son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron utilizando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) *Agilent 6220* equipado con ionización por electrospray (ESI).

3.5.1. Síntesis y caracterización de compuestos

En este apartado se describen los protocolos seguidos para la obtención de los compuestos descritos en este capítulo que no han sido reportados previamente en la bibliografía. Junto a ellos, se incluyen los datos físicos y espectroscópicos necesarios para su caracterización.

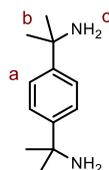
1,4-Bis(2-azidoisopropil)benceno (68)



A una disolución de 1,4-bis(2-hidroxiisopropil)benceno (**67**) (8.0 g, 41.2 mmol) en CHCl_3 (100 mL) enfriada a 0 °C, se añadió NaN_3 (12.1 g, 185.3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota una disolución de TFA (25.4 mL, 329.4 mmol) en CHCl_3 (75 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, se neutralizó el medio añadiendo una disolución de NH_3 al 30% en H_2O (100 mL). Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (2 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 x 40

mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco que se empleó en el siguiente paso de reacción sin necesidad de llevar a cabo más etapas de purificación (8.9 g, 89%); p. f. 38–40 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 7.46 (s, 4H, H_a), 1.66 (s, 12H, H_b) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 143.9 (C), 125.4 (CH), 63.5 (C), 28.4 (CH₃) ppm; HRMS (ESI) calculada para C₁₂H₁₅ [M + H – H₂N₆]⁺ 159.1168, encontrada 159.1177.

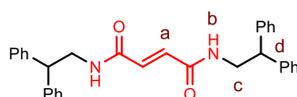
α,α,α',α'-Tetrametil-*p*-xililendiamina (*met-69*)



met-69

A una disolución de la diácida **68** (2.5 g, 10.2 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió cuidadosamente Pd/C al 10% (1.1 g, 1.0 mmol de Pd). Seguidamente, se acopló un globo con hidrógeno para purgar el aire y saturar el matraz de reacción con este gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la suspensión negra se filtró a través de Celite[®] para eliminar el catalizador. Por último, se eliminó el disolvente del líquido filtrado a presión reducida obteniéndose el producto deseado como un sólido blanco, el cual se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional (2.0 g, 99%); p. f. < 330 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 7.45 (s, 4H, H_a), 1.67 (s, 4H, H_c), 1.48 (s, 12H, H_b) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 148.2 (C), 124.6 (CH), 52.2 (C), 32.9 (CH₃) ppm.

N,N-Bis(2,2-difeniletil)fumaramida (**72**)

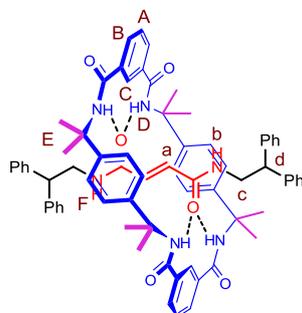


72

A una disolución, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, de 2,2-difeniletilamina (**71**) (2.8 g, 14.5 mmol) y Et₃N (2.0 mL, 14.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (60 mL) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de fumarilo (**70**) (1.0 g, 6.6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido ese tiempo, la suspensión naranja resultante se lavó secuencialmente con H₂O (3 x 25 mL), HCl 1M (3 x 25 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 25 mL) y una disolución saturada de NaCl (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se lavó con un pequeño volumen de Et₂O y pentano para obtener el producto deseado en forma de sólido blanco (2.7 g, 87%); p. f. 257–259 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 7.31–7.21 (m, 20H, H_{Ph}), 6.66 (s, 2H, H_a), 5.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H_b), 4.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_d), 3.97 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 4H, H_c) ppm; RMN

^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ : 163.7 (CO), 142.7 (C), 132.5 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 50.0 (CH), 43.3 (CH₂) ppm; HRMS (ESI) calculada para C₃₂H₃₁N₂O₂ [M + H]⁺ 475.2380, encontrada 475.2385.

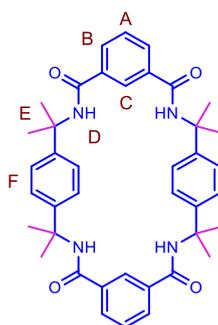
[2]Rotaxano *met-73*



met-73

A una disolución agitada del eje **72** (0.59 g, 1.25 mmol) y Et₃N (4.2 mL, 30 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de la diamina metilada *met-69* (1.93 g, 10.0 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (2.03 g, 10.0 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (20:1) como eluyente, obteniéndose una fracción que contenía el eje **72** no consumido y el producto buscado. Posteriormente, porciones de 100 mg de esta fracción se sometieron a una columna de exclusión por tamaño (SEC) usando CHCl₃/MeOH (1:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano *met-73* como un sólido blanco (0.15 g, 11% aislado); p. f. > 300 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.14 (s, 2H, H_C), 7.93 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 4H, H_B), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H_A), 7.28-7.00 (m, 32H, H_{Ph+D+F}), 6.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H, H_b), 5.84 (s, 2H, H_a), 4.02 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H_d), 3.38 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 4H, H_c), 1.78 (s, 24H, H_E) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 168.0 (CO), 164.9 (CO), 145.8 (C), 142.2 (C), 136.1 (C), 132.4 (CH), 130.3 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 56.7 (C), 50.0 (CH), 44.7 (CH₂), 28.6 (CH₃) ppm; HRMS (ESI): calculada para C₇₂H₇₅N₆O₆ [M+H]⁺ 1119.5743, encontrada 1119.5779.

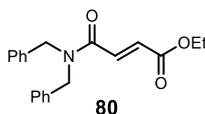
Macrociclo *met-74*



met-74

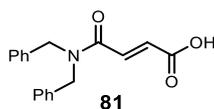
Como subproducto de la reacción de formación del [2]rotaxano *met-73* (y del resto de reacciones que emplean la diamina *met-69* para formar [2]rotaxanos) se aisló el macrociclo metilado *met-74*; p. f. 230–232 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 8.08 (s, 2H, H_C), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_B), 7.43 – 7.39 (m, 10H, H_{B+F}), 6.59 (s, 4H, H_D), 1.79 (s, 24H, H_E) ppm; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 165.7 (CO), 145.1 (C), 135.7 (C), 129.9 (CH), 129.0 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 56.5 (C), 29.2 (CH₃) ppm; HRMS (ESI): calculada para C₄₀H₄₅N₄O₄ [M+H]⁺ 645.3435, encontrada 645.3446.

(*E*)-4-(Dibencilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo (**80**)



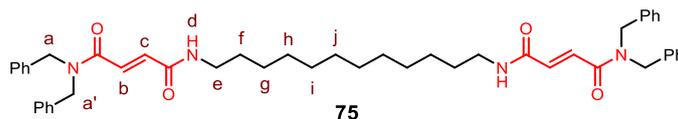
El compuesto **80** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.²²

Ácido (*E*)-4-(dibencilamino)-4-oxobut-2-enoico (**81**)



El compuesto **81** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.²²

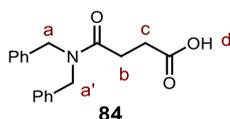
Eje de fumaramida **75**



A una disolución del ácido carboxílico **81** (1.3 g, 4.4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se añadieron, a 0 °C, HOBT (0.6 g, 4.4 mmol), DIPEA (0.8 mL, 4.4 mmol) y EDCI·HCl (0.7 g, 4.4 mmol). La mezcla resultante se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Seguidamente se añadió 1,12-dodecanodiamina (**82**) (0.4 g, 2.0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda

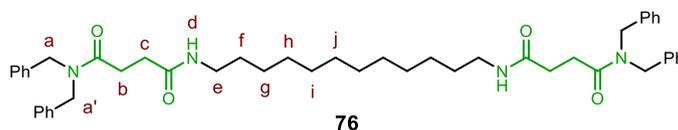
la noche. A continuación, la mezcla se lavó con HCl 1M (2 x 40 mL), NaOH 1M (2 x 40 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 40 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (3:1) como eluyente, obteniéndose el producto deseado como un sólido blanco (1.0 g, 66%); p. f. 161–163 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 7.46 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H, H_b), 7.37-7.28 (m, 12H, H_{Ph}), 7.23-7.09 (m, 10H, H_{Ph+c}), 6.40-6.31 (m, 2H, NH_d), 4.65 (s, 4H, H_a), 4.56 (s, 4H, H_{a'}), 3.30-3.25 (m, 4H, H_e), 1.50-1.46 (m, 4H, H_f), 1.28-1.24 (m, 16H, H_{g+h+i+j}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 166.1 (CO), 164.2 (CO), 136.7 (C), 136.1 (CH), 136.0 (C), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 50.3 (CH₂), 48.6 (CH₂), 40.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.0 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₄₈H₅₉N₄O₄ [M+H]⁺ 755.4531, encontrada 755.4554.

Ácido 4-(dibencilamino)-4-oxobutanoico (**84**)



A una suspensión agitada de anhídrido succínico (**83**) (6.9 g, 69.4 mmol) en THF anhidro (60 mL) se añadió dibencilamina (**78**) (16.0 mL, 83.2 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, se acidificó el medio con HCl 1M (50 mL) y la suspensión resultante se filtró para recoger el producto deseado como un sólido blanco que se empleó en el siguiente paso de reacción sin necesidad de llevar a cabo más etapas de purificación (17.5 g, 85%); p. f. 115–117 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 11.19 (s, 1H, H_d), 7.42 – 7.19 (m, 10H, H_{Ph}), 4.64 (s, 2H, H_a), 4.51 (s, 2H, H_{a'}), 2.84 – 2.73 (m, 4H, H_{b+c}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 177.7 (CO), 172.3 (CO), 136.9 (C), 136.0 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 49.9 (CH₂), 48.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.0 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₁₈H₂₀NO₃ [M+H]⁺ 298.1438, encontrada 298.1438.

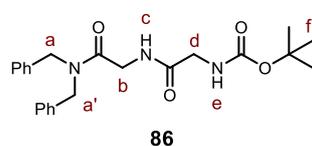
Eje de succinamida **76**



A una disolución del ácido carboxílico **84** (2.5 g, 8.41 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) se añadieron, a 0 °C, HOBT (1.14 g, 8.41 mmol), DIPEA (1.47 mL, 8.41 mmol) y EDCI·HCl (1.31 g, 8.41 mmol). La mezcla resultante se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Seguidamente se añadió 1,12-dodecanodiamina (**82**) (0.77 g, 3.82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Pasado ese tiempo, la mezcla se lavó con HCl 1M (2 x 40 mL), NaOH 1M (2 x 40 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 40 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ anhidro, se filtró

y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl_3 /acetona (5:1) como eluyente, obteniéndose el producto deseado como un sólido blanco (1.72 g, 59%); p. f. 129–131 °C; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ** : 7.39–7.27 (m, 12H, H_{Ph}), 7.20–7.14 (m, 8H, H_{Ph}), 6.21 (s, 2H, NH_d), 4.60 (s, 4H, H_a), 4.48 (s, 4H, $\text{H}_{a'}$), 3.22 (dd, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 4H, H_c), 2.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H, H_b), 2.58 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H, H_c), 1.50–1.44 (m, 4H, H_f), 1.33–1.25 (m, 16H, $\text{H}_{g+h+i+j}$) ppm; **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ** : 172.9 (CO), 172.4 (CO), 137.2 (C), 136.3 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 50.1 (CH_2), 48.6 (CH_2), 39.8 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.0 (CH_2) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 759.4731, encontrada 759.4757.

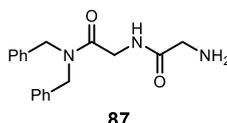
Compuesto 86



86

A una disolución agitada de *N*-Boc-glicilglicina (**85**) (6.0 g, 25.8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se añadieron, a temperatura ambiente, dibencilamina (**78**) (5.0 mL, 25.8 mmol), HOBt (5.2 g, 38.7 mmol) y DIPEA (2.3 mL, 12.9 mmol). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió EDCI·HCl (6.0 g, 38.7 mmol). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla se lavó con HCl 0.1M (2 x 50 mL), NaOH 0.1M (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente, obteniéndose el producto deseado como un sólido blanco (3.3 g, 31%); p. f. 33–35 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ** : 7.39 – 7.21 (m, 7H, $\text{H}_{\text{Ph}+c}$), 7.19 – 7.07 (m, 4H, H_{Ph}), 5.59 (s, 1H, H_c), 4.57 (s, 2H, H_a), 4.38 (s, 2H, $\text{H}_{a'}$), 4.19 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, H_b), 3.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, H_d), 1.43 (s, 9H, H_f) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ** : 169.7 (CO), 168.5 (CO), 156.0 (CO), 136.3 (C), 135.2 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 79.9 (C), 49.0 (CH_2), 48.5 (CH_2), 44.0 (CH_2), 41.3 (CH_2), 28.3 (CH_3) ppm; **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 434.2050, encontrada 434.2059.

Compuesto 87

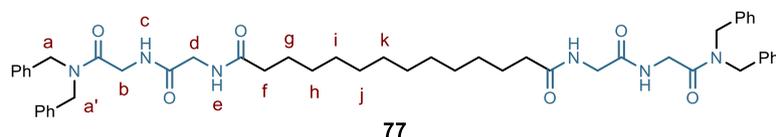


87

A una disolución, a 0 °C, del compuesto **86** (3.0 g, 7.3 mmol) en CHCl_3 (25 mL) se añadió, gota a gota, TFA (5.6 mL, 73.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se agitó

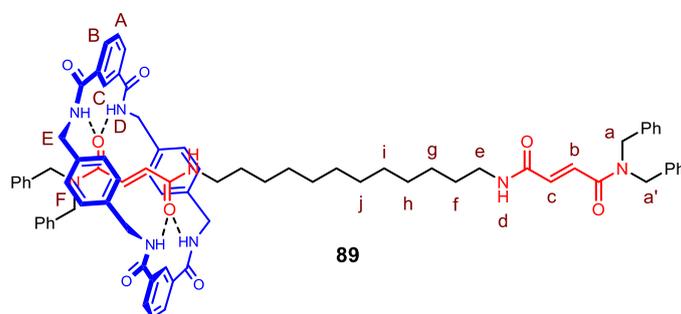
durante 2 horas con resina básica Amberlyst® en CHCl₃/MeOH (2:1) (20 mL). Seguidamente, la resina se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto deseado **87** como un sólido blanco que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional (2.2 g, 99 %).

Eje de glicilglicina **77**



A una disolución, a 0 °C, de la amina **87** (0.5 g, 1.5 mmol) y Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol) en THF anhidro (30 mL) se añadió, gota a gota, dicloruro de tetradecanodioilo (**88**) (0.23 g, 0.77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Pasado ese tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se redisolvió en CH₂Cl₂ (30 mL). La disolución se lavó con HCl 1 M (2 x 10 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (10:1) como eluyente para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0.44 g, 43%); p. f. 64–66 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 7.39 – 7.27 (m, 12H, H_{Ph+c}), 7.19 – 7.10 (m, 10H, H_{Ph}), 6.42 (m, 2H, H_e), 4.60 (s, 4H, H_a), 4.39 (s, 4H, H_{a'}), 4.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H, H_b), 4.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H, H_d), 2.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_f), 1.68 – 1.59 (m, 4H, H_g), 1.29 – 1.23 (m, 16H, H_{k+j+i+h}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 173.8 (CO), 169.0 (CO), 168.4 (CO), 136.4 (C), 135.2 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (CH), 49.1 (CH₂), 48.7 (CH₂), 43.0 (CH₂), 41.6 (CH₂), 36.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.7 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₅₀H₆₅N₆O₆ [M+H]⁺ 845.4960, encontrada 845.4965.

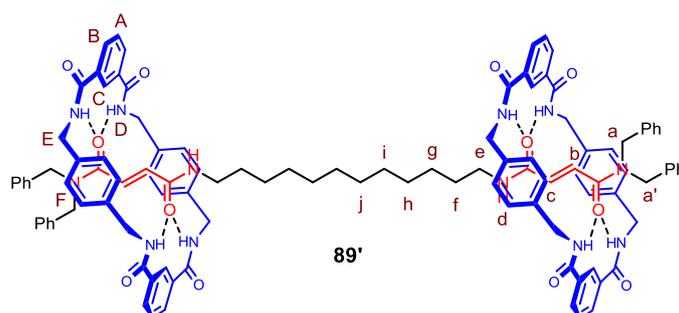
[2]Rotaxano **89**



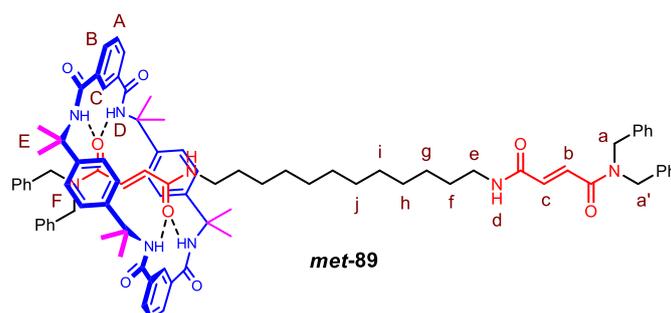
A una disolución agitada del eje **75** (0.25 g, 0.33 mmol) y Et₃N (1.1 mL, 7.92 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (0.18 g, 1.32 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (0.27 g, 1.32 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la

adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (2:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **89** como un sólido blanco (0.11 g, 23% aislado, 29% conversión según RMN del crudo); p. f. 79–81 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 8.39 (s, 2H, H_C), 8.14 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 4H, H_B), 7.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, H_D), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.35 – 7.10 (m, 20H, H_{Ph}), 7.05 – 6.77 (m, 4H, H_{b+c}), 6.93 (s, 8H, H_F), 4.61 – 4.24 (m, 16H, H_{E+a+a'}), 3.26 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H, H_e), 1.62 – 1.47 (m, 4H, H_f), 1.35 – 1.15 (m, 16H, H_{g+h+i+j}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 166.3 (CO), 166.1 (CO), 164.9 (CO), 137.4 (C), 136.3 (C), 135.3 (C), 133.5 (C), 131.7 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (CH), 123.8 (CH), 50.9 (CH₂), 44.0 (CH₂), 40.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.1 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₈₀H₈₇N₈O₈ [M+H]⁺ 1287.6641, encontrada 1287.6636.

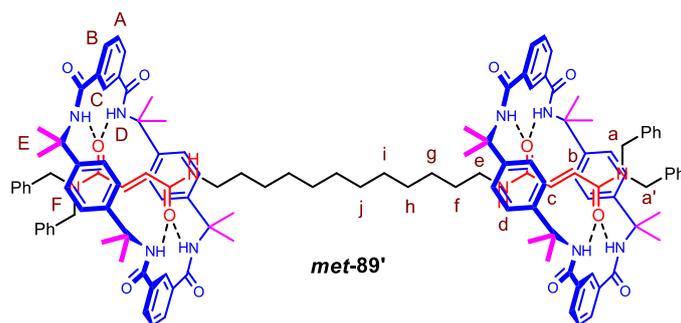
[3]Rotaxano **89'**



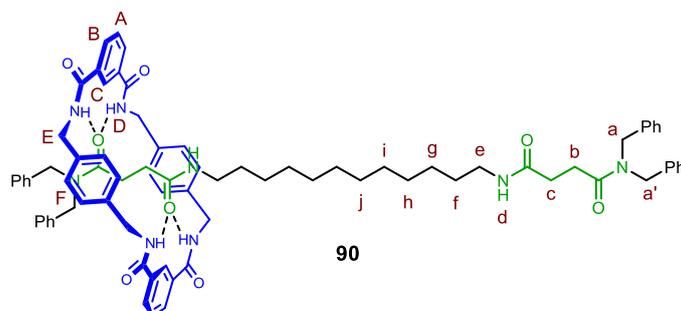
Como subproducto de la reacción anterior también se aisló el correspondiente [3]rotaxano **89'** en forma de sólido blanco (3.9 mg, 0.6% aislado, 2.3% conversión según RMN del crudo); p. f. 126–128 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 8.38 (s, 4H, H_C), 8.09 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 8H, H_B), 8.02 (bs, 2H, H_d), 7.59 (t, *J* = 5.3 Hz, 8H, H_D), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_A), 7.36 – 7.27 (m, 4H, H_{Ph}), 7.18 – 7.02 (m, 12H, H_{Ph}), 6.95 (s, 16H, H_F), 6.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H_{Ph}), 6.04 – 5.93 (m, 4H, H_{b+c}), 4.43 – 4.24 (m, 24H, H_{E+a+a'}), 3.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, H_e), 1.57 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, H_f), 1.29 – 1.22 (m, 16H, H_{g+h+i+j}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 166.3 (CO), 165.9 (CO), 165.6 (CO), 137.4 (C), 136.0 (C), 134.7 (C), 133.7 (CH), 133.6 (C), 131.6 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 123.8 (CH), 51.5 (CH₂), 51.1 (CH₂), 44.1 (CH₂), 40.5 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.1 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₁₁₂H₁₁₅N₁₂O₁₂ [M+H]⁺ 1819.8779, encontrada 1819.8723.

[2]Rotaxano *met-89*

A una disolución agitada del eje **75** (0.65 g, 0.86 mmol) y Et₃N (2.9 mL, 20.64 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de la diamina metilada **met-69** (1.32 g, 6.89 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (1.40 g, 6.89 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (3:1) como eluyente, obteniéndose una fracción que contenía el eje **75** no consumido, el [2]rotaxano **met-89** deseado y el correspondiente [3]rotaxano **met-89'**. Posteriormente, porciones de 100 mg de esta fracción se purificaron mediante una columna de exclusión por tamaño (SEC) usando CHCl₃/MeOH (1:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **met-89** como un sólido blanco (0.13 g, 11% aislado, 31% conversión según RMN del crudo); p. f. 109–111 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 8.51 (s, 2H, H_C), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 4H, H_B), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.34-7.21 (m, 20H, H_{Ph+D}), 7.20 (s, 8H, H_F), 7.05-7.03 (m, 4H, H_{Ph}), 6.84 (bs, 4H, H_{b+c}), 6.66 (bs, 2H, H_d), 4.44 (s, 4H, H_a), 4.10 (bs, 4H, H_{a'}), 3.01 (bs, 4H, H_e), 1.75 (s, 24H, H_E), 1.46-1.42 (m, 4H, H_f), 1.23 (m, 16H, H_{g+h+i+j}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 166.5 (CO), 166.0 (CO), 164.7 (CO), 146.3 (CH), 136.4 (C), 136.1 (CH), 135.9 (C), 135.5 (C), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (CH), 56.7 (C), 49.9 (CH₂), 48.4 (CH₂), 40.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.6 (CH₃), 27.0 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₈₈H₁₀₃N₈O₈ [M+H]⁺ 1399.7893, encontrada 1399.7917.

[3]Rotaxano *met-89'*

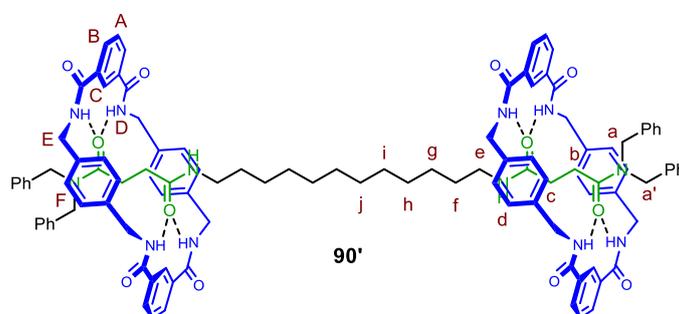
Como subproducto de la reacción anterior también se aisló el correspondiente [3]rotaxano *met-89'* en forma de sólido blanco (25 mg, 1.4% aislado, 4.2% conversión según RMN del crudo); p. f. 140–142 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 8.51 (s, 4H, H_C), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 8H, H_B), 7.49 – 7.45 (m, 6H, H_{A+d}), 7.35 – 7.27 (m, 14H, H_{Ph}), 7.21 (s, 16H, H_F), 7.19 – 7.16 (m, 6H, H_{Ph+D}), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_{Ph}), 6.57 – 6.51 (m, 4H, H_D), 6.22 – 6.09 (m, 4H, H_{b+c}), 4.26 (s, 4H, H_a), 3.67 (s, 4H, H_{a'}), 2.76 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H, H_e), 1.84 (s, 24H, H_E), 1.67 (s, 24H, H_{E'}), 1.47 – 1.39 (m, 4H, H_f), 1.27 (bs, 16H, H_{g+h+i+j}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 166.5 (CO), 165.7 (CO), 165.0 (CO), 146.3 (C), 136.3 (C), 136.0 (CH), 135.6 (C), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (CH), 56.7 (C), 49.5 (CH₂), 48.3 (CH₂), 40.5 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.6 (CH₃), 29.5 (CH₂), 29.0 (CH₂), 27.7 (CH₃), 27.2 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₁₂₈H₁₄₇N₁₂O₁₂ [M+H]⁺ 2044.1256, encontrada 2044.1231.

[2]Rotaxano 90

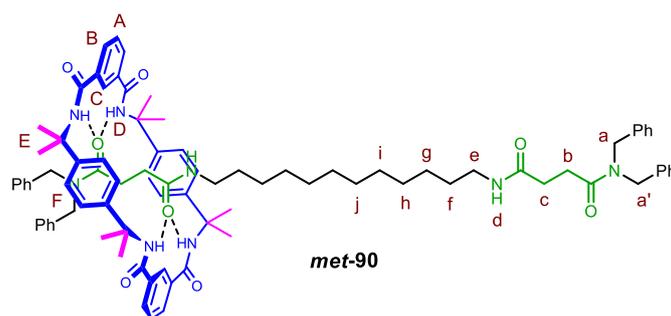
A una disolución agitada del eje **76** (0.25 g, 0.33 mmol) y Et₃N (1.1 mL, 7.92 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (0.18 g, 1.32 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (0.27 g, 1.32 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (3:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **90**

como un sólido blanco (0.075 g, 17% aislado, 34% conversión según RMN del crudo); p. f. 81–83 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** 8.48 (s, 2H, H_C), 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_B), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, H_D), 7.34 – 7.15 (m, 16H, H_{Ph}), 6.95 – 6.92 (m, 12H, H_{Ph+F}), 6.23 – 6.19 (m, 2H, H_d), 4.51 (s, 4H, H_a), 4.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 8H, H_E), 4.31 (s, 4H, H_{a'}), 3.15 (q, *J* = 6.5 Hz, 4H, H_c), 2.07 – 1.39 (m, 8H, H_{b+c}), 1.49 – 1.44 (m, 4H, H_f), 1.28 – 1.22 (m, 16H, H_{g+h+i+j}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** 173.1 (CO), 172.8 (CO), 166.0 (CO), 138.0 (C), 136.9 (C), 135.7 (C), 133.6 (C), 131.8 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 126.1 (CH), 123.4 (CH), 50.8 (CH₂), 49.9 (CH₂), 43.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.0 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI):** calculada para C₈₀H₉₁N₈O₈ [M+H]⁺ 1291.6954, encontrada 1291.6919.

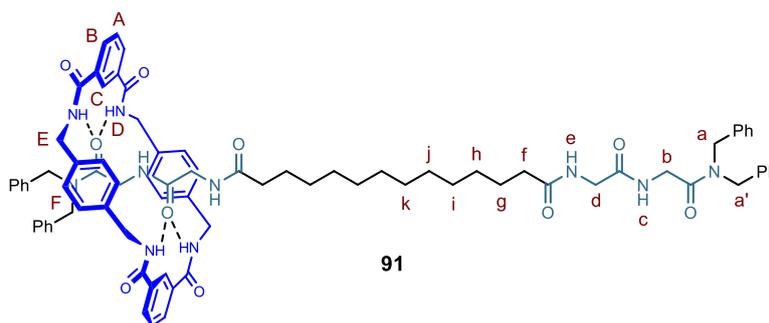
[3]Rotaxano 90'



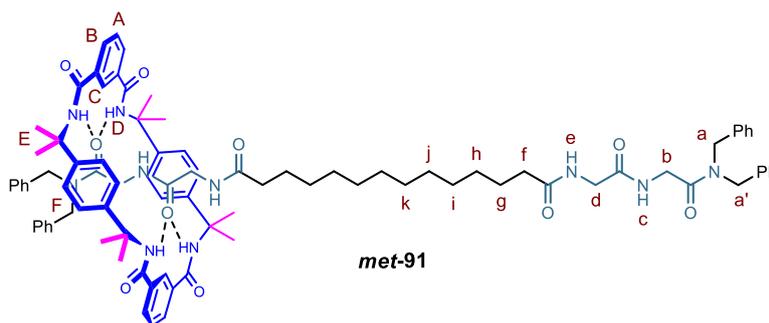
Como subproducto de la reacción anterior también se aisló el correspondiente [3]rotaxano **90'** en forma de sólido blanco (9 mg, 1.5% aislado, 2.5% conversión según RMN del crudo); p. f. 153–155 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** 8.49 (s, 4H, H_C), 8.22 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 8H, H_B), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_A), 7.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 8H, H_D), 7.39 – 7.30 (m, 6H, H_{Ph}), 7.24 – 7.18 (m, 6H, H_{Ph}), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_{Ph}), 6.96 (s, 16H, H_F), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_{Ph}), 6.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H_d), 4.50 (s, 4H, H_a), 4.48 – 4.34 (m, 16H, H_E), 4.18 (s, 4H, H_{a'}), 3.09 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H, H_c), 1.47 – 1.41 (m, 4H, H_f), 1.27 – 1.22 (m, 16H, H_{g+h+i+j}), 1.12 – 0.94 (m, 8H, H_{b+c}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** 173.6 (CO), 173.3 (CO), 166.0 (CO), 138.1 (C), 136.8 (C), 135.1 (C), 133.6 (C), 132.0 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 125.8 (CH), 123.4 (CH), 53.9 (CH₂), 51.8 (CH₂), 51.6 (CH₂), 43.7 (CH₂), 40.0 (CH₂), 31.9, 29.7, 29.4, 29.3, 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 26.9 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI):** calculada para C₁₁₂H₁₁₈N₁₂NaO₁₂ [M+Na]⁺ 1845.8884, encontrada 1845.8778.

[2]Rotaxano *met-90*

A una disolución agitada del eje **76** (0.30 g, 0.40 mmol) y Et₃N (1.34 mL, 9.60 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de la diamina metilada **met-69** (0.61 g, 3.16 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (0.64 g, 3.16 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (3:1) como eluyente, obteniéndose una fracción que contenía el eje **76** no consumido y el [2]rotaxano **met-90** deseado. Posteriormente, porciones de 100 mg de esta fracción se purificaron mediante una columna de exclusión por tamaño (SEC) usando CHCl₃/MeOH (1:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **met-90** como un sólido blanco (17 mg, 3% aislado, 7% conversión según RMN del crudo); p. f. 110–112 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 8.40 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H_C), 8.03 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 4H, H_B), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_A), 7.35 – 7.26 (m, 10H, H_{Ph+D}), 7.25 – 7.22 (m, 6H, H_{Ph}), 7.21 (s, 8H, H_F), 7.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H, H_{Ph}), 6.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, H_{Ph}), 6.50 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H_d), 4.43 (s, 4H, H_a), 4.01 (s, 4H, H_{a'}), 2.96 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H, H_e), 2.21 – 2.16 (m, 4H, H_b), 2.04 – 1.99 (m, 4H, H_c), 1.76 (s, 24H, H_E), 1.47 – 1.40 (m, 4H, H_f), 1.31 – 1.24 (m, 16H, H_{g+h+i+j}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 172.5 (CO), 172.3 (CO), 166.4 (CO), 146.5 (C), 137.1 (C), 136.4 (C), 135.7 (C), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (CH), 56.6 (C), 49.7 (CH₂), 48.6 (CH₂), 39.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.5 (CH₃), 27.1 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₈₈H₁₀₇N₈O₈ [M+H]⁺ 1403.8206, encontrada 1403.8206.

[2]Rotaxano 91

A una disolución agitada del eje **77** (0.25 g, 0.30 mmol) y Et₃N (1.0 mL, 7.20 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (0.16 g, 1.18 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (0.24 g, 1.18 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (20:1) como eluyente, obteniéndose una fracción que contenía el eje **77** no consumido y el [2]rotaxano **91** deseado. Posteriormente, porciones de 100 mg de esta fracción se purificaron mediante una columna de exclusión por tamaño (SEC) usando CHCl₃/MeOH (1:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **91** como un sólido blanco (10 mg, 2% aislado, 25% conversión según RMN del crudo); p. f. 93–95 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 8.51 (s, 2H, H_C), 8.24 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 4H, H_B), 7.64 – 7.56 (m, 6H, H_{A+D}), 7.33 – 7.24 (m, 12H, H_{Ph}), 7.15 – 7.11 (m, 4H, H_{Ph}), 7.05 – 6.99 (m, 10H, H_{F+c}), 6.95 – 6.91 (m, 4H, H_{Ph}), 6.45 (bs, 2H, H_e), 4.53 (s, 4H, H_a), 4.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 8H, H_E), 4.27 (s, 4H, H_{a'}), 3.63 (bs, 8H, H_{b+d}), 2.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_f), 1.43 – 1.39 (m, 4H, H_g), 1.17 – 1.13 (m, 16H, H_{h+i+j+k}) ppm; **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 174.5 (CO), 169.8 (CO), 168.2 (CO), 166.4 (CO), 137.7 (C), 136.2 (C), 134.9 (C), 133.8 (C), 132.0 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.2 (CH), 124.0 (CH), 50.2 (CH₂), 50.0 (CH₂), 44.1 (CH₂), 43.4 (CH₂), 41.7 (CH₂), 36.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.3 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₈₂H₉₃N₁₀O₁₀ [M+H]⁺ 1377.7071, encontrada 1377.7036.

[2]Rotaxano *met-91*

A una disolución agitada del eje **77** (0.30 g, 0.35 mmol) y Et₃N (1.17 mL, 8.40 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de la diamina metilada **met-69** (0.55 g, 2.84 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (0.58 g, 2.84 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (2:1) como eluyente, obteniéndose una fracción que contenía el eje **77** no consumido y el [2]rotaxano **met-91** deseado. Posteriormente, porciones de 100 mg de esta fracción se purificaron mediante una columna de exclusión por tamaño (SEC) usando CHCl₃/MeOH (1:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **met-91** como un sólido blanco (25 mg, 5% aislado, 10% conversión según RMN del crudo); p. f. 99–101 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 8.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H_C), 7.95 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 4H, H_B), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_A), 7.39 – 7.23 (m, 24H, H_{Ph+D+F}), 7.10 – 7.06 (m, 4H, H_{Ph}), 7.02 – 6.97 (m, 6H, H_{Ph+c}), 6.58 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H_e), 4.49 (s, 4H, H_a), 4.23 (s, 4H, H_{a'}), 3.77 (s, 4H, H_b), 3.56 (s, 4H, H_d), 2.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, H_f), 1.79 (s, 24H, H_E), 1.52 – 1.45 (m, 4H, H_g), 1.17 (bs, 16H, H_{h+i+j+k}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 173.7 (CO), 169.4 (CO), 168.3 (CO), 166.6 (CO), 145.8 (C), 136.5 (C), 135.5 (C), 135.4 (C), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 125.3 (CH), 56.4 (C), 49.1 (CH₂), 49.0 (CH₂), 42.6 (CH₂), 41.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.4 (CH₃), 25.6 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₉₀H₁₀₈N₁₀NaO₁₀ [M+Na]⁺ 1511.8142, encontrada 1511.8163.

3.6. Referencias

[1] P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart. A Molecular Shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131 – 5133. <https://doi.org/10.1021/ja00013a096>

- [2] R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart. A Chemically and Electrochemically Switchable Molecular Shuttle. *Nature*, **1994**, *369*, 133 – 137. <https://doi.org/10.1038/369133a0>
- [3] P. L. Anelli, M. Asakawa, P. R. Ashton, R. A. Bissell, G. Clavier, R. Górski, A. E. Kaifer, S. J. Langford, G. Mattersteig, S. Menzer, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, D. J. Williams. Toward Controllable Molecular Shuttles. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1113 – 1135. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030719>
- [4] J. Berná, G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Pérez. Amide-Based Molecular Shuttles (2001-2006). *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 39 – 54. <https://doi.org/10.1351/pac200779010039>
- [5] B. Yao, H. Sun, L. Yang, S. Wang, X. Liu. Recent Progress in Light-Driven Molecular Shuttles. *Front. Chem.* **2022**, *9*, 832735. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.832735>
- [6] H. Eyring. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107 – 115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>
- [7] K. Hirose, Y. Shiba, K. Ishibashi, Y. Doi, Y. Tobe. A Shuttling Molecular Machine with Reversible Brake Function. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3427 – 3433. <https://doi.org/10.1002/chem.200702001>
- [8] A. Coskun, D. C. Friedman, H. Li, K. Patel, H. A. Khatib, J. F. Stoddart. A Light-Gated STOP-GO Molecular Shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2493 – 2495. <https://doi.org/10.1021/ja809225e>
- [9] G. Gholami, K. Zhu, G. Baggi, E. Schott, X. Zarate, S. J. Loeb. Influence of Axle Length on the Rate and Mechanism of Shuttling in Rigid H-Shaped [2]Rotaxanes. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7718 – 7723. <https://doi.org/10.1039/c7sc03736h>
- [10] A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy. Peptide-Based Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11092 – 11093. <https://doi.org/10.1021/ja971224t>
- [11] J. Berná, M. Alajarín, C. Marín-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. <https://doi.org/10.1039/c2sc20488f>
- [12] M. Douarre, V. Martí-Centelles, C. Rossy, I. Pianet, N. D. McClenaghan. Regulation of Macrocyclic Shuttling Rates in [2]Rotaxanes by Amino-Acid Speed Bumps in Organic – Aqueous Solvent Mixtures. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5820 – 5827. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000997>
- [13] J. de M. Perez, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Modulating the Catalytic Activity by the Mechanical Bond: Organocatalysis with Polyamide [2]Rotaxanes Bearing a Secondary Amino Function at the Thread. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2690 – 2696. <https://doi.org/10.1039/d2qo00481j>
- [14] 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. <https://doi.org/10.1021/ja001697r>

[15] 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. <https://doi.org/10.1021/ja962046r>

[16] S. Madhu, E. V. Rashmi, R. G. Gonnade, G. J. Sanjayan. Exploring the Gem-Dimethyl Effect in the Formation of Imine-Based Macrocycles and Cages. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 8721 – 8724. <https://doi.org/10.1039/c7nj02069d>

[17] M. E. Jung, G. Piizzi. Gem-Disubstituent Effect: Theoretical Basis and Synthetic Applications. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735 – 1766. <https://doi.org/10.1021/cr940337h>

[18] J. Berná, M. Alajarin, J. S. Martínez-Espín, L. Buriol, M. A. P. Martins, R. A. Orenes. Dampened Circumrotation by CH $\cdots\pi$ Interactions in Hydrogen Bonded [2]Rotaxanes. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5677 – 5679. <https://doi.org/10.1039/c2cc32092d>

[19] A. Saura-Sanmartin, J. S. Martinez-Espin, A. Martinez-Cuezva, M. Alajarin, J. Berna. Effects on Rotational Dynamics of Azo and Hydrazodicarboxamide-Based Rotaxanes. *Molecules*, **2017**, *22*, 1078 – 1089. <https://doi.org/10.3390/molecules22071078>

[20] C. Lopez-Leonardo, A. Martinez-Cuezva, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Homo and Heteroassembly of Amide-Based [2]Rotaxanes Using α , α' -Dimethyl-p-Xylylenediamines. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6787 – 6790. <https://doi.org/10.1039/c9cc02701g>

[21] F. F. S. Farias, G. H. Weimer, S. K. Kunz, P. R. S. Salbego, T. Orlando, M. A. P. Martins. The Rotational Movement in Solution of Fumaramide vs. Succinamide [2]Rotaxanes: The Influence of Intercomponent Interactions. *J. Mol. Liq.* **2023**, *385*, 122291. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122291>

[22] N. S. Simpkins, D. F. Weske, L. Male, S. J. Coles, M. B. Pitak. Synthesis of Fumaramide Derived [3]Rotaxanes as Potential Precursors for Molecular Boxes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5010 – 5012. <https://doi.org/10.1039/c3cc42045k>

[23] H. S. Gutowsky, C. H. Holm. Rate Processes and Nuclear Magnetic Resonance Spectra. II. Hindered Internal Rotation of Amides. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228 – 1234. <https://doi.org/10.1063/1.1743184>

[24] R. K. Harris. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: A Physicochemical View*. Longman Scientific & Technical: Essex, UK, **1986**.



4. SÍNTESIS DE [2]ROTAXANOS CON QUIRALIDAD MECÁNICA PLANAR Y ESTUDIOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN QUIRAL

Parte de los resultados expuestos en este capítulo se han publicado en el siguiente artículo:

J. Puigcerver, M. Marin-Luna, J. Iglesias-Sigüenza, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Mechanically Planar-to-Point Chirality Transmission in [2]Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2882–2887.

DOI: 10.1021/jacs.3c11611

4.1. Introducción

En 1894, Lord Kelvin introdujo el término *quiralidad* como la propiedad que tiene un objeto cuando no se puede superponer con su imagen especular.¹ Este concepto es fundamental en química orgánica, ya que multitud de moléculas cumplen con esa condición derivada de la distinta orientación de sus átomos en el espacio. Así, para una molécula quiral existen dos enantiómeros relativos a cada una de sus imágenes especulares. Distinguir entre estas dos especies es una tarea esencial ya que cada enantiómero puede interactuar de forma distinta con otras moléculas quirales, las cuales están especialmente presentes en los sistemas biológicos. Por este motivo, industrias como la farmacéutica, alimentaria o cosmética, precisan de métodos para separar mezclas racémicas,²⁻⁴ o bien, para obtener de forma selectiva solo uno de los enantiómeros de un compuesto quiral.⁵⁻⁷

La quiralidad aparece debido a la presencia de ciertos motivos estructurales denominados unidades o elementos estereogénicos, que son susceptibles de generar una asimetría espacial en la molécula.⁸ El más común de estos elementos y el primero en ser identificado, es el átomo de carbono tetravalente con los cuatro sustituyentes de su geometría tetraédrica distintos. Estas unidades se denominan carbonos asimétricos o estereogénicos, y son los responsables de la quiralidad más típica, la denominada *quiralidad puntual*. Sin embargo, existen moléculas quirales que no presentan carbonos estereogénicos en su estructura, sino que su asimetría emana de otras unidades estereogénicas como ejes, planos o fragmentos helicoidales, que dan lugar a la *quiralidad axial, planar o helicoidal*, respectivamente.⁹⁻¹¹

4.1.1. Quiralidad en rotaxanos

Al igual que las moléculas covalentes clásicas (que no están entrelazadas mecánicamente), si alguno de los componentes de un rotaxano posee un elemento estereogénico, la molécula entrelazada puede exhibir quiralidad.^{12,13} De hecho, en el apartado 1.2.4.4 de la introducción de esta memoria se han descrito varios ejemplos de catalizadores asimétricos con estructura de rotaxano que presentan distintos elementos estereogénicos, tanto en el eje como en el macrociclo. El rotaxano **46** posee dos carbonos estereogénicos en el eje que hacen que, en conjunto, el compuesto entrelazado sea quiral (Figura 4.1a). Por su parte, el rotaxano **48** incorpora un fragmento quiral axial en el macrociclo que aporta quiralidad a toda la molécula (Figura 4.1b). No obstante, un aspecto distintivo de los rotaxanos, y de las MEMs en general, es su capacidad para mostrar un tipo de quiralidad asociada directamente con la naturaleza del enlace mecánico, llamada *quiralidad mecánica*.^{14,15} Para distinguir este nuevo concepto de la quiralidad convencional descrita anteriormente, a esta última se le incorporará a partir de ahora el adjetivo *covalente*.

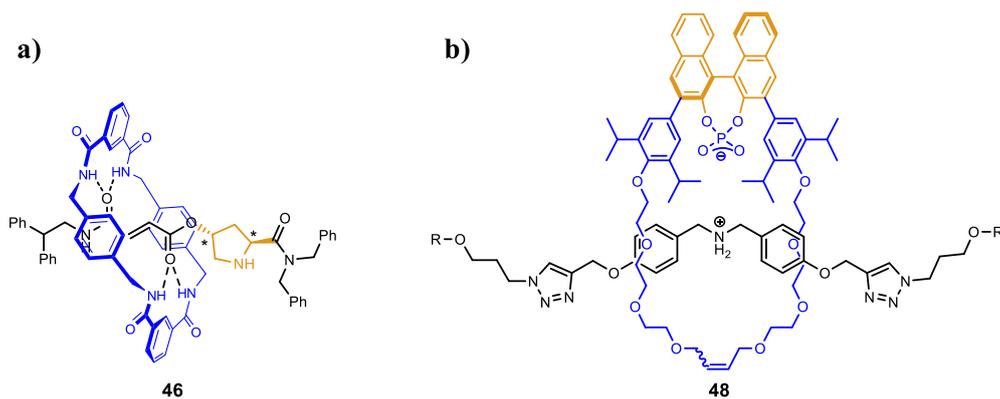
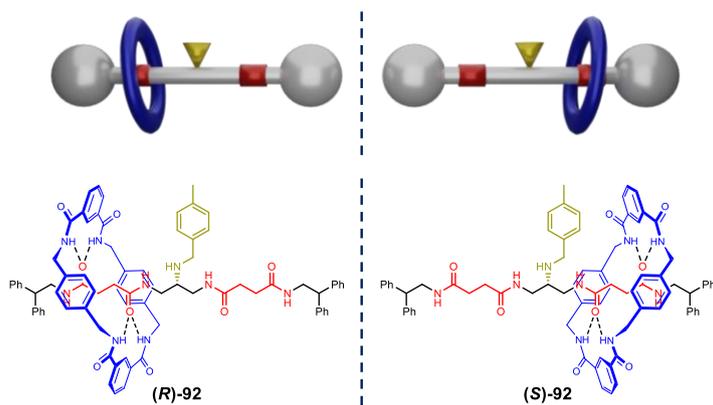


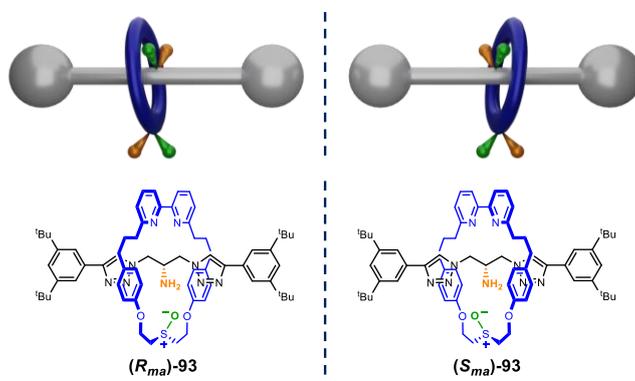
Figura 4.1. Ejemplos de catalizadores asimétricos con estructura de rotaxano: a) [2]rotaxano **46** con quiralidad puntual covalente en el eje,¹⁶ b) [2]rotaxano **48** con quiralidad axial covalente en el macrociclo.¹⁷

La quiralidad mecánica no surge por la presencia de elementos estereogénicos covalentes. De hecho, los componentes que forman las moléculas mecánicamente quirales no presentan quiralidad cuando se tratan por separado. En consecuencia, es una quiralidad inherente de las MEMs¹⁸ que surge de la diferente disposición espacial de los componentes en el entorno geoméricamente restringido del enlace mecánico. En el caso particular de los [2]rotaxanos, la quiralidad mecánica puede manifestarse de distintas maneras según se atiende a intercambios co-conformacionales en la molécula o a las propiedades de simetría de los componentes que los constituyen. En el primer caso, cuando un carbono tetraédrico proquiral está ubicado en el centro de un eje simétrico y el movimiento del anillo a lo largo del eje está restringido, la posición del macrociclo rompe la simetría del eje, generando lo que se conoce como *quiralidad mecánica puntual* o *co-conformacional* (Figura 4.2a).^{19,20} En cuanto a la simetría de los componentes, cuando tanto el eje como el macrociclo por separado presentan asimetría facial (las dos caras de los planos que contienen los componentes son distintas) aparece la denominada *quiralidad mecánica axial* (Figura 4.2b).^{21,22} Por su parte, cuando ambos componentes de forma individual son no simétricos respecto a todos sus planos perpendiculares (las dos caras de los planos perpendiculares a cada uno de los componentes son distintas), se origina la llamada *quiralidad mecánica planar* (Figura 4.2c).²³⁻²⁵ Este tipo de quiralidad mecánica está presente en las moléculas que se van a tratar en este capítulo, por tanto, a continuación se describirá con más detalle.

a) Quiralidad mecánica puntual o quiralidad co-conformacional



b) Quiralidad mecánica axial



c) Quiralidad mecánica planar

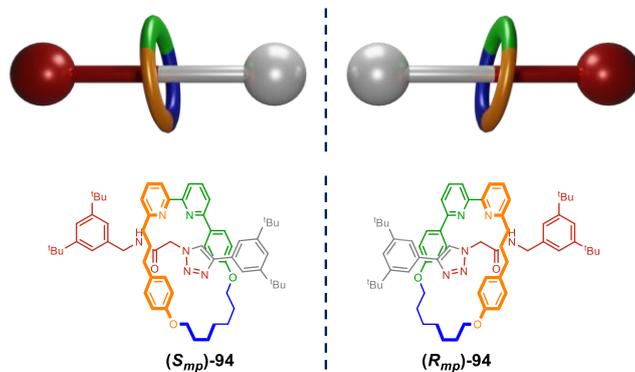


Figura 4.2. Tipos de quiralidad mecánica en [2]rotaxanos según su co-conformación (a) y la simetría de sus componentes (b y c), acompañados de ejemplos representativos.^{20,21,24}

4.1.1.1. Quiralidad mecánica planar en rotaxanos

La quiralidad mecánica planar en rotaxanos aparece cuando se entrelazan un eje aquiral con simetría C_{nv} y un macrociclo, también aquiral, con simetría C_{nh} .²⁶ Tras la formación del enlace mecánico entre estos componentes, las operaciones de simetría que mostraban por separado desaparecen y, se generan dos enantiómeros que no se pueden intercambiar sin romper el enlace mecánico. Desde el punto de vista químico, se dice que un rotaxano mecánicamente planar quiral está formado por un eje asimétrico

(respecto del plano que contiene al anillo) y un macrociclo orientado. Esto se traduce en que el macrociclo debe presentar al menos tres partes diferenciadas, lo cual se suele conseguir introduciendo distintos sustituyentes en la estructura básica del componente cíclico. De esta forma, se crea una secuencia determinada imposible de hacer coincidir con la de su imagen especular, a la vez que coinciden las partes iguales del eje.

Por analogía con la quiralidad covalente, para identificar los enantiómeros de un rotaxano con quiralidad mecánica planar se utilizan los descriptores R_{mp} y S_{mp} , donde el subíndice «mp» hace referencia al tipo de quiralidad en lengua inglesa (*mechanically planar*). Hasta la fecha, para asignar la configuración de estas moléculas se ha seguido el método propuesto por Vögtle²⁷ que se resume en las siguientes reglas (Figura 4.3):

- i) Se identifica en el eje el átomo de mayor prioridad según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog (CIP), y se etiqueta como “A”.
- ii) Partiendo desde A, se identifica el siguiente átomo de mayor prioridad (según las reglas CIP) que permita dar direccionalidad al eje, y se etiqueta como “B”.
- iii) Se repite el procedimiento de i) y ii) para el macrociclo y, se etiqueta el átomo de mayor prioridad como “C” y el siguiente átomo en prioridad que permite orientar el macrociclo como “D”. En el caso de que A o C no formen parte de la cadena principal de los componentes, B o D serán los átomos de mayor prioridad de la cadena principal que permitan establecer direccionalidad a los componentes.
- iv) Por último, se observa la molécula en la dirección de $A \rightarrow B$ y, desde esa vista se determina el sentido de $C \rightarrow D$. Si sigue el sentido de las agujas del reloj, la configuración es R_{mp} , mientras que, si sigue el sentido antihorario, es S_{mp} .

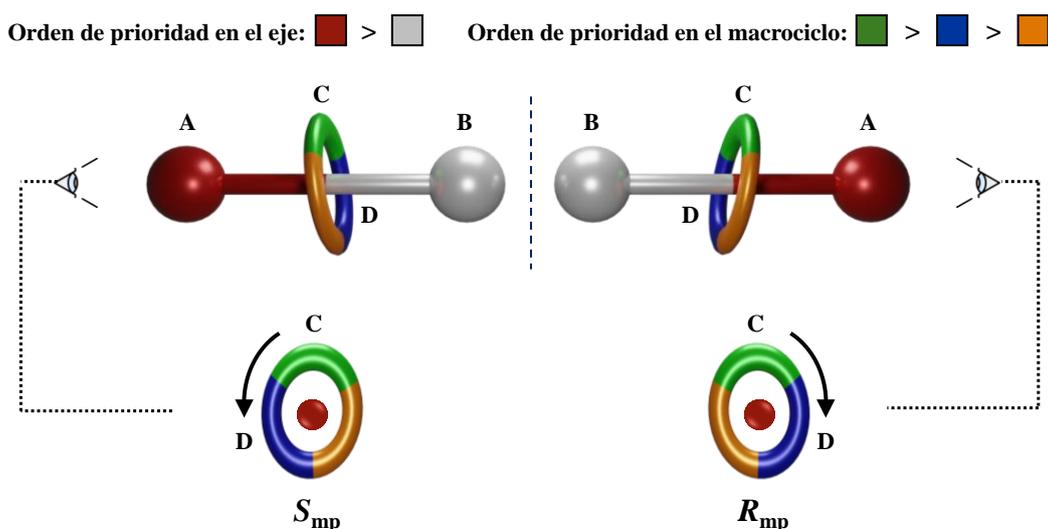


Figura 4.3. Método de asignación de la configuración en rotaxanos con quiralidad mecánica planar propuesto por Vögtle.²⁷

No obstante, la aplicación de estas reglas da lugar a ciertas incoherencias cuando se emplea para asignar la configuración de moléculas entrelazadas con otros tipos de estereoisomería mecánica. Debido a ello, Goldup ha propuesto recientemente un método alternativo común para asignar la configuración de todos los tipos de estereoisómeros mecánicos que,¹⁵ en el caso de los rotaxanos con quiralidad mecánica planar, se resume en las siguientes reglas (Figura 4.4):

- i) Se identifica en el macrociclo el átomo de mayor prioridad según las reglas de CIP, y se etiqueta como “A”.
- ii) Partiendo desde A, se identifica el siguiente átomo de mayor prioridad (según las reglas CIP) que permita establecer un sentido de giro en el macrociclo, y se etiqueta como “B”. En el caso de que A no forme parte de la estructura cíclica principal del macrociclo, se sigue el mismo criterio siendo B el átomo de mayor prioridad dentro de la estructura básica que permite dar orientación al anillo. Esta orientación viene definida por el vector $A \rightarrow B$.
- iii) Se repite el procedimiento de i) y ii) para el eje y se establece el vector $A \rightarrow B$ que permite dar direccionalidad al eje.
- iv) A continuación, se representan los vectores del macrociclo y el eje en el plano, observando el punto de cruce desde el macrociclo hacia el eje.
- v) Por último, se traza el camino desde la cabeza del vector frontal hacia la cola del vector trasero. Si el trazado sigue el sentido de las agujas del reloj, la configuración es R_{mp} , mientras que, si sigue el sentido antihorario, es S_{mp} .

Afortunadamente, la configuración para los rotaxanos con quiralidad mecánica planar es la misma independientemente del método utilizado para su obtención.

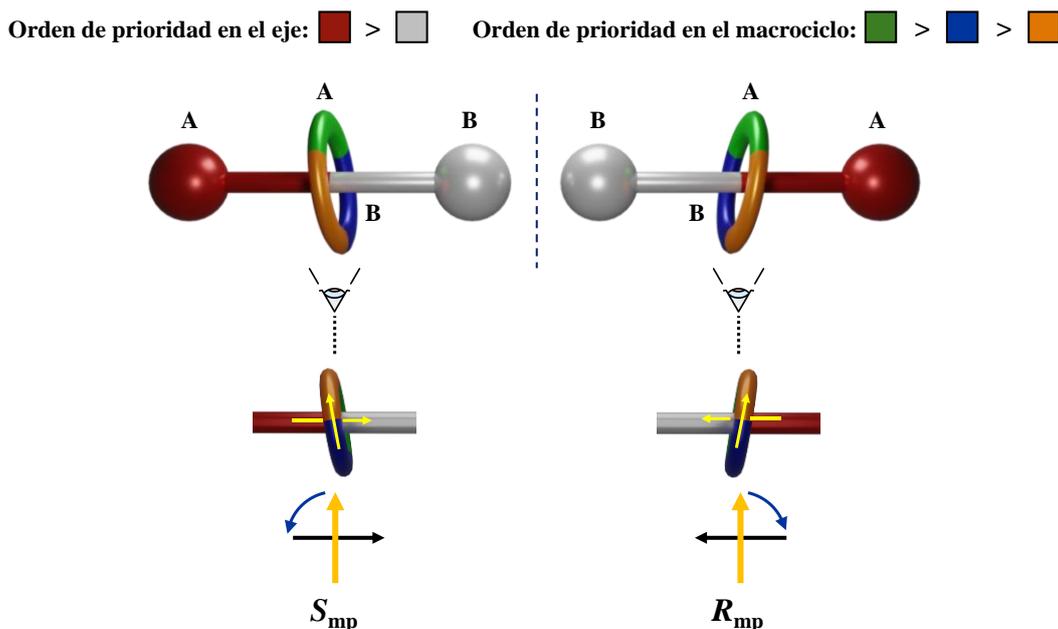


Figura 4.4. Método de asignación de la configuración en rotaxanos con quiralidad mecánica planar propuesto por Goldup.¹⁵

En el caso de los [n]rotaxanos con más de un macrociclo orientado,²⁸ cada uno de los anillos actúa como un elemento estereogénico, lo que da lugar a la posible aparición de diastereoisómeros. De manera similar, cuando una molécula presenta tanto quiralidad mecánica planar como otro tipo de quiralidad covalente,^{24,29} cada elemento estereogénico posee su propia configuración asociada.

4.1.1.1. Obtención de rotaxanos con quiralidad mecánica planar

El primer rotaxano con quiralidad mecánica planar fue sintetizado de forma racémica por Vögtle y Okamoto en 1997.³⁰ Se trata del [2]rotaxano de tetralactamas **95**, en el que la presencia de un grupo sulfonamida tanto en el eje como en el anillo, les aporta direccionalidad y orientación, respectivamente (Figura 4.5). La separación de los enantiómeros se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución empleando una fase estacionaria quiral (CSP-HPLC) y, permitió el registro de los espectros de dicroísmo circular (CD) de cada enantiómero.

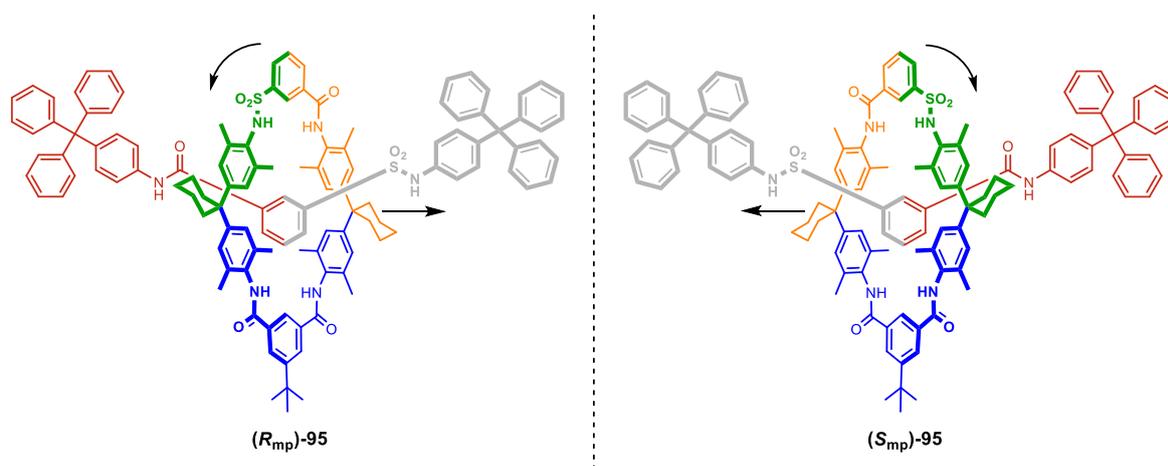


Figura 4.5. Enantiómeros del [2]rotaxano **95**, el primer ejemplo de rotaxano con quiralidad mecánica planar sintetizado por Vögtle y separado por Okamoto.³⁰

Debido a la naturaleza mecánica del elemento estereogénico que origina este tipo de quiralidad, la síntesis enantioselectiva de rotaxanos mecánicamente planar quirales supone un reto difícil de superar empleando los métodos convencionales de síntesis asimétrica. De hecho, en el único ejemplo reportado de síntesis directa utilizando un catalizador asimétrico, el exceso enantiomérico obtenido fue de apenas un 4%.³¹ Por este motivo, se hace recurrente el empleo de la CSP-HPLC preparativa para la obtención de muestras enantiopuras.^{28,30-32} Sin embargo, el elevado coste de esta técnica y su poca escalabilidad, hacen necesaria la búsqueda de alternativas más eficientes. En la última década se han desarrollado algunas estrategias para obtener rotaxanos con quiralidad mecánica planar de forma enantioselectiva.³³

Goldup fue el primero en diseñar un método para obtener muestras enantiopuras de rotaxanos mecánicamente planar quirales sin necesidad de llevar a cabo la separación de los enantiómeros por CSP-HPLC.²⁴ El aplantillado activo mediante la reacción de cicloadiición catalizada por cobre (AT-CuAAC)^{34,35} entre el macrociclo de bipyridina orientado **96**, el alquino terminal **97** y la azida enantiopura

98 con quiralidad covalente puntual, dio lugar a una mezcla diastereomérica (r.d. ~ 50:50) del [2]rotaxano **99**, con la misma configuración covalente pero con quiralidades mecánicas opuestas (Figura 4.6). Esta mezcla de diastereoisómeros se pudo separar por los métodos habituales de purificación en química orgánica y, tras la sustitución del derivado quiral de glucosa por un *stopper* aquiral sobre cada uno de los diastereoisómeros, se obtuvieron de forma enantiopura los dos enantiómeros del [2]rotaxano **94**, donde la única fuente de quiralidad procede del enlace mecánico.

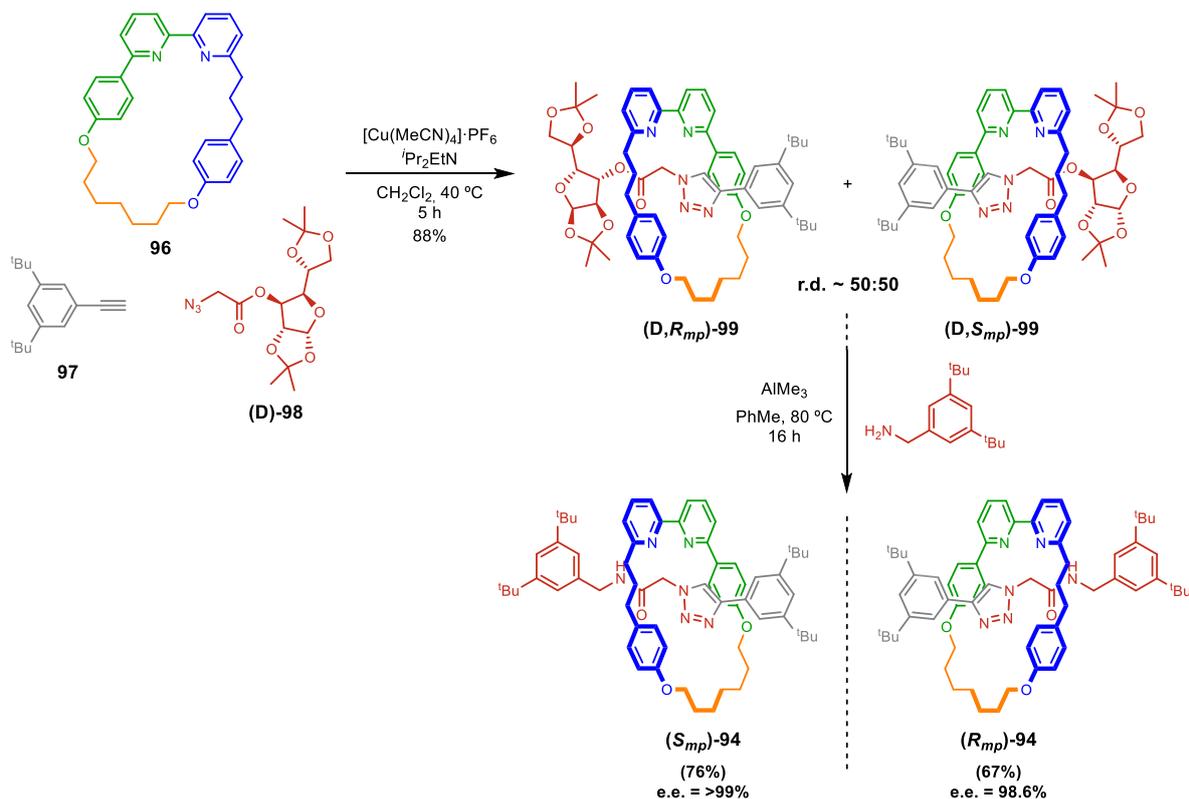


Figura 4.6. Estrategia para la obtención enantiopura de [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar reportada por Goldup, basada en la separación de los diastereoisómeros del [2]rotaxano **99** gracias a la formación de un derivado quiral,²⁴

Más tarde, el mismo grupo consiguió optimizar el proceso empleando la azida **100**, la cual presenta la unidad estereogénica covalente más próxima al grupo reactivo y, por tanto, al entorno donde se forma el enlace mecánico.²⁵ Con esta modificación se logró inducir diastereoselectividad (r.d. = 98:2) al proceso y tras la simetrización del centro estereogénico covalente se obtuvo selectivamente uno de los enantiómeros del [2]rotaxano **102** (e.e. = 96%) sin necesidad de realizar previamente una separación de diastereoisómeros (Figura 4.7a). La combinación de este método con una estrategia de entrelazado auxiliar permitió, además, extender esta síntesis enantioselectiva a [2]rotaxanos con una gran variedad estructural.³⁶ Por último, los mismos investigadores reportaron recientemente que la diastereoselectividad (r.d. = >99:<1) en el ensamblado de los [2]rotaxanos también se puede conseguir situando el auxiliar quiral covalente en la estructura del macrociclo orientado, como se observó en la obtención del [2]rotaxano **106** a partir del macrociclo quiral **103** (Figura 4.7b).³⁷

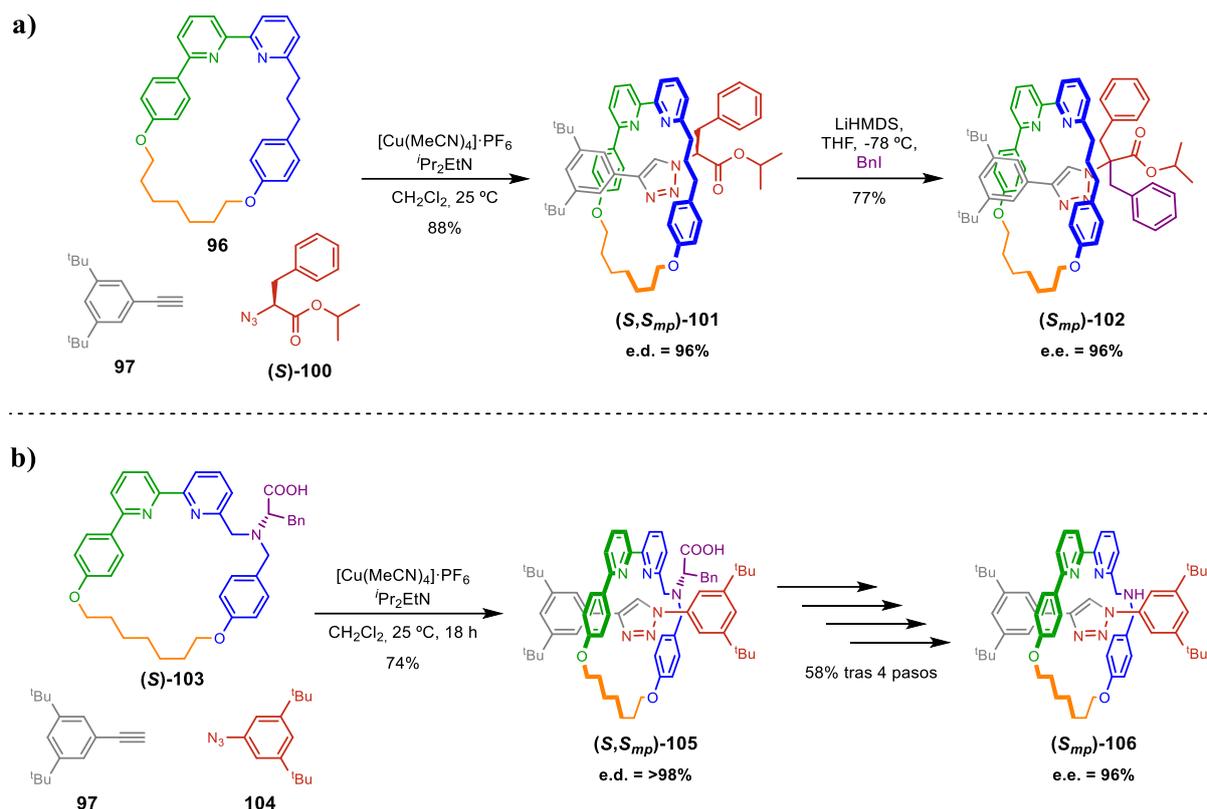


Figura 4.7. Estrategias para la obtención enantiopura de [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar reportadas por Goldup: a) ensamblado diastereoselectivo del [2]rotaxano **101** gracias a un auxiliar quiral en el eje,²⁵ b) ensamblado diastereoselectivo del [2]rotaxano **105** gracias a un auxiliar quiral en el macrociclo.³⁷

En este sentido, Zhu diseñó otra estrategia para la obtención enantioselectiva de rotaxanos con quiralidad mecánica planar basada en la desimetrización post-sintética de rotaxano proquirales.³⁸ En este caso, dichos rotaxanos proquirales, entre los que se encuentra el [2]rotaxano **107**, estaban compuestos por ejes asimétricos con distintas funcionalidades y un macrociclo de bis(cloroarilo) susceptible de ser desimetrizado mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizado por paladio. El empleo de la fosfina **109** con quiralidad covalente axial como ligando del catalizador metálico, junto al establecimiento de interacciones electrostáticas entre dicho ligando y los grupos carboxílicos del eje, permitió llevar a cabo el acoplamiento de forma estereoselectiva, obteniéndose predominantemente uno de los enantiómeros del [2]rotaxano mecánicamente planar quiral **110** (r.e. = 96.5:3.5) (Figura 4.8).

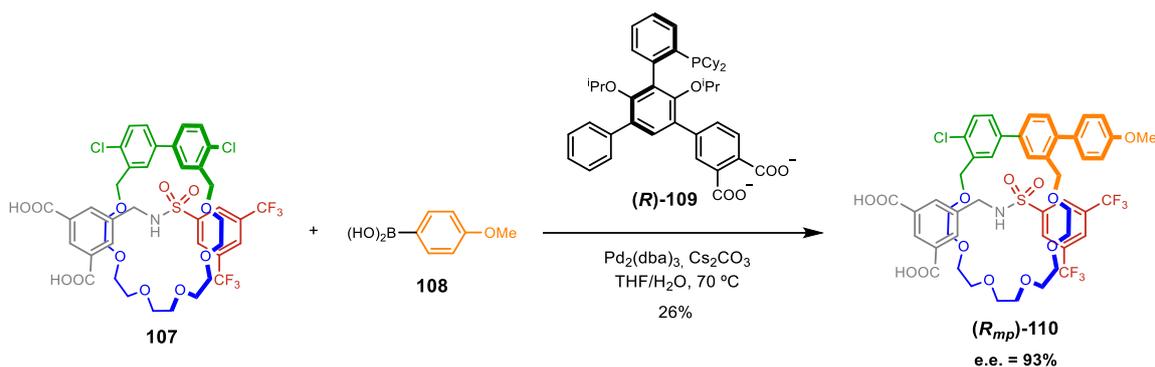


Figura 4.8. Estrategia de desimetrización catalítica reportada por Zhu, para la obtención enantioselectiva del [2]rotaxano **110** con quiralidad mecánica planar a partir del [2]rotaxano proquiral **107**.³⁸

Leigh ha desarrollado el único método hasta la fecha, para la síntesis directa de rotaxanos con quiralidad mecánica planar que ofrece un exceso enantiomérico significativo.³⁹ En esta estrategia, el [2]rotaxano **114** se forma mediante la reacción de sustitución nucleófila de la amina primaria **112** sobre el éster activado **113**, asistida por el macrociclo orientado de éteres corona **111**.⁴⁰ La presencia de dicho macrociclo estabiliza el intermedio tetraédrico de la reacción. Al emplear un electrófilo con un grupo saliente que posee quiralidad covalente puntual, se genera un intermedio diastereomérico de naturaleza mecánico-covalente en la que una de las orientaciones del macrociclo está favorecida. La posterior salida del grupo quiral produce el [2]rotaxano mecánicamente planar quiral **114**, enriquecido en uno de los enantiómeros (r.e. = 75:25) (Figura 4.9).

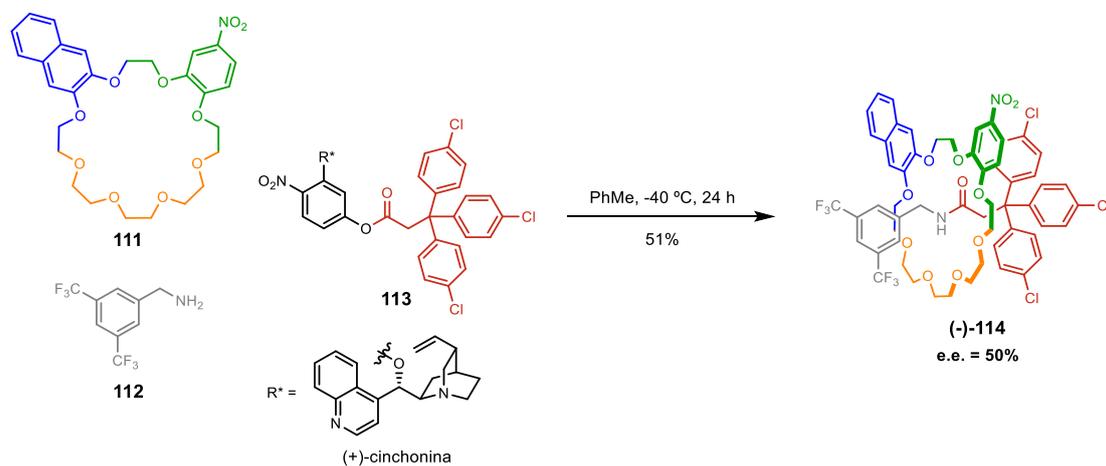


Figura 4.9. Estrategia de síntesis enantioselectiva directa reportada por Leigh, para la obtención del [2]rotaxano **114** con quiralidad mecánica planar, gracias a la presencia de un grupo saliente quiral.³⁹

Además de los ejemplos seleccionados que se describen en esta memoria, en los últimos años también se ha reportado la obtención enantioselectiva de rotaxanos con quiralidad mecánica planar gracias a una estrategia que supone la formación y separación de los enantiómeros de un pre-rotaxano con quiralidad

planar covalente,³² y mediante la resolución cinética de una mezcla racémica empleando un catalizador asimétrico.⁴¹

4.1.1.1.2. Aplicaciones de rotaxanos con quiralidad mecánica planar

A pesar de las distintas aproximaciones sintéticas descritas en el apartado anterior, el número de ejemplos de rotaxanos con quiralidad mecánica planar que llevan a cabo una tarea útil son escasos.^{32,42-44} Kameta y, más tarde Hirose, emplearon rotaxanos enantioenriquecidos para el reconocimiento selectivo de derivados quirales de aminoácidos.^{32,42} Por su parte, Takata los utilizó como inductores de la quiralidad en el ensamblaje de polímeros con quiralidad helicoidal.⁴³ Goldup reportó el último trabajo en esta línea, que consiste en el empleo de un [2]rotaxano mecánicamente planar quiral enantioenriquecido, como ligando en una reacción catalizada por Au(I).⁴⁴ En este caso, se sintetizó enantioselectivamente el [2]rotaxano **117** siguiendo el método ya descrito de aplantillado activo (AT-CuAAC) y utilización de un auxiliar quiral.²⁵ Tras su complejación con Au(I), dicho complejo [Au((*R_{mp}*)-**117**)(Cl)] enantiopuro (e.e. = 98%) se utilizó como catalizador asimétrico de la reacción de ciclopropanación Ohe-Uemura entre estireno (**116**) y el éster propargílico **115**.⁴⁵ El resultado fue la obtención selectiva del producto de reacción *cis*-**118** (*cis:trans*, 95:5), con un exceso enantiomérico del 77% (Figura 4.10). Esto demuestra la transmisión efectiva de la quiralidad mecánica planar del catalizador a los centros estereogénicos covalentes del producto y, supone el primer ejemplo de un catalizador asimétrico con estructura de rotaxano con este tipo de quiralidad.

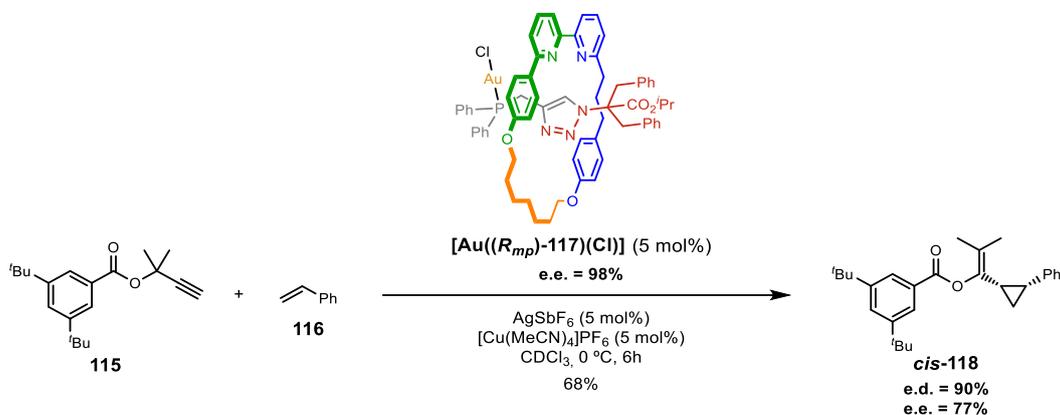


Figura 4.10. Reacción de ciclopropanación de Ohe-Uemura catalizada por el complejo [Au((*R_{mp}*)-**117**)(Cl)] que incorpora un ligando con estructura de rotaxano con quiralidad mecánica planar.⁴⁴

La obtención de rotaxanos con quiralidad mecánica planar y la transmisión de dicha quiralidad son los aspectos clave del trabajo presentado en este capítulo. Ya se ha tratado el fundamento de esta quiralidad mecánica, así como algunos métodos para obtener muestras enantiopuras. En el siguiente apartado, se describirá con detalle el proceso elegido para ensayar la transmisión de la quiralidad.

4.1.2. Síntesis de lactamas a partir de [2]rotaxanos de fumaramida. Transmisión de la quiralidad

La reacción de ciclación intramolecular en medio básico de *N*-bencilfumaramidas entrelazadas para dar lugar a β -lactamas de forma diastereoselectiva, ya se expuso brevemente en el apartado 1.2.4.1. de esta memoria, dentro del marco de las aplicaciones de los rotaxanos. Ahí se destacaba el papel fundamental del macrociclo de amidas bencílicas entrelazado como activador del sustrato y director de la estereoquímica de la reacción.⁴⁶ Llevando a cabo la reacción sobre los ejes no entrelazados se obtenía un menor rendimiento y una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* del derivado de β -lactama. Por su parte, partiendo de los [2]rotaxanos se obtenía únicamente el producto *trans* de forma cuantitativa y en un menor tiempo de reacción (Figura 4.11).

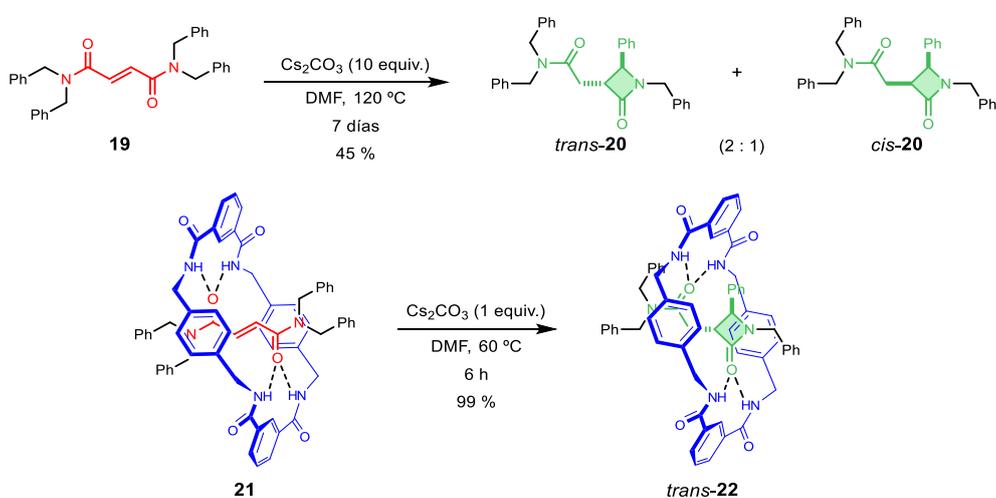


Figura 4.11. Reacciones de ciclación intramolecular en medio básico del eje de fumaramida **19** y el rotaxano **21** para dar la mezcla de β -lactamas *cis/trans*-**20** y la β -lactama entrelazada *trans*-**22**, respectivamente.⁴⁶

Un aspecto interesante de esta metodología se da al emplear grupos menos voluminosos como *stoppers* de los ejes, como los butilos presentes en los compuestos **119**. Estas especies entrelazadas se consideran pseudorotaxanos cinéticamente estables cuyos componentes pueden separarse mediante tratamiento térmico.^{47,48} Esta circunstancia se aprovechó para desenhebrar los productos **120** obtenidos tras la reacción de ciclación y obtener las β -lactamas *trans*-**121** no entrelazadas de forma sencilla. Para ello, fue necesario reducir la temperatura durante la etapa de ciclación, lo cual se consiguió empleando CsOH como base, en lugar de Cs_2CO_3 . Además, ambas etapas de ciclación y desenhebrado se pueden suceder de forma consecutiva a través de un procedimiento *one-pot* que requiere de una neutralización intermedia del medio, pero que permite obtener las β -lactamas no entrelazadas directamente desde los [2]rotaxanos de fumaramida (Figura 4.12).

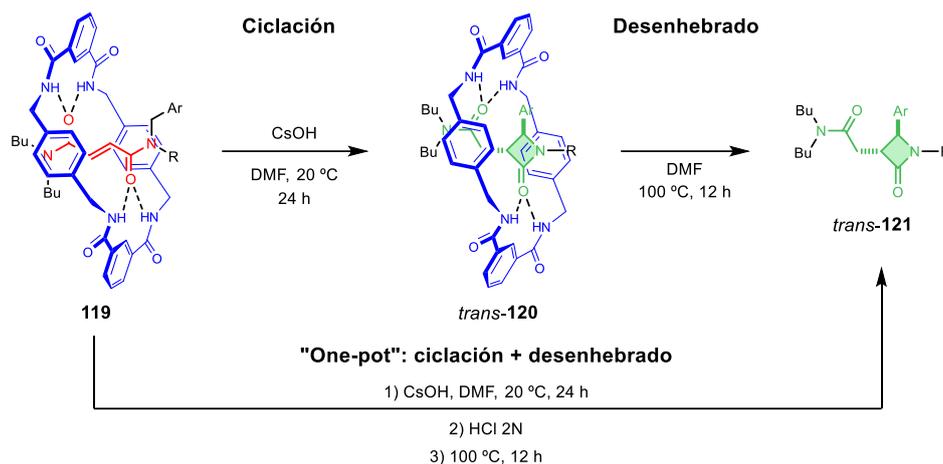


Figura 4.12. Obtención, directa y en etapas, de las β -lactamas *trans*-121 no entrelazadas mediante desenhebrado térmico.⁴⁶

El propio Grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia llevó a cabo un estudio exhaustivo para determinar el mecanismo más plausible para esta reacción.⁴⁹ El análisis computacional de dos rutas alternativas estableció que el primer paso del mecanismo de la reacción es la desprotonación de uno de los cuatro grupos amida del macrociclo del [2]rotaxano modelo **122** por parte de la base externa, dando como resultado el anión amidato **123**. El siguiente paso es el que determina la velocidad de la reacción y consiste en la abstracción intramolecular de uno de los protones bencílicos presentes en el eje por parte del amidato formado en la etapa anterior. Esto da lugar a la formación de un carbanión bencílico **124** que ataca al carbono sp^2 más próximo del doble enlace de la fumaramida, provocando la ciclación. Esta etapa se puede dar siguiendo dos trayectorias alternativas que darían como resultado los enolatos *trans*-125 o *cis*-125. Seguidamente, cualquiera de los enolatos abstraería internamente un protón de los grupos amida del macrociclo para dar lugar al amidato **126** más estable. Y, finalmente, la protonación externa de este amidato daría como resultado la β -lactama entrelazada **127** (Figura 4.13). El análisis computacional indica que la formación del enolato *trans*-125 está energéticamente favorecida y establece una ratio diastereomérica teórica de 99:1, lo cual concuerda con lo observado experimentalmente. Además, el mecanismo computado es coherente con los resultados experimentales obtenidos en el análisis que relaciona la reactividad con la estructura de los sustratos, así como con estudios cinéticos del efecto isotópico llevados a cabo en el mismo trabajo.

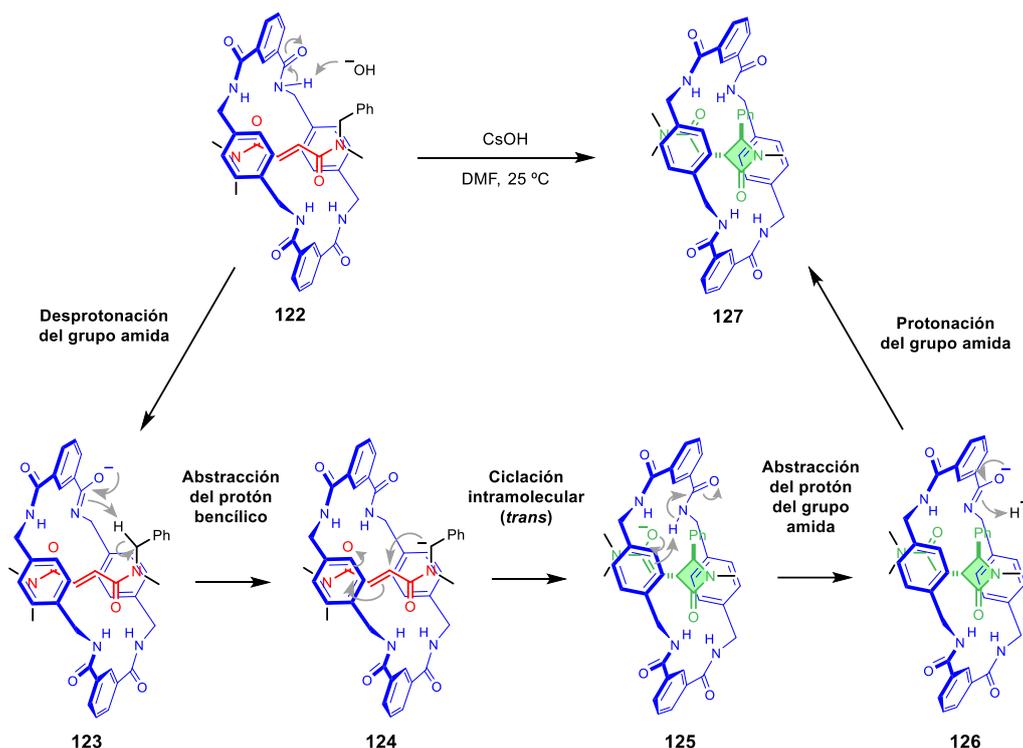


Figura 4.13. Mecanismo propuesto para la reacción de ciclación intramolecular en medio básico de rotaxanos de *N*-bencilfumaramidas para dar β-lactamas entrelazadas.⁴⁹ Por simplicidad en el cálculo computacional, se seleccionó como modelo el pseudorotaxano **122** que incorpora un eje de *N*-bencil-*N,N',N'*-trimetilfumaramida.

Los mismos autores diseñaron, además, dos estrategias para llevar a cabo la formación de las β-lactamas de forma enantioselectiva. En un primer trabajo, se ensayó la ciclación de [2]rotaxanos enantioenriquecidos en base a la presencia de quiralidad puntual covalente en la estructura del eje.⁵⁰ La ciclación en medio básico y a temperatura relativamente alta (65 °C) del [2]rotaxano **128**, con tres grupos butilo y un grupo (*S*)-*α*-metilbencilo como *stoppers*, dio lugar a la formación de la β-lactama **129** correspondiente con un carbono estereogénico tetrasustituido. De nuevo, se obtuvo exclusivamente el isómero *trans* y, tras el desenhebrado para obtener el compuesto **130** no entrelazado, se comprobó que la reacción también había transcurrido de forma enantioselectiva (r.e. = 97:3), con retención de la configuración inicial del carbono asimétrico del sustrato durante el proceso de ciclación (Figura 4.14). De esta forma, se demostró la transmisión efectiva de la quiralidad puntual covalente desde el sustrato a los centros estereogénicos del producto, en el espacio confinado generado por el macrociclo.

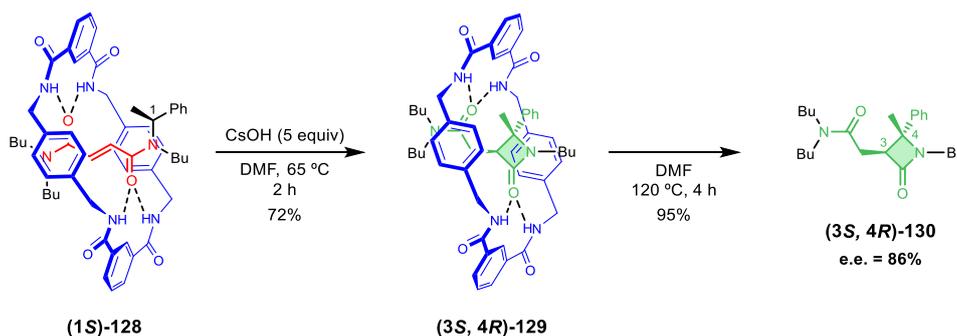


Figura 4.14. Reacción de ciclación intramolecular en medio básico del [2]rotaxano de fumaramida **128** con quiralidad puntual en el eje para dar la β -lactama **130** enantioenriquecida.⁵⁰

En un segundo trabajo, se incorporó un elemento de quiralidad puntual covalente, esta vez, en la estructura del macrociclo de los [2]rotaxanos.⁵¹ La presencia de un grupo metilo en una de las posiciones bencílicas del anillo genera un centro estereogénico covalente, a la vez que aporta direccionalidad al macrociclo. La combinación de este anillo enantioenriquecido covalentemente, con un eje de fumaramida asimétrico, dio como resultado una mezcla diastereomérica (r.d. = 57:43) del [2]rotaxano **131**, con una quiralidad covalente fija y quiralidad mecánica planar opuesta. Tras la separación de los dos diastereoisómeros de **131**, se llevó a cabo la reacción de ciclación y posterior desenhebrado con cada uno de ellos, así como con la mezcla de ambos. Y en los tres casos, se obtuvo únicamente la β -lactama *trans*-**133** enantioenriquecida en el mismo enantiómero y, aproximadamente, en la misma proporción (r.e. \sim 85:15). Esto indica que la enantioselectividad en la ciclación es inducida principalmente por el elemento de quiralidad puntual covalente presente en el anillo (configuración fija en los dos diastereoisómeros), más que por la quiralidad mecánica planar (configuración opuesta en cada diastereoisómero) (Figura 4.15a). Por tanto, este trabajo supone un ejemplo de transmisión efectiva, a través del enlace mecánico, de quiralidad puntual covalente desde el macrociclo a los centros estereogénicos formados en el eje. Además, los autores reportaron la obtención de *cis*- γ -lactamas **136**, mediante el tratamiento ácido de las β -lactamas no entrelazadas **135**, manteniendo la configuración de los carbonos asimétricos y los excesos enantioméricos de los sustratos de partida. Así, este hallazgo permitió acceder a γ -lactamas enantioenriquecidas partiendo directamente de la mezcla de diastereoisómeros de los [2]rotaxanos de fumaramida **134**, introduciendo una etapa de acidificación en el procedimiento *one-pot* (Figura 4.15b).

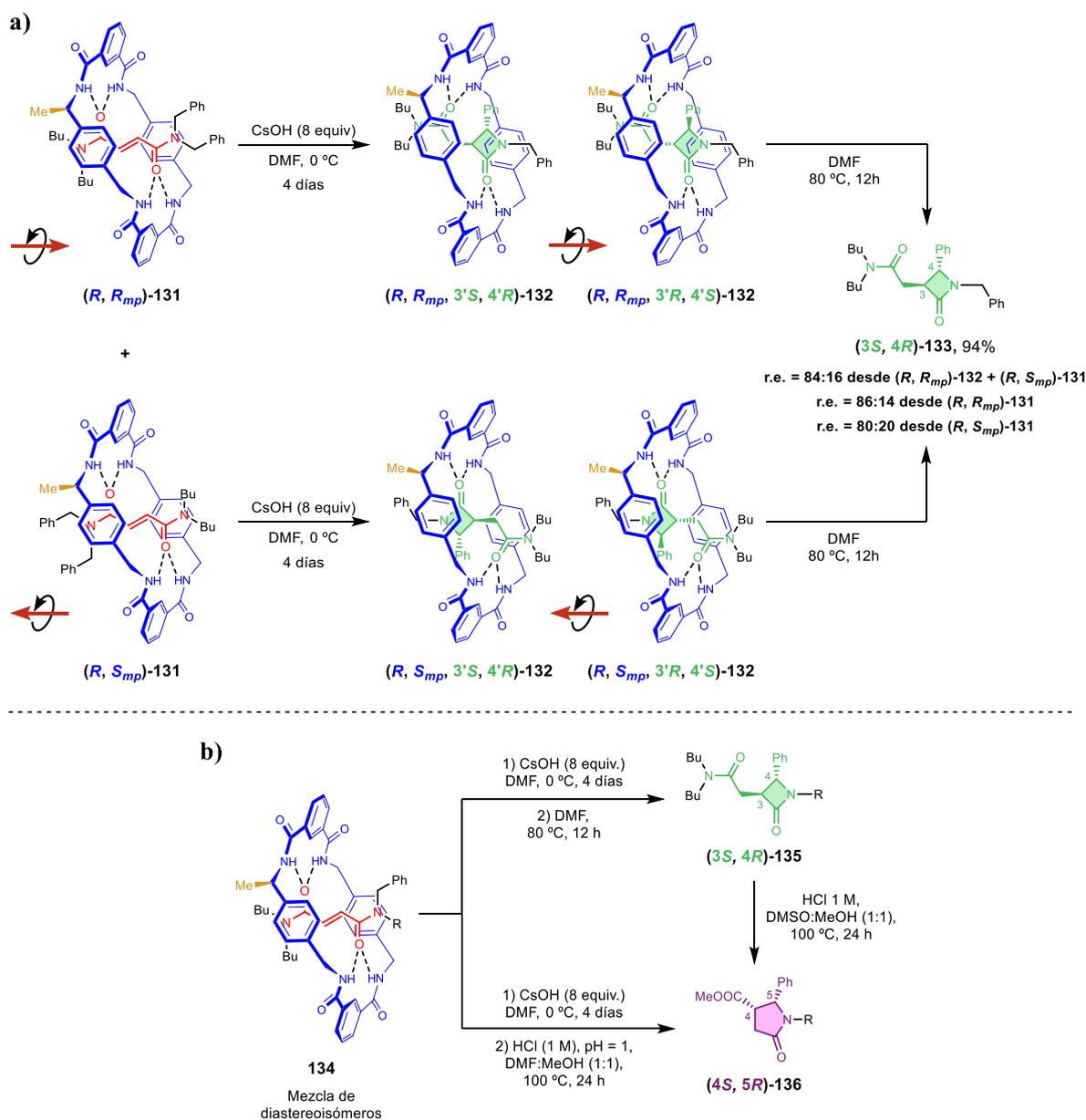


Figura 4.15. a) Ciclación intramolecular de los diastereoisómeros del [2]rotaxano de fumaramida **131** y posterior desenhebrado térmico para obtener la *trans*- β -lactama **133** enantioenriquecida, b) obtención de *cis*- γ -lactamas **136** a partir de los [2]rotaxanos de fumaramida **134** quirales.⁵¹

A continuación, se describe el trabajo encuadrado en este capítulo, centrado en la obtención de [2]rotaxanos de fumaramida con quiralidad mecánica planar y su empleo como sustratos en la reacción de ciclación en medio básico para generar β y γ -lactamas. Con este estudio se pretende evaluar la capacidad de transmisión de la quiralidad mecánica planar, proporcionada exclusivamente por el enlace mecánico, hacia los nuevos centros estereogénicos covalentes formados en la estructura de los productos.

4.2. Objetivos

Los objetivos planteados en este capítulo son los siguientes:

1. Sintetizar [2]rotaxanos de fumaramida con quiralidad mecánica planar a partir de la desimetrización post-sintética de [2]rotaxanos proquirales.
2. Llevar a cabo dicha desimetrización de forma enantioselectiva para obtener una mezcla enantioenriquecida en uno de los enantiómeros, o bien, si no es posible, realizar una separación mediante CSP-HPLC para obtener muestras enantiopuras de cada enantiómero.
3. Ensayar la ciclación intramolecular en medio básico de los [2]rotaxanos de fumaramida enantioenriquecidos con quiralidad mecánica planar y evaluar la transmisión de dicha quiralidad a los centros estereogénicos covalentes presentes en las lactamas que se obtienen como productos de dicha reacción.

4.3. Resultados y discusión

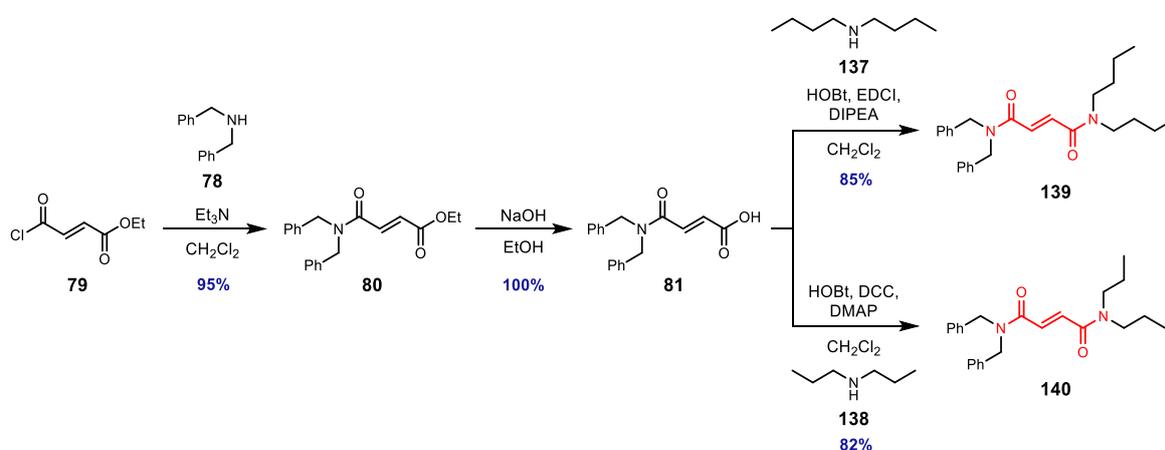
El primer paso para obtener [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar mediante una estrategia de desimetrización post-sintética, conlleva la síntesis de [2]rotaxanos proquirales. Estos deben incluir al menos un componente simétrico, pero susceptible de ser desimetrizado a través de una modificación covalente de su estructura, que genere la quiralidad mecánica. En esta investigación se ha planteado la síntesis de tres [2]rotaxanos proquirales **141**, **144** y **145**, que presentan ejes no simétricos de fumaramida y macrociclos de amidas bencílicas no orientados.

4.3.1. Síntesis de los [2]rotaxanos proquirales **141**, **144** y **145**

Una condición necesaria para poder llevar a cabo la reacción de ciclación intramolecular en medio básico sobre los futuros [2]rotaxanos quirales es la presencia de la funcionalidad *N*-bencilfumaramida en la estructura del eje. Por tanto, los ejes de los [2]rotaxanos proquirales deben incorporar grupos bencilo como *stoppers* de la molécula. Por otra parte, para obtener las correspondientes lactamas libres tras el desenhebrado térmico de los derivados entrelazados, se requiere de la presencia de *stoppers* más flexibles y menos voluminosos como grupos butilo o propilo.^{47,48} Por tanto, para aplantillar la formación de los [2]rotaxanos proquirales **141**, **144** y **145**, se han diseñado los ejes *N,N*-dibencil-*N',N'*-dibutylfumaramida (**139**) y *N,N*-dibencil-*N',N'*-dipropilfumaramida (**140**), que cumplen con estas dos condiciones.

4.3.1.1. Síntesis de los ejes 139 y 140

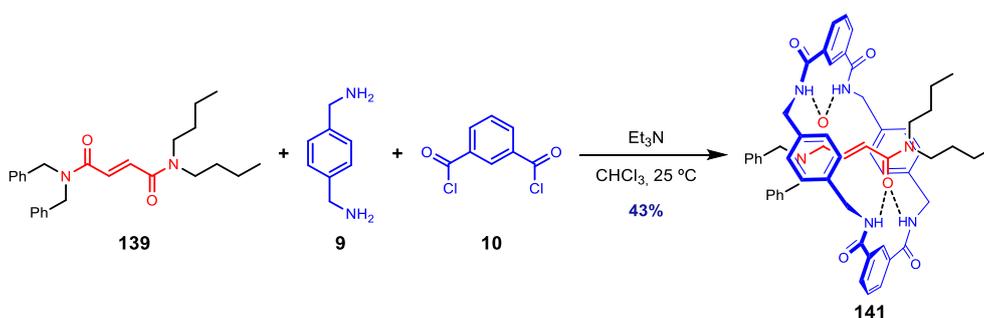
Los ejes de fumaramida asimétricos **139** y **140**, que incorporan *stoppers* de bencilos y, butilos o propilos, respectivamente, se obtuvieron siguiendo una ruta sintética de tres etapas (Esquema 4.1). En primer lugar, siguiendo un procedimiento previamente descrito,⁵² el cloruro de ácido **79** se hizo reaccionar con dibencilamina (**78**) para obtener el compuesto **80** con un 95% de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la saponificación de este fumaramato para obtener cuantitativamente el ácido carboxílico **81**. Finalmente, el acoplamiento de este ácido con dibutilamina (**137**) empleando HOBt y EDCI, dio lugar al eje **139** con un rendimiento del 85%. Por su parte, el eje **140** fue obtenido en un 82% de rendimiento, por reacción del mismo ácido **81** con dipropilamina (**138**), empleando HOBt y DCC como agentes acoplantes.



Esquema 4.1. Ruta sintética seguida para obtener los ejes de fumaramida **139** y **140**.

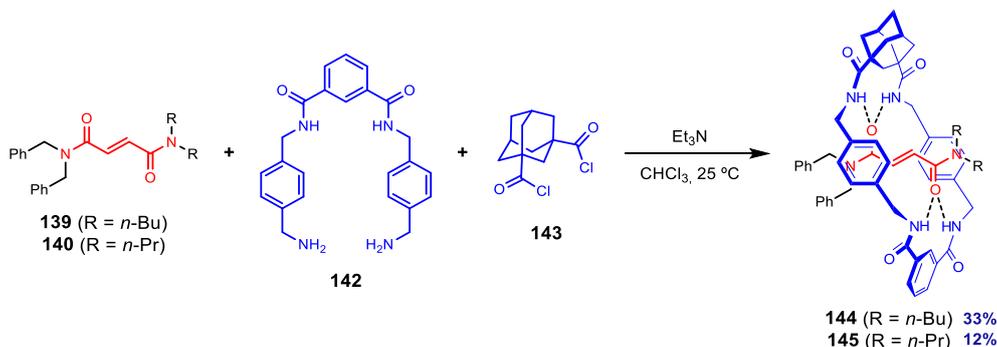
4.3.1.2. Ensamblaje de los [2]rotaxanos proquirales 141, 144 y 145

Una vez sintetizados los ejes de fumaramida **139** y **140**, se procedió al ensamblaje de los [2]rotaxanos proquirales **141**, **144** y **145**. Para ello, se siguió la metodología *clipping* dirigida por enlaces de hidrógeno comúnmente empleada en la síntesis de este tipo de rotaxanos (ver apartado 1.2.2 de esta memoria). El [2]rotaxano **141**, compuesto por el eje **139** y el macrociclo habitual de amidas bencílicas, fue obtenido en un 43% de rendimiento, mediante la reacción de cinco componentes entre cloruro de isoftaloilo (**10**), *p*-xililendiamina (**9**) y el correspondiente eje **139** (Esquema 4.2).



Esquema 4.2. Síntesis del [2]rotaxano **141**.

Por su parte, los [2]rotaxanos **144** y **145** incorporan los ejes **139** y **140**, respectivamente y, un macrociclo con cierta falta de simetría⁴ debido a la sustitución del anillo de benceno de uno de los fragmentos de isoftalamida por un fragmento derivado del adamantano. En este caso, se llevó a cabo la reacción de tres componentes entre dicloruro de 1,3-adamantanodicarbonilo (**143**), el compuesto **142** precursor del macrociclo y el correspondiente eje. De esta forma, se obtuvieron los [2]rotaxanos **144** y **145** en un rendimiento del 33% y 12%, respectivamente (Esquema 4.3).



Esquema 4.3. Síntesis de los [2]rotaxanos **144** y **145**.

4.3.2. Desimetrización de los [2]rotaxanos proquirales para obtener [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar. Mono-*N*-metilación selectiva del [2]rotaxano **144**

Como se explicó en la introducción de este capítulo (apartado 4.1.1.1), para que un rotaxano presente quiralidad mecánica planar, debe estar formado por un eje no simétrico y un macrociclo orientado (sin planos de simetría perpendiculares al plano que contiene al macrociclo). Los [2]rotaxanos **141**, **144** y **145** sintetizados ya incorporan un eje carente de simetría. Sin embargo, el macrociclo es totalmente simétrico (dos planos de simetría perpendiculares al plano que contiene al macrociclo) en el caso del [2]rotaxano **141** y, parcialmente simétrico (un plano de simetría perpendicular al plano que contiene al macrociclo) en el caso de los [2]rotaxanos **144** y **145**. La estrategia de desimetrización planteada en este proyecto, consiste en la mono-*N*-metilación selectiva de uno solo de los cuatro átomos de nitrógeno de los grupos amida que presentan este tipo de macrociclos. De esta forma, los anillos tendrían ahora cuatro partes diferenciadas y daría lugar a la aparición de enantiómeros mecánicamente planares (Figura 4.16). Además, otra consecuencia derivada de la mono-*N*-metilación de los [2]rotaxanos **144** y **145**, es la aparición de dos carbonos estereogénicos con quiralidad puntual covalente en el fragmento de adamantano. Sin embargo, la configuración de estos nuevos centros asimétricos será fija para cada enantiómero mecánico, ya que está intrínsecamente ligada a la configuración mecánica que adopte la molécula. Por tanto, su presencia no dará lugar a la aparición de diastereoisómeros, sino enantiómeros con quiralidad mixta (mecánica planar y puntual covalente). No obstante, la distancia entre estos

⁴ Este macrociclo presenta simetría C_{2v} , con solo dos partes distintas, por tanto, su ensamblaje con un eje asimétrico no da lugar a quiralidad mecánica planar.

estereocentros y la fuente de desimetrización (grupo metilo) es lo suficientemente grande (hasta 12 átomos de distancia en el caso de que se metilase un NH del fragmento de isoftalamida) para considerar que la relevancia de la quiralidad puntual debe ser mínima.

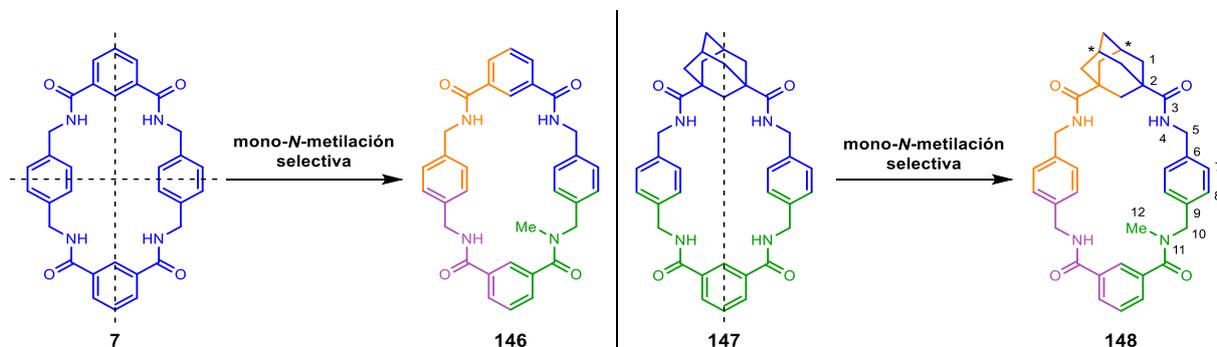
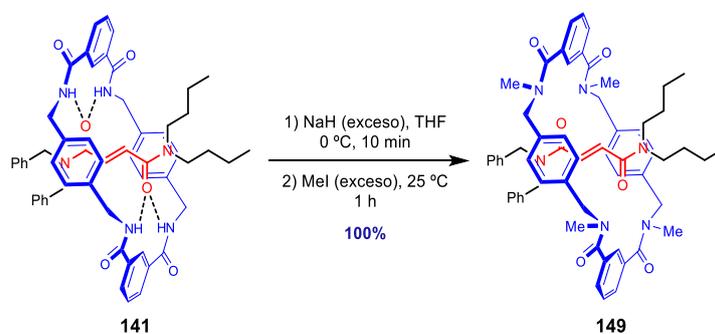


Figura 4.16. Desimetrización de los macrociclos **7** y **147** por la *N*-metilación selectiva de un solo NH. En términos de simetría, el resultado es el mismo independientemente del NH que sufra la metilación. Las líneas discontinuas representan los planos de simetría perpendiculares a los planos que contienen a los macrociclos. Los asteriscos indican los carbonos estereogénicos surgidos debido a la metilación de un NH.

En primer lugar, se ensayó la mono-*N*-metilación selectiva sobre el [2]rotaxano **141**, el cual presenta los cuatro grupos amida idénticos. Desafortunadamente, empleando NaH como base y MeI como agente metilante, no se observó la formación del producto deseado, sino que únicamente se obtuvo el [2]rotaxano tetrametilado **149** de forma cuantitativa (Esquema 4.4).



Esquema 4.4. Reacción de metilación del [2]rotaxano **141** que dio como resultado el [2]rotaxano tetrametilado **149**.

Posteriormente, se probó la reacción sobre el [2]rotaxano **144** que incorpora dos tipos de amidas distintas. La presencia de los fragmentos de isoftálico y adamantano hace que los NHs adyacentes a cada fragmento presenten distinta acidez. Una estimación computacional⁵ comparativa del pK_a de los grupos amida de dos moléculas modelo **75** y **150** condujo a unos valores de pK_a de 15.0 para el modelo derivado

⁵ Los cálculos se llevaron a cabo con el programa Marvin Suite (versión 5.11.5) y chemicalize.org,⁵⁷ ambos desarrollados por la compañía ChemAxom.

de isoftálico y de 15.8 para el modelo derivado de adamantano (Figura 4.17). Por tanto, debido a su mayor acidez, los NHs próximos al fragmento de isoftálico son, en teoría, más propensos a sufrir la metilación.

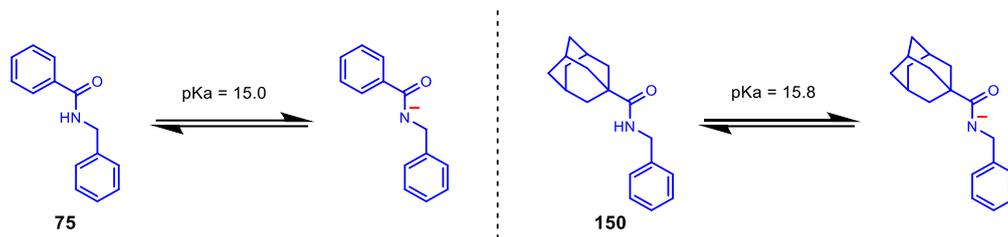
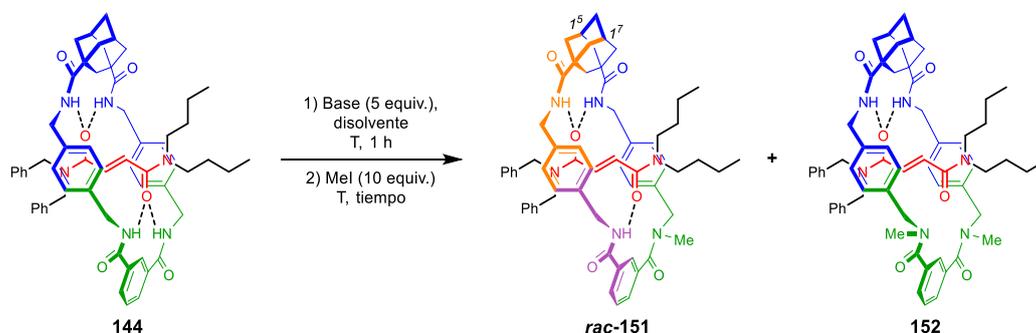


Figura 4.17. Estimación computacional del pK_a de las moléculas modelo **75** y **150**.

En este caso, la mono-*N*-metilación del [2]rotaxano **144** con NaH y MeI, dio como resultado una mezcla de dos productos, identificados como el [2]rotaxano monometilado **151** y el análogo dimetilado **152** con una selectividad del 57% hacia la especie buscada. Teniendo en cuenta este resultado prometedor, se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción (disolvente, base utilizada, temperatura y tiempo), para intentar aumentar la selectividad hacia el compuesto monometilado **151** (Esquema 4.5; tabla 4.1). Así, empleando cinco equivalentes de CsOH como base y THF como disolvente, se observó una conversión del 96% con una selectividad hacia el [2]rotaxano **151** del 90% (Tabla 4.1; entrada 3; Figura 4.18). Por el contrario, la reacción no tuvo lugar al utilizar Et₂O como disolvente (Tabla 4.1; entrada 4) o al emplear otras bases como el NaOH o KOH (Tabla 4.1; entradas 5 y 6). A partir del buen resultado obtenido con CsOH, se encontró que, bajando la temperatura a 0 °C y extendiendo el tiempo de reacción a 24 h, se logra una conversión del 95% con una selectividad del 97% hacia la especie monometilada (Tabla 4.1; entrada 7; Figura 4.18). Por tanto, en estas condiciones, se pudo obtener eficientemente el [2]rotaxano **151** con quiralidad mecánica planar de forma racémica. Finalmente, reduciendo aún más la temperatura a -20 °C, se consiguió una selectividad del 100%, obteniéndose únicamente el producto **151**. Sin embargo, esto supuso una reducción muy significativa de la conversión (Tabla 4.1; entrada 8; Figura 4.18), por lo que se optó por las condiciones previamente mencionadas.

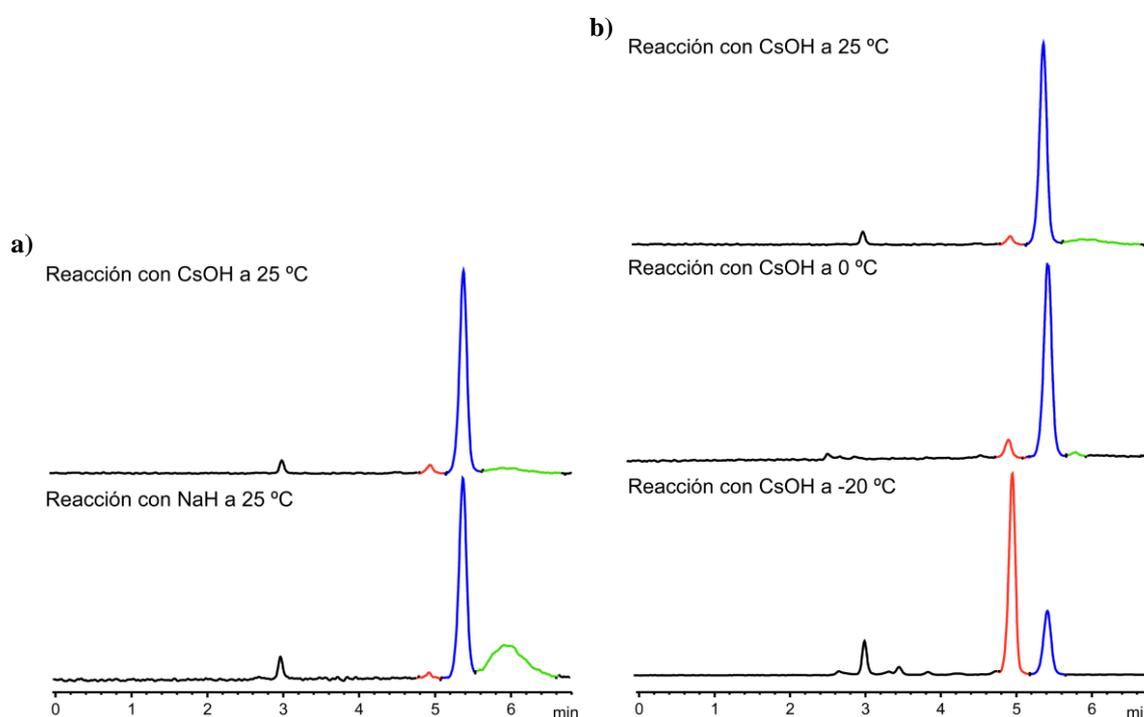


Esquema 4.5. Reacción de metilación del [2]rotaxano **144**. Por simplicidad, solo se muestra el enantiómero (*S_{mp}*, *1⁵R*, *1⁷S*)-**151**.

Tabla 4.1. Optimización de las condiciones de las condiciones de la reacción de mono-*N*-metilación selectiva del [2]rotaxano **144**.

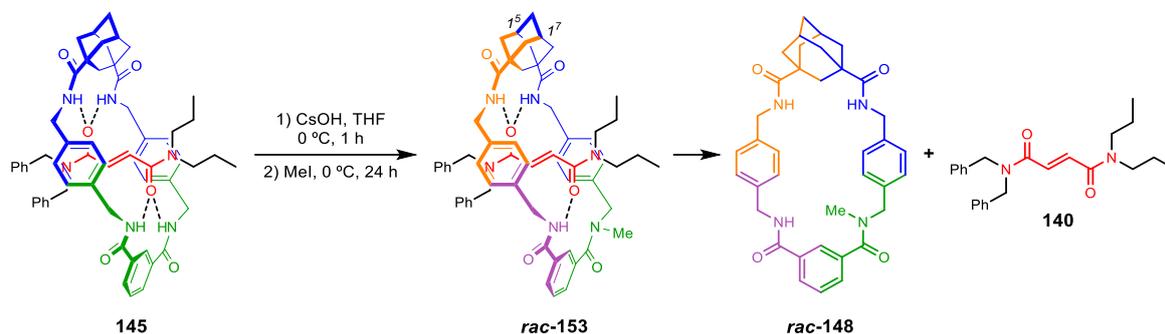
Entrada	Disolvente	Base	T (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^a	Ratio 144:151:152	Selectividad hacia 151
1	THF	NaH	25	1	98	2:56:42	0.57
2 ^b	THF	CsOH	25	1	15	85:15:0	1.00
3	THF	CsOH	25	1	96	4:87:9	0.90
4	Et ₂ O	CsOH	25	1	0	100:0:0	-
5	THF	NaOH	25	1	0	100:0:0	-
6	THF	KOH	25	1	0	100:0:0	-
7	THF	CsOH	0	24	95	5:92:3	0.97
8	THF	CsOH	-20	48	27	73:27:0	1.00

^aDeterminada mediante HPLC. ^bSe empleó solo un equivalente de base.

**Figura 4.18.** Apilado de cromatogramas del resultado de la reacción de *N*-metilación del [2]rotaxano **144**: a) empleando CsOH y NaH como bases, b) empleando CsOH a distintas temperaturas. La señal en rojo corresponde al [2]rotaxano **144** de partida; la señal en azul corresponde al [2]rotaxano monometilado **151**; la señal en verde corresponde al [2]rotaxano dimetilado **152**. Condiciones de HPLC: columna Hypersil Gold (silice 5 μ m), CH₂Cl₂/iPrOH/NH₄OH (300:2.5:1), 0.75 mL/min, 280 nm.

Por su parte, el [2]rotaxano **145** que incorpora grupos propilo como *stoppers*, también fue tratado con CsOH y MeI en las condiciones optimizadas, mostrando una reactividad similar. Sin embargo, el [2]rotaxano monometilado **153** no se pudo aislar, debido a su inestabilidad mecánica. Durante su purificación, se produjo el desenhebrado de sus componentes debido al escaso volumen estérico de los

grupos propilo y a una posible distorsión de la estructura del macrociclo tras la metilación, lo que puede provocar un debilitamiento de los enlaces de hidrógeno entre el eje y el macrociclo (Esquema 4.6).



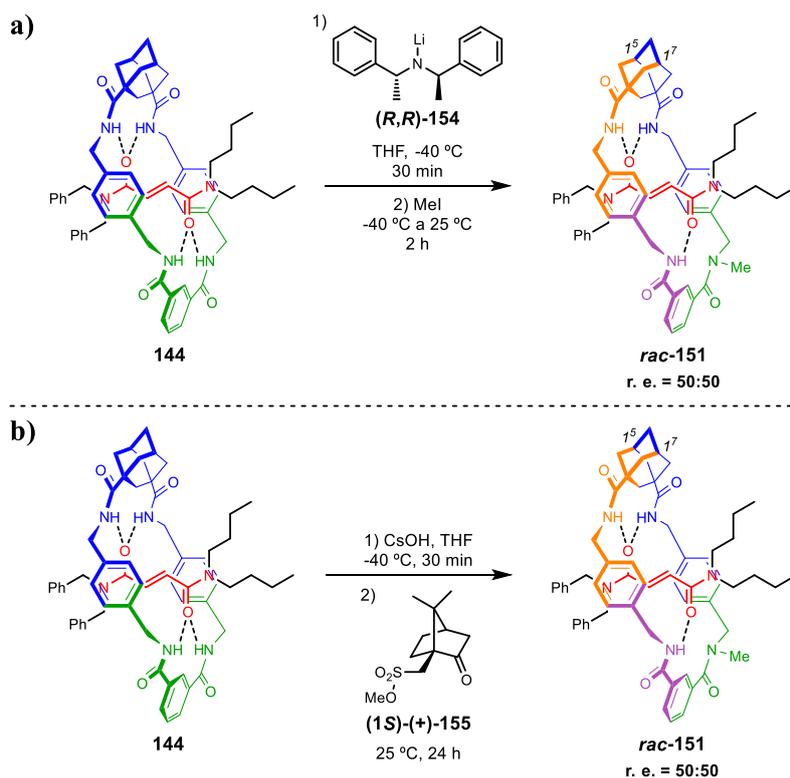
Esquema 4.6. Reacción de metilación del [2]rotaxano **145** mediante la cual no se pudo aislar el [2]rotaxano **153** debido a su inestabilidad mecánica. Por simplicidad, solo se muestra el enantiómero (S_{mp} , 1^5R , 1^7S)-**153**.

Por tanto, mediante la estrategia de desimetrización a través de la mono-*N*-metilación de un solo NH del macrociclo, únicamente se pudo obtener, de forma racémica, el [2]rotaxano **151** con quiralidad mecánica planar. El siguiente objetivo es conseguir muestras enantioenriquecidas en uno de los enantiómeros para ensayar la transmisión de la quiralidad en la reacción de formación de lactamas entrelazadas. Para tratar de evitar la separación de los enantiómeros por CSP-HPLC y, con el ánimo de aportar un valor añadido al trabajo, se intentó la desimetrización enantioselectiva del [2]rotaxano **144**.

4.3.2.1. Desimetrización enantioselectiva del [2]rotaxano **144**

Para lograr la desimetrización enantioselectiva del [2]rotaxano proquiral **144**, se exploraron dos vías alternativas: el empleo de un amiduro de litio quiral como base y el uso de un agente metilante quiral.

En el primer caso, en lugar de CsOH, se utilizó un amiduro de litio derivado de una amina quiral como base. Así, el tratamiento del [2]rotaxano **144** con *bis*((*R*)-1-feniletil)amiduro de litio (**154**) a -40 °C durante media hora y, la posterior adición de un exceso de MeI, permitió aislar el [2]rotaxano monometilado **151**. Sin embargo, su análisis por CSP-HPLC determinó que se obtuvo en forma de racemato (r. e. = 50:50) (Esquema 4.7a). Por su parte, empleando un agente metilante asimétrico no se obtuvo un mejor resultado. El tratamiento del [2]rotaxano **144** con CsOH y posterior adición de (1*S*)-(+)-alcanforsulfonato de metilo (**155**) a temperatura ambiente, dio como resultado, de nuevo, el [2]rotaxano **151** en forma racémica (r. e. = 50:50) (Esquema 4.7b).



Esquema 4.7. Intentos de desimetrización enantioselectiva del [2]rotaxano **144** mediante: a) el empleo del amiduro de litio quiral **154** como base, b) el uso del agente metilante quiral **155**. Por simplicidad, solo se muestra el enantiómero (S_{mp} , 1^5R , 1^7S)-**151**.

Desafortunadamente, ninguna de estas dos vías condujo a la obtención del [2]rotaxano monometilado **151** de forma enantioenriquecida. Por tanto, hubo que recurrir a la separación de sus enantiómeros mediante CSP-HPLC preparativa.

4.3.2.2. Separación de los enantiómeros del [2]rotaxano **151** por CSP-HPLC y difracción de rayos X del enantiómero (R_{mp} , 1^5S , 1^7R)-**151** y el [2]rotaxano **152**

La separación de los enantiómeros del [2]rotaxano **151** se llevó a cabo utilizando una columna preparativa con un relleno quiral (Chiralpak IC-3) y empleando como eluyente la mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeCN}:i\text{PrOH}$ (85:13:2), a un flujo de 9.0 mL/min. En estas condiciones, el primer enantiómero eluyó a un tiempo de retención de 18.6 minutos, mientras que el segundo lo hizo a los 21.8 minutos (Figura 4.19a). Una vez separados, se registró el espectro de dicroísmo circular de cada uno de los compuestos eluidos y, como cabría esperar, se obtuvieron espectros simétricos pero de signo opuesto, lo que verifica su relación de isomería óptica. (Figura 4.19b).

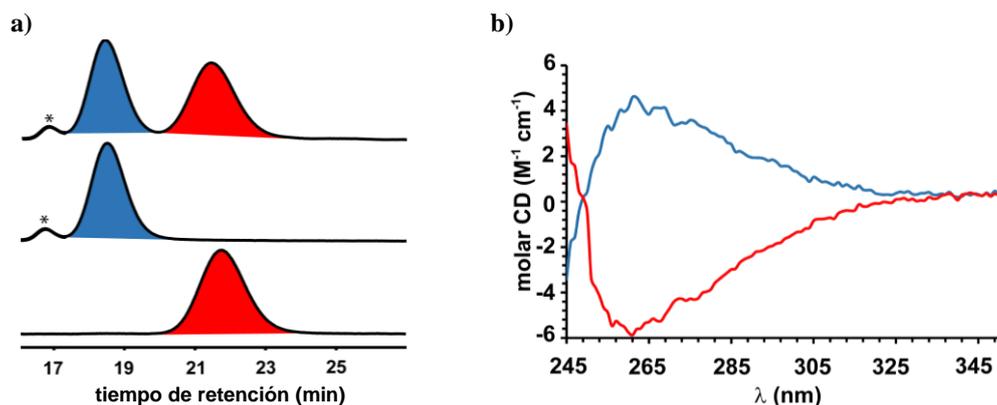


Figura 4.19. a) Cromatogramas de *rac*-**151** (arriba), primer enantiómero de **151** (medio) y segundo enantiómero de **151** (abajo) (*[2]rotaxano **152**) (Columna Chiralpak IC-3, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeCN}:\text{iPrOH}$ (85:13:2), 0.5 mL/min, 254 nm), b) espectros de dicroísmo circular del primer (línea azul; 1.0×10^{-5} M en CHCl_3) y segundo (línea roja; 1.2×10^{-5} M en CHCl_3) enantiómero de **151**.

Por otra parte, fue posible elucidar la estructura en estado sólido del segundo enantiómero ($t_r = 21.8$ min) del [2]rotaxano **151** mediante difracción de rayos X de monocristal (ver apartado A.1.2. de los anexos de esta memoria), y se determinó su configuración absoluta como (R_{mp} , 1^5S , 1^7R)-**151** (Figura 4.20).

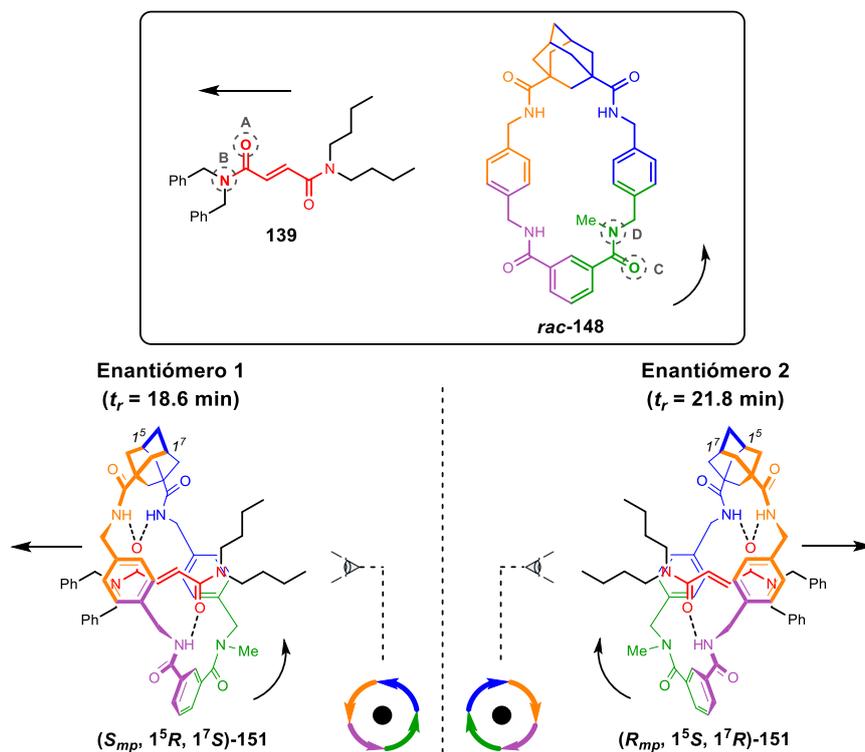


Figura 4.20. Asignación de prioridades y direccionalidad según las reglas CIP en el eje y macrociclo del [2]rotaxano **151** y, configuración absoluta asignada a cada uno de sus enantiómeros según el método descrito en el apartado 4.1.1.1.

Como se había previsto, la *N*-metilación tiene lugar sobre uno de los átomos de nitrógeno del fragmento de isoftalamida. Esta variación estructural provoca una gran distorsión del macrociclo. De hecho, una de las unidades aromáticas de *p*-xililendiamina adopta una orientación perpendicular al doble enlace de la fumaramida, en lugar de la conformación paralela tipo «sándwich» típica de estas moléculas. Además, las dimensiones de la cavidad del macrociclo se reducen debido a esta distorsión, lo que podría explicar la alta selectividad hacia la monometilación mostrada por la molécula (Figura 4.21a).

La estructura en estado sólido del [2]rotaxano dimetilado **152** también se pudo elucidar por la misma técnica (ver apartado A.1.3. de los anexos de esta memoria). En este caso, se confirmó la dimetilación sobre los dos grupos amida conectados con el fragmento de isoftálico, generando una importante distorsión en esa zona del macrociclo. Sin embargo, el resto del anillo mantiene una conformación similar a la habitual para este tipo de moléculas (Figura 4.21b).

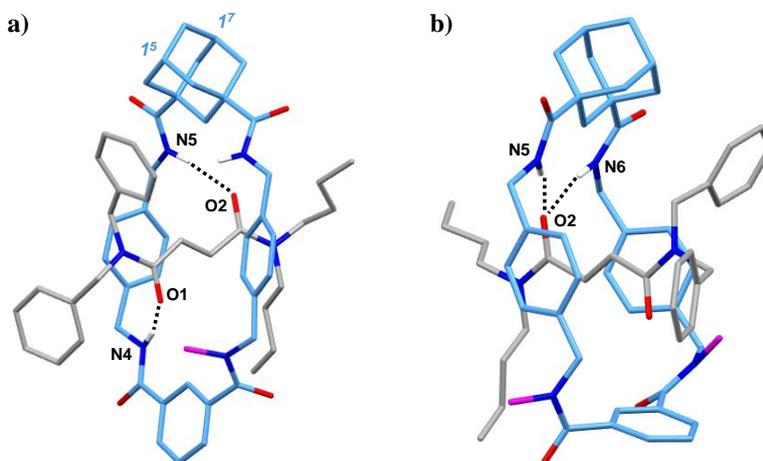


Figura 4.21. a) Estructura de rayos X del [2]rotaxano (R_{mp} , 1^5S , 1^7R)-**151**. Longitudes (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares: N4-H4...O1, 2.06 (166); N5-H5...O2 2.07 (161). b) estructura de rayos X del [2]rotaxano **152**. Longitudes (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares: N5-H5...O2, 2.16 (166); N6-H6...O2 2.25 (167). Los átomos de hidrógeno que no intervienen en enlaces de hidrógeno y las moléculas de disolvente se han omitido para mayor claridad. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno.

4.3.3. Ciclación intramolecular del [2]rotaxano **151**

Tras resolver la mezcla de enantiómeros del [2]rotaxano **151** con quiralidad mecánica planar, se procedió a evaluar la transmisión de dicha quiralidad a los centros estereogénicos puntuales del producto de su reacción de ciclación intramolecular en medio básico. Teniendo en cuenta la experiencia previamente reportada,^{46,51} esta reacción transcurre de forma selectiva hacia la formación únicamente de los isómeros

trans. Por tanto, de cada enantiómero de **151** se podrían obtener, entonces, dos diastereoisómeros de la β -lactama *trans* entrelazada **156** (Figura 4.22).

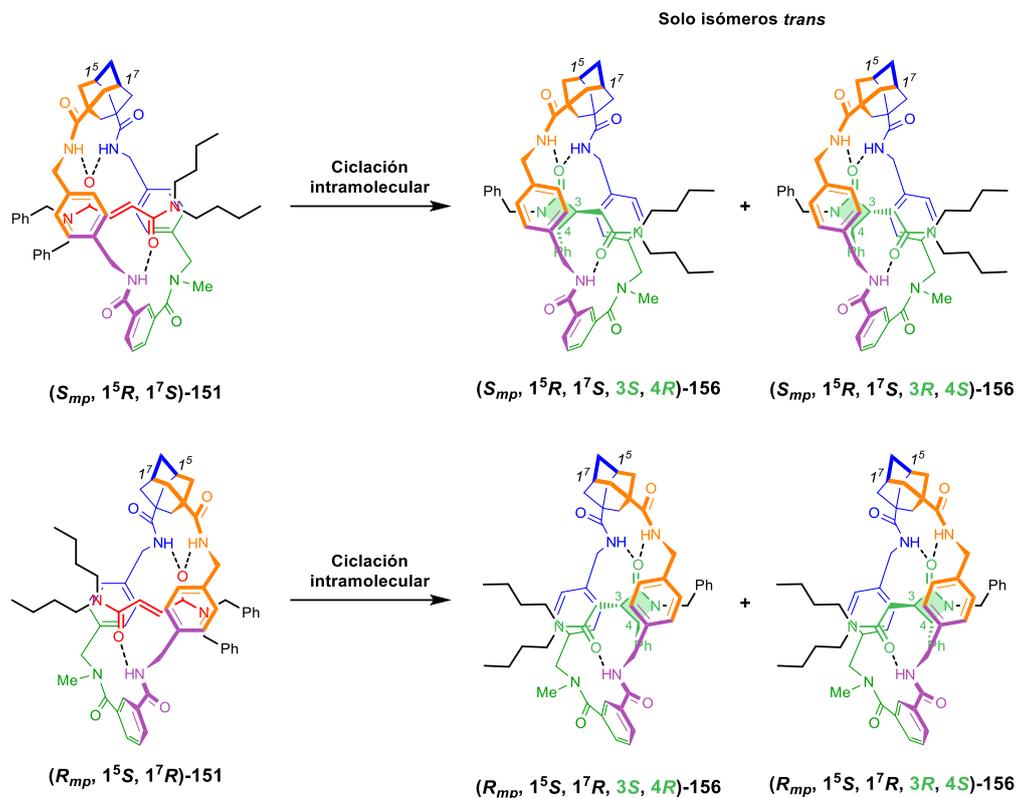


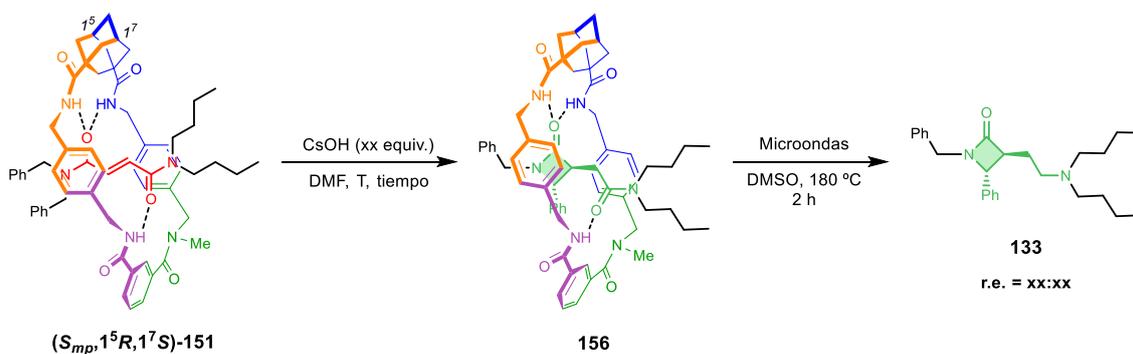
Figura 4.22. Posibles productos de la reacción de ciclación intramolecular de cada uno de los enantiómeros del [2]rotaxano **151**.

En primer lugar, se ensayó la reacción sobre el enantiómero (S_{mp}, 1⁵R, 1⁷S)-**151** empleando CsOH (1 equiv.) como base y DMF como disolvente. En apenas una hora a temperatura ambiente, se observó la conversión completa del sustrato hacia la β -lactama **156** entrelazada. Sin embargo, mediante RMN no fue posible determinar la proporción de los posibles diastereoisómeros debido a la complejidad que presenta el espectro de este compuesto. Para simplificar el análisis y, teniendo en cuenta que la separación de los componentes no altera la configuración de los centros quirales, se optó por llevar a cabo el desenhebrado de las especies entrelazadas. Para ello, el crudo de reacción se sometió, durante dos horas, a un tratamiento térmico (180 °C) bajo microondas en DMSO (o a un calentamiento convencional a 120 °C durante dos días) (Esquema 4.8). De esta forma, se aisló la β -lactama **133** libre con un exceso enantiomérico del 56% (r. e. = 22:78). Este primer resultado pone de manifiesto la capacidad que tiene el [2]rotaxano quiral **151**, de llevar a cabo su reacción de ciclación intramolecular con cierta diastereoselectividad.

Con el ánimo de mejorar este resultado, se optimizó la temperatura a la que tiene lugar la etapa de ciclación (Tabla 4.2). Así, disminuyendo la temperatura a 0 °C, se obtuvo la β -lactama **133** con un exceso enantiomérico del 70% (r. e. = 15:85). No obstante, fue preciso duplicar la cantidad de base y extender

el tiempo de reacción a 24 horas (Tabla 4.2; entrada 2). Finalmente, bajando la temperatura durante la ciclación hasta los -20 °C, se necesitaron cinco equivalentes de CsOH, pero se obtuvo un mejorado exceso enantiomérico del 80% (r. e. = 10:90) (Tabla 4.2; entrada 3).

Por su parte, llevando a cabo la ciclación y el posterior desenhebrado con el enantiómero (**R_{mp}**, **1⁵S**, **1⁷R**)-**151** bajo las condiciones óptimas, se obtuvo la β-lactama **133**, enriquecida en el otro enantiómero, en un 82% (r. e. = 91:9) (Tabla 4.2; entrada 4).



Esquema 4.8. Reacción de ciclación intramolecular del [2]rotaxano **151** y posterior desenhebrado térmico de la β-lactama entrelazada **156**.

Tabla 4.2. Optimización de la temperatura y la cantidad de base para la etapa de ciclación intramolecular del [2]rotaxano **151**.

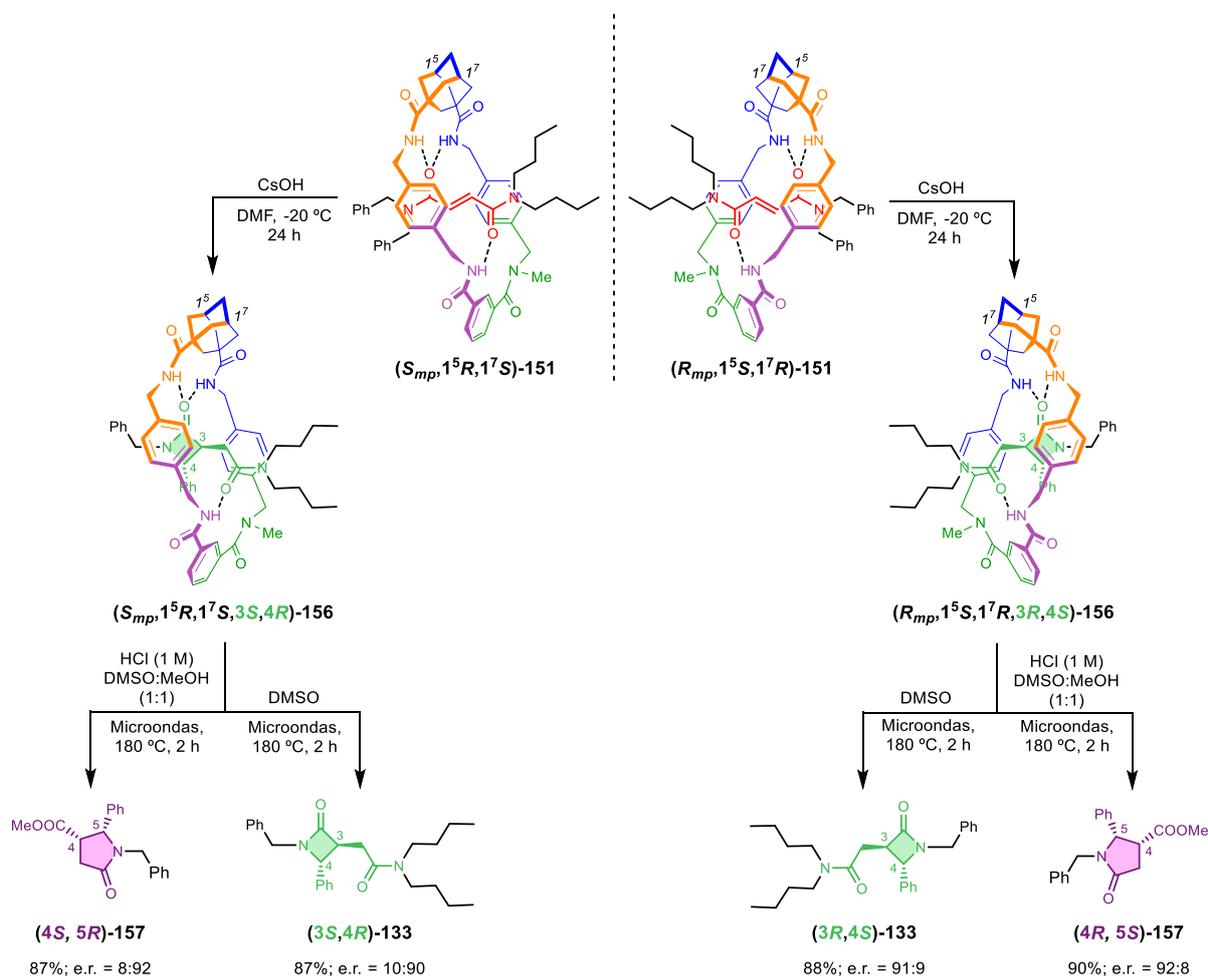
Entrada	T (°C)	Equiv. de CsOH	Tiempo (h)	Conversión (%) ^a	Ratio enantiomérico ^b
1	25	1	1	100	22:78
2	0	2	24	100	15:85
3	-20	5	24	100	10:90
4 ^c	-20	5	24	100	91:9

^aDeterminada por cromatografía en capa fina; ^bDeterminado por CSP-HPLC; ^cReacción sobre el enantiómero (**R_{mp}**, **1⁵S**, **1⁷R**)-**151**.

Además de la β-lactama **133**, siguiendo el protocolo reportado en los trabajos previos,⁵¹ también se pudo obtener la *cis*-γ-lactama **157** a partir del [2]rotaxano **151**. Así, llevando a cabo el desenhebrado de la lactama entrelazada **156** en una mezcla DMSO:MeOH (1:1) en presencia de HCl diluido, se obtuvo la correspondiente γ-lactama **157** con una enantiopureza similar a la obtenida para la β-lactama **133** (e. e. = 82%) (Esquema 4.9).

En cuanto a la configuración absoluta de los productos obtenidos, fue posible determinar mediante difracción de rayos X, la estructura del diastereoisómero mayoritario de la β-lactama entrelazada **156** obtenida de la ciclación del enantiómero (**R_{mp}**, **1⁵S**, **1⁷R**)-**151** (ver apartado A.1.4. de los anexos de esta memoria). De esta forma, se determinó su configuración absoluta como (**R_{mp}**, **1⁵S**, **1⁷R**, **3R**, **4S**)-**156** (Figura 4.23). Este resultado concuerda con la configuración asignada a las lactamas no entrelazadas obtenidas, la cual se determinó comparando los valores de rotación específica y tiempos de retención en

HPLC con los publicados previamente para las mismas sustancias.⁵¹ Así, partiendo desde el enantiómero (*S*_{mp}, 1⁵*R*, 1⁷*S*)-151, se obtienen la β-lactama (3*S*, 4*R*)-133 y la γ-lactama (4*S*, 5*R*)-157. Por el contrario, llevando a cabo la ciclación sobre el enantiómero (*R*_{mp}, 1⁵*S*, 1⁷*R*)-151, se obtienen la β-lactama (3*R*, 4*S*)-133 y la γ-lactama (4*R*, 5*S*)-157.



Esquema 4.9. Obtención enantioselectiva de la β-lactama 133 y la γ-lactama 157 a partir del [2]rotaxano de fumaramida 151 con quiralidad mecánica planar.

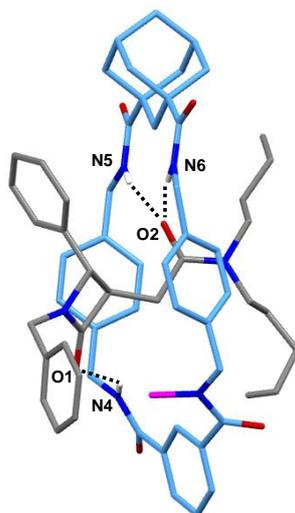


Figura 4.23. Estructura de rayos X del [2]rotaxano (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156. Longitudes (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares: $N4-H4 \cdots O1$, 2.12 (136); $N5-H5 \cdots O2$ 2.26 (158); $N6-H6 \cdots O2$ 2.36 (171). Los átomos de hidrógeno que no intervienen en enlaces de hidrógeno y las moléculas de disolvente se han omitido para mayor claridad. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno.

Estos resultados evidencian una transmisión eficiente de la información quiral en el entorno confinado del [2]rotaxano **151**, hacia los centros estereogénicos de las lactamas obtenidas de la ciclación y desenhebrado del material de partida. La obtención enantioselectiva de moléculas con quiralidad covalente puntual a partir de [2]rotaxanos con quiralidad mecánica planar representa una nueva aplicación, hasta ahora no explorada, de este tipo de sistemas quirales.

4.3.3.1. Estudio computacional de la etapa de ciclación diastereoselectiva

Para comprender mejor como transcurre el proceso de transmisión de la quiralidad observado, se llevó a cabo un estudio computacional al nivel SMD(DMF)/r2-SCAN-3c//wb97X-D/def2-SVP,⁵³⁻⁵⁵ centrado en la etapa de ciclación intramolecular del [2]rotaxano (R_{mp} , 1^5S , 1^7R)-151. Para simplificar el cálculo, se sustituyeron los grupos butilo del *stopper* por grupos metilo. Se calculó la energía de los dos estados de transición, ($3S$, $4R$)-TS_{Rmp} y ($3R$, $4S$)-TS_{Rmp}, que darían lugar a la formación de las *trans*- β -lactamas entrelazadas (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3S$, $4R$)-156 y (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156, respectivamente (Figura 4.24). Los cálculos indicaron que el estado de transición ($3R$, $4S$)-TS_{Rmp}, el cual lleva a la formación de la β -lactama mayoritaria, presenta menor energía que el estado de transición alternativo ($\Delta\Delta E^\ddagger = 11$ kJ/mol). Para entender el motivo de esta desigualdad, se descompuso la diferencia de energía entre los dos estados de transición ($\Delta\Delta E^\ddagger$) en sus principales contribuciones: las diferencias de energía entre los macrociclos ($\Delta\Delta E_{mac}$), entre los ejes ($\Delta\Delta E_{ejes}$) y entre las energías de interacción entre ambos componentes ($\Delta\Delta E_{int}$). Se observó que, mientras que las diferencias de energía entre los macrociclos y los ejes son mínimas (2.9 y 0.72 kJ/mol, respectivamente), la diferencia de las energías de interacción entre ambos

componentes en cada estructura de transición es notable (8.9 kJ/mol). Esta diferencia podría deberse a la formación de interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ entre el metilo unido a la isoftalamida y uno de los fenilos del eje, así como entre el fragmento de adamantano y el bencilo que cicla para formar el nuevo enlace C–C de la lactama. Estas interacciones débiles se encuentran presentes en el estado de transición $(3R, 4S)\text{-TS}_{Rmp}$, sin embargo, no se observan para el estado $(3S, 4R)\text{-TS}_{Rmp}$.

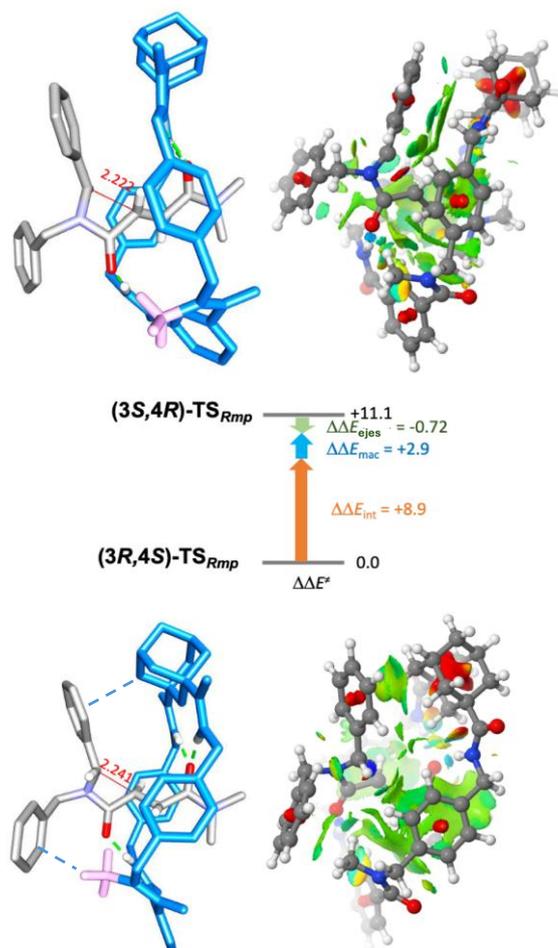


Figura 4.24. Estructuras de los estados de transición computados $(3S, 4R)\text{-TS}_{Rmp}$ y $(3R, 4S)\text{-TS}_{Rmp}$ para la etapa de ciclación intramolecular y sus interacciones no covalentes. Descomposición de la diferencia de energía entre ambos estados de transición en sus contribuciones principales.

4.4. Conclusiones

Las conclusiones obtenidas de este trabajo son las siguientes:

1. Se han sintetizado tres [2]rotaxanos proquirales **141**, **144** y **145**, con ejes de *N,N*-dibencilfumaramida y macrociclos de amidas bencílicas.
2. Se ha obtenido el [2]rotaxano **151** con quiralidad mecánica planar de forma racémica, mediante la mono-*N*-metilación selectiva de un grupo amida del macrociclo del [2]rotaxano proquiral **144**.

3. Se ha intentado llevar a cabo la mono-*N*-metilación del [2]rotaxano **144** de forma enantioselectiva empleando tanto una base como un agente metilante quirales. Sin embargo, en ambos casos se obtuvo el [2]rotaxano **151** en forma de racemato.
4. Se han obtenido muestras enantiopuras de cada uno de los dos enantiómeros mecánicos del [2]rotaxano **151** mediante su separación por CSP-HPLC preparativa.
5. Se ha ensayado exitosamente la transmisión de la quiralidad en la reacción de ciclación intramolecular en medio básico de cada uno de los enantiómeros del [2]rotaxano **151** para dar lugar a la β -lactama entrelazada **156** con quiralidad covalente puntual. Tras una etapa de desenhebrado térmico de este compuesto se han obtenido la β -lactama **133** y la γ -lactama **157** de forma enantioenriquecida (r. e. $\sim 90:10$).
6. Se ha llevado a cabo un estudio computacional de la etapa de ciclación y se ha encontrado que, el establecimiento de interacciones débiles no covalentes entre los dos componentes en el estado de transición determina la selectividad observada.

4.5. Experimental

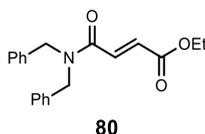
Todos los reactivos han sido adquiridos en *Merck* y se han utilizado sin purificación adicional. Los disolventes de grado HPLC utilizados han sido adquiridos en *Scharlab*. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice (60 Å, 70-200 μm , SDS) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo en láminas de aluminio cubiertas gel de sílice (0.25 mm de grosor, con indicador fluorescente a 254 nm, *Fluka Chemie AG*) y han sido observadas bajo luz UV. Los puntos de fusión se han determinado con un aparato *Kofler* de placa caliente y no han sido corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se han registrado en instrumentos *Bruker Avance* de 300, 400 y 600 MHz. Los desplazamientos químicos de RMN de ^1H se han referenciado respecto de la señal residual de ^1H de los disolventes deuterados, mientras que en los espectros de RMN de ^{13}C se ha llevado a cabo respecto de las señales de carbono residuales del disolvente deuterado. Las señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos sintetizados se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, HMQC y HMBC). Las abreviaturas de los patrones de acoplamiento son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron utilizando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) *Agilent 6220* equipado con ionización por electrospray (ESI). Las ratios enantioméricas se determinaron mediante análisis por HPLC, empleando un equipo HPLC *Agilent Serie 1100* y una columna con fase estacionaria quiral (especificada en cada experimento), comparando las muestras con las mezclas racémicas correspondientes. La separación de enantiómeros por CSP-HPLC se llevó a cabo en un equipo *Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000*. La rotación óptica ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$) se midió con un polarímetro *JASCO*

P-2000 (concentración en g/mL usando cloroformo como disolvente). El dicroísmo circular se midió con un espectrómetro π^* -180 de *Applied Photophysics*. Los experimentos con irradiación de microondas se realizaron en un equipo *Discover CEM MW* con enfriamiento simultáneo. La potencia del equipo se fijó en 200 W. Se utilizó un recipiente para microondas de 10 mL, equipado con una tapa estándar (recipiente comercialmente suministrado por *Discover CEM*), con una presión interna máxima de 250 psi.

4.5.1. Síntesis y caracterización de compuestos

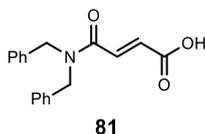
En este apartado se describen los protocolos seguidos para la obtención de los compuestos descritos en este capítulo, que no han sido reportados previamente en la bibliografía. Junto a ellos, se incluyen los datos físicos y espectroscópicos necesarios para su caracterización.

(*E*)-4-(dibencilamino)-4-oxobut-2-enoato de etilo (**80**)



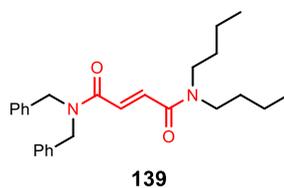
El compuesto **80** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁵²

Ácido (*E*)-4-(dibencilamino)-4-oxobut-2-enoico (**81**)



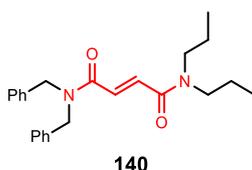
El compuesto **81** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁵²

N,N-dibencil-*N',N'*-dibutilfumaramida (**139**)



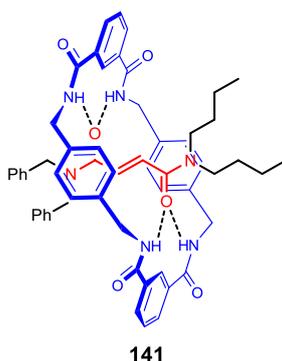
El eje **139** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁴⁶

N,N-dibencil-*N',N'*-dipropilfumaramida (**140**)



El eje **140** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁴⁸

[2]Rotaxano proquiral **141**



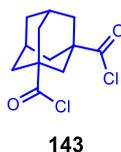
El [2]rotaxano **141** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁴⁶

N,N'-bis(4-(aminometil)bencil)isofalamida (**142**)



El compuesto **142** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁵⁶

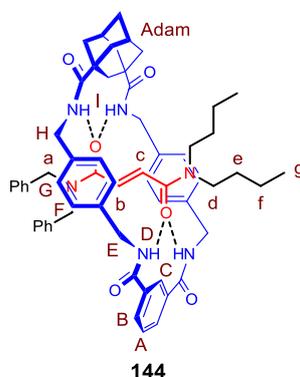
Dicloruro de 1,3-adamantanodicarbonilo (**143**)



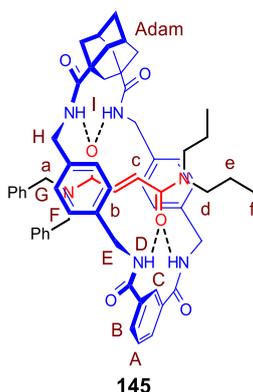
A una suspensión agitada de ácido 1,3-adamantanodicarboxílico (0.55 g, 2.46 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) se añadieron una gota de DMF y cloruro de oxalilo (0.86 mL, 9.84 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo, durante 3-4 h, hasta obtener una disolución amarilla. A continuación, el

disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el dicloruro de 1,3-adamantanodicarbonilo (**143**) como un aceite amarillo, el cual se utilizó directamente en la etapa de formación de los [2]rotaxanos correspondientes sin llevar a cabo ningún proceso de purificación adicional.

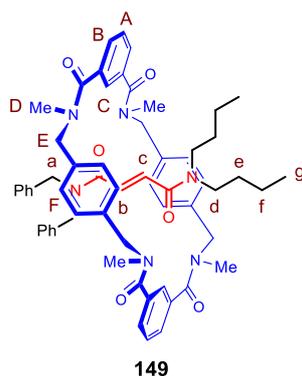
[2]Rotaxano proquiral **144**



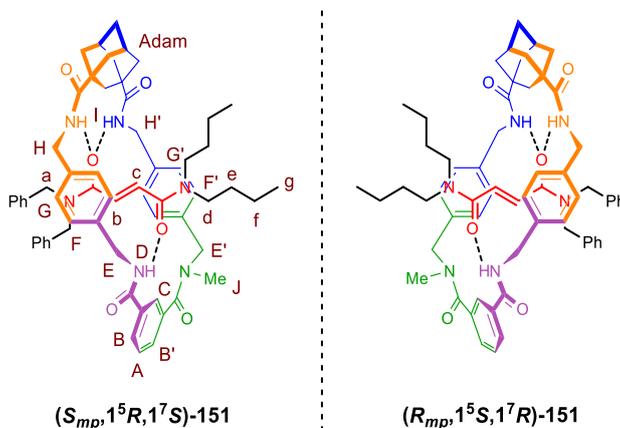
A una disolución agitada del eje **139** (0.50 g, 1.23 mmol), del compuesto **142** (0.99 g, 2.46 mmol) y Et₃N (2.1 mL, 14.8 mmol) en CHCl₃ anhidro (300 mL) se adicionó durante 5 h, una disolución de dicloruro de 1,3-adamantanodicarbonilo (**143**) (0.64 g, 2.46 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de CHCl₃/MeOH (40:1) como eluyente, para obtener el [2]rotaxano **144** como un sólido blanco (0.40 g, 33%); p. f. 245–247 °C; en su análisis por RMN ¹H (CDCl₃, 298 K) se observó una mezcla de rotámeros (1:0.3); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K, rotámero mayoritario)** δ: 8.88 (s, 1H, H_C), 8.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_B), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_A), 7.65-7.30 (m, 9H, H_{Ph+D}), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{Ph}), 7.05-6.75 (m, 12H, H_{F+G+I+Ph}), 6.02 (s, 2H, H_{b+c}), 5.24 (dd, *J* = 13.6, 9.6 Hz, 2H, H_E), 5.08 (dd, *J* = 13.4, 9.3 Hz, 2H, H_H), 4.53 (s, 2H, H_a), 4.43 (s, 2H, H_{a'}), 3.50-3.38 (m, 4H, H_{E'+H'}), 3.30-3.24 (m, 2H, H_d), 2.94-2.85 (m, 2H, H_{d'}), 2.45-0.50 (m, 28H, H_{e+f+g+Adam}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 177.2 (CO), 166.5 (CO), 165.4 (CO), 164.4 (CO), 138.6 (C), 138.0 (C), 135.6 (C), 134.3 (C), 133.6 (C), 132.6 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 122.4 (CH), 51.5 (CH₂), 49.7 (CH₂), 49.2 (CH₂), 47.9 (CH₂), 43.2 (CH₂), 42.8 (CH₂), 41.5 (C), 39.5 (CH₂), 39.0 (CH₂), 38.7 (CH₂), 35.1 (CH₂), 32.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 28.1 (CH), 20.4 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₆₂H₇₃N₆O₆ [M+H]⁺ 997.5586, encontrada 997.5570.

[2]Rotaxano proquiral 145

A una disolución agitada del eje **140** (0.70 g, 1.85 mmol), del compuesto **142** (1.55 g, 3.70 mmol) y Et_3N (3.0 mL, 22.2 mmol) en CHCl_3 anhidro (300 mL) se adicionó durante 5 h, una disolución de dicloruro de 1,3-adamantanodicarbonilo (**143**) (0.96 g, 3.70 mmol) en CHCl_3 anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se lavó secuencialmente con H_2O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1) como eluyente, para obtener el [2]rotaxano **145** como un sólido blanco (0.22 g, 12%); p. f. 220–222 °C; en su análisis por RMN ^1H (CDCl_3 , 298 K) se observó una mezcla de rotámeros (1:0.3); **RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 298 K, rotámero mayoritario)** δ : 8.88 (s, 1H, H_C), 8.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_B), 7.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_A), 7.64-7.35 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Ph+D}}$), 7.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_{Ph}), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ph}), 6.92-6.85 (m, 8H, $\text{H}_{\text{F+G}}$), 6.79 (s, 2H, H_I), 6.00 (s, 2H, $\text{H}_{\text{b+c}}$), 5.26 (dd, $J = 12.9, 9.9$ Hz, 2H, H_E), 5.07 (dd, $J = 13.1, 9.9$ Hz, 2H, H_H), 4.53 (s, 2H, H_a), 4.43 (s, 2H, $\text{H}_\text{a'}$), 3.46-3.38 (m, 4H, $\text{H}_{\text{E'+H'}}$), 3.24-3.21 (m, 2H, H_d), 2.86-2.81 (m, 2H, $\text{H}_\text{d'}$), 2.31-1.49 (m, 16H, $\text{H}_{\text{d+e+Adam}}$), 1.26-1.21 (m, 2H, H_{adam}), 1.00-0.88 (m, 5H, $\text{H}_{\text{f+adam}}$), 0.61 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, H_{adam}), 0.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_f) ppm; **RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3 , 298 K)** δ : 177.2 (CO), 166.5 (CO), 165.4 (CO), 164.5 (CO), 138.6 (C), 138.0 (C), 135.6 (C), 134.3 (C), 133.7 (C), 132.6 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 122.3 (CH), 51.5 (CH_2), 51.0 (CH_2), 50.1 (CH_2), 49.6 (CH_2), 43.2 (CH_2), 42.8 (CH_2), 41.5 (C), 39.5 (CH_2), 38.9 (CH_2), 38.7 (CH_2), 35.1 (CH_2), 28.1 (CH), 23.6 (CH_2), 21.3 (CH_2), 11.9 (CH_3), 10.4 (CH_3) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 969.5273, encontrada 969.5282.

[2]Rotaxano tetrametilado 149

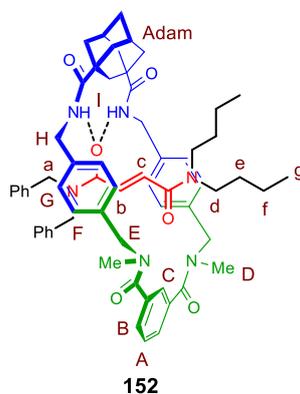
A una disolución del [2]rotaxano **141** (50 mg, 0.053 mmol) en THF anhidro (3 mL), se adicionó NaH al 60% disperso en aceite mineral (10 mg, 0.25 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Tras ese tiempo, se añadió MeI (150 μ L, 2.4 mmol) y la disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 1M (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en Et₂O y tras su filtrado y secado, se obtuvo el [2]rotaxano **149** como un sólido blanco (44 mg, 83%); p. f. > 300 °C; **RMN ¹H (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K)** δ : 8.01 (s, 1H, H_C), 7.60-7.15 (m, 24H, H_{Ph+A+B+C+F}), 7.04-6.83 (m, 3H, H_{Ph+b+c}), 4.70-4.25 (m, 12H, H_{E+a}), 3.40-3.33 (m, 2H, H_d), 3.26-3.06 (m, 2H, H_{d'}), 2.93 (s, 6H, H_D), 2.89 (s, 6H, H_{D'}), 1.63-1.52 (m, 2H, H_e), 1.40-0.80 (m, 6H, H_{e+f}), 1.00-0.93 (m, 3H, H_g), 0.87-0.75 (m, 3H, H_g) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K)** δ : 173.1 (CO), 172.8 (CO), 167.0 (CO), 166.8 (CO), 165.5 (CO), 139.4 (C), 139.1 (C), 139.0 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 135.0 (C), 134.9 (C), 133.2 (C), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 127.3 (C), 54.4 (CH₂), 53.8 (CH₂), 39.6 (CH₃), 38.1 (CH₃), 33.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 22.3 (CH₂), 15.8 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₆₂H₇₁N₆O₆ [M+H]⁺ 995.5430, encontrada 995.5396.

[2]Rotaxano monometilado *rac*-151

A una disolución del [2]rotaxano **144** (150 mg, 0.15 mmol) en THF anhidro (5 mL), se adicionó CsOH (113 mg, 0.75 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. Tras ese tiempo, se añadió MeI (93

μL , 1.50 mmol) y la disolución se agitó durante 24 h a la misma temperatura. Pasado ese tiempo, se añadió AcOEt (20 mL) y la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaCl (5 x 10 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice, usando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1) como eluyente, para obtener el [2]rotaxano monometilado **151** como un sólido blanco (136 mg, 90%); p. f. 198–200 °C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 318 K) δ :** 8.48 (s, 1H, H_C), 8.27–8.18 (m, 2H, $\text{H}_{\text{B}+\text{B}'}$), 7.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_D), 7.58–7.53 (m, 1H, H_A), 7.34–7.21 (m, 8H, H_{Ph}), 7.11–6.73 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Ph}+\text{F}+\text{F}'+\text{G}+\text{G}'+\text{H}}$), 6.30–6.17 (m, 2H, $\text{H}_{\text{b}+\text{c}}$), 5.34–3.53 (m, 12H, $\text{H}_{\text{E}+\text{E}'+\text{H}+\text{H}'+\text{a}+\text{a}'}$), 3.33–3.23 (m, 2H, H_d), 3.07–2.92 (m, 5H, $\text{H}_{\text{J}+\text{d}'}$), 2.14–0.71 (m, 28H, $\text{H}_{\text{Adam}+\text{e}+\text{f}+\text{g}}$) ppm; **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , 318 K) δ :** 177.8 (CO), 177.3 (CO), 170.5 (CO), 165.7 (CO), 165.6 (CO), 164.7 (CO), 138.1 (C), 137.7 (C), 137.0 (C), 136.4 (C), 136.2 (C), 134.9 (C), 133.7 (C), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 124.2 (CH), 51.9 (C), 51.5 (CH_2), 49.8 (CH_2), 49.0 (CH_2), 47.7 (CH_2), 43.6 (C), 43.5 (C), 41.7 (C), 39.3 (CH_2), 39.1 (CH_2), 38.9 (CH_3), 38.6 (CH_2), 35.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.4 (CH_3), 20.5 (CH_2), 13.9 (CH_3) ppm; **HRMS (ESI):** calculada para $\text{C}_{63}\text{H}_{75}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1011.5743, encontrada 1011.5729.

[2]Rotaxano dimetilado **152**

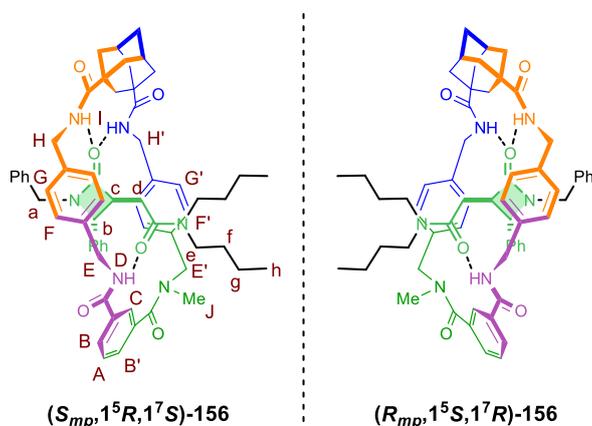


Nota: empleando CsOH en las condiciones óptimas para obtener el [2]rotaxano monometilado **151**, se obtiene un menor rendimiento para el [2]rotaxano dimetilado **152**. Por tanto, para su aislamiento y caracterización se utilizó NaH como base.

A una disolución del [2]rotaxano **144** (100 mg, 0.10 mmol) en THF anhidro (5 mL), se adicionó NaH al 60% disperso en aceite mineral (20 mg, 0.50 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. Tras ese tiempo, se añadió MeI (62 μL , 1.00 mmol) y la disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió AcOEt (20 mL) y la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaCl (5 x 10 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice, usando una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1) como eluyente, para obtener el [2]rotaxano dimetilado **152** como

un sólido blanco (30.7 mg, 30%); p. f. 216–218 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 318 K)** δ: 7.84-6.49 (m, 24H, H_{Ph+A+B+C+F+G+I}), 6.10 (s, 2H, H_{b+c}), 4.58-3.95 (m, 12H, H_{a+E+H}), 3.31-2.83 (m, 10H, H_{D+d}), 2.29-0.88 (m, 28H, H_{e+f+g+Adam}) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃, 318 K)** δ: 177.7 (CO), 171.2 (CO), 164.9 (CO), 164.4 (CO), 137.5 (C), 137.0 (C), 136.7 (C), 136.1 (C), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (CH), 54.8 (C), 51.4 (CH₂), 48.5 (CH₂), 47.3 (CH₂), 44.3 (CH₂), 43.5 (CH₂), 41.7 (C), 39.2 (CH₂), 38.9 (CH₂), 38.5 (CH₂), 35.5 (CH₂), 32.5 (CH₂), 30.2 (CH₂), 28.5 (CH), 28.3 (CH), 20.6 (CH₂), 20.1 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₆₄H₇₇N₆O₆ [M+H]⁺ 1025.5899, encontrada 1025.5901.

trans-β-Lactama entrelazada *rac*-156



A una disolución del [2]rotaxano *rac*-151 (20 mg, 0.02 mmol) en DMF anhidra (2 mL), se adicionó CsOH (14 mg, 0.1 mmol) y la mezcla se agitó a -20 °C durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se añadió AcOEt (20 mL) y la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaCl (5 x 10 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de CHCl₃/MeOH (40:1) como eluyente, para obtener la *trans*-β-lactama entrelazada **156** (racemato) como un sólido blanco (19 mg, 95%); p. f. 97–99 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 318 K)** δ: 9.02 (s, 1H, H_D), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_B), 7.66-7.55 (m, 3H, H_{A+B'+C}), 7.45-7.24 (m, 7H, H_{Ph+I}), 7.17-6.77 (m, 12H, H_{Ph+F+F'+G+G'}), 5.94 (s, 1H, H_{I'}), 5.50 (s, 1H, H_{E'}), 5.26 (s, 1H, H_E), 4.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H, H_a), 4.27 (m, 2H, H_{H+H'}), 4.07-3.92 (m, 2H, H_{E+H}), 3.48-3.36 (m, 3H, H_{E'+H'+b}), 3.25-3.17 (m, 1H, H_c), 3.10-3.01 (m, 1H, H_c), 2.96-2.70 (m, 6H, H_{e'+e'+Adam}), 2.17-1.97 (m, 9H, H_{d+J+Adam}), 1.74-1.14 (m, 14H, H_{c+f+f'+g+g'+Adam}), 0.95-0.79 (m, 4H, H_{d'+h}), 0.69 (s, 3H, H_{h'}) ppm; **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃, 318 K)** δ: 178.4 (CO), 177.8 (CO), 170.8 (CO), 170.2 (CO), 169.9 (CO), 166.8 (CO), 139.0 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 136.3 (C), 135.9 (C), 135.4 (C), 134.6 (C), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 123.9 (CH), 62.1 (CH), 52.6 (CH), 51.6 (CH₂), 49.4 (CH₂), 47.6 (CH₂), 45.7 (CH₂), 45.2 (CH₂), 44.4 (CH₂), 44.0 (CH₂), 41.8 (C), 41.5 (C), 39.9 (CH₂), 39.7 (CH₂), 38.6 (CH₂), 38.4 (CH₂), 38.1 (CH), 35.4 (CH₂), 32.4 (CH₂), 31.4

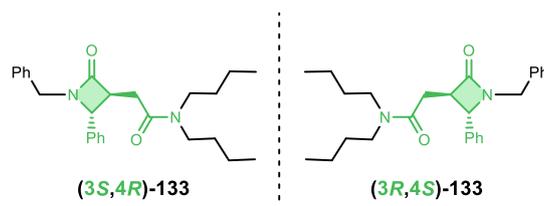
(CH₂), 30.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.3 (CH₃), 20.8 (CH₂), 19.8 (CH₂), 13.8 (CH₃), 13.7 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₆₃H₇₅N₆O₆ [M+H]⁺ 1011.5743, encontrada 1011.5742.

El mismo procedimiento se llevó a cabo partiendo de cada uno de los enantiómeros del [2]rotaxano **151**:

Desde (*S_{mp}*, *1⁵R*, *1⁷S*)-**151**: 9.0 mg, 90%, [α]_D²⁵ = - 28 (c: 0.0035, CHCl₃).

Desde (*R_{mp}*, *1⁵S*, *1⁷R*)-**151**: 8.5 mg, 85%, [α]_D²⁵ = + 26 (c: 0.003, CHCl₃).

trans-β-Lactama *rac*-133



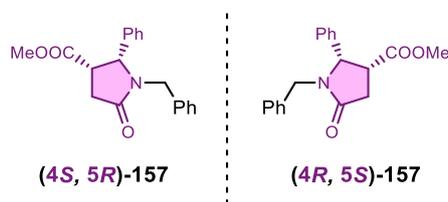
Una disolución de la *trans*-β-lactama entrelazada *rac*-**156** (20 mg, 0.02 mmol) en DMSO (2 mL) se agitó durante 3 horas a 180 °C bajo irradiación de microondas o, alternativamente, se calentó convencionalmente a 120 °C durante 3 días. A continuación, se añadió AcOEt (20 mL) y la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaCl (5 x 10 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice, usando una mezcla de hexano/Et₂O (1:2) como eluyente, para obtener la *trans*-β-lactama *rac*-**133** como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos medidos coinciden con los reportados en bibliografía para este compuesto.⁴⁶

El mismo procedimiento se llevó a cabo con cada una de las lactamas entrelazadas obtenidas desde cada uno de los enantiómeros del [2]rotaxano **151**:

Desde (*S_{mp}*, *1⁵R*, *1⁷S*)-**151** se obtuvo la β-lactama (*3S*, *4R*)-**133**, 7.0 mg, 87%; [α]_D²⁵ = + 18 (c: 0.0012, CHCl₃); r. e. = 10:90.

Desde (*R_{mp}*, *1⁵S*, *1⁷R*)-**151** se obtuvo la β-lactama (*3R*, *4S*)-**133**, 7.1 mg, 88%; [α]_D²⁵ = - 21 (c: 0.001, CHCl₃); r. e. = 91:9.

cis-γ-Lactama *rac*-157



Una disolución de la *trans*-β-lactama entrelazada *rac*-**156** (10 mg, 0.01 mmol) en DMSO/MeOH/HCl 1M (1:1:0.1) (2.1 mL) se agitó durante 3 horas a 180 °C bajo irradiación de microondas o, alternativamente, se calentó convencionalmente a 120 °C durante 3 días. A continuación, se añadió AcOEt (5 mL) y la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaCl (5 x 10 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente, el crudo resultante se

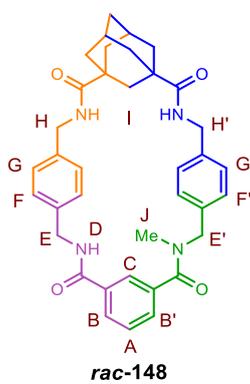
purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice, usando una mezcla de Hexano/Et₂O (1:2) como eluyente, para obtener la *cis*- γ -lactama **rac-157** como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos medidos coinciden con los reportados en bibliografía para este compuesto.⁵¹

El mismo procedimiento se llevó a cabo con cada una de las lactamas entrelazadas obtenidas desde cada uno de los enantiómeros del [2]rotaxano **151**:

Desde (**S_{mp}**, **1⁵R**, **1⁷S**)-**151** se obtuvo la γ -lactama (**4S**, **5R**)-**157**, 2.6 mg, 87%; [α]_D²⁵ = - 5.2 (c: 0.001, CHCl₃); r. e. = 8:92.

Desde (**R_{mp}**, **1⁵S**, **1⁷R**)-**151** se obtuvo la γ -lactama (**4R**, **5S**)-**157**, 2.7 mg, 90%; [α]_D²⁵ = + 6.0 (c: 0.001, CHCl₃); r. e. = 92:8.

Macrociclo monometilado **rac-148**



El macrociclo monometilado **rac-148** se obtuvo como subproducto en la purificación de las lactamas **133** y **157**. Partiendo del [2]rotaxano **rac-156** (20 mg, 0.02 mmol), el producto fue aislado como un sólido blanco mediante cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice, usando una mezcla de hexano/Et₂O (1:2) como eluyente (9 mg, 75%); p. f. 97–99 °C; **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 353 K)** δ : 8.76 (s, 1H, H_D), 7.92 (dt, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H, H_C), 7.82 (s, 1H, H_B), 7.61-7.50 (m, 4H, H_{A+B'+1}), 7.29-7.16 (m, 8H, H_{F+F'+G+G'}), 4.56 (s, 2H, H_{E'}), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H_E), 4.26 (dd, *J* = 5.7, 4.3 Hz, 4H, H_{H+H'}), 2.86 (s, 3H, H_I), 2.12 (s, 2H, H_{Adam}), 1.91-1.63 (m, 12H, H_{Adam}) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, 353 K)** δ : 175.9 (CO), 175.6 (CO), 169.5 (CO), 165.3 (CO), 138.6 (C), 138.3 (C), 137.2 (C), 136.2 (C), 135.0 (C), 134.7 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 124.5 (CH), 42.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 40.2 (C), 40.1 (CH₂), 39.8 (CH₂), 39.5 (CH₂), 37.6 (CH₂), 37.5 (CH₂), 35.0 (C), 27.6 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₃₇H₄₁N₄O₄ [M+H]⁺ 605.3122, encontrada 605.3126.

4.6. Referencias

[1] L. Kelvin. The Molecular Tactics of a Crystal. *J. Oxford Univ. Junior Scientific Club*, **1894**, *18*, 3 – 57.

- [2] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner. Separation of Enantiomers: Needs, Challenges, Perspectives. *J. Chromatogr. A*. **2001**, *906*, 3 – 33. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)00532-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)00532-x)
- [3] Y. Okamoto, T. Ikai. Chiral HPLC for Efficient Resolution of Enantiomers. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2593 – 2608. <https://doi.org/10.1039/b808881k>
- [4] J. Sui, N. Wang, J. Wang, X. Huang, T. Wang, L. Zhou, H. Hao. Strategies for Chiral Separation: From Racemate to Enantiomer. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 11955 – 12003. <https://doi.org/10.1039/d3sc01630g>
- [5] W. A. Nugent, T. V. Rajanbabu, M. J. Burk. Beyond Nature's Chiral Pool: Enantioselective Catalysis in Industry. *Science*. **1993**, *259*, 479 – 483. <https://doi.org/10.1126/science.259.5094.479>
- [6] H-U. Blaser. Enantioselective Catalysis in Fine Chemicals Production. *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 293 – 296. <https://doi.org/10.1039/b209968n>
- [7] A. Garg, D. Rendina, H. Bendale, T. Akiyama, I. Ojima. Recent Advances in Catalytic Asymmetric Synthesis. *Front. Chem.* **2024**, *12*, 1398397. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1398397>
- [8] V. K. Ahluwalia. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Springer International Publishing AG: Cham, **2022**. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-84961-0>
- [9] Z. Wang, L. Meng, X. Liu, L. Zhang, Z. Yu, G. Wu. Recent Progress toward Developing Axial Chirality Bioactive Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *243*, 114700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114700>
- [10] R. López, C. Palomo. Planar Chirality: A Mine for Catalysis and Structure Discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113504. <https://doi.org/10.1002/anie.202113504>
- [11] S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko. Organocatalyzed Asymmetric Synthesis of Axially, Planar, and Helical Chiral Compounds. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 330 – 341. <https://doi.org/10.1002/asia.201500951>
- [12] E. M. G. Jamieson, F. Modicom, S. M. Goldup. Chirality in Rotaxanes and Catenanes. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5266 – 5311. <https://doi.org/10.1039/c8cs00097b>
- [13] N. H. Evans. Chiral Catenanes and Rotaxanes: Fundamentals and Emerging Applications. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3101 – 3112. <https://doi.org/10.1002/chem.201704149>
- [14] K. Nakazono, T. Takata. Mechanical Chirality of Rotaxanes: Synthesis and Function. *Symmetry*. **2020**, *12*, 144. <https://doi.org/10.3390/sym12010144>
- [15] S. M. Goldup. The End of the Beginning of Mechanical Stereochemistry. *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 1696 – 1708. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4c00195>

- [16] A. Martínez-Cuezva, M. Marin-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. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01791>
- [17] N. Pairault, H. Zhu, D. Jansen, A. Huber, C. G. Daniliuc, S. Grimme, J. Niemeyer. Heterobifunctional Rotaxanes for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5102 – 5107. <https://doi.org/10.1002/anie.201913781>
- [18] M. Tang, X. Yang. Catalytic Enantioselective Synthesis of Inherently Chiral Molecules: Recent Advances. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300738. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300738>
- [19] M. Alvarez-Pérez, S. M. Goldup, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin. A Chemically-Driven Molecular Information Ratchet. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1836 – 1838. <https://doi.org/10.1021/ja7102394>
- [20] Y. Cakmak, S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh. Asymmetric Catalysis with a Mechanically Point-Chiral Rotaxane. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1749 – 1751. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b00303>
- [21] J. R. J. Maynard, P. Gallagher, D. Lozano, P. Butler, S. M. Goldup. Mechanically Axially Chiral Catenanes and Noncanonical Mechanically Axially Chiral Rotaxanes. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 1038 – 1044. <https://doi.org/10.1038/s41557-022-00973-6>
- [22] P. R. Gallagher, A. Savoini, A. Saady, J. R. J. Maynard, P. W. V. Butler, G. J. Tizzard, S. M. Goldup. Facial Selectivity in Mechanical Bond Formation: Axially Chiral Enantiomers and Geometric Isomers from a Simple Prochiral Macrocycle. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 9134 – 9141. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c14329>
- [23] C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle. Enantiomeric Resolution of Cycloenantiomeric Rotaxane, Topologically Chiral Catenane, and Pretzel-Shaped Molecules: Observation of Pronounced Circular Dichroism. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10547 – 10548. <https://doi.org/10.1021/ja971764q>
- [24] R. J. Bordoli, S. M. Goldup. An Efficient Approach to Mechanically Planar Chiral Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4817 – 4820. <https://doi.org/10.1021/ja412715m>
- [25] M. A. Jinks, A. de Juan, M. Denis, C. J. Fletcher, M. Galli, E. M. G. Jamieson, F. Modicom, Z. Zhang, S. M. Goldup. Stereoselective Synthesis of Mechanically Planar Chiral Rotaxanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14806 – 14810. <https://doi.org/10.1002/anie.201808990>
- [26] G. Schill. *Catenanes, Rotaxanes and Knots*. Academic Press: New York, **1971**.
- [27] C. Reuter, A. Mohry, A. Sobanski, F. Vögtle. [1]Rotaxanes and Pretzelanes: Synthesis, Chirality, and Absolute Configuration. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1674 – 1682. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3765\(20000502\)6:9<1674::aid-chem1674>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3765(20000502)6:9<1674::aid-chem1674>3.0.co;2-i)

- [28] R. Schmieder, G. Hübner, C. Seel, F. Vögtle. The First Cyclodiastereomeric [3]Rotaxane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3528 – 3530. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(19991203\)38:23<3528::aid-anie3528>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(19991203)38:23<3528::aid-anie3528>3.0.co;2-n)
- [29] C. Lopez-Leonardo, A. Saura-Sanmartin, M. Marin-Luna, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Ring-to-Thread Chirality Transfer in [2]Rotaxanes for the Synthesis of Enantioenriched Lactams. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209904. <https://doi.org/10.1002/anie.202209904>
- [30] C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle. Enantiomeric Resolution of Cycloenantiomeric Rotaxane, Topologically Chiral Catenane, and Pretzel-Shaped Molecules: Observation of Pronounced Circular Dichroism. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10547 – 10548. <https://doi.org/10.1021/ja971764q>
- [31] Y. Makita, N. Kihara, N. Nakakoji, T. Takata, S. Inagaki, C. Yamamoto, Y. Okamoto. Catalytic Asymmetric Synthesis and Optical Resolution of Planar Chiral Rotaxane. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 162 – 163. <https://doi.org/10.1246/cl.2007.162>
- [32] K. Hirose, M. Ukimi, S. Ueda, C. Onoda, R. Kano, K. Tsuda, Y. Hinohara, Y. Tobe. The Asymmetry Is Derived from Mechanical Interlocking of Achiral Axle and Achiral Ring Components –Syntheses and Properties of Optically Pure [2]Rotaxanes–. *Symmetry.* **2018**, *10*, 20. <https://doi.org/10.3390/sym10010020>
- [33] J. R. J. Maynard, S. M. Goldup. Strategies for the Synthesis of Enantiopure Mechanically Chiral Molecules. *Chem* **2020**, *6*, 1914 – 1932. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.07.012>
- [34] 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. <https://doi.org/10.1021/ja056903f>
- [35] H. Lahlali, K. Jobe, M. Watkinson, S. M. Goldup. Macrocycle Size Matters: “Small” Functionalized Rotaxanes in Excellent Yield Using the CuAAC Active Template Approach. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4151 – 4155. <https://doi.org/10.1002/anie.201100415>
- [36] A. de Juan, D. Lozano, A. W. Heard, M. A. Jinks, J. M. Suarez, G. J. Tizzard, S. M. Goldup. A Chiral Interlocking Auxiliary Strategy for the Synthesis of Mechanically Planar Chiral Rotaxanes. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 179 – 187. <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00825-9>
- [37] S. Zhang, A. Rodríguez-Rubio, A. Saady, G. J. Tizzard, S. M. Goldup. A Chiral Macrocycle for the Stereoselective Synthesis of Mechanically Planar Chiral Rotaxanes and Catenanes. *Chem* **2023**, *9*, 1195 – 1207. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2023.01.009>
- [38] M. Li, X. L. Chia, C. Tian, Y. Zhu. Mechanically Planar Chiral Rotaxanes through Catalytic Desymmetrization. *Chem* **2022**, *8*, 2843 – 2855. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.08.009>

- [39] C. Tian, S. D. P. Fielden, B. Pérez-Saavedra, I. J. Vitorica-Yrezabal, D. A. Leigh. Single-Step Enantioselective Synthesis of Mechanically Planar Chiral [2]Rotaxanes Using a Chiral Leaving Group Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9803 – 9808. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03447>
- [40] S. D. P. Fielden, D. A. Leigh, C. T. McTernan, B. Pérez-Saavedra, I. J. Vitorica-Yrezabal. Spontaneous Assembly of Rotaxanes from a Primary Amine, Crown Ether and Electrophile. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6049 – 6052. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03394>
- [41] A. Imayoshi, B. V. Lakshmi, Y. Ueda, T. Yoshimura, A. Matayoshi, T. Furuta, T. Kawabata. Enantioselective Preparation of Mechanically Planar Chiral Rotaxanes by Kinetic Resolution Strategy. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 404. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20372-0>
- [42] N. Kameta, Y. Nagawa, M. Karikomi, K. Hiratani. Chiral Sensing for Amino Acid Derivative Based on a [2]Rotaxane Composed of an Asymmetric Rotor and an Asymmetric Axle. *Chem. Commun.* **2006**, 3714 – 3716. <https://doi.org/10.1039/b607251h>
- [43] F. Ishiwari, K. Nakazono, Y. Koyama, T. Takata. Induction of Single-Handed Helicity of Polyacetylenes Using Mechanically Chiral Rotaxanes as Chiral Sources. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14858 – 14862. <https://doi.org/10.1002/anie.201707926>
- [44] A. W. Heard, S. M. Goldup. Synthesis of a Mechanically Planar Chiral Rotaxane Ligand for Enantioselective Catalysis. *Chem* **2020**, *6*, 994 – 1006. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.02.006>
- [45] M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste. Gold(I)-Catalyzed Stereoselective Olefin Cyclopropanation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002 – 18003. <https://doi.org/10.1021/ja0552500>
- [46] A. Martínez-Cuezva, C. López-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Stereocontrolled Synthesis of β -Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8726 – 8729. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05581>
- [47] A. Martínez-Cuezva, L. V. Rodrigues, C. Navarro, F. Carro-Guillen, L. Buriol, C. P. Frizzo, M. A. P. Martins, M. Alajarin, J. Berna. Dethreading of Tetraalkylsuccinamide-Based [2]Rotaxanes for Preparing Benzylic Amide Macrocycles. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10049 – 10059. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01651>
- [48] A. Martínez-Cuezva, F. Morales, G. R. Marley, A. López-López, J. C. Martínez-Costa, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Thermally and Photochemically Induced Dethreading of Fumaramide-Based Kinetically Stable Pseudo[2]Rotaxanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3480 – 3488. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900073>
- [49] 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. <https://doi.org/10.1039/d0sc05757f>

[50] 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**, *57*, 6563 – 6567. <https://doi.org/10.1002/anie.201803187>

[51] 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. <https://doi.org/10.1002/anie.202209904>

[52] N. S. Simpkins, D. F. Weske, L. Male, S. J. Coles, M. B. Pitak. Synthesis of Fumaramide Derived [3]Rotaxanes as Potential Precursors for Molecular Boxes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5010 – 5012. <https://doi.org/10.1039/c3cc42045k>

[53] J. D. Chai, M. Head-Gordon. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom-Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615 – 6620. <https://doi.org/10.1039/b810189b>

[54] F. Weigend. Accurate Coulomb-Fitting Basis Sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057 – 1065. <https://doi.org/10.1039/b515623h>

[55] S. Grimme, A. Hansen, S. Ehlert, J. M. Mewes. R2SCAN-3c: A “Swiss Army Knife” Composite Electronic-Structure Method. *J. Chem. Phys.* **2021**, *154*, 064103. <https://doi.org/10.1063/5.0040021>

[56] D. González Cabrera, B. D. Koivisto, D. A. Leigh. A Metal-Complex-Tolerant CuAAC “click” Protocol Exemplified through the Preparation of Homo- and Mixed-Metal-Coordinated [2]Rotaxanes. *Chem. Commun.* **2007**, 4218 – 4220. <https://doi.org/10.1039/b713501g>

[57] M. Swain. Chemicalize.Org. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 613 – 615. <https://doi.org/10.1021/ci300046g>



5. ORGANOCATALIZADORES ENTRELAZADOS DE UREA Y SU APLICACIÓN EN REACCIONES DE FLUORACIÓN NUCLEÓFILA POR TRANSFERENCIA DE FASE

Parte de los resultados expuestos en este capítulo se han publicado en el siguiente artículo:

J. Puigcerver, J. M. Zamora-Gallego, M. Marin-Luna, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Urea-Based [2]Rotaxanes as Effective Phase-Transfer Organocatalysts: Hydrogen-Bonding Cooperative Activation Enabled by the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 22887–22892.

DOI: 10.1021/jacs.4c06630

5.1. Introducción

Aunque durante la segunda mitad del siglo XX se documentaron algunos estudios que empleaban pequeñas moléculas puramente orgánicas como catalizadores en reacciones concretas,¹⁻³ no fue hasta el cambio de milenio cuando se establecieron las bases de lo que hoy conocemos como *organocatálisis*.⁴ Los trabajos sobre el empleo de aminas como catalizadores, publicados de forma independiente en el año 2000 por Benjamin List y David W. C. MacMillan,^{5,6} consolidaron esta nueva disciplina ya que describieron los mecanismos de activación y expusieron la posibilidad de actuar sobre distintos sustratos (Figura 5.1). Motivado por las ventajas que suponía el uso de estos catalizadores económicos, generalmente inocuos y fáciles de tratar en el laboratorio, la organocatálisis experimentó un rápido crecimiento que la posicionó, junto a la biocatálisis y a la catálisis con metales, como una de las principales herramientas para la síntesis asimétrica.^{7,8}



Figura 5.1. Aminas empleadas como organocatalizadores: a) *L*-prolina (**158**) por Benjamin List,⁵ b) (5*S*)-5-bencil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-ona (**159**) por David W. C. MacMillan.⁶

Desde la publicación de estos trabajos pioneros, numerosos grupos de investigación han centrado su atención en este campo, diseñando catalizadores cada vez más complejos y versátiles, con distintos modos de activación. Una de las familias de catalizadores orgánicos que aparecieron durante este período son los que incorporan en su estructura dadores de enlaces de hidrógeno.⁹ Por otro lado, los grupos centrados en el diseño de moléculas entrelazadas mecánicamente no fueron ajenos a este crecimiento y, como se ha visto en el apartado 1.2.4.4 de esta memoria, no tardaron en integrar motivos organocatalíticos en la estructura de sus sistemas.¹⁰ En este capítulo, se describe un trabajo enfocado en la incorporación de grupos dadores de enlaces de hidrógeno en la estructura de rotaxanos de amidas bencílicas, con el objetivo de potenciar su aplicación en catálisis explotando las particularidades del enlace mecánico.

5.1.1. Dadores de enlaces de hidrógeno en organocatálisis. Activación por enlaces de hidrógeno y catálisis por interacción con aniones

El enlace de hidrógeno es una de las interacciones más comunes en los sistemas biológicos, desempeñando un papel fundamental en el reconocimiento y la activación de sustratos en muchas enzimas.¹¹ Por tanto, a pesar de su carácter no covalente, no se tardó en reconocer el enorme potencial de esta interacción en organocatálisis, extendiéndose el empleo de moléculas con dadores de enlaces de hidrógeno como catalizadores de numerosas reacciones orgánicas.^{9,12,13} Un estudio pionero en este

sentido fue el publicado por Hine en 1985.³ En este trabajo se encontró que la reacción de apertura del epóxido **160** con dietilamina (**161**) podía ser catalizada por distintos tipos de alcoholes aromáticos, y que conforme aumentaba la acidez del grupo hidroxilo del catalizador, se incrementaba también su actividad catalítica. Además, se observó que empleando el 1,8-bifenilendiol (**163**) se obtenía una actividad catalítica muy superior a la mostrada por compuestos con un solo grupo hidroxilo. Los autores atribuyeron esta mejora a la interacción simultánea de los dos grupos dadores de enlace de hidrógeno con el sustrato (Figura 5.2). Estos resultados establecieron dos premisas clave en el diseño de catalizadores por enlaces de hidrógeno que se mantuvieron como referencia en las décadas siguientes: el empleo de dadores de enlaces de hidrógeno duales (con dos átomos dadores) y la búsqueda de estructuras que maximicen la acidez de dichos grupos.

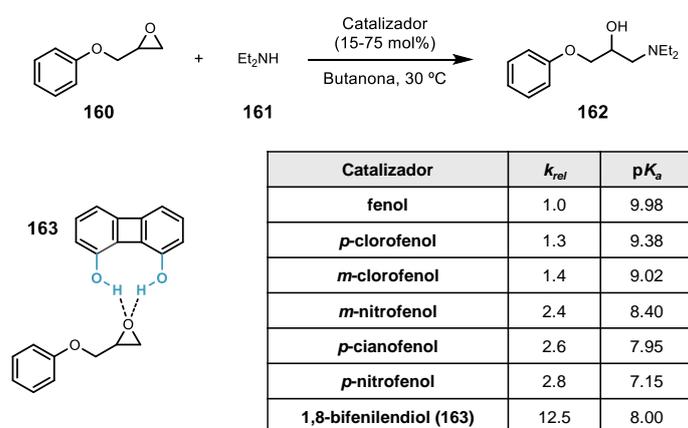


Figura 5.2. Reacción de apertura del epóxido **160** catalizada por alcoholes aromáticos. Activación dual por enlaces de hidrógeno propuesta para el 1,8-bifenilendiol (**163**). Valores de pK_a y constantes catalíticas relativas al fenol para cada catalizador.³

Casi una década más tarde, Curran reportó el primer catalizador que incorporaba la funcionalidad urea como dador de enlaces de hidrógeno. El compuesto **164** resultó útil para mejorar la selectividad en reacciones de alilación de radicales sulfínico cíclicos,¹⁴ y para incrementar la actividad catalítica en el reordenamiento de Claisen de alil vinil éteres (Figura 5.3a).¹⁵ Además, sobre esta reacción también se probó el catalizador de tiourea análogo **165**, sin embargo, no se pudo determinar la constante catalítica debido a la degradación del propio catalizador.

Posteriormente, Schreiner consolidó el uso de tioureas en organocatálisis con la publicación de dos trabajos enfocados en el empleo de este tipo de dadores en reacciones de Diels-Alder.^{16,17} Estos estudios demostraron que las tioureas presentan una mayor capacidad catalítica que las ureas debido a su mayor acidez. Una prueba de ello es la buena activación observada empleando cargas de catalizador de tan solo el 1 mol%, en el caso de tioureas electrodeficientes como la 3,5-bis(trifluorometil)fenil tiourea (**168**), conocida comúnmente como tiourea de Schreiner¹⁸ (Figura 5.3b).

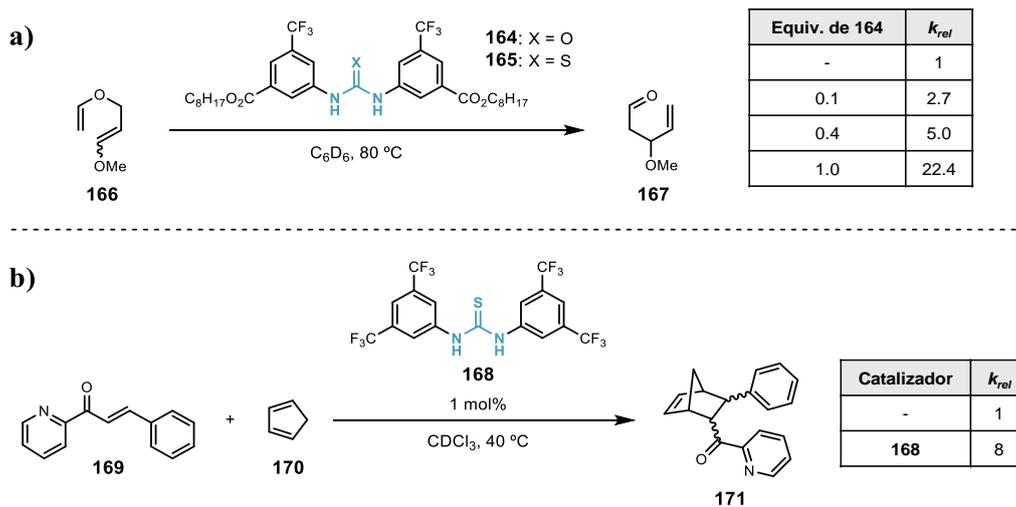


Figura 5.3. a) Reordenamiento de Claisen del alil vinil éter **166** catalizado por el derivado de urea **164**,¹⁵ b) reacción de Diels-Alder entre los sustratos **169** y **170** catalizada por la tiourea de Schreiner (**168**).¹⁷

De forma paralela, durante la búsqueda de un ligando quiral para catalizar la reacción de Strecker, Jacobsen diseñó los primeros catalizadores asimétricos con dadores de enlaces de hidrógeno. Los compuestos **172** y **173** derivados de tiourea y urea respectivamente, resultaron ser catalizadores efectivos en la reacción de hidrocianación de *N*-alil aldiminas, obteniendo enantioselectividades elevadas (Figura 5.4a).^{19,20} Poco después, en pleno auge de la organocatálisis asimétrica, el mismo grupo extendió el uso de estos catalizadores a la reacción de Strecker sobre cetoiminas y a la reacción de Mannich entre *N*-Boc aldiminas y acetales de silil cetena.^{21,22} Estos trabajos supusieron el inicio de la organocatálisis asimétrica promovida por enlaces de hidrógeno.

Otro hito en este tipo de activación catalítica fue el desarrollo del primer catalizador bifuncional con dadores de enlaces de hidrógeno descrito por Takemoto en 2003.²³ En su estudio se encontró que el compuesto quiral **176**, que combina un grupo tiourea y una amina terciaria, es capaz de catalizar enantioselectivamente la adición Michael de malonatos a nitroolefinas (Figura 5.4b). En este caso, la tiourea del catalizador activa por enlaces de hidrógeno al electrófilo de la reacción (nitroolefina) mientras que, de forma simultánea, la amina terciaria básica activa al nucleófilo (malonato). Desde entonces, el diseño de catalizadores bifuncionales ha sido una estrategia empleada de forma muy recurrente por los grupos de investigación especializados en la materia.²⁴

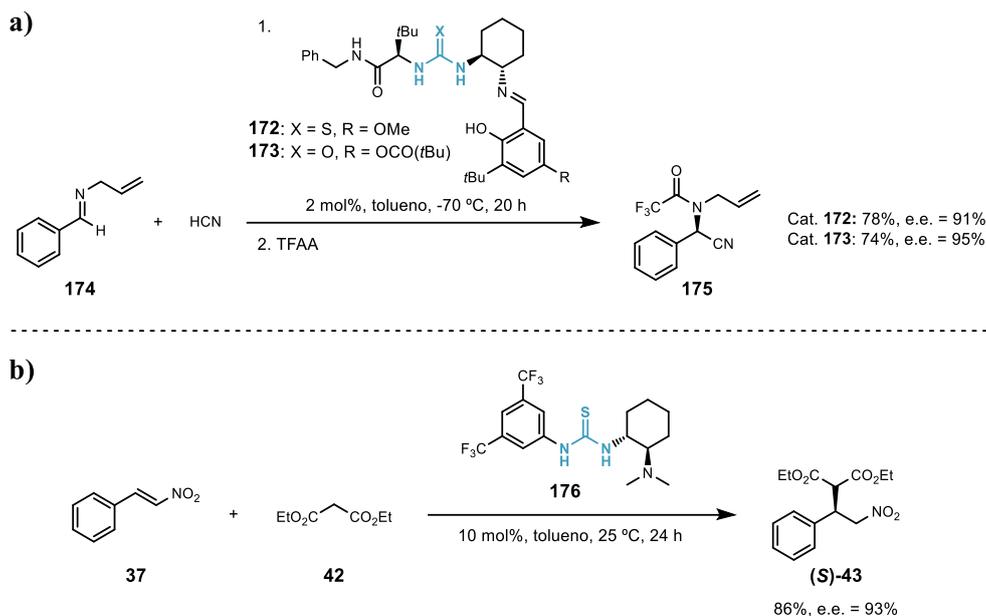


Figura 5.4. a) Reacción de Strecker sobre la *N*-alil aldimina **174** catalizada asimétricamente por los catalizadores **172** y **173** derivados de tiourea y urea,^{19,20} b) reacción de adición Michael de malonato de dietilo (**42**) sobre *trans*-nitrostireno (**37**) catalizada por el compuesto **176**.²³

Los trabajos mencionados anteriormente son ejemplos de activación directa de los sustratos a través de enlaces de hidrógeno. Las tioureas son los grupos dadores más representativos de este tipo de organocatálisis.²⁵ Sin embargo, además de dioles,²⁶ ureas y tioureas, más tarde también se incorporaron otros grupos dadores duales como las escuaramidas y las tioescuaramidas (Figura 5.5a).^{27–29}

En general, la organocatálisis por enlaces de hidrógeno es eficaz para activar electrófilos como compuestos carbonílicos, iminas, epóxidos y nitrocompuestos, entre otros. En este proceso, los grupos dadores del catalizador, los cuales son relativamente ácidos, actúan retirando densidad electrónica de los grupos aceptores del sustrato, haciéndolo más susceptible al ataque de un nucleófilo (Figura 5.5b). Además, si el catalizador presenta fragmentos quirales, la direccionalidad del enlace de hidrógeno y la presencia de más de un punto de interacción catalizador-sustrato, favorecen que la reacción transcurra de forma enantioselectiva.

No obstante, la activación directa de sustratos neutros por el establecimiento de enlaces de hidrógeno no es la única vía de activación que pueden ofrecer las moléculas con dadores de hidrógeno. Estos grupos también pueden interaccionar eficazmente con aniones de distintos tamaños, lo que ha llevado al uso extensivo de estos compuestos en tareas de reconocimiento y en el diseño de sensores aniónicos.^{30–32} Esta propiedad se aprovechó para desarrollar un nuevo modo de activación denominado *organocatálisis por interacción con aniones*.^{33–35} En esta aproximación, el catalizador interacciona por enlaces de hidrógeno con el contra-anión de las especies electrofílicas catiónicas que surgen como intermedios durante ciertas reacciones orgánicas. La estabilización de estos pares iónicos permite controlar la reactividad de estas especies (Figura 5.5c). El anión estabilizado por enlaces de hidrógeno

puede ser tanto el nucleófilo de la reacción como un anión no reactivo. Además, en ciertas ocasiones, el catalizador no solo se limita a estabilizar las especies cargadas resultantes de una ionización, sino que también puede promover la propia ionización de un sustrato neutro mediante un proceso de abstracción del anión.

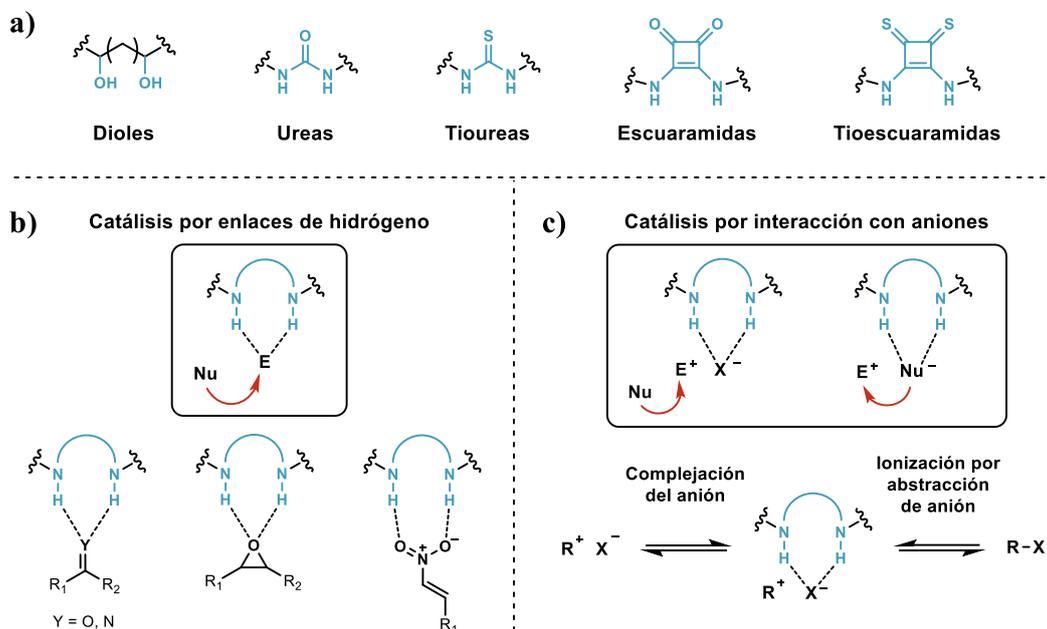


Figura 5.5. a) Grupos dadores de enlaces de hidrógeno más empleados en organocatálisis, b) modo de activación de electrófilos por enlaces de hidrógeno, c) modo de activación de electrófilos por interacción con aniones.

Debido a su tamaño y características geométricas, los haluros son aniones ideales para interactuar con los grupos dadores de enlaces de hidrógeno utilizados en organocatálisis.³⁶ Además, la relativa labilidad de los enlaces carbono-halógeno favorece los procesos de abstracción facilitados por el catalizador. Por esta razón, en numerosos trabajos de catálisis por interacción con aniones, el contra-anión estabilizado suele ser un haluro, particularmente cloruro o bromuro.³⁷ El grupo de Jacobsen ha sido el más prolífico en esta línea de investigación. En uno de sus trabajos, se describió la α -alquilación enantioselectiva de 2-arylpropionaldehídos a través de un mecanismo S_N1 , asistido por el catalizador quiral de tiourea **177** (Figura 5.6).³⁸ Este compuesto incorpora una amina primaria que activa al aldehído mediante la formación de la correspondiente enamina. Por su parte, el grupo dador de enlaces de hidrógeno promueve la abstracción del anión bromuro en los sustratos derivados de bromodifenilmetano (**179**), dando lugar a la formación de un par iónico intermedio constituido por un carbocatión y el bromuro estabilizado. A continuación, la enamina actúa como nucleófilo y ataca estereoselectivamente al carbocatión electrófilo, formándose el nuevo enlace carbono-carbono.

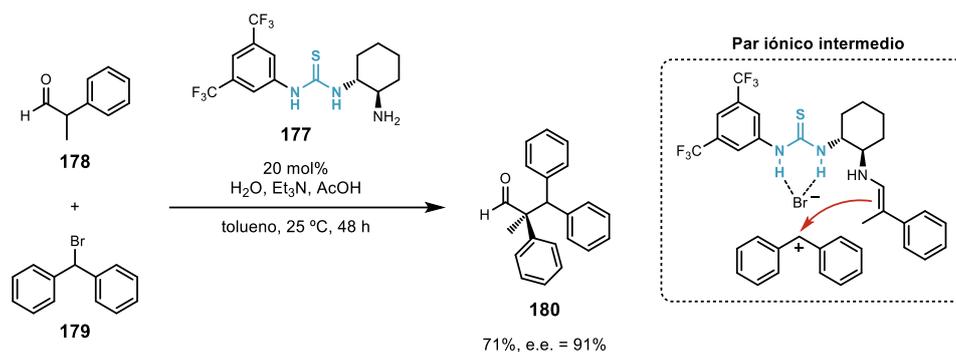


Figura 5.6. Reacción de α -alquilación enantioselectiva de 2-fenilpropionaldehído (**178**) a partir de bromodifenilmetano (**179**) catalizada por el compuesto **177** derivado de tiourea. Activación por abstracción del anión bromuro.³⁸

Otro ejemplo representativo es la alquilación enantioselectiva de α -cloroéteres cíclicos con acetales de silil cetena, siguiendo la misma estrategia de abstracción de anión y estabilización del par iónico formado (Figura 5.7).³⁹ En este caso, el catalizador asimétrico utilizado es el derivado de tiourea **181** y el anión con el que interacciona es el cloruro. Años más tarde, el mismo grupo de investigación llevó a cabo un detallado estudio sobre el mecanismo de activación en esta reacción.^{40–42} Este estudio reveló que este tipo de catalizadores forman homodímeros en disolución y que este proceso compite con la abstracción del anión que inicia el ciclo catalítico. También se determinó que la estequiometría del complejo entre el catalizador y el cloruro es 2:1, es decir, que se requieren de dos moléculas de **181** para activar al sustrato. Con esta información, los autores diseñaron un nuevo catalizador **182**, compuesto por dos grupos tiourea unidos covalentemente por un fragmento con la longitud óptima para llevar a cabo una interacción cooperativa (cuatro enlaces de hidrógeno) con el anión cloruro. Además, con esta estructura se pretendía minimizar la formación de agregados no productivos entre las moléculas de catalizador. Este nuevo diseño multidentado permitió alcanzar rendimientos y excesos enantioméricos comparables a los del catalizador original, pero reduciendo la carga catalítica, el tiempo de reacción y el volumen de disolvente usado.⁴³ Por tanto, una estrategia ampliamente utilizada en el campo del reconocimiento de haluros por enlaces de hidrógeno como es el empleo de moléculas con más de un grupo dador,⁴⁴ se hizo extensiva también a la catálisis por interacción con aniones.^{45,46}

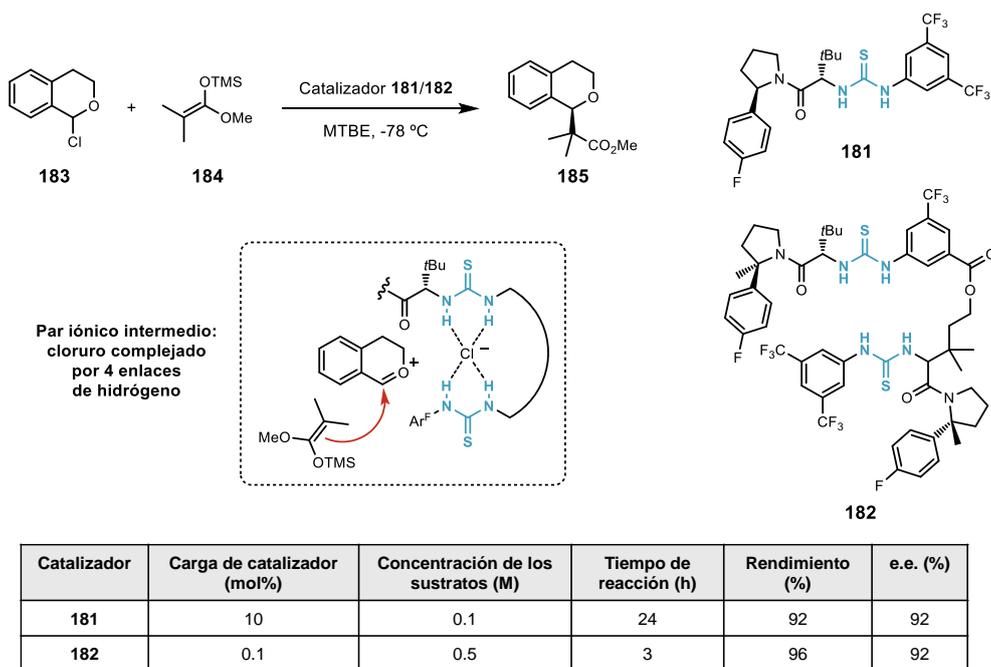


Figura 5.7. Reacción de alquilación enantioselectiva de 1-cloroisocromano (**183**) por el acetal de silil ceteno **184** catalizada por los compuestos **181** y **182** derivados de tiourea. Activación por abstracción cooperativa del anión bromuro entre cuatro enlaces de hidrógeno.^{39,43}

Estos dos trabajos representan ejemplos de activación por interacción con aniones en los que el anión no participa de forma directa en la reacción. A continuación, se presenta un caso de reacción catalizada por dadores de hidrógeno donde el anión estabilizado desempeña el papel de nucleófilo de la reacción. Dada la relevancia de esta reacción para el proyecto descrito en este capítulo, se abordará con mayor detalle en el siguiente apartado.

5.1.1.1. Fluoración nucleófila a partir de fluoruros alcalinos. Catálisis por transferencia de fase asistida por dadores de enlaces de hidrógeno

Los compuestos organofluorados tienen una relevancia destacada en la industria farmacéutica, agroquímica y en el diseño de nuevos materiales.⁴⁷⁻⁴⁹ Por tanto, el desarrollo de métodos eficientes y seguros para incorporar átomos de flúor en moléculas orgánicas es un objetivo prioritario en síntesis orgánica.⁵⁰ En este sentido, las sales inorgánicas alcalinas, como el KF o el CsF, son fuentes de flúor económicas, seguras y fáciles de manejar. Sin embargo, su insolubilidad en los disolventes orgánicos más comunes y el fuerte carácter básico del anión fluoruro, han limitado enormemente su empleo en procesos de fluoración nucleófila.

En este contexto, el grupo de investigación liderado por Veronique Gouverneur desarrolló una aproximación catalítica para superar los inconvenientes asociados al uso de fluoruros alcalinos, aprovechando la interacción de enlaces de hidrógeno.⁵¹ En estudios previos, demostraron que la formación de complejos entre el anión fluoruro y moléculas con grupos urea como dadores de hidrógeno,

modulaba la reactividad del fluoruro, favoreciendo las reacciones de sustitución nucleófila sobre otras vías competitivas, como las reacciones de eliminación.⁵² Dado el alto grado de afinidad de los grupos dadores de hidrógeno por los aniones, se planteó que compuestos con estos grupos funcionales, además de ajustar la reactividad del fluoruro, podrían actuar como agentes de transferencia de fase. Estos compuestos facilitarían la incorporación del anión fluoruro en la disolución, en forma de complejo, a partir de sus sales insolubles. Este proceso daría lugar a la formación de un par iónico entre un catión electrófilo presente en el medio y el anión fluoruro estabilizado, el cual actuaría como nucleófilo. El ataque del fluoruro al electrófilo liberaría el producto fluorado y regeneraría el catalizador, cerrando así el ciclo catalítico (Figura 5.8). Además, si el catalizador aporta un entorno quiral, el ataque nucleófilo podría transcurrir de forma enantioselectiva. Los autores denominaron a esta aproximación como *catálisis por transferencia de fase asistida por enlaces de hidrógeno*.⁵³

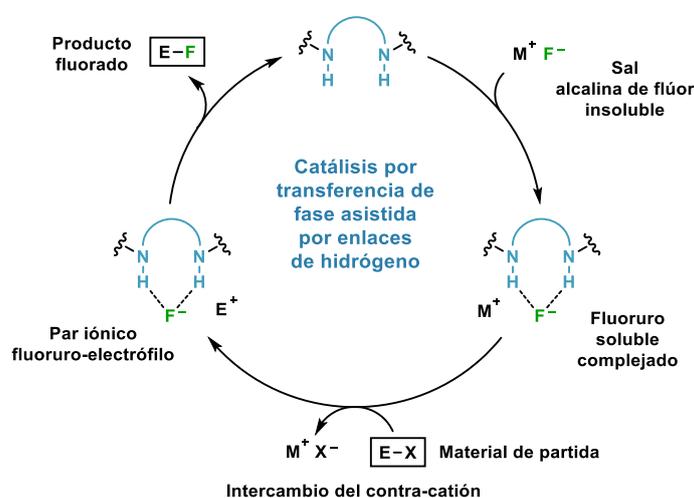


Figura 5.8. Ciclo seguido en la catálisis por transferencia de fase asistida por enlaces de hidrógeno.

Para comprobar la viabilidad de esta estrategia, se ensayó la reacción de apertura de iones episulfonio generados *in situ* a partir de β -bromosulfuros derivados de estilbenos.⁵⁴ En un estudio preliminar empleando CsF, se probaron varios catalizadores aquirales de urea y tiourea (**186-190** y **168**) en la fluoración nucleófila del sustrato **191** (Figura 5.9a). Este estudio reveló que la presencia del grupo dador de enlaces de hidrógeno es indispensable para observar la formación del producto **192**. En ausencia de catalizador o empleando ureas *N*-alquiladas, la reacción no tiene lugar. Además, para que esta transformación transcurra de forma eficiente se requiere que dicho grupo esté activado por grupos electroretiradores, destacando la importancia de la acidez de los átomos dadores en el proceso de transporte del anión fluoruro desde la fase sólida al seno de la disolución. Curiosamente, a pesar de que se realizaron cálculos teóricos que predicen una mayor actividad por parte de tioureas como catalizadores de esta reacción, se observó que empleando la tiourea de Schreiner (**168**) la formación del producto fluorado fue prácticamente nula. Este comportamiento se atribuyó a un proceso de alquilación del átomo de azufre del propio catalizador por parte del ion episulfonio. El grupo tiourea no solo exhibe mayor acidez y más carácter dador que la urea, sino que también actúa como un nucleófilo más eficiente.

Esto lo predispone para reaccionar con el sustrato electrófilo, generando el producto de degradación **193**, el cual es catalíticamente inactivo en la reacción de fluoración (Figura 5.9b). Por tanto, la elección del catalizador para este tipo de reacciones quedó restringida al empleo de ureas electrodeficientes.

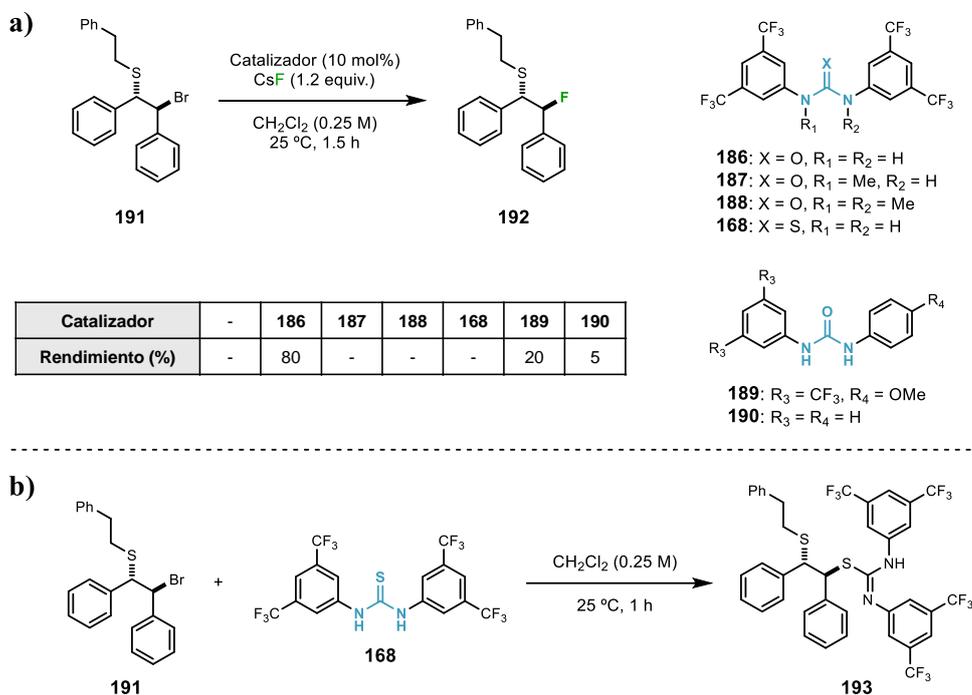


Figura 5.9. a) Reacción de fluoración nucleófila del sustrato **191** catalizada por compuestos de urea y tiourea aquirales, b) alquilación competitiva del catalizador de tiourea **168** por parte del sustrato de la reacción.

Teniendo en cuenta estos primeros resultados, y tras una optimización de su estructura, los autores diseñaron el catalizador asimétrico **194**. Este compuesto contiene un fragmento derivado de BINAM ([1,1'-binaftaleno]-2,2'-diamina) con quiralidad axial, al que se unen dos grupos urea activados por sustituyentes retiradores de densidad electrónica. Uno de los grupos urea se encuentra *N*-alquilado con un grupo isopropilo en el átomo de nitrógeno más próximo a la parte quiral de la molécula. Esta modificación resultó clave para maximizar la enantioselectividad del proceso. Por tanto, el anión fluoruro se une a este tipo de catalizadores mediante una triple interacción por enlaces de hidrógeno con cada uno de los tres NHs dadores de la molécula.⁵⁵ Al emplear CsF y el catalizador (*S*)-**194** sobre el β -bromosulfuro racémico **191** en las condiciones óptimas de reacción, se obtuvo el producto fluorado (*S,S*)-**192** con un 90% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 91% (Figura 5.10a).

El mismo grupo extendió esta estrategia a la fluoración nucleófila de iones aziridinio para obtener β -fluoroaminas de forma asimétrica.⁵⁶ En este caso, se emplearon β -cloroaminas como sustratos y se exploró el uso KF como fuente de flúor. Para catalizar este proceso se diseñó el compuesto **195**, de nuevo formado por dos grupos urea unidos por el fragmento quiral de BINAM y, uno de los grupos urea *N*-alquilado, esta vez, con un grupo etilo. Para maximizar la enantioselectividad de la reacción, se

introdujo una sustitución más voluminosa en los grupos urea, sin comprometer su función activadora, utilizando fragmentos *meta*-terpenil polifluoroalquilados. La fluoración de la β -cloroamina racémica **196** se llevó a cabo empleando el catalizador (*S*)-**195** en las condiciones óptimas. Mediante este procedimiento se obtuvo la amina fluorada (*S,S*)-**197** con un rendimiento del 92% y un exceso enantiomérico del 90% empleando KF, y un rendimiento del 90% y un exceso del 94% utilizando CsF como fuente de flúor (Figura 5.10b).

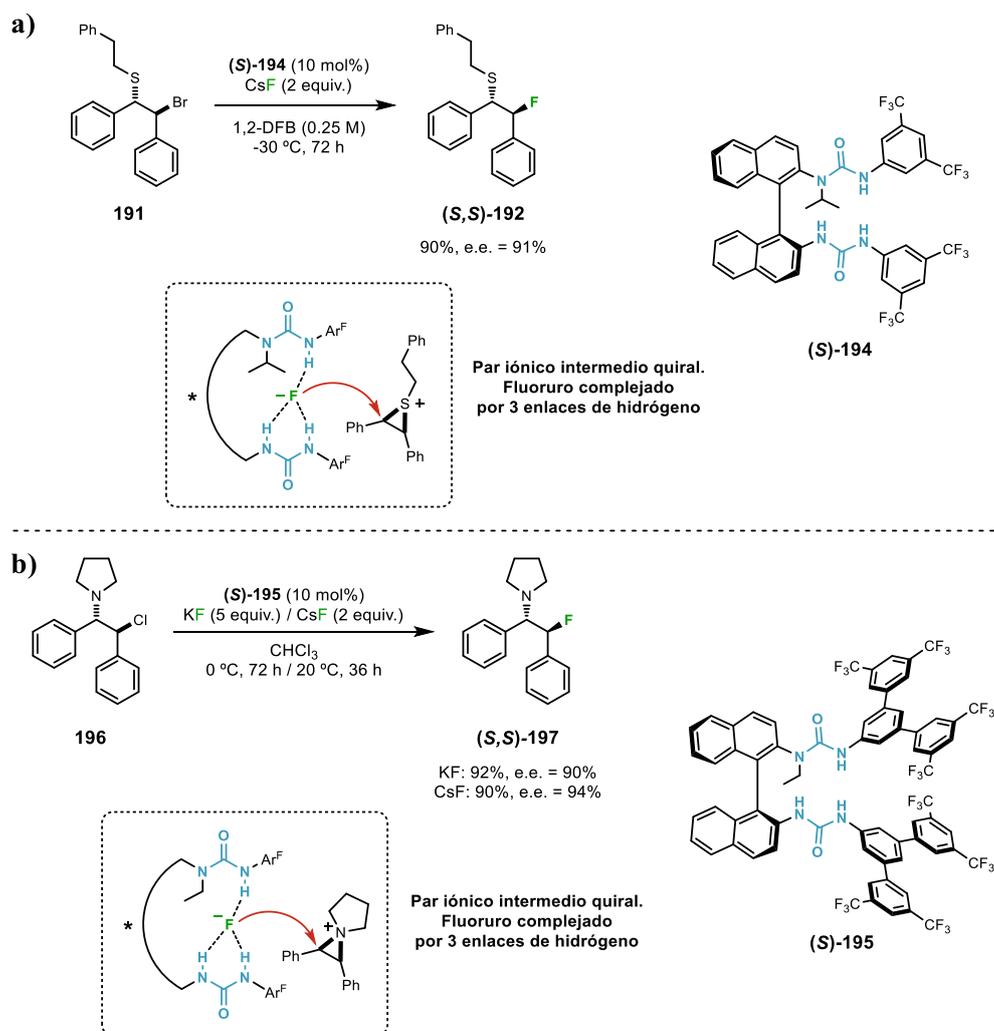


Figura 5.10. a) Fluoración asimétrica del sustrato **191** catalizada por el compuesto (*S*)-**194**. Par iónico intermedio quiral que se forma entre el fluoruro y el electrófilo, b) fluoración asimétrica del sustrato **196** catalizada por el compuesto (*S*)-**195**. Par iónico intermedio quiral que se forma entre el fluoruro y el electrófilo.

En investigaciones posteriores, el mismo grupo amplió la aplicación de la catálisis por transferencia de fase asistida por enlaces de hidrógeno a la fluoración de sustratos iónicos, como los iones azetidinio.⁵⁷ Asimismo, esta estrategia fue adaptada para la interacción con aniones distintos del fluoruro, demostrando su eficacia en la azidación enantioselectiva de β -cloroaminas utilizando NaN_3 .⁵⁸

5.1.1.2. Activación del catalizador por enlaces de hidrógeno intramoleculares

Dada su naturaleza no covalente, la interacción entre el catalizador y el sustrato en la catálisis con dadores de enlaces de hidrógeno, suele ser débil en comparación con las interacciones que se dan en la catálisis covalente o en los procesos coordinativos con metales. Por este motivo, frecuentemente se requiere de estrategias específicas para potenciar la eficiencia y selectividad del catalizador,⁵⁹ y así obtener resultados comparables a los que se alcanzan con otras alternativas catalíticas. Como se ha podido comprobar en los ejemplos destacados en este capítulo, las estrategias más habituales son el empleo de catalizadores bifuncionales y la incorporación de grupos atrayentes de densidad electrónica en la estructura del catalizador. El resultado de este último planteamiento es un incremento de la acidez del grupo dador de hidrógeno, lo cual está asociado a un fortalecimiento de su interacción con sustratos aceptores y con aniones, así como a una mejora de los rendimientos y una mayor estereoselectividad.⁶⁰ Asimismo, se han desarrollado otras estrategias complementarias para aumentar la acidez del grupo dador, modificando la estructura del catalizador,^{61,62} entre las que se encuentra *la activación intramolecular por enlaces de hidrógeno*.

Si bien la propiedad fundamental de los catalizadores por enlaces de hidrógeno es el carácter dador de los grupos funcionales implicados, cabe recordar que estos grupos también son aceptores de enlaces de hidrógeno en mayor o menor medida. Esta naturaleza dual favorece la formación de agregados entre las moléculas del propio catalizador tanto en estado sólido como en disolución (Figura 5.11a).^{40,63} Dicho fenómeno supone una de las mayores limitaciones en el uso de este tipo de catalizadores, ya que, además de comprometer su solubilidad, el proceso de agregación compite directamente con la activación catalítica de los sustratos, pudiendo incluso inhibir completamente su acción. Sin embargo, este comportamiento se puede aprovechar para mejorar las prestaciones del catalizador si se lleva a cabo un diseño adecuado del mismo. En este sentido, la instalación de un segundo grupo dador a la distancia y orientación apropiadas puede dar lugar a la interacción intramolecular por enlaces de hidrógeno entre ambos grupos. Esta interacción cooperativa positiva provocaría una mayor polarización del grupo dador principal y, por tanto, un aumento de su acidez (Figura 5.11b). Además, la coordinación entre los dos grupos dadores aportaría una mayor rigidez conformacional a la molécula, lo que puede derivar en una mejora en la estereoselectividad del proceso catalizado.

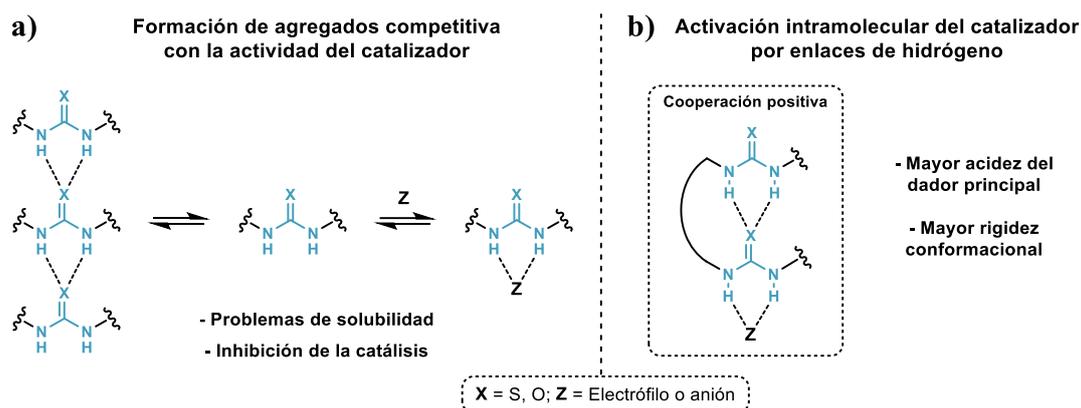


Figura 5.11. a) Agregación entre moléculas de catalizador competitiva con la activación catalítica, b) estrategia de activación intramolecular del catalizador por enlaces de hidrógeno.

El primer ejemplo de activación intramolecular del catalizador mediante enlaces de hidrógeno fue reportado por Smith.⁶⁴ En este estudio, se diseñó el catalizador quiral **198**, que integra un grupo tiourea como dador principal de enlaces de hidrógeno y un grupo urea como elemento activador. El análisis conformacional de **198** en disolución reveló que, efectivamente, adopta una disposición plegada que favorece la formación de enlaces de hidrógeno bifurcados entre el átomo de azufre de la tiourea y los grupos NH de la urea. Teniendo esto en cuenta, el catalizador fue testado en la reacción Mukaiyama-Mannich de adición nucleófila de acetales de silil ceteno a aldiminas aromáticas protegidas. Para evaluar la influencia de la activación intramolecular en el rendimiento catalítico, se compararon los resultados con los obtenidos empleando el catalizador análogo **199**, que carece del grupo urea activador (Figura 5.12a). En condiciones idénticas, el catalizador intramolecularmente activado **198** proporcionó una mejora significativa en el rendimiento (72% frente a 97%) y un ligero incremento en el exceso enantiomérico (de 95% a >99%).

Posteriormente, el grupo de Pihko reportó una variante bifuncional de esta estrategia mediante el diseño del catalizador **203**.⁶⁵ Este compuesto, además de los grupos tiourea y urea, presenta una amina terciaria básica que actúa como activador del nucleófilo. A pesar de la activación intramolecular, en la reacción de Mannich entre malonatos de dialquilo y aldiminas aromáticas, el catalizador **203** mostró un desempeño similar al del catalizador de Takemoto **176**, su análogo sin activante intramolecular. Sin embargo, en la adición sobre aldiminas alifáticas, las diferencias de actividad fueron muy significativas. Mientras que el catalizador de Takemoto no mostró actividad sobre estos sustratos, el compuesto **203** permitió alcanzar un rendimiento del 91% y un exceso enantiomérico del 93.4% (Figura 5.12b). En estudios posteriores, los autores atribuyeron esta mejora, no tanto a una mayor activación del grupo tiourea principal, sino a la preorganización estructural promovida por los enlaces de hidrógeno intramoleculares.⁶⁶ Esta conformación plegada facilita el encaje espacial de iminas alifáticas en el sitio activo y previene reacciones secundarias entre el sustrato y el catalizador al disminuir la nucleofilia del grupo tiourea. Estos resultados destacan el valor de la interacción intramolecular por enlaces de

hidrógeno, no solo como una herramienta de activación, sino también como un medio para modular la reactividad del grupo dador.

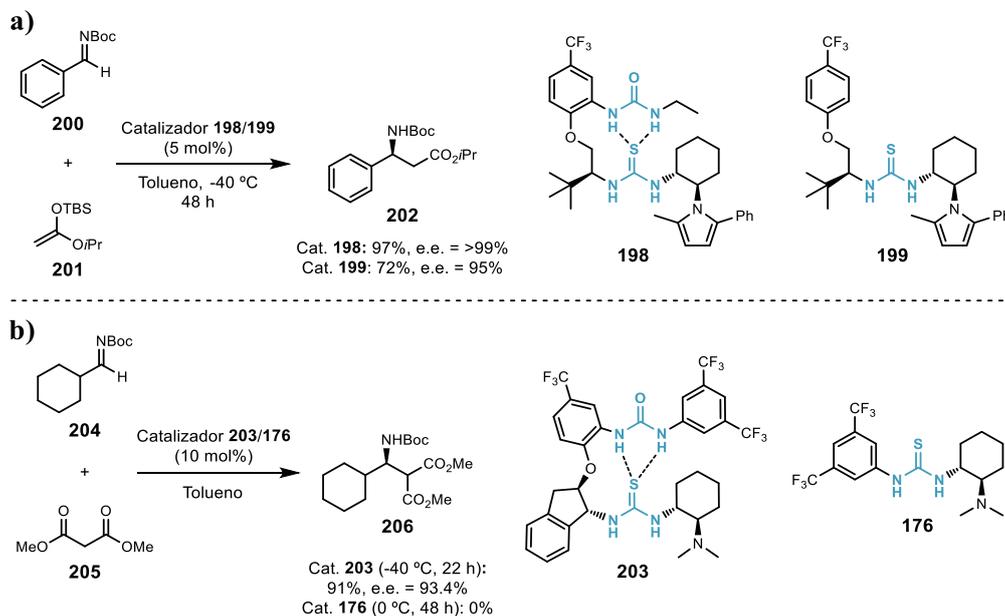


Figura 5.12. a) Reacción de adición del acetal de silil ceteno **201** a la aldimina aromática **200** catalizada por los compuestos **198** y **199**, b) reacción de adición de malonato de dimetilo (**205**) a la aldimina alifática **204** catalizada por los compuestos **203** y **176**.

Una vez identificadas las diversas posibilidades que ofrecen los grupos dadores de enlaces de hidrógeno en catálisis, en el siguiente apartado se dan a conocer algunos ejemplos de rotaxanos que incorporan estos grupos funcionales en su estructura y las tareas que llevan a cabo gracias a ellos.

5.1.2. Dadores de enlaces de hidrógeno en rotaxanos. Aplicación en catálisis y reconocimiento de aniones

El primer rotaxano con un grupo dador dual de enlaces de hidrógeno en su estructura fue reportado por Stoddart en 1999.⁶⁷ En este caso, la presencia del dador, específicamente un grupo urea, fue meramente circunstancial, resultado de la reacción de acoplamiento entre la amina del pseudorotaxano **207** y el isocianato **208**, necesaria para la formación del rotaxano **209** mediante una estrategia de *snapping* (Figura 5.13a). Más tarde, Chiu aprovechó la interacción del grupo carbonilo de las ureas con el catión sodio, para aplanillar el ensamblaje de rotaxanos mediante estrategias de *snapping* o *clipping* (Figura 5.13b).⁶⁸⁻⁷¹ Gracias a esta aproximación se sintetizaron diversos rotaxanos funcionalizados con grupos urea en sus ejes, que fueron empleados en aplicaciones como la formación controlada de organogeles.^{72,73}

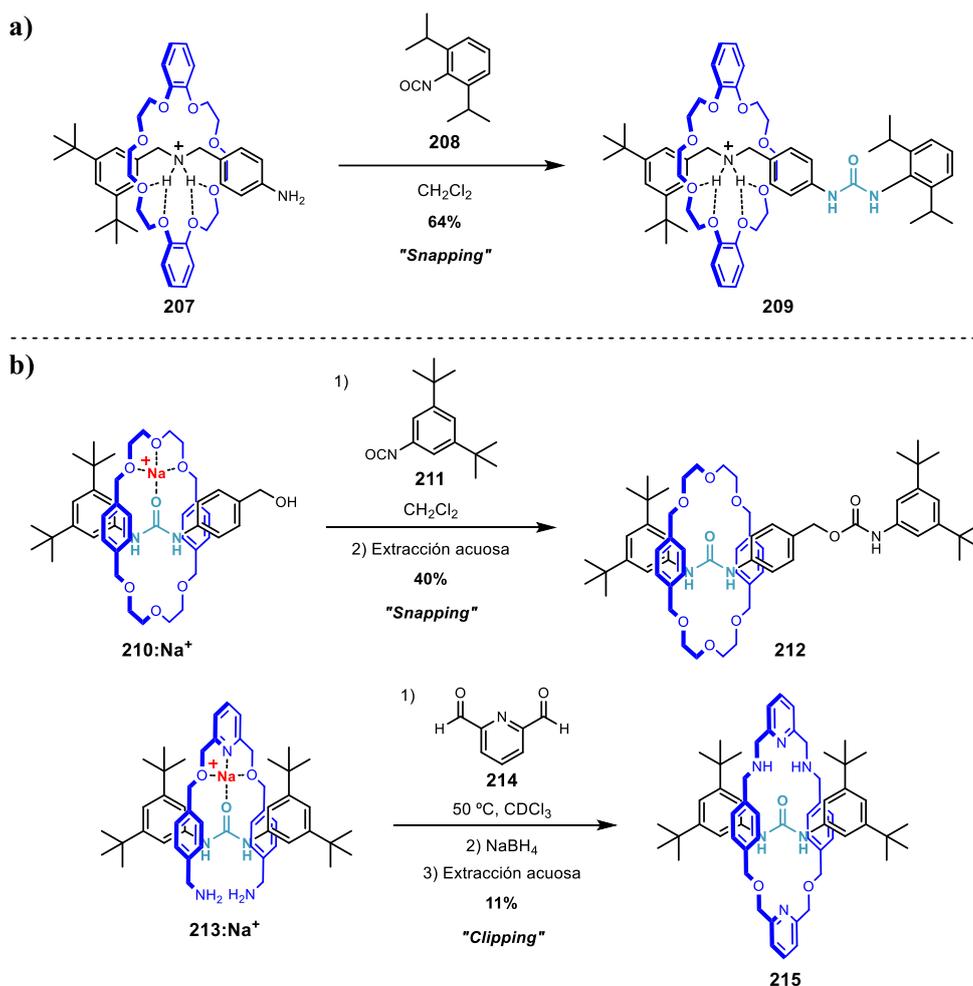


Figura 5.13. a) Reacción entre el pseudorotaxano **207** y el isocianato **208** para obtener el rotaxano **209**,⁶⁷ b) reacciones de formación de los rotaxanos **212** y **215** mediante estrategias de snapping y clipping aplantilladas por el catión sodio y el grupo urea.^{68,70}

En la última década, otros investigadores han explorado las posibilidades que se dan al introducir grupos dadores de enlaces de hidrógeno en la estructura entrelazada de los rotaxanos. No obstante, varios de estos trabajos se han limitado a la incorporación de estos grupos en los ejes como lugares de interacción para el macrociclo en lanzaderas moleculares conmutables o^{74–80} aparecen como resultado de la formación del propio rotaxano.⁸¹ Solo se han descrito unos pocos estudios donde estos grupos desempeñan un papel activo, aprovechando su carácter dador de enlaces de hidrógeno, en aplicaciones tales como catálisis o reconocimiento de aniones.

En el área de la organocatálisis, se han reportado tres ejemplos de catalizadores conmutables que incorporan un grupo dador como centro activo. El primero de ellos fue desarrollado por Leigh y ya se ha descrito en el apartado 1.2.4.4 de esta memoria (pág. 24; Figura 1.21).⁸² En este trabajo se incorporó un grupo escuaramida como centro catalítico de activación por enlaces de hidrógeno en un rotaxano conmutable por la acidez del medio. Esta misma estrategia fue seguida por Leung, quien diseñó el rotaxano **216** con una amina secundaria y un grupo tiourea como sitios activos.⁸³ Cuando el medio es

ácido, la amina está protonada y el macrociclo de éteres corona se sitúa sobre el grupo amonio generado, dejando libre la tiourea para poder realizar la activación de un sustrato por enlaces de hidrógeno. Por el contrario, en medio básico es la tiourea la que está bloqueada por el macrociclo y la amina puede llevar a cabo su función catalítica. Además, en este caso, el rotaxano incorpora un *stopper* de antraceno el cual muestra una fluorescencia distinta según la posición del anillo. De esta forma, se puede asociar fácilmente el modo de activación del catalizador a la intensidad de fluorescencia. Al igual que ocurría en el primer ejemplo, empleando el compuesto **216** y controlando el pH del medio, se puede seleccionar la obtención del producto de activación por enlaces de hidrógeno (**38**) o del producto resultante de la aminocatálisis (**39**), partiendo de una mezcla de tres sustratos (Figura 5.14).

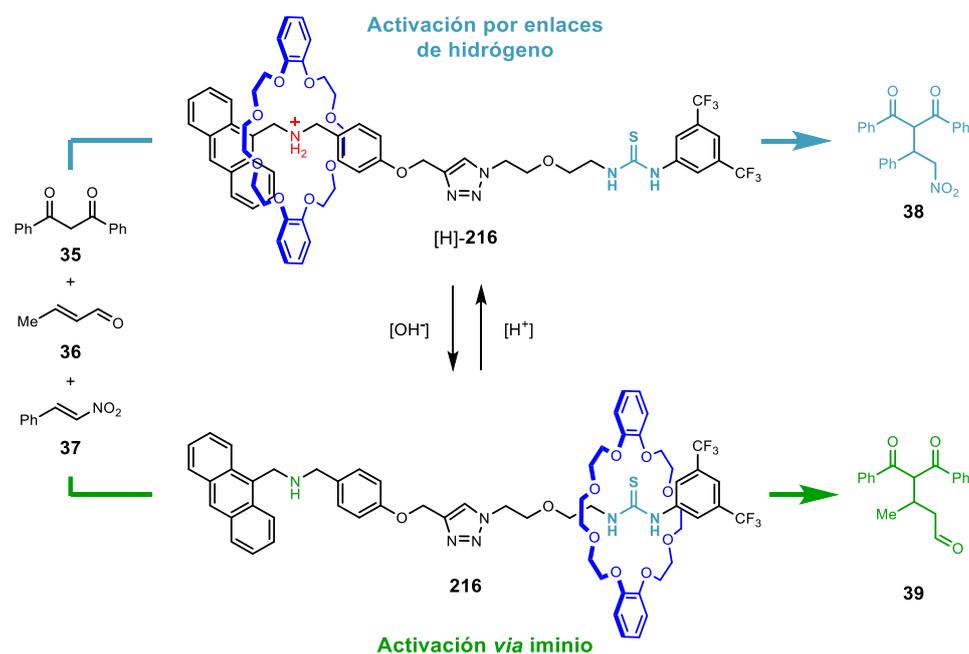


Figura 5.14. Organocatalizador **216** conmutable ácido-base con un grupo tiourea como centro catalítico de activación por enlaces de hidrógeno.⁸³

El tercer ejemplo, también descrito por Leigh, consiste en un rotaxano conmutable ácido-base que opera como un catalizador disipativo mediante la adición de un combustible químico.⁸⁴ El compuesto entrelazado **219**, presenta un grupo tiourea y una amina secundaria en el eje como estaciones para un macrociclo de éteres corona, mostrando una mayor afinidad por la tiourea en condiciones neutras. La adición de ácido tricloroacético protona la amina y desplaza el macrociclo a la estación de amonio formada, permitiendo que la tiourea pueda actuar como grupo activador del *trans*-nitroestireno (**37**) en su reacción de hidrogenación con el éster de Hantzsch **217**. Sin embargo, el ácido tricloroacético se descompone progresivamente en cloroformo y dióxido de carbono, revirtiendo la posición del macrociclo y bloqueando la catálisis. De este modo, el ácido tricloroacético funciona como combustible del sistema, permitiendo regular el tiempo de actividad del catalizador mediante el control de la cantidad y el momento de su adición al medio (Figura 5.15).

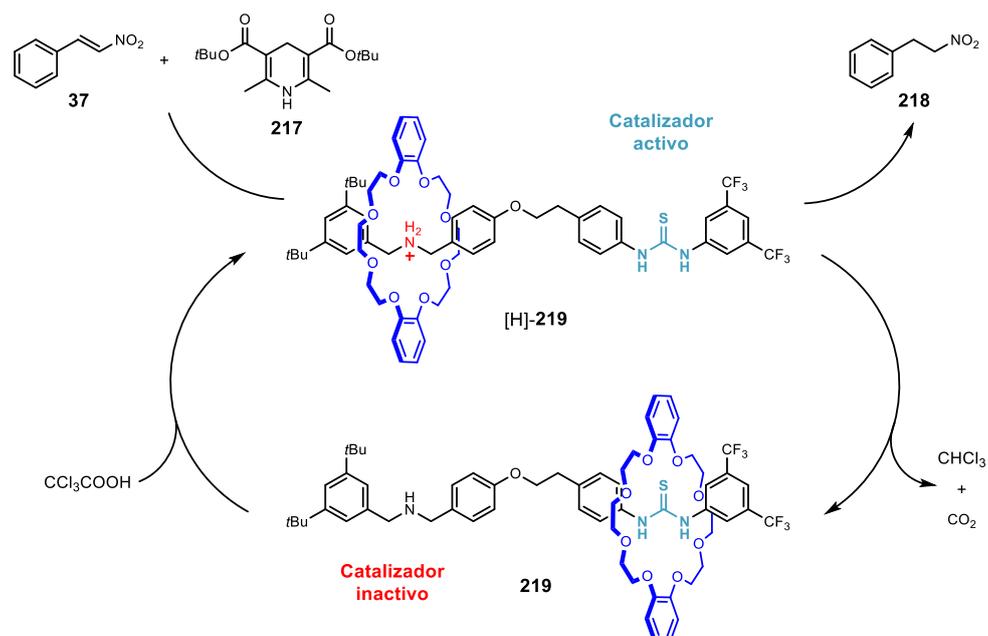


Figura 5.15. Organocatalizador **219** conmutable disipativo con un grupo tiourea para la hidrogenación de *trans*-nitroestireno (**37**).⁸⁴

Un trabajo interesante por la influencia de la estructura entrelazada en las prestaciones del catalizador, fue descrito por Beer. En esta investigación se emplea el rotaxano de tiourea **223** como catalizador de la polimerización isoselectiva de lactida racémica (*rac*-**220**) para obtener ácido poliláctico (**222**) (Figura 5.16).⁸⁵ En este sistema, el grupo tiourea interacciona por enlaces de hidrógeno con los monómeros de lactida. Por su parte, la amina secundaria presente en el eje, cuya basicidad se ve incrementada por la presencia del macrociclo de éteres corona, activa al alcohol bencílico (**221**) que actúa como iniciador del mecanismo de polimerización por apertura de anillo. Se demostró que la dinámica co-conformacional del macrociclo, desplazándose a lo largo del eje, permite controlar la estereoquímica de la adición de los monómeros a la cadena en crecimiento. A diferencia de lo que ocurre sin catalizador ($P_i = 0.56$) o con el catalizador de tiourea no entrelazado **224** ($P_i = 0.69$), empleando el rotaxano **223** se obtuvo un polímero con una alta tasa de isotacticidad ($P_i = 0.82$), algo muy importante para mejorar las propiedades térmicas y mecánicas del polímero. Este enfoque es significativo porque introduce el concepto de dinamismo conformacional como una estrategia para controlar la estereoquímica en procesos de polimerización sin requerir de aditivos quirales.

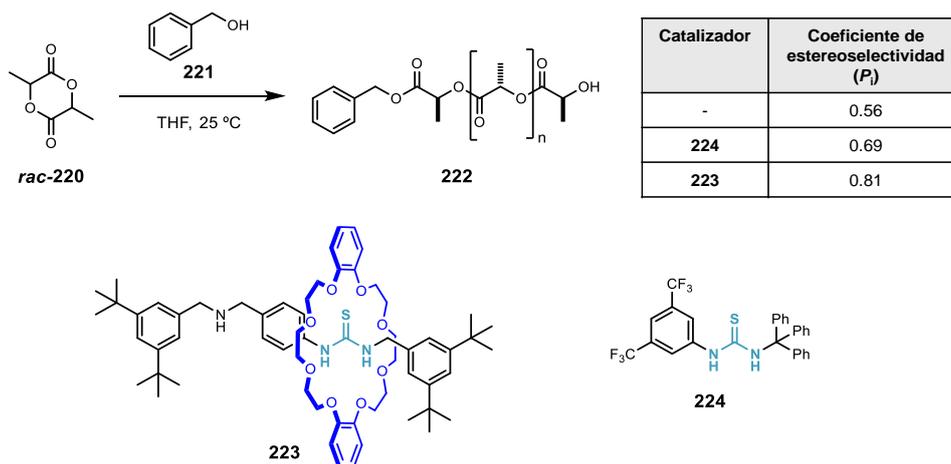


Figura 5.16. Polimerización de lactida racémica (*rac*-220) catalizada por el rotaxano de tiourea 223 para obtener ácido poliláctico (222) de forma isoselectiva.⁸⁵

Por otro lado, la funcionalización de la estructura tridimensional única de los rotaxanos con grupos dadores de enlaces de hidrógeno ha permitido el diseño de receptores aniónicos con propiedades distintivas.^{86,87} En este sentido, Beer diseñó una serie de receptores ditópicos para el reconocimiento tanto de aniones como de cationes, entre los que se encuentra el rotaxano 225 (Figura 5.17).⁸⁸ Este compuesto presenta un eje que incorpora un grupo escuaramida capaz de interactuar con aniones mediante enlaces de hidrógeno y con cationes a través de los grupos carbonilo. Por su parte, en el macrociclo se distinguen dos regiones diferenciadas: un fragmento de isoftalamida, que puede establecer enlaces de hidrógeno con aniones y, un fragmento derivado de éteres corona y piridina caracterizado por su capacidad para coordinar cationes metálicos. La interacción de este sistema ambidentado con el catión sodio y con varios haluros (Cl⁻, Br⁻ y I⁻) se estudió en un medio orgánico. Se encontró que el compuesto 225 forma complejos de estequiometría 1:1 tanto con el catión sodio como con cada uno de los haluros estudiados, exhibiendo más afinidad por los aniones de menor tamaño (Cl⁻ > Br⁻ > I⁻). También se observó que, en estos complejos, el eje y el macrociclo adoptan una disposición espacial que permite la interacción cooperativa de ambos componentes con los iones, generando dos cavidades con alta afinidad para cationes y para aniones, respectivamente. Además, se investigó la capacidad de este sistema para coordinar de forma simultánea el par iónico resultante del haluro de sodio correspondiente. Con este propósito, una disolución del complejo de 225 con el catión sodio se trató con los correspondientes aniones, observándose un aumento significativo de la constante de asociación, especialmente para bromuro y ioduro, con respecto a su coordinación en solitario. Estos resultados apuntan a un efecto cooperativo beneficioso durante la interacción del rotaxano con el par iónico, gracias a la presencia del enlace mecánico. Finalmente, el rotaxano 225 demostró ser eficaz en la extracción sólido-líquido de NaBr y NaI hacia un disolvente orgánico, lo que subraya su potencial en procesos de transferencia de fase de sales iónicas. Posteriormente, el mismo grupo de investigación reportó otro estudio donde incorporaron dos grupos escuaramida en los ejes, para el reconocimiento de aniones en un medio orgánico con un pequeño porcentaje de agua.⁸⁹

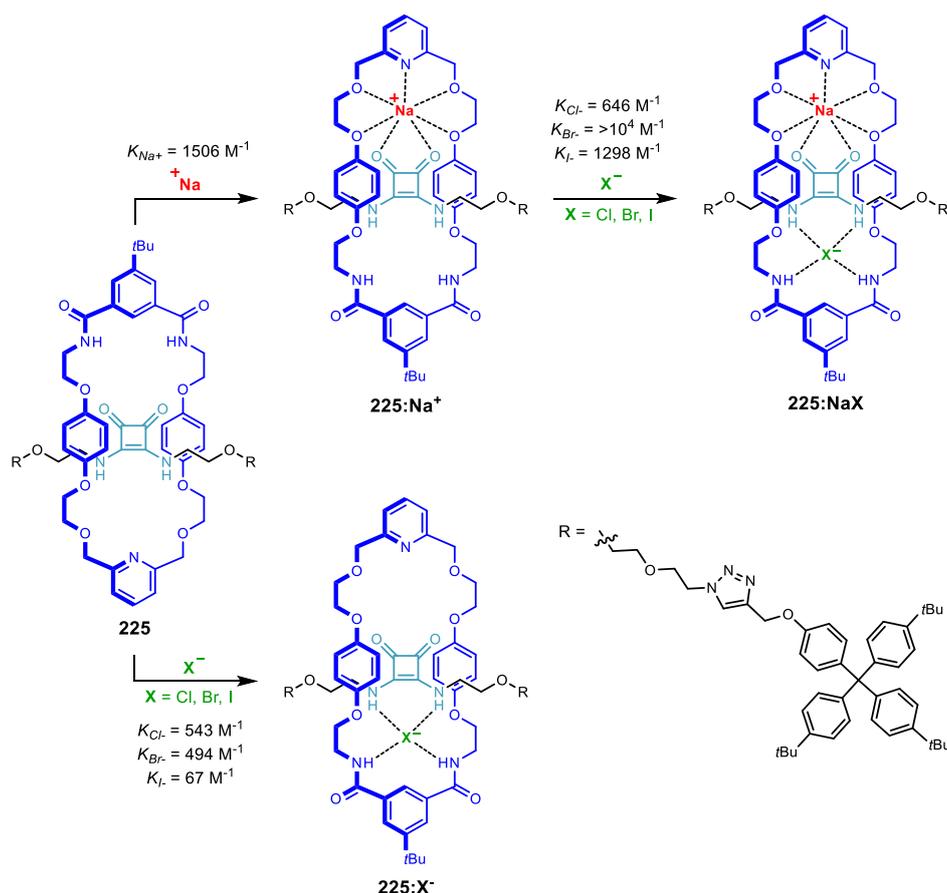


Figura 5.17. Rotaxano de escuaramida **225** empleado como receptor ditópico de cationes sodio y aniones haluro.⁸⁸

Por último, García-López ha publicado recientemente un trabajo donde se combina la afinidad de los grupos dadores de enlaces de hidrógeno por los aniones, con una de las propiedades más característica de los rotaxanos. En este estudio se ha aprovechado el movimiento de traslación del macrociclo a lo largo del eje para el transporte de aniones cloruro a través de membranas lipídicas. Con este propósito, se ha diseñado el rotaxano **226** que, a diferencia de los ejemplos vistos hasta ahora donde los grupos dadores formaban parte del eje, incorpora dos grupos tiourea en lados opuestos de un macrociclo de éteres corona (Figura 5.18).⁹⁰ Por su parte, el eje presenta dos estaciones de alquilamonio y una estación más débil de *N*-metiltriazolio para garantizar el movimiento constante de traslación del macrociclo. Además, los extremos del eje están funcionalizados con cadenas hidrofílicas de tetraetilenglicol para favorecer la inserción del compuesto **226** en el interior de la membrana lipídica con la orientación adecuada. Con este diseño, el sistema demostró ser eficaz en el transporte de aniones cloruro desde la disolución interna de un liposoma sintético hacia la disolución exterior. El compuesto **226** mostró una concentración efectiva para alcanzar el 50% del transporte (EC_{50}) de 0.243 mol%. Este valor es mucho menor que el obtenido para otros rotaxanos sin grupos tiourea o para los componentes del sistema por separado, dejando patente la importancia tanto de los grupos dadores como de la estructura entrelazada. Finalmente, dado el desempeño del rotaxano **226** en el transporte de cloruro a través de membranas

lipídicas, se evaluó su actividad antibacteriana sobre una cepa de *Staphylococcus aureus*, observándose la inhibición completa de su crecimiento tras su tratamiento con dicho compuesto y otros aditivos.

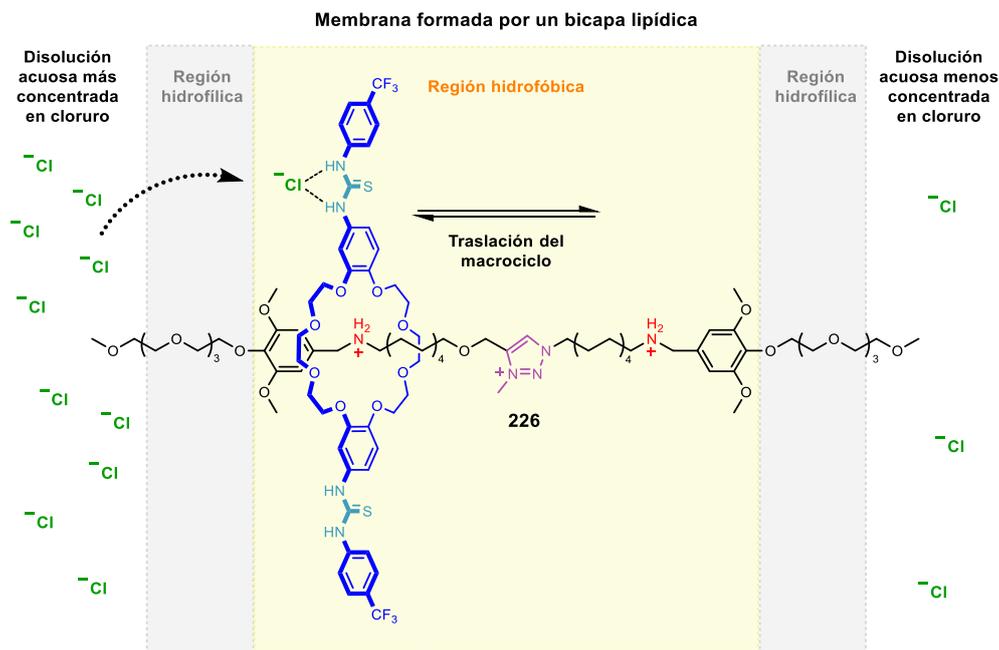


Figura 5.18. Rotaxano **226** empleado como transportador de aniones cloruro a través de membranas lipídicas.⁹⁰ La sustitución en los anillos de benceno del macrociclo en **226** da lugar a dos isómeros constitucionales *syn* y *anti* que no se pudieron separar. Por simplicidad, solo se muestra el isómero *syn*.

Tras la contextualización del trabajo presentado en este capítulo, a continuación, se describe el enfoque propuesto para considerar la incorporación de grupos dadores de enlaces de hidrógeno en rotaxanos de amidas bencílicas como el objetivo principal de este estudio. Asimismo, se exponen los primeros experimentos llevados a cabo con este propósito, cuyos resultados fueron determinantes a la hora de definir objetivos secundarios y la estructuración de la investigación realizada.

5.2. Propósito principal y estudios preliminares

Un aspecto llamativo de los ejemplos descritos en el apartado anterior es la ausencia de rotaxanos funcionalizados con dadores de enlaces de hidrógeno que presenten macrociclos de amidas bencílicas, lo que indica que el escenario propuesto en el presente estudio no ha sido explorado hasta la fecha. A diferencia de los macrociclos de éteres corona, que muestran un carácter aceptor de enlaces de hidrógeno, los macrociclos de amidas bencílicas presentan cuatro grupos amida con capacidad dadora. De hecho, esta característica ha permitido el uso de este tipo de macrociclos en tareas de reconocimiento de aniones.⁹¹⁻⁹³ En este contexto, se plantea que la presencia de un macrociclo de amidas bencílicas

alrededor de un grupo dador de hidrógeno podría tener un efecto beneficioso sobre la actividad catalítica de dicho centro. Si bien el macrociclo podría suponer un impedimento estérico para la activación de sustratos por enlaces de hidrógeno (Figura 5.19a), su localización próxima al grupo dador podría generar un entorno idóneo para la interacción con aniones de pequeño tamaño. Se originaría una cavidad de alta afinidad aniónica, donde dos grupos amida del macrociclo y el grupo dador interaccionen con el anión de forma cooperativa. Además, en esta disposición, los otros dos grupos amida del macrociclo, situados en la región opuesta, podrían establecer enlaces de hidrógeno con el carbonilo del grupo dador, favoreciendo una activación intramolecular que incrementaría la acidez del grupo dador (Figura 5.19b). Como se ha reflejado en la introducción de este capítulo, tanto la activación intramolecular por enlaces de hidrógeno como la interacción cooperativa con aniones son estrategias ampliamente utilizadas en catálisis con grupos dadores de hidrógeno. Por tanto, los macrociclos de amidas bencílicas podrían representar una herramienta eficaz para optimizar la funcionalidad catalítica de estos sistemas. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el objetivo principal de esta investigación es la síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas que incorporen grupos dadores de enlaces de hidrógeno en la estructura del eje y su aplicación en un proceso catalítico por interacción con aniones.

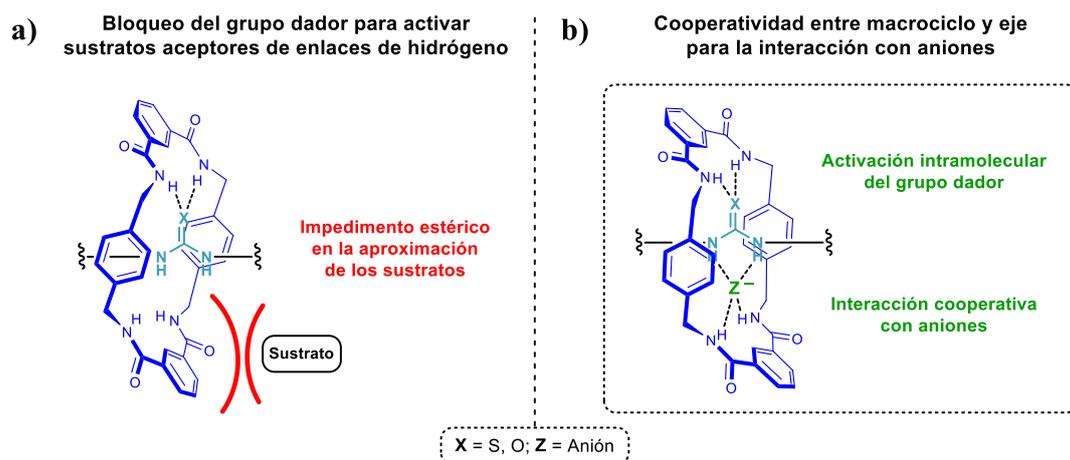


Figura 5.19. Escenarios propuestos para rotaxanos de amidas bencílicas con grupos dadores de hidrógeno como centros activos: a) bloqueo de la activación de sustratos aceptores por impedimento estérico ocasionado por el macrociclo, b) cooperatividad entre el macrociclo y el eje para catálisis por interacción con aniones.

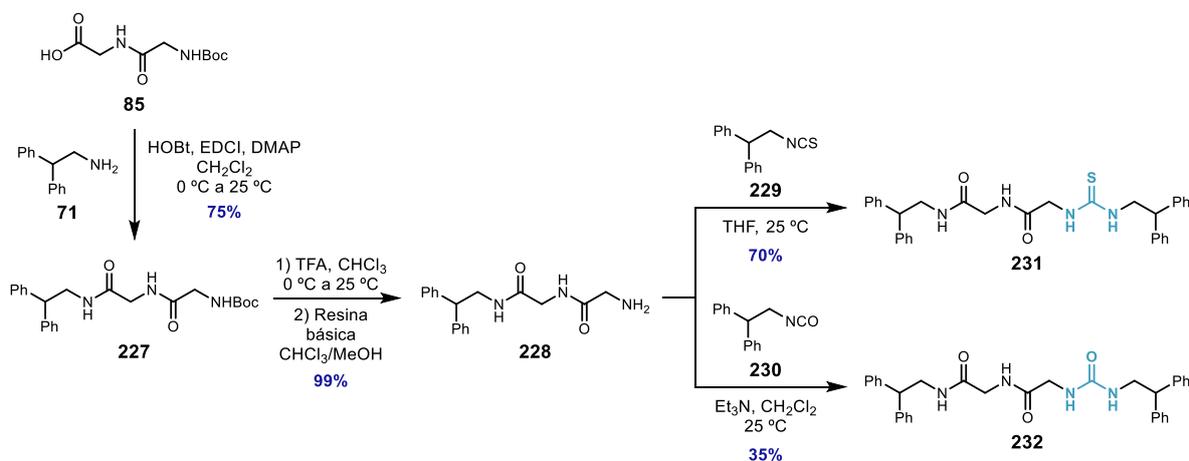
Teniendo en cuenta el buen rendimiento que ofrecen las tioureas en catálisis por interacción con aniones, se decidió funcionalizar los ejes de los rotaxanos de amidas bencílicas con este grupo dador. Sin embargo, pronto se detectó que el método habitual de síntesis de estos rotaxanos podría no ser compatible con la presencia de grupos tiourea en el eje. La reacción de formación de rotaxanos de amidas bencílicas mediante la metodología *clipping* (ver apartado 1.2.2 de esta memoria), requiere del uso de cloruros de ácido, los cuales son electrófilos muy reactivos, como precursores del macrociclo. Por su parte, como ya se ha mencionado anteriormente en este capítulo, la función tiourea presenta cierto

carácter nucleófilo y su reacción con electrófilos como los haluros de alquilo y acilo está ampliamente documentada.⁹⁴⁻⁹⁶ Por tanto, la inclusión de grupos tiourea en el eje podría provocar reacciones secundarias no deseadas con los cloruros de ácido, comprometiendo la formación eficiente de los rotaxanos.

Para corroborar estas consideraciones, se ensayó el ensamblaje de un [2]rotaxano de amidas bencílicas con un grupo tiourea en la estructura del eje empleando el procedimiento habitual. Para ello, se planteó la síntesis del eje **231**, que además de la tiourea, incorpora un fragmento necesario de glicilglicina como plantilla y dos grupos 2,2-difeniletilo como *stoppers*. Como alternativa, también se sintetizó el eje análogo **232** que incorpora un grupo urea en lugar de la tiourea. La sustitución del átomo de azufre por un oxígeno provoca una disminución muy notable en la nucleofilia del grupo. Por tanto, las ureas, a priori, se presentan como una alternativa más viable hacia la incorporación de grupos dadores de enlaces de hidrógeno en rotaxanos de amidas bencílicas.

5.2.1. Síntesis de los ejes de tiourea **231** y urea **232**

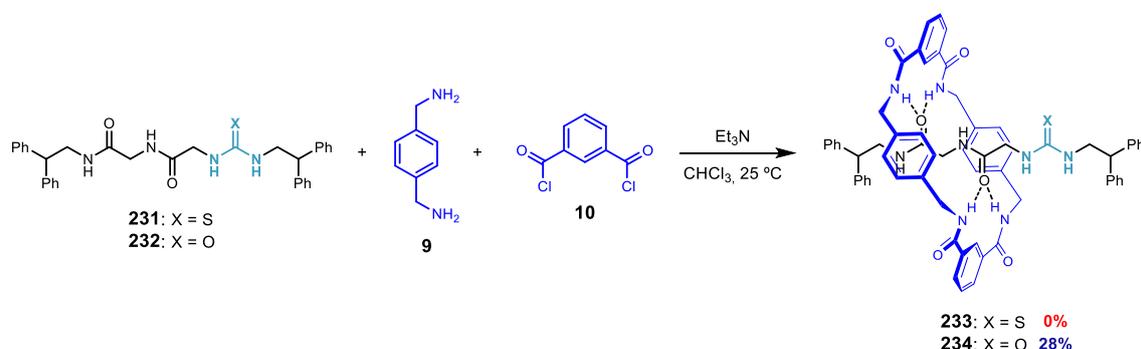
Los ejes **231** y **232** se obtuvieron siguiendo una ruta sintética común que diverge en la última etapa para obtener cada uno de los compuestos (Esquema 5.1). En primer lugar, se llevó a cabo la formación del enlace amida entre 2,2-difeniletilamina (**71**) y la glicilglicina protegida **85**, empleando HOBt y EDCI como agentes acoplantes. De esta reacción se obtuvo el dipéptido **227** con un 75% de rendimiento. A continuación, se procedió a la desprotección del compuesto **227**, para dar lugar a la amina **228** de forma cuantitativa. Por último, dicha amina se hizo reaccionar paralelamente con 2,2-difeniletil isotiocianato (**229**), y con 2,2-difeniletil isocianato (**230**) en presencia de Et₃N, para obtener el eje de tiourea **231** y el eje de urea **232** con unos rendimientos del 70% y del 35%, respectivamente.



Esquema 5.1. Ruta sintética para obtener los ejes de tiourea **231** y de urea **232**.

5.2.2. Síntesis de los [2]rotaxanos de tiourea **233** y urea **234**

Una vez sintetizados los ejes **231** y **232**, se procedió al ensamblaje de los correspondientes [2]rotaxanos **233** y **234** que incorporan el macrociclo típico de amidas bencílicas. Para ello, se llevó a cabo la reacción habitual de cinco componentes entre cloruro de isoftaloilo (**10**) y *p*-xililendiamina (**9**) en presencia de cada uno de los ejes y Et₃N (Esquema 5.2). Como se había anticipado, la reacción con el eje de tiourea **231** no tuvo éxito y no se observó la formación del [2]rotaxano **233**. El análisis del crudo de esta reacción reveló la degradación completa del eje **231** hacia una mezcla compleja de subproductos no identificados. Por el contrario, la función urea permaneció estable en las condiciones de reacción y pudo aislarse, tanto el [2]rotaxano **234** con un rendimiento del 28%, como la fracción de eje **232** que no se entrelazó. Por tanto, este ensayo confirma la incompatibilidad del grupo tiourea con el uso de cloruros de ácido en la síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas y valida, como alternativa, la inclusión de grupos urea en este tipo de sistemas.



*Esquema 5.2. Aproximación fallida para el ensamblaje del [2]rotaxano de tiourea **233** y síntesis del [2]rotaxano de urea **234**.*

Teniendo en cuenta estos resultados preliminares, se decidió dividir la investigación en dos líneas de trabajo con objetivos particulares distintos. Por un lado, se planteó continuar con el objetivo principal del proyecto, incorporando ureas como centros activos dadores de enlaces de hidrógeno. Este estudio se describe de forma detallada en este capítulo. Por otro lado, dada la versatilidad de las tioureas en catálisis, se propuso desarrollar un método alternativo de síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas que evite el empleo de cloruros de ácido y permita incluir la función tiourea en la estructura de estos sistemas. Esta segunda línea, se desarrolla en el siguiente capítulo de esta memoria (Capítulo 6).

La función urea, además de ser menos nucleófila que la tiourea, también es menos ácida y muestra peor capacidad dadora de enlaces de hidrógeno.^{97,98} Además, el grupo carbonilo es mejor aceptor de enlaces de hidrógeno que el grupo tiocarbonilo, lo que implica una mayor predisposición a formar agregados por parte de los compuestos que presentan grupos urea.^{99,100} Por estos motivos, su aplicación en catálisis está más condicionada y, usualmente, los catalizadores de tiourea muestran mejores prestaciones que sus análogos de urea. En este trabajo, se pretende minimizar estas limitaciones y potenciar su

rendimiento catalítico, aprovechando las cualidades que ofrece el enlace mecánico. Para ello, se plantea la síntesis de varios [2]rotaxanos de urea con macrociclos de amidas bencílicas. Para ensayar los compuestos sintetizados, se optó por una reacción modelo catalizada eficazmente por compuestos de urea, descrita en la introducción de este capítulo (ver apartado 5.1.1.1): la fluoración nucleófila a partir de sales de flúor inorgánicas mediante catálisis por transferencia de fase.^{53,54,56}

5.3. Objetivos

Los objetivos planteados en este capítulo son los siguientes:

1. Sintetizar una serie de [2]rotaxanos de amidas bencílicas que incorporen el grupo urea como centro catalítico dador de enlaces de hidrógeno y distintos grupos electroretiradores, tanto en el eje como en el macrociclo, para modular la acidez de dicho grupo.
2. Analizar la co-conformación y las interacciones intramoleculares no covalentes entre el macrociclo y el eje en los [2]rotaxanos sintetizados, con el fin de evaluar una posible activación del grupo dador por parte del macrociclo.
3. Evaluar la influencia del enlace mecánico en la formación de agregados por parte de los compuestos sintetizados mediante estudios de concentración variable.
4. Estudiar la interacción de los sistemas sintetizados con el anión fluoruro mediante espectroscopía de UV-visible y RMN.
5. Investigar la influencia del enlace mecánico en la actividad catalítica de los sistemas sintetizados en la reacción de fluoración nucleófila a partir de sales de flúor inorgánicas.

5.4. Resultados y discusión

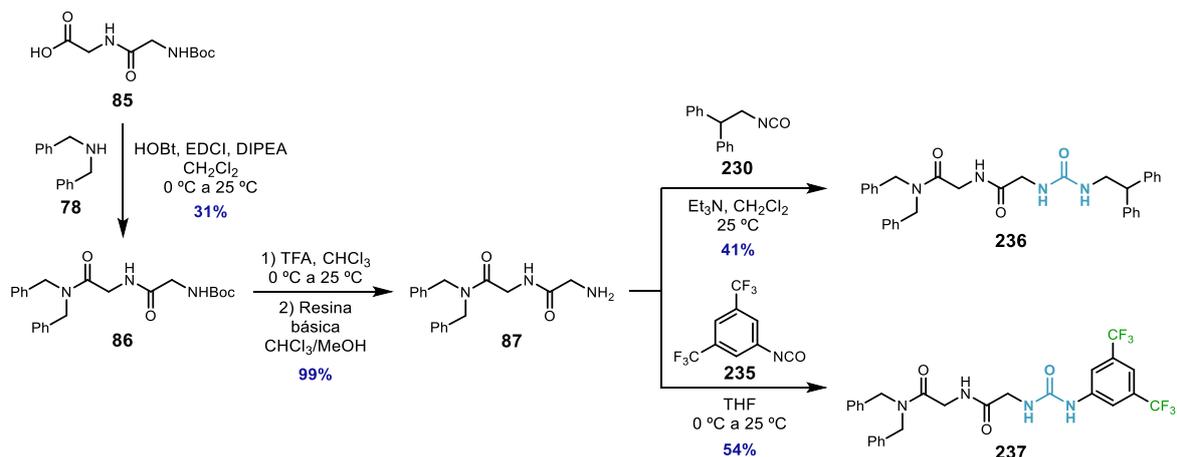
Para alcanzar los objetivos propuestos en este estudio, se planteó la síntesis de tres [2]rotaxanos de amidas bencílicas **239–241** que presentan un grupo urea en la estructura del eje como dador de enlaces de hidrógeno. Además, estos sistemas entrelazados incluyen grupos electroaceptores, tanto en el eje como en el macrociclo, para modular la acidez de la urea y de las amidas del anillo, respectivamente. El primer paso para la obtención de estas moléculas consistió en la síntesis de dos ejes de urea **236** y **237**.

5.4.1. Síntesis de los ejes de urea **236** y **237**

Además del grupo urea, los ejes **236** y **237** tienen en común la presencia del fragmento de glicilglicina que actúa como plantilla para la formación de la estructura entrelazada. Por tanto, se diferencian

únicamente en la naturaleza de sus *stoppers*. El eje **236** presenta un grupo dibencilamina en el extremo próximo a la plantilla y un grupo 2,2-difeniletíl como *stopper* adyacente a la urea. La incorporación del *stopper* de dibencilamina mejora la solubilidad de estos compuestos en comparación con los descritos en los estudios preliminares al suprimir un grupo NH del fragmento de glicilglicina. Por su parte, el eje **237**, además del *stopper* de dibencilamina, posee el grupo electroceptor 3,5-bis(trifluorometil)fenilo como *stopper* adyacente a la urea, con el fin de incrementar la acidez de la misma.

Estos compuestos fueron sintetizados siguiendo una ruta sintética muy similar a la diseñada para sintetizar el eje **232** (Esquema 5.3). La primera etapa consistió en el acoplamiento entre dibencilamina (**78**) y la glicilglicina protegida **85**, empleando EDCI y HOBT. De esta reacción se obtuvo el compuesto **86** en un 31% de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la desprotección del compuesto **86** con TFA, para dar lugar a la amina **87** de forma cuantitativa. Por último, dicha amina se hizo reaccionar paralelamente con 2,2-difeniletíl isocianato (**230**) y con 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (**235**), para obtener los ejes de urea **236** y **237** con unos rendimientos del 41% y del 54%, respectivamente.



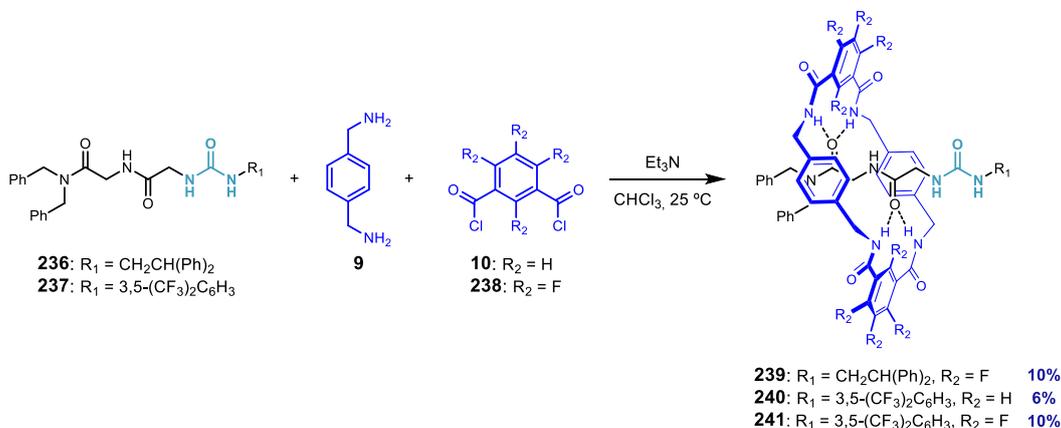
Esquema 5.3. Ruta sintética para obtener los ejes de urea **236** y **237**.

5.4.2. Síntesis de los [2]rotaxanos de urea **239–241**

Una vez sintetizados los ejes de urea **236** y **237**, se procedió al ensamblaje de los [2]rotaxanos **239–241**. Con el propósito de incrementar la acidez de los grupos amida del macrociclo, se planteó la incorporación de átomos de flúor en su estructura. Mientras que el [2]rotaxano **240** está formado por el eje activado **237** y el macrociclo típico de amidas bencílicas, los [2]rotaxanos **239** y **241** incorporan el macrociclo **243**, que contiene fragmentos de perfluoroisofalamida, y los ejes **236** y **237**, respectivamente.

Estos sistemas entrelazados se sintetizaron mediante la metodología *clipping* habitual en la síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas (Esquema 5.4). El [2]rotaxano **240** se obtuvo en un 6% de rendimiento por la reacción entre cloruro de isoftaloilo (**10**) y *p*-xililendiamina (**9**) en presencia del eje activado **237**

y Et₃N. Por su parte, para obtener los [2]rotaxanos **239** y **241**, que incluyen el macrociclo fluorado, se empleó cloruro de perfluoroisoftaloilo (**238**) y *p*-xililendiamina (**9**), en presencia de Et₃N y los correspondientes ejes **236** y **237**. En este caso, los [2]rotaxanos **239** y **241** se obtuvieron con un 10% de rendimiento cada uno.



Esquema 5.4. Síntesis de los [2]rotaxanos de urea **239–241**.

Para verificar las diferencias de acidez entre los grupos amida de los dos macrociclos planteados, se llevó a cabo una estimación computacional⁶ comparativa del p*K*_a que muestran las amidas de dos moléculas modelo **75** y **242**, obteniéndose unos valores de p*K*_a de 10.6 para el modelo fluorado y 15.0 para la especie no fluorada (Figura 5.20). Este resultado claramente apunta hacia una mayor acidez de los grupos amida del macrociclo fluorado **243** y, por tanto, una tendencia a establecer enlaces de hidrógeno más fuertes tanto con aniones como con los grupos carbonilo presentes en los ejes.

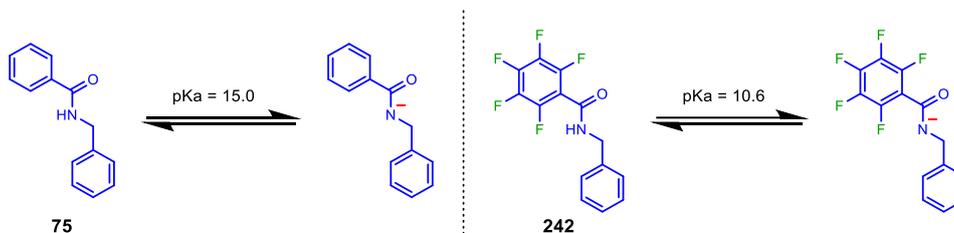
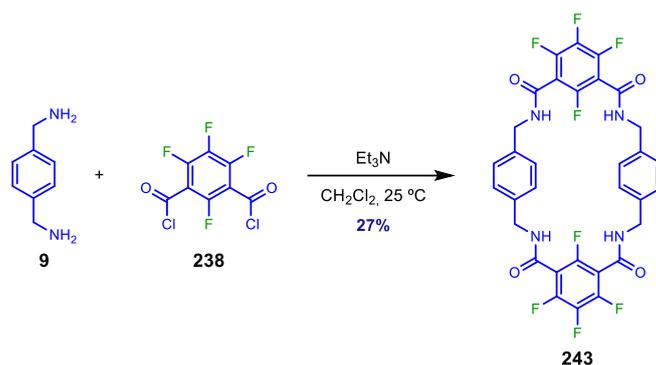


Figura 5.20. Estimación computacional del p*K*_a de las moléculas modelo **75** y **242**.

5.4.3. Síntesis del macrociclo **243**

Con el objetivo de comparar la actividad catalítica de los sistemas entrelazados frente a la de sus componentes por separado, también se llevó a cabo la síntesis del macrociclo fluorado **243**. Este compuesto fue obtenido en un 27% de rendimiento tras la adición, lenta y controlada, de cloruro de perfluoroisoftaloilo (**238**) sobre una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) y Et₃N (Esquema 5.5).

⁶ Los cálculos se llevaron a cabo con el programa Marvin Suite (versión 5.11.5) y chemicalize.org,¹⁰⁶ ambos desarrollados por la compañía ChemAxom.



Esquema 5.5. Síntesis del macrociclo fluorado **243**.

5.4.4. Estudio de la co-conformación y de las interacciones intramoleculares no covalentes en los [2]rotaxanos **240** y **241**. Difracción de rayos X del [2]rotaxano **241**

Uno de los beneficios que podría suponer la presencia de un macrociclo de amidas bencílicas entrelazado en las inmediaciones del grupo urea es su activación intramolecular por el establecimiento de enlaces de hidrógeno. Por tanto, una vez sintetizados los [2]rotaxanos propuestos, se procedió a analizar la co-conformación y las interacciones intercomponentes entre los macrociclos y los ejes. Para determinar las diferencias existentes entre los dos macrociclos planteados, se llevó a cabo un análisis comparativo de los [2]rotaxanos **240** y **241**, los cuales presentan el mismo eje y, el macrociclo fluorado y no fluorado, respectivamente. La comparación de los espectros de RMN de ^1H de los [2]rotaxanos **240** y **241** con el del eje libre **237**, reveló diferencias significativas en el desplazamiento de señales relacionadas con la posición del macrociclo en ambos sistemas. Debido al efecto de anisotropía magnética provocado por los anillos aromáticos del macrociclo, las señales de los protones presentes en el eje sufren un apantallamiento. No obstante, este efecto será más acusado cuanto más cerca queden estos protones de la cavidad del macrociclo. Analizando el espectro del [2]rotaxano **240** en CD_2Cl_2 , efectivamente se observa el apantallamiento de las señales de los protones H_b y H_d , correspondientes al metileno situado en la estación de glicilglicina y al metileno adyacente al grupo urea, respectivamente (Figura 5.21a). Sin embargo, la magnitud de este apantallamiento es distinta, ya que mientras la señal de H_b se desplaza 1.19 ppm hacia campo alto, la señal de H_d lo hace en 0.59 ppm. Además, también se observa un desplazamiento considerable ($\Delta\delta = -0.28$ y -0.41 ppm) por parte de las señales de los protones H_a y $\text{H}_{a'}$, correspondientes a los metilenos del *stopper* de dibencilamina. En cambio, en el espectro del [2]rotaxano **241** se observa un comportamiento opuesto (Figura 5.21b). En este caso, la señal del metileno H_d , el cual está más próximo al grupo urea, sufre un apantallamiento de 1.06 ppm, mientras que la señal del metileno H_b se desplaza en 0.66 ppm. Además, las señales de los protones H_a y $\text{H}_{a'}$ apenas sufren este apantallamiento ($\Delta\delta = -0.07$ y -0.04 ppm). Por tanto, estas observaciones sugieren que, en disolución, el macrociclo no fluorado interacciona de forma preferente con la estación de glicilglicina en el

[2]rotaxano **240**, mientras que, en el caso del [2]rotaxano **241**, el macrociclo fluorado **243** se localiza más próximo al grupo urea.

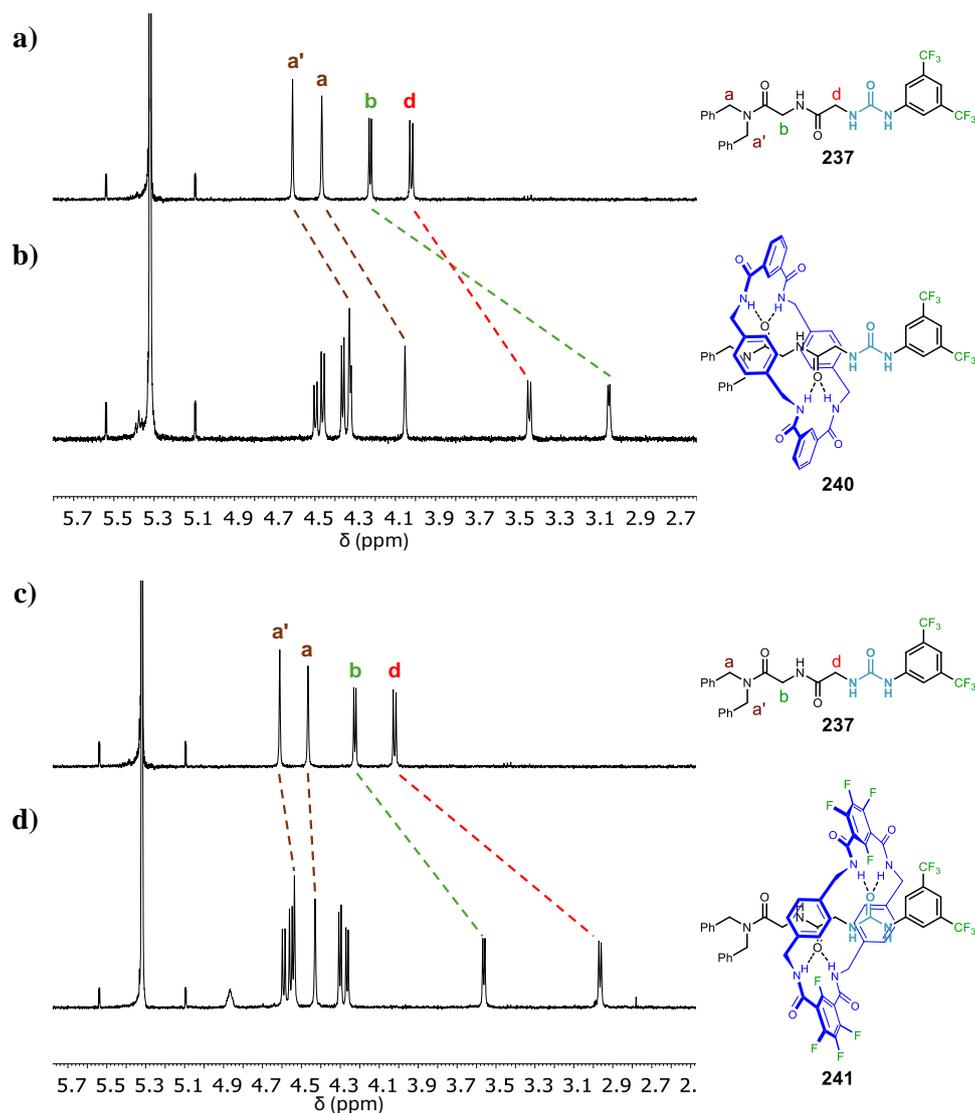


Figura 5.21. Apilado de los espectros parciales de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 1 mM, 298 K) de: a) y c) eje **237**, b) [2]rotaxano **240** y d) [2]rotaxano fluorado **241**.

Para apoyar estas observaciones, se calcularon computacionalmente las conformaciones de menor energía de los [2]rotaxanos **240** y **241**. En ambos casos, se observó una distorsión de los macrociclos que favorece su interacción con el eje (Figura 5.22). Dos grupos amida del macrociclo interaccionan con la estación de glicilglicina, mientras que los dos NHs de la urea forman enlaces de hidrógeno bifurcados con otro de los carbonilos del macrociclo. En el caso del [2]rotaxano fluorado **241**, además de estas interacciones, se identificó una interacción adicional entre el átomo de flúor orientado hacia el interior de la cavidad del macrociclo y uno de los grupos NH de la urea. Asimismo, se observó el establecimiento de un enlace de hidrógeno entre el NH de la amida del macrociclo restante y el carbonilo del grupo urea, lo que podría indicar cierta activación intramolecular del grupo dador por parte del macrociclo fluorado en el [2]rotaxano **241**.

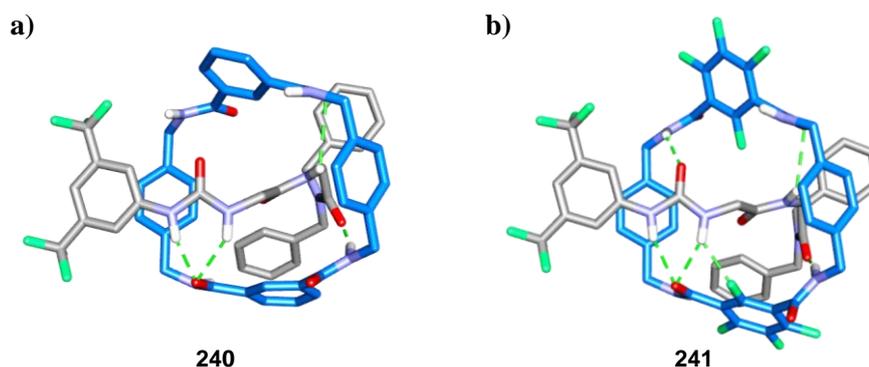


Figura 5.22. Conformeros de menor energía calculados para: a) el [2]rotaxano **240**, b) el [2]rotaxano fluorado **241**.

Por otra parte, la estructura del [2]rotaxano **241** en estado sólido se determinó mediante difracción de rayos X de monocristal (ver apartado A.1.6 de los anexos de esta memoria) (Figura 5.23). Esta estructura confirma la interacción entre los grupos amida del macrociclo y el carbonilo de la urea. Los dos grupos amida de uno de los fragmentos de perfluoroisoftalamida establecen enlaces de hidrógeno bifurcados con el carbonilo de la urea ($N5H5 \cdots O3$, 2.56 Å; $N6H6 \cdots O3$, 2.20 Å), observándose la clara localización del macrociclo en las proximidades de este grupo funcional. Por su parte, el NH más ácido de la urea interacciona con uno de los carbonilos de las amidas situadas en el lado opuesto del macrociclo ($N4H4 \cdots O6$, 2.02 Å) y el NH del otro grupo amida hace lo propio con uno de los carbonilos de la plantilla de glicilglicina ($N8H8 \cdots O1$, 2.11 Å). Por tanto, este análisis confirma la capacidad del macrociclo fluorado **243** para interactuar intramolecularmente con el grupo urea a través de enlaces de hidrógeno.

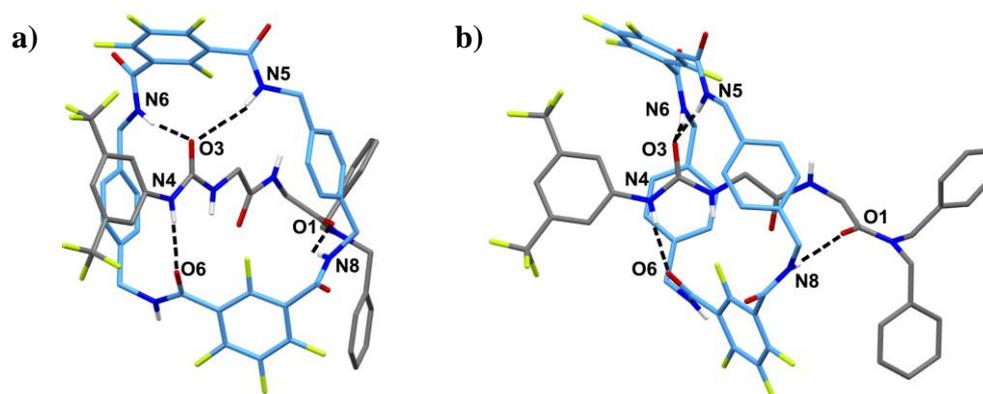


Figura 5.23. Estructura de rayos X del [2]rotaxano **241** desde: a) una vista frontal, b) una vista lateral. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en enlaces de hidrógeno y las moléculas de disolvente se han omitido para mayor claridad. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; verde claro: átomos de flúor; blanco: átomos de hidrógeno. Longitudes (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares: $N5-H5 \cdots O3$, 2.56 (163); $N6-H6 \cdots O3$, 2.20 (166); $N4-H4 \cdots O6$ 2.02 (175); $N8-H8 \cdots O1$ 2.11 (136).

5.4.5. Estudios de agregación del eje 237 y los [2]rotaxanos 240 y 241

Teniendo en cuenta la tendencia de las moléculas con grupos urea a formar agregados supramoleculares en disolventes no competitivos, se investigó la influencia del enlace mecánico en los procesos de dimerización de los compuestos sintetizados. Para ello, se registraron los espectros de RMN de ^1H en CD_2Cl_2 del eje **237** y de los [2]rotaxanos **240** y **241** a concentraciones crecientes (de 0.25 a 3 mM) y, se analizó el desplazamiento de las señales relativas a los NHs de estas moléculas. En los casos que fue posible, se calcularon las constantes de dimerización (k_{dim}) utilizando el programa *online* de libre acceso *Bindfit*.^{101,7} Para el eje **237** se observó el desapantallamiento progresivo de las señales correspondientes a los NHs de la urea (H_e y H_f) con el aumento de la concentración (Figura 5.24). Este efecto también se detectó, aunque en menor medida, en el NH de la glicilglicina (H_c). Dicho desapantallamiento revela la participación de esos protones en enlaces de hidrógeno y, por tanto, la formación de agregados por parte del eje **237**. A partir de estos datos, se determinó una constante de dimerización de $3.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ($\pm 7\%$ de error).

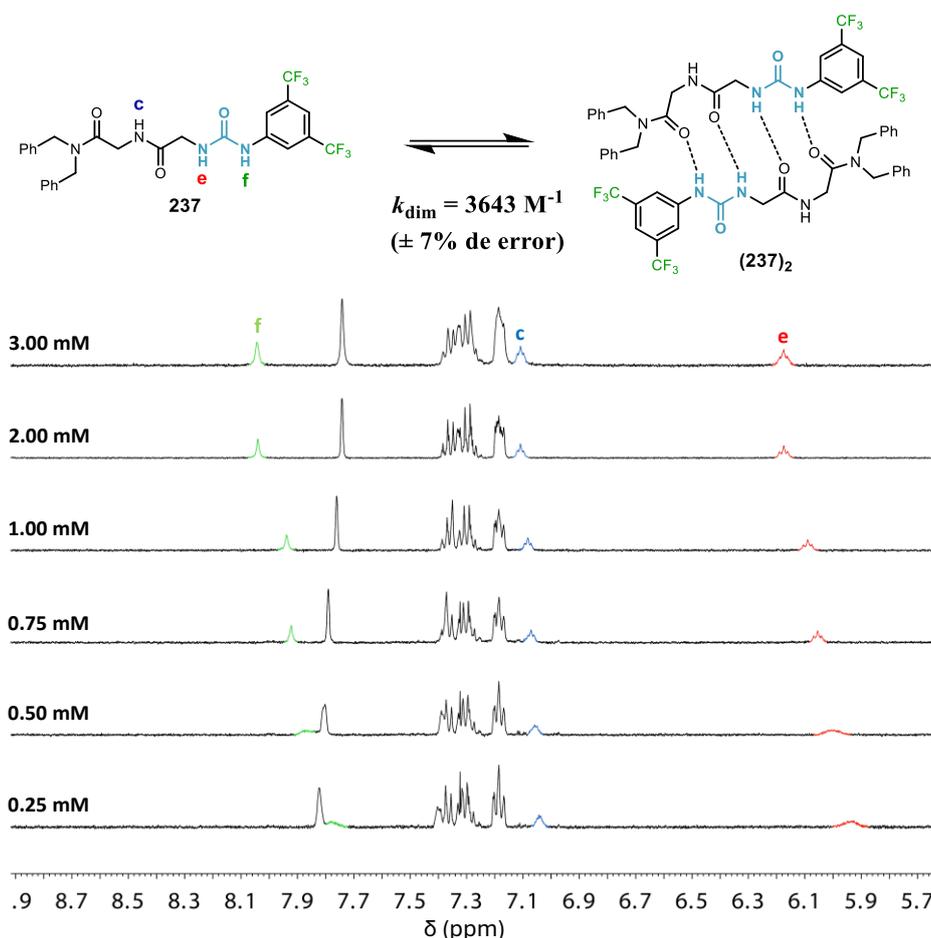


Figura 5.24. Apilado de los espectros parciales de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) del eje **237** a distintas concentraciones.

⁷ El programa *Bindfit* (Supramolecular.org)¹⁰¹ realiza un ajuste mediante análisis no lineal de mínimos cuadrados para obtener la mejor correlación entre los datos experimentales y los calculados.

De hecho, la homodimerización del eje **237** también se observó claramente en estado sólido, gracias a la determinación de su estructura mediante difracción de rayos X (ver apartado A.1.5 de los anexos de esta memoria) (Figura 5.25). En dicho análisis, se evidenció la formación de un dímero estabilizado por enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los NHs del grupo urea y los carbonilos de la estación de glicilglicina ($N3H3\cdots O2$, 2.20 Å; $N4H4\cdots O1$, 1.97 Å).

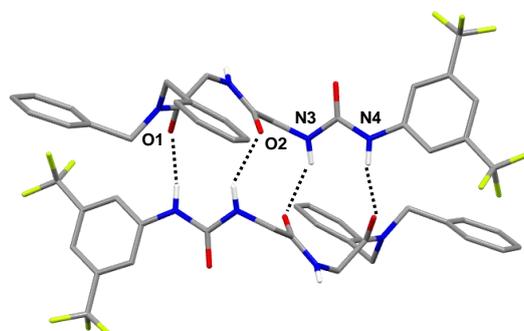


Figura 5.25. Homodímero del eje **237** en estado sólido. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en enlaces de hidrógeno y las moléculas de disolvente se han omitido para mayor claridad. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; verde claro: átomos de flúor; blanco: átomos de hidrógeno. Longitudes (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares: $N4-H4\cdots O1$, 1.97 (169); $N3-H3\cdots O2$, 2.20 (139).

Por el contrario, analizando los desplazamientos de las señales en los [2]rotaxanos **240** y **241** se encontró un comportamiento distinto. En el caso del [2]rotaxano **240** no se observa ninguna variación en el desplazamiento químico de las señales relativas a los NHs de la molécula (H_c , H_D , H_e y H_f) al incrementar la concentración (Figura 5.26). Por tanto, no se pudo calcular una constante de dimerización para esta especie. Esto indica que, en el caso del [2]rotaxano **240**, no se producen interacciones intermoleculares significativas que den lugar a un proceso de agregación. Por su parte, para el [2]rotaxano **241**, se detectó un mínimo desplazamiento hacia campo bajo de las señales de los NHs (H_D , H_e y H_f), que permitió calcular una constante de dimerización de 63 M^{-1} ($\pm 3\%$ de error), dos órdenes de magnitud inferior que la constante de dimerización obtenida para el eje **237** (Figura 5.27).

Por tanto, estos resultados acreditan que el impedimento estérico que genera el macrociclo de amidas bencílicas entrelazado previene o reduce significativamente la formación de agregados supramoleculares en este tipo de compuestos. Esta propiedad es particularmente relevante, ya que los procesos de agregación suelen competir con la activación catalítica de sustratos y aniones, llegando incluso a inhibir completamente la acción del catalizador.

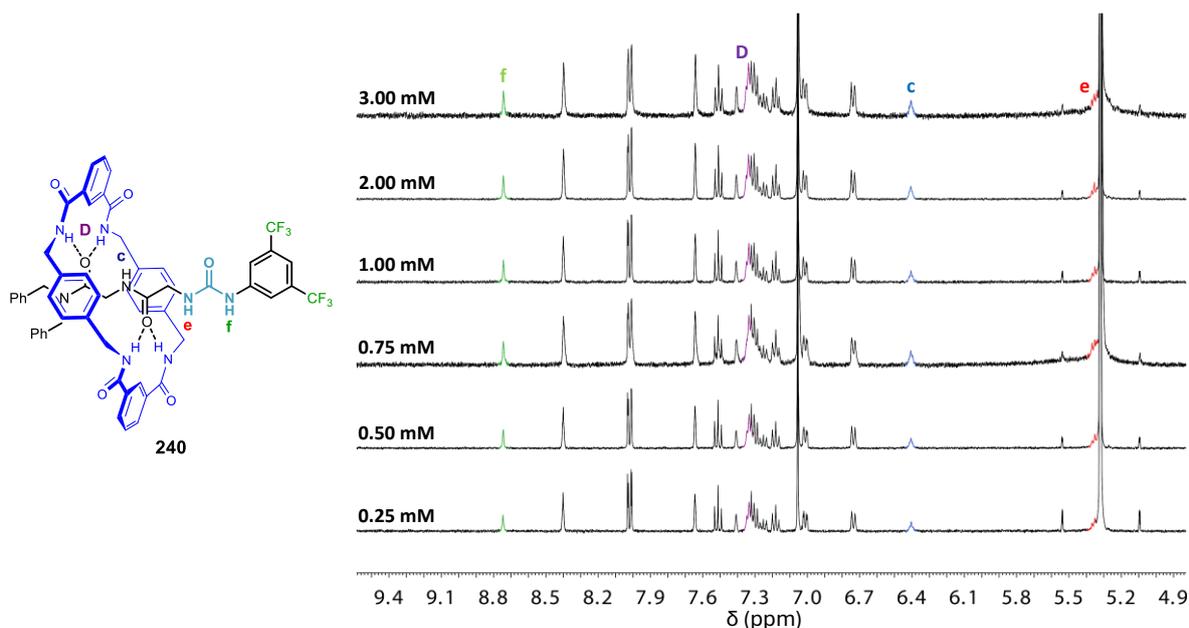


Figura 5.26. Apilado de los espectros parciales de RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) del [2]rotaxano **240** a distintas concentraciones.

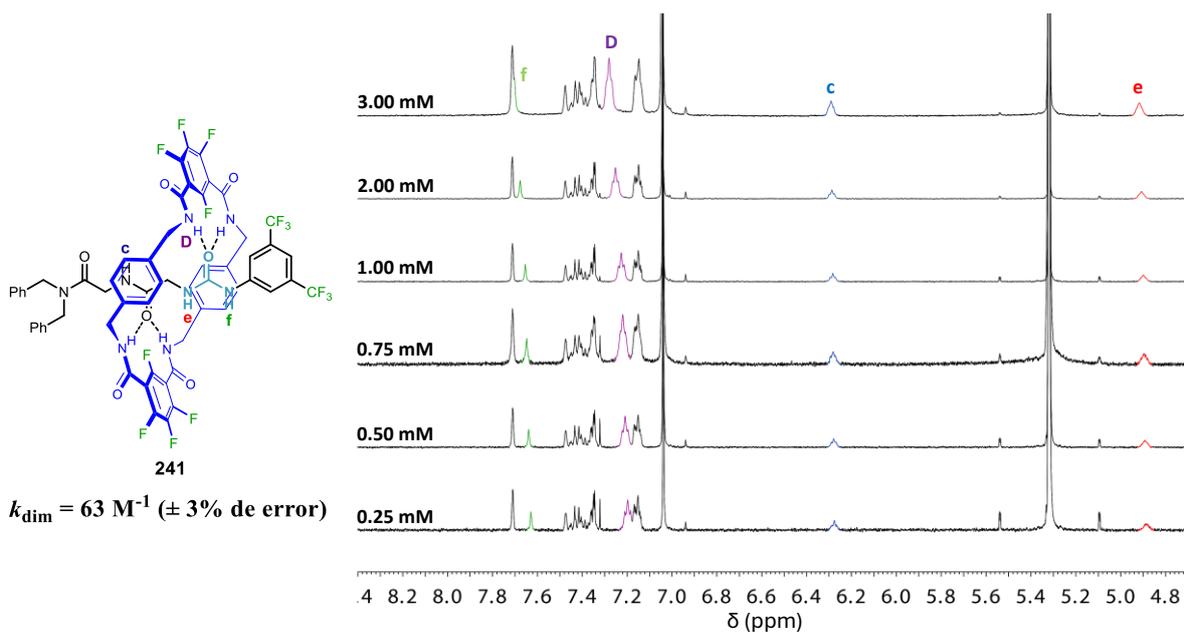


Figura 5.27. Apilado de los espectros parciales de RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) del [2]rotaxano **241** a distintas concentraciones.

5.4.6. Estudios de interacción del eje 237 y los [2]rotaxanos **240** y **241** con el anión fluoruro

La reacción de fluoración nucleófila por transferencia de fase propuesta para testar la actividad catalítica de los compuestos sintetizados, requiere de la complejación del catalizador con el anión fluoruro como un paso clave en el ciclo catalítico. Por este motivo, se planteó estudiar las características de la

interacción de este anión con el eje **237** y con los [2]rotaxanos **240** y **241**, esperando encontrar diferencias significativas entre ellos. Para ello, se llevaron a cabo valoraciones de cada uno de los compuestos con un fluoruro orgánico soluble, como el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), y se siguieron tanto por RMN de ^1H y ^{19}F como por espectroscopía de UV-visible. Con los datos obtenidos en estos experimentos se pudo estimar la estequiometría de los complejos formados y calcular sus constantes de asociación ($k_{\text{asoc.}}$). Además, experimentos adicionales de RMN permitieron obtener información estructural relevante sobre algunos de los complejos. Desafortunadamente, no se pudieron obtener cristales adecuados para determinar la estructura de ninguno de los complejos estudiados mediante difracción de rayos X. No obstante, de forma complementaria, se realizaron cálculos computacionales para predecir la geometría energéticamente más estable en estos complejos y, calcular su energía de complejación ($\Delta E_{\text{comp.}}$) como la diferencia entre la energía del complejo formado y la de sus componentes por separado.

5.4.6.1. Interacción del eje **237** con el anión fluoruro

En la valoración por RMN de ^1H del eje **237** se observó el ensanchamiento y un fuerte desapantallamiento de las señales correspondientes a los protones del grupo urea ($\Delta\delta = 2.42$ ppm para H_e y $\Delta\delta = 4.52$ ppm para H_f) desde la adición de la primera alícuota de la disolución de TBAF, hasta su estabilización entre los 0.7 y los 0.9 equivalentes de fluoruro añadidos (Figura 5.28). Este desplazamiento fue más pronunciado para el protón H_f , el cual es más ácido por estar ubicado más cerca de los grupos electroretiradores. Por su parte, el protón del grupo amida de la glicilglicina (H_c), aunque en mucha menor medida, también experimentó un ligero desplazamiento ($\Delta\delta = 0.69$ ppm). Este comportamiento apunta a una interacción del grupo urea con el anión fluoruro, que conduce a la formación de un complejo estable con este anión.

Gracias al seguimiento de la valoración por RMN de ^{19}F se observó el desplazamiento de la señal relativa a los grupos trifluorometilo de la molécula. A partir de estos datos, se pudo aplicar el método de variación continua o método de Job,¹⁰² para estimar la estequiometría del complejo (Figura 5.29). Así, representando las variaciones en el desplazamiento de la señal en función de la fracción molar de eje **237** tras cada adición, se obtuvo una gráfica con un máximo en torno a 0.66. Este resultado sugiere una estequiometría de 2:1, en la que dos moléculas de eje **237** se coordinan a un anión fluoruro. Esta relación estequiométrica concuerda con la reportada previamente para complejos similares entre fluoruro y moléculas con un grupo urea.⁵²

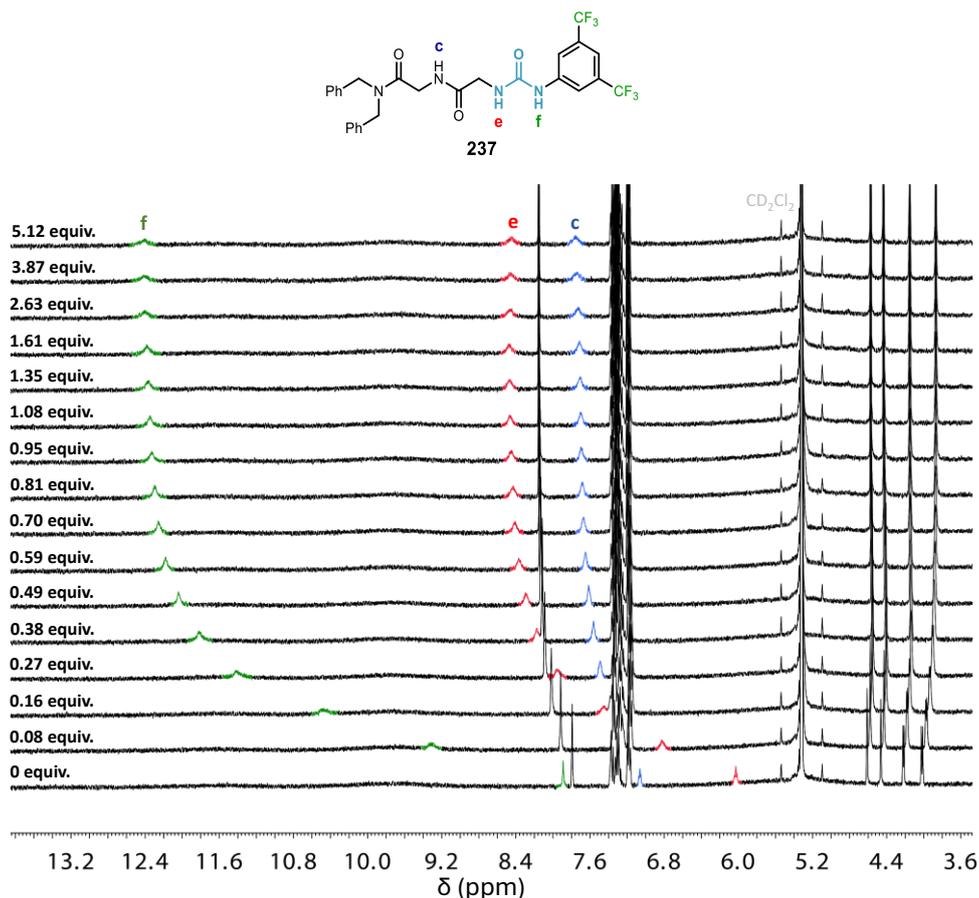


Figura 5.28. Apilado de los espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del eje 237 con $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

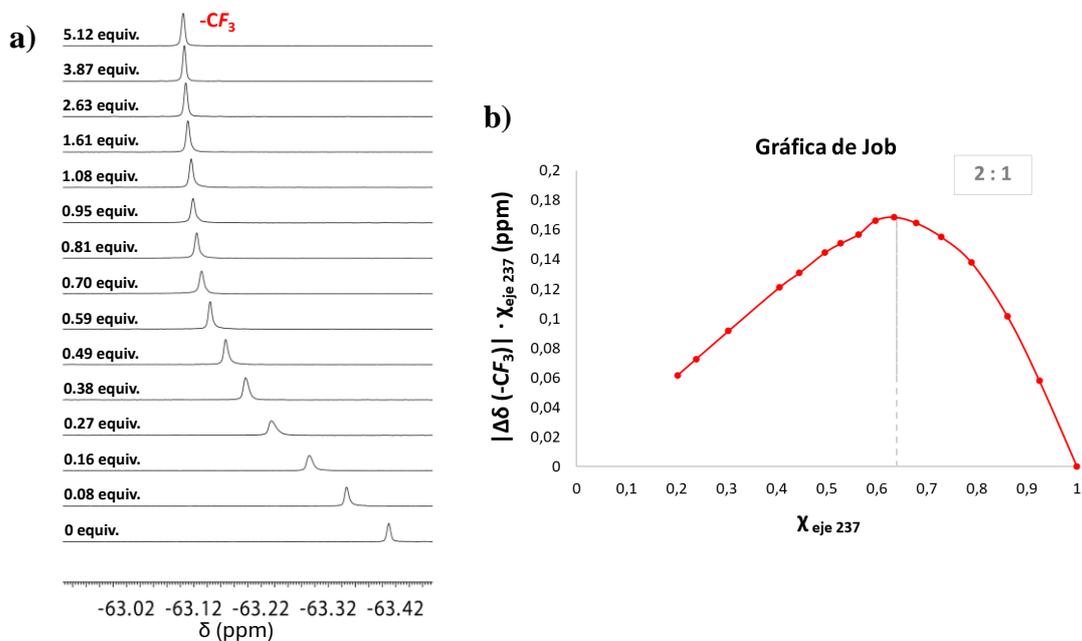


Figura 5.29. a) Apilado de los espectros ampliados de RMN de ^{19}F (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del eje 237 con $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, b) gráfica de Job a partir de los datos obtenidos siguiendo la señal relativa a los grupos $-\text{CF}_3$.

Debido a su elevado valor ($k_{\text{asoc.}} > 10^5$), no fue posible calcular con precisión las constantes de asociación del complejo a partir de los datos de RMN. Por tanto, fue preciso recurrir a una valoración por espectroscopía de UV-visible, empleando una muestra más diluida.¹⁰³ En dicho experimento se observó la desaparición progresiva de la banda de absorción inicial (~ 242 nm) con las adiciones sucesivas de TBAF y la aparición de una nueva banda a mayor longitud de onda (~ 256 nm) (Figura 5.30a). Esta transición generó un punto isobéptico en torno a 250 nm que revela un equilibrio bien definido entre dos especies principales. Los datos obtenidos en este experimento se ajustaron a distintos modelos estequiométricos utilizando el programa *Bindfit*, obteniéndose el mejor ajuste con el modelo de estequiometría 2:1, lo que confirma la relación anticipada por el método de Job (Figura 5.30c-d). Con este modelo, se calcularon unas constantes de asociación de $k_{\text{asoc.}(1:1)} = 1.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ ($\pm 4\%$ de error) y $k_{\text{asoc.}(2:1)} = 1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($\pm 8\%$ de error) para la formación del complejo **237**₂:F⁻. Estos valores confirman la rápida formación y la estabilidad de dicho complejo.

Adicionalmente, se llevó a cabo la optimización computacional de la estructura del complejo **237**₂:F⁻ y se calculó una energía de complejación de $\Delta E_{\text{comp}} = -140.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Figura 5.30b). En esta aproximación, se observó la hexacoordinación del anión fluoruro a dos moléculas de eje **237**, a través del grupo urea y del NH de la estación de glicilglicina.

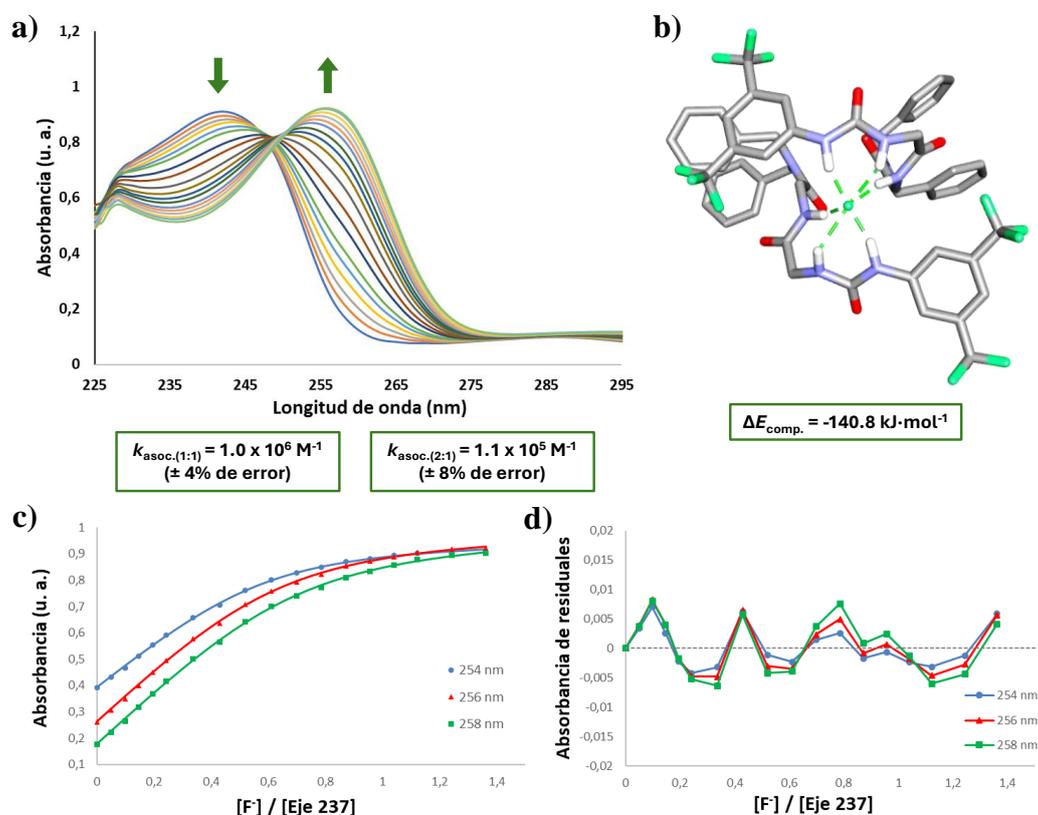


Figura 5.30. a) Apilado de los espectros UV-visible (CH_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del eje **237** con TBAF·3H₂O, b) estructura optimizada computacionalmente del complejo **237**₂:F⁻, c) gráfica del ajuste a 254, 256 y 258 nm, datos experimentales (formas) y función del ajuste (líneas), d) gráfica de los residuos del ajuste.

5.4.6.2. Interacción del [2]rotaxano **240** con el anión fluoruro

En la valoración por RMN de ^1H del [2]rotaxano **240** con TBAF, se observó nuevamente el ensanchamiento de las señales relativas a los protones del grupo urea (H_e y H_f) tras las primeras adiciones de fluoruro y un importante desapantallamiento ($\Delta\delta = 2.09$ ppm para H_e y $\Delta\delta = 2.35$ ppm para H_f) hasta su estabilización en torno a un equivalente de TBAF añadido (Figura 5.31). De forma llamativa, la señal correspondiente a los protones de los grupos amida del macrociclo (H_D) también experimenta cierto ensanchamiento y un notable desplazamiento hacia campo bajo ($\Delta\delta = 1.50$ ppm). Esto sugiere la participación activa de estos grupos en la interacción con el anión fluoruro.

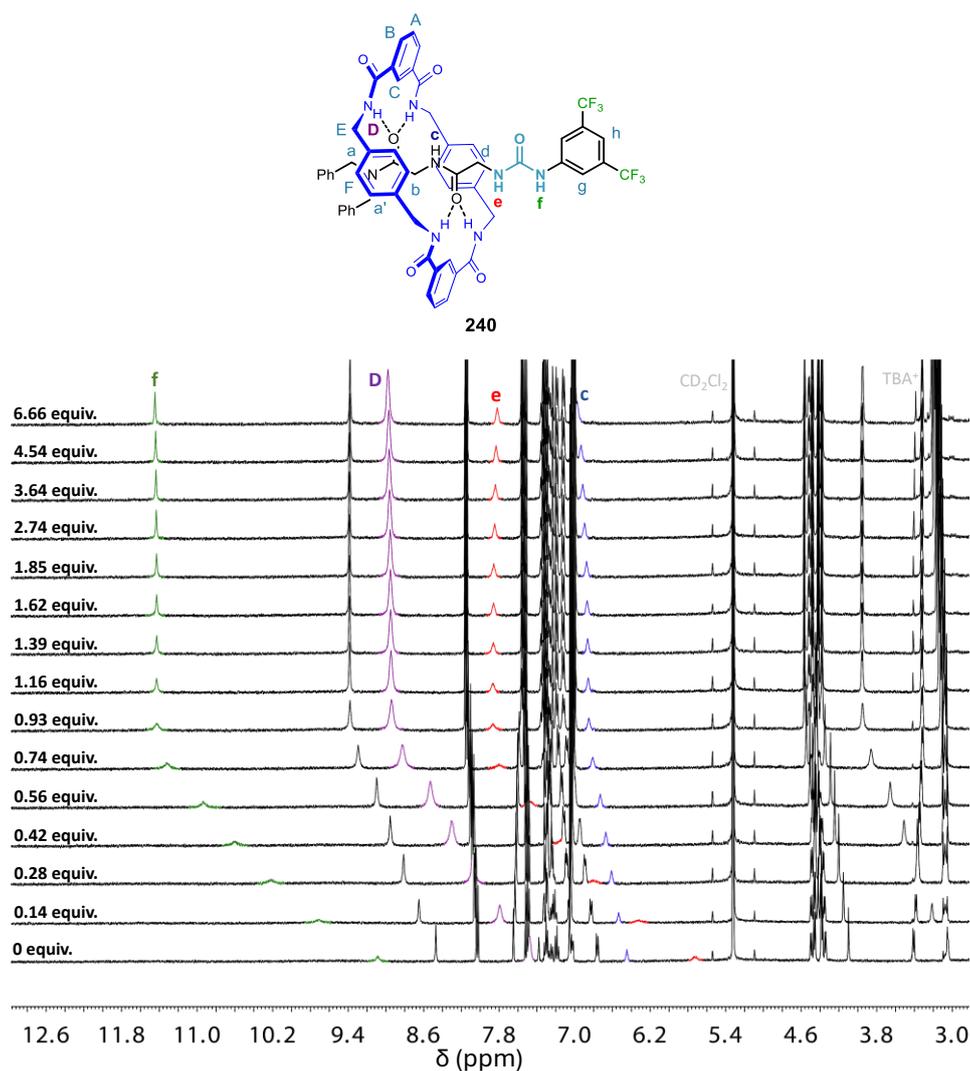


Figura 5.31. Apilado de los espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **240** con $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Otra observación acorde con la intervención de las amidas del macrociclo en la coordinación del fluoruro es el desapantallamiento ($\Delta\delta = 0.91$ ppm) que sufre la señal del protón aromático en posición orto a dichos grupos (H_c) (Figura 5.32). Asimismo, el análisis de las señales correspondientes a los metilenos del eje reveló el desapantallamiento de los protones del metileno ubicado en la estación de glicilglicina

(H_b) ($\Delta\delta = 0.88$ ppm) y de los metilenos presentes en el *stopper* de dibencilamina (H_a y H_{a'}) ($\Delta\delta = 0.28$ y 0.18 ppm). Por su parte, la señal relativa al metileno adyacente al grupo urea (H_d) experimenta un ligero apantallamiento ($\Delta\delta = -0.09$ ppm). Estas observaciones apuntan a un desplazamiento del macrociclo, inicialmente situado sobre la glicilglicina, hacia las inmediaciones del grupo urea a medida que se añade fluoruro al medio, lo que plantea una interacción simultánea del anión tanto con el grupo urea como con las amidas del macrociclo. Otro indicio a favor de ese movimiento del macrociclo es que, a diferencia de lo observado para el eje **237**, durante el seguimiento de la valoración por RMN de ¹⁹F se observó un ligero apantallamiento ($\Delta\delta = -0.04$ ppm) de la señal relativa a los grupos trifluorometilo (Figura 5.33a). Por lo tanto, todos los desplazamientos observados en este experimento respaldan la existencia de una interacción cooperativa entre el grupo urea del eje y las amidas del macrociclo en la complejación del [2]rotaxano **240** con el anión fluoruro.

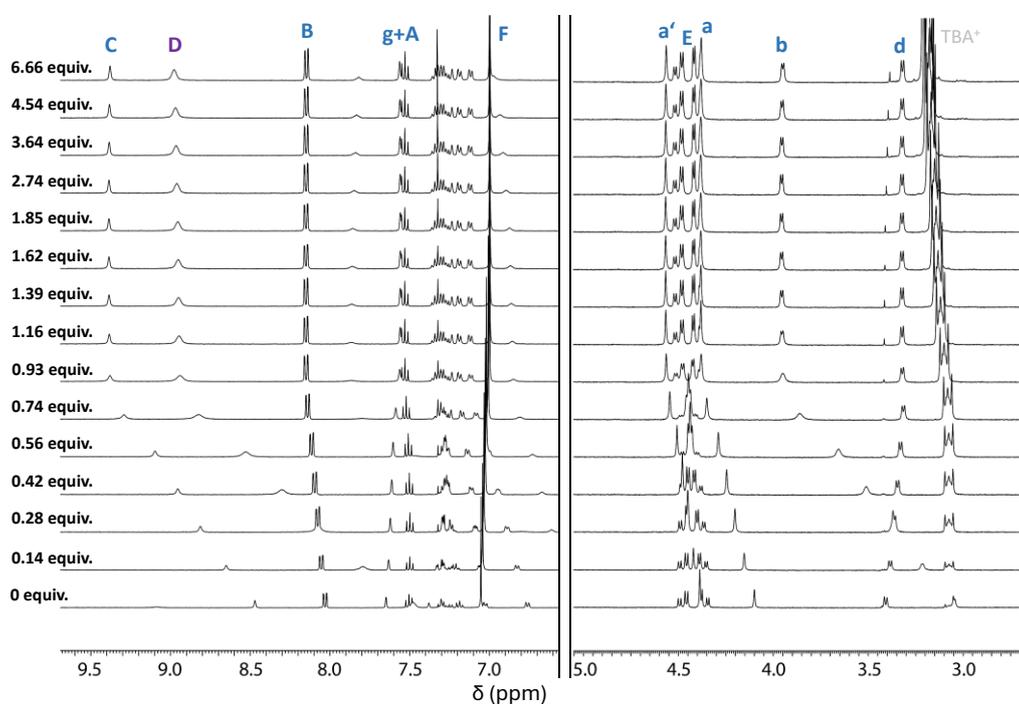
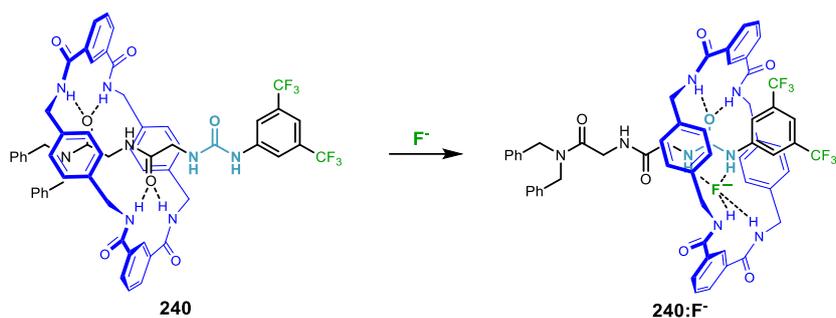


Figura 5.32. Apilado de los espectros ampliados de RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **240** con TBAF·3H₂O.

A partir de los datos obtenidos siguiendo la señal del protón aromático del macrociclo H_c en la valoración por RMN de ¹H, se representó la correspondiente gráfica de Job. En este caso, la función exhibe un máximo en torno a una fracción molar del [2]rotaxano **240** de 0.5 (Figura 5.33b). Por tanto, a diferencia de lo observado para el eje **237** no entrelazado, este resultado sugiere una estequiometría 1:1 para el complejo formado entre el [2]rotaxano **240** y el anión fluoruro. Esta relación estequiométrica refuerza la hipótesis de una interacción cooperativa eje-macrosciclo en la complejación con el anión (Esquema 5.6).



Esquema 5.6. Desplazamiento del macrociclo hacia las proximidades del grupo urea en la formación del complejo **240:F⁻** tras la adición de fluoruro.

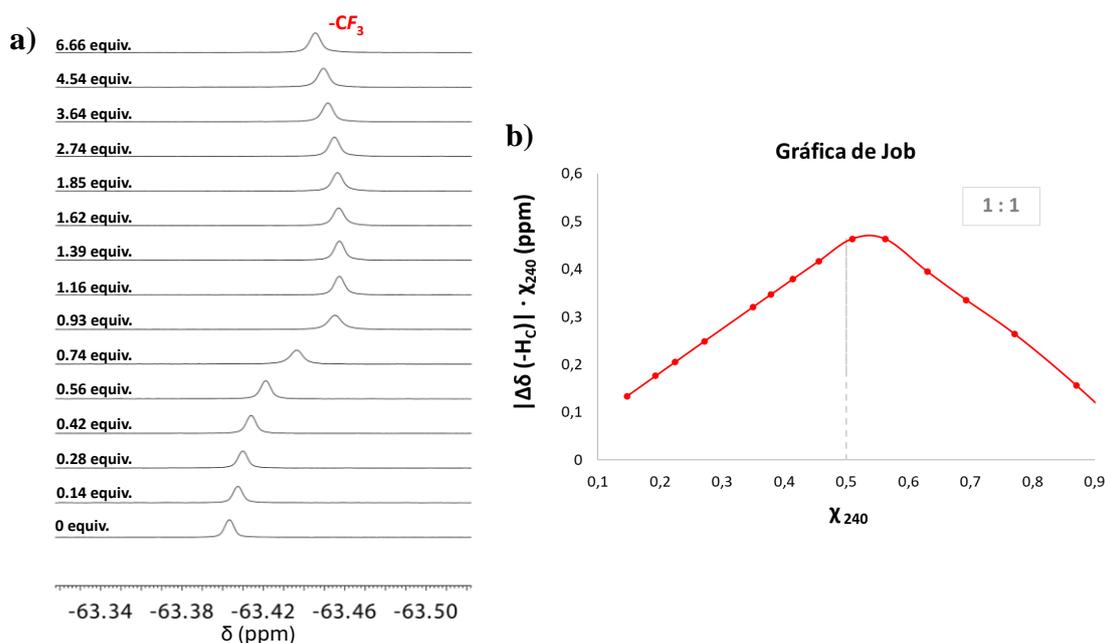


Figura 5.33. a) Apilado de los espectros ampliados de RMN de ^{19}F (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **240** con $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, b) gráfica de Job a partir de los datos obtenidos siguiendo la señal relativa a H_c .

Por su parte, el apilado de espectros UV-visible de la valoración del [2]rotaxano **240**, mostró una ligera disminución de la intensidad de la banda de absorción original (~ 240 nm) tras la adición de las primeras alícuotas de TBAF, así como la aparición de una nueva banda a mayor longitud de onda (~ 259 nm) (Figura 5.34a). Como ocurría en la valoración el eje **237**, un punto isobéptico sobre 250 nm indica un equilibrio bien definido entre dos especies mayoritarias. Los datos experimentales se ajustaron de forma adecuada a un modelo de estequiometría 1:1 empleando el programa *Bindfit* y, se calculó una constante de asociación de $k_{\text{asoc.}} = 3.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($\pm 13\%$ de error) para el complejo **240:F⁻** (Figura 5.34c-d). Estos resultados confirman la estequiometría y la estabilidad de dicho complejo.

La realización de cálculos computacionales permitió obtener la estructura optimizada del complejo **240:F⁻** y una energía de complejación de $\Delta E_{\text{comp}} = -142.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Figura 5.34b). En esta estructura se observó una coordinación cooperativa tridentada entre el [2]rotaxano **240** y el anión fluoruro, donde

dicho anión establece enlaces de hidrógeno con los dos protones de la urea ($dF^{\cdot-} \cdots H_f$, 1.485 Å; $dF^{\cdot-} \cdots H_e$, 1.716 Å) y con un protón de un grupo amida del macrociclo ($dF^{\cdot-} \cdots H_D$, 1.576 Å). De forma simultánea, los dos grupos amida del lado opuesto del macrociclo interactúan con el grupo carbonilo de la urea, aportando más estabilidad al complejo e incrementando la acidez de los hidrógenos dadores de la urea.

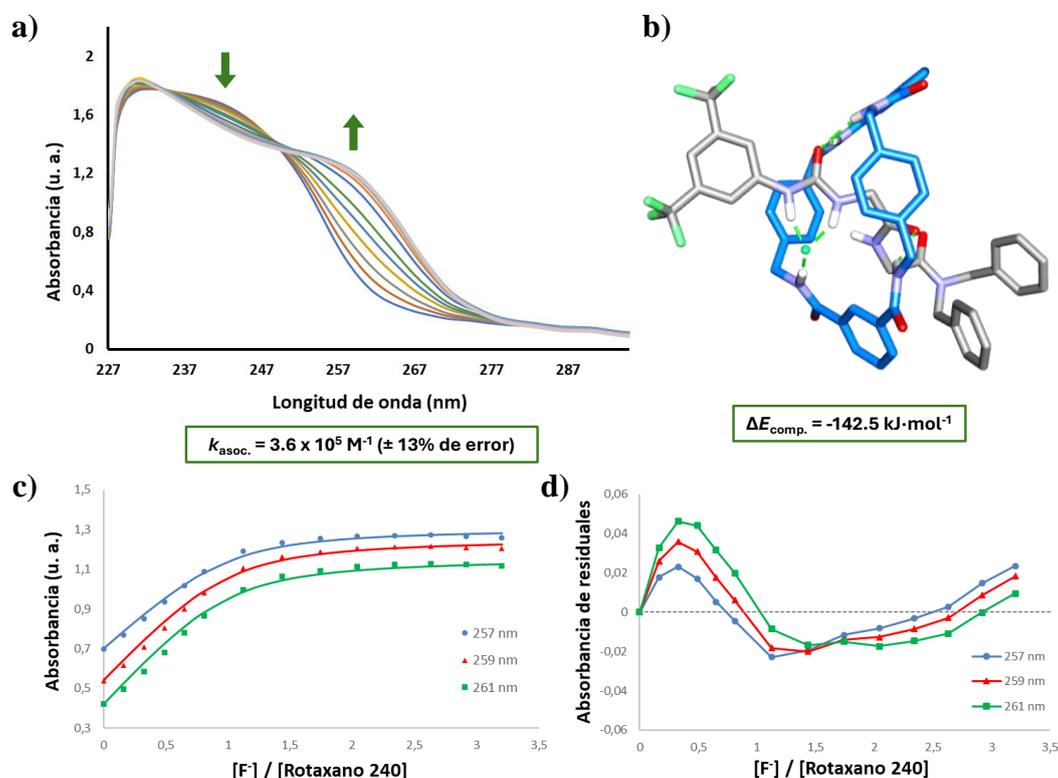


Figura 5.34. a) Apilado de los espectros UV-visible (CH_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **240** con $TBAF \cdot 3H_2O$, b) estructura optimizada computacionalmente del complejo **240:F**, c) gráfica del ajuste a 257, 259 y 261 nm, datos experimentales (formas) y función del ajuste (líneas), c) gráfica de los residuales del ajuste.

5.4.6.3. Interacción del [2]rotaxano **241** con el anión fluoruro

En este caso, durante la valoración por RMN de 1H del [2]rotaxano **241** se observó la desaparición de las señales relativas a los protones del grupo urea (H_e y H_f) tras la primera adición de TBAF y, su reaparición, a un desplazamiento químico mucho mayor ($\Delta\delta = 3.13$ ppm para H_e y $\Delta\delta = 2.96$ ppm para H_f), tras alcanzar el equivalente de fluoruro añadido (Figura 5.35). Teniendo en cuenta la basicidad del anión fluoruro, se contempló la posibilidad de la desprotonación del grupo urea. No obstante, la posterior reaparición de estas señales a mayor concentración de fluoruro, junto con la ausencia de señales características de la especie HF_2^- , típicamente formada en este proceso,¹⁰⁴ hicieron descartar esa idea. Por tanto, este fenómeno se atribuyó a un drástico ensanchamiento de las señales que las hizo imperceptibles durante dicho rango. Esto indica, nuevamente, una importante interacción entre el grupo urea y el anión fluoruro a través de sus átomos dadores de hidrógeno. Un comportamiento similar se

observó para la señal de los protones de los grupos amida del macrociclo (H_D). No obstante, en este caso fue posible seguir el desapantallamiento progresivo de la señal durante la valoración hasta su estabilización ($\Delta\delta = 1.72$ ppm). De este desplazamiento se deduce que, en el [2]rotaxano fluorado **241**, las amidas del macrociclo también interaccionan con el anión fluoruro mediante enlaces de hidrógeno. Asimismo, dado que en este sistema el macrociclo se localiza inicialmente más próximo al grupo urea que en el [2]rotaxano **240**, se observa un desapantallamiento de menor magnitud para la señal del metileno presente en la estación de glicilglicina (H_b) ($\Delta\delta = 0.35$ ppm) (Figura 5.36). Esto respalda nuevamente la hipótesis de que el macrociclo se posiciona sobre el grupo urea para llevar a cabo la coordinación cooperativa de ambos componentes entrelazados con el anión fluoruro.

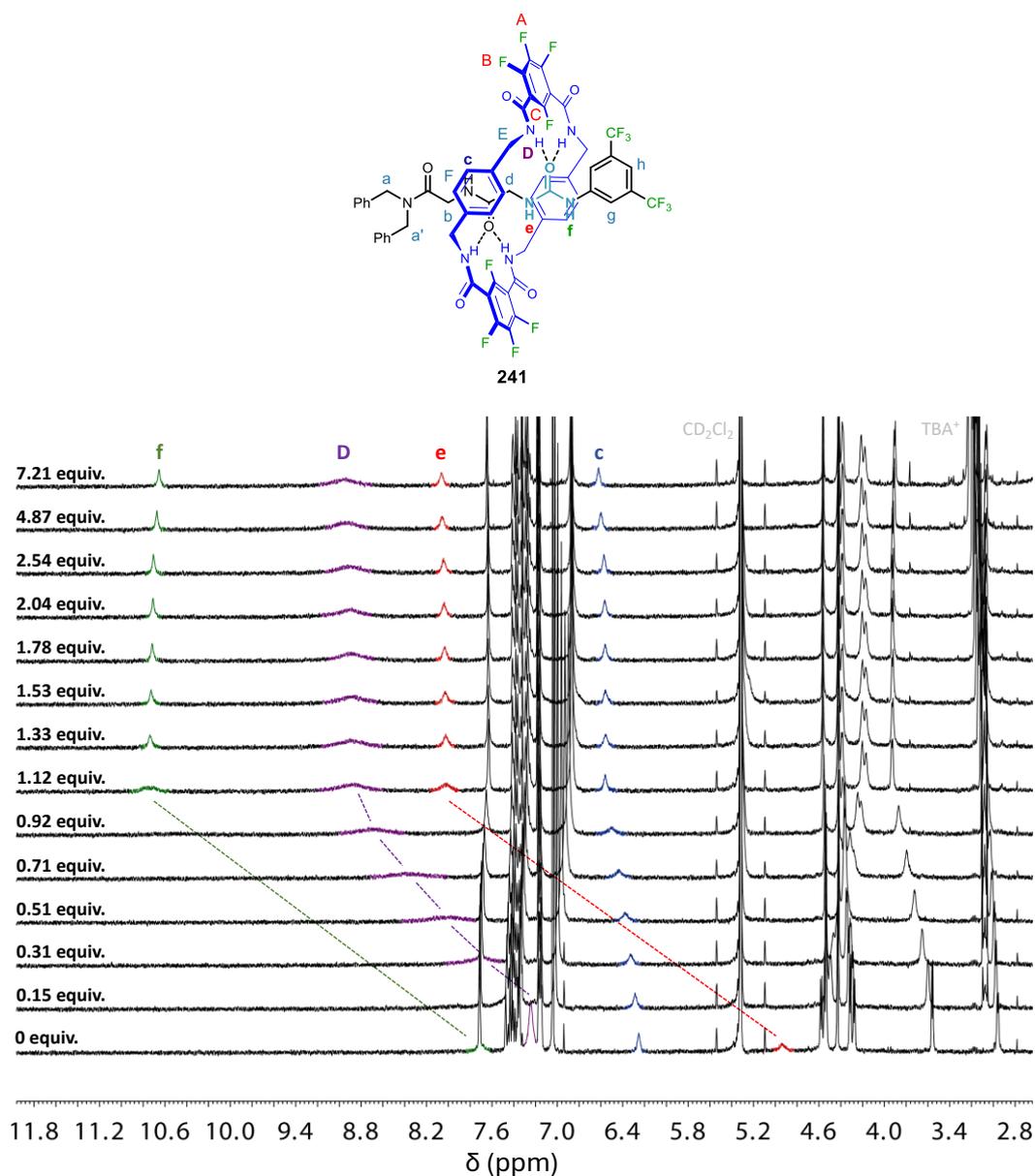


Figura 5.35. Apilado de los espectros de RMN de 1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **241** con $TBAF \cdot 3H_2O$.

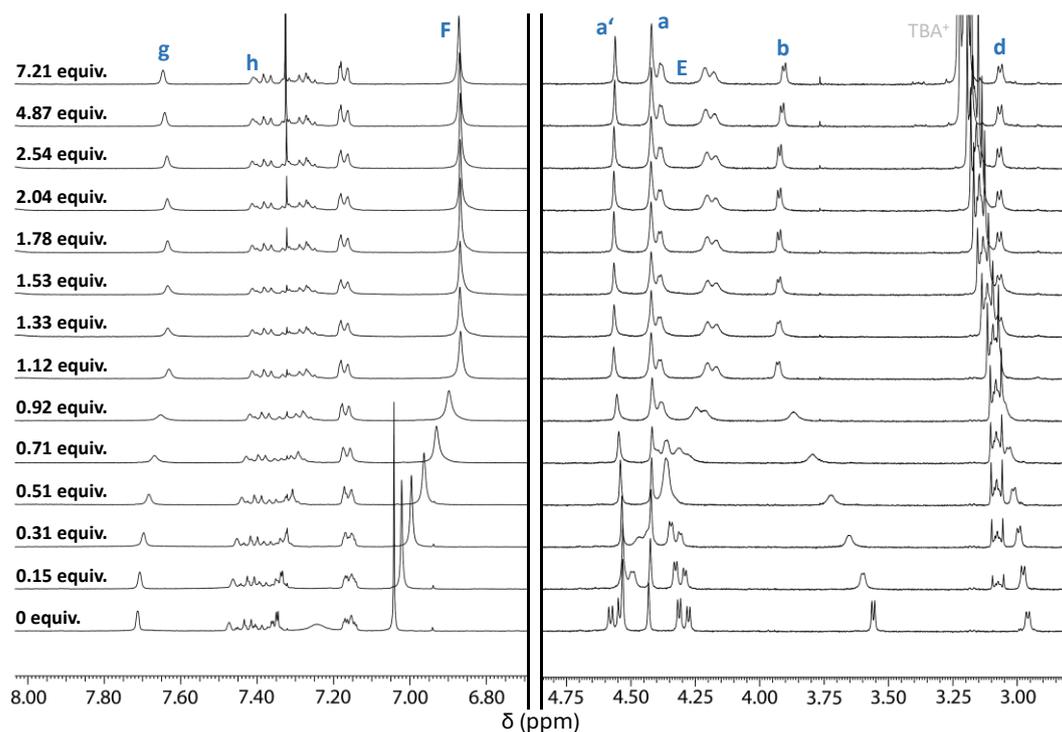
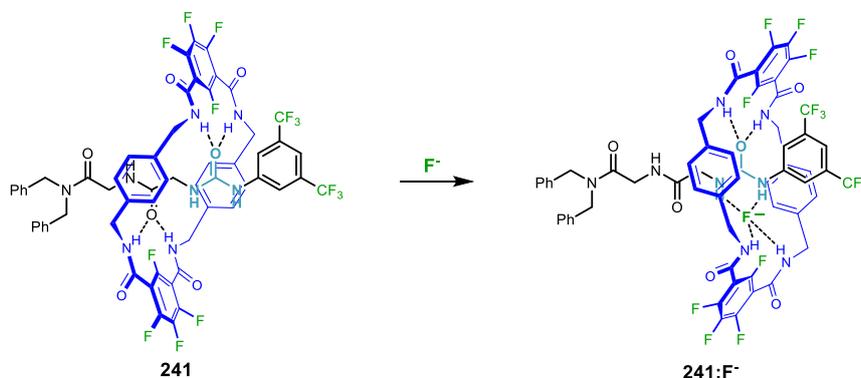


Figura 5.36. Apilado de los espectros ampliados de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **241** con $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Por su parte, en la valoración por RMN de ^{19}F del [2]rotaxano **241** se observó también el ensanchamiento de las señales de los átomos de flúor del macrociclo (F_A , F_B y F_C) en el rango de cero a un equivalente de fluoruro añadido, acompañado de un ligero desplazamiento (F_A y F_B hacia campo alto y F_C hacia campo bajo) (Figura 5.37a). Además, se registró el desapantallamiento de la señal correspondiente a los grupos trifluorometilo del eje ($\Delta\delta = 0.37$ ppm), a partir de cuyos datos se construyó la correspondiente gráfica de Job (Figura 5.37b). Como era esperado, en esta representación se obtuvo un máximo en torno a una fracción molar de 0.5, lo que indica una estequiometría 1:1 para el complejo formado por el [2]rotaxano **241** y el anión fluoruro (Esquema 5.7).



Esquema 5.7. Formación del complejo 241:F^- tras la adición de fluoruro.

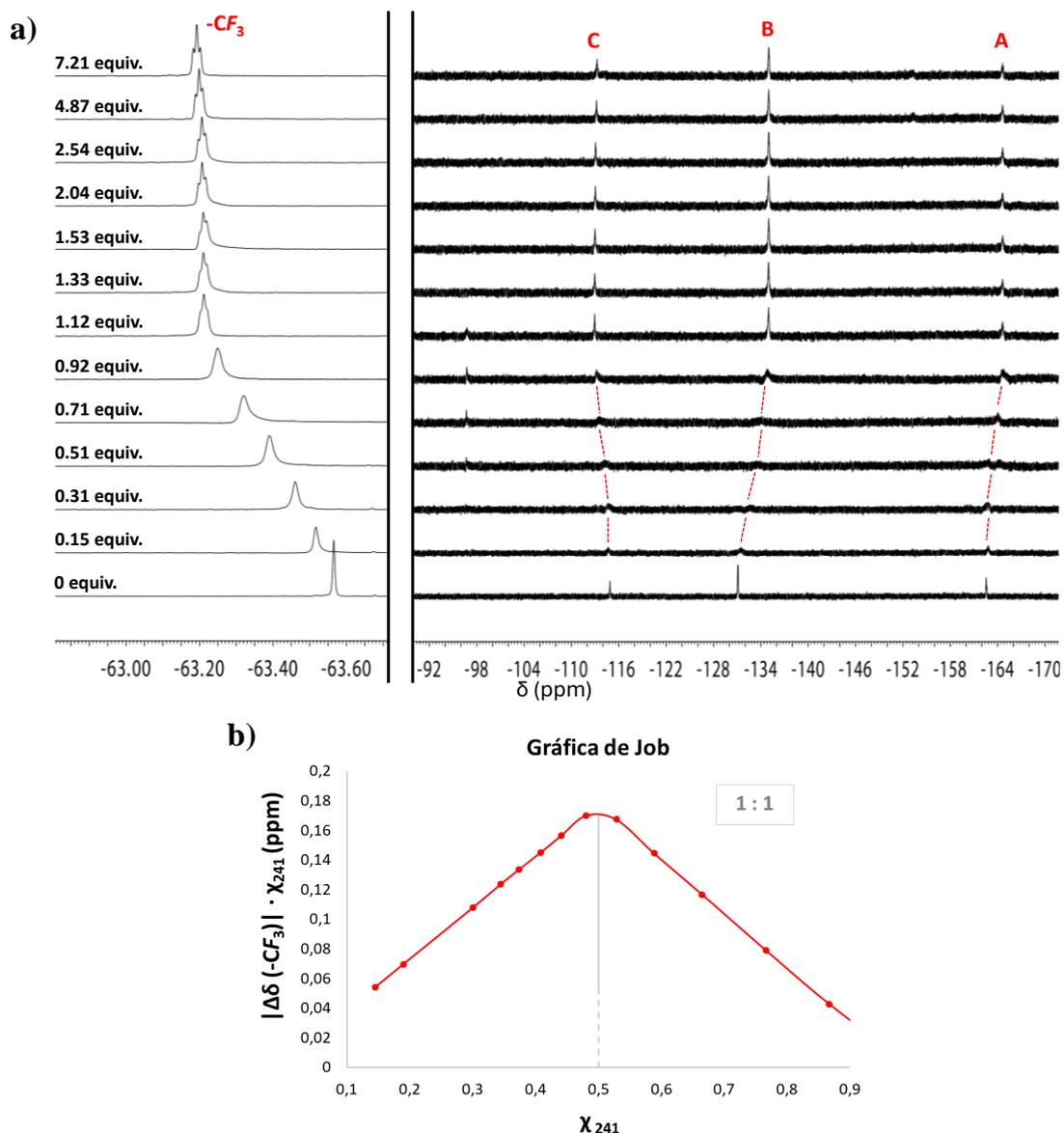


Figura 5.37. a) Apilado de los espectros ampliados de RMN de ^{19}F (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **241** con $TBAF \cdot 3H_2O$, b) gráfica de Job a partir de los datos obtenidos siguiendo la señal relativa a los grupos $-CF_3$.

Con el fin de hallar evidencias experimentales que confirmen la posición del macrociclo en el complejo entre el [2]rotaxano **241** y el anión fluoruro, se llevaron a cabo experimentos de RMN adicionales. En particular, se realizó un experimento bidimensional 1H - 1H NOESY sobre una mezcla equimolar del [2]rotaxano **241** y TBAF, para identificar átomos de hidrógeno próximos en el espacio. El análisis del espectro resultante reveló una correlación entre la señal de los protones aromáticos del macrociclo (H_F) y la señal de los protones H_g presentes en el *stopper* adyacente al grupo urea (Figura 5.38).

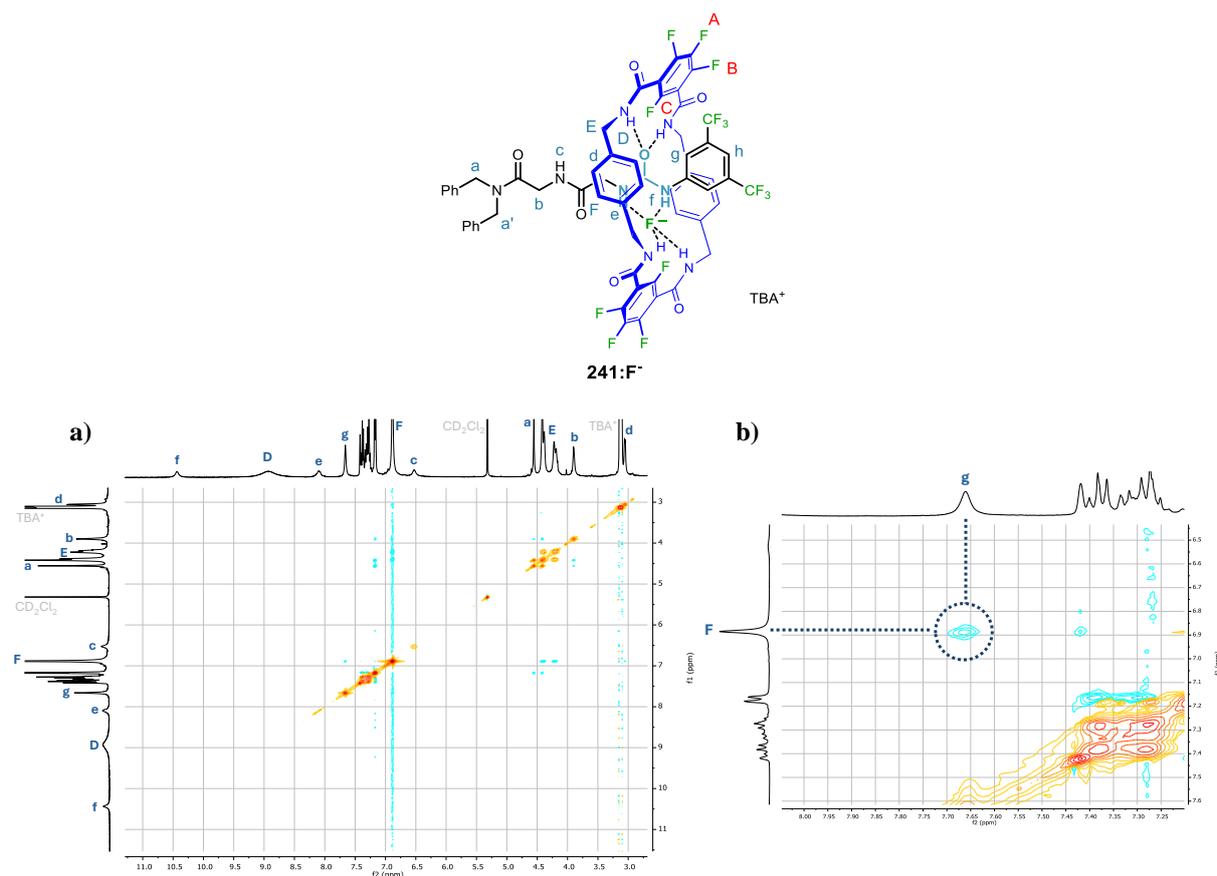


Figura 5.38. a) Espectro bidimensional del experimento ^1H - ^1H NOESY sobre el complejo **241:F⁻**, b) ampliación sobre la correlación H_F - H_g .

Para evaluar la proximidad espacial entre núcleos de hidrógeno y flúor, se llevó a cabo un experimento ^{19}F - ^1H HOESY sobre la misma muestra. En concordancia con el resultado anterior, se observó una correlación entre la señal de los grupos trifluorometilo del eje y las señales de los protones H_E y H_F del macrociclo (Figura 5.39). Adicionalmente, se identificó una correlación entre la señal del átomo de flúor orientado hacia el interior de la cavidad del macrociclo (F_C) y la señal de los protones H_g del eje. Estos resultados ratifican experimentalmente que en el complejo entre el [2]rotaxano **241** y el anión fluoruro, el macrociclo se localiza sobre el grupo urea, favoreciendo tanto su activación intramolecular por enlaces de hidrógeno como la interacción cooperativa con el anión.

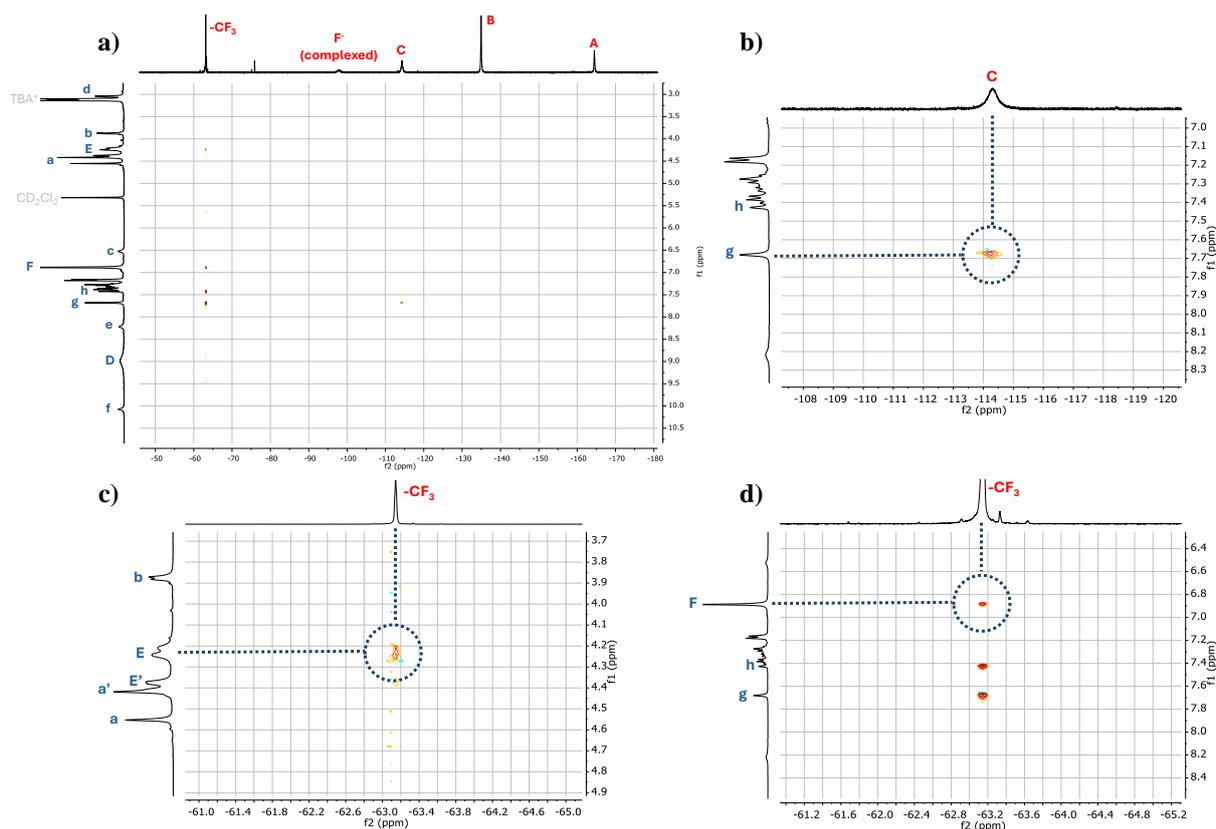


Figura 5.39. a) Espectro bidimensional del experimento ^{19}F - ^1H HOESY sobre el complejo $241:\text{F}^-$, b) ampliación sobre la correlación entre $\text{H}_g - \text{F}_c$, c) ampliación sobre la correlación entre $\text{H}_E - \text{CF}_3$, d) ampliación sobre la correlación entre $\text{H}_F - \text{CF}_3$.

Por otro lado, en la valoración UV-visible del [2]rotaxano **241** se observó la disminución progresiva de la intensidad de la banda de absorción original (~ 243 nm) tras la adición de cantidades crecientes de TBAF, así como la aparición de una nueva banda a una longitud de onda mayor (~ 257 nm) (Figura 5.40a). Esta transición generó un punto isobéptico en torno a 253 nm que revela un equilibrio estable entre dos especies principales. Los datos extraídos de este experimento se ajustaron correctamente a un modelo de estequiometría 1:1 utilizando el programa *Bindfit*, que permitió calcular una constante de asociación de $k_{\text{asoc.}} = 2.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($\pm 12\%$ de error) para el complejo $241:\text{F}^-$ (Figura 5.40c-d). Además de confirmar la estequiometría propuesta, estos resultados respaldan la rápida formación de este complejo y su gran estabilidad.

Por último, se llevó a cabo la optimización computacional de la estructura del complejo $241:\text{F}^-$ y se calculó una energía de complejación de $\Delta E_{\text{comp}} = -148.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Figura 5.40b). Este valor es más negativo que el calculado, tanto para el eje **237**, como para el [2]rotaxano **240**, lo que indica la mayor estabilidad de este complejo. Al igual que en el complejo $240:\text{F}^-$, se observó la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida del macrociclo y el carbonilo del grupo urea. Sin embargo, en este caso, el anión fluoruro se coordina de forma bidentada únicamente con el NH más ácido de la urea ($\text{dF}^- \cdots \text{H}_E$, 1.358 Å) y con un grupo amida del macrociclo ($\text{dF}^- \cdots \text{H}_D$, 1.498 Å). Adicionalmente, el segundo

NH de la urea interacciona por enlaces de hidrógeno con el átomo de flúor del fragmento de isoftalamida orientado hacia el interior de la cavidad ($d_{F\cdots H_e}$, 2.146 Å), lo que contribuye a una mayor estabilización del complejo.

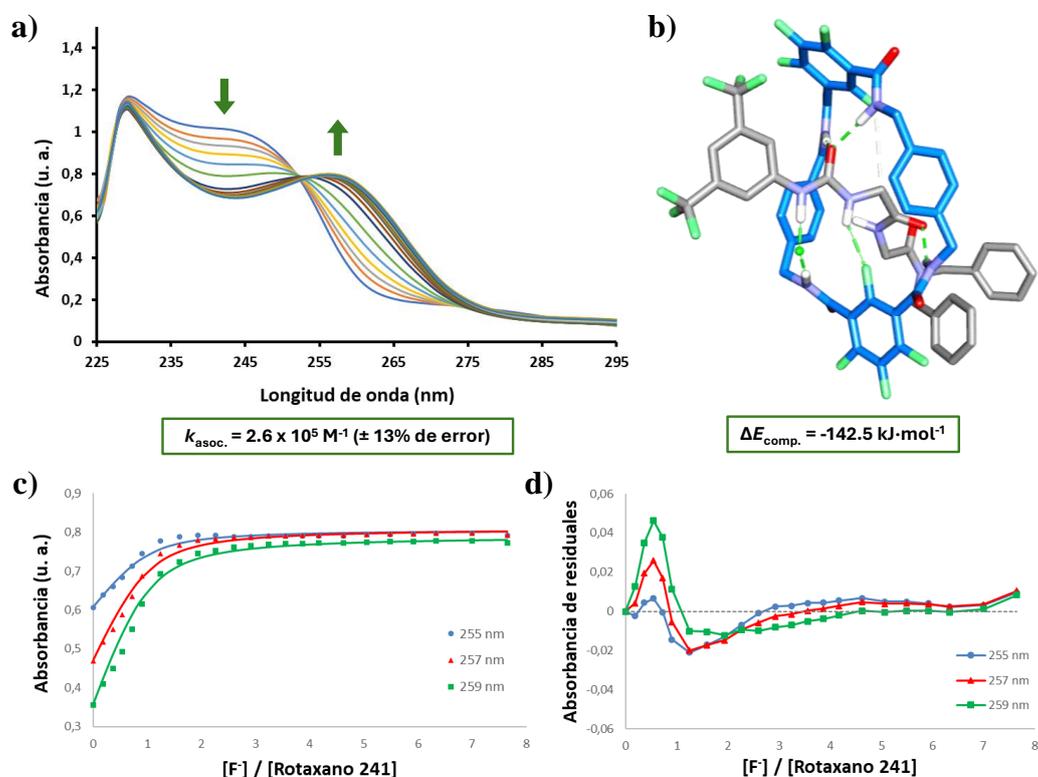


Figura 5.40. a) Apilado de los espectros UV-visible (CH_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano 241 con $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, b) estructura optimizada computacionalmente del complejo 241:F⁻, c) gráfica del ajuste a 255, 257 y 259 nm, datos experimentales (formas) y función del ajuste (líneas), d) gráfica de los residuales del ajuste (abajo derecha).

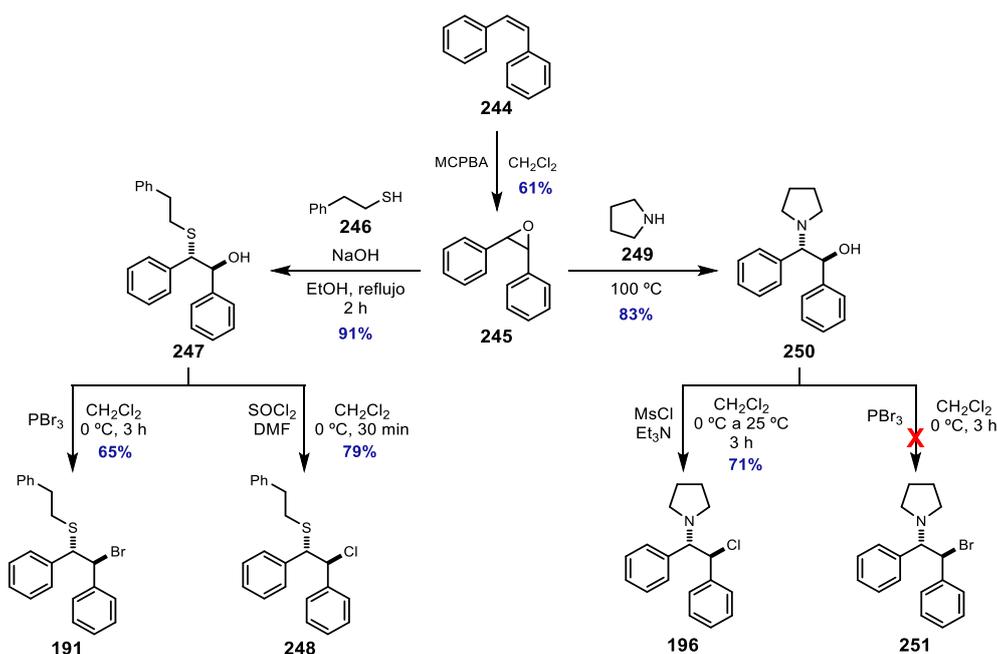
A partir de los resultados obtenidos en este estudio, se puede concluir que los tres sistemas planteados interaccionan eficientemente con el anión fluoruro, dando lugar a la formación de complejos estables con constantes de asociación elevadas. En el caso del eje 237, se observó la formación de un complejo con estequiometría 2:1, en el cual dos moléculas del eje se coordinan al anión a través de sus grupos urea y de los grupos amida de la estación de glicilglicina. Por su parte, en los [2]rotaxanos 240 y 241, la presencia del macrociclo de amidas bencílicas entrelazado alrededor del componente lineal impide la formación de complejos con dicha estequiometría. En estos sistemas, el macrociclo se desplaza sobre el grupo urea y participa activamente en la coordinación del fluoruro a través de sus grupos amida, favoreciendo una interacción cooperativa urea-macrociclo en complejos de estequiometría 1:1. Por tanto, los [2]rotaxanos evaluados en este estudio cumplen con la premisa propuesta en la descripción del objetivo principal de este estudio y se postulan como candidatos para mejorar el rendimiento catalítico del grupo dador de enlaces de hidrógeno en un proceso de interacción con fluoruro.

5.4.7. Estudios de actividad catalítica. Fluoración nucleófila por transferencia de fase

Conocida la capacidad de los compuestos sintetizados en este trabajo para interactuar eficazmente con el anión fluoruro, se procedió a ensayar su actividad catalítica en la reacción de fluoración nucleófila por transferencia de fase, a partir de fluoruros alcalinos. Los sustratos para esta reacción no se encuentran disponibles de forma comercial, por tanto, hubo que sintetizarlos antes de realizar las pruebas catalíticas.

5.4.7.1. Síntesis de los sustratos 191, 196 y 248

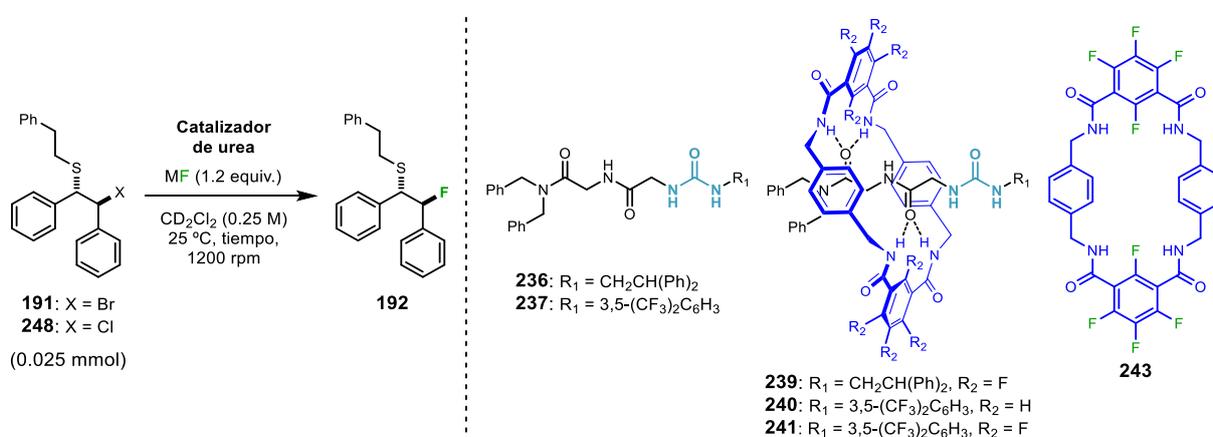
Como sustratos modelo para las reacciones de fluoración nucleófila se seleccionaron el β -bromosulfuro **191** y la β -cloroamina **196**, ambos derivados del *cis*-estilbeno (**244**). Adicionalmente, se propuso la síntesis del β -clorosulfuro **248** y la β -bromoamina **251** con el objetivo de evaluar la influencia del grupo saliente en las reacciones. La obtención de estos compuestos se llevó a cabo a partir de *cis*-estilbeno (**244**) comercial, siguiendo las rutas sintéticas previamente reportadas en bibliografía (Esquema 5.8).^{54,56} En primer lugar, el *cis*-estilbeno (**244**) se trató con ácido *meta*-cloroperbenzóico (MCPBA) para obtener el correspondiente óxido de *cis*-estilbeno (**245**) en un 61% de rendimiento. Este compuesto se hizo reaccionar con 2-feniletano-1-tiol (**246**) en medio básico para obtener el β -hidroxisulfuro **247** en un 91% de rendimiento, o bien, con pirrolidina (**249**), para dar lugar a la β -hidroxiamina **250** con un rendimiento del 83%. Estos dos compuestos son los precursores directos de los sustratos planteados. Por un lado, el tratamiento del β -hidroxisulfuro **247** con PBr_3 permitió obtener el β -bromosulfuro **191** en un 65% de rendimiento, mientras que de su reacción con SOCl_2 se pudo aislar el β -clorosulfuro **248** con un rendimiento del 79%. Por otro lado, la β -hidroxiamina **250** se hizo reaccionar con MsCl y Et_3N para obtener la β -cloroamina **196** con un rendimiento del 71% y, con PBr_3 para obtener la β -bromoamina **251**. No obstante, este último sustrato no pudo ser aislado debido a su alta inestabilidad.



Esquema 5.8. Rutas sintéticas para la síntesis de los sustratos **191**, **196** y **248**.

5.4.7.2. Estudios de actividad catalítica de los compuestos de urea sintetizados

Una vez sintetizados los sustratos, se procedió a evaluar la actividad catalítica de los compuestos de urea planteados. Para ello, en primer lugar se ensayó la reacción de fluoración nucleófila sobre el β -bromosulfuro **191** para obtener el producto fluorado **192** (Esquema 5.9). Este compuesto se obtiene con retención de la configuración inicial, debido a que la reacción transcurre a través de la formación de un intermedio episulfonio (ver apartado 5.1.1.1). Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y utilizando CD_2Cl_2 (0.25 M) como disolvente. Además, teniendo en cuenta que se trata de un proceso de transferencia de fase sólido-líquido, se estableció una agitación constante de 1200 rpm. Por su parte, para determinar los rendimientos mediante el análisis por RMN de ^1H y ^{19}F de los crudos de reacción, se añadió 4-fluoroanisol (1 equiv.) como estándar interno.



Esquema 5.9. Reacción de fluoración nucleófila sobre los sustratos **191** y **248**, y compuestos de urea empleados como catalizadores.

Se encontró que empleando CsF (1.2 equiv.) como fuente de flúor, la reacción no tiene lugar en ausencia de catalizador (Tabla 5.1; entrada 1). Esto pone de manifiesto la necesidad de un compuesto que coordine al anión fluoruro para introducirlo en la disolución. En este sentido, utilizando un 10 mol% tanto del eje **236**, como del eje activado **237**, se observó una actividad muy baja, no llegando en ninguno de los dos casos al 10% de rendimiento del producto fluorado **192** tras 24 horas de reacción (Tabla 5.1; entradas 2 y 3). Por su parte, el empleo de [2]rotaxano **239**, que incorpora el macrociclo fluorado entrelazado, resultó en un incremento del rendimiento con respecto a su eje libre **236** (26% vs 7%) (Tabla 5.1; entrada 4). Un resultado similar se observó con el [2]rotaxano **240**, el cual está formado por el eje activado **237** y el macrociclo no fluorado. Con este compuesto se alcanzó el 30% de rendimiento tras 24 horas de reacción (Tabla 5.1; entrada 5). Estos resultados sugieren cierta influencia positiva en el proceso por parte de los macrociclos de amidas bencílicas entrelazados. No obstante, el resultado más destacable se obtuvo con el [2]rotaxano **241**, el cual está doblemente activado por la presencia de átomos de flúor tanto el eje como en el macrociclo. Al emplear este compuesto como catalizador se obtuvo un 97% de rendimiento en la formación del β -fluorosulfuro **192** tras 24 horas de reacción (Tabla 5.1; entrada 6). Adicionalmente, se llevó a cabo la reacción empleando una mezcla equimolar de sus componentes no

entrelazados, el eje **237** y el macrociclo fluorado **243**, observándose un resultado similar al obtenido con el eje **237** en solitario (Tabla 5.1; entrada 7). Este resultado confirma la importancia del enlace mecánico en la actividad catalítica mostrada por el [2]rotaxano **241**.

Tabla 5.1. Evaluación de los diferentes catalizadores y condiciones para la fluoración nucleófila por transferencia de fase de los sustratos **191** y **248**.

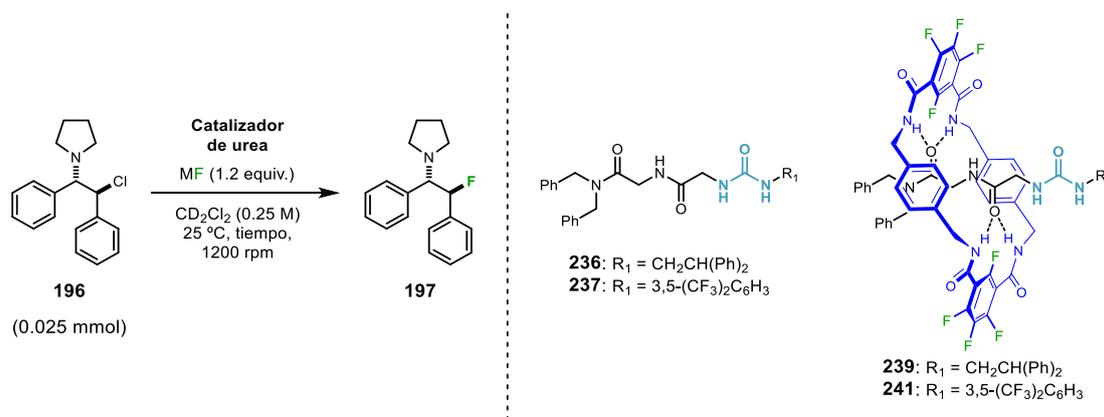
Entrada	Grupo saliente	Fuente de flúor	Catalizador	Carga de catalizador (mol%)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	Br	CsF	--	--	24	-
2	Br	CsF	236	10	24	7
3	Br	CsF	237	10	24	8
4	Br	CsF	239	10	24	26
5	Br	CsF	240	10	24	30
6	Br	CsF	241	10	24	97
7	Br	CsF	237 + 243	10	24	9
8	Br	CsF	241	5	24	72
9	Br	CsF	241	2.5	24	12
10	Br	KF	241	10	24	16
11	Br	NaF	241	10	24	-
12*	Br	CsF	241	10	20	34
13	Cl	CsF	241	10	24	10

*Agitación a 600 rpm.

Con el fin de explorar los límites de la actividad catalítica de este compuesto, se llevaron a cabo ensayos con menor carga de catalizador. En este sentido, reduciendo la cantidad de [2]rotaxano **241** a la mitad (5 mol%), se obtuvo un rendimiento del 72% (Tabla 5.1; entrada 8). Por su parte, disminuyendo aún más la carga del catalizador al 2.5 mol%, el rendimiento decayó significativamente hasta el 12% (Tabla 5.1; entrada 9). También se examinó la actividad del [2]rotaxano **241** empleando otras sales alcalinas como fuentes de flúor. En este caso, el compuesto apenas se mostró activo, ya que sustituyendo el CsF por KF se obtuvo solamente un rendimiento del 16%, mientras que empleando NaF ni si quiera se observó la formación del producto fluorado **192** (Tabla 5.1; entradas 10 y 11). Esta disminución de la reactividad es coherente con los resultados previamente descritos por Gouverneur y se atribuye a una mayor energía reticular de las sales con cationes más pequeños.⁵⁴ Por otro lado, dado que esta reacción implica un proceso de transferencia desde una fase sólida insoluble, se evaluó la influencia de la velocidad de agitación en la actividad catalítica. Para ello, se llevó a cabo la reacción con el [2]rotaxano **241** en las mismas condiciones, pero a una agitación constante de 600 rpm. Esta variación provocó el descenso del rendimiento a un 34% tras 20 horas de reacción (Tabla 5.1; entrada 12), evidenciando la importancia notable de la velocidad de agitación en el proceso de transferencia de fase. Finalmente, se exploró la influencia del grupo saliente del sustrato en el desarrollo de la reacción. Para ello, se llevó a

cabo la fluoración sobre el β -clorosulfuro **248** empleando el [2]rotaxano **241** en las condiciones óptimas. Desafortunadamente, el catalizador no mostró una activación eficaz sobre este sustrato y el rendimiento solo alcanzó el 10% (Tabla 5.1; entrada 13). De nuevo, este comportamiento es consistente con los estudios previos, en los cuales también se reportó un descenso de la reactividad al emplear este sustrato.⁵⁴

Teniendo en cuenta el excelente resultado obtenido empleando el [2]rotaxano fluorado **241** en la reacción sobre el β -bromosulfuro **191**, se planteó ampliar el estudio a otro sustrato. Para ello, se comparó la actividad de los [2]rotaxanos **239** y **241**, los cuales incorporan el macrociclo fluorado, con la de sus respectivos ejes libres **236** y **237**, sobre la fluoración nucleófila de la β -cloroamina **196** (Esquema 5.10).



Esquema 5.10. Reacción de fluoración nucleófila sobre el sustrato **196** y compuestos de urea empleados como catalizadores.

El trabajo previo reportado sobre la reacción con este sustrato reveló el empleo de KF como fuente de flúor de forma eficiente y, una reactividad suficiente para reducir la carga de catalizador.⁵⁶ Por tanto, en estos ensayos se empleó un 5 mol% de cada una de las especies de urea y, se probó, tanto CsF como KF, como la fuente de flúor. Como ocurría en el caso anterior, la reacción no tiene lugar en ausencia de catalizador independientemente de la sal utilizada (Tabla 5.2; entradas 1 y 6). El mismo resultado se observó al emplear el eje **236** y CsF, mientras que con KF el rendimiento apenas llegó al 13% tras 10 horas de reacción (Tabla 5.2; entradas 2 y 7). Por su parte, el uso del eje activado **237** mostró un ligero aumento de los rendimientos, alcanzando un 23% con CsF y un 32% con KF (Tabla 5.2; entradas 3 y 8). La incorporación del macrociclo fluorado alrededor del eje **236** en el [2]rotaxano **239** supuso una leve mejoría en la actividad del catalizador (0% vs 13% con CsF; 13% vs 30% con KF), no obstante, insuficiente para que la reacción transcurra de forma eficiente (Tabla 5.2; entradas 4 y 9). De nuevo, esto se consiguió únicamente empleando el [2]rotaxano fluorado **241**. La doble activación en el eje y en el macrociclo, permitió obtener el producto **197** de forma casi cuantitativa al emplear CsF y en un 80% de rendimiento usando KF como fuente de flúor (Tabla 5.2; entradas 5 y 10).

Tabla 5.2. Evaluación de los diferentes catalizadores para la fluoración nucleófila por transferencia de fase del sustrato **196**.

Entrada	Grupo saliente	Fuente de flúor	Catalizador	Carga de catalizador (mol%)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	Cl	CsF	--	--	10	-
2	Cl	CsF	236	5	10	-
3	Cl	CsF	237	5	10	23
4	Cl	CsF	239	5	10	13
5	Cl	CsF	241	5	10	99
6	Cl	KF	--	--	10	-
7	Cl	KF	236	5	10	13
8	Cl	KF	237	5	10	32
9	Cl	KF	239	5	10	30
10	Cl	KF	241	5	10	80

Los resultados de las pruebas catalíticas evidencian la notable influencia positiva en el proceso de fluoración nucleófila que tiene la presencia del macrociclo fluorado **243** alrededor de un eje también activado con grupos electroretiradores. Teniendo en cuenta que todos los compuestos planteados interaccionan de forma eficiente con el anión fluoruro, las enormes diferencias en la actividad catalítica se atribuyen principalmente a la capacidad de transportar el fluoruro desde la fase sólida insoluble al seno de la disolución. En los estudios previos reportados por Gouverneur quedó patente la importancia de la acidez de los grupos dadores para llevar a cabo dicha tarea de forma eficiente.⁵⁴ El [2]rotaxano **241** incorpora el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo como activador del grupo urea en el eje y un macrociclo que, además de impedir la formación de agregados competitivos, interacciona a través de sus grupos amida con el grupo carbonilo de la urea. Esta interacción, reforzada por la presencia de ocho átomos de flúor en el macrociclo, provoca un incremento de la acidez del grupo dador. De forma complementaria, los otros dos grupos amida del macrociclo quedan disponibles para coordinar el anión fluoruro cooperativamente con el grupo urea. Por lo tanto, gracias al enlace mecánico, en este compuesto entrelazado se genera una cavidad con alta afinidad por el anión, en la que sus átomos dadores de enlaces de hidrógeno presentan una acidez suficiente para favorecer la abstracción del fluoruro de la fase sólida y su transporte hasta el seno de la disolución en forma de complejo (Figura 5.41).

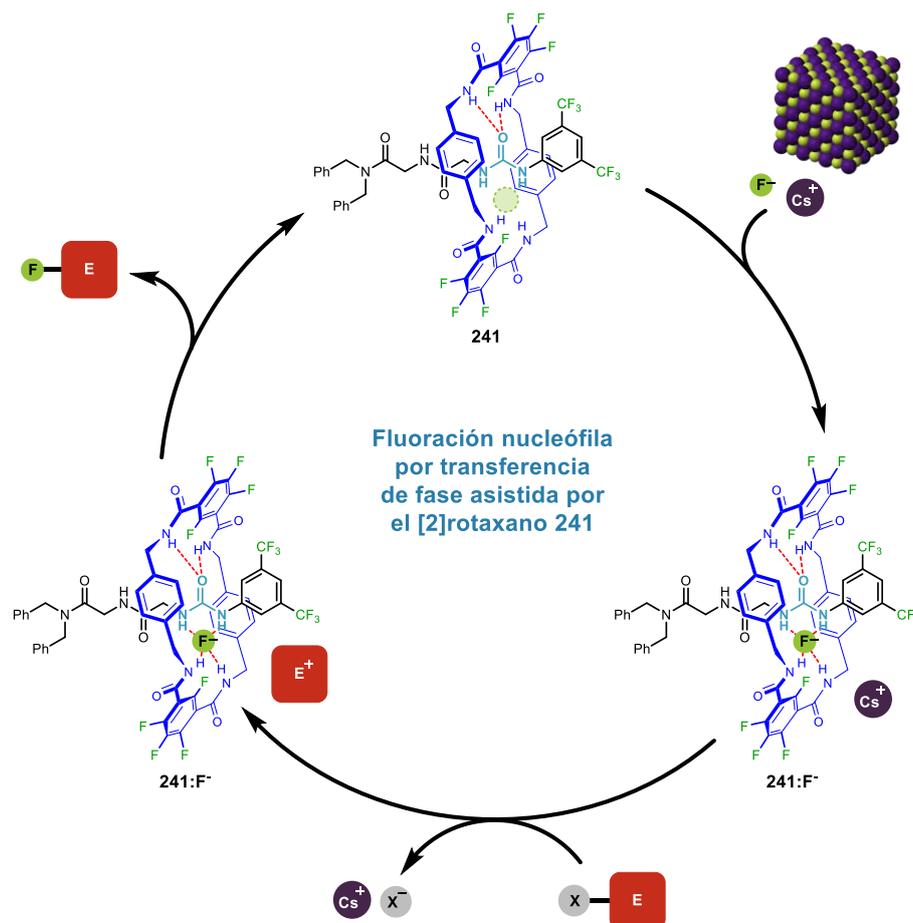


Figura 5.41. Ciclo catalítico llevado a cabo por el [2]rotaxano **241** en la reacción de fluoración nucleófila por transferencia de fase a partir de fluoruros alcalinos.

5.5. Conclusiones

Las conclusiones obtenidas de este trabajo son las siguientes:

1. A partir de los ejes **236** y **237**, se han sintetizado tres [2]rotaxanos de amidas bencílicas **239-241** que incorporan un grupo urea como funcionalidad dadora de enlaces de hidrógeno y combinan la presencia de elementos activadores tanto en el eje como en el macrociclo.
2. Se ha estudiado la co-conformación de los [2]rotaxanos **240** y **241** con el fin de determinar las interacciones intramoleculares presentes en estos compuestos. Se ha encontrado que en el [2]rotaxano fluorado **241**, el macrociclo se sitúa en las proximidades del grupo urea, facilitando su interacción por enlaces de hidrógeno con el carbonilo del grupo dador a través de sus grupos amida.
3. Se ha investigado la formación de agregados supramoleculares por parte del eje **237** y de los [2]rotaxanos **240** y **241**, mediante el registro de sus espectros de RMN de ^1H a concentración variable. Se ha encontrado que, mientras que el eje **237** forma dímeros en disolución ($k_{\text{dim}} = 3.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$), la

presencia de los macrociclos de amidas bencílicas minimiza los procesos de agregación en los [2]rotaxanos **240** ($k_{\text{dim}} = 0$) y **241** ($k_{\text{dim}} = 63 \text{ M}^{-1}$).

- Se ha estudiado la interacción del eje **237** y de los [2]rotaxanos **240** y **241** con el anión fluoruro mediante el seguimiento de sus valoraciones con TBAF por RMN de ^1H y de ^{19}F , y espectroscopía de UV-visible. Se ha encontrado que el eje **237** forma complejos de estequiometría 2:1 con el fluoruro ($k_{\text{asoc.}(1:1)} = 1.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ y $k_{\text{asoc.}(2:1)} = 1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$), mientras que los [2]rotaxanos **240** y **241** forman compuestos de estequiometría 1:1 ($k_{\text{asoc.}} = 3.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ y $k_{\text{asoc.}} = 2.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, respectivamente) en los que el macrociclo y el grupo urea del eje coordinan cooperativamente al anión fluoruro.
- Se ha evaluado la actividad catalítica de las especies sintetizadas en la reacción de fluoración nucleófila por transferencia de fase de los sustratos **191** y **196**, a partir de sales alcalinas de flúor. Se ha encontrado que el [2]rotaxano **241**, el cual está doblemente activado por la presencia de átomos de flúor tanto en el eje como en el macrociclo, muestra un notable incremento de la actividad catalítica debido principalmente a su mayor eficiencia en el transporte del anión fluoruro desde la fase sólida insoluble hasta el seno de la disolución.

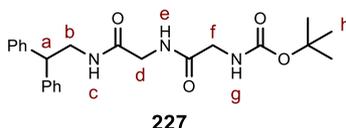
5.6. Experimental

Todos los reactivos han sido adquiridos en *Merck* y se han utilizado sin purificación adicional. Los disolventes de grado HPLC utilizados han sido adquiridos en *Scharlab*. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice (60 Å, 70-200 µm, SDS) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo en láminas de aluminio cubiertas gel de sílice (0.25 mm de grosor, con indicador fluorescente a 254 nm, *Fluka Chemie AG*) y han sido observadas bajo luz UV. La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) se ha realizado empleando un relleno de exclusión por tamaño *TOYOPEARL* (HW-40S, 20-40 µm). Los puntos de fusión se han determinado con un aparato *Kofler* de placa caliente y no han sido corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se han registrado en instrumentos *Bruker Avance* de 300, 400 y 600 MHz. Los desplazamientos químicos de RMN de ^1H se han referenciado respecto de la señal residual de ^1H de los disolventes deuterados, mientras que en los espectros de RMN de ^{13}C se ha llevado a cabo respecto de las señales de carbono residuales del disolvente deuterado. Las señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos sintetizados se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, HMQC y HMBC). Las abreviaturas de los patrones de acoplamiento son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Los espectros de absorción UV-visible se registraron usando un espectrofotómetro *Perkin Elmer precisely Lambda 35*. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron utilizando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) *Agilent 6220* equipado con ionización por electrospray (ESI).

5.6.1. Síntesis y caracterización de compuestos

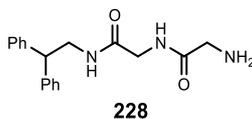
En este apartado se describen los protocolos seguidos para la obtención de los compuestos descritos en este capítulo, que no han sido reportados previamente en la bibliografía. Junto a ellos, se incluyen los datos físicos y espectroscópicos necesarios para su caracterización.

Compuesto 227

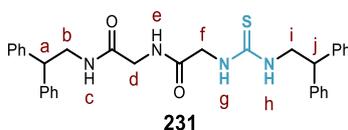


A una disolución agitada de *N*-Boc-glicilglicina (**85**) (2.95 g, 12.7 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadieron 2,2-difeniletilamina (**71**) (3.0 g, 15.2 mmol), HOBt (2.58 g, 19.1 mmol) y DMAP (0.31 g, 2.5 mmol). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió EDCI·HCl (2.97 g, 19.1 mmol). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla se lavó con HCl 0.1M (2 x 50 mL), NaOH 0.1M (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se trató con hexano frío y la suspensión formada se filtró para obtener el producto deseado como un sólido blanco (3.9 g, 75%); p. f. 145–147 °C; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 7.36 – 7.17 (m, 10H, H_{Ph}), 6.66 (s, 1H, H_e), 6.07 (s, 1H, H_c), 5.00 (s, 1H, H_g), 4.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_a), 3.90 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 2H, H_b), 3.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H_d), 3.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_f), 1.46 (s, 9H, H_h) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 170.0 (CO), 168.5 (CO), 156.2 (CO), 141.7 (C), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 80.8 (C), 50.6 (CH), 44.4 (CH₂), 43.9 (CH₂), 43.2 (CH₂), 28.5 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI)** calculada para C₂₃H₃₀N₃O₄ [M+H]⁺ 412.2231, encontrada 412.2241.

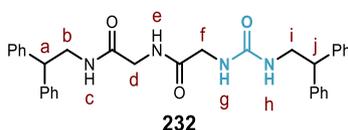
Compuesto 228



A una disolución, a 0 °C, del compuesto **227** (2.5 g, 6.1 mmol) en CHCl₃ (60 mL) se añadió gota a gota TFA (9.4 mL, 121.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se trató durante 2 horas con resina básica Amberlyst® en CHCl₃/MeOH (2:1) (40 mL). A continuación, la resina se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto buscado **228** como un sólido blanco, que se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional (1.9 g, 99 %).

Eje de tiourea 231

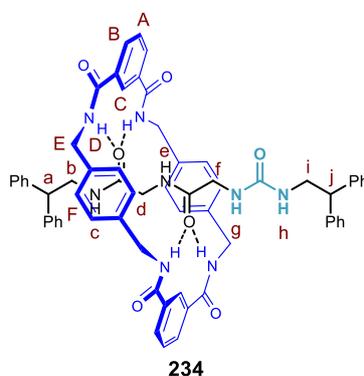
Sobre una mezcla bifásica compuesta por CH₂Cl₂/THF/disolución acuosa de NaHCO₃ sat. (35 mL/3.5 mL/35 mL) se añadió 2,2-difeniletamina (**71**) (1.33 g, 6.7 mmol) y se agitó hasta su completa disolución. Tras ello, la mezcla se enfrió a 0 °C, se detuvo la agitación y se inyectó tiofosgeno (1.03 mL, 13.4 mmol) en el seno de la fase orgánica. La mezcla anaranjada formada se agitó a 0 °C durante 2 h. Seguidamente, se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Todas las fracciones orgánicas se combinaron, se desecaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 2,2-difeniletil isotiocianato (**229**) como un aceite naranja. Seguidamente, a una disolución agitada de este compuesto en THF (50 mL) se añadió gota a gota una disolución de la amina **228** (2.3 g, 7.39 mmol) en THF (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (70 mL). La disolución se lavó con NaOH 1M (2 x 30 mL) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con más CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se desecaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (3:1) como eluyente para obtener el producto buscado como un sólido amarillo pálido (2.59 g, 70%); p. f. 161–163 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ: 8.22 (s, 1H, H_e), 7.86 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_c), 7.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_h), 7.59 (s, 1H, H_g), 7.32 – 7.14 (m, 20H, H_{Ph}), 4.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_j), 4.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_a), 4.11 – 4.03 (m, 4H, H_{i+f}), 3.73 – 3.66 (m, 2H, H_b), 3.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ: 182.9 (CS), 169.1 (CO), 168.8 (CO), 142.9 (C), 142.8 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 50.1 (CH), 50.0 (CH), 48.3 (CH₂), 47.0 (CH₂), 43.2 (CH₂), 41.9 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₃₃H₃₅N₄O₂S [M+H]⁺ 551.2475, encontrada 551.2487.

Eje de urea 232

A una disolución de trifosgeno (0.26 g, 0.89 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) se añadió 2,2-difeniletamina (**71**) (0.35 g, 1.77 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Pasado ese tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 2,2-difeniletil isocianato (**230**). Este compuesto se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y la disolución se añadió a otra disolución, a 0 °C, de la amina **228** (0.55 g, 1.77 mmol) y Et₃N (0.25 mL, 1.77 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, el crudo se concentró hasta sequedad, se trató con

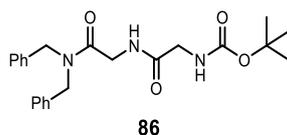
AcOEt (100 mL) y la suspensión formada se filtró. El filtrado se lavó con HCl 1M (3 x 40 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 40 mL). La fase orgánica se desecó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (10:1) como eluyente, obteniéndose el producto buscado como un sólido blanco (0.27 g, 29%); p. f. 191–193 °C; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ**: 7.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_e), 7.89 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_c), 7.32 – 7.15 (m, 20H, H_{Ph}), 6.21 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_g), 6.16 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_h), 4.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_a), 4.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_j), 3.73 – 3.67 (m, 4H, H_{b+i}), 3.61 – 3.54 (m, 4H, H_{d+f}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ**: 170.2 (CO), 168.8 (CO), 158.1 (CO), 143.1 (C), 142.8 (C), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (CH), 51.0 (CH), 50.0 (CH), 43.9 (CH₂), 43.1 (CH₂), 43.0 (CH₂), 41.8 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₃₃H₃₅N₄O₃ [M+H]⁺ 535.2704, encontrada 535.2718.

[2]Rotaxano de urea 234



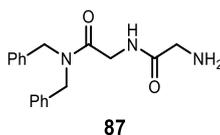
A una disolución agitada del eje **232** (0.25 g, 0.47 mmol) y Et₃N (1.6 mL, 11.3 mmol) en CHCl₃ anhidro (250 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (0.52 g, 3.76 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (0.76 g, 3.76 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (9:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **234** como un sólido blanco (0.14 g, 28%); p. f. 146–148 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 8.26 (s, 2H, H_C), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_B), 7.73 (s, 4H, H_D), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_A), 7.25 – 7.07 (m, 18H, H_{Ph}), 7.00 – 6.97 (m, 11H, H_{Ph+F+c}), 6.71 (s, 1H, NH_e), 4.94 (s, 1H, H_h), 4.76 (s, 1H, NH_g), 4.49 – 4.33 (m, 8H, H_E), 4.10 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_a), 3.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_j), 3.78 – 3.72 (m, 2H, H_b), 3.34 – 3.30 (m, 2H, H_i), 3.06 – 3.01 (m, 2H, H_f), 2.83 – 2.78 (m, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 170.5 (CO), 168.0 (CO), 165.8 (CO), 158.1 (CO), 142.9 (C), 142.4 (C), 136.7 (C), 134.3 (C), 130.7 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 125.5 (CH), 51.0 (CH), 50.0 (CH), 43.7 (CH₂), 43.4 (CH₂), 43.2 (CH₂), 42.6 (CH₂), 41.4 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₆₅H₆₃N₈O₇ [M+H]⁺ 1067.4814, encontrada 1067.4823.

Compuesto 86



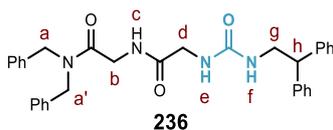
El protocolo para la obtención del compuesto **86** y sus datos físicos y espectroscópicos ya se han expuesto en el tercer capítulo de esta memoria (apartado 3.5.1).

Compuesto 87



El protocolo para la obtención del compuesto **87** y sus datos físicos y espectroscópicos ya se han expuesto en el tercer capítulo de esta memoria (apartado 3.5.1).

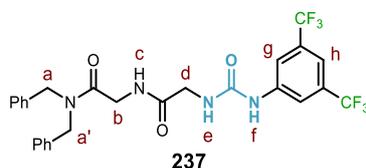
Eje de urea 236



A una disolución de trifosgeno (1.63 g, 5.5 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se añadió 2,2-difeniletamina (**71**) (2.17 g, 11.0 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Pasado ese tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 2,2-difeniletil isocianato (**230**). Este compuesto se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y la disolución se añadió a otra disolución, a 0 °C, de la amina **87** (3.6 g, 11.6 mmol) y Et₃N (1.53 mL, 11.0 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Pasado ese tiempo, la mezcla se lavó con NaOH 1M (3 x 30 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Todas las fracciones orgánicas se combinaron y dicha disolución se desecó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (4:1 a 1:1) como eluyente, obteniéndose el producto buscado como un sólido blanco (2.42 g, 41%); p. f. 169–171 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 7.42 – 7.07 (m, 21H, H_{Ph+c}), 5.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_c), 4.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_f), 4.54 (s, 2H, H_{a'}), 4.37 (s, 2H, H_a), 4.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_h), 4.08 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, H_b), 3.83 – 3.78 (m, 4H, H_{d+g}) ppm; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ**: 7.95 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_c), 7.41 – 7.13 (m, 20H, H_{Ph}), 6.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_e), 6.11 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_f), 4.53 (s, 2H, H_{a'}), 4.50 (s, 2H, H_a), 4.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_h), 4.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H_b), 3.69 – 3.63 (m, 4H, H_{d+g}) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 170.5 (CO), 168.7 (CO), 158.0 (CO), 142.2 (C), 136.4 (C), 135.2 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9

(CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 51.3 (CH), 49.2 (CH₂), 48.8 (CH₂), 45.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 41.4 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₃₃H₃₃N₄O₃ [M-H]⁻ 533.2558, encontrada 533.2555.

Eje de urea 237

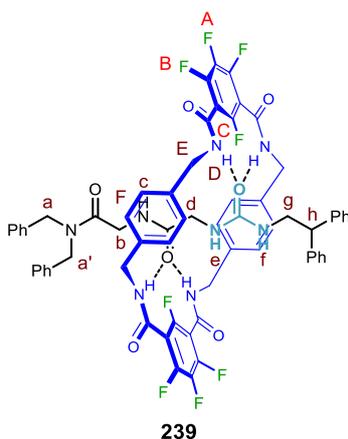


A una disolución, a 0 °C, de la amina **87** (3.6 g, 11.6 mmol) en THF anhidro (70 mL) se añadió gota a gota una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (**235**) (1.81 mL, 10.6 mmol) en THF anhidro (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se redisolvió en CH₂Cl₂ (60 mL). La disolución se lavó con NaOH 1 M (3 x 30 mL) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (4:1 a 1:1) como eluyente para obtener el producto buscado en forma de sólido blanco (3.26 g, 54 %); p. f. 220–222 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 8.20 (s, 1H, H_f), 7.71 (s, 2H, H_g), 7.40 – 7.26 (m, 8H, H_{Ph+h}), 7.19 – 7.11 (m, 4H, H_{Ph+c}), 6.40 (s, 1H, H_e), 4.61 (s, 2H, H_{a'}), 4.44 (s, 2H, H_a), 4.22 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, H_b), 4.02 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 9.55 (s, 1H, H_f), 8.19 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_c), 8.07 (s, 2H, H_g), 7.56 (s, 1H, H_h), 7.42 – 7.19 (m, 10H, H_{Ph}), 6.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_e), 4.54 (s, 2H, H_{a'}), 4.50 (s, 2H, H_a), 4.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H_b), 3.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 169.4 (CO), 168.9 (CO), 154.8 (CO), 142.4 (C), 137.4 (C), 136.8 (C), 130.7 (q, *J* = 32.4 Hz, C-CF₃), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 123.4 (q, *J* = 273.0 Hz, CF₃), 117.2 (CH), 113.6 (CH), 49.2 (CH₂), 48.5 (CH₂), 42.5 (CH₂), 40.6 (CH₂) ppm; **RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: -61.73 (s, 6F, CF₃) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₂₇H₂₅F₆N₄O₃ [M+H]⁺ 567.1825, encontrada 567.1826.

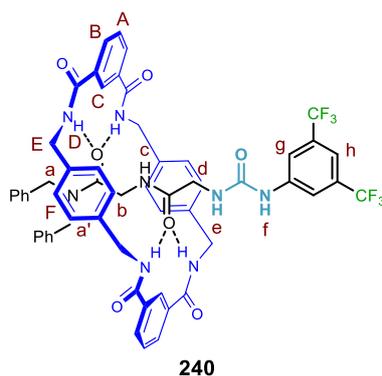
Cloruro de perfluoroisoftaloilo (**238**)



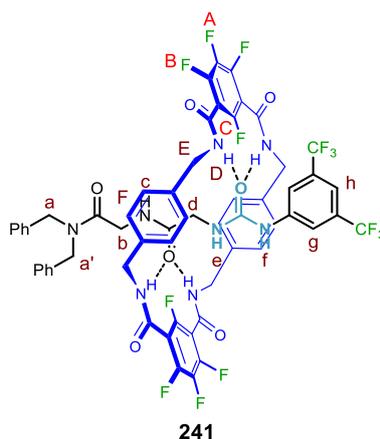
Sobre una suspensión agitada de ácido perfluoroisoftálico (4.99 g, 20.9 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (40 mL) se añadió una gota de DMF y cloruro de oxalilo (7.29 mL, 83.8 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 3-4 h hasta obtener una disolución amarilla. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el cloruro de perfluoroisoftaloilo (**238**) como un aceite amarillo, el cual se utilizó directamente en la etapa de formación de los [2]rotaxanos correspondientes.

[2]Rotaxano de urea 239

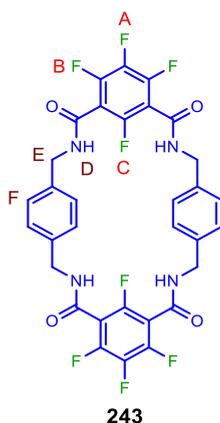
A una disolución agitada del eje **236** (1.40 g, 2.62 mmol) y Et₃N (8.75 mL, 62.9 mmol) en CHCl₃ anhidro (1300 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (2.91 g, 20.9 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de perfluoroisftaloilo (**238**) (5.75 g, 20.9 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (2:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **239** como un sólido blanco (0.32 g, 10%); p. f. 132–134 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 7.45 – 7.25 (m, 14H, H_{D+Ph}), 7.25 – 7.16 (m, 2H, H_{Ph}), 7.16 – 7.04 (m, 8H, H_{Ph}), 7.00 (s, 8H, H_F), 6.18 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H_c), 4.52 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 4H, H_E), 4.46 (s, 2H, H_a), 4.37 (s, 2H, H_{a'}), 4.29 (dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, 4H, H_{E'}), 4.15 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_f), 3.97 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H_e), 3.81 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_h), 3.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H_b), 3.30 (dd, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 2H, H_g), 2.87 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 9.10 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H, H_D), 7.46 – 7.07 (m, 20H, H_{Ph}), 7.06 (s, 8H, H_F), 6.20 (bs, 1H, H_c), 5.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_f), 5.36 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_e), 4.49 – 4.23 (m, 10H, H_{E+a}), 4.17 (s, 2H, H_{a'}), 3.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_h), 3.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, H_b), 2.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_d) ppm (la señal relativa a los protones H_g se encuentra solapada con la intensa señal del H₂O presente en el disolvente (~ 3.33 ppm); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 170.4 (CO), 168.4 (CO), 158.1 (CO), 157.4 (CO), 141.9 (C), 136.7 (C), 136.1 (C), 134.9 (C), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 50.9 (CH), 50.1 (CH₂), 49.7 (CH₂), 44.5 (CH₂), 44.4 (CH₂), 42.7 (CH₂), 41.4 (CH₂) ppm (no fue posible identificar las señales relativas a los carbonos aromáticos del macrociclo acoplados con átomos de flúor debido a los difíciles patrones de multiplicidad y a las elevadas constantes que muestran estos acoplamientos); **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: -115.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 2F, F_C), -130.30 (d, *J* = 21.9 Hz, 4F, F_B), -161.58 (td, *J* = 22.2, 11.1 Hz, 2F, F_A) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₆₅H₅₅F₈N₈O₇ [M+H]⁺ 1211.4060, encontrada 1211.4066.

[2]Rotaxano de urea 240

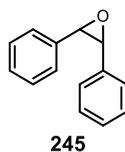
A una disolución agitada del eje **237** (0.80 g, 1.41 mmol) y Et₃N (4.70 mL, 33.8 mmol) en CHCl₃ anhidro (400 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (1.57 g, 11.3 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de isoftaloilo (**10**) (2.29 g, 11.3 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite®. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (4:1 a 1:1) como eluyente para obtener una fracción que contenía el producto buscado y parte del eje **237** no consumido. Esta fracción se purificó mediante cromatografía de exclusión por tamaño, usando CHCl₃/MeOH (1:1) como eluyente, para obtener el [2]rotaxano **240** como un sólido blanco (92 mg, 6%); p. f. 252–254 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 323 K)** δ: 8.55 (s, 1H, H_f), 8.38 (s, 2H, H_C), 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 4H, H_B), 7.64 (s, 2H, H_g), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_A), 7.42 (s, 1H, H_h), 7.35 – 7.16 (m, 10H, H_{Ph+D}), 7.06 (s, 8H, H_F), 6.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{Ph}), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ph}), 6.40 (s, 1H, H_C), 5.28 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_e), 4.46 (ddd, *J* = 78.0, 14.4, 5.5 Hz, 8H, H_E), 4.32 (s, 2H, H_{a'}), 4.03 (s, 2H, H_a), 3.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_d), 3.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, H_b) ppm; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 9.44 (s, 1H, H_f), 8.46 (s, 2H, H_C), 8.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H, H_D), 8.00 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 4H, H_B), 7.85 (s, 2H, H_g), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.52 (s, 1H, H_h), 7.48 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_C), 7.25 – 7.14 (m, 6H, H_{Ph}), 7.05 (s, 8H, H_F), 7.05 – 7.02 (m, 2H, H_{Ph}), 6.93 – 6.85 (m, 2H, H_{Ph}), 6.04 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_e), 4.45 – 4.19 (m, 12H, H_{E+a+a'}), 3.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_b), 2.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 169.5 (CO), 168.0 (CO), 165.8 (CO), 154.7 (CO), 141.7 (C), 136.9 (C), 136.2 (C), 134.1 (C), 130.6 (q, *J* = 32.7 Hz, C-CF₃), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 125.6 (CH), 123.3 (q, *J* = 273.2 Hz, CF₃), 117.4 (CH), 114.0 (CH), 49.5 (CH₂), 49.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 40.5 (CH₂) ppm; **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: : -63.31 (s, 6F, CF₃) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₅₉H₅₃F₆N₈O₇ [M+H]⁺ 1099.3936, encontrada 1099.3925.

[2]Rotaxano de urea 241

A una disolución agitada del eje **237** (1.00 g, 1.77 mmol) y Et₃N (5.90 mL, 42.4 mmol) en CHCl₃ anhidro (890 mL) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (1.97 g, 14.1 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución de cloruro de perfluoroisofaltoilo (**238**) (3.88 g, 14.1 mmol) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida y el el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/acetona (4:1 a 2:1) como eluyente para obtener una fracción que contenía el producto buscado y parte del eje **237** no consumido. Esta fracción se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño usando CHCl₃/MeOH (1:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **241** como un sólido blanco (0.22 g, 10%); p. f. 134–136 °C; **RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 7.78 (s, 1H, H_f), 7.66 (s, 2H, H_g), 7.50 – 7.33 (m, 11H, H_{Ph+h+D}), 7.15 – 7.10 (m, 4H, H_{Ph}), 7.04 (s, 8H, H_F), 6.29 (s, 1H, H_c), 4.97 (s, 1H, H_e), 4.58 – 4.49 (m, 6H, H_{E'+a}), 4.45 – 4.32 (m, 6H, H_{E+a}), 3.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, H_b), 2.88 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 9.11 (s, 1H, H_f), 8.89 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H, H_D), 7.93 (s, 2H, H_g), 7.60 (s, 1H, H_h), 7.47 – 7.22 (m, 6H, H_{Ph}), 7.19 – 7.08 (m, 4H, H_{Ph}), 7.14 (s, 8H, H_F), 6.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_c), 6.16 (bs, 1H, H_c), 4.51 – 4.27 (m, 10H, H_{E+a}), 4.19 (s, 2H, H_{a'}), 3.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, H_b), 2.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 169.6 (CO), 168.2 (CO), 158.5 (CO), 154.8 (CO), 140.9 (C), 136.6 (C), 136.5 (C), 135.3 (C), 132.2 (q, *J* = 32.5 Hz, C-CF₃), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.5 (CH), 123.3 (q, *J* = 272.4 Hz, CF₃), 117.5 (CH), 115.5 (CH), 50.1 (CH₂), 50.0 (CH₂), 44.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 41.5 (CH₂) ppm (no fue posible identificar las señales relativas a los carbonos aromáticos del macrociclo acoplados con átomos de flúor debido a los difíciles patrones de multiplicidad y a las elevadas constantes que muestran estos acoplamientos); **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: -63.29 (s, 6F, CF₃), -115.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2F, F_C), -129.81 (d, *J* = 22.0 Hz, 4F, F_B), -161.23 (td, *J* = 22.1, 11.0 Hz, 2F, F_A) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₅₉H₄₅F₁₄N₈O₇ [M+H]⁺ 1243.3182, encontrada 1243.3195.

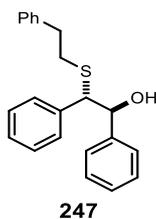
Macrociclo 243

A una disolución agitada de *p*-xililendiamina (**9**) (0.29 g, 2.1 mmol) y Et₃N (0.88 mL, 6.3 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (700 mL), se añadió lentamente (0.013 mL/min) una disolución de cloruro de perfluoroisoftaloilo (**238**) (0.58 g, 2.1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) durante 24 h. Después de agitar la mezcla durante otras 24 h, la suspensión blanca resultante se filtró y el sólido se lavó varias veces con porciones de CH₂Cl₂. Dicho sólido se recrystalizó en DMF para aislar el producto buscado como un sólido blanco (192 mg, 27%); p. f. > 300 °C; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 9.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, H_D), 7.28 (s, 8H, H_F), 4.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 8H, H_E) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 157.4 (CO), 137.2 (C), 126.8 (CH), 42.2 (CH₂) ppm (no fue posible identificar las señales relativas a los carbonos aromáticos del macrociclo acoplados con átomos de flúor debido a los difíciles patrones de multiplicidad y a las elevadas constantes que muestran estos acoplamientos); **RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: -120.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 2F, F_C), -134.56 (d, *J* = 23.6 Hz, 4F, F_B), -163.58 (td, *J* = 23.5, 11.2 Hz, 2F, F_A) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₃₂H₂₁F₈N₄O₄ [M+H]⁺ 677.1430, encontrada 677.1428.

Óxido de *cis*-estilbeno (245)

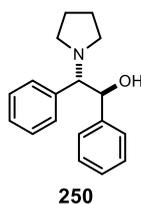
El compuesto **245** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y, presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.¹⁰⁵

***anti*-(2-Hidroxi-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (247)**



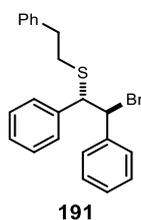
El compuesto **247** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y, presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁵⁴

***anti*-(1-(2-Hidroxi-1,2-difeniletil)pirrolidina (250)**



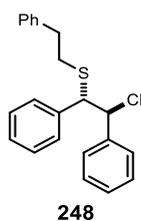
El compuesto **250** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y, presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁵⁶

***anti*-(2-Bromo-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (191)**



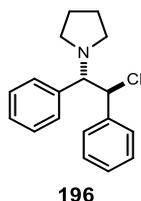
El compuesto **191** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y, presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados;⁵⁴ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 7.29 – 7.01 (m, 15H), 5.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 2H) ppm.

***anti*-(2-Cloro-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (248)**



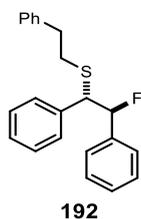
El compuesto **248** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y, presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados;⁵⁴ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 7.28 – 6.97 (m, 15H), 5.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H) ppm.

anti-1-(2-Cloro-1,2-difeniletil)pirrolidina (196)



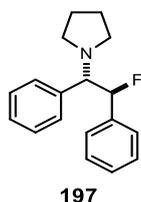
El compuesto **196** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y, presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados;⁵⁶ **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** 7.19 – 7.08 (m, 8H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.75 – 2.51 (m, 4H), 1.80 – 1.69 (m, 4H) ppm.

anti-(2-Fluoro-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (192)



El compuesto **192** fue obtenido como producto de la reacción de fluoración nucleófila por transferencia de fase de los sustratos **191** y **248** y, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/Et₂O (95:5 a 80:20) como eluyente. El producto **192** presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados en bibliografía;⁵⁴ **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** 7.29 – 7.18 (m, 9H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 4H), 5.65 (dd, *J* = 46.3, 7.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.88 – 2.59 (m, 4H) ppm; **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** -172.60 (dd, *J* = 46.3, 13.5 Hz, 1F) ppm.

anti-1-(2-Fluoro-1,2-difeniletil)pirrolidina (197)



El compuesto **197** fue obtenido como producto de la reacción de fluoración nucleófila por transferencia de fase del sustrato **196** y, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/Et₂O (9:1 a 8:2) como eluyente. El producto **197** presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados en bibliografía;⁵⁶ **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** 7.17 – 7.08 (m, 6H), 7.04 – 6.97 (m, 4H), 5.74 (dd, *J* = 46.9, 7.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 4H) ppm; **RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, 298 K) δ:** -170.86 (dd, *J* = 46.9, 13.2 Hz, 1F) ppm.

5.6.2. Valoraciones por espectroscopía de RMN

Para llevar a cabo la valoración de las especies de urea con TBAF·3H₂O y su seguimiento por RMN de ¹H y ¹⁹F, se preparó una disolución 1 mM del correspondiente compuesto de urea (eje **237** o [2]rotaxanos **240** y **241**) en CD₂Cl₂. Paralelamente, se preparó una disolución de TBAF·3H₂O en CD₂Cl₂, con una concentración de, aproximadamente, 20 mM en fluoruro y, 1 mM en el compuesto huésped para evitar el efecto de dilución. La concentración exacta de fluoruro en esta disolución se determinó mediante RMN de ¹⁹F cuantitativa,⁵⁵ utilizando una alícuota de volumen conocido y 4-fluoroanisol como patrón interno. A continuación, se transfirieron 0.5 mL de la disolución del compuesto huésped a un tubo de RMN y se añadieron sucesivamente alícuotas de volumen conocido (3-50 μL) de la disolución de TBAF·3H₂O, hasta alcanzar un exceso de equivalentes de fluoruro. Después de cada adición, se registraron los espectros de RMN de ¹H y ¹⁹F.

5.6.3. Valoraciones por espectroscopía de UV-visible

Para llevar a cabo la valoración de las especies de urea con TBAF·3H₂O y su seguimiento por espectroscopía de UV-visible, se preparó una disolución 0.02 mM del correspondiente compuesto de urea (eje **237** o [2]rotaxanos **240** y **241**) en CH₂Cl₂. Paralelamente, se preparó una disolución de TBAF·3H₂O en CH₂Cl₂, con una concentración de, aproximadamente, 1 mM en fluoruro y, 0.02 mM en el compuesto de urea para evitar el efecto de dilución. La concentración exacta de fluoruro en esta disolución se determinó mediante RMN de ¹⁹F cuantitativa.⁵⁵ utilizando una alícuota de volumen conocido y 4-fluoroanisol como patrón interno. A continuación, se transfirieron 2.5 mL de la disolución del compuesto huésped a una cubeta de cuarzo y se añadieron sucesivamente alícuotas de volumen conocido (10-50 μL) de la disolución de TBAF·3H₂O, hasta alcanzar un exceso de equivalentes de fluoruro. Después de cada adición, se registraron los espectros de absorción UV (200-700 nm).

Las constantes de asociación (K_a) se determinaron ajustando los datos experimentales de la valoración al modelo más adecuado, empleando el programa *online* de libre acceso *Bindfit* (Supramolecular.org).¹⁰¹ Para ello, se introdujeron al programa los valores de absorción a tres longitudes de onda (en torno a la nueva λ_{max}), junto con las concentraciones de huésped y de fluoruro en cada momento. Así, el programa representó las absorciones en función de la concentración de fluoruro y refinó los datos mediante un análisis de mínimos cuadrados no lineal, con el objetivo de obtener el mejor ajuste entre las señales experimentales y las calculadas, según distintos modelos de interacción huésped-hospedador.

5.7. Referencias

- [1] Z. G. Hajos, D. R. Parrish. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem* **1974**, *39*, 1615 – 1621. <https://doi.org/10.1021/jo00925a003>
- [2] Y. Tu, Z-X. Wang, Y. Shi. An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for Trans-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806 – 9807. <https://doi.org/10.1021/ja962345g>
- [3] J. Hine, S-M. Linden, V. M. Kanagasabapathy. 1,8-Biphenylenediol Is a Double-Hydrogen-Bonding Catalyst for Reaction of an Epoxide with a Nucleophile. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1082 – 1083. <https://doi.org/10.1021/ja00290a067>
- [4] D. W. C. MacMillan. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature*, **2008**, *455*, 304 – 308. <https://doi.org/10.1038/nature07367>
- [5] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395 – 2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>
- [6] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243 – 4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>
- [7] A. Berkessel, H. Gröger. *Asymmetric Organocatalysis - From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. <https://doi.org/10.1002/3527604677>
- [8] D. L. Hughes. Asymmetric Organocatalysis in Drug Development - Highlights of Recent Patent Literature. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 574 – 584. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00096>
- [9] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen. Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713 – 5743. <https://doi.org/10.1021/cr068373r>
- [10] C. Kwamen, J. Niemeyer. Functional Rotaxanes in Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 175 – 186. <https://doi.org/10.1002/chem.202002876>
- [11] R. B. Silverman. *The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions*. Academic Press, San Diego, **2002**. <https://doi.org/10.1016/c2009-0-22837-6>
- [12] P. M. Pihko. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**. <https://doi.org/10.1002/9783527627844>
- [13] X. Yu, W. Wang. Hydrogen-Bond-Mediated Asymmetric Catalysis. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516 – 532. <https://doi.org/10.1002/asia.200700415>

- [14] D. P. Curran, L. H. Kuo. Altering the Stereochemistry of Allylation Reactions of Cyclic α -Sulfinyl Radicals with Diarylureas. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259 – 3261. <https://doi.org/10.1021/jo00091a007>
- [15] D. P. Curran, L. H. Kuo. Acceleration of a Dipolar Claisen Rearrangement by Hydrogen Bonding to a Soluble Diaryl Urea. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647 – 6650. [https://doi.org/10.1016/00404-0399\(50\)1394-w](https://doi.org/10.1016/00404-0399(50)1394-w)
- [16] P. R. Schreiner, A. Wittkopp. H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217 – 220. <https://doi.org/10.1021/ol017117s>
- [17] A. Wittkopp, P. R. Schreiner. Metal-Free, Noncovalent Catalysis of Diels - Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic Solvents and in Water. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407 – 414. <https://doi.org/10.1002/chem.200390042>
- [18] Z. Zhang, Z. Bao, H. Xing. *N,N'*-Bis[3,5-Bis(Trifluoromethyl)Phenyl]Thiourea: A Privileged Motif for Catalyst Development. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3151 – 3162. <https://doi.org/10.1039/c4ob00306c>
- [19] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901 – 4902. <https://doi.org/10.1021/ja980139y>
- [20] M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen. A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279 – 1281. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(20000403\)39:7<1279::aid-anie1279>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(20000403)39:7<1279::aid-anie1279>3.0.co;2-u)
- [21] P. Vachal, E. N. Jacobsen. Enantioselective Catalytic Addition of HCN to Ketoimines. Catalytic Synthesis of Quaternary Amino Acids. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867 – 870. <https://doi.org/10.1021/ol005636>
- [22] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen. Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964 – 12965. <https://doi.org/10.1021/ja028353g>
- [23] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672 – 12673. <https://doi.org/10.1021/ja036972z>
- [24] X. Fang, C. J. Wang. Recent Advances in Asymmetric Organocatalysis Mediated by Bifunctional Amine-Thioureas Bearing Multiple Hydrogen-Bonding Donors. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185 – 1197. <https://doi.org/10.1039/c4cc07909d>
- [25] S. J. Connon. Organocatalysis Mediated by (Thio)Urea Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418 – 5427. <https://doi.org/10.1002/chem.200501076>

- [26] T. N. Nguyen, P. A. Chen, K. Setthakarn, J. A. May. Chiral Diol-Based Organocatalysts in Enantioselective Reactions. *Molecules*, **2018**, *23*, 2317. <https://doi.org/10.3390/molecules23092317>
- [27] J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal. Chiral Squaramide Derivatives Are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416 – 14417. <https://doi.org/10.1021/ja805693p>
- [28] B-L. Zhao, J-H. Li, D-M. Du. Squaramide-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994 – 1018. <https://doi.org/10.1002/tcr.201600140>
- [29] C. Chen, R. Wei, X. Yi, L. Gao, M. Zhang, H. Liu, Q. Li, H. Song, S. Ban. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Functionalized Cyclopentenones Containing a Quaternary Chiral Center via a Thiosquaramide-Catalyzed Cascade Michael-Henry Reaction. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15655 – 15661. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02176>
- [30] A-F. Li, J-H. Wang, F. Wang, Y-B. Jiang. Anion Complexation and Sensing Using Modified Urea and Thiourea-Based Receptors. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3729 – 3745. <https://doi.org/10.1039/b926160p>
- [31] S. Kundu, T. K. Egboluche, M. A. Hossain. Urea- and Thiourea-Based Receptors for Anion Binding. *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56*, 1320 – 1329. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00701>
- [32] G. Picci, R. Montis, V. Lippolis, C. Caltagirone. Squaramide-Based Receptors in Anion Supramolecular Chemistry: Insights into Anion Binding, Sensing, Transport and Extraction. *Chem.Soc. Rev.* **2024**, *53*, 3952 – 3975. <https://doi.org/10.1039/d3cs01165h>
- [33] O. G. Mancheño. *Anion-Binding Catalysis*. Wiley-VCH: Weinheim, **2021**. <https://doi.org/10.1002/9783527830664>
- [34] K. Brak, E. N. Jacobsen. Asymmetric Ion-Pairing Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534 – 561. <https://doi.org/10.1002/anie.201205449>
- [35] S. Beckendorf, S. Asmus, O. G. Mancheño. H-Donor Anion Acceptor Organocatalysis-The Ionic Electrophile Activation Approach. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 926 – 936. <https://doi.org/10.1002/cctc.201200134>
- [36] D. A. Jose, A. Singh, A. Das, B. Ganguly. A Density Functional Study towards the Preferential Binding of Anions to Urea and Thiourea. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3695 – 3698. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.120>
- [37] L. Schifferer, M. Stinglhamer, K. Kaur, O. G. Mancheño. Halides as Versatile Anions in Asymmetric Anion-Binding Organocatalysis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2270 – 2286. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.145>

- [38] A. R. Brown, W. H. Kuo, E. N. Jacobsen. Enantioselective Catalytic α -Alkylation of Aldehydes via an SN1 Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286 – 9288. <https://doi.org/10.1021/ja103618r>
- [39] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen. Enantioselective Thiourea-Catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198 – 7199. <https://doi.org/10.1021/ja801514m>
- [40] D. D. Ford, D. Lehnerr, C. R. Kennedy, E. N. Jacobsen. On- and Off-Cycle Catalyst Cooperativity in Anion-Binding Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7860 – 7863. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04686>
- [41] D. D. Ford, D. Lehnerr, C. R. Kennedy, E. N. Jacobsen. Anion-Abstraction Catalysis: The Cooperative Mechanism of α -Chloroether Activation by Dual Hydrogen-Bond Donors. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4616 – 4620. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01384>
- [42] D. Lehnerr, D. D. Ford, A. J. Bendelsmith, C. R. Kennedy, E. N. Jacobsen. Conformational Control of Chiral Amido-Thiourea Catalysts Enables Improved Activity and Enantioselectivity. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3214 – 3217. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01435>
- [43] C. R. Kennedy, D. Lehnerr, N. S. Rajapaksa, D. D. Ford, Y. Park, E. N. Jacobsen. Mechanism-Guided Development of a Highly Active Bis-Thiourea Catalyst for Anion-Abstraction Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13525 – 13528. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b09205>
- [44] A. S. M. Islam, I. Ghosh, A. Rashid, S. Pramanik, P. Ghosh. Recent Advances in Recognition, Sensing and Extraction of Halides: 2019 Onwards. *Coord. Chem. Rev.* **2025**, *522*, 216225. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216225>
- [45] C. Zhao, S. B. Chen, D. Seidel. Direct Formation of Oxocarbenium Ions under Weakly Acidic Conditions: Catalytic Enantioselective Oxa-Pictet-Spengler Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9053 – 9056. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05225>
- [46] Y. Park, K. C. Harper, N. Kuhl, E. E. Kwan, R. Y. Liu, E. N. Jacobsen. Macrocyclic Bis-Thioureas Catalyze Stereospecific Glycosylation Reactions. *Science*, **2017**, *355*, 162 – 166. <https://doi.org/10.1126/science.aal1875>
- [47] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633 – 10640. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830>
- [48] Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata. Current Contributions of Organofluorine Compounds to the Agrochemical Industry. *iScience*, **2020**, *23*, 101467. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101467>

- [49] R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger. Organic Fluorine Compounds: A Great Opportunity for Enhanced Materials Properties. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496 – 3508. <https://doi.org/10.1039/c0cs00221f>
- [50] R. Britton, V. Gouverneur, J. H. Lin, M. Meanwell, C. Ni, G. Pupo, J. C. Xiao, J. Hu. Contemporary Synthetic Strategies in Organofluorine Chemistry. *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 47. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00042-1>
- [51] F. Auria-Luna, S. Mohammadi, M. Divar, M. C. Gimeno, R. P. Herrera. Asymmetric Fluorination Reactions Promoted by Chiral Hydrogen Bonding-Based Organocatalysts. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5275 – 5300. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000848>
- [52] L. Pfeifer, K. M. Engle, G. W. Pidgeon, H. A. Sparkes, A. L. Thompson, J. M. Brown, V. Gouverneur. Hydrogen-Bonded Homoleptic Fluoride-Diaryliurea Complexes: Structure, Reactivity, and Coordinating Power. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13314 – 13325. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b07501>
- [53] G. Pupo, G., V. Gouverneur, V. Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Alkali Metal Fluorides and Beyond. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5200 – 5213. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c00190>
- [54] G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur. Asymmetric Nucleophilic Fluorination under Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis. *Science*, **2018**, *360*, 638 – 642. <https://doi.org/10.1126/science.aar7941>
- [55] F. Ibba, G. Pupo, A. L. Thompson, J. M. Brown, T. D. W. Claridge, V. Gouverneur. Impact of Multiple Hydrogen Bonds with Fluoride on Catalysis: Insight from NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19731 – 19744. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c09832>
- [56] G. Pupo, A. C. Vicini, D. M. H. Ascough, F. Ibba, K. E. Christensen, A. L. Thompson, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur. Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Potassium Fluoride: Enantioselective Synthesis of β -Fluoroamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2878 – 2883. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12568>
- [57] G. Roagna, D. M. H. Ascough, F. Ibba, A. C. Vicini, A. Fontana, K. E. Christensen, A. Peschiulli, D. Oehlich, A. Misale, A. A. Trabanco, R. S. Paton, G. Pupo, V. Gouverneur. Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Ionic Reactants: Enantioselective Synthesis of γ -Fluoroamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14045 – 14051. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05131>
- [58] J. Wang, M. A. Horwitz, A. B. Dürr, F. Ibba, G. Pupo, Y. Gao, P. Ricci, K. E. Christensen, T. P. Pathak, T. D. W. Claridge, G. C. Lloyd-Jones, R. S. Paton, V. Gouverneur. Asymmetric Azidation under Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis: A Combined Experimental and Computational Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4572 – 4584. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c13434>

- [59] T. J. Auvil, A. G. Schafer, A. E. Mattson. Design Strategies for Enhanced Hydrogen-Bond Donor Catalysts. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2633 – 2646. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201400035>
- [60] K. H. Jensen, M. S. Sigman. Evaluation of Catalyst Acidity and Substrate Electronic Effects in a Hydrogen Bond-Catalyzed Enantioselective Reaction. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7194 – 7201. <https://doi.org/10.1021/jo1013806>
- [61] D. M. Nickerson, V. V. Angeles, T. J. Auvil, S. S. So, A. E. Mattson. Internal Lewis Acid Assisted Ureas: Tunable Hydrogen Bond Donor Catalysts. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4289 – 4291. <https://doi.org/10.1039/c2cc37073e>
- [62] M. C. Gimeno, R. P. Herrera. Hydrogen Bonding and Internal or External Lewis or Brønsted Acid Assisted (Thio)Urea Catalysts. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1057 – 1068. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901344>
- [63] M. Obrzud, M. Rospenk, A. Koll. Self-Aggregation Mechanisms of N-Alkyl Derivatives of Urea and Thiourea. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 3209 – 3219. <https://doi.org/10.1039/c3cp53582g>
- [64] C. R. Jones, G. Dan Pantoş, A. J. Morrison, M. D. Smith. Plagiarizing Proteins: Enhancing Efficiency in Asymmetric Hydrogen-Bonding Catalysis through Positive Cooperativity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7391 – 7394. <https://doi.org/10.1002/anie.200903063>
- [65] N. Probst, A. Madarász, A. Valkonen, I. Pápai, K. Rissanen, A. Neuvonen, P. M. Pihko. Cooperative Assistance in Bifunctional Organocatalysis: Enantioselective Mannich Reactions with Aliphatic and Aromatic Imines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8495 – 8499. <https://doi.org/10.1002/anie.201203852>
- [66] A. J. Neuvonen, T. Földes, A. Madarász, I. Pápai, P. M. Pihko. Organocatalysts Fold to Generate an Active Site Pocket for the Mannich Reaction. *ACS Catal.* **2017**, 7, 3284 – 3294. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00336>
- [67] S. J. Cantrill, D. A. Fulton, M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams. A New Protocol for Rotaxane Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3669 – 3672. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(99\)00555-9](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(99)00555-9)
- [68] Y-H. Lin, C-C. Lai, Y-H. Liu, S-M. Peng, S-H. Chiu. Sodium Ions Template the Formation of Rotaxanes from BPX26C6 and Nonconjugated Amide and Urea Functionalities. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10231 – 10236. <https://doi.org/10.1002/anie.201304636>
- [69] Y-H. Lin, C-C. Lai, S-H. Chiu. Five Additional Macrocycles That Allow Na⁺ Ion-Templated Threading of Guest Units Featuring a Single Urea or Amide Functionality. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2907 – 2917. <https://doi.org/10.1039/c3ob42418a>

- [70] T-S. Ho, C-C. Lai, Y-H. Liu, S-M. Peng, S-H. Chiu. Rotaxanes Synthesized Through Sodium-Ion-Templated Clipping of Macrocycles Around Nonconjugated Amide and Urea Functionalities. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4563 – 4567. <https://doi.org/10.1002/chem.201400323>
- [71] A. Inthasot, S-T. Tung, S-H. Chiu. Using Alkali Metal Ions to Template the Synthesis of Interlocked Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1324 – 1337. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00071>
- [72] S-Y. Hsueh, C-T. Kuo, T-W. Lu, C-C. Lai, Y-H. Liu, H-F. Hsu, S-M. Peng, C-H. Chen, S-H. Chiu. Acid/Base- and Anion-Controllable Organogels Formed From a Urea-Based Molecular Switch. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9170 – 9173. <https://doi.org/10.1002/anie.201004090>
- [73] S-T. Tung, H-T. Cheng, A. Inthasot, F-C. Hsueh, T-J. Gu, P-C. Yan, C-C. Lai, S-H. Chiu. Interlocked Photo-Degradable Macrocycles Allow One-Off Photo-Triggerable Gelation of Organo- and Hydrogelators. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1522 – 1527. <https://doi.org/10.1002/chem.201705753>
- [74] J-C. Chang, C-C. Lai, S-H. Chiu. A Redox-Controllable Molecular Switch Based on Weak Recognition of BPX26C6 at a Diphenylurea Station. *Molecules* **2015**, *20*, 1775 – 1787. <https://doi.org/10.3390/molecules20021775>
- [75] M. Cheng, L. Liu, Y. Cao, J. Jiang, L. Wang. A Phosphine Oxide Functional Group Based [2]Rotaxane That Operates as a Multistable Molecular Shuttle. *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 1835 – 1839. <https://doi.org/10.1002/cphc.201501016>
- [76] H. Liu, W-J. Hu, Y. A. Liu, J-S. Li, B. Jiang, K. Wen. Tetranitro-Oxalix[4]Crown-Based Host-Guest Recognition Motif and a Related [2]Rotaxane-Based Molecular Switch. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6457 – 6462. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01082>
- [77] X-Q. Wang, W-J. Li, W. Wang, J. Wen, Y. Zhang, H. Tan, H-B. Yang. Construction of Type III-C Rotaxane-Branched Dendrimers and Their Anion-Induced Dimension Modulation Feature. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13923 – 13930. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06739>
- [78] D. Y. Alene, V. Srinivasadesikan, M-C. Lin, W-S. Chung. Construction of Mechanically Interlocked Fluorescence Photoswitchable [2]Rotaxane with Aggregation-Induced Emission and Molecular Shuttling Behaviors. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 5530 – 5542. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00077>
- [79] L. Yang, C-Y. Nie, Y. Han, J. Sun, C-G. Yan. Self-Assembly of Bis-[1]Rotaxanes Based on Diverse Thiourea-Bridged Mono-Functionalized Dipillar[5]Arenes. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2022**, *102*, 89 – 97. <https://doi.org/10.1007/s10847-021-01103-4>
- [80] W-T. Xu, X. Li, P. Wu, W-J. Li, Y. Wang, X-Q. Xu, X-Q. Wang, J. Chen, H-B. Yang, W. Wang. Dual Stimuli-Responsive [2]Rotaxanes with Tunable Vibration-Induced Emission and Switchable Circularly Polarized Luminescence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202319502. <https://doi.org/10.1002/anie.202319502>

- [81] C. Tian, S. D. P. Fielden, G. F. S. Whitehead, I. J. Vitorica-Yrezabal, D. A. Leigh. Weak Functional Group Interactions Revealed through Metal-Free Active Template Rotaxane Synthesis. *Nature Commun.* **2020**, *11*, 744. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14576-7>
- [82] J. Beswick, V. Blanco, G. De Bo, D. A. Leigh, U. Lewandowska, B. Lewandowski, K. Mishiro. Selecting Reactions and Reactants Using a Switchable Rotaxane Organocatalyst with Two Different Active Sites. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 140 – 143. <https://doi.org/10.1039/c4sc03279a>
- [83] C-S. Kwan, A. S. C. Chan, K. C-F. Leung. A Fluorescent and Switchable Rotaxane Dual Organocatalyst. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 976 – 979. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03700>
- [84] C. Biagini, S. D. P. Fielden, D. A. Leigh, F. Schaufelberger, S. Di Stefano, D. Thomas. Dissipative Catalysis with a Molecular Machine. *Angew. Chem.* **2019**, *58*, 9876 – 9880. <https://doi.org/10.1002/anie.201905250>
- [85] J. Y. C. Lim, N. Yuntawattana, P. D. Beer, C. K. Williams. Isolelective Lactide Ring Opening Polymerisation Using [2]Rotaxane Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6007 – 6011. <https://doi.org/10.1002/anie.201901592>
- [86] M. Denis, L. Qin, P. Turner, K. A. Jolliffe, S. M. Goldup. A Fluorescent Ditopic Rotaxane Ion-Pair Host. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5315 – 5319. <https://doi.org/10.1002/ange.201713105>
- [87] R. L. Spicer, C. C. Shearman, N. H. Evans. Anion Modulated Expression of Chirality in Hydrogen Bond Templated Mechanically Chiral [2]Rotaxanes. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203502. <https://doi.org/10.1002/chem.202203502>
- [88] A. Arun, A. Docker, H. Min Tay, P. D. Beer. Squaramide-Based Heteroditopic [2]Rotaxanes for Sodium Halide Ion-Pair Recognition. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301446. <https://doi.org/10.1002/chem.202301446>
- [89] A. Arun, A. Docker, P. D. Beer. Bis-Squaramide-Based [2]Rotaxane Hosts for Anion Recognition. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202402731. <https://doi.org/10.1002/chem.202402731>
- [90] N. Akhtar, U. N. K. Conthagamage, S. P. Bucher, Z. A. Abdulsalam, M. L. Davis, W. N. Beavers, V. García-López. Thiourea-Based Rotaxanes: Anion Transport across Synthetic Lipid Bilayers and Antibacterial Activity against *Staphylococcus Aureus*. *Mater. Adv.* **2024**, *5*, 8534 – 8545. <https://doi.org/10.1039/d4ma00794h>
- [91] M. J. Chmielewski, J. Jurczak. Anion Recognition by Neutral Macrocyclic Amides. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6080 – 6094. <https://doi.org/10.1002/chem.200500232>
- [92] W. Liu, A. G. Oliver, B. D. Smith. Stabilization and Extraction of Fluoride Anion Using a Tetralactam Receptor. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4050 – 4057. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00042>

- [93] S. Singh, A. Shit, M. Gumtya, D. Haldar. A Synthetic Tetra-Amide Macrocycle for Anion Recognition at Molecular Level. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202401969. <https://doi.org/10.1002/slct.202401969>
- [94] T. Okawara, K. Nakayama, T. Yamasaki, M. Furukawa. The Reaction of 1,3-Disubstituted Thioureas with α,ω -Dibromoacyl Chlorides and the Formation of Spiro Compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 380 – 384. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.380>
- [95] R. Ottanà, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, M. G. Vigorita. 5-Arylidene-2-Imino-4-Thiazolidinones: Design and Synthesis of Novel Anti-Inflammatory Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4243 – 4252. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.04.058>
- [96] C. D. Franklin, P. Y. Zavalij, C. Diamond, A. J. Groth, D. J. Lebron, S. G. Holmes, D. R. Anderson, D. K. Paul, J. C. Alvarez, V. Sidorov. A Controlled Cyclization of Functionalized Thioureas and Unprecedented Termolecular Decyclization of Iminothiazolidinones. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 3567 – 3576. <https://doi.org/10.1002/slct.201900832>
- [97] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner. (Thio)Urea Organocatalyst Equilibrium Acidities in DMSO. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724 – 1727. <https://doi.org/10.1021/ol300307c>
- [98] C. Nieuwland, C. Fonseca Guerra. How the Chalcogen Atom Size Dictates the Hydrogen-Bond Donor Capability of Carboxamides, Thioamides, and Selenoamides. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200755. <https://doi.org/10.1002/chem.202200755>
- [99] P. A. Wood, E. Pidcock, F. H. Allen. Interaction Geometries and Energies of Hydrogen Bonds to C=O and C=S Acceptors: A Comparative Study. *Acta Cryst. B* **2008**, *64*, 491 – 496. <https://doi.org/10.1107/s0108768108015437>
- [100] M. Obrzud, M. Rospenk, A. Koll. Self-Association of N,N'-Dialkylthiourea Derivatives in Non-Polar Solvents. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1018*, 54 – 63. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.01.042>
- [101] D. B. Hibbert, P. Thordarson. The Death of the Job Plot, Transparency, Open Science and Online Tools, Uncertainty Estimation Methods and Other Developments in Supramolecular Chemistry Data Analysis. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12792 – 12805. <https://doi.org/10.1039/c6cc03888c>
- [102] C. Y. Huang. Determination of Binding Stoichiometry by the Continuous Variation Method: The Job Plot. En *Methods in Enzymology*, D. L. Purich, Academic Press, **1982**, *87*, 509 – 525. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(82\)87029-8](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(82)87029-8)
- [103] P. Thordarson. Determining Association Constants from Titration Experiments in Supramolecular Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305 – 1323. <https://doi.org/10.1039/c0cs00062k>

- [104] M. Boiocchi, L. Del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani. Nature of Urea-Fluoride Interaction: Incipient and Definitive Proton Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16507 – 16514. <https://doi.org/10.1021/ja045936c>
- [105] E. Mai, C. Schneider. Scandium-Bipyridine-Catalyzed Enantioselective Aminolysis of Meso-Epoxides. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2729 – 2741. <https://doi.org/10.1002/chem.200601307>
- [106] M. Swain. Chemicalize.Org. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 613 – 615. <https://doi.org/10.1021/ci300046g>



6. SÍNTESIS DE [2]ROTAXANOS DE AMIDAS BENCÍLICAS CON UN GRUPO TIOUREA EN EL EJE Y SU EMPLEO EN CATÁLISIS POR TRANSFERENCIA DE FASE

Parte de los resultados expuestos en este capítulo se han publicado en el siguiente artículo:

J. Puigcerver, J. S. Dato-Santiago, M. Alajarin, A. Martínez-Cuezva, J. Berna. A Thiourea-based Rotaxane Catalyst: Nucleophilic Fluorination Phase-Transfer Process Unlocked by the Mechanical Bond. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 2873 – 2878.

DOI: [10.1021/acs.orglett.5c00411](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c00411)

6.1. Introducción

Teniendo en cuenta las propiedades catalíticas que ofrece el grupo tiourea y su probada incompatibilidad con el procedimiento habitual de síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas (ver apartado 5.2.2; esquema 5.2), en este capítulo se planteó la búsqueda de una estrategia alternativa que evite el uso de cloruros de ácido en la formación de las especies entrelazadas.

El empleo de ésteres activados constituye una aproximación frecuente en la formación de enlaces amida.^{1,2} A diferencia de los ésteres convencionales, estos compuestos presentan buenos grupos salientes que favorecen su desplazamiento por otros nucleófilos a temperatura ambiente. No obstante, su reactividad es considerablemente menor que la de los cloruros de ácido, lo que los hace especialmente adecuados para procesos que requieren condiciones de reacción moderadas, como es el caso en estudio. En este sentido, ésteres activados derivados del ácido isoftálico (**263**) han demostrado ser precursores eficientes en la síntesis de macrociclos y catenanos de tetralactamas,³⁻⁵ así como de rotaxanos aplantillados por aniones.⁶ Davis utilizó el diéster **253**, que presenta grupos pentafluorofenilo, para la formación del macrociclo de amidas bencílicas **254**, el cual se empleó en el reconocimiento de carbohidratos en disolución (Figura 6.1).⁴

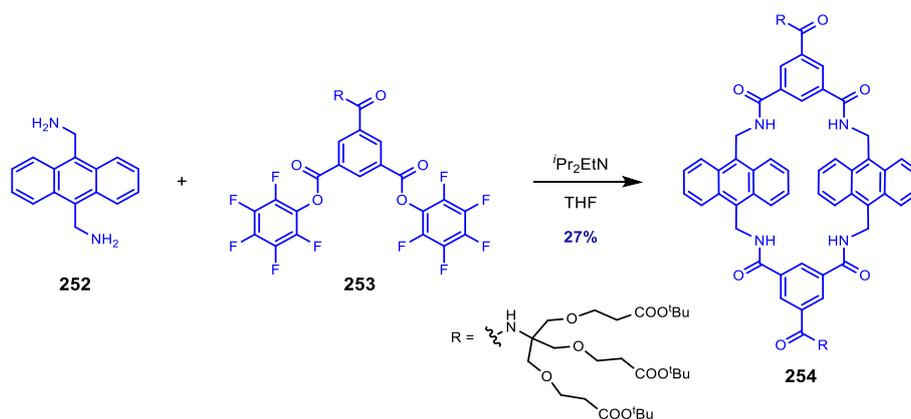


Figura 6.1. Síntesis del macrociclo de tetralactamas **254** empleando el diéster **253**.

Por su parte, Beer describió la síntesis del [2]rotaxano **257** aplantillada por aniones cloruro, empleando el éster activado **255** como precursor del macrociclo entrelazado y DCC como agente acoplante (Figura 6.2).⁶ En este caso, el diéster **255** incorpora fragmentos *N*-hidroxisuccinimilo como grupos salientes.

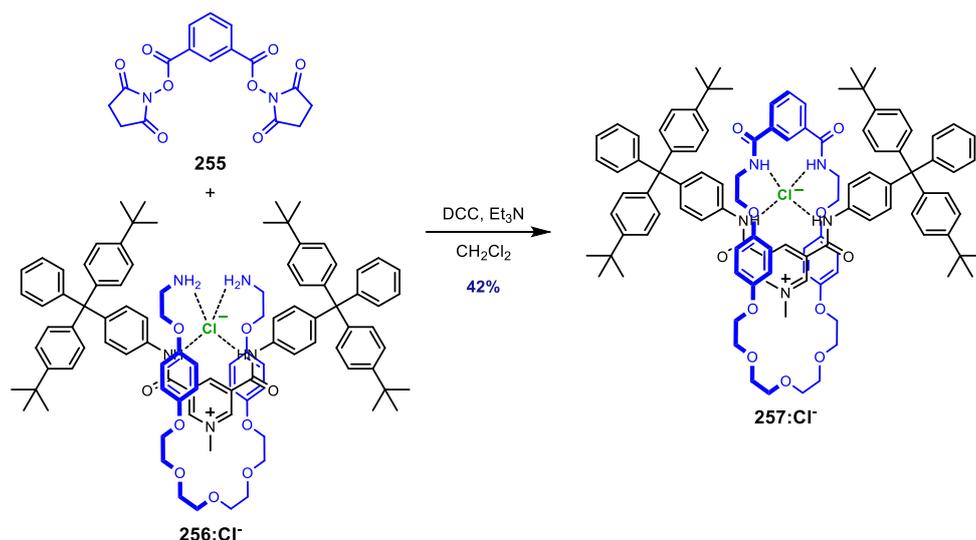


Figura 6.2. Síntesis del [2]rotaxano 257.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en este trabajo se planteó la utilización de ésteres activados derivados del ácido isoftálico como alternativa al uso de cloruros de ácido en la síntesis de los rotaxanos, con el fin de ensayar su viabilidad en la formación de especies entrelazadas que contengan la función tiourea en su estructura. En caso de éxito, se propuso probar los rotaxanos derivados de tiourea como catalizadores en las reacciones de fluoración nucleófila por transferencia de fase estudiadas en el capítulo anterior. Cabe recordar que estas reacciones no admiten el uso de catalizadores de tiourea debido, nuevamente, a su carácter nucleófilo que los hace reaccionar con los haluros de alquilo empleados como sustratos (ver apartado 5.1.1.1; figura 5.9b).⁷ No obstante, se planteó la hipótesis de que la interacción del macrociclo de amidas bencílicas con la funcionalidad dadora pudiera modificar la nucleofilia de este grupo, reduciendo su reactividad al mismo tiempo que favoreciese la captación del fluoruro para realizar su función catalítica.

6.2. Objetivos

Los objetivos planteados en este capítulo son los siguientes:

1. Desarrollar un protocolo alternativo de síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas basado en el empleo de ésteres activados derivados del ácido isoftálico como precursores del macrociclo.
2. Utilizar dicho protocolo para ensayar la síntesis de un [2]rotaxano de amidas bencílicas que incorpore la función tiourea como grupo dador de enlaces de hidrógeno.
3. Analizar la co-conformación y las interacciones intramoleculares no covalentes entre el macrociclo y el eje en el [2]rotaxano de tiourea sintetizado.

4. Estudiar la interacción del [2]rotaxano de tiourea sintetizado con el anión fluoruro mediante el seguimiento de su valoración con TBAF por espectroscopía de RMN de ^1H .
5. Evaluar la capacidad catalítica del [2]rotaxano de tiourea en la reacción de fluoración nucleófila de haluros de alquilo a partir de sales de flúor inorgánicas y compararla con la de su correspondiente eje no entrelazado. Estudiar la reactividad de ambas especies con los sustratos de la reacción.

6.3. Resultados y discusión

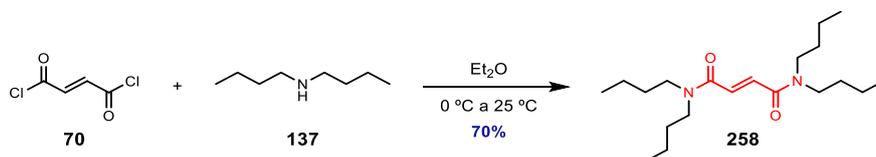
Para determinar si los ésteres activados derivados del ácido isoftálico pueden reemplazar al cloruro de isoftaloilo (**10**) en la síntesis de rotaxanos de amidas bencílicas apantillada por enlaces de hidrógeno, se decidió ensayar la formación de un [2]rotaxano modelo a partir de una serie de ésteres y comparar los resultados con los obtenidos empleando el protocolo de síntesis habitual.

6.3.1. Síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas a partir de ésteres activados

Como reacción modelo para ensayar los ésteres activados se seleccionó el ensamblaje del [2]rotaxano de fumaramida **265**, cuya obtención siguiendo el procedimiento habitual ha sido ampliamente estudiada y documentada en bibliografía.^{8,9} Para apantillar la formación de esta especie se empleó el eje *N,N,N,N*-tetrabutilfumaramida (**258**). Por tanto, en primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de este compuesto.

6.3.1.1. Síntesis del eje de fumaramida **258**

El eje **258**, que presenta una plantilla de fumaramida y cuatro grupos butilo como *stoppers*, se sintetizó siguiendo un procedimiento previamente descrito en bibliografía.¹⁰ La adición de un exceso de dibutilamina (**137**) sobre una disolución de cloruro de fumarilo (**70**) permitió obtener el compuesto buscado en un 70% de rendimiento (Esquema 6.1).

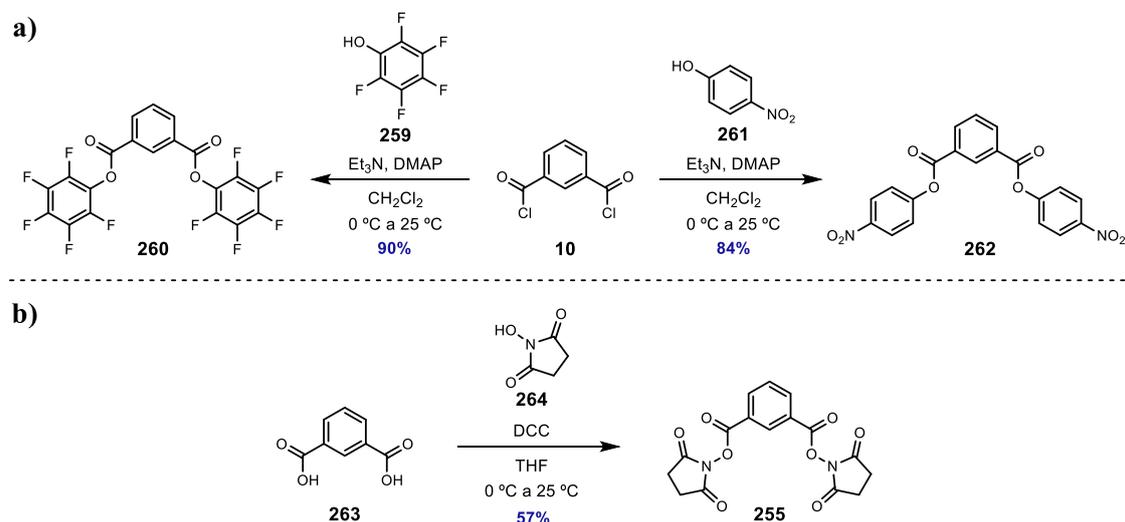


Esquema 6.1. Síntesis del eje de fumaramida **258**.

6.3.1.2. Síntesis de los ésteres activados **260**, **262** y **255**

Como precursores del macrociclo alternativos al cloruro de isoftaloilo (**10**) se propusieron tres ésteres activados (**260**, **262** y **255**) derivados del ácido isoftálico (**263**), que incorporan grupos pentafluorofenilo (diéster **260**), *p*-nitrofenilo (diéster **262**) y *N*-hidroxisuccinimilo (diéster **255**). Los diésteres **260** y **262** se obtuvieron en un 90% y un 84% de rendimiento por la reacción de cloruro de isoftaloilo (**10**) con

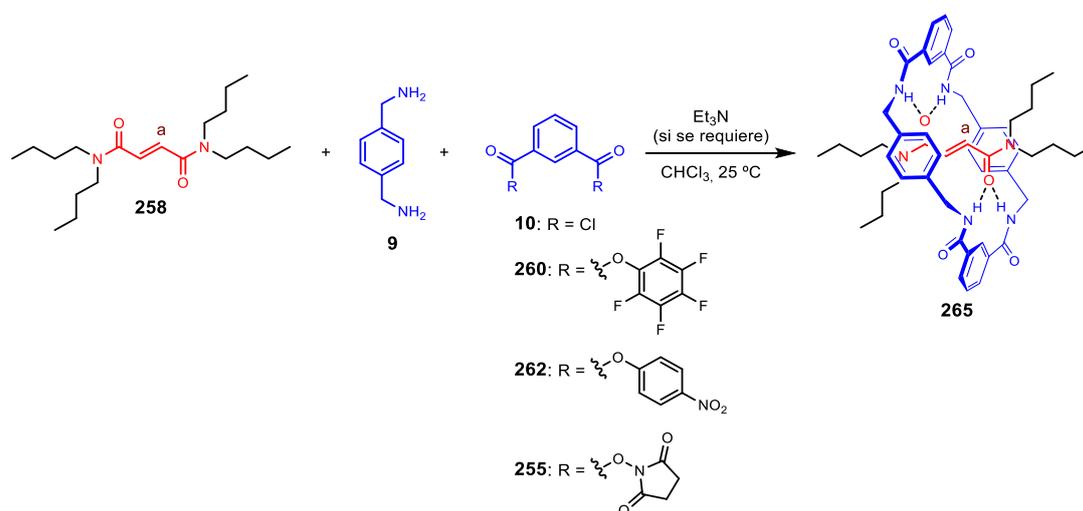
pentafluorofenol (**259**) o *p*-nitrofenol (**261**) respectivamente, en presencia de Et₃N y DMAP (Esquema 6.2a). Por su parte, el diéster **255** se sintetizó siguiendo un procedimiento previamente descrito,¹¹ que consiste en el acoplamiento entre ácido isoftálico (**263**) y *N*-hidroxisuccinimida (**264**) empleando DCC como agente acoplante. De esta forma se obtuvo el compuesto buscado en un 57% de rendimiento (Esquema 6.2b).



Esquema 6.2. a) Síntesis de los diésteres activados **260** y **262**, b) síntesis del diéster activado **255**.

6.3.1.3. Síntesis del [2]rotaxano de fumaramida **265** a partir de los ésteres activados

Una vez sintetizados los ésteres derivados del ácido isoftálico, se procedió a evaluar su utilidad en el ensamblaje del [2]rotaxano **265** mediante la metodología *clipping* (Esquema 6.3).



Esquema 6.3. Ensamblaje del [2]rotaxano modelo **265**.

Según lo reportado, la reacción entre cinco componentes empleando un exceso de *p*-xililendiamina (**9**) y cloruro de isoftaloilo (**10**) en presencia del eje de fumaramida **258** y Et₃N, da como resultado la formación del [2]rotaxano **265** en un 71% de rendimiento (Tabla 6.1; entrada 1; Figura 6.3c).⁹ En este

contexto, se llevó a cabo la reacción bajo las mismas condiciones (concentración, proporción de reactivos, temperatura y tiempo) empleando cada uno de los ésteres activados sintetizados. Analizando el crudo de cada una de las reacciones por RMN de ^1H y comparando la integral de la señal relativa al doble enlace de la fumaramida (H_a) del eje **258** que no ha reaccionado con la del [2]rotaxano **265**, se calculó el rendimiento hacia la formación del producto entrelazado. En la reacción con el diéster **260**, el cual incorpora los grupos pentafluorofenilo, se observó la formación del [2]rotaxano **265** en un 47% de rendimiento (Tabla 6.1; entrada 2; Figura 6.3d). En el ensamblaje con cloruros de ácido, se añade Et_3N para neutralizar el HCl generado tras su reacción con las aminas. Por tanto, en el caso de los ésteres activados, a priori no parece necesaria la adición de esta base. Sin embargo, se ensayó la reacción con el diéster **260** en ausencia de Et_3N y, se observó un descenso significativo del rendimiento hasta el 19% (Tabla 6.1; entrada 3; Figura 6.4a). Esta caída se atribuyó a la interferencia en la interacción por enlaces de hidrógeno entre la plantilla y el precursor del macrociclo por parte del pentafluorofenol (**259**) liberado al medio en la reacción. La presencia de Et_3N podría minimizar esta interferencia debido a la formación de complejos por enlaces de hidrógeno con el pentafluorofenol (**259**) como se ha reportado para compuestos similares.¹²

Por su parte, el diéster **262**, funcionalizado con grupos *p*-nitrofenilo, se mostró ineficaz en la reacción, ya que no se observó la formación del [2]rotaxano **265**, tanto en ausencia como en presencia de Et_3N (Tabla 6.1; entradas 4 y 5; Figuras 6.3e y 6.4b). La notable insolubilidad de este compuesto en el disolvente de la reacción se presenta como la causa principal de su nula reactividad.

Por último, se ensayó la reacción con el diéster **255**, el cual incorpora grupos *N*-hidroxisuccinimilo. En este caso, el ensamblaje del [2]rotaxano **265** transcurrió mejor sin la adición de Et_3N , ya que, mientras que añadiendo la base se observó un rendimiento del 17%, en su ausencia, este valor se incrementó hasta el 30% (Tabla 6.1; entradas 6 y 7; Figuras 6.3f y 6.4c). Esta vez, la *N*-hidroxisuccinimida (**264**) liberada en la reacción no interfiere en el aplantillado debido a su gran insolubilidad. No obstante, la adición de Et_3N aumenta ligeramente la polaridad del medio y favorece la incorporación de este compuesto a la disolución, promoviendo su interferencia con los enlaces de hidrógeno que permiten la formación de la especie entrelazada.

Tabla 6.1. Evaluación del empleo de ésteres activados en la síntesis del [2]rotaxano **265**.

Entrada	Precursor	Et_3N	Rendimiento (%)
1	10	Sí	71
2	260	Sí	47
3	260	No	19
4	262	Sí	-
5	262	No	-
6	255	Sí	17
7	255	No	30

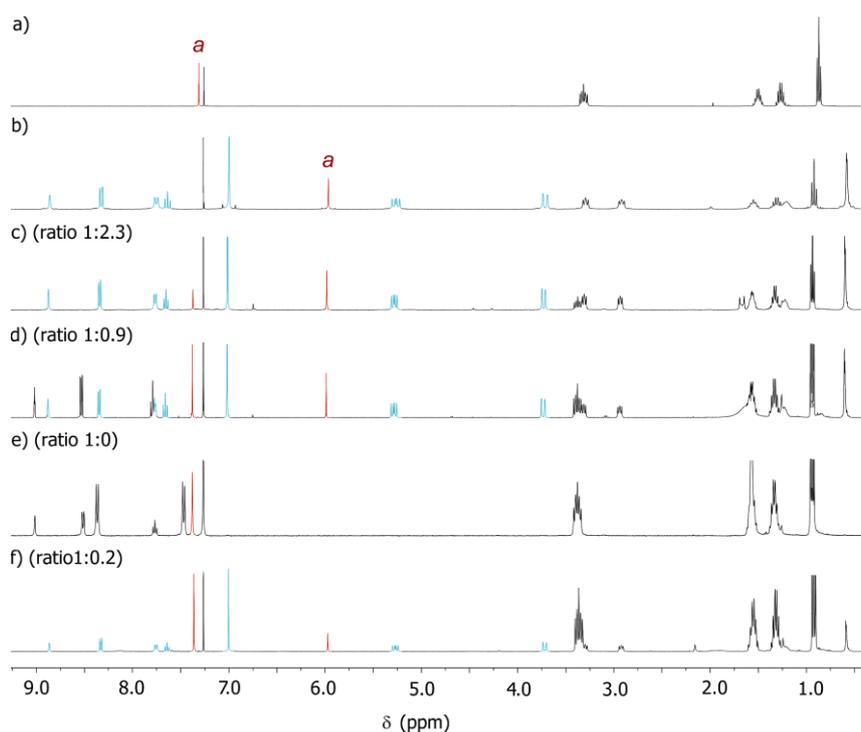


Figura 6.3. Apilado de los espectros de RMN de ¹H de: a) eje **258**, b) [2]rotaxano **265**, c) crudo de la reacción empleando cloruro de isoftaloilo (**10**), d) crudo de la reacción empleando el diéster **260**, e) crudo de la reacción empleando el diéster **262**, f) crudo de la reacción empleando el diéster **255**.

Todos los crudos son de reacciones en presencia de Et₃N.

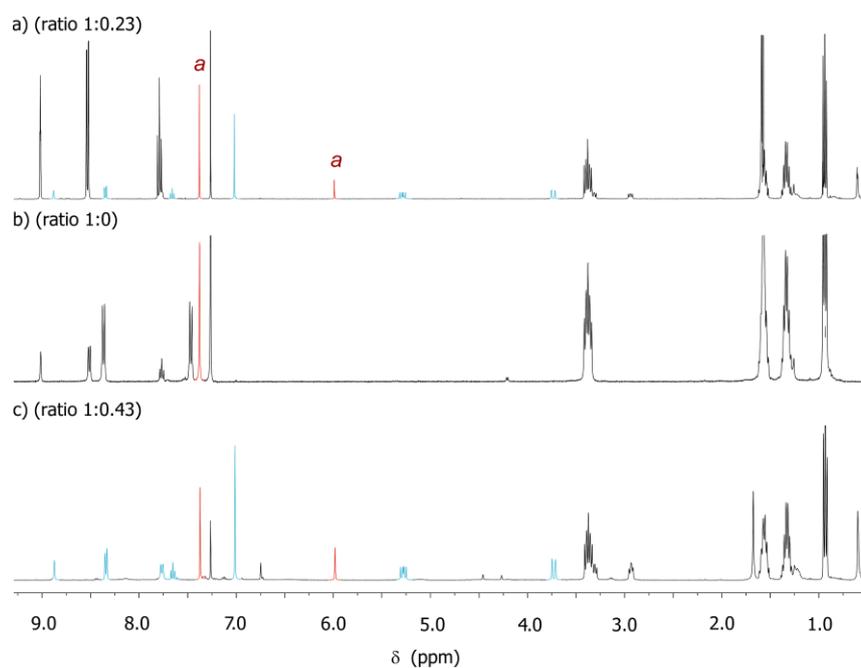
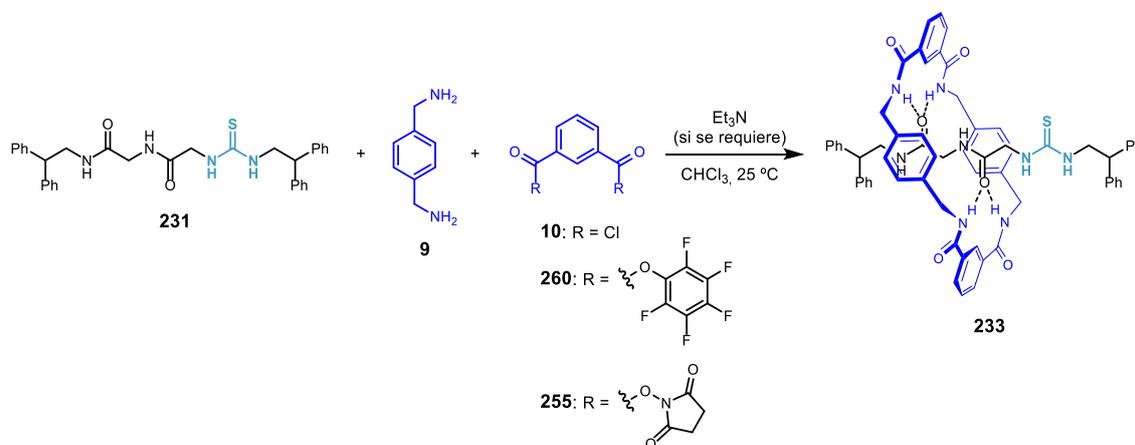


Figura 6.4. Apilado de los espectros de RMN de ¹H de: a) crudo de la reacción empleando el diéster **260**, b) crudo de la reacción empleando el diéster **262**, c) crudo de la reacción empleando el diéster **255**. Todos los crudos son de reacciones en ausencia de Et₃N.

Por tanto, estos resultados demuestran que los ésteres activados **260** y **255**, aunque son precursores menos eficientes que el cloruro de isoftaloilo (**10**), pueden ser utilizados en la formación, mediante la metodología *clipping*, de [2]rotaxanos de amidas bencílicas aplantillados por enlaces de hidrógeno.

6.3.2. Síntesis del [2]rotaxano de tiourea **233**

Tras demostrar la viabilidad de los ésteres activados **260** y **255** en la síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas, se procedió a estudiar su compatibilidad con la presencia de un grupo tiourea en la estructura del eje. Estos compuestos son menos reactivos que los cloruros de ácido y reaccionan de forma más controlada hacia la formación de los enlaces amida, lo que los convierte en buenos candidatos para el ensamblaje de [2]rotaxanos que contienen grupos funcionales sensibles. Para comprobarlo, se planteó la síntesis del [2]rotaxano **233**, el cual incorpora el eje de tiourea **231**, empleando los diésteres **260** y **255** como precursores del macrociclo (Esquema 6.4). El eje **231**, cuya síntesis se ha descrito en el apartado 5.2.1. del capítulo anterior (Esquema 5.1), además de la tiourea presenta un fragmento de glicilglicina como plantilla para la formación de la estructura entrelazada. Cabe recordar que dicho ensamblaje ya se ensayó sin éxito, empleando cloruro de isoftaloilo (**10**) (ver apartado 5.2.2; esquema 5.2) (Tabla 6.2; entrada 1). Afortunadamente, el uso de los ésteres activados permitió obtener resultados distintos. La reacción de cinco componentes entre el diéster de pentafluorofenilo **260**, *p*-xililendiamina (**9**) y el eje **231**, en presencia de Et₃N, dio como resultado la formación del [2]rotaxano de tiourea **233** en un 25% de rendimiento (Tabla 6.2; entrada 2). Por su parte, empleando el diéster de *N*-hidroxisuccinimilo **255** en ausencia de Et₃N, se aisló el producto entrelazado en un 11% de rendimiento (Tabla 6.2; entrada 3). Además, empleando los ésteres activados, no solo se pudo obtener el [2]rotaxano de tiourea **233** sino que también se pudo recuperar el eje **231** del crudo de reacción, lo que confirma la tolerancia de estos precursores frente a la nucleofilia del grupo tiourea. Por tanto, gracias a esta variación del procedimiento habitual, se pudo obtener, por primera vez, un [2]rotaxano de amidas bencílicas que incorpora la función tiourea en su estructura.



Esquema 6.4. Ensamblaje del [2]rotaxano de tiourea **233**.

Tabla 6.2. Evaluación de los diferentes precursores en la síntesis del [2]rotaxano de tiourea **233**.

Entrada	Precursor	Et ₃ N	Rendimiento (%)
1	10	Sí	-
2	260	Sí	25
3	255	No	11

6.3.3. Estudio de la co-conformación y de las interacciones intramoleculares no covalentes en el [2]rotaxano **233**. Difracción de rayos X del [2]rotaxano **233**

Con el objetivo de analizar la co-conformación en disolución y las interacciones intramoleculares no covalentes entre el macrociclo y el eje en el [2]rotaxano **233**, se compararon los espectros de RMN de ¹H del eje **231** y del propio rotaxano en CDCl₃ (Figura 6.5). Debido a la anisotropía magnética inducida por los anillos aromáticos del macrociclo, las señales de los protones presentes en el eje sufren un apantallamiento, cuya magnitud depende de la proximidad de estos núcleos al interior de la cavidad del macrociclo. En este sentido, los protones alifáticos situados en las proximidades de los *stoppers* (H_a, H_b, H_i y H_j) experimentan un desplazamiento mínimo ($\Delta\delta = -0.13, -0.19, -0.29$ y -0.18 ppm, respectivamente), lo que sugiere que se encuentran alejados del macrociclo. Por el contrario, la mayor variación en el desplazamiento químico se observa para los protones del metileno ubicado en la estación de glicilglicina (H_d), cuya señal se desplaza 0.96 ppm hacia campo alto. Los protones del metileno situado entre la glicilglicina y el grupo tiourea (H_f) experimentan un apantallamiento intermedio ($\Delta\delta = -0.51$ ppm), lo que indica cierta proximidad a la cavidad del macrociclo. Por tanto, estas observaciones apuntan a que, en disolución, el macrociclo de amidas bencílicas se posiciona preferentemente sobre la estación de glicilglicina, probablemente estableciendo enlaces de hidrógeno entre sus grupos amida y los carbonilos de dicha estación.

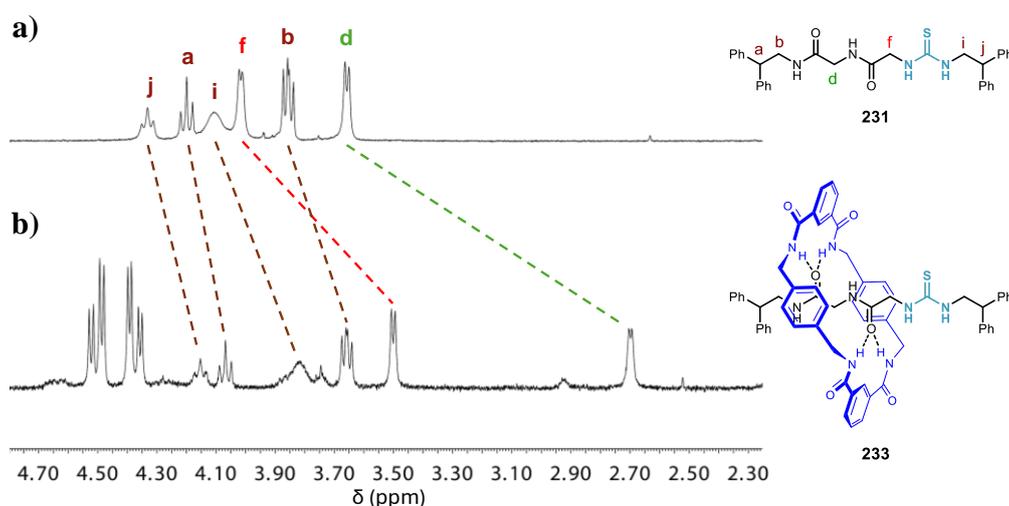


Figura 6.5. Apilado de los espectros parciales de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, 1 mM, 298 K) de: a) eje **231**, b) [2]rotaxano **233**.

Por otro lado, la estructura cristalina del [2]rotaxano **233** se determinó mediante difracción de rayos X de monocristal, lo que permitió obtener información detallada sobre su organización en estado sólido (ver apartado A.1.7 de los anexos de esta memoria) (Figura 6.6). En dicha estructura, el macrociclo se sitúa sobre la estación de glicilglicina, estableciendo enlaces de hidrógeno bifurcados con uno de los carbonilos, a través de los dos grupos amida de uno de los fragmentos de isoftalamida (N5H5...O2, 2.22 Å; N6H6...O2, 2.22 Å). Por su parte, el segundo carbonilo de la glicilglicina interacciona con una amida del otro fragmento de isoftalamida (N7H7...O1, 2.23 Å) y un NH de la glicilglicina establece un enlace de hidrógeno con el carbonilo de la amida restante (N4H4...O6, 1.98 Å). Adicionalmente, los NHs de la tiourea establecen enlaces de hidrógeno bifurcados con un carbonilo del macrociclo de una molécula vecina (N1H1...O5, 2.07 Å; N2H2...O5, 2.22 Å), lo que indica la presencia de interacciones intermoleculares en la red cristalina (Figura 6.6b). Por tanto, la estructura observada en estado sólido concuerda con las conclusiones obtenidas sobre la co-conformación y las interacciones intramoleculares del [2]rotaxano **233** en disolución, asumiendo una disposición espacial similar en ambos casos.

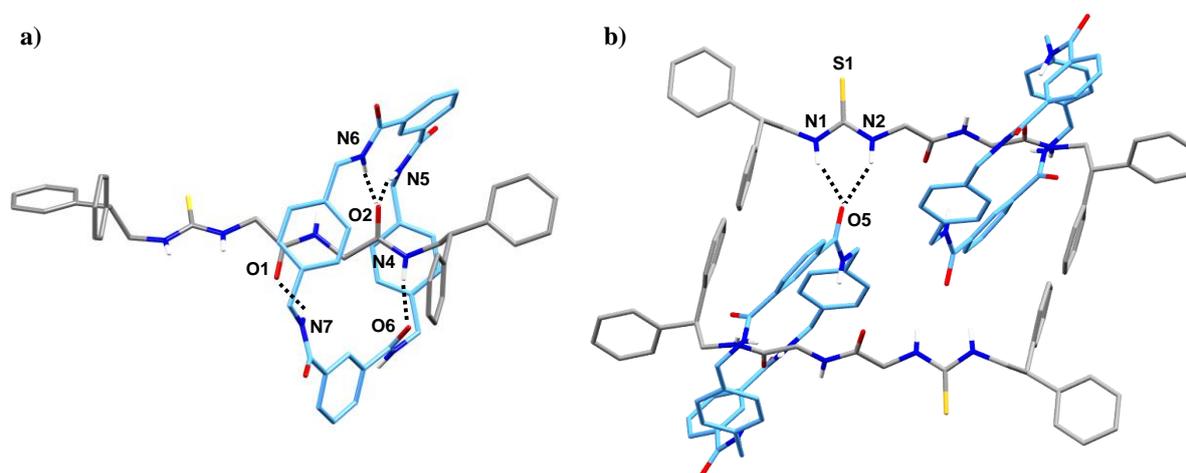


Figura 6.6. Estructura de rayos X del [2]rotaxano **233**: a) vista lateral, b) vista con dos moléculas de **233** para mostrar las interacciones intermoleculares. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en enlaces de hidrógeno y las moléculas de disolvente se han omitido para mayor claridad. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; amarillo: átomos de azufre; blanco: átomos de hidrógeno. Longitudes (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares: N5-H5...O2, 2.22 (167); N6-H6...O2, 2.22 (175); N7-H7...O1 2.23 (141); N4-H4...O6 1.98 (168); N1-H1...O5 2.07 (158); N2-H2...O5 2.22 (152).

6.3.4. Estudios de interacción del [2]rotaxano 233 con el anión fluoruro

Con el objetivo de probar el [2]rotaxano de tiourea **233** como catalizador de las reacciones de fluoración nucleófila planteadas, se estudió cualitativamente la dinámica interna y la interacción de este compuesto con el anión fluoruro. Para ello, se siguió por RMN de ^1H su valoración con TBAF (Figura 6.7), esperando observar un comportamiento similar al descrito para los [2]rotaxanos de urea planteados en el capítulo anterior.

En este experimento se observó un desapantallamiento incipiente de las señales relativas a los NHs presentes en el eje (señales entre 6.7 y 5.9 ppm), acompañado de un ensanchamiento que impide el seguimiento de dichas señales tras la adición de las primeras alícuotas de TBAF. Este comportamiento revela la participación de estos átomos dadores, especialmente los del grupo tiourea, en la interacción con el anión fluoruro. Por su parte, como ocurría en el caso de los [2]rotaxanos de urea **240** y **241**, la señal correspondiente a los protones de las amidas del macrociclo (H_D) también experimenta cierto ensanchamiento y un notable desplazamiento hacia campo bajo ($\Delta\delta = 1.31$ ppm). Este comportamiento sugiere, nuevamente, la participación activa de estos protones en la coordinación del fluoruro. De acuerdo con esta idea, la señal relativa al protón aromático del macrociclo en posición orto a dichos grupos (H_C) también experimenta un desapantallamiento significativo ($\Delta\delta = 0.82$ ppm). El análisis de las señales correspondientes a los protones alifáticos del eje reveló el desapantallamiento de los protones del metileno ubicado en la estación de glicilglicina (H_d) ($\Delta\delta = 0.51$ ppm), así como el apantallamiento de los núcleos del metileno adyacente al grupo tiourea (H_f) ($\Delta\delta = -0.42$ ppm). Estas variaciones de desplazamiento químico apuntan a un desplazamiento del macrociclo desde su posición inicial sobre la glicilglicina hacia las proximidades del grupo tiourea a medida que se incorpora fluoruro al medio, lo que plantea una interacción simultánea del anión tanto con el grupo tiourea como con las amidas del macrociclo. El resto de señales relativas a protones del eje experimentan desplazamientos coherentes con esta idea pero de menor magnitud. Por lo tanto, tal y como ocurría con los [2]rotaxanos derivados de urea presentados en el capítulo anterior, todos los desplazamientos observados en este experimento respaldan la existencia de una interacción cooperativa entre el grupo tiourea del eje y las amidas del macrociclo durante la complejación del [2]rotaxano **233** con el anión fluoruro.

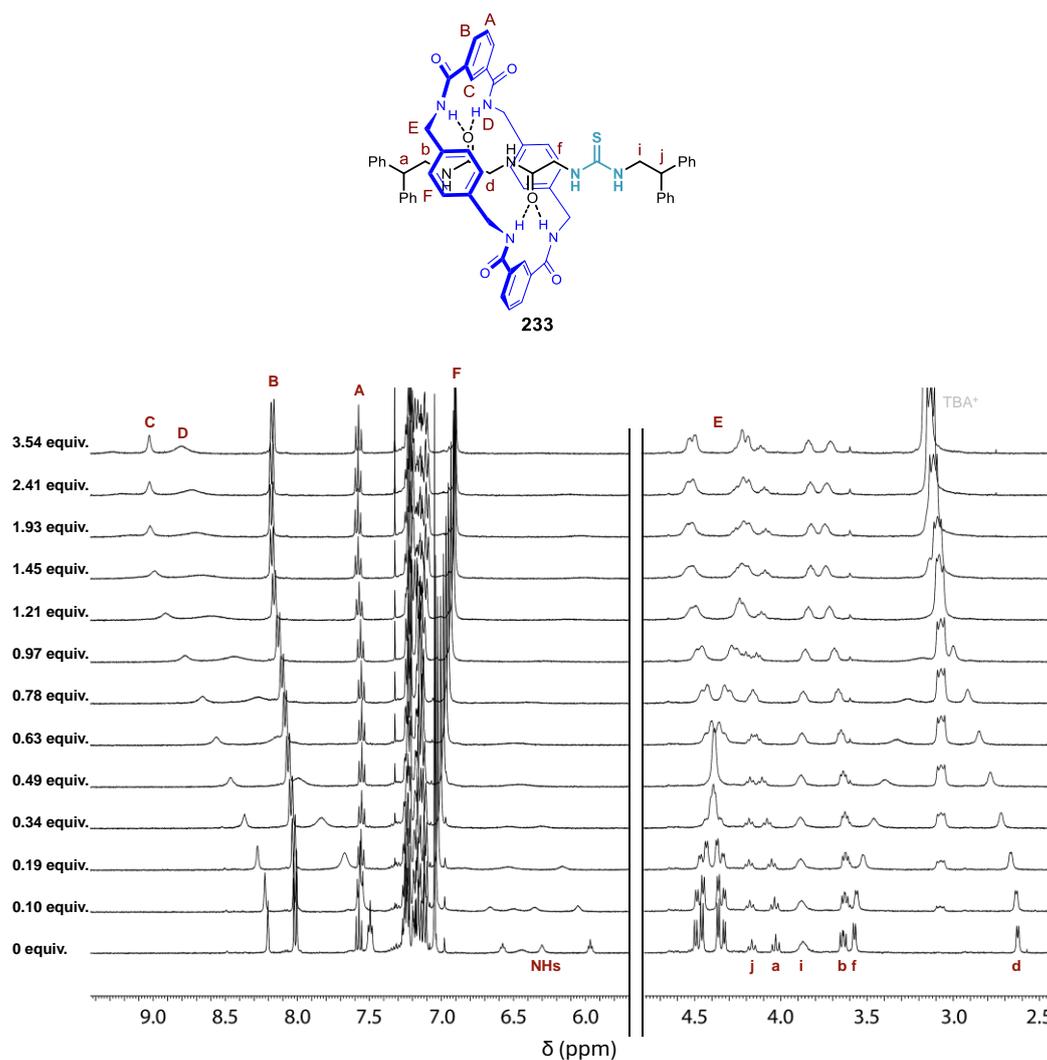
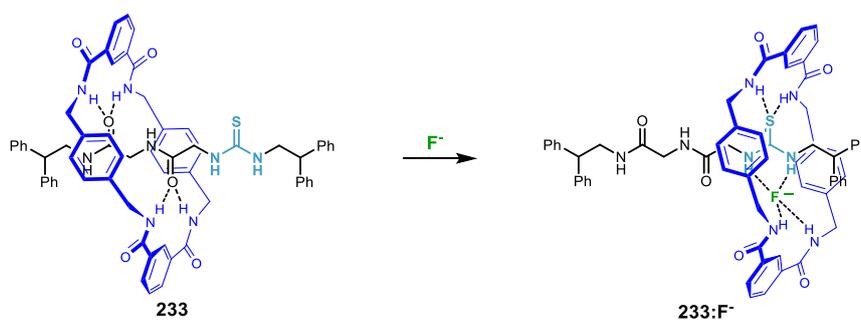


Figura 6.7. Apilado de los espectros ampliados de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la valoración del [2]rotaxano **233** con $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

A partir de los datos obtenidos siguiendo la señal correspondiente a los protones aromáticos del macrociclo H_F , se representó la correspondiente gráfica de Job. En este caso, la función exhibe un máximo cercano a una fracción molar del [2]rotaxano **233** de 0.5 (Figura 6.8), consistente con una estequiometría 1:1 para el complejo entre el [2]rotaxano **233** y el anión fluoruro. Este resultado refuerza la hipótesis de la interacción cooperativa eje-macrosciclo en la coordinación con el anión (Esquema 6.5).



Esquema 6.5. Formación del complejo $233:\text{F}^-$ tras la adición de fluoruro.

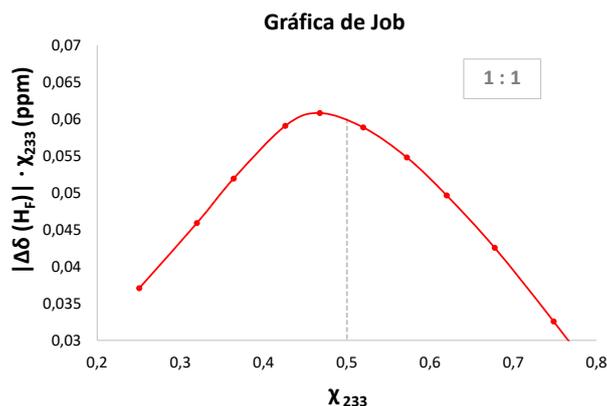


Figura 6.8. Gráfica de Job a partir de los datos obtenidos siguiendo la señal relativa a H_F .

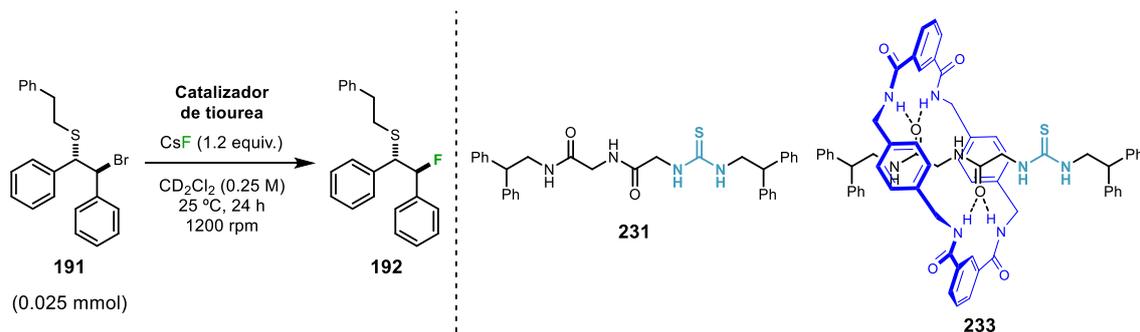
6.3.5. Estudios de actividad catalítica del eje 231 y del [2]rotaxano 233 en la fluoración nucleófila por transferencia de fase. Reactividad frente a los sustratos

A pesar de que los cálculos teóricos reportados por Gouverneur predicen que las moléculas con grupos tiourea pueden actuar como catalizadores eficientes en los procesos de fluoración nucleófila por transferencia de fase propuestos en esta Tesis,⁷ en la práctica se observó la incompatibilidad de este grupo funcional con los sustratos utilizados en dichas reacciones (ver apartado 5.1.1.1; figura 5.9b). Este hecho se atribuye al carácter nucleófilo de la tiourea, que induce su ataque a los intermedios electrófilos generados a partir de los haluros de alquilo empleados como sustratos. Como consecuencia, se produce la degradación del catalizador hacia especies no activas a una velocidad superior a la que ocurre la activación catalítica.

No obstante, en este trabajo se planteó la posibilidad de que el efecto protector del enlace mecánico sobre las funcionalidades presentes en los ejes ejerciese su influencia sobre el grupo tiourea en el [2]rotaxano **233**. De esta forma, el impedimento estérico provocado por la presencia del macrociclo de amidas bencílicas podría disminuir la reactividad del grupo tiourea frente a los sustratos, reduciendo su velocidad de degradación. Asimismo, como se ha observado en otros casos de activación intramolecular,¹³ la interacción por enlaces de hidrógeno con el grupo tiocarbonilo reduciría el carácter nucleófilo de la tiourea al retirar densidad electrónica del átomo de azufre. Además, a través de su interacción cooperativa con el anión fluoruro, el macrociclo podría potenciar la actividad catalítica del grupo dador logrando un equilibrio entre la estabilidad del catalizador y la eficiencia del proceso de fluoración.

En este contexto, se ensayó la reacción de fluoración nucleófila sobre el β -bromosulfuro **191** en las mismas condiciones descritas en el capítulo anterior, empleando el eje **231** y el [2]rotaxano **233** derivados de tiourea como catalizadores y CsF como fuente de flúor (Esquema 6.6). De nuevo, para

determinar los rendimientos mediante el análisis por RMN de ^1H y ^{19}F de los crudos de reacción, se añadió 4-fluoroanisol (1 equiv.) como estándar interno.



Esquema 6.6. Reacción de fluoración nucleófila sobre el sustrato **191** y compuestos de tiourea testados como catalizadores.

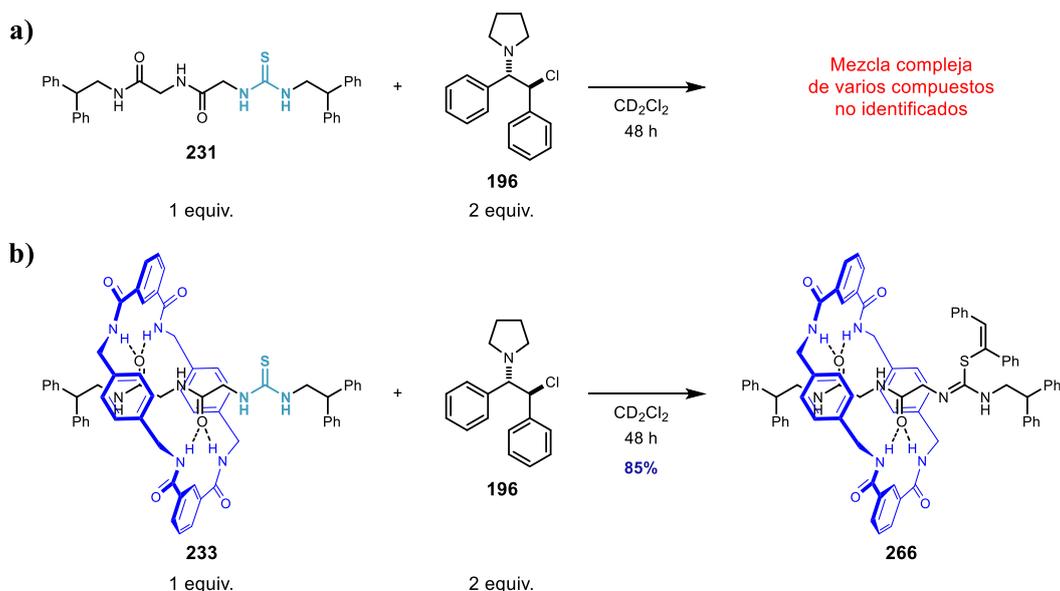
En este estudio se encontró que utilizando un 10 mol% del eje **231** no entrelazado, no se detecta la formación del producto fluorado **192** tras 24 horas de reacción. Asimismo, se observó la completa desaparición del catalizador y una conversión del material de partida del 55% (Tabla 6.3; entrada 1). Esta cantidad de sustrato consumido se atribuye a su reacción con el eje de tiourea **231** y a la propia degradación temporal del β -bromosulfuro **191** en las condiciones de reacción. Por su parte, el empleo del [2]rotaxano **233** resultó en una leve activación catalítica, obteniéndose el producto fluorado **192** en un 20% de rendimiento tras el mismo tiempo de reacción. En este caso, nuevamente se observó la desaparición del catalizador y, en concordancia con lo observado para el eje libre, se registró una conversión del sustrato del 67% (Tabla 6.3; entrada 2). Estos resultados sugieren cierta influencia a favor del proceso catalítico por la presencia del macrociclo de amidas bencílicas entrelazado. Sin embargo, la velocidad de degradación de los catalizadores es mayor que la de la catálisis, por lo que este efecto resulta insuficiente para respaldar el uso de tioureas entrelazadas en esta reacción.

Tabla 6.3. Evaluación de los compuestos de tiourea en la fluoración nucleófila por transferencia de fase del sustrato **191**.

Entrada	Catalizador	Carga de catalizador (mol%)	Tiempo (h)	Rendimiento de 192 (%)	Conversión de 191 (%)
1	231	10	24	-	55
2	233	10	24	20	67

En este punto, se decidió ensayar los compuestos de tiourea en la reacción de fluoración sobre la β -cloroamina **196** dado que, como se comprobó en el capítulo anterior, este proceso transcurre a una mayor velocidad. El objetivo es alcanzar una tasa de la transformación catalítica superior a la velocidad de degradación de los catalizadores. Pero antes de ello, se llevó a cabo la reacción del sustrato **196**, tanto con el eje **231** como con el [2]rotaxano **233**, con el fin de estudiar la reactividad de los catalizadores de

tiourea con el sustrato de la reacción (Esquema 6.7). Tras 48 horas de reacción entre un exceso de la β -cloroamina **196** y el eje **231** en CD_2Cl_2 , se observó la conversión completa del eje a una mezcla compleja de varias sustancias que no pudieron ser aisladas ni identificadas por las técnicas habituales. Por el contrario, la reacción del sustrato con el [2]rotaxano **233** en las mismas condiciones, condujo mayoritariamente a la formación de un único producto **266** en un 85% de rendimiento. Este compuesto surge, probablemente, de la alquilación del átomo de azufre, seguida de una etapa de eliminación del fragmento de pirrolidina.



Esquema 6.7. a) Reacción del eje de tiourea **231** con el sustrato **196**, b) reacción del [2]rotaxano de tiourea **233** con el sustrato **196**.

Con el propósito de estimar cualitativamente la velocidad de desaparición de los catalizadores en su reacción con el sustrato **196**, el transcurso de ambas reacciones se siguió por RMN de ^1H . De esta forma, se pudo registrar la desaparición progresiva del eje **231**, la cual tuvo lugar de forma completa en el período comprendido entre las 4 y las 24 horas de reacción (Figura 6.9). En cambio, el [2]rotaxano **233** mostró una mayor estabilidad en estas condiciones, ya que, tras 24 horas, aún se pudieron detectar señales relativas a esta especie, consumiéndose totalmente entre las 24 y las 48 horas de reacción (Figura 6.10). Por tanto, los resultados de este experimento confirman el efecto protector del enlace mecánico, ya que evidencian que la presencia del macrociclo de amidas bencílicas en el [2]rotaxano **233** reduce la reactividad del grupo tiourea frente al sustrato **196**.

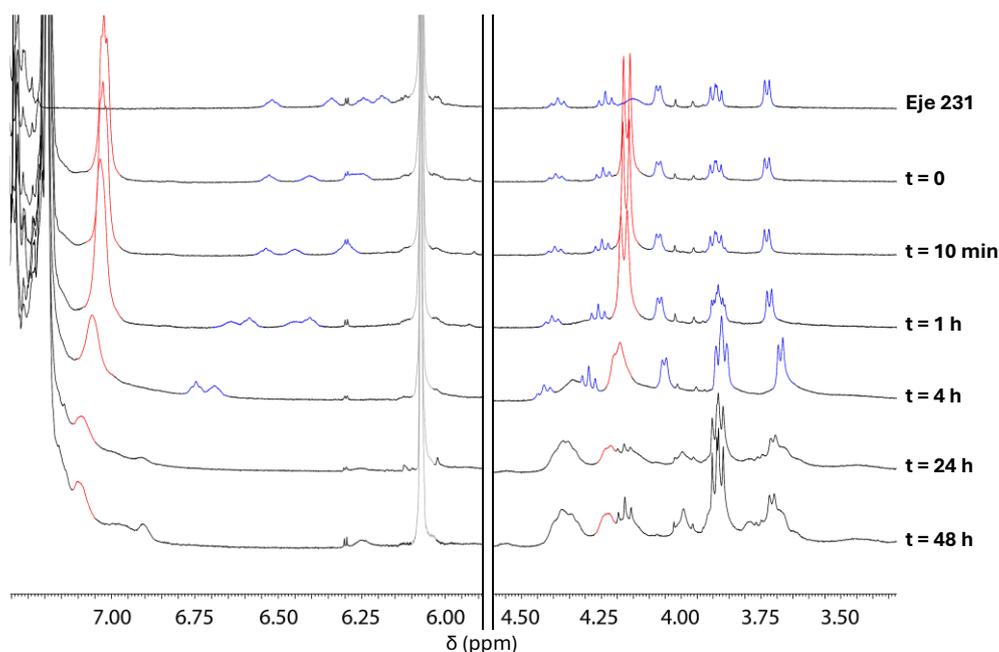


Figura 6.9. Apilado de los espectros ampliados de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) del crudo de la reacción entre el eje 231 (señales azules) y el sustrato 196 (señales rojas) a distintos tiempos.

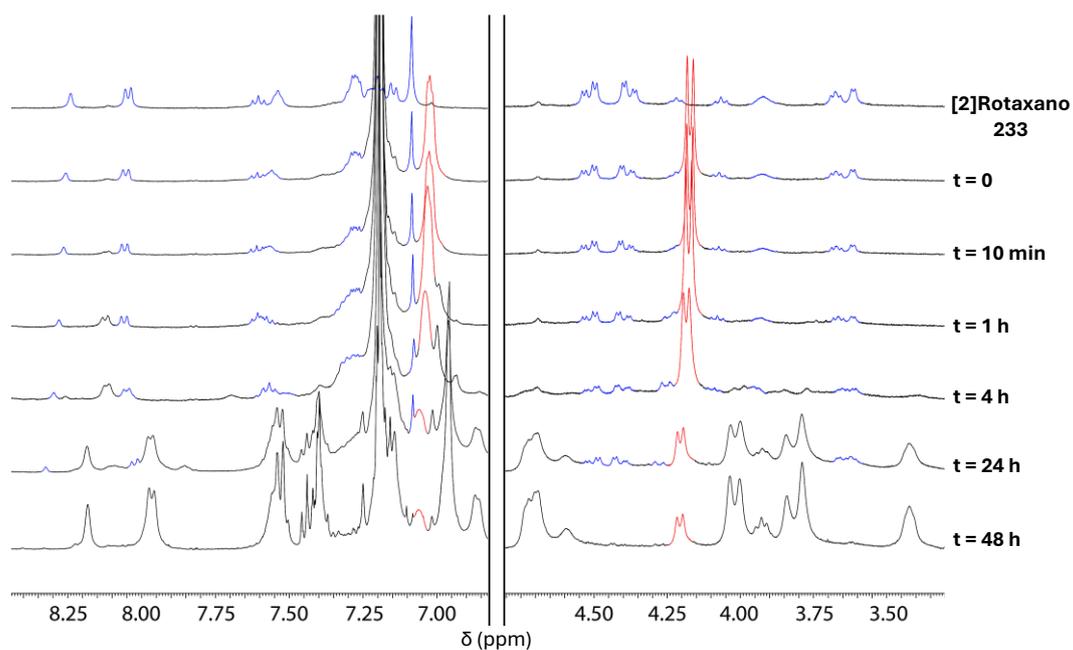
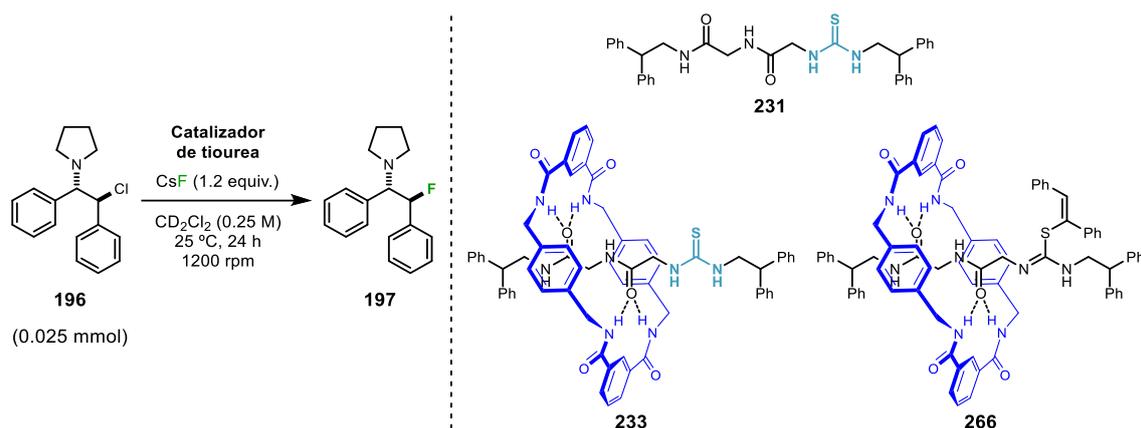


Figura 6.10. Apilado de los espectros ampliados de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) del crudo de la reacción entre el [2]rotaxano 233 (señales azules) y el sustrato 196 (señales rojas) a distintos tiempos.

Teniendo esto en cuenta, se procedió a ensayar la fluoración nucleófila sobre la β -cloroamina 196 empleando los compuestos de tiourea como catalizadores y CsF como fuente de flúor (Esquema 6.8).



Esquema 6.8. Reacción de fluoración nucleófila sobre el sustrato **196** y compuestos testados como catalizadores.

En este caso, la utilización de un 10 mol% del eje **231** como catalizador mostró una activación catalítica limitada, dado que tras 24 horas de reacción solo se obtuvo un 8% de rendimiento hacia el producto fluorado **197**. Asimismo, se registró la degradación completa del catalizador y una conversión del material de partida del 27% (Tabla 6.4; entrada 1). De forma llamativa, el empleo del [2]rotaxano **233** permitió una mejora significativa en la eficiencia del proceso, alcanzando un 82% de rendimiento en la formación del producto fluorado **197**. A pesar de este resultado, el catalizador entrelazado también completó su reacción con el sustrato **196**, lo que condujo a una conversión del 91% por parte de este compuesto (Tabla 6.4; entrada 2). Para atribuir la aceleración del proceso únicamente al [2]rotaxano **233** y descartar una posible activación catalítica por parte de su producto de degradación **266**, se ensayó la reacción empleando esta sustancia como catalizador. Se encontró que el compuesto **266** presenta una actividad insuficiente que apenas alcanza el 10% de rendimiento hacia el producto **197** (Tabla 6.4; entrada 3), lo que pone de manifiesto el protagonismo del [2]rotaxano **233** en la actividad observada.

Tabla 6.4. Evaluación de los compuestos de tiourea en la fluoración nucleófila por transferencia de fase del sustrato **196**.

Entrada	Catalizador	Carga de catalizador (mol%)	Tiempo (h)	Rendimiento de 197 (%)	Conversión de 196 (%)
1	231	10	24	8	27
2	233	10	24	82	91
3	266	10	24	10	10

Estos resultados respaldan la hipótesis planteada en este capítulo sobre la influencia del enlace mecánico en la reactividad del grupo tiourea. Además, la interacción cooperativa entre el macrociclo y el grupo dador con el anión fluoruro, revelada en los estudios de interacción, maximiza el efecto estérico-protector y electrónico-retirador del macrociclo sobre la función tiourea, ya que fija su posición sobre ésta cuando el anión fluoruro está presente en el medio. Como resultado, se ha logrado reducir la

susceptibilidad química del grupo tiourea para experimentar procesos de degradación no deseados, permitiendo su uso eficiente como catalizador en una reacción de fluoración por transferencia de fase hasta ahora restringida al uso de catalizadores de urea. Estos hallazgos destacan el papel del enlace mecánico como una herramienta útil para modular e incluso desbloquear nuevas reactividades de los grupos funcionales presentes en la molécula.

6.4. Conclusiones

1. Se ha desarrollado un procedimiento efectivo para la síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas apantillados por enlaces de hidrógeno que emplea, por primera vez, ésteres activados derivados del ácido isoftálico (**260** y **255**) como precursores del macrociclo.
2. Siguiendo el procedimiento desarrollado que evita el empleo de cloruros de ácido, se ha sintetizado el [2]rotaxano **233**, que incorpora un grupo tiourea en la estructura del eje como funcionalidad dadora de enlaces de hidrógeno.
3. Se ha estudiado la co-conformación del [2]rotaxano **233** con el fin de determinar las interacciones intramoleculares presentes en este compuesto. Se ha encontrado que el macrociclo se sitúa sobre la estación de glicilglicina, tanto en estado sólido como en disolución, interaccionando con ella por enlaces de hidrógeno.
4. Se ha estudiado cualitativamente la interacción del [2]rotaxano **233** con el anión fluoruro mediante el seguimiento de su valoración con TBAF por RMN de ^1H . Durante este estudio se ha observado el desplazamiento del macrociclo hacia el grupo tiourea para llevar a cabo una interacción cooperativa con el anión fluoruro formando un complejo de estequiometría 1:1.
5. Se ha evaluado la actividad catalítica del eje **231** y del [2]rotaxano **233** en la reacción de fluoración nucleófila por transferencia de fase de los sustratos **191** y **196** a partir de CsF y se ha estudiado su reactividad frente al sustrato **196**. Se ha encontrado que la presencia del macrociclo de amidas bencílicas en el [2]rotaxano **233** disminuye la reactividad del grupo tiourea frente al sustrato **196**, lo que posibilita su uso como catalizador eficiente en la reacción fluoración nucleófila de dicho sustrato, un proceso que hasta el momento estaba restringido a catalizadores de urea.

6.5. Experimental

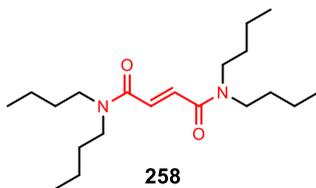
Todos los reactivos han sido adquiridos en *Merck* y se han utilizado sin purificación adicional. Los disolventes de grado HPLC utilizados han sido adquiridos en *Scharlab*. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice (60 Å, 70-200 μm , SDS) como fase estacionaria. La cromatografía

en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo en láminas de aluminio cubiertas gel de sílice (0.25 mm de grosor, con indicador fluorescente a 254 nm, *Fluka Chemie AG*) y han sido observadas bajo luz UV. Los puntos de fusión se han determinado con un aparato *Kofler* de placa caliente y no han sido corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se han registrado en instrumentos *Bruker Avance* de 300, 400 y 600 MHz. Los desplazamientos químicos de RMN de ^1H se han referenciado respecto de la señal residual de ^1H de los disolventes deuterados, mientras que en los espectros de RMN de ^{13}C se ha llevado a cabo respecto de las señales de carbono residuales del disolvente deuterado. Las señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos sintetizados se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, HMQC y HMBC). Las abreviaturas de los patrones de acoplamiento son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Los espectros de absorción UV-visible se registraron usando un espectrofotómetro *Perkin Elmer precisely Lambda 35*. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron utilizando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) *Agilent 6220* equipado con ionización por electrospray (ESI).

6.5.1. Síntesis y caracterización de compuestos

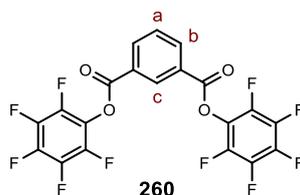
En este apartado se describen los protocolos seguidos para la obtención de los compuestos descritos en este capítulo, que no han sido reportados previamente en la bibliografía. Junto a ellos se incluyen los datos físicos y espectroscópicos necesarios para su correcta caracterización.

N,N,N,N-Tetrabutilfumaramida (**258**)



El eje **258** fue sintetizado siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía y, presenta unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados.⁸

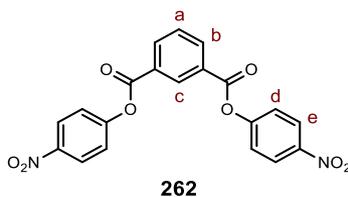
Isoftalato de bis(perfluorofenilo) (**260**)



Sobre una disolución de pentafluorofenol (**259**) (2.08 mL, 19.23 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de isoftaloilo (**10**) (1.51 g, 7.44 mmol). Seguidamente se añadió Et_3N (2.67 mL, 19.21 mmol) gota a gota y DMAP (0.09 g, 0.74 mmol). La

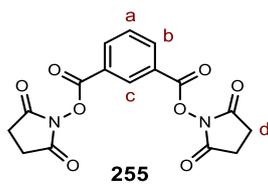
mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 25 °C y, transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/AcOEt (7:1) como eluyente para obtener el diéster **260** como un sólido blanco (3.31 g, 90%). El producto **260** presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados en bibliografía;¹⁴ **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 9.02 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_c), 8.53 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 2H; H_b), 7.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_a) ppm; **RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: -152.20 – -152.40 (m), -157.04 (t, *J* = 21.7 Hz), -161.64 – -161.62 (m) ppm.

Isoftalato de bis(4-nitrofenilo) (**262**)



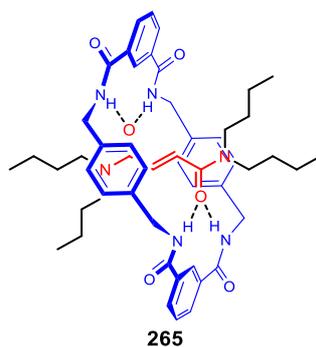
Sobre una disolución de *p*-nitrofenol (**261**) (2.55 g, 18.33 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de isoftaloilo (**10**) (1.36 g, 6.70 mmol). Seguidamente se añadió Et₃N (2.55 mL, 18.31 mmol) gota a gota y DMAP (0.08 g, 0.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 25 °C y, transcurrido este tiempo, la suspensión formada se filtró y el sólido resultante se lavó con CH₂Cl₂. De esta forma se obtuvo el diéster **262** como un sólido blanco (2.29 g, 84%). El producto **262** presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados en bibliografía;¹⁵ **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)** δ: 8.81 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_c), 8.48 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 2H, H_b), 8.35-8.28 (m, 4H, H_e), 7.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_a), 7.66-7.60 (m, 4H, H_d) ppm.

Isoftalato de bis(*N*-hidroxisuccinimilo) (**255**)



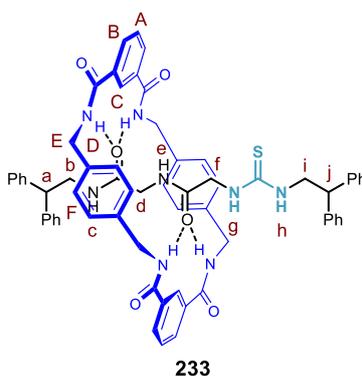
Sobre una disolución de *N*-hidroxisuccinimida (**264**) (4.57 g, 39.73 mmol) en THF anhidro (300 mL) enfriada a 0 °C, se añadió ácido isoftálico (**263**) (3.00 g, 18.06 mmol). Seguidamente se añadió DCC (8.2 g, 39.73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 25 °C. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se redisolvió en CH₂Cl₂ (200 mL) y la disolución se lavó con H₂O (4 x 100 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en *i*-PrOH para obtener el diéster **255** como un sólido blanco (3.69 g, 57%). El producto **255** presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados en bibliografía;¹¹ **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K)** δ: 8.90 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_c), 8.44 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 2H, H_b), 8.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_a), 2.93 (s, 8H, H_d) ppm.

[2]Rotaxano de fumaramida 265



Sobre una disolución agitada del eje **258** (1 equiv.) y Et₃N (24 equiv.) (si se requiere) en CHCl₃ anhidro (500 mL/mmol de eje) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (8 equiv.) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución del correspondiente éster activado derivado de ácido isoftálico (**260** o **255**) (8 equiv.) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 24 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (2 x 50 mL), HCl 1M (2 x 50 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se desecó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/AcOEt (7:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **265** como un sólido blanco. El producto **265** presentó unos datos espectroscópicos idénticos a los reportados en bibliografía.⁸

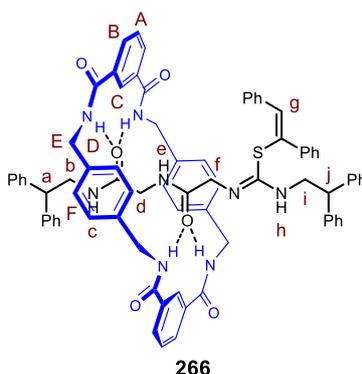
[2]Rotaxano de tiourea 233



Sobre una disolución agitada del eje **231** (1 equiv.) y Et₃N (24 equiv.) (en el caso de usar el éster **260**) en CHCl₃ anhidro (500 mL/mmol de eje) se adicionaron simultáneamente, durante 5 h, una disolución de *p*-xililendiamina (**9**) (8 equiv.) en CHCl₃ anhidro (20 mL) y una disolución del correspondiente éster activado derivado de ácido isoftálico (**260** o **255**) (8 equiv.) en CHCl₃ anhidro (20 mL) empleando una bomba de adición controlada (0.06 mL/min). Tras la adición, la mezcla se agitó otras 4 h y la suspensión resultante se filtró a través de Celite[®]. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (20:1 a

10:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **233** como un sólido blanco (25% usando el éster **260**; 11% usando el éster **255**); p. f. 149–151 °C; **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ**: 8.56 (s, 1H, H_C), 8.34 (s, 4H, H_D), 8.07 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 4H, H_B), 7.83 (s, 1H, H_c), 7.78 (s, 1H, H_h), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_A), 7.29 – 7.10 (m, 18H, H_{Ph+g+e}), 6.94 (s, 8H, H_F), 6.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H, H_{Ph}), 4.44 (dd, *J* = 13.9, 6.0 Hz, 4H, H_E), 4.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_j), 4.18 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 4H, H_{E'}), 4.07 – 4.02 (m, 2H, H_i), 3.91 – 3.88 (m, 2H, H_f), 3.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_a), 3.29 – 3.24 (m, 2H, H_b), 2.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ**: 169.3 (CO), 168.1 (CO), 166.0 (CO), 142.7 (C), 142.3 (C), 136.7 (C), 134.3 (C), 130.7 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 49.9 (CH), 49.9 (CH), 48.3 (CH₂), 46.7 (CH₂), 43.5 (CH₂), 43.2 (CH₂), 41.2 (CH₂) ppm (la señal relativa al carbono de la tiourea no se percibe debido a su baja intensidad); **HRMS (ESI)**: calculada para C₆₅H₆₃N₈O₆S [M+H]⁺ 1083.4586, encontrada 1083.4591.

[2]Rotaxano 266



Sobre una disolución agitada del sustrato **196** (15.8 mg, 0.056 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se adicionó el [2]rotaxano **233** (30 mg, 0.028 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (30:1) como eluyente para obtener el [2]rotaxano **266** como un sólido blanco (30 mg, 85%); p. f. 139–141 °C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 8.44 (s, 1H, H_c), 8.03 (s, 2H, H_C), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, H_B), 7.51 – 7.29 (m, 16H, H_{Ph+A+D}), 7.17 (s, 1H, H_g), 7.16 – 7.07 (m, 13H, H_{Ph+e}), 6.96 – 6.90 (m, 12H, H_{Ph+F}), 6.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H_{Ph}), 4.74 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 4H, H_E), 4.62 (s, 1H, H_h), 3.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 4H, H_{E'}), 3.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_a), 3.81 (s, 2H, H_f), 3.78 – 3.76 (m, 3H, H_{i+j}), 3.41 – 3.32 (m, 2H, H_b), 2.57 (s, 2H, H_d) ppm; **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ**: 172.8 (CO), 169.6 (CO), 166.6 (CO), 150.3 (N=C), 141.5 (CH), 141.2 (C), 141.0 (C), 140.9 (C), 136.7 (C), 135.6 (C), 133.4 (C), 131.4 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 124.7 (CH), 53.2 (CH₂), 50.2 (CH), 50.1 (CH), 46.9 (CH₂), 44.8 (CH₂), 44.5 (CH₂), 41.8 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI)**: calculada para C₇₉H₇₃N₈O₆S [M+H]⁺ 1261.5368, encontrada 1261.5384.

6.5.2. Valoración por espectroscopía de RMN

Para llevar a cabo la valoración del [2]rotaxano de tiourea **233** con TBAF·3H₂O y su seguimiento por RMN de ¹H, se preparó una disolución 1 mM del compuesto en CD₂Cl₂. Paralelamente, se preparó una disolución de TBAF·3H₂O en CD₂Cl₂, con una concentración de, aproximadamente, 20 mM en fluoruro y, 1 mM en el compuesto huésped para evitar el efecto de dilución. La concentración exacta de fluoruro en esta disolución se determinó mediante RMN de ¹⁹F cuantitativa,¹⁶ utilizando una alícuota de volumen conocido y 4-fluoroanisol como patrón interno. A continuación, se transfirieron 0.5 mL de la disolución del [2]rotaxano **233** a un tubo de RMN y se añadieron sucesivamente alícuotas de volumen conocido (3-50 µL) de la disolución de TBAF·3H₂O, hasta alcanzar un exceso de equivalentes de fluoruro. Después de cada adición, se registraron los espectros de RMN de ¹H y ¹⁹F.

6.6. Referencias

- [1] A. El-Faham, F. Albericio. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602. <https://doi.org/10.1021/cr100048w>
- [2] J. Yang, H. Huang, J. Zhao. Active Ester-Based Peptide Bond Formation and Its Application in Peptide Synthesis. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 1817–1846. <https://doi.org/10.1039/d2qo01686a>
- [3] O. Safarowsky, E. Vogel, F. Vögtle. Amide-Based [3]Catenanes and [2]Catenanes with Aliphatic Chains. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 499–505. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0690\(200002\)2000:3<499::aid-ejoc499>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0690(200002)2000:3<499::aid-ejoc499>3.0.co;2-s)
- [4] C. Ke, H. Destecroix, M. P. Crump, A. P. Davis. A Simple and Accessible Synthetic Lectin for Glucose Recognition and Sensing. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 718–723. <https://doi.org/10.1038/nchem.1409>
- [5] V. Martí-Centelles, M. I. Burguete, S. V. Luis. Macrocyclic Synthesis by Chloride-Templated Amide Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2143–2147. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02676>
- [6] L. M. Hancock, L. C. Gilday, S. Carvalho, P. J. Costa, V. Félix, C. J. Serpell, N. L. Kilah, P. D. Beer. Rotaxanes Capable of Recognising Chloride in Aqueous Media. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13082–13094. <https://doi.org/10.1002/chem.201002076>
- [7] G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur. Asymmetric Nucleophilic Fluorination under Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis. *Science*, **2018**, *360*, 638–642. <https://doi.org/10.1126/science.aar7941>
- [8] A. Martínez-Cuezva, F. Morales, G. R. Marley, A. Lopez-Lopez, J. C. Martínez-Costa, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Thermally and Photochemically Induced Dethreading of Fumaramide-Based

Kinetically Stable Pseudo[2]Rotaxanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3480–3488. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900073>

[9] A. Saura-Sanmartin, J. Lopez-Sanchez, C. Lopez-Leonardo, A. Pastor, J. Berna. Exploring the Chemistry of the Mechanical Bond: Synthesis of a [2]Rotaxane through Multicomponent Reactions. *J. Chem. Educ.* **2023**, 100, 3355–3363. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.3c00163>

[10] A. Kinnell, T. Harman, M. Bingham, A. Berry, A. Nelson. Development of an Organo- and Enzyme-Catalysed One-Pot, Sequential Three-Component Reaction. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7719–7722. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.02.010>

[11] R. P. Megens, T. A. Van Den Berg, A. D. De Bruijn, B. L. Feringa, G. Roelfes. Multinuclear Non-Heme Iron Complexes for Double-Strand DNA Cleavage. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1723–1733. <https://doi.org/10.1002/chem.200801409>

[12] T. Gramstad. Studies of Hydrogen Bonding. Part III. Intermolecular Hydrogen Bond Association between Nitrogen Compounds and Methanol, Phenol, α -Naphthol and Pentachlorophenol. *Acta Chem. Scand.* **1962**, 16, 807–819. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.16-0807>

[13] A. J. Neuvonen, T. Földes, A. Madarász, I. Pápai, P. M. Pihko. Organocatalysts Fold to Generate an Active Site Pocket for the Mannich Reaction. *ACS Catal.* **2017**, 7, 3284–3294. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00336>

[14] M. D. Weingarten, K. Sekanina, W. C. Still. Enantioselective Resolving Resins from a Combinatorial Library. Kinetic Resolution of Cyclic Amino Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9112–9113. <https://doi.org/10.1021/ja981447z>

[15] C. I. Ciobanu, I. Berladean, E. L. Epure, A. Simion, G. Lisa, Y. Boussoualem, I. Carlescu. Mesomorphic and Thermal Behavior of Symmetric Bent-Core Liquid Crystal Compounds Derived from Resorcinol and Isophthalic Acid. *Crystals*, **2021**, 11, 1215. <https://doi.org/10.3390/cryst11101215>

[16] F. Ibba, G. Pupo, A. L. Thompson, J. M. Brown, T. D. W. Claridge, V. Gouverneur. Impact of Multiple Hydrogen Bonds with Fluoride on Catalysis: Insight from NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 19731–19744. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c09832>



7. CONCLUSIONES GENERALES

Las conclusiones generales que se han obtenido durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral son las siguientes:

1. Se ha desarrollado una estrategia para modular la velocidad de traslación de macrociclos de amidas bencílicas en [2]rotaxanos degenerados mediante la variación estructural del anillo para influir en su afinidad por las estaciones.
2. Se ha desarrollado un método centrado en la desimetrización post-sintética de [2]rotaxanos proquirales para obtener un [2]rotaxano con quiralidad mecánica planar que se ha empleado en la obtención enantioselectiva de sustancias con quiralidad covalente puntual. Esta transferencia de la quiralidad en un espacio confinado supone una aplicación inédita para las moléculas con quiralidad mecánica planar.
3. Se han sintetizado, por primera vez, rotaxanos con macrociclos de amidas bencílicas que incorporan grupos dadores de enlaces de hidrógeno en su estructura. Además, se ha demostrado que la presencia de este tipo de macrociclos entrelazados mejora las prestaciones catalíticas del grupo dador en procesos de catálisis por interacción con aniones, aprovechando la cooperatividad entre el macrociclo y dicho grupo, favorecida por la naturaleza del enlace mecánico.
4. Se han empleado ésteres activados como alternativa al uso de cloruros de ácido para obtener [2]rotaxanos de amidas bencílicas, y gracias a ello, se ha podido sintetizar, por primera vez, un [2]rotaxano de este tipo que incorpora un grupo tiourea en su estructura. Además, se ha demostrado que la presencia de un macrociclo entrelazado puede modular la reactividad de dicho grupo frente a reacciones no deseadas, desbloqueando procesos catalíticos que, en ausencia del enlace mecánico, resultaban incompatibles.

En general, mediante un diseño racional, se ha explorado el potencial de los rotaxanos de amidas bencílicas en distintas tareas y aplicaciones, obteniéndose unos resultados que demuestran las posibilidades que ofrece el enlace mecánico como herramienta versátil para modular propiedades estructurales, dinámicas y funcionales. Este trabajo contribuye así al avance del conocimiento en este área, ampliando el alcance de los sistemas entrelazados en catálisis, transmisión de quiralidad y control del movimiento molecular.



THESIS SUMMARY:

**DESIGN OF FUNCTIONAL
BENZYLIC AMIDES ROTAXANES
FOR THE CONTROL OF THEIR
DYNAMICS, CHIRALITY
TRANSMISSION AND USE IN
ORGANOCATALYSIS**

S.1. General Introduction

S.1.1. The mechanical bond. Mechanically interlocked molecules

Mechanical bonding refers to the connection between molecular components that are interlocked by their spatial arrangement rather than by covalent bonding.^{1,2} The molecules that have a mechanical bond in their structure are called mechanically interlocked molecules (MIMs), and are defined as entities consisting of two or more components that are not covalently linked, but cannot be separated without breaking a covalent bond.³ Among the most studied MIMs are catenanes and rotaxanes.⁴ Catenanes consist of two or more interlocked rings, similar to the links of a chain (Figure S1.1a).^{5,6} Rotaxanes are formed by a linear component threaded through a macrocyclic ring, with bulky stoppers at both ends to prevent the disassembly of the components (Figure S1.1b).^{7,8}

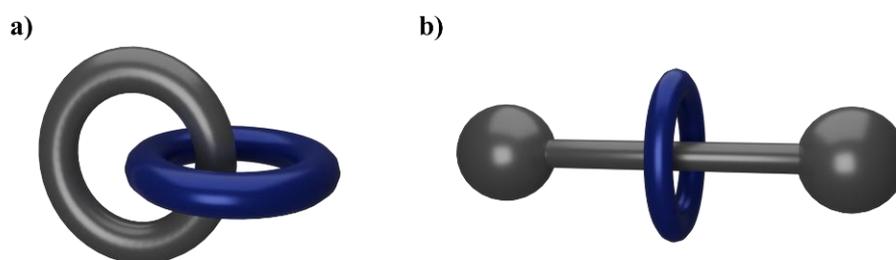


Figure S1.1. Schematic representation of: a) a catenane, b) a rotaxane.

Other MIMs include molecular knots,⁹ catenarotaxanes,¹⁰ double-lasso molecules,¹¹ suitanes,¹² foldaxanes,¹³ and ring-in-ring systems,¹⁴ each exhibiting unique structural and functional properties. Interlocked molecular architectures are also found in biological systems such as intertwined DNA structures,¹⁵ protein folding motifs,¹⁶ and peptide loops that play crucial roles in biological processes.^{17,18}

S.1.2. Rotaxanes

Due to their unique properties, rotaxanes are the type of MIMs that have undergone the greatest development in recent decades.⁸ With the advent of supramolecular chemistry, the concept of template-directed synthesis emerged as a new approach, consisting in the pre-organisation of the different components (or precursors of the components) through the establishment of non-covalent interactions.^{19,20} This methodology has allowed the development of several strategies for the synthesis of rotaxanes (Figure S1.2).

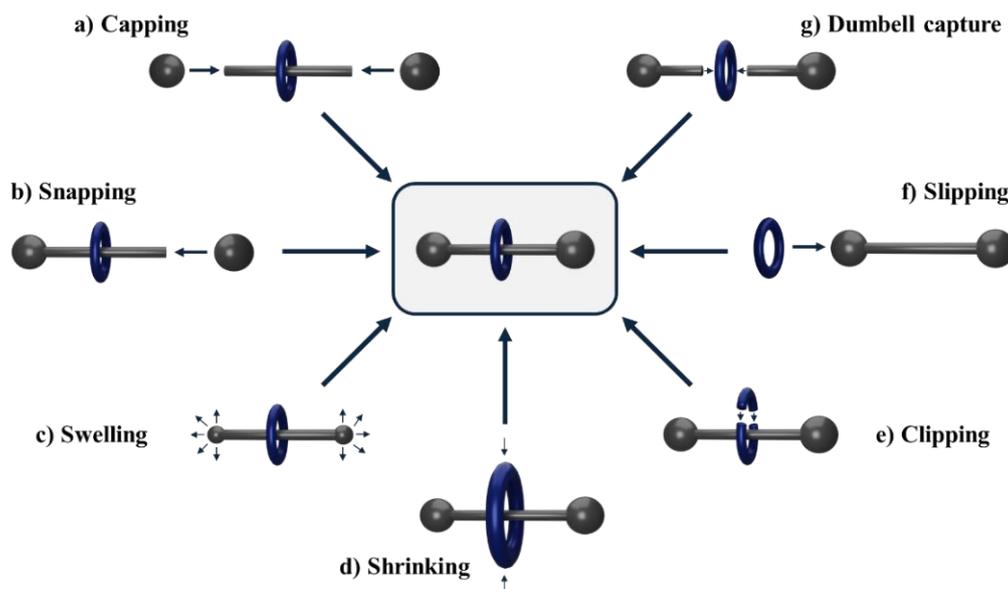


Figure S1.2. Main strategies for the synthesis of rotaxanes.

The success of these strategies relies on the establishment of efficient non-covalent interactions between the components. Several types of interactions have been explored, including solvophobic effects,²¹ π - π donor/acceptor interactions,²² metal coordination,²³ anion recognition,²⁴ and hydrogen bonding.²⁵ Among these, hydrogen bonding plays a central role in this Thesis and serves as the primary interaction guiding the synthesis of the studied rotaxanes.

S.1.2.1. Hydrogen-bond templating. Benzylic amides rotaxanes

The hydrogen bond is a type of non-covalent interaction commonly employed to guide the assembly of rotaxanes. To synthesize rotaxanes via hydrogen bonding, the precursors must contain fragments with hydrogen bond donor and acceptor atoms. Based on the nature of these fragments, two main families can be distinguished: rotaxanes with amide-containing macrocycles (lactam rotaxanes)²⁶ and rotaxanes with crown ether macrocycles.²⁷ In lactam rotaxanes, hydrogen bonds are established between the amide groups of the macrocycle and an acceptor fragment on the thread, which acts as a template. A significant subgroup within lactam-based rotaxanes consists of those featuring benzylic amides macrocycles.²⁸ These macrocycles are synthesized via a [2+2] cyclization of isophthaloyl chloride (**10**) (or a derivative) with *p*-xylylenediamine (**9**) (or a derivative). This process results in a macrocycle containing four benzylic amide groups, capable of forming hydrogen bonds with a suitable guest molecule.

The clipping approach is the most commonly used synthetic strategy for obtaining these rotaxanes. The standard procedure involves a five-component reaction between a linear molecule containing a hydrogen bond-accepting template, two molecules of isophthaloyl chloride (**10**), and two molecules of *p*-xylylenediamine (**9**). Initially, one molecule of isophthaloyl chloride reacts with two equivalents of diamine, yielding a macrocycle precursor. This intermediate then interacts via hydrogen bonding with the template at the thread, forming a supramolecular complex. Finally, a second molecule of isophthaloyl

chloride completes the macrocyclization around the thread (Figure S1.3). Among the most used templates, due to their synthetic simplicity and high templating efficiency, are fumaramide,²⁹ succinamide,³⁰ and dipeptides such as glycylglycine.³¹

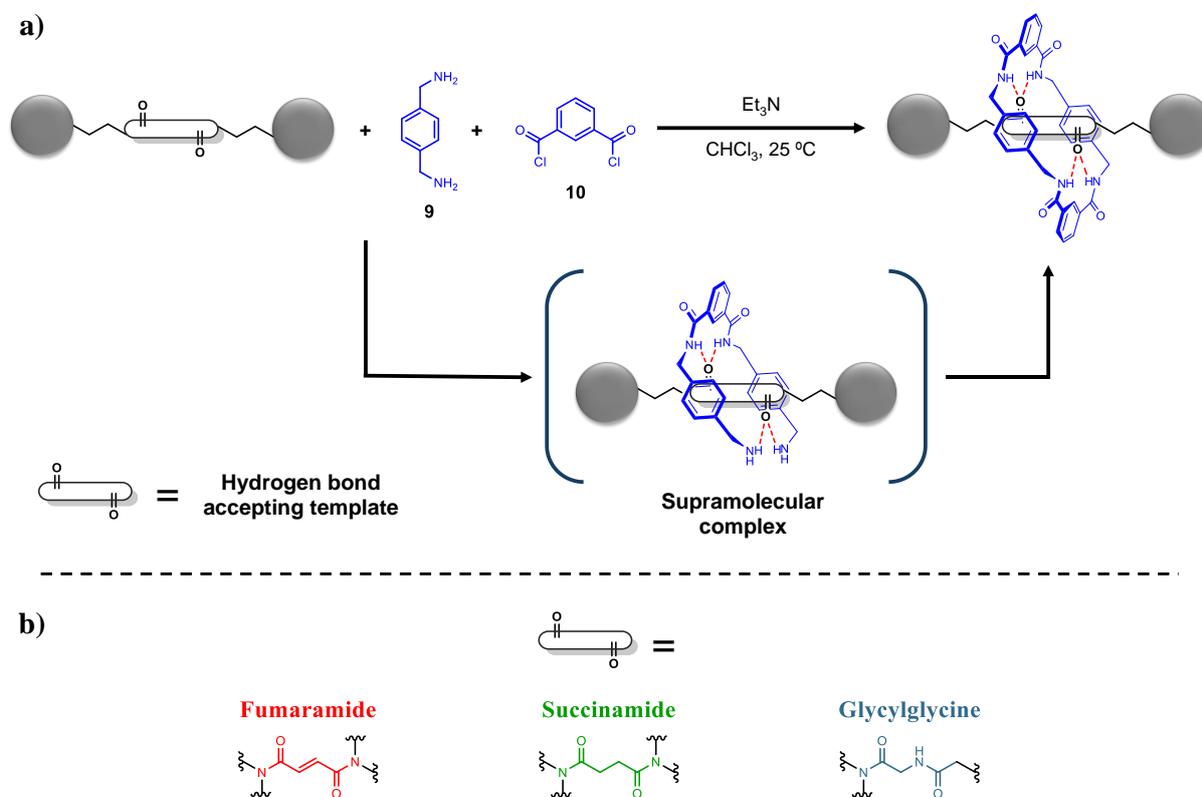


Figure S1.3. a) General scheme for the assembly of a benzylic amides rotaxane by clipping methodology; b) Typical hydrogen bond acceptor templates for the formation of benzylic amides rotaxanes.

S.1.2.2. Submolecular movements in rotaxanes

The lack of covalent bonding between the components of a MIM allows relative motion between them. In rotaxanes, three main types of movements can be described:

- Shuttling: where the macrocycle moves along the thread (Figure S1.4a).
- Pirouetting: where the macrocycle rotates around the thread (Figure S1.4b).
- Rocking: where the macrocycle tilts about an axis perpendicular to the molecular thread, as full rotation is restricted (Figure S1.4c).

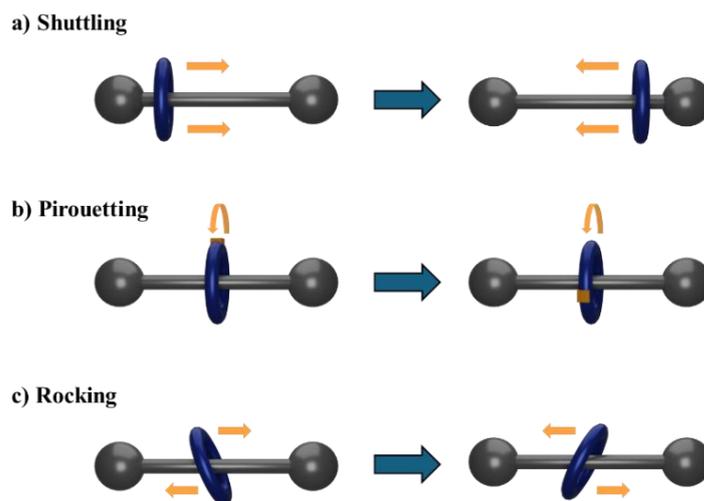


Figure S1.4. Main internal movements in rotaxanes.

S.1.2.3. Applications of rotaxanes

Advancements in synthetic methodologies over recent decades have enabled the design of rotaxane-based molecules for a wide range of applications, becoming key players in the advancement of nanotechnology at the molecular level. These systems primarily exploit two key characteristics: i) the interlocked macrocycle creates a distinct microenvironment, potentially modifying the properties of the individual components; and ii) the intramolecular motion between components, particularly macrocycle translation, allows for the dynamic modulation of this interlocked environment across different molecular regions, enabling controlled responses to external stimuli. This latter feature renders rotaxanes ideal candidates for the development of molecular machines, where the precise control of component movement enables the execution of useful mechanical work at the nanoscale.³² Among the various known applications of rotaxanes, modulation of reactivity by the mechanical bonding,^{33–36} controlled release of substances,^{37–40} molecular assembly^{41,42} and catalysis are highlighted in this Thesis.^{43–46}

S.1.3. References

- [1] C. J. Bruns, J. F. Stoddart. *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*. Wiley, New York, **2016**. <https://doi.org/10.1002/9781119044123>
- [2] J. F. Stoddart. The Chemistry of the Mechanical Bond. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802 – 1820. <https://doi.org/10.1039/b819333a>
- [3] J. F. Stoddart. Mechanically Interlocked Molecules (MIMs)–Molecular Shuttles, Switches and Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11094 – 11125. <https://doi.org/10.1002/anie.201703216>
- [4] B. T. Shahraki, S. Maghsoudi, Y. Fatahi, N. Rabiee, S. Bahadorikhalili, R. Dinarvand, M. Bagherzadeh, F. Verpoort. The Flowering of Mechanically Interlocked Molecules: Novel approaches to

- the synthesis of rotaxanes and catenanes. *Coordination Chemistry Reviews*. **2020**, *423*, 213484. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213484>
- [5] G. Gil-Ramírez, D. A. Leigh, A. J. Stephens. Catenanes: Fifty Years of Molecular Links. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6110 – 6150. <https://doi.org/10.1002/anie.201411619>
- [6] Q. Chen, K. Zhu. Advancements and strategic approaches in catenane synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, *53*, 5677 – 5703. <https://doi.org/10.1039/d3cs00499f>
- [7] J. P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker. *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots. A Journey Through the World of Molecular Topology*. Wiley, Weinheim, **1999**. <https://doi.org/10.1002/9783527613724>
- [8] 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. <https://doi.org/10.1021/cr5005869>
- [9] Z. Ashbridge, S. D. P. Fielden, D. A. Leigh, L. Pirvu, F. Schaufelberger, L. Zhang. Knotting matters: orderly molecular entanglements. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 7779 – 7809. <https://doi.org/10.1039/d2cs00323f>
- [10] D. B. Amabilino, P. R. Ashton, J. A. Bravo, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams. Molecular Meccano, 52. Templated-Directed Synthesis of a Rotacatenane. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1295 – 1302. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0690\(199906\)1999:6<1295::aid-
ejoc1295>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0690(199906)1999:6<1295::aid-ejoc1295>3.0.co;2-z)
- [11] C. Romuald, A. Ardá, C. Clavel, J. Jiménez-Barbero, F. Coutrot. Tightening or loosening a pH-sensitive double-lasso molecular machine synthesized from an ends-activated [c2]daisy chain. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1851 – 1857. <https://doi.org/10.1039/c2sc20072d>
- [12] X-Y. Chen, D. Shen, K. Cai, Y. Jiao, H. Wu, B. Song, L. Zhang, Y. Tan, Y. Wang, Y. Feng, C. L. Stern, J. F. Stoddart. Suit[3]ane. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20152 – 20160. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c09896>
- [13] V. Koehler, A. Roy, I. Huc, Y. Ferrand. Foldaxanes: Rotaxane-like Architectures from Foldamers. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 1074 – 1085. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00050>
- [14] M. C. Lipke, Y. Wu, I. Roy, Y. Wang, M. R. Wasielewski, J. F. Stoddart. Shuttling Rates, Electronic States, and Hysteresis in a Ring-in-Ring Rotaxane. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 362 – 371. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00535>
- [15] B. Hudson, J. Vinograd. Catenated Circular DNA Molecules in HeLa Cell Mitochondria. *Nature*. **1967**, *216*, 647 – 652. <https://doi.org/10.1038/216647a0>
- [16] T. Christian, R. Sakaguchi, A. P. Perlinska, G. Lahoud, T. Ito, E. A. Taylor, S. Yokoyama, J. I. Sulkowska, Y-M. Hou. Methyl transfer by substrate signaling from a knotted protein fold. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2016**, *23*, 941 – 948. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3282>

- [17] J. D. Hegemann, M. Zimmermann, X. Xie, M. A. Marahiel. Lasso Peptides: An Intriguing Class of Bacterial Natural Products. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1909 – 1919. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00156>
- [18] S. R. Beeren, C. T. McTernan, F. Schaufelberger. The mechanical bond in biological systems. *Chem.* **2023**, *9*, 1378 – 1412. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2023.03.030>
- [19] R. G. Chapman, J. C. Sherman. Templatation and Encapsulation in Supramolecular Chemistry. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15911 – 15945. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(97\)01041-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(97)01041-7)
- [20] M. Denis, S. M. Goldup. The active template approach to interlocked molecules. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0061. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0061>
- [21] A. Hashidzume, H. Yamaguchi, A. Harada. Cyclodextrin-Based Rotaxanes: from Rotaxanes to Polyrotaxanes and Further to Functional Materials. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3344 – 3357. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900090>
- [22] K. E. Griffiths, J. F. Stoddart. Template-directed synthesis of donor/acceptor [2]catenanes and [2]rotaxanes. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 3, 485 – 506. <https://doi.org/10.1351/pac200880030485>
- [23] A-M. Fuller, D. A. Leigh, P. J. Lusby, I. D. H. Oswald, S. Parsons, D. B. Walker. A 3D Interlocked Structure from a 2D Template: Structural Requirements for the Assembly of a Square-Planar Metal-Coordinated [2]Rotaxane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3914 – 3918. <https://doi.org/10.1002/anie.200353622>
- [24] G. T. Spence, P. D. Beer. Expanding the Scope of the Anion Templated Synthesis of Interlocked Structures. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 571 – 586. <https://doi.org/10.1021/ar300264n>
- [25] C. A. Schalley, T. Weilandt, J. Brüggemann, F. Vögtle. Hydrogen-Bond-Mediated Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes, and Knotanes. *Top. Curr. Chem.* **2004**, *248*, 141 – 200. <https://doi.org/10.1007/b99913>
- [26] F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt. Catenanes and Rotaxanes of the Amide Type. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451 – 460. <https://doi.org/10.1021/ar950200t>
- [27] D. Thibeault, J-F. Morin. Recent Advances in the Synthesis of Ammonium-Based Rotaxanes. *Molecules* **2010**, *15*, 3709 – 3730. <https://doi.org/10.3390/molecules15053709>
- [28] G. Fioravanti. Benzylic Amide Rotaxanes: a Versatile Architecture. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 199 – 214. <https://doi.org/10.2174/157017912799828996>
- [29] 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. <https://doi.org/10.1021/ja001697r>
- [30] A. Altieri, G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto. Remarkable Positional Discrimination in Bistable Light- and Heat-Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2296 – 2300. <https://doi.org/10.1002/anie.200250745>

- [31] 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. <https://doi.org/10.1002/anie.199707281>
- [32] E. R. Kay, D. A. Leigh. Rise of the Molecular Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10080 – 10088. <https://doi.org/10.1002/anie.201503375>
- [33] 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. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0690\(199905\)1999:5<1233::aid-ejoc1233>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0690(199905)1999:5<1233::aid-ejoc1233>3.0.co;2-q)
- [34] T. Oku, Y. Furusho, T. Takata. Rotaxane-Stabilized Thiophosphonium Salt from Disulfide and Phosphine. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4923 – 4925. <https://doi.org/10.1021/ol035831z>
- [35] M. J. Power, D. T. J. Morris, I. J. Vitorica-Yrezabal, D. A. Leigh. Compact Rotaxanes Superbases. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8593 – 8599. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c01202>
- [36] A. Martinez-Cuezva, C. Lopez-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Stereocontrolled Synthesis of β -Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8726 – 8729. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05581>
- [37] R. Barat, T. Legigan, I. Tranoy-Opalinski, B. Renoux, E. Péraudeau, J. Clarhaut, P. Poinot, A. E. Fernandes, V. Aucagne, D. A. Leigh, S. Papot. A mechanically interlocked molecular system programmed for the delivery of an anticancer drug. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2608 – 2613. <https://doi.org/10.1039/c5sc00648a>
- [38] J. Lopez-Sanchez, M. Alajarin, A. Pastor, J. Berna. Mechanically Interlocked Profragrances for the Controlled Release of Scents. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15045 – 15054. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01725>
- [39] K. K. Cotí, M. E. Belowich, M. Liong, M. W. Ambrogio, Y. A. Lau, H. A. Khatib, J. I. Zink, N. M. Khashab, J. F. Stoddart. Mechanised nanoparticles for drug delivery. *Nanoscale*, **2009**, *1*, 16 – 39. <https://doi.org/10.1039/b9nr00162j>
- [40] L. Chen, R. Nixon, G. De Bo. Force-controlled release of small molecules with a rotaxane actuator. *Nature* **2024**, *628*, 320 – 325. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07154-0>
- [41] 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 – 193. <https://doi.org/10.1126/science.1229753>
- [42] C. T. McTernan, G. De Bo, D. A. Leigh. A Track-Based Molecular Synthesizer that Builds a Single-Sequence Oligomer through Iterative Carbon-Carbon Bond Formation. *Chem.* **2020**, *6*, 2964 – 2973. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.09.021>
- [43] A. Martinez-Cuezva, A. Saura-Sanmartin, M. Alajarin, J. Berna. Mechanically Interlocked Catalysts for Asymmetric Synthesis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7719 – 7733. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02032>

- [44] V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski. A Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166 – 5169. <https://doi.org/10.1002/anie.201201364>
- [45] A. Martinez-Cuezva, M. Marin-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. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01791>
- [46] N. Pairault, H. Zhu, D. Jansen, A. Huber, C. G. Daniliuc, S. Grimme, J. Niemeyer. Heterobifunctional Rotaxanes for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5102 – 5107. <https://doi.org/10.1002/anie.201913781>

S.2. General objectives

The main objective of this Thesis is to explore the potential of benzylic amide rotaxanes through the rational design, synthesis, and study of a series of interlocked systems, with a focus on different tasks and applications. Based on this premise, four general objectives can be identified:

1. To study the modulation of internal motion in degenerate benzylic amides [2]rotaxanes by means of structural modification of the macrocycle. In particular, to evaluate the effect of geminal methyl substitution at the benzylic positions of the ring on its shuttling movement along the molecular thread.
2. To develop a method for obtaining enantioenriched samples of benzylic amides [2]rotaxanes with mechanically planar chirality, and to study the ability of these systems to transfer chiral information to other stereogenic units via intramolecular cyclization processes.
3. To incorporate catalytically active functional groups into the structure of benzylic amides [2]rotaxanes and investigate the influence of the mechanical bond on the catalytic activity displayed by these groups. Specifically, the objective is to functionalize [2]rotaxanes with urea groups and evaluate their catalytic performance in hydrogen-bond-mediated phase-transfer organocatalysis.
4. To extend the functionalization of benzylic amides [2]rotaxanes to include thiourea groups and study their catalytic activity in phase-transfer processes.

Overall, this work aims to deepen the understanding of how mechanical interlocking influences the dynamic, stereochemical, and catalytic properties of benzylic amide rotaxanes.

S.3. Geminal substitution at the benzylic positions of the macrocycle and its effect on the shuttling movement of degenerate [2]rotaxanes

Part of the results presented in this chapter have been published in the following article:

J. Puigcerver, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Modulating the shuttling motion of [2]rotaxanes built of *p*-xylylenediamine units through permethylation at the benzylic positions of the ring. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 9070–9075.

DOI: 10.1039/d3ob01611k

S.3.1. Introduction

The characterization and precise control of the translational movement of the macrocycle along the thread have become essential objectives in the study of rotaxanes. The integration of a template into the thread to guide the assembly of the rotaxanes implies the conversion of this fragment into a preferential interaction site for the macrocycle. When the thread has more than one affinity position, the ring can move between these sites, now called stations, and give rise to different co-conformations. The systems that have more than one station and allow movement of the macrocycle between them are called molecular shuttles.^{1–3} When the stations of a molecular shuttle are identical, the system is now defined as degenerate. This term refers to the fact that the stations are isoenergetic and, therefore, the macrocycle has no preference for any of them (Figure S3.1). As a result, it is equally distributed between the different stations and in constant motion between them.

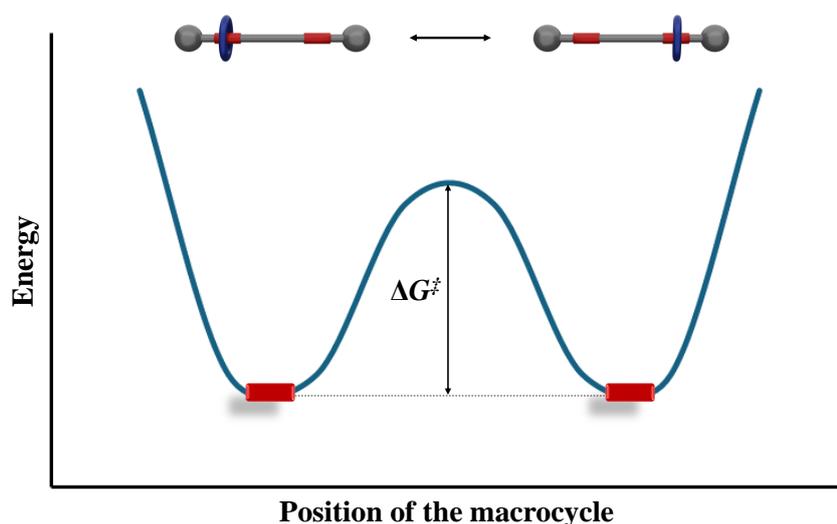


Figure S3.1. Simplified energy profile of a degenerate [2]rotaxane with two stations.

From an applicability perspective, achieving precise control over the macrocycle position is undoubtedly the most critical challenge. Consequently, research efforts have focused on developing various mechanisms to regulate ring localization in response to external stimuli.^{4–6} However, the speed of macrocycle translation is equally crucial, as it directly impacts the performance of molecular machines.

Therefore, studying, characterizing, and modulating this translational rate is of great interest. In this regard, degenerate two-station rotaxanes represent ideal model systems due to their structural simplicity and well-defined dynamics.^{3,7-9}

S.3.2. Objectives

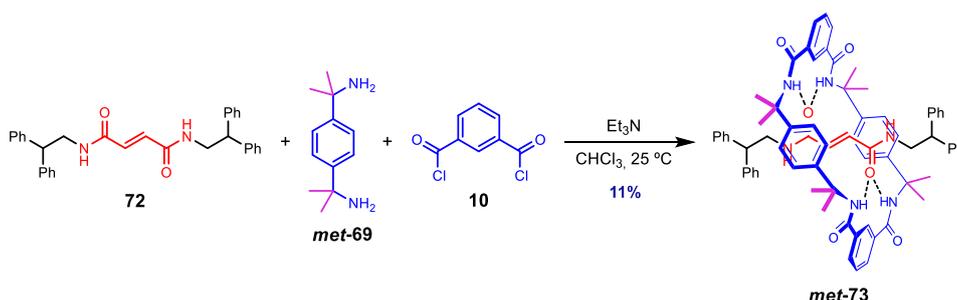
The objectives of this chapter are as follows:

1. To synthesize a [2]rotaxane with a fumaramide station, incorporating a benzylic amide macrocycle substituted with two methyl groups at each of its four benzylic positions.
2. To evaluate the affinity between the methylated macrocycle and the fumaramide station.
3. To synthesize a series of degenerate [2]rotaxanes with stations of different nature incorporating both the methylated macrocycle and the unsubstituted one.
4. To study the shuttling rate of the macrocycle in each of the synthesized degenerate [2]rotaxanes and compare the results between the species incorporating the methylated macrocycle and those with the unsubstituted macrocycle.

S.3.3. Results and discussion

S.3.3.1. Synthesis and comparative analysis of [2]rotaxane *met-73*

The fumaramide [2]rotaxane *met-73*, bearing the octamethylated macrocycle, was synthesized following the hydrogen bond-directed clipping methodology for the synthesis of benzylic amides rotaxanes. The five-component reaction with fumaramide thread **72**, isophthaloyl chloride (**10**) and the previously synthesized tetramethylated *p*-xylylenediamine (*met-69*) allows the assembly of [2]rotaxane *met-73* with a yield of 11% (Scheme S3.1).



Scheme S3.1. Synthesis of the methylated fumaramide [2]rotaxane *met-73*.

The comparative analysis of ¹H NMR spectra and solid-state structure of the methylated [2]rotaxane *met-73* and its previously reported unsubstituted analog **73**,¹⁰ reveals a decreased affinity of the macrocycle for the fumaramide station in the methylated derivative, as indicated by an increased rotation rate. This reduced affinity is primarily due to electronic and steric effects arising from the incorporation of eight methyl groups at the benzylic positions, which weaken the hydrogen bonding interactions between the macrocycle's amide groups and the fumaramide station in [2]rotaxane *met-73* (Figure S3.2).

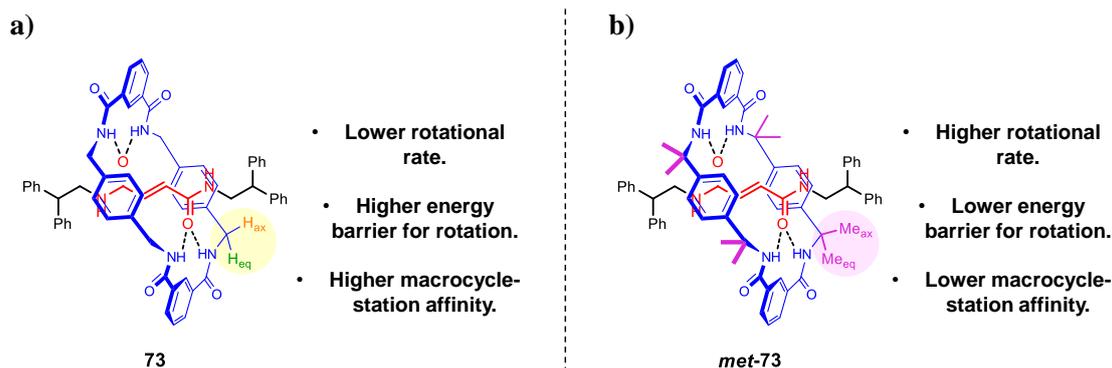
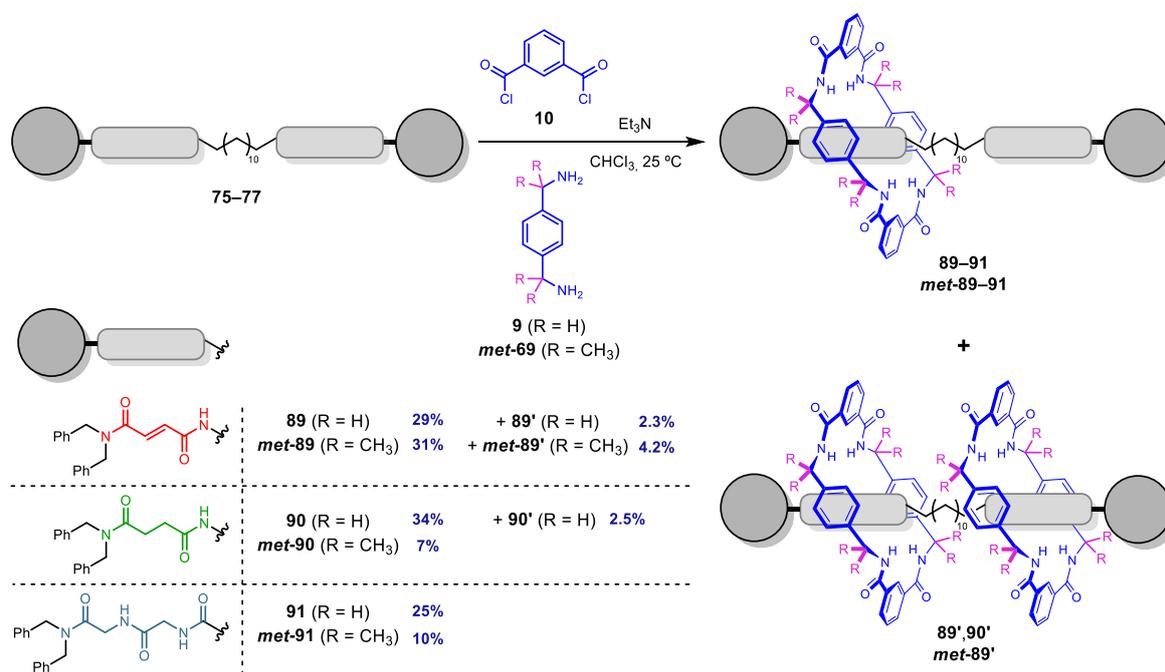


Figure S3.2. Comparison between unsubstituted [2]rotaxane **73** and methylated [2]rotaxane **met-73**.

S.3.3.2. Synthesis of degenerate [2]rotaxanes **89–91** and **met-89–91**

After confirming the reduced affinity of the methylated macrocycle for the fumaramide station, the synthesis of the degenerate [2]rotaxanes **89–91** and **met-89–91** was carried out using threads **75–77**, each containing two stations of fumaramide, succinamide, or glycylglycine, respectively. The usual clipping methodology was followed using isophthaloyl chloride (**10**) and either *p*-xylenediamine (**9**) or diamine **met-69**, yielding the respective [2]rotaxanes **89–91** and **met-89–91** in moderate yields (Scheme S3.2). Additionally, the corresponding [3]rotaxanes were obtained as by-products in some cases.



Scheme S3.2. Synthesis of the degenerate [2]rotaxanes **89–91** and **met-89–91**.

S.3.3.3. Comparative study of the shuttling dynamics in degenerate [2]rotaxanes **89–91** and *met-89–91*

Using the data obtained from variable temperature ^1H NMR experiments, along with the application of the coalescence method¹¹ and the Eyring equation,¹² the free energy barrier for macrocycle translation (ΔG_c^\ddagger) was determined at the coalescence temperature (T_c) for each compound. Additionally, line shape analysis of NMR signals¹³ at temperatures above coalescence enabled the calculation of the exchange kinetic constants (k) at 298 K, allowing for direct comparison between species. For all pair of each model stations, the species incorporating the methylated macrocycle *met-89–91* exhibited a lower energy barrier and a higher rate constant (Table S3.1), confirming that the inclusion of geminal methyl groups at the benzylic positions increases macrocycle shuttling rates in degenerate [2]rotaxanes.

Table S3.1. Thermodynamics and kinetic parameters related with the shuttling movement of the macrocycle in the [2]rotaxanes **89–91** y *met-89–91*.

Entry	[2]rotaxane	T_c (K) ^a	$\Delta\nu$ (Hz)	k_c (s ⁻¹)	ΔG_c^\ddagger (kcal·mol ⁻¹) ^b	k (s ⁻¹ , 298K)
1	89	288	580	1288	12.7	235
2	<i>met-89</i>	253	535	1189	11.2	6350
3	90	253	76	169	12.1	1099
4	<i>met-90</i>	233	230	511	10.6	2085
5	91	243	180	400	11.2	4213
6	<i>met-91</i>	228	160	355	10.6	4621

^aNMR temperature calibrated with pure methanol. ^bCalculated value ± 0.2

S.3.4. Conclusions

1. A one-station fumaramide [2]rotaxane *met-73* which incorporates a macrocycle with two geminal methyl groups at each benzylic position has been prepared through a clipping methodology.
2. The affinity of the methylated macrocycle for the fumaramide binding site in [2]rotaxane *met-73* has been shown to decrease compared to the unsubstituted [2]rotaxane analogue **73**.
3. Three pairs of degenerate [2]rotaxanes *met-89–91* and **89–91**, with methylated and unmethylated macrocycles, respectively, and threads with two stations of fumaramide, succinamide or glycyglycine have been synthesized.
4. The translational motion of the macrocycle in the degenerate [2]rotaxanes *met-89–91* and **89–91** has been studied by variable temperature ^1H NMR experiments. In all three station systems, lower energy barriers and higher rate constants were found for the methylated compounds. Thus, an acceleration of the translational motion of the macrocycle has been demonstrated by the incorporation of methyl substituents into its structure.

S.3.5. References

- [1] P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart. A Molecular Shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131–5133. <https://doi.org/10.1021/ja00013a096>

- [2] R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart. A Chemically and Electrochemically Switchable Molecular Shuttle. *Nature*, **1994**, *369*, 133–137. <https://doi.org/10.1038/369133a0>
- [3] A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy. Peptide-Based Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11092–11093. <https://doi.org/10.1021/ja971224t>
- [4] P-L. Anelli, M. Asakawa, P. R. Ashton, R. A. Bissell, G. Clavier, R. Górski, A. E. Kaifer, S. J. Langford, G. Mattersteig, S. Menzer, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, D. J. Williams. Toward Controllable Molecular Shuttles. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1113–1135. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030719>
- [5] J. Berná, G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Pérez. Amide-Based Molecular Shuttles (2001-2006). *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 39–54. <https://doi.org/10.1351/pac200779010039>
- [6] B. Yao, H. Sun, L. Yang, S. Wang, X. Liu. Recent Progress in Light-Driven Molecular Shuttles. *Front. Chem.* **2022**, *9*, 832735. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.832735>
- [7] K. Hirose, Y. Shiba, K. Ishibashi, Y. Doi, Y. Tobe. A Shuttling Molecular Machine with Reversible Brake Function. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3427–3433. <https://doi.org/10.1002/chem.200702001>
- [8] G. Gholami, K. Zhu, G. Baggi, E. Schott, X. Zarate, S. J. Loeb. Influence of Axle Length on the Rate and Mechanism of Shuttling in Rigid H-Shaped [2]Rotaxanes. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7718–7723. <https://doi.org/10.1039/c7sc03736h>
- [9] M. Douarre, V. Martí-Centelles, C. Rossy, I. Pianet, N. D. McClenaghan. Regulation of Macrocyclic Shuttling Rates in [2]Rotaxanes by Amino-Acid Speed Bumps in Organic–Aqueous Solvent Mixtures. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5820–5827. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000997>
- [10] 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. <https://doi.org/10.1021/ja001697r>
- [11] H. S. Gutowsky, C. H. Holm. Rate Processes and Nuclear Magnetic Resonance Spectra. II. Hindered Internal Rotation of Amides. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228–1234. <https://doi.org/10.1063/1.1743184>
- [12] H. Eyring. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107–115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>
- [13] R. K. Harris. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: A Physicochemical View*, Longman Scientific & Technical: Essex, UK, **1986**.

S.4. Synthesis of mechanically planar chiral [2]rotaxanes and chirality transmission studies

Part of the results presented in this chapter have been published in the following article:

J. Puigcerver, M. Marin-Luna, J. Iglesias-Sigüenza, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Mechanically Planar-to-Point Chirality Transmission in [2]Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2882–2887.

DOI: 10.1021/jacs.3c11611

S.4.1. Introduction

S.4.1.1. Mechanically planar chirality in rotaxanes

Mechanically planar chirality is a type of asymmetry inherent to MIMs.^{1,2} In rotaxanes, this chirality arises when an achiral thread with C_{nv} symmetry and an achiral macrocycle with C_{nh} symmetry are interlocked.³ From a chemical point of view, a mechanically planar chiral (MPC) rotaxane is defined by the presence of an asymmetric thread (relative to the plane containing the macrocycle) and an oriented macrocycle. This means that the macrocycle must consist of at least three different segments, which is typically achieved by introducing different substituents into its basic structure. This modification produces a unique sequence that cannot be superimposed on its mirror image, while matching the same parts of the thread (Figure S4.1).

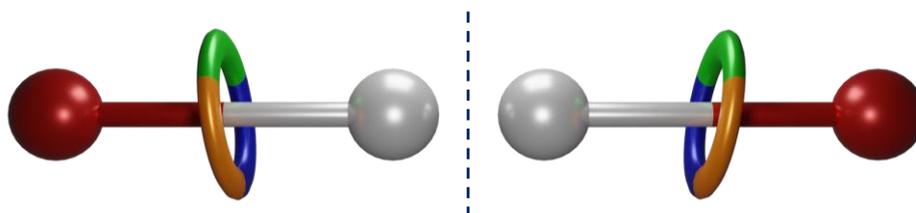


Figure S4.1. Schematic representation of the two enantiomers of a mechanically planar chiral [2]rotaxane.

Obtaining enantioenriched rotaxanes with mechanically planar chirality is a challenging yet highly relevant task for the further study of these systems. In addition to the separation of the enantiomers by chiral stationary phase high performance liquid chromatography (CSP-HPLC),⁴ several strategies have been reported to achieve this goal,⁵ including the use of covalently chiral auxiliaries,^{6,7} post-synthetic desymmetrization of prochiral rotaxanes via asymmetric catalysis,⁸ and direct synthesis involving a chiral leaving group,⁹ among others. Regarding their applications, they remain limited, with reported uses in the selective recognition of amino acid derivatives,¹⁰ the induction of chirality in polymer assembly,¹¹ and as chiral ligands in asymmetric catalysis.¹²

S.4.1.2. Synthesis of lactams from *N*-benzylfumaramide-based [2]rotaxanes. Chirality transmission

The Synthetic Organic Chemistry Group at the University of Murcia has reported several studies on the intramolecular base-promoted cyclization of *N*-benzylfumaramide rotaxanes to yield interlocked β -lactams, which could be liberated through a thermal dethreading.^{13,14} This reaction has been shown to be fully diastereoselective when it takes place within the macrocyclic cavity, exclusively forming the *trans* isomer of the β -lactams (Figure S4.2a). Additionally, this model reaction has been employed to investigate the chirality transfer from the covalent stereogenic centers in either the thread or the macrocycle of [2]fumaramide rotaxanes to the newly formed stereocenters at the lactam derivatives.^{15,16} Following this approach, the enantioselective synthesis of *trans*- β -lactams and *cis*- γ -lactams was achieved, starting from covalently chiral fumaramide [2]rotaxanes through cyclization step, followed by macrocycle removal (Figure S4.2b).

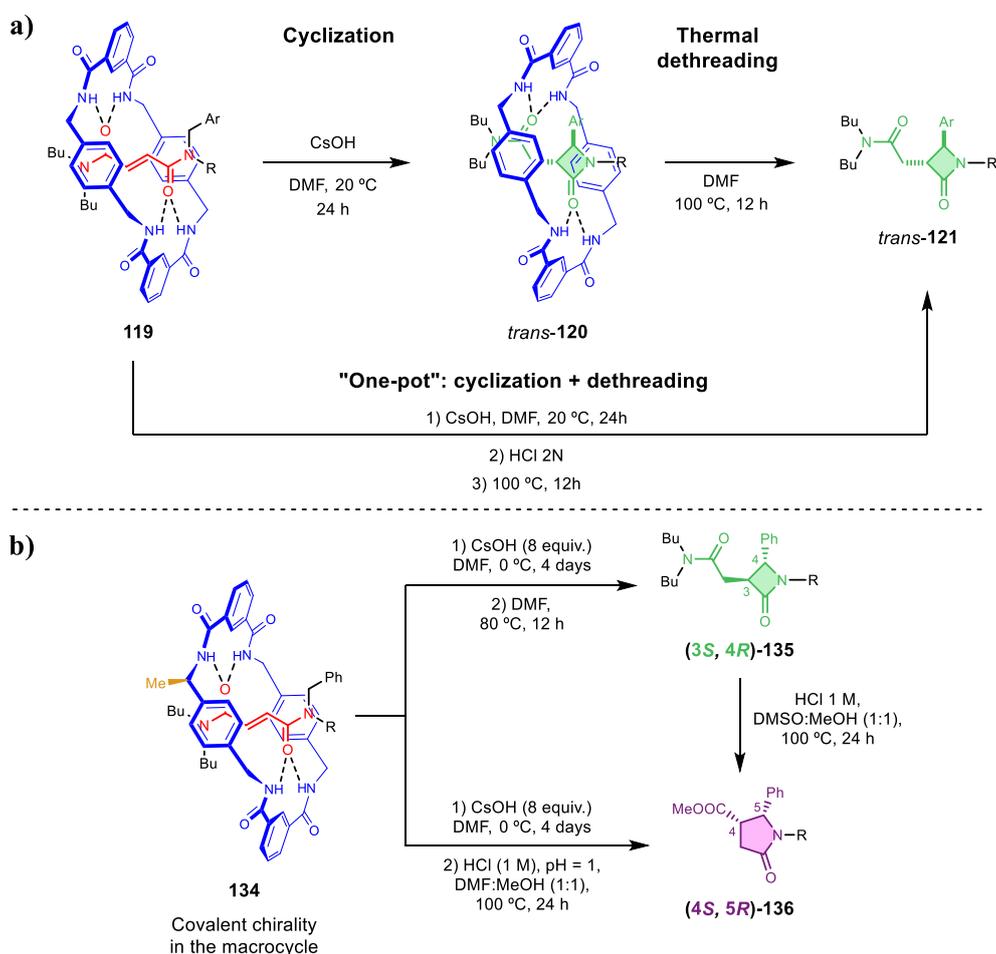


Figure S4.2. a) Intramolecular cyclization of fumaramide [2]rotaxanes and thermal dethreading of the resulting interlocked β -lactams, b) synthesis of enantioenriched lactams from fumaramide [2]rotaxanes with covalent chirality at the macrocycle.

S.4.2. Objectives

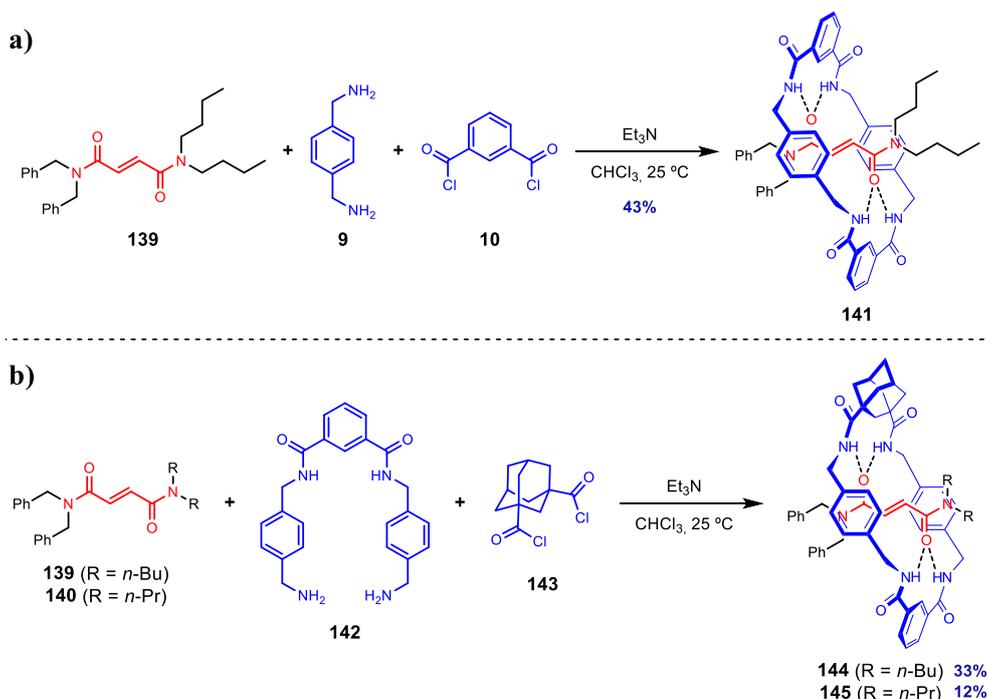
The objectives of this chapter are as follows:

1. To synthesize fumaramide [2]rotaxanes with mechanically planar chirality through the post-synthetic desymmetrization of prochiral [2]rotaxanes.
2. To achieve enantioselective desymmetrization of prochiral [2]rotaxanes, obtaining an enantioenriched mixture in one of the enantiomers. If this is not possible, CSP-HPLC separation will be performed to obtain enantiopure samples of each enantiomer.
3. To test the intramolecular base-promoted cyclization of enantioenriched mechanically planar chiral [2]rotaxanes and to evaluate the chirality transfer to the covalent stereogenic centres in the resulting β - and γ -lactams.

S.4.3. Results and discussion

S.4.3.1. Synthesis of prochiral [2]rotaxanes 141, 144 y 145

Prochiral [2]rotaxanes must contain at least one symmetrical component that can be desymmetrized through covalent modification, generating mechanical chirality. This project proposes the synthesis of three prochiral [2]rotaxanes **141**, **144**, and **145**, presenting asymmetric fumaramide threads and non-oriented benzylic amide macrocycles. [2]Rotaxane **141** was synthesized in 43% yield using the clipping methodology, following a five-component reaction involving isophthaloyl chloride (**10**), *p*-xylylenediamine (**9**), and thread **139** (Scheme S4.1a).

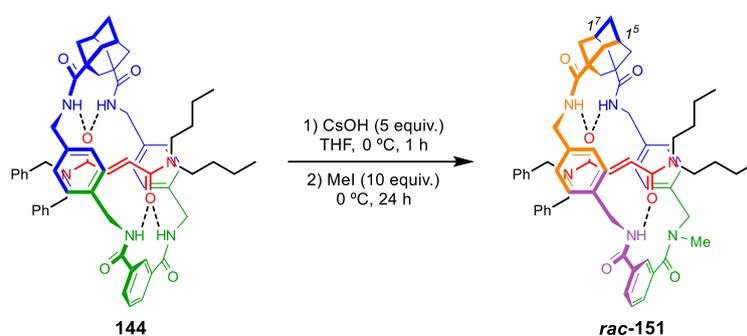


Scheme S4.1. a) Synthesis of prochiral [2]rotaxane **141**; b) Synthesis of prochiral [2]rotaxanes **144** and **145**.

Meanwhile, [2]rotaxanes **144** and **145**, which incorporate a macrocycle with partial asymmetry due to the substitution of one isophthalic fragment with an adamantane-derived unit, were synthesized via a three-component reaction using 1,3-adamantanedicarbonyl dichloride (**143**), macrocycle precursor **142**, and the corresponding thread (**139** or **140**), yielding **144** (33%) and **145** (12%) (Scheme S4.1b).

S.4.3.2. Synthesis of mechanically planar chiral [2]rotaxane **151** through desymmetrization of [2]rotaxane **144**

Through a selective *N*-methylation strategy, targeting only one of the four amide NH groups in the macrocycle, it was only possible to obtain the mechanically planar chiral monomethylated [2]rotaxane **151** from the prochiral [2]rotaxane **144**. After optimizing the reaction conditions, this compound was obtained as a racemic mixture with 97% selectivity by treating the [2]rotaxane **144** with CsOH and MeI at 0 °C for 24 hours (Scheme S4.2).

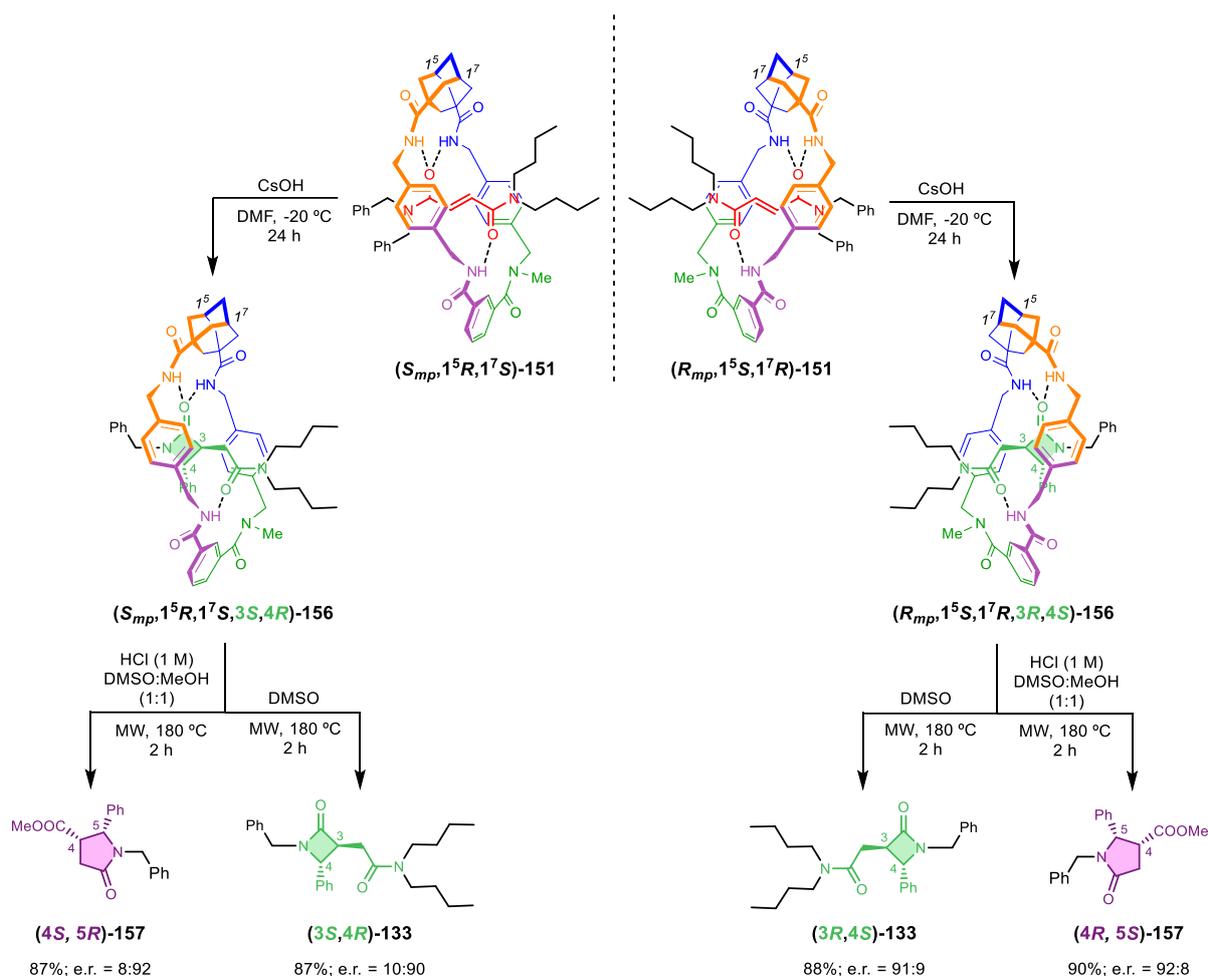


Scheme S4.2. Selective mono-*N*-methylation of [2]rotaxane **144** to yield mechanically planar chiral [2]rotaxane **151**. Only *(S_{mp}, 1⁵R, 1⁷S)*-**151** enantiomer is shown.

Attempts to obtain [2]rotaxane **151** enantioselectively using either a chiral base or a chiral methylating agent were unsuccessful. Consequently, the enantiomers of the racemate **151** had to be separated by preparative CSP-HPLC.

S.4.3.3. Chirality transfer through intramolecular cyclization reaction

Once enantiopure samples of the mechanically planar chiral [2]rotaxane **151** were obtained, the transfer of chirality to the stereogenic centers of the lactam products from its intramolecular base-promoted cyclization was evaluated. These experiments revealed the formation of the corresponding enantioenriched β -lactams and γ -lactams following cyclization and macrocycle removal, starting from each enantiomer of **151** (Scheme S4.3). Computational calculations further support these findings, confirming the efficient transfer of chiral information within the confined environment of [2]rotaxane **151** to the newly generated stereogenic centers. Moreover, the enantioselective synthesis of covalently chiral molecules from [2]rotaxanes with mechanically planar chirality represents a novel and previously unexplored application of this class of chiral systems.



Scheme S4.3. Enantioselective formation of β -lactam **133** and γ -lactam **157** from enantiopure samples of mechanically planar chiral fumaramide-based [2]rotaxane **151**.

S.4.4. Conclusions

1. Three prochiral [2]rotaxanes **141**, **144** and **145**, with *N,N*-dibenzylfumaramide threads and benzylic amide macrocycles have been synthesized.
2. The racemic [2]rotaxane **151** with mechanically planar chirality has been obtained by a highly selective mono-*N*-methylation of an amide group at the macrocycle of prochiral [2]rotaxane **144**. Attempts have been made to carry out this reaction enantioselectively, using both a chiral base and a chiral methylating agent. However, in both cases, [2]rotaxane **151** was obtained as a racemate.
3. Enantiopure samples of each mechanical enantiomers of [2]rotaxane **151** have been obtained by preparative CSP-HPLC separation.
4. The transmission of chirality in the base-promoted intramolecular cyclization reaction of each of the enantiomers of [2]rotaxane **151** has been successfully tested to give rise to the enantioenriched β -lactam **133** and γ -lactam **157** (r. e. \sim 90:10) after cyclization and thermal dethreading steps.

S.4.5. References

- [1] E. M. G. Jamieson, F. Modicom, S. M. Goldup. Chirality in Rotaxanes and Catenanes. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5266–5311. <https://doi.org/10.1039/c8cs00097b>
- [2] S. M. Goldup. The End of the Beginning of Mechanical Stereochemistry. *Acc.Chem. Res.* **2024**, *57*, 1696–1708. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4c00195>
- [3] G. Schill. *Catenanes, Rotaxanes and Knots*. Academic Press: New York, 1971
- [4] C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle. Enantiomeric Resolution of Cycloenantiomeric Rotaxane, Topologically Chiral Catenane, and Pretzel-Shaped Molecules: Observation of Pronounced Circular Dichroism. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10547–10548. <https://doi.org/10.1021/ja971764q>
- [5] J. R. J. Maynard, S. M. Goldup. Strategies for the Synthesis of Enantiopure Mechanically Chiral Molecules. *Chem* **2020**, *6*, 1914–1932. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.07.012>
- [6] R. J. Bordoli, S. M. Goldup. An Efficient Approach to Mechanically Planar Chiral Rotaxanes. *J. Am. Chem.Soc.* **2014**, *136*, 4817–4820. <https://doi.org/10.1021/ja412715m>
- [7] M. A. Jinks, A. de Juan, M. Denis, C. J. Fletcher, M. Galli, E. M. G. Jamieson, F. Modicom, Z. Zhang, S. M. Goldup. Stereoselective Synthesis of Mechanically Planar Chiral Rotaxanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14806–14810. <https://doi.org/10.1002/anie.201808990>
- [8] M. Li, X. L. Chia, C. Tian, Y. Zhu. Mechanically Planar Chiral Rotaxanes through Catalytic Desymmetrization. *Chem* **2022**, *8*, 2843–2855. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.08.009>
- [9] C. Tian, S. D. P. Fielden, B. Pérez-Saavedra, I. J. Vitorica-Yrezabal, D. A. Leigh. Single-Step Enantioselective Synthesis of Mechanically Planar Chiral [2]Rotaxanes Using a Chiral Leaving Group Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9803–9808. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03447>
- [10] N. Kameta, Y. Nagawa, M. Karikomi, K. Hiratani. Chiral Sensing for Amino Acid Derivative Based on a [2]Rotaxane Composed of an Asymmetric Rotor and an Asymmetric Axle. *Chem. Commun.* **2006**, 3714–3716. <https://doi.org/10.1039/b607251h>
- [11] F. Ishiwari, K. Nakazono, Y. Koyama, T. Takata. Induction of Single-Handed Helicity of Polyacetylenes Using Mechanically Chiral Rotaxanes as Chiral Sources. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14858–14862. <https://doi.org/10.1002/anie.201707926>
- [12] A. W. Heard, S. M. Goldup. Synthesis of a Mechanically Planar Chiral Rotaxane Ligand for Enantioselective Catalysis. *Chem* **2020**, *6*, 994–1006. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.02.006>
- [13] A. Martinez-Cuezva, C. Lopez-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Stereocontrolled Synthesis of β -Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8726–8729. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05581>
- [14] A. Martinez-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. <https://doi.org/10.1039/d0sc05757f>

[15] A. Martinez-Cuezva, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. Enantioselective Formation of 2-Azetidinones by Ring-Assisted Cyclization of Interlocked N-(A-Methyl)Benzyl Fumaramides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6563–6567. <https://doi.org/10.1002/anie.201803187>

[16] C. Lopez-Leonardo, A. Saura-Sanmartin, M. Marin-Luna, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Ring-to-Thread Chirality Transfer in [2]Rotaxanes for the Synthesis of Enantioenriched Lactams. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209904. <https://doi.org/10.1002/anie.202209904>

S.5. Urea-based interlocked organocatalysts and their application in nucleophilic phase-transfer fluorination reactions

Part of the results presented in this chapter have been published in the following article:

J. Puigcerver, J. M. Zamora-Gallego, M. Marin-Luna, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. Urea-Based [2]Rotaxanes as Effective Phase-Transfer Organocatalysts: Hydrogen-Bonding Cooperative Activation Enabled by the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 22887–22892.

DOI: 10.1021/jacs.4c06630

S.5.1. Introduction

S.5.1.1. Hydrogen bond donors in organocatalysis: hydrogen bonding activation and anion binding catalysis

Hydrogen bonding organocatalysis is based on the use of molecules with hydrogen bond donors (ureas, thioureas, squaramides, etc.) to accelerate and control organic transformations (Figure S5.1a).¹ This strategy has become essential in asymmetric synthesis, undergoing significant development in recent decades.^{2,3}

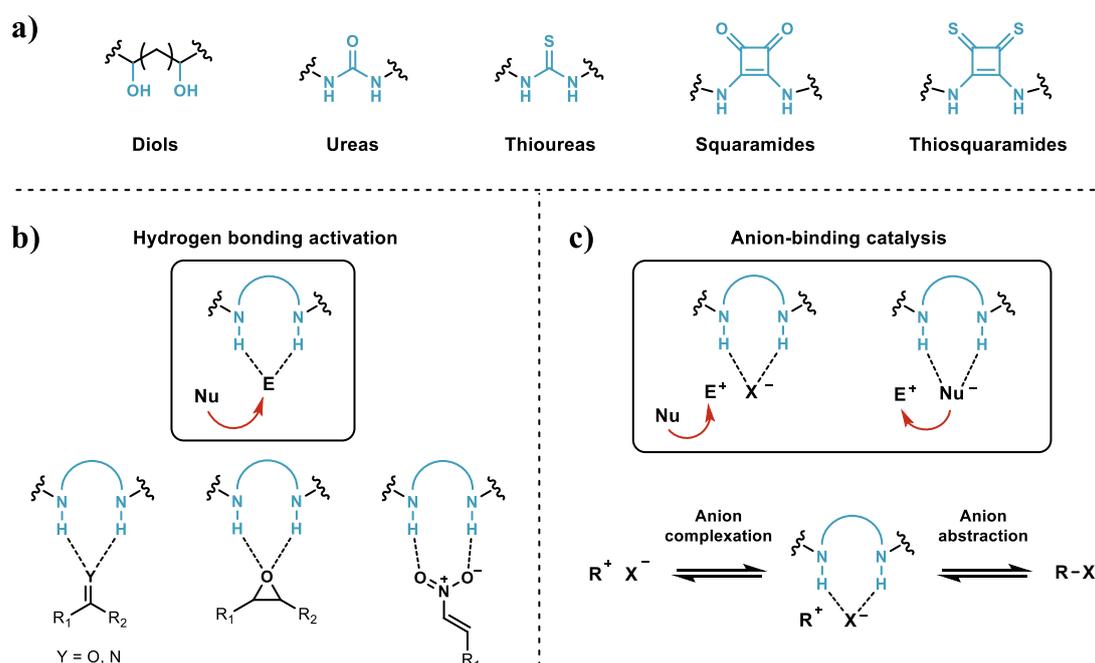


Figure S5.1. a) Hydrogen bond donors usually employed in organocatalysis, b) hydrogen bonding activation of electrophiles, c) anion binding catalysis as activation mode.

The primary activation mode involves direct activation of electrophilic substrates, where the hydrogen bonds formed with the catalyst enhance the substrate reactivity, making it more susceptible to a nucleophilic attack (Figure S5.1b).^{4,5} However, hydrogen bonding catalysis is not limited to neutral substrates. An alternative approach, called anion-binding organocatalysis,^{6,7} exploits the catalyst's ability

to interact with anions via hydrogen bonds. In this mode, the catalyst stabilizes the counteranion of cationic electrophilic intermediates, modulating their reactivity and controlling the course of the reactions (Figure S5.1c).

Considering the potential of hydrogen bond donors, in recent years these motifs have also been incorporated into the structure of rotaxanes to exploit their properties in applications such as catalysis^{8,9} or anion recognition.^{10,11}

S.5.1.2. Nucleophilic fluorination from alkali metal fluorides. Hydrogen bonding phase-transfer catalysis

Due to their size and geometry, halide anions are well-suited to interact with the hydrogen bond donors used in organocatalysis.¹² In this sense, Gouverneur and co-workers developed a strategy for the asymmetric nucleophilic fluorination of alkyl halides using insoluble alkali metal fluoride salts (CsF, KF).^{13,14} To achieve this, they designed chiral urea-based catalysts capable of forming hydrogen bonds with the fluoride anion, effectively transporting it from the solid phase into solution, where it acts as the nucleophile. The authors called this approach hydrogen bonding phase-transfer catalysis (Figure S5.2).¹⁵

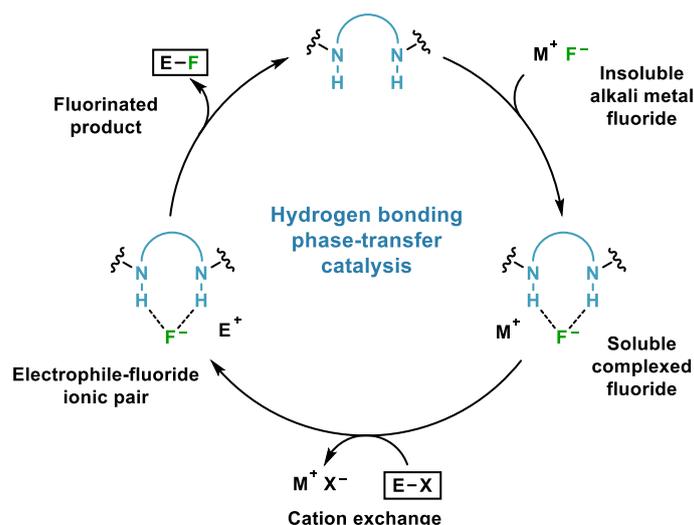


Figure S5.2. Schematic representation of the catalytic cycle in hydrogen bonding phase-transfer nucleophilic fluorination.

S.5.2. Main objective and preliminary studies

The aim of this project is to synthesize benzylic amides [2]rotaxanes incorporating hydrogen bond donor groups in their threads and to evaluate their anion-binding catalytic activity. Although the macrocycle may introduce steric hindrance (Figure S5.3a), its proximity to the donor group could create an ideal microenvironment for interactions with small anions. This would result in a high affinity cavity where two amide groups and the hydrogen bond donor interact cooperatively with the anion. In addition, the remaining two amide groups could form intramolecular hydrogen bonds with the carbonyl group of the

donor, increasing its acidity and improving reactivity (Figure S5.3b). Therefore, benzylic amides macrocycles and the mechanical bond could be a valuable tool for optimizing hydrogen bonding catalysts.

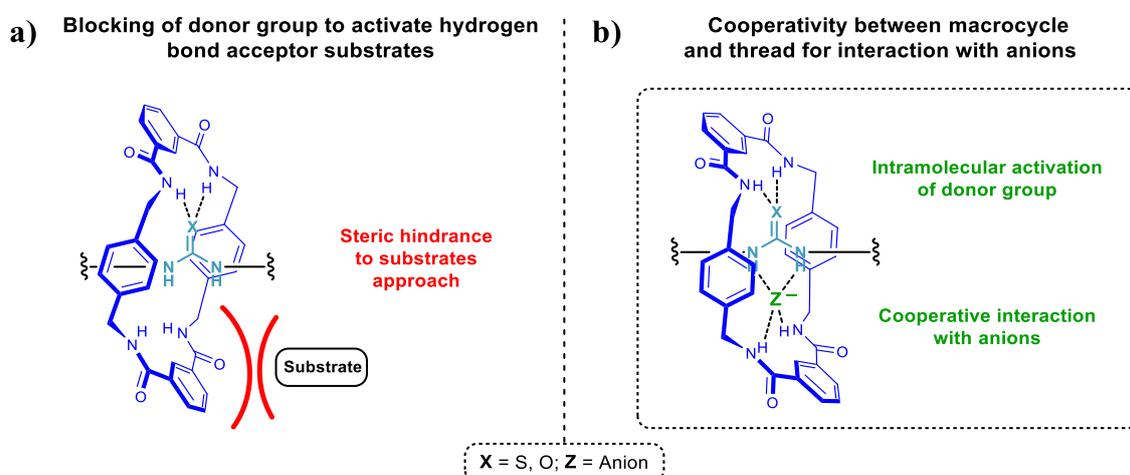
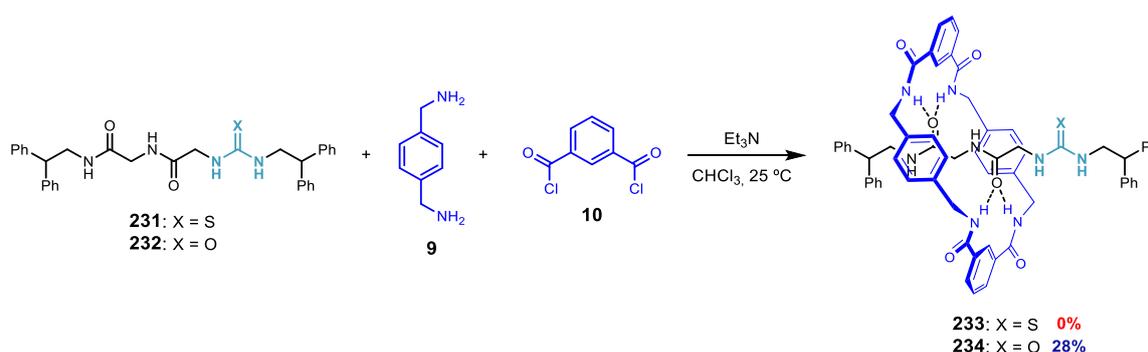


Figure S5.3. Proposed scenarios for benzylic amides rotaxanes with hydrogen bond donor groups: a) blocking the activation of acceptor substrates by steric hindrance caused by the macrocycle, b) cooperativity between macrocycle and thread for anion-binding catalysis.

As an initial point, the synthesis of [2]rotaxanes functionalized with thiourea groups at the thread was considered. However, it was found that thioureas, due to their nucleophilic character, were incompatible with the usual method for the synthesis of benzylic amides rotaxanes, in which acid chlorides are employed.^{16,17} Thus, in preliminary studies, only the assembly of urea [2]rotaxane **234** was successful (Scheme S5.1).



Scheme S5.1. Failed approach for the assembly of thiourea-based [2]rotaxane **233** and synthesis of urea-based [2]rotaxane **234**.

Based on these preliminary results, the research was divided into two lines of work: the first focuses on incorporating ureas as hydrogen bond donor groups into [2]rotaxanes (addressed in this chapter), while the second involves developing an alternative synthesis method for benzylic amides rotaxanes to enable thiourea incorporation (discussed in next chapter).

S.5.3. Objectives

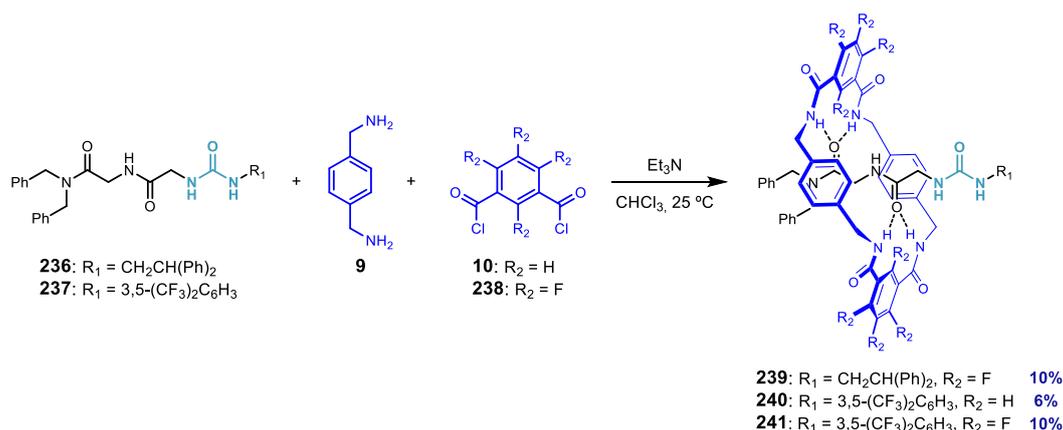
The objectives of this chapter are as follows:

1. To synthesize a series of benzylic amides [2]rotaxanes incorporating an urea as the catalytic hydrogen bond donor and different electron-withdrawing groups, both on the thread and at the macrocycle, able to modulate the acidity of the urea groups.
2. To analyze the co-conformation and non-covalent intramolecular interactions between the macrocycle and the thread in the synthesized [2]rotaxanes in order to evaluate a possible activation of the donor group by the macrocycle.
3. To evaluate the influence of the mechanical bond on the formation of self-aggregates by the synthesized compounds.
4. To study the interaction of the synthesized systems with the fluoride anion.
5. To evaluate the influence of mechanical bonding on the catalytic activity of the synthesized systems. For this purpose, the performance of the [2]rotaxanes will be compared with that of their non-interlocked components in the nucleophilic fluorination reaction of alkyl halides from inorganic fluoride salts.

S.5.4. Results and discussion

S.5.4.1. Synthesis of urea [2]rotaxanes 239–241

The urea-based [2]rotaxanes **239–241**, incorporating fluorine atoms either at the thread and/or at the macrocycle, were proposed in this chapter. Thus, while [2]rotaxane **240** is formed by the activated thread **237** and the typical benzylic amides macrocycle, [2]rotaxanes **239** and **241** incorporate a macrocycle which contains perfluorophthalamide fragments, and the threads **236** and **237**, respectively. All interlocked systems were obtained using the clipping methodology, commonly employed for benzylic amides rotaxanes synthesis. [2]Rotaxane **240** was formed via the reaction of isophthaloyl chloride (**10**) with *p*-xylylenediamine (**9**) in the presence of thread **237**. Meanwhile, [2]rotaxanes **239** and **241** were synthesized using perfluorophthaloyl chloride (**238**) and *p*-xylylenediamine (**9**), in the presence of the corresponding threads **236** and **237** (Scheme S5.2)



Scheme S5.2. a) Synthesis of urea [2]rotaxanes **239–241**.

S.5.4.2. Thread **237** and [2]rotaxanes **240** and **241** in solution: co-conformation, self-aggregation and interaction with fluoride

Analysis of the co-conformation of [2]rotaxanes **240** and **241** in solution revealed that in [2]rotaxane **240**, the macrocycle interacts mainly with the glycyglycine station by hydrogen bonds, whereas in [2]rotaxane **241**, the fluorinated macrocycle interacts with the urea group. It was also found that, in contrast to the thread **237**, the presence of the interlocked macrocycle in [2]rotaxanes **240** and **241** minimizes the formation of supramolecular aggregates. Regarding fluoride interaction, thread **237** forms 2:1 complexes, where two thread molecules coordinate to a fluoride ion through the urea group and the glycyglycine NHs. In contrast, both interlocked species form 1:1 complexes, where the urea moiety and the amides of the macrocycle cooperatively interact with the fluoride anion via hydrogen bonding.

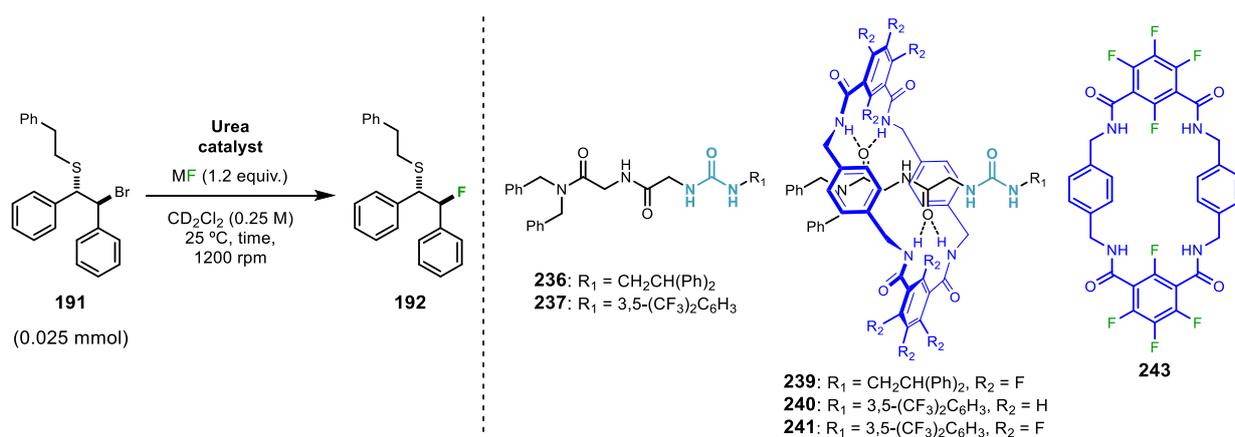
Table S5.1. A summary of the behaviour of thread **237** and [2]rotaxanes **240** and **241** in solution: self-aggregation and interaction with the fluoride anion.

Compound			
Self-aggregation	Yes	No	No
Complex with fluoride	2:1	1:1 (Cooperativity urea-macrocycle)	1:1 (Cooperativity urea-macrocycle)
Association constants with fluoride	$k_{\text{assoc. (1:1)}} = 1.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ $k_{\text{assoc. (2:1)}} = 1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	$k_{\text{assoc. (1:1)}} = 3.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$	$k_{\text{assoc. (1:1)}} = 2.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$

S.5.4.3. Catalytic activity studies in phase-transfer nucleophilic fluorination processes

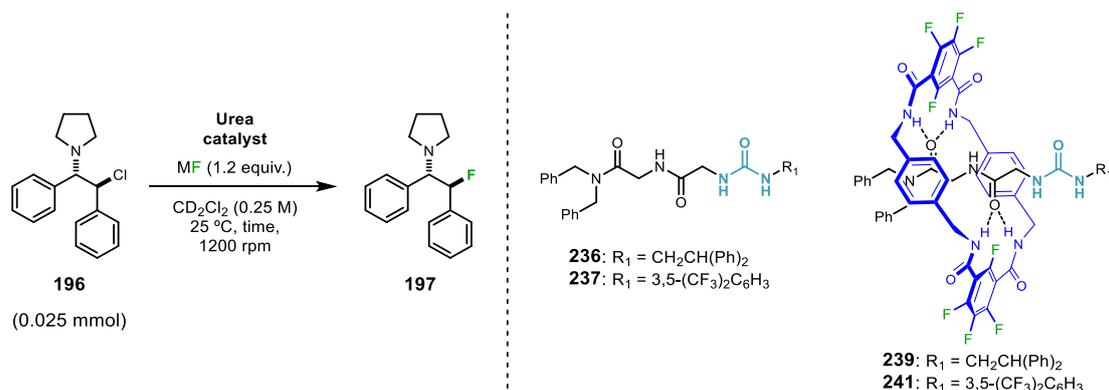
The synthesized urea systems were tested as catalysts in the nucleophilic fluorination of substrates **191** and **196** using alkali metal salts (CsF, KF) as the fluoride sources. The fluorinated [2]rotaxane **241**, featuring dual activation in both the thread and macrocycle, demonstrated the highest catalytic efficiency, achieving nearly quantitative yields in both reactions, significantly surpassing the performance of the other species (Tables S5.2 and S5.3).

Table S5.2. Evaluation of different catalysts for the nucleophilic phase-transfer fluorination of substrate **191**.



Entry	Leaving group	Fluoride source	Catalyst	Catalyst loading (mol%)	Time (h)	Yield (%)
1	Br	CsF	--	--	24	-
2	Br	CsF	236	10	24	7
3	Br	CsF	237	10	24	8
4	Br	CsF	239	10	24	26
5	Br	CsF	240	10	24	30
6	Br	CsF	241	10	24	97
7	Br	CsF	237 + 243	10	24	9

Table S5.3. Evaluation of different catalysts for nucleophilic phase-transfer fluorination of substrate **196**.



Entry	Leaving group	Fluoride source	Catalyst	Catalyst loading (mol%)	Time (h)	Yield (%)
1	Cl	CsF	--	--	10	-
2	Cl	CsF	236	5	10	-
3	Cl	CsF	237	5	10	23
4	Cl	CsF	239	5	10	13
5	Cl	CsF	241	5	10	99
6	Cl	KF	--	--	10	-
7	Cl	KF	236	5	10	13
8	Cl	KF	237	5	10	32
9	Cl	KF	239	5	10	30
10	Cl	KF	241	5	10	80

The differences in the catalytic activity are mainly attributed to the ability to transport the fluoride anion from the insoluble solid phase into the solution. Therefore, thanks to the mechanical bonding properties, a cavity with a high affinity for the anion is generated in the fluorinated [2]rotaxane **241**, in which the hydrogen bond donor atoms are sufficiently acidic to favour the abstraction of the fluoride from the solid phase and its transport into the solution in the form of a complex.

S.5.5. Conclusions

1. Three benzylic amides [2]rotaxanes **239–241** have been synthesized, incorporating a urea group as hydrogen bond donor functionality and combining the presence of electron-withdrawing elements in both the thread and the macrocycle.
2. The co-conformation of [2]rotaxanes **240** and **241** has been studied and it has been found that in fluorinated [2]rotaxane **241**, the macrocycle is mainly located in the vicinity of the urea group, enabling their interaction by hydrogen bonds.
3. The formation of supramolecular aggregates by the thread **237** and the [2]rotaxanes **240** and **241** has been investigated, and it has been found that the presence of the interlocked macrocycles importantly minimizes these processes.
4. The interaction of the thread **237** and the [2]rotaxanes **240** and **241** with the fluoride anion has been studied, finding that the thread forms 2:1 complexes, whereas the [2]rotaxanes form 1:1 complexes in which the macrocycle and the urea group cooperatively coordinate the fluoride anion.
5. The catalytic activity of the synthesized species in the phase-transfer nucleophilic fluorination reaction has been evaluated, finding that the fluorinated [2]rotaxane **241** shows a remarkable increase in the catalytic activity, mainly due to its greater efficiency in transporting the fluoride anion from the insoluble solid phase to the solution.

S.5.6. References

- [1] P. M. Pihko. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2009**. <https://doi.org/10.1002/9783527627844>
- [2] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen. Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743. <https://doi.org/10.1021/cr068373r>
- [3] X. Yu, W. Wang. Hydrogen-Bond-Mediated Asymmetric Catalysis. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516–532. <https://doi.org/10.1002/asia.200700415>
- [4] A. Wittkopp, P. R. Schreiner. Metal-Free, Noncovalent Catalysis of Diels - Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic Solvents and in Water. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407–414. <https://doi.org/10.1002/chem.200390042>
- [5] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. <https://doi.org/10.1021/ja036972z>
- [6] O. G. Mancheño. *Anion-Binding Catalysis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2021**. <https://doi.org/10.1002/9783527830664>
- [7] K. Brak, E. N. Jacobsen. Asymmetric Ion-Pairing Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561. <https://doi.org/10.1002/anie.201205449>
- [8] C-S. Kwan, A. S. C. Chan, K. C-F. Leung. A Fluorescent and Switchable Rotaxane Dual Organocatalyst. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 976–979. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03700>
- [9] J. Y. C. Lim, N. Yuntawattana, P. D. Beer, C. K. Williams. Isolelective Lactide Ring Opening Polymerisation Using [2]Rotaxane Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6007–6011. <https://doi.org/10.1002/anie.201901592>
- [10] A. Arun, A. Docker, H. Min Tay, P. D. Beer. Squaramide-Based Heteroditopic [2]Rotaxanes for Sodium Halide Ion-Pair Recognition. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301446. <https://doi.org/10.1002/chem.202301446>
- [11] N. Akhtar, U. N. K. Conthagamage, S. P. Bucher, Z. A. Abdulsalam, M. L. Davis, W. N. Beavers, V. García-López. Thiourea-Based Rotaxanes: Anion Transport across Synthetic Lipid Bilayers and Antibacterial Activity against Staphylococcus Aureus. *Mater. Adv.* **2024**, *5*, 8534–8545. <https://doi.org/10.1039/d4ma00794h>
- [12] L. Schifferer, M. Stinglhamer, K. Kaur, O. G. Mancheño. Halides as Versatile Anions in Asymmetric Anion-Binding Organocatalysis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2270–2286. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.145>
- [13] G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur. Asymmetric Nucleophilic Fluorination under Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis. *Science*, **2018**, *360*, 638–642. <https://doi.org/10.1126/science.aar7941>

- [14] G. Pupo, A. C. Vicini, D. M. H. Ascough, F. Ibba, K. E. Christensen, A. L. Thompson, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur. Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Potassium Fluoride: Enantioselective Synthesis of β -Fluoroamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2878–2883. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12568>
- [15] G. Pupo, G., V. Gouverneur, V. Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Alkali Metal Fluorides and Beyond. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5200–5213. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c00190>
- [16] T. Okawara, K. Nakayama, T. Yamasaki, M. Furukawa. The Reaction of 1,3-Disubstituted Thioureas with α,ω -Dibromoacyl Chlorides and the Formation of Spiro Compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 380–384. <https://doi.org/10.1248/cpb.34.380>
- [17] R. Ottanà, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, M. G. Vigorita. 5-Arylidene-2-Imino-4-Thiazolidinones: Design and Synthesis of Novel Anti-Inflammatory Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4243–4252. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.04.058>

S.6. Synthesis of benzylic amides [2]rotaxanes with a thiourea group in the thread and their use in phase-transfer catalysis

Part of the results presented in this chapter have been published in the following article:

J. Puigcerver, J. S. Dato-Santiago, M. Alajarin, A. Martinez-Cuezva, J. Berna. A Thiourea-based Rotaxane Catalyst: Nucleophilic Fluorination Phase-Transfer Process Unlocked by the Mechanical Bond. *Org. Lett.* **2025**, 27, 2873 – 2878.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5c00411

S.6.1. Introduction

Considering the catalytic properties offered by the thiourea group and its proven incompatibility with the conventional synthetic procedure for benzylic amides rotaxanes, this chapter explores an alternative strategy that avoids the use of acid chlorides in the formation of interlocked species. The use of activated esters is a common approach for amide bond formation.^{1,2} Unlike conventional esters, these compounds feature good leaving groups that facilitate nucleophilic substitution at room temperature. However, their reactivity is significantly lower than that of acid chlorides, making them particularly suitable for processes requiring mild reaction conditions, as is the case here. In this context, activated esters derived from isophthalic acid have proven to be efficient precursors in the synthesis of tetralactam macrocycles and catenanes,³⁻⁵ as well as anion-templated rotaxanes.⁶

Building on this background, this work proposed the use of activated esters derived from isophthalic acid as an alternative to acid chlorides in the synthesis of rotaxanes, with the aim of assessing their viability in systems functionalized with a thiourea functional group.

S.6.2. Objectives

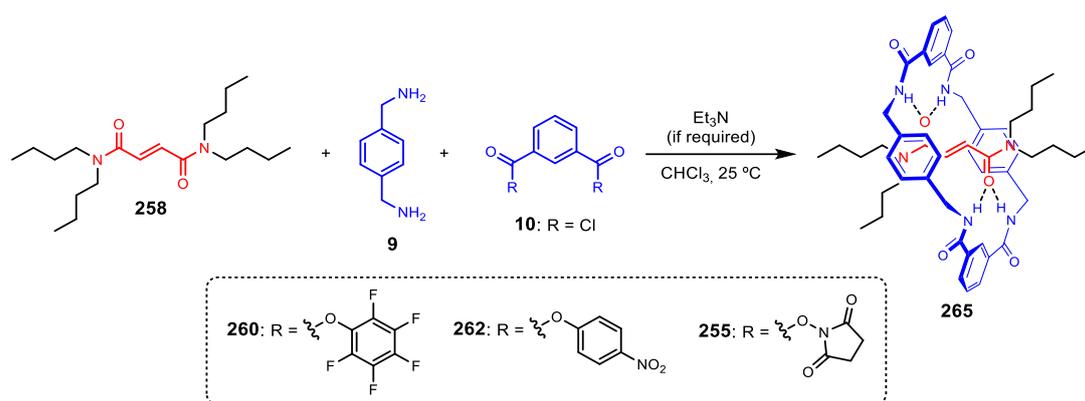
The objectives of this chapter are as follows:

1. To develop an alternative protocol for the synthesis of benzylic amides rotaxanes based on the use of activated esters derived from isophthalic acid as macrocycle precursors.
2. To test this protocol in the synthesis of a benzylic amides [2]rotaxane that incorporates the thiourea group in its structure.
3. To analyze the co-conformation and non-covalent intramolecular interactions in the synthesized thiourea [2]rotaxane, as well as its interaction with the fluoride anion.
4. To evaluate the influence of the mechanical bond on the catalytic activity of the synthesized system. To this end, the performance of the [2]rotaxane will be compared with that of its corresponding non-interlocked thread in the phase-transfer nucleophilic fluorination reaction. The reactivity of both species with the substrate will also be investigated.

S.6.3. Results and discussion

S.6.3.1. Synthesis of benzylic amides [2]rotaxanes from activated esters

To evaluate the feasibility of activated esters to be used as macrocycle precursors in the synthesis of benzylic amides [2]rotaxanes, the formation of the previously reported⁷ model fumaramide-based [2]rotaxane **265** was tested using isophthalic acid-derived esters **260**, **262**, and **255** instead of isophthaloyl chloride (**10**) (Scheme S6.1). The results (Table S6.1) indicate that, although the obtained yields are lower compared to the conventional reagent, the use of activated esters **260** and **255** still remains a viable alternative for the synthesis of benzylic amides [2]rotaxanes.



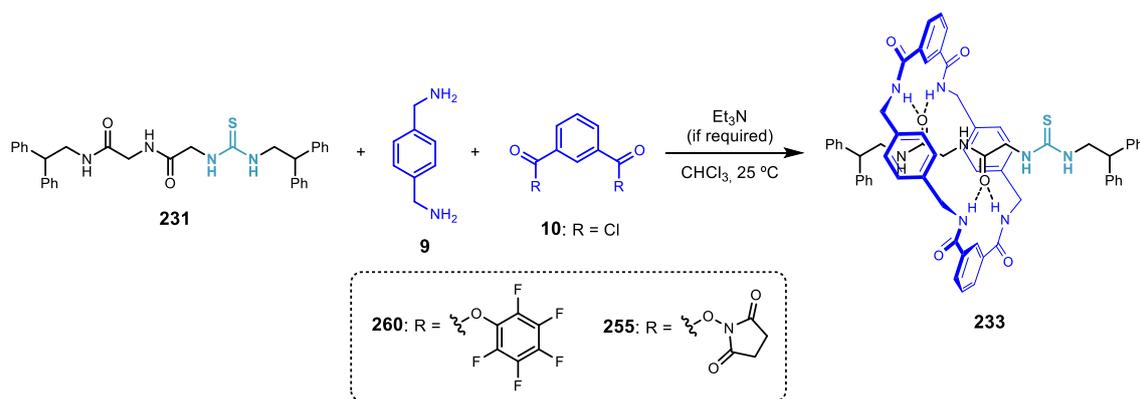
Scheme S6.1. Assembly of model [2]rotaxane **265** with different precursors.

Table S6.1. Evaluation of different precursors for the synthesis of [2]rotaxane **265**.

Entry	Precursor	Et ₃ N	Yield (%)
1	10	Yes	71
2	260	Yes	47
3	260	No	19
4	262	Yes	-
5	262	No	-
6	255	Yes	17
7	255	No	30

S.6.3.2. Synthesis of thiourea [2]rotaxane **233** and analysis of its co-conformation in solution and its interaction with fluoride

To evaluate the compatibility of activated esters in rotaxane synthesis with the presence of a thiourea group, the assembly of [2]rotaxane **233**, which could not be obtained using isophthaloyl chloride (**10**), was attempted employing these alternative precursors (Scheme S6.2). The results showed that [2]rotaxane **233** could be obtained with 25% yield using ester **260** and 11% yield with ester **255**, demonstrating the feasibility of this approach (Table S6.2). The remained thread **231** could be recovered, showing its stability under the reaction conditions.



Scheme S6.2. Assembly of thiourea [2]rotaxane **233** with different precursors.

Table S6.2. Evaluation of different precursors for the synthesis of thiourea [2]rotaxane **233**.

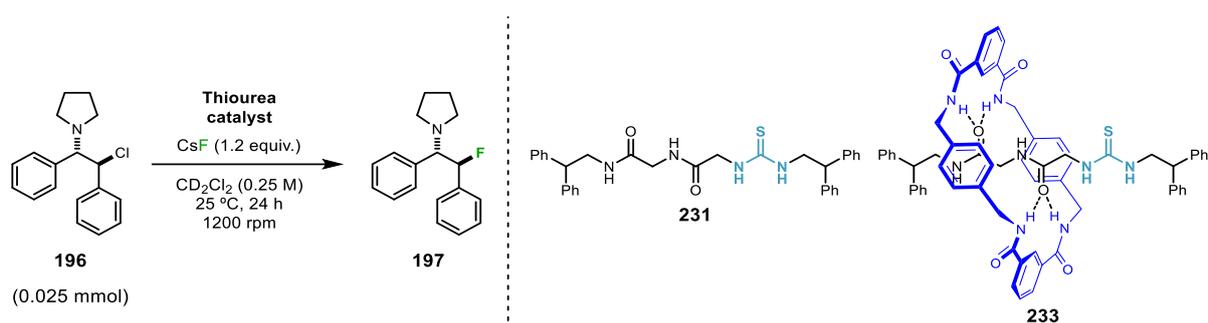
Entry	Precursor	Et ₃ N	Yield (%)
1	10	Yes	-
2	260	Yes	25
3	255	No	11

The co-conformational analysis of [2]rotaxane **233** in solution revealed that the macrocycle preferentially interacts with the glycyglycine station through hydrogen bonding. Additionally, the formation of 1:1 complexes with the fluoride anion was also observed, where both the macrocycle and the thiourea group engaged in cooperative hydrogen bonding with the anion.

S.6.3.3. Catalytic activity studies in phase-transfer nucleophilic fluorination processes.

Reactivity of catalysts with reaction substrates

Previous studies have reported the incompatibility of thioureas as catalysts in nucleophilic phase-transfer fluorination reactions due to their nucleophilic nature, which leads to undesired side reactions with alkyl halide substrates.⁸ Despite this limitation, thread **231** and [2]rotaxane **233** were evaluated as catalysts in the nucleophilic fluorination of substrate **196**. While the thread exhibited minimal catalytic activity and underwent complete degradation, the [2]rotaxane achieved an 82% yield of the fluorinated product, despite it suffered catalyst degradation too (Table S6.3). Further studies on the reactivity of both thiourea-based systems with the substrate revealed slower degradation in the case of [2]rotaxane **233**. Thus, the improved catalytic performance is attributed to the steric and electronic effects imposed by the interlocked macrocycle, which reduces thiourea reactivity and enables the catalytic cycle to proceed before degradation occurs.

Table S6.3. Evaluation of thiourea catalysts for nucleophilic phase-transfer fluorination of substrate **196**.

Entry	Catalyst	Catalyst loading (mol%)	Time (h)	Yield of 197 (%)	Conversion of 196 (%)
1	231	10	24	8	27
2	233	10	24	82	91

These findings highlight the role of mechanical bonding as a useful tool for modulating and even unlocking new reactivities in the functional groups present in a selected molecule.

S.6.4. Conclusions

1. An efficient method for the synthesis of benzylic amides [2]rotaxanes by hydrogen bonding has been developed, using isophthalic acid-derived activated esters (**260** and **255**) as macrocycle precursors.
2. Following the method developed, [2]rotaxane **233**, which incorporates a thiourea group as a hydrogen bond donor at the thread, has been effectively synthesized.
3. The co-conformation of [2]rotaxane **233** has been studied in solution, finding that the macrocycle is mainly located over the glycylglycine station, interacting by hydrogen bonding.
4. The interaction of the [2]rotaxane **233** with the fluoride anion has been qualitatively studied, and it has been found that a 1:1 complex is formed, in which the macrocycle and the thiourea group cooperatively coordinate the fluoride anion.
5. The catalytic activity of thiourea species in nucleophilic phase-transfer fluorination reactions has been evaluated, and their reactivity towards substrate **196** has been studied. The presence of the macrocycle in [2]rotaxane **233** reduces the reactivity of the thiourea group towards substrate **196**, allowing its use as an efficient catalyst in the nucleophilic fluorination of this substrate, a process restricted to urea catalysts.

S.6.5. References

- [1] A. El-Faham, F. Albericio. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602. <https://doi.org/10.1021/cr100048w>
- [2] J. Yang, H. Huang, J. Zhao. Active Ester-Based Peptide Bond Formation and Its Application in Peptide Synthesis. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 1817–1846. <https://doi.org/10.1039/d2qo01686a>

- [3] O. Safarowsky, E. Vogel, F. Vögtle. Amide-Based [3]Catenanes and [2]Catenanes with Aliphatic Chains. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 499–505. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0690\(200002\)2000:3<499::aid-ejoc499>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0690(200002)2000:3<499::aid-ejoc499>3.0.co;2-s)
- [4] C. Ke, H. Destecroix, M. P. Crump, A. P. Davis. A Simple and Accessible Synthetic Lectin for Glucose Recognition and Sensing. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 718–723. <https://doi.org/10.1038/nchem.1409>
- [5] V. Martí-Centelles, M. I. Burguete, S. V. Luis. Macrocyclic Synthesis by Chloride-Templated Amide Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2143–2147. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02676>
- [6] L. M. Hancock, L. C. Gilday, S. Carvalho, P. J. Costa, V. Félix, C. J. Serpell, N. L. Kilah, P. D. Beer. Rotaxanes Capable of Recognising Chloride in Aqueous Media. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13082–13094. <https://doi.org/10.1002/chem.201002076>
- [7] A. Saura-Sanmartin, J. Lopez-Sanchez, C. Lopez-Leonardo, A. Pastor, J. Berna. Exploring the Chemistry of the Mechanical Bond: Synthesis of a [2]Rotaxane through Multicomponent Reactions. *J. Chem. Educ.* **2023**, *100*, 3355–3363. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.3c00163>
- [8] G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur. Asymmetric Nucleophilic Fluorination under Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis. *Science*, **2018**, *360*, 638–642. <https://doi.org/10.1126/science.aar7941>

S.7. General conclusions

The general conclusions drawn from the development of this Thesis are as follows:

1. A strategy has been developed to modulate the shuttling rate of benzylic amides macrocycles in degenerate [2]rotaxanes, based on structural variation of the ring to influence its affinity for the binding sites.
2. A method based on the post-synthetic desymmetrization of prochiral [2]rotaxanes has been developed to obtain a [2]rotaxane with mechanically planar chirality, which was used to achieve the enantioselective synthesis of compounds bearing point covalent chirality. This transfer of chirality in a confined space represents a novel application of molecules with mechanically planar chirality.
3. For the first time, benzylic amides rotaxanes bearing hydrogen-bond donor groups in their structure have been synthesized. Furthermore, it has been demonstrated that the presence of such interlocked macrocycles can enhance the catalytic performance of the donor group in anion-binding catalysis, by exploiting the cooperative interaction between the macrocycle and the functional group, facilitated by the mechanical bond.
4. The use of activated esters has been presented as an alternative to acid chlorides for the synthesis of benzylic amides [2]rotaxanes. This approach enabled, for the first time, the synthesis of a [2]rotaxane of this type incorporating a thiourea group. Moreover, it was shown that the interlocked macrocycle can modulate the reactivity of the thiourea, preventing undesired side reactions and unlocking catalytic processes that are otherwise incompatible in the absence of a mechanical bond.

Overall, through rational design, this work has explored the potential of benzylic amides rotaxanes in various applications, yielding results that highlight the versatility of the mechanical bond as a tool to modulate structural, dynamic, and functional properties. This research contributes to advancing the field by expanding the scope of interlocked systems in catalysis, chirality transfer, and molecular motion control.



ANEXOS

A.1. Datos de difracción de rayos X

A.1.1. [2]Rotaxano *met-73*

Se obtuvieron monocristales del [2]rotaxano *met-73* mediante la difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en CH₂Cl₂. Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microfoco Mo K/a Incoatec ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Las correcciones de absorción se llevaron a cabo con el método de múltiples escaneos (programa SADABS). La estructura se resolvió y refinó a través de Olex2,¹ utilizando el programa SHELXT^{2,3} y su paquete de refinamiento basado en la minimización de mínimos cuadrados.

Tabla A.1. Datos de rayos X y refinamiento de la estructura del [2]rotaxano *met-73*.

Fórmula empírica	C ₇₆ H ₈₂ Cl ₈ N ₆ O ₆	
Peso molecular	1459.07	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	a = 14.7489(8) Å	$\alpha = 85.290(2)^\circ$
	b = 15.2963(9) Å	$\beta = 82.032(2)^\circ$
	c = 16.4862(9) Å	$\gamma = 87.045(2)^\circ$
Volumen	3668.0(4) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.321 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	3.253 mm ⁻¹	
F(000)	1528	
Tamaño cristalino	0.220 x 0.120 x 0.070 mm ³	
Rango de θ para la medida	5.428 a 136.848°	
Rangos de índices	$-17 \leq h \leq 17, -18 \leq k \leq 18, -19 \leq l \leq 19$	
Número de reflexiones	120345	
Reflexiones independientes	13442 [R(int) = 0.0466]	
Integridad para $\theta = 67.679^\circ$	99.9 %	
Corrección de la absorción	Semi-empírica desde equivalentes	

Transmisiones máxima y mínima	0.7531 y 0.6096
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	13442 / 116 / 982
Adecuación del ajuste en F ²	1.046
Índices finales de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0471, wR2 = 0.1156
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0544, wR2 = 0.1211
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.85 y -0.89 e.Å ⁻³

Tabla A.2. Ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno presentes en el [2]rotaxano **met-73**.

D-H···A	d(D-H) [Å]	d(H···A) [Å]	d(D···A) [Å]	<(DHA) [°]
N(1)-H(1)···O(2)#1	0.88	2.02	2.900(2)	178.0
N(2)-H(2)···O(3')#2	0.88	2.15	2.952(2)	151.2
N(2')-H(2')···O(3)#3	0.88	2.05	2.930(2)	178.4
N(3')-H(3')···O(1')#3	0.88	2.12	2.987(2)	166.5

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: #1 +x,+y,-1+z #2 1-x,1-y,-z #3 1+x,+y,-1+z #4 2-x,1-y,-z

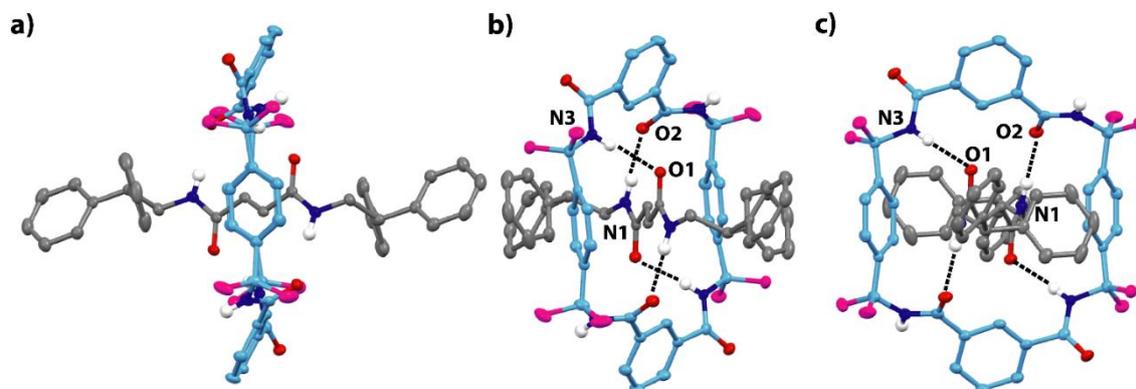


Figura A.1. Estructura molecular del [2]rotaxano **met-73** desde: a) vista lateral; b) vista inclinada; c) vista frontal. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno.

A.1.2. [2]Rotaxano monometilado (*R_{mp}*, 1⁵*S*, 1⁷*R*)-151

Monocristales del [2]rotaxano monometilado (*R_{mp}*, 1⁵*S*, 1⁷*R*)-151 se obtuvieron mediante la difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en CH₂Br₂. Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y

un tubo sellado de microfoco Mo K/a Incoatec ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Las correcciones de absorción se llevaron a cabo con el método de múltiples escaneos (programa SADABS). La estructura se resolvió y refinó a través de Olex2,¹ utilizando el programa SHELXT^{2,3} y su paquete de refinamiento basado en la minimización de mínimos cuadrados.

Tabla A.3. Datos de rayos X y refinamiento de la estructura del [2]rotaxano (R_{mp} , I^5S , I^7R)-151.

Fórmula empírica	$C_{63}H_{74}N_6O_6$	
Peso molecular	1011.28	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 \AA	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 10.8153(6) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 20.2223(11) \text{ \AA}$	$\beta = 91.470(2)^\circ$
	$c = 12.3818(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2707.1(2) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.241 g/cm^3	
Coefficiente de absorción	0.080 mm^{-1}	
F(000)	1084	
Tamaño cristalino	$0.32 \times 0.21 \times 0.12 \text{ mm}^3$	
Rango de θ para la medida	3.768 a 57.628°	
Rangos de índices	$-14 \leq h \leq 14, -27 \leq k \leq 27, -16 \leq l \leq 16$	
Número de reflexiones	115239	
Reflexiones independientes	14051 [R(int) = 0.0330]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2	
Parámetros	692	
Restricciones	1	
Adecuación del ajuste en F^2	1.081	
Índices finales de R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0366, wR2 = 0.0809	
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0439, wR2 = 0.0887	

Mayor diferencia entre pico y agujero	0.23 y -0.21 e.Å ⁻³
Parámetro de Flack	0.0(8)

Tabla A.4. Ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno presentes en el [2]rotaxano (*R_{mp}*, 1⁵*S*, 1⁷*R*)-151.

D-H···A	d(D-H) [Å]	d(H···A) [Å]	d(D···A) [Å]	< (DHA) [°]
N(4)-H(4)···O(1)	0.89(3)	2.06(3)	2.932(2)	166(2)
N(5)-H(5)···O(2)	0.86(3)	2.07(3)	2.890(2)	161(2)

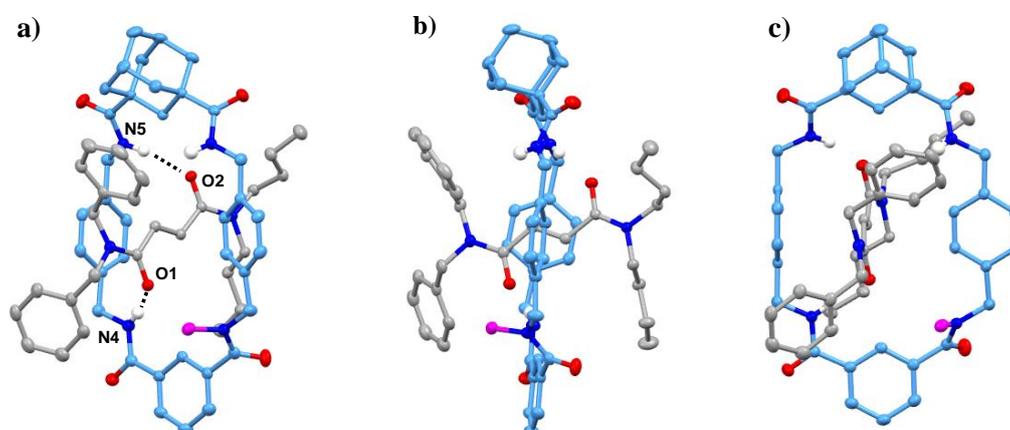


Figura A.2. Estructura molecular del [2]rotaxano (*R_{mp}*, 1⁵*S*, 1⁷*R*)-151 desde: a) vista inclinada; b) vista lateral; c) vista frontal. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno.

A.1.3. [2]Rotaxano dimetilado 152

Monocristales del [2]rotaxano dimetilado **152** se obtuvieron mediante la difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en CH₂Cl₂. Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microfoco Mo K/a Incoatec ($\lambda = 0.71073$ Å). Las correcciones de absorción se llevaron a cabo con el método de múltiples escaneos (programa SADABS). La estructura se resolvió y refinó a través de Olex2,¹ utilizando el programa SHELXT^{2,3} y su paquete de refinamiento basado en la minimización de mínimos cuadrados.

Tabla A.5. Datos de rayos X y refinamiento de la estructura del [2]rotaxano 152.

Fórmula empírica	C ₆₄ H ₇₆ N ₆ O ₆	
Peso molecular	1025.30	
Temperatura	100 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	a = 11.2795(11) Å	α = 99.829(3)°
	b = 15.2269(12) Å	β = 94.467(3)°
	c = 17.9241(15) Å	γ = 105.481(3)°
Volumen	2898.4(4) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.175 g/cm ³	
Coefficiente de absorción	0.076 mm ⁻¹	
F(000)	1100	
Tamaño cristalino	0.14 x 0.08 x 0.04 mm ³	
Rango de θ para la medida	4.008 a 56.8°	
Rangos de índices	-15 ≤ h ≤ 15, -20 ≤ k ≤ 20, -23 ≤ l ≤ 23	
Número de reflexiones	108755	
Reflexiones independientes	14478 [R(int) = 0.0418]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Parámetros	697	
Restricciones	0	
Adecuación del ajuste en F ²	1.046	
Índices finales de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0537, wR2 = 0.1386	
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0722, wR2 = 0.1517	
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.33 y -0.45 e.Å ⁻³	

Tabla A.6. Ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno presentes en el [2]rotaxano 152.

D-H...A	d(D-H) [Å]	d(H...A) [Å]	d(D...A) [Å]	<(DHA) [°]
N(5)-H(5)...O(2)	0.88(2)	2.16(3)	3.026(2)	166(2)
N(6)-H(6)...O(2)	0.91(2)	2.25(2)	3.148(2)	167(2)

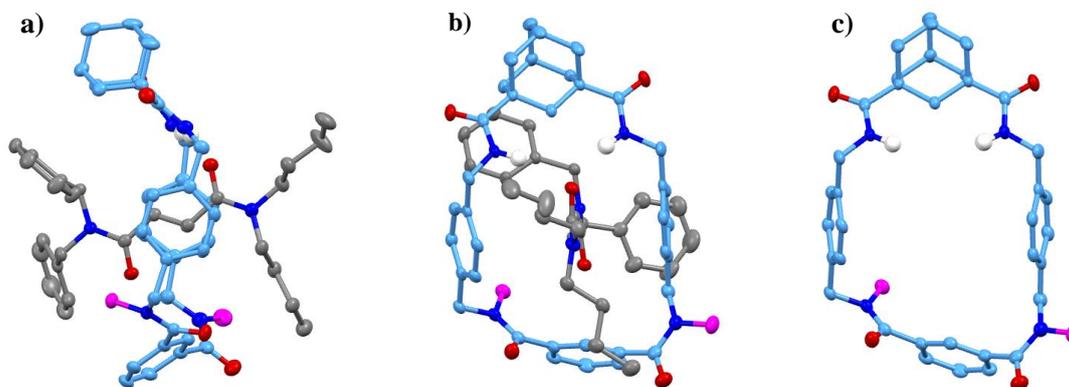


Figura A.3. Estructura molecular del [2]rotaxano 152 desde: a) vista lateral; b) vista frontal; c) vista frontal después de la eliminación manual del eje. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno.

A.1.4. β -Lactama entrelazada (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156

Monocristales de la β -lactama entrelazada (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156 se obtuvieron mediante la difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en CHCl_3 . Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microfoco Mo K/a Incoatec ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Las correcciones de absorción se llevaron a cabo con el método de múltiples escaneos (programa SADABS). La estructura se resolvió y refinó a través de Olex2,¹ utilizando el programa SHELXT^{2,3} y su paquete de refinamiento basado en la minimización de mínimos cuadrados. Dos moléculas del compuesto están incluidas en la celda unidad, además de una molécula de agua y una molécula de CHCl_3 .

Tabla A.7. Datos de rayos X y refinamiento de la estructura del β -lactama entrelazada (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156.

Fórmula empírica	$\text{C}_{63.5}\text{H}_{75.5}\text{Cl}_{1.5}\text{N}_6\text{O}_{6.5}$
Peso molecular	1079.97
Temperatura	100 K

Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P1	
Dimensiones de la celda unidad	a = 12.7358(4) Å	$\alpha = 89.4710(10)^\circ$
	b = 14.2956(5) Å	$\beta = 71.6740(10)^\circ$
	c = 17.9078(6) Å	$\gamma = 66.3290(10)^\circ$
Volumen	2808.86(16) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.277 g/cm ³	
Coefficiente de absorción	0.151 mm ⁻¹	
F(000)	1152	
Tamaño cristalino	0.29 x 0.23 x 0.2 mm ³	
Rango de θ para la medida	3.678 a 56.908°	
Rangos de índices	$-17 \leq h \leq 17, -19 \leq k \leq 19, -23 \leq l \leq 23$	
Número de reflexiones	197271	
Reflexiones independientes	28077 [R(int) = 0.0273]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Parámetros	1443	
Restricciones	3	
Adecuación del ajuste en F ²	1.052	
Índices finales de R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1871	
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0686, wR2 = 0.1936	
Mayor diferencia entre pico y agujero	1.74 y -1.53 e.Å ⁻³	
Parámetro de Flack	0.133(8)	

Tabla A.8. Ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno presentes en la β -lactama entrelazada (R_{mp} , I^5S , I^7R , $3R$, $4S$)-156.

D-H...A	d(D-H) [Å]	d(H...A) [Å]	d(D...A) [Å]	\angle (DHA) [°]
O(13)-H(13A)...Cl(1)	0.87	1.88	2.607(14)	139.8
O(13)-H(13B)...O(10)	0.87	2.18	3.008(13)	159.1
N(4)-H(4)...O(1)	0.88	2.12	2.818(4)	135.7

N(5)-H(5)···O(2)	0.88	2.26	3.096(4)	158.1
N(6)-H(6)···O(2)	0.88	2.36	3.230(4)	171.1
N(10)-H(10)···O(7)	0.88	2.08	2.854(5)	145.5
N(11)-H(11)···O(8)	0.88	2.34	3.216(4)	171.9
N(12)-H(12)···O(8)	0.88	2.20	3.071(4)	169.4

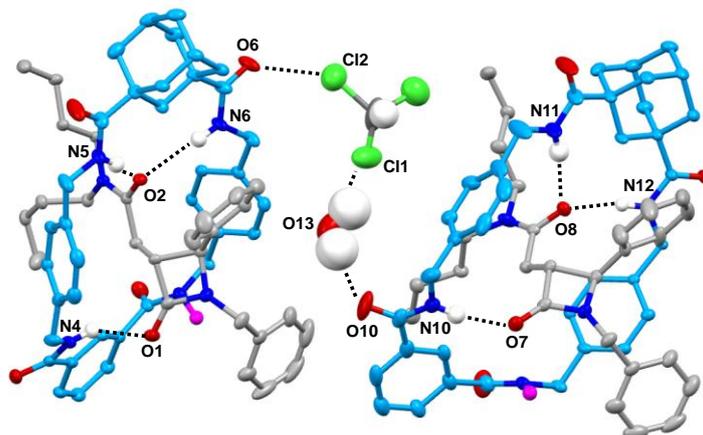


Figura A.4. Estructura molecular de la β -lactama entrelazada (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156 (molécula **A+B**) donde se muestran las interacciones no covalentes entre ambas moléculas y las moléculas de disolvente (H_2O y $CHCl_3$). Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; verde: átomos de cloro; blanco: átomos de hidrógeno.

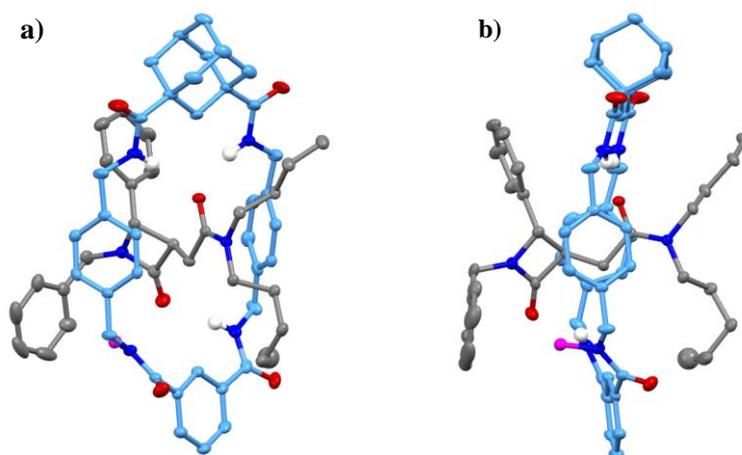


Figura A.5. Estructura molecular de la β -lactama entrelazada (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156 (molécula **A**) desde a) vista inclinada; b) vista lateral. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno.

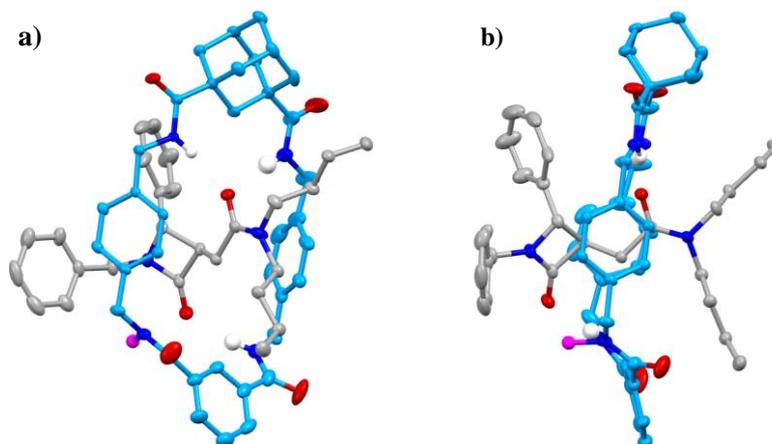


Figura A.6. Estructura molecular de la β -lactama entrelazada (R_{mp} , 1^5S , 1^7R , $3R$, $4S$)-156 (molécula **B**) desde a) vista inclinada; b) vista lateral. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; magenta: grupos metilo del macrociclo; blanco: átomos de hidrógeno.

A.1.5. Eje de urea **237**

Monocristales del eje de urea **237** se obtuvieron mediante la difusión lenta de hexano en una disolución del compuesto en CHCl_3 . Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microfoco Mo K/a Incoatec ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Las correcciones de absorción se llevaron a cabo con el método de múltiples escaneos (programa SADABS). La estructura se resolvió y refinó a través de Olex2,¹ utilizando el programa SHELXT^{2,3} y su paquete de refinamiento basado en la minimización de mínimos cuadrados.

Tabla A.9. Datos de rayos X y refinamiento de la estructura del eje de urea **237**.

Fórmula empírica	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$	
Peso molecular	566.50	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8.9570(3) \text{ Å}$	$\alpha = 69.3350(10)^\circ$
	$b = 11.6096(4) \text{ Å}$	$\beta = 84.5020(10)^\circ$
	$c = 13.8227(4) \text{ Å}$	$\gamma = 71.0660(10)^\circ$
Volumen	1271.85(7) Å^3	

Z	2
Densidad (calculada)	1.479 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.127 mm ⁻¹
F(000)	584.0
Tamaño cristalino	0.24 x 0.14 x 0.09 mm ³
Rango de θ para la medida	3.946 to 61.338°
Rangos de índices	-12 \leq h \leq 12, -16 \leq k \leq 16, -19 \leq l \leq 19
Número de reflexiones	107962
Reflexiones independientes	7860 [R(int) = 0.0343]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Parámetros	361
Restricciones	0
Adecuación del ajuste en F ²	1.087
Índices finales de R [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0569, wR2 = 0.1268
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0781, wR2 = 0.1513
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.62 y -0.61 e.Å ⁻³

Tabla A.10. *Ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno presentes en el eje de urea 237.*

D-H...A	d(D-H) [Å]	d(H...A) [Å]	d(D...A) [Å]	<(DHA) [°]
N(2)-H(2)...O(3)	0.88	2.15	2.8690(17)	138.0
N(3)-H(3)...O(2)	0.88	2.20	2.9192(18)	138.8
N(4)-H(4)...O(1)	0.88	1.97	2.8350(18)	168.8

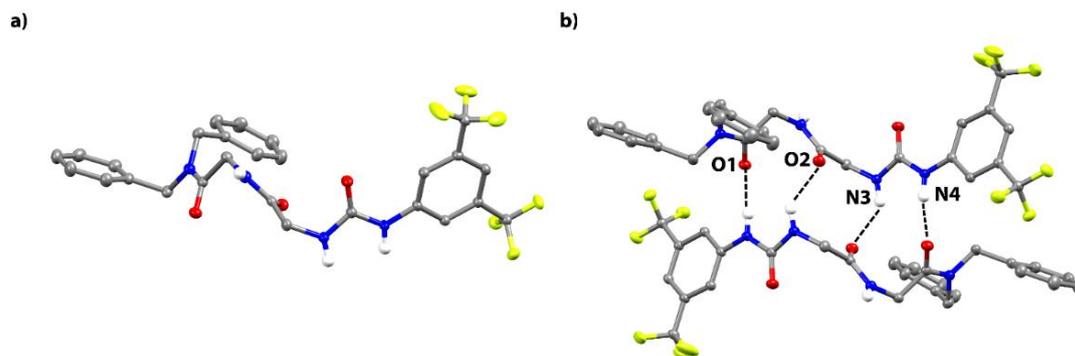


Figura A.7. Estructura molecular del eje de urea **237**: a) vista lateral, b) homodimerización del eje de urea **237**. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; verde claro: átomos de flúor; blanco: átomos de hidrógeno.

A.1.6. [2]Rotaxano de urea **241**

Monocristales del [2]rotaxano de urea **241** se obtuvieron mediante la difusión lenta de hexano en una disolución del compuesto en CHCl_3 . Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microfoco Mo K/a Incoatec ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Las correcciones de absorción se llevaron a cabo con el método de múltiples escaneos (programa SADABS). La estructura se resolvió y refinó a través de Olex2,¹ utilizando el programa SHELXT^{2,3} y su paquete de refinamiento basado en la minimización de mínimos cuadrados.

Tabla A.11. Datos de rayos X y refinamiento de la estructura del [2]rotaxano de urea **241**.

Fórmula empírica	$\text{C}_{60}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{F}_{14}\text{N}_8\text{O}_7$	
Peso molecular	1362.39	
Temperatura	100 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 13.9699(6) \text{ Å}$	$\alpha = 91.362(2)^\circ$
	$b = 14.1740(6) \text{ Å}$	$\beta = 94.825(2)^\circ$
	$c = 14.9438(6) \text{ Å}$	$\gamma = 96.724(2)^\circ$
Volumen	$2926.6(2) \text{ Å}^3$	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.546 g/cm^3	

Coefficiente de absorción	0.264 mm ⁻¹
F(000)	1388.0
Tamaño cristalino	0.19 x 0.04 x 0.04 mm ³
Rango de θ para la medida	3.842 to 59.284°
Rangos de índices	-19 ≤ h ≤ 19, -19 ≤ k ≤ 19, -20 ≤ l ≤ 20
Número de reflexiones	150654
Reflexiones independientes	16488 [R(int) = 0.0396]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Parámetros	858
Restricciones	0
Adecuación del ajuste en F ²	1.058
Índices finales de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0379, wR2 = 0.0883
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0548, wR2 = 0.1017
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.52 y -0.69 e.Å ⁻³

Tabla A.12. *Ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno presentes en el [2]rotaxano de urea 241.*

D-H···A	d(D-H) [Å]	d(H···A) [Å]	d(D···A) [Å]	<(DHA) [°]
N(2)-H(2)···O(5)	0.85(2)	2.10(2)	2.9359(16)	168.6(18)
N(4)-H(4)···O(6)	0.81(2)	2.02(2)	2.8314(16)	175(2)
N(5)-H(5)···O(3)	0.84(2)	2.56(2)	3.3655(16)	163.4(18)
N(6)-H(6)···O(3)	0.88(2)	2.20(2)	3.0569(17)	166.3(17)
N(7)-H(7)···O(4)	0.86(2)	2.27(2)	2.9585(17)	136.0(19)
N(8)-H(8)···O(1)	0.83(2)	2.11(2)	2.7630(16)	136.2(18)

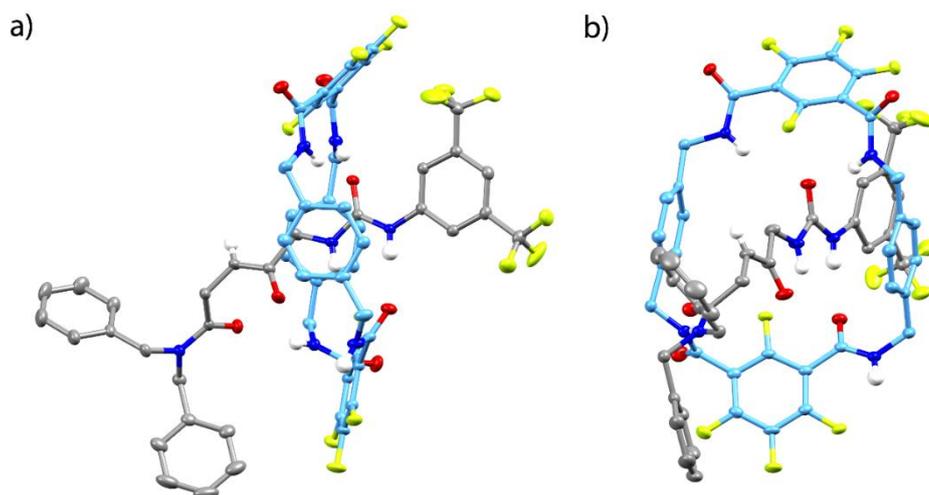


Figura A.8. Estructura molecular del [2]rotaxano de urea **241** desde: a) vista lateral, b) vista frontal. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; verde claro: átomos de flúor; blanco: átomos de hidrógeno.

A.1.7. [2]Rotaxano de tiourea **233**

Monocristales del [2]rotaxano de tiourea **233** se obtuvieron mediante el enfriamiento lento de una disolución del compuesto en MeCN. Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microfoco Mo K/a Incoatec ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Las correcciones de absorción se llevaron a cabo con el método de múltiples escaneos (programa SADABS). La estructura se resolvió y refinó a través de Olex2,¹ utilizando el programa SHELXT^{2,3} y su paquete de refinamiento basado en la minimización de mínimos cuadrados. Una molécula de agua y una molécula de MeCN están incluidas en la celda unidad.

Tabla A.13. Datos de rayos X y refinamiento de la estructura del [2]rotaxano de tiourea **233**.

Fórmula empírica	C ₆₇ H ₆₇ N ₉ O ₇ S	
Peso molecular	1142.35	
Temperatura	100 K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celda unidad	a = 38.173(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11.4040(16) Å	$\beta = 121.999(4)^\circ$
	c = 32.413(4) Å	$\gamma = 90^\circ$

Volumen	11966(3) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.268 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.117 mm ⁻¹
F(000)	4832.0
Tamaño cristalino	0.24 x 0.08 x 0.06 mm ³
Rango de θ para la medida	3.786 to 61.168°
Rangos de índices	-54 ≤ h ≤ 54, -16 ≤ k ≤ 16, -45 ≤ l ≤ 45
Número de reflexiones	224157
Reflexiones independientes	18315 [R(int) = 0.0778]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Parámetros	761
Restricciones	0
Adecuación del ajuste en F ²	1.161
Índices finales de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0565, wR2 = 0.1250
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.1100, wR2 = 0.1711
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.55 y -0.40 e.Å ⁻³

Tabla A.14. *Ángulos y distancias de los enlaces de hidrógeno presentes en el [2]rotaxano de tiourea 233.*

D-H...A	d(D-H) [Å]	d(H...A) [Å]	d(D...A) [Å]	< (DHA) [°]
O(1S)-H(1SD)...O(3)	0.87	1.88	2.746(2)	177.7
O(1S)-H(1SE)...O(4)	0.87	1.97	2.820(2)	166.8
N(1)-H(1)...O(5)	0.88	2.07	2.905(2)	157.9
N(2)-H(2)...O(5)	0.88	2.22	3.028(2)	151.7
N(3)-H(3)...O(1S)	0.88	2.01	2.859(2)	162.9
N(4)-H(4)...O(6)	0.88	1.98	2.843(2)	167.6
N(5)-H(5)...O(2)	0.88	2.22	3.081(2)	167.3
N(6)-H(6)...O(2)	0.88	2.22	3.100(2)	175.1
N(7)-H(7)...O(1)	0.88	2.23	2.968(2)	141.3
N(8)-H(8)...O(1)	0.88	2.23	3.009(2)	146.7

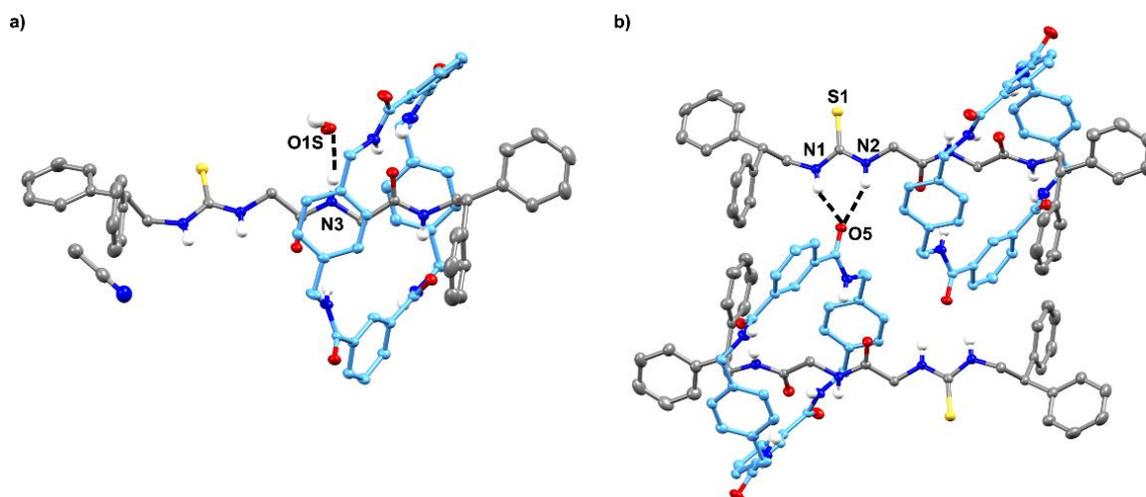
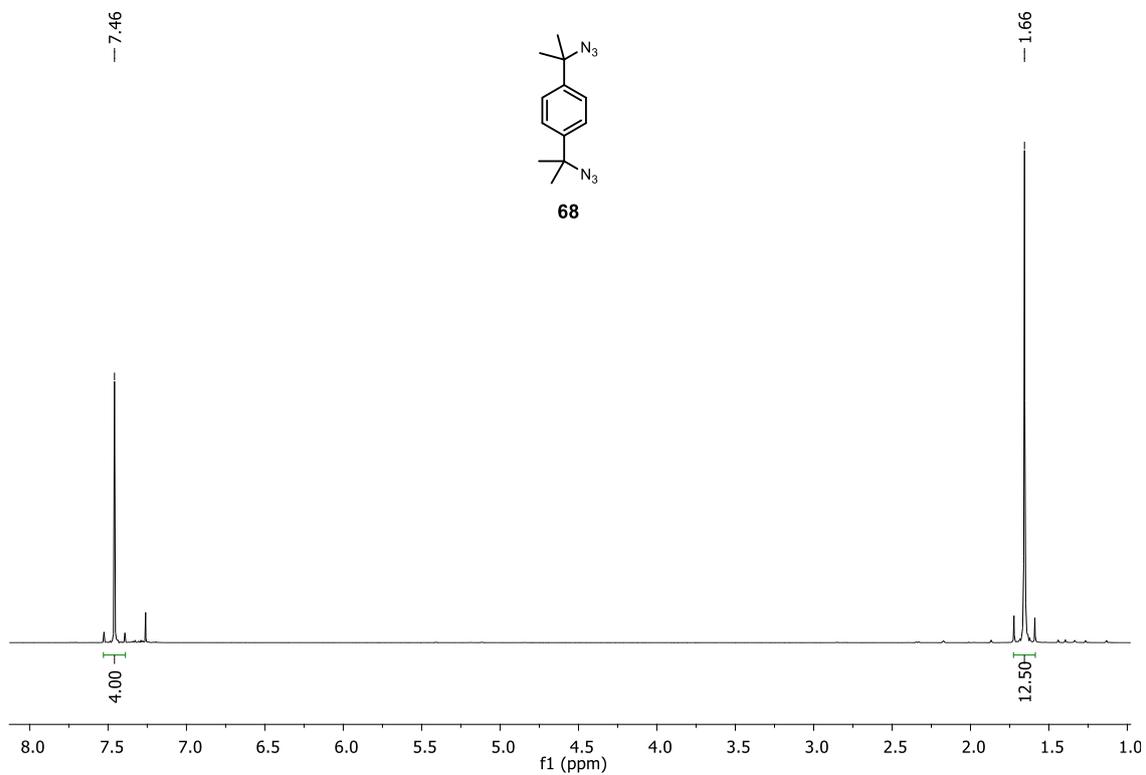


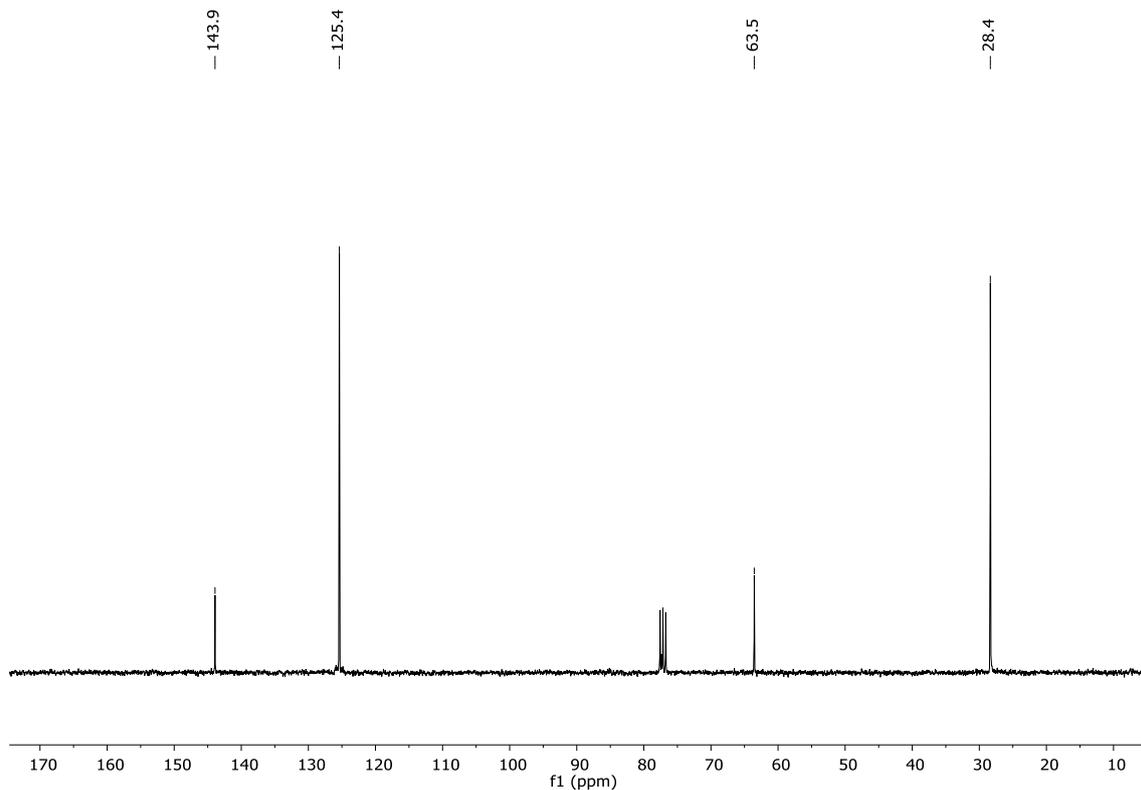
Figura A.8. Estructura molecular del [2]rotaxano 233 (solvatado con MeCN y H₂O) donde se muestran las interacciones no covalentes entre: a) el [2]rotaxano 233 y una molécula de agua, b) dos moléculas de [2]rotaxano 233 vecinas. Código de colores: gris: átomos de carbono del eje; azul claro: átomos de carbono del macrociclo; rojo: átomos de oxígeno; azul oscuro: átomos de nitrógeno; amarillo: átomos de azufre; blanco: átomos de hidrógeno

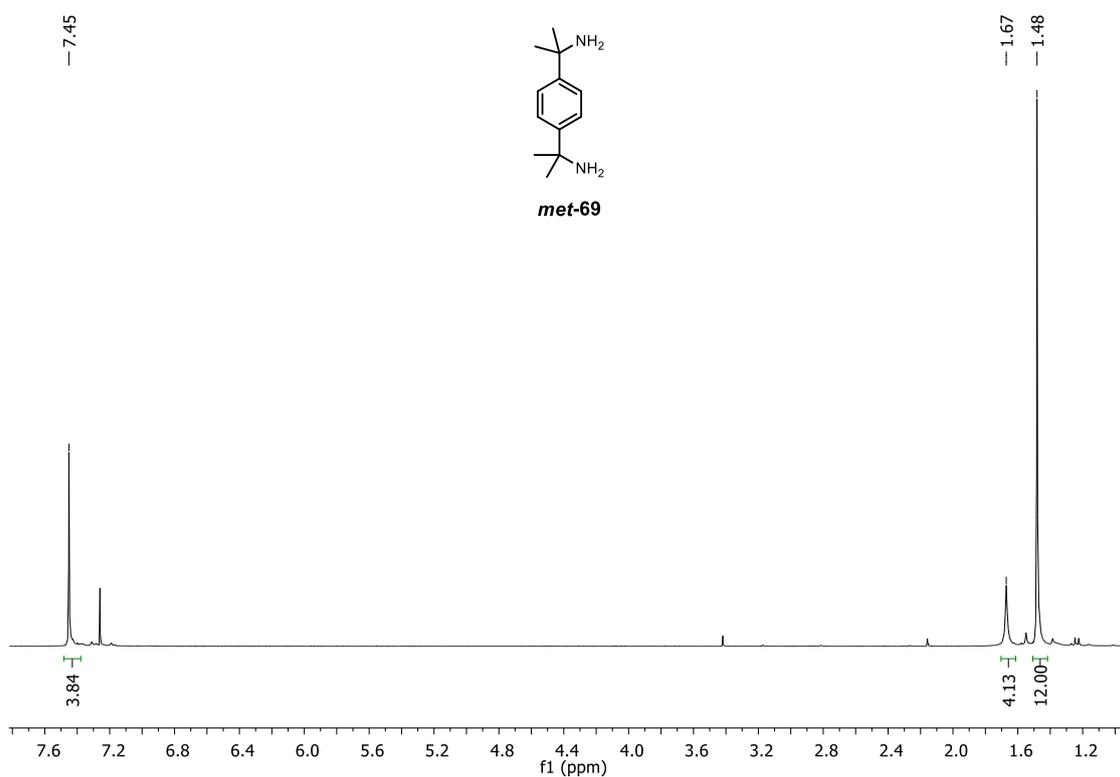
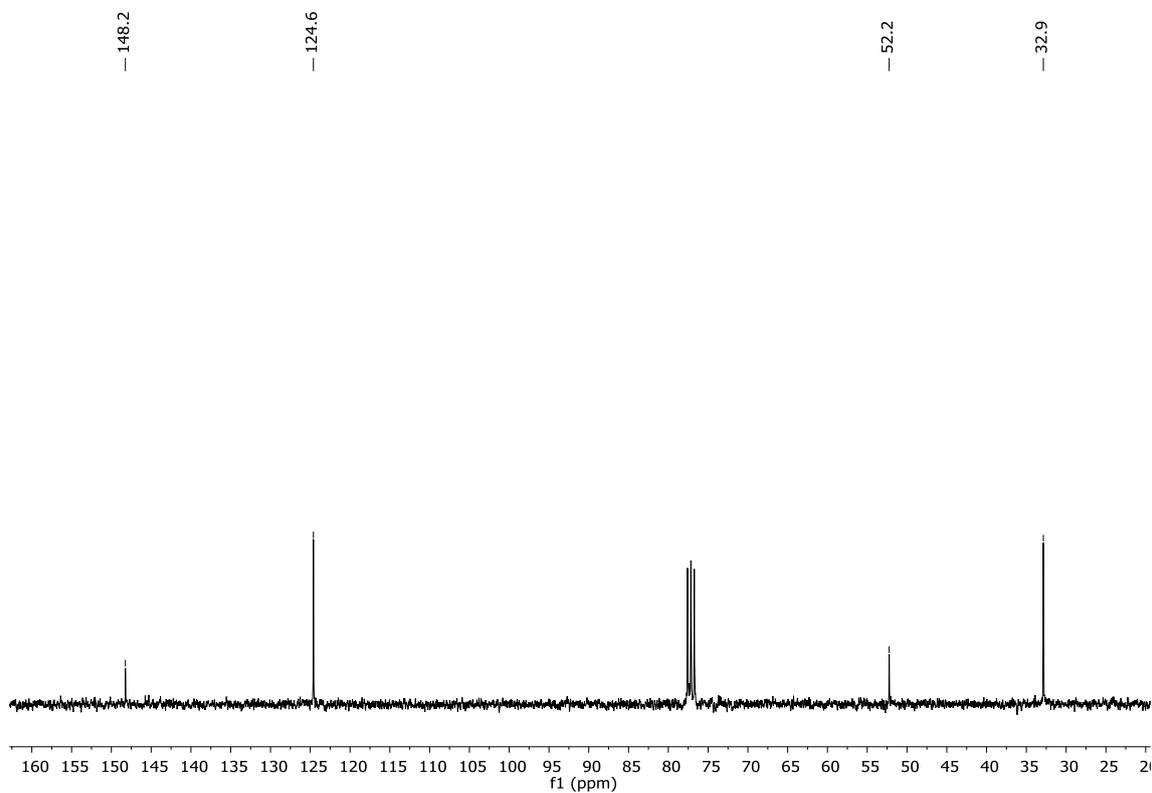
A.2. Colección de espectros de resonancia magnética nuclear

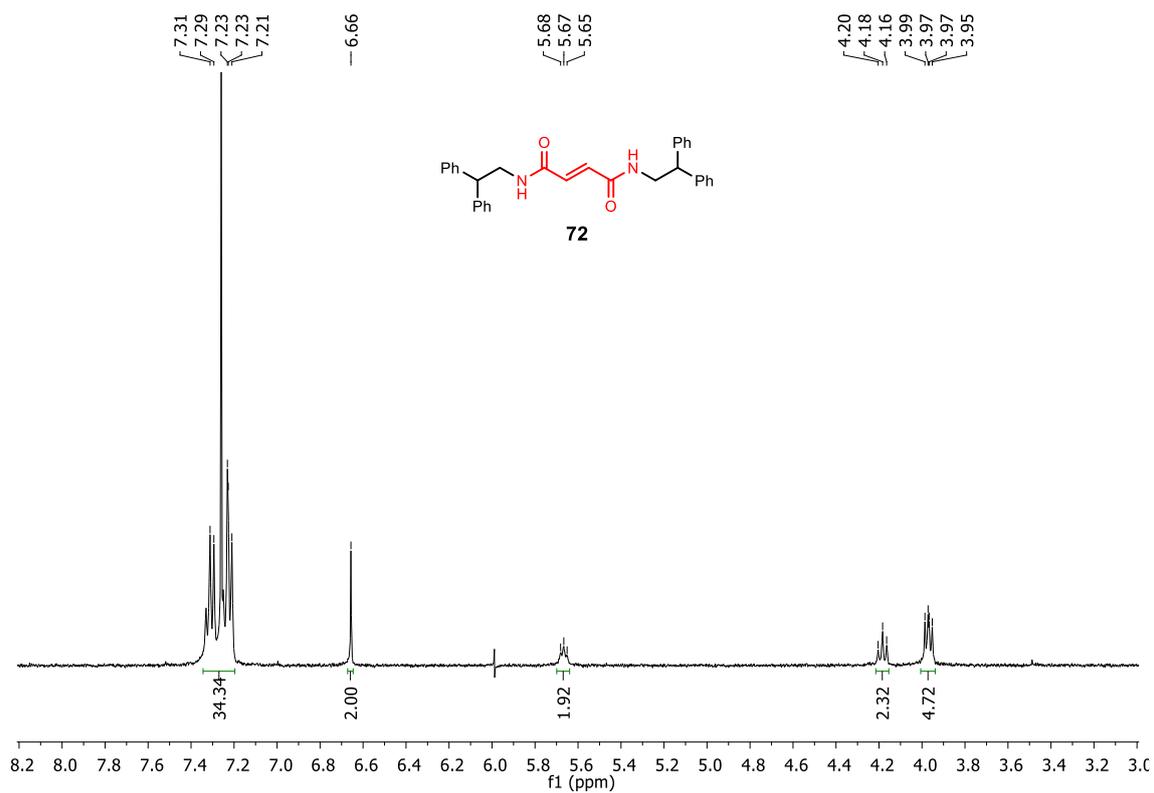
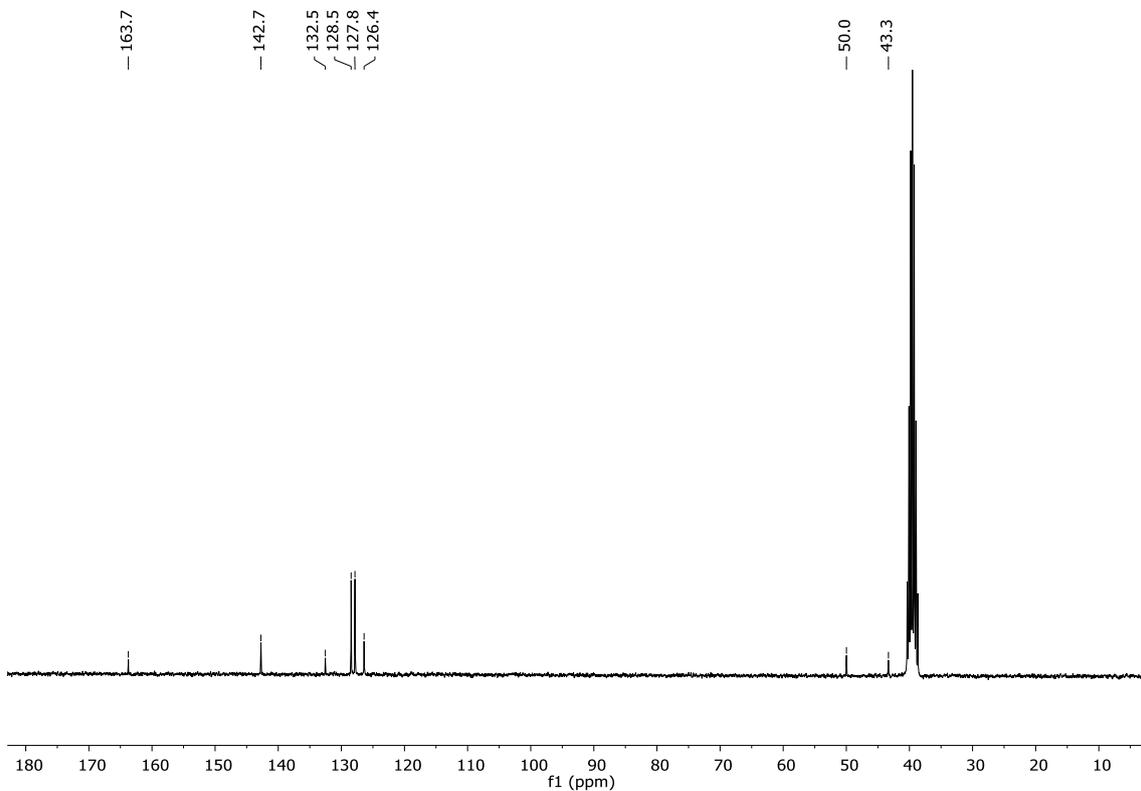
1,4-Bis(2-azidoisopropil)benceno (68) - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

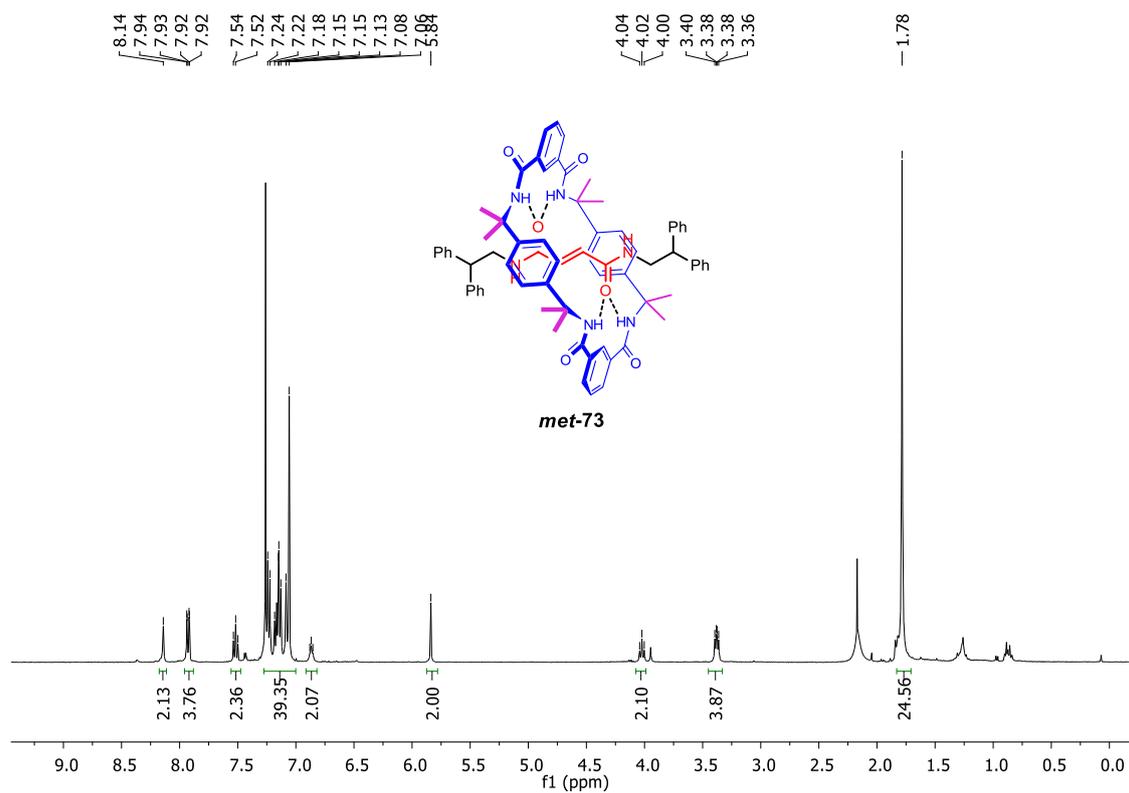
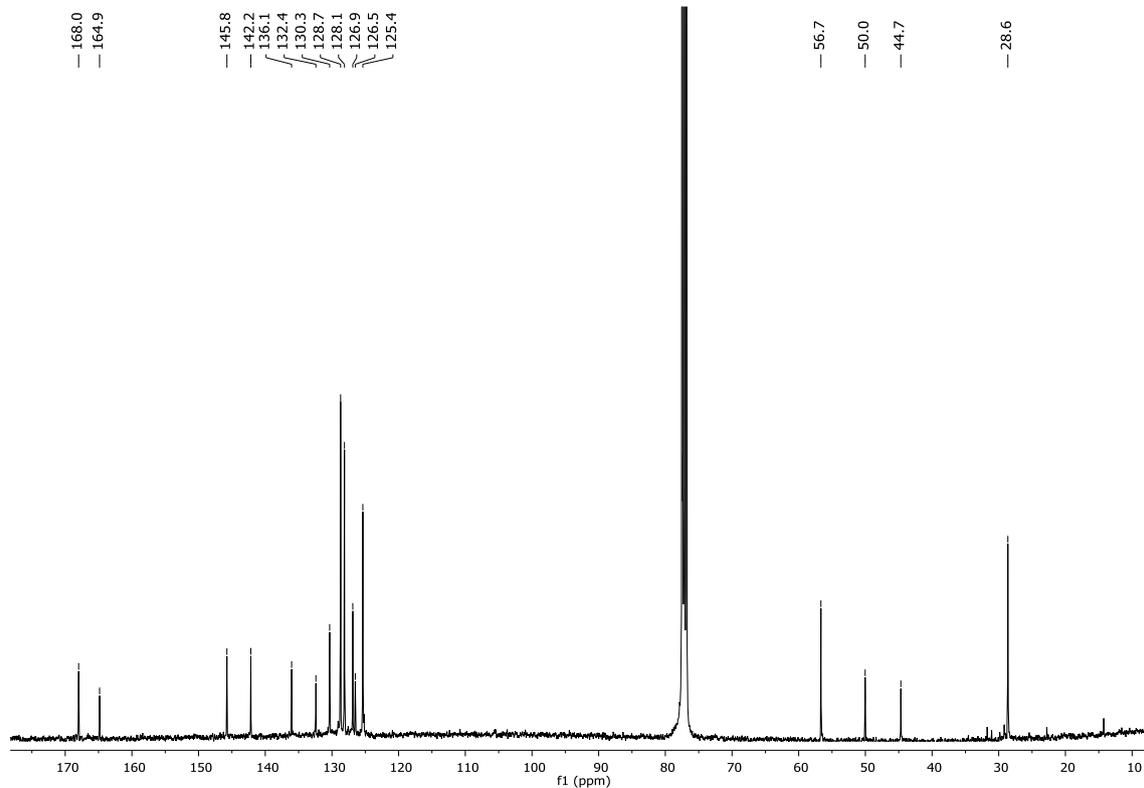


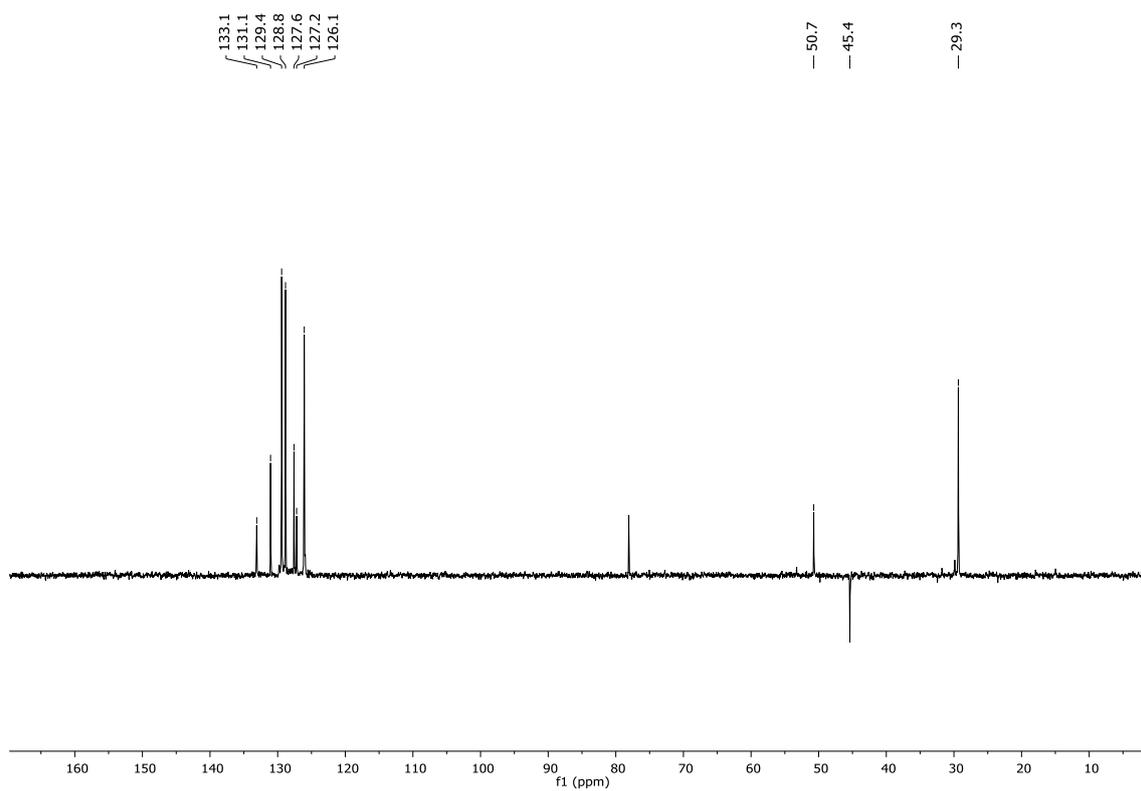
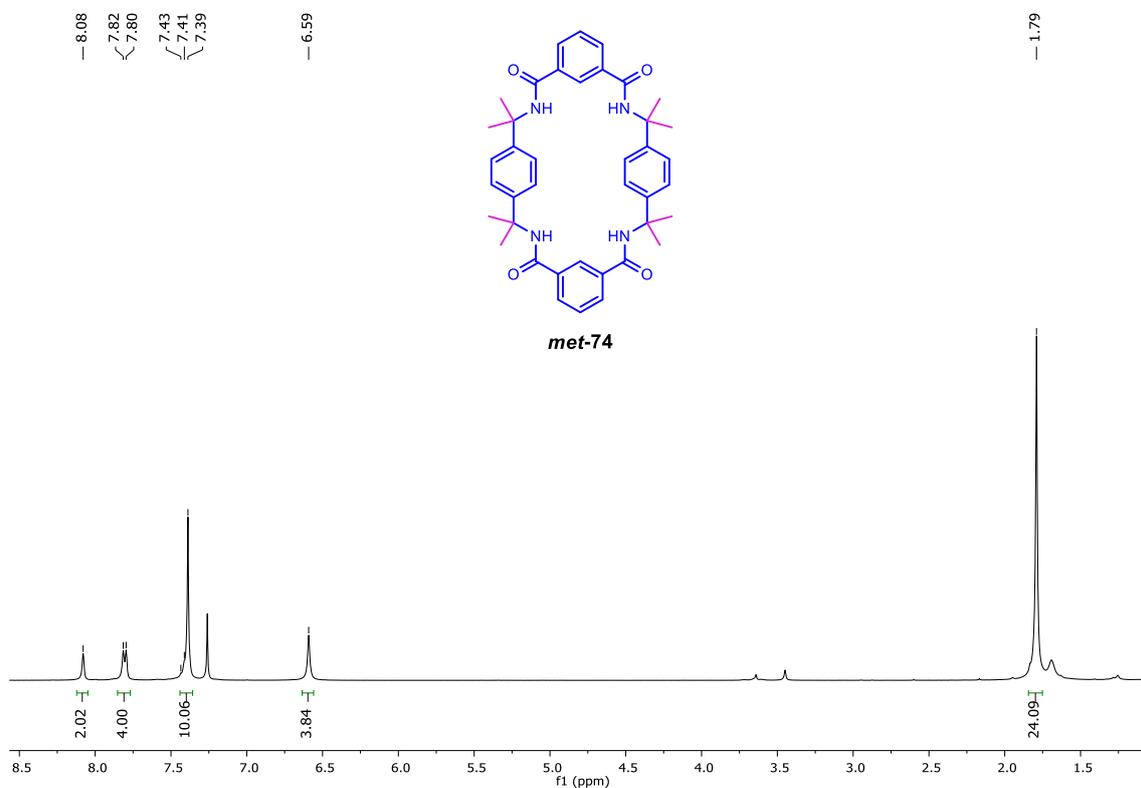
1,4-Bis(2-azidoisopropil)benceno (68) - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)



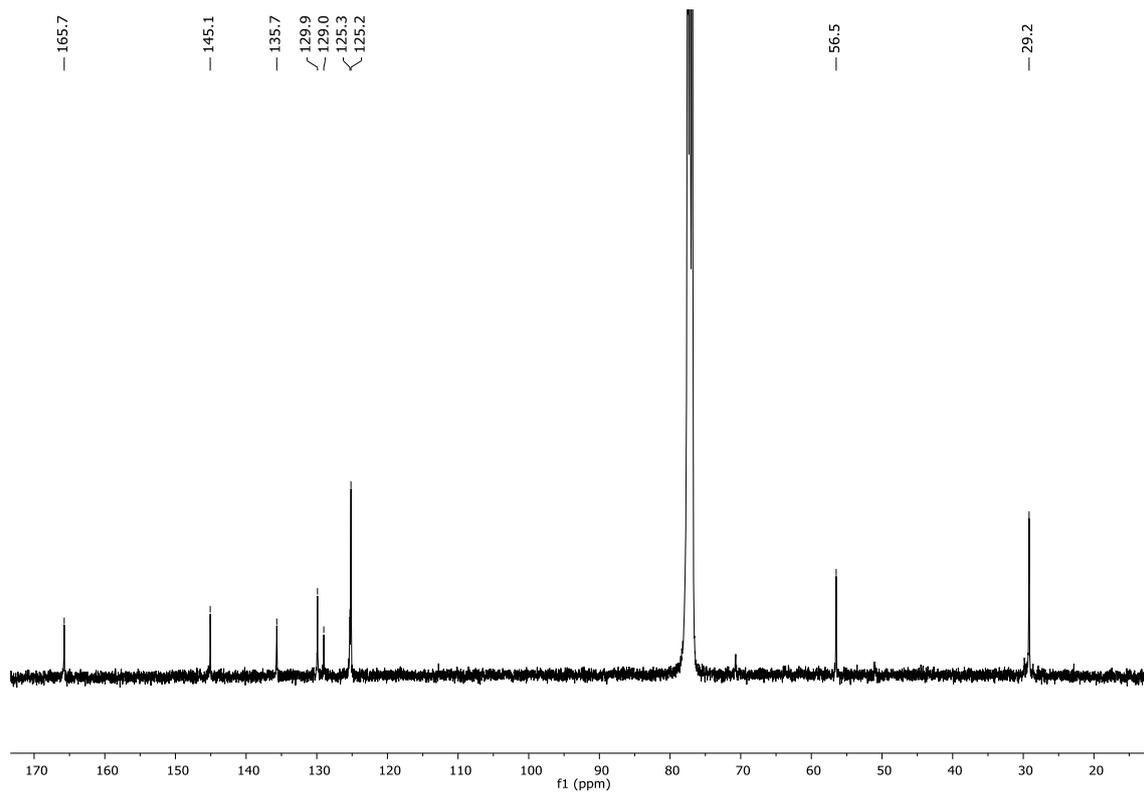
$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrametil-*p*-xililendiamina (*met-69*) - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrametil-*p*-xililendiamina (*met-69*) - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

N,N*-Bis(2,2-difeniletil)fumaramida (72) - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)**N,N*-Bis(2,2-difeniletil)fumaramida (72) - RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)**

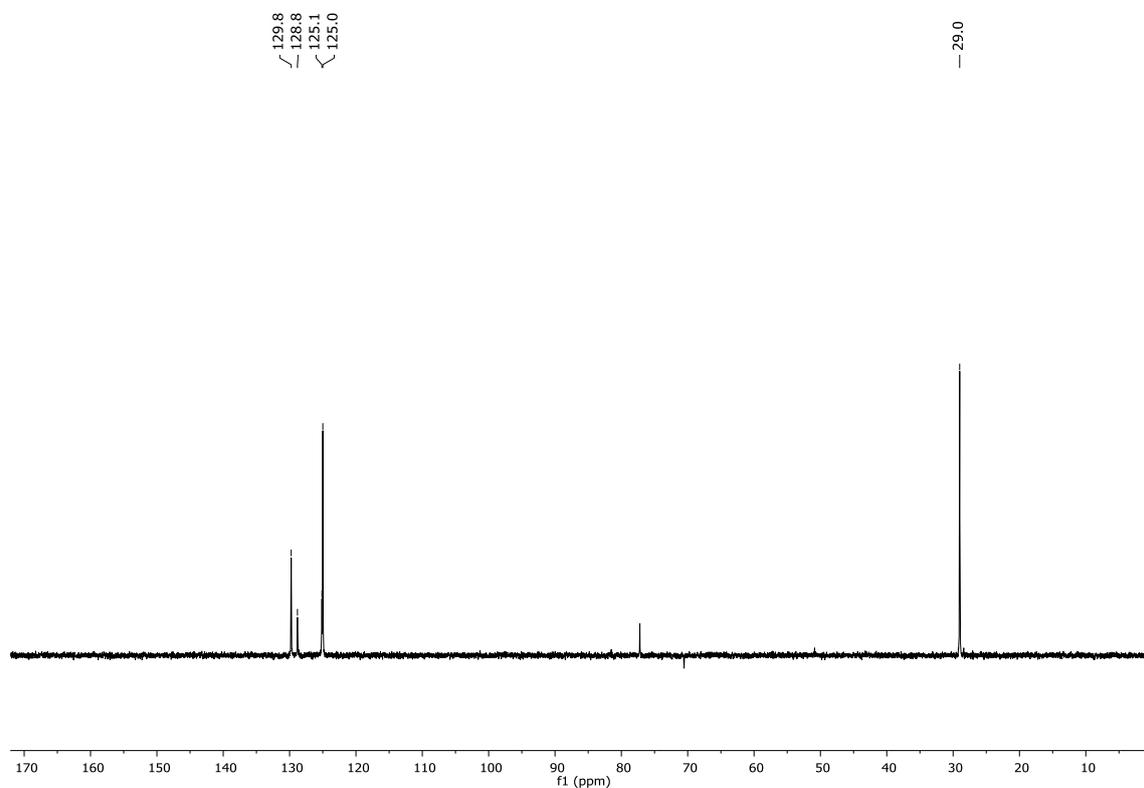
[2]Rotaxano *met-73* - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano *met-73* - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

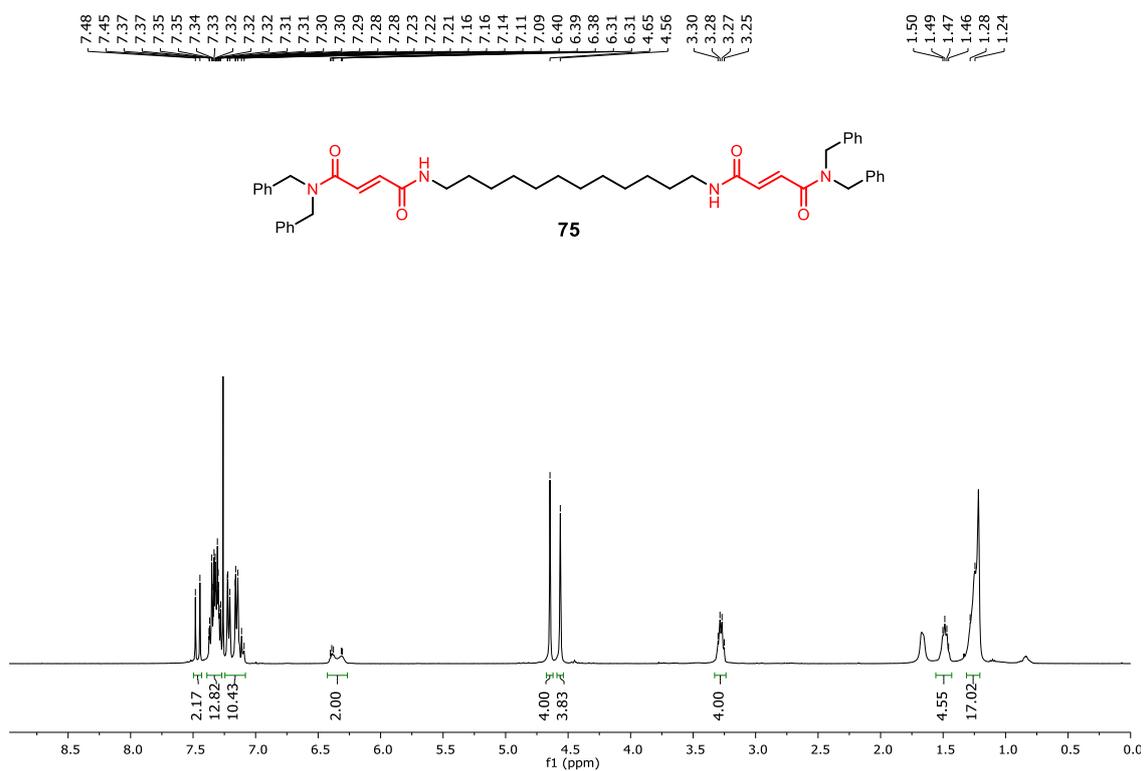
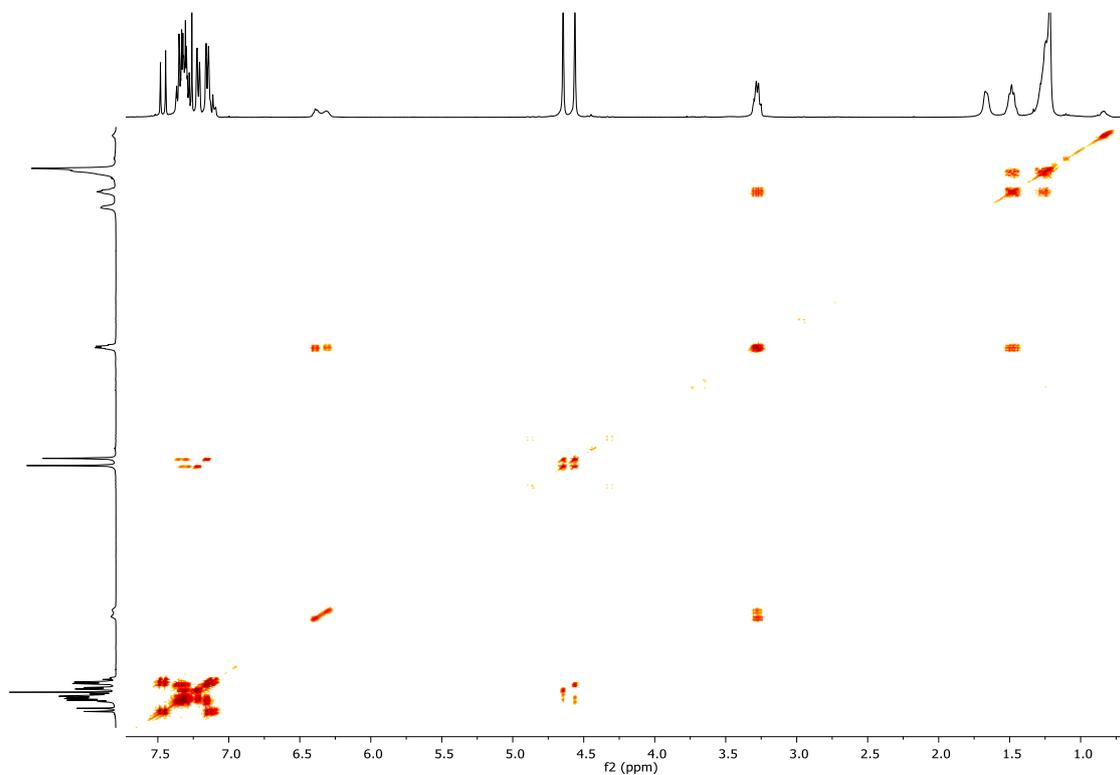
[2]Rotaxano *met-73* - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)Macrociclo *met-74* - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

Macrocielo *met-74* - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

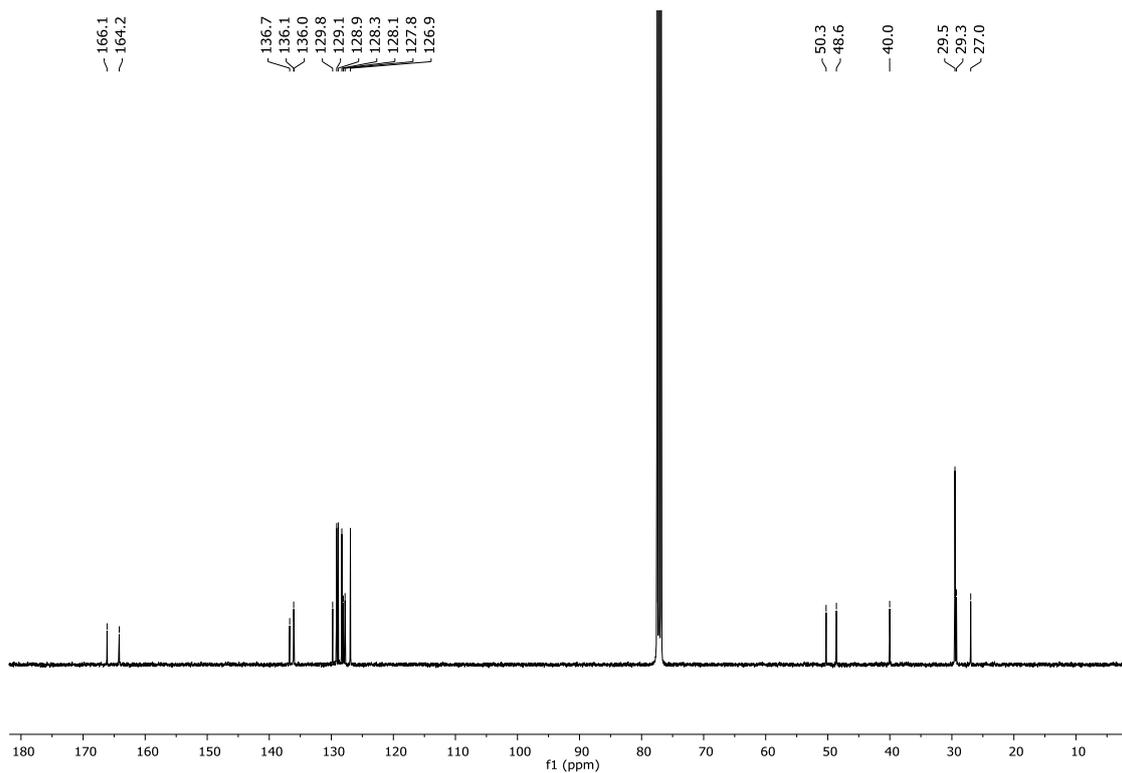


Macrocielo *met-74* - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

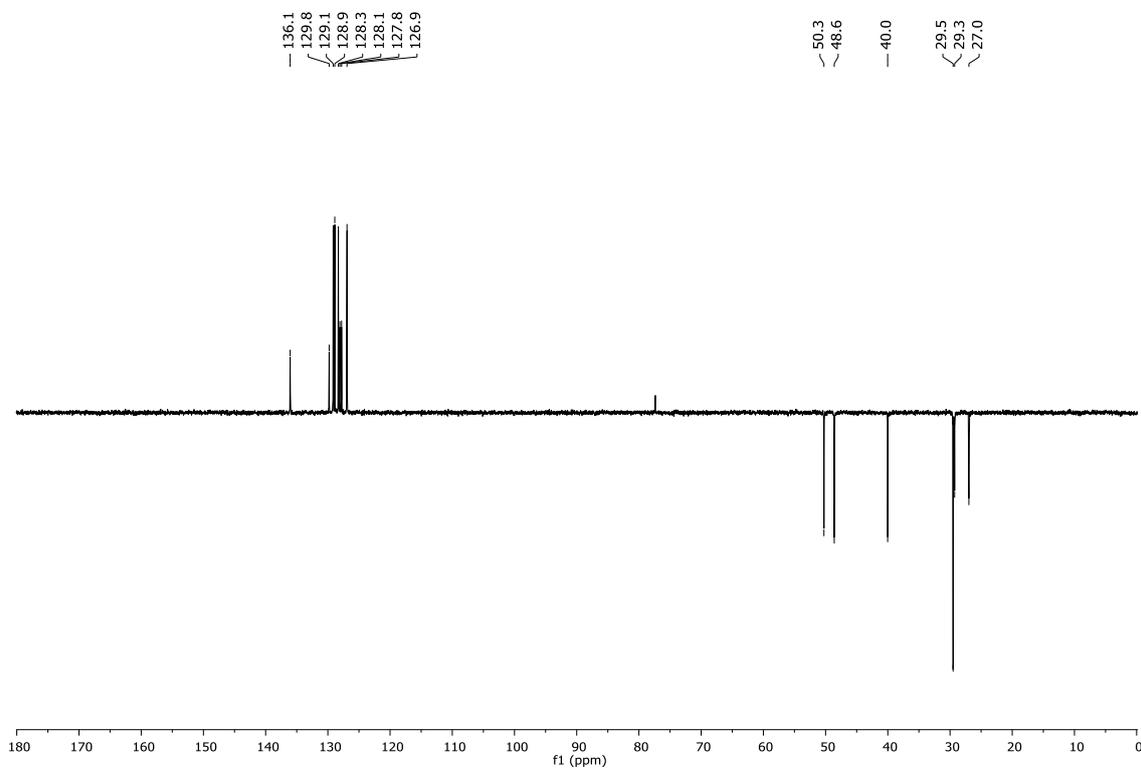


Eje 75 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)Eje 75 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

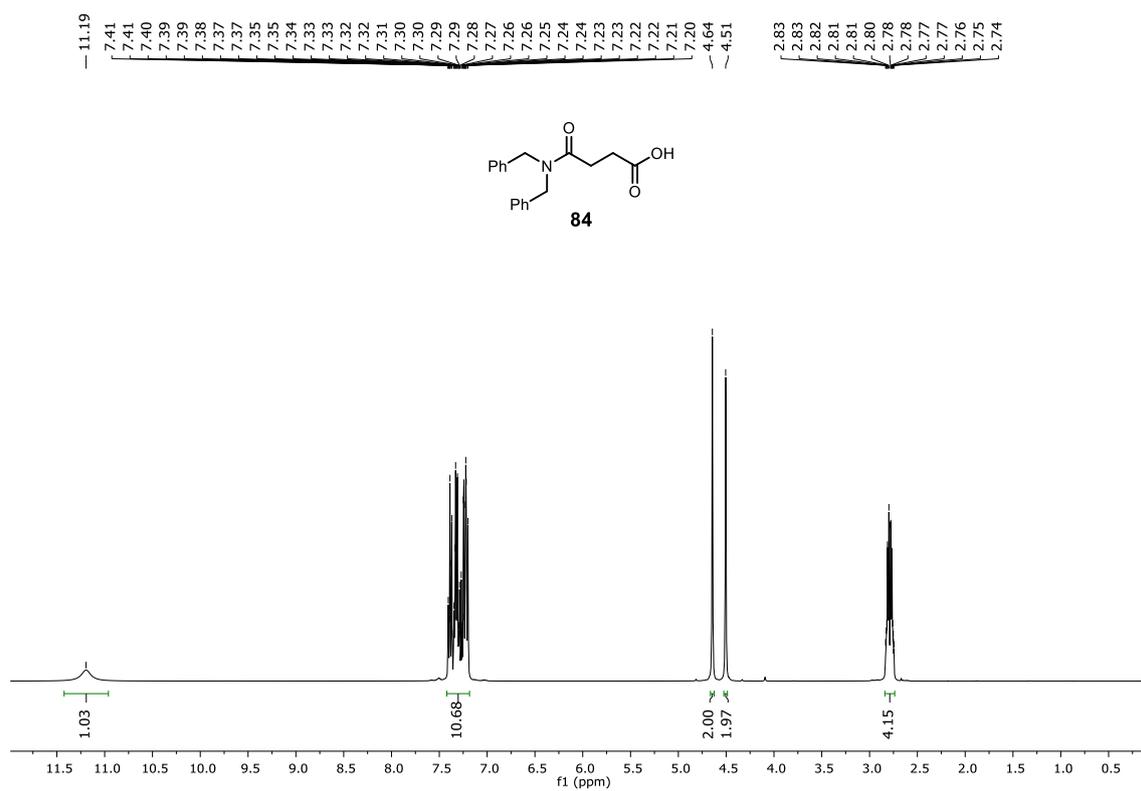
Eje 75 - RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)



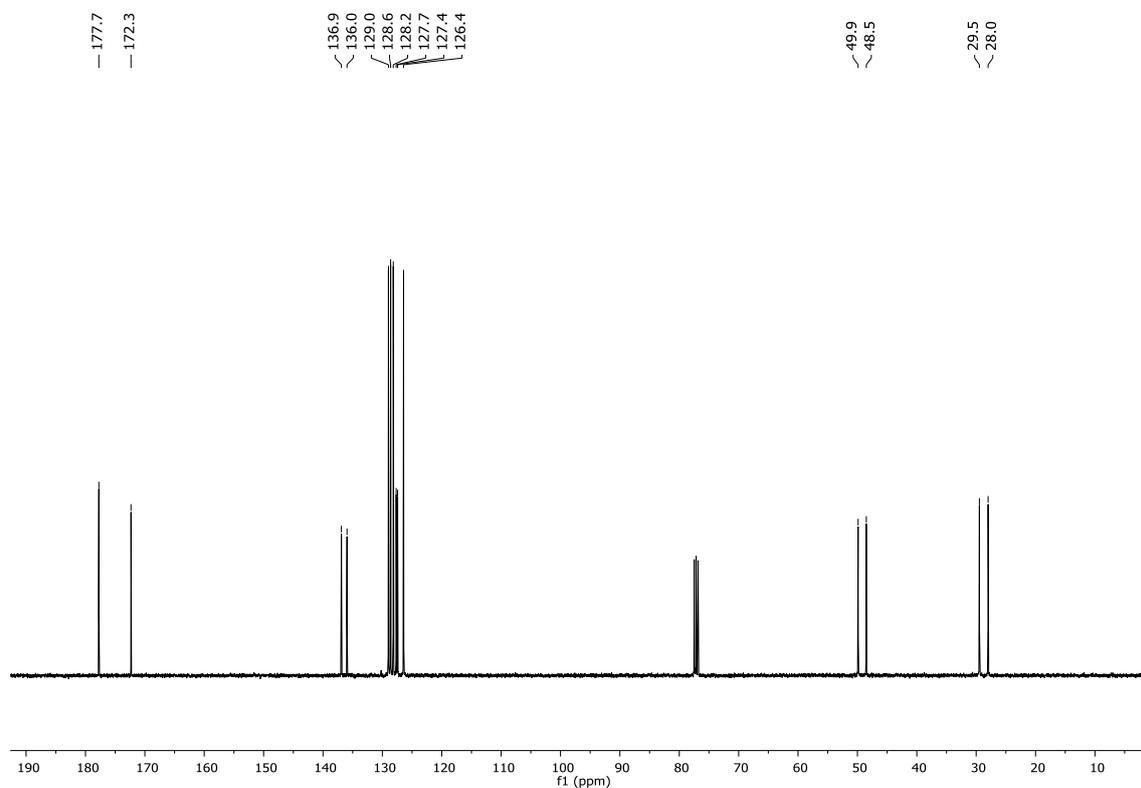
Eje 75 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)



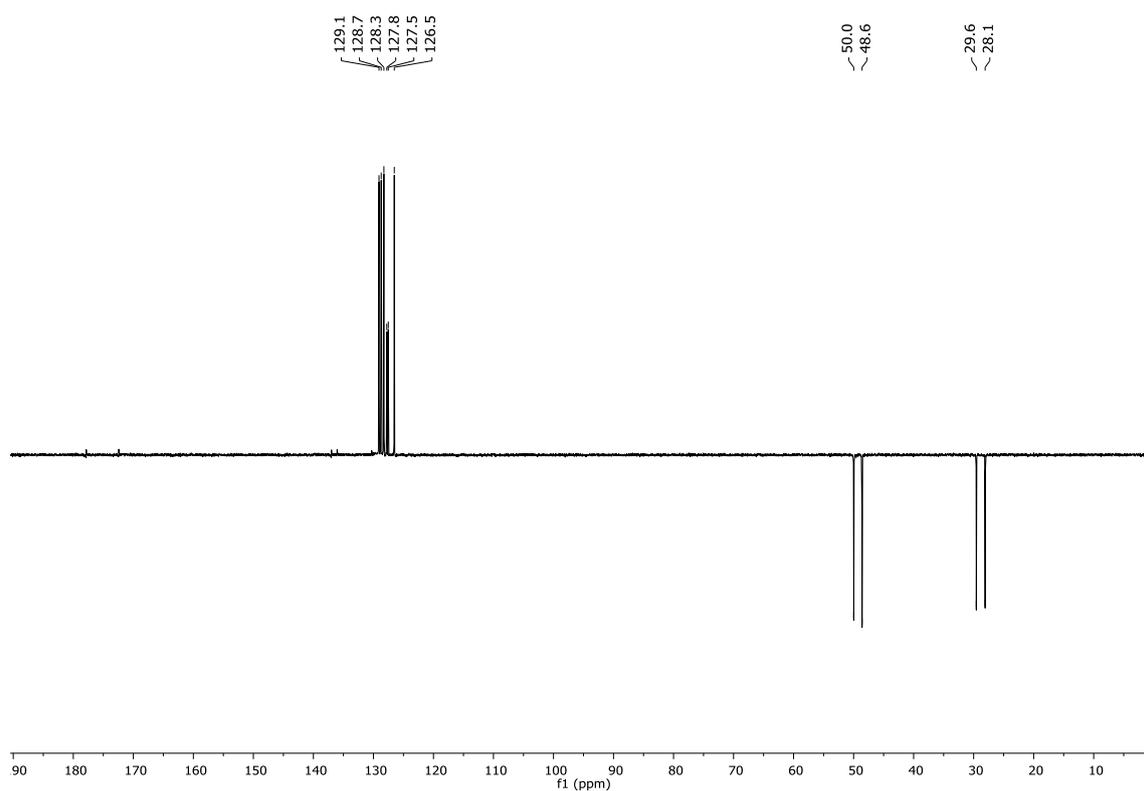
Ácido 4-(dibencilamino)-4-oxobutanoico (84) - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)



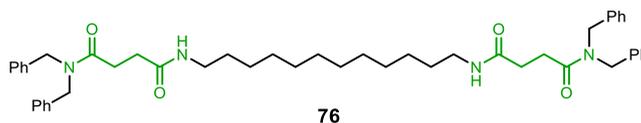
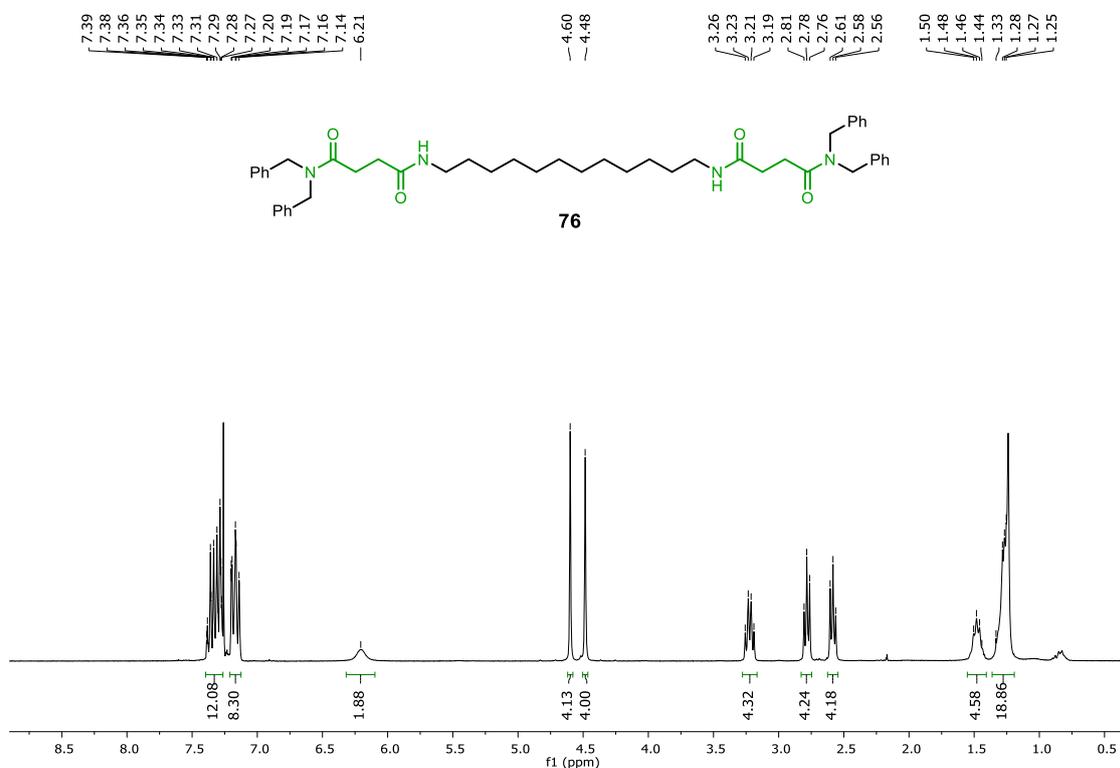
Ácido 4-(dibencilamino)-4-oxobutanoico (84) - RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

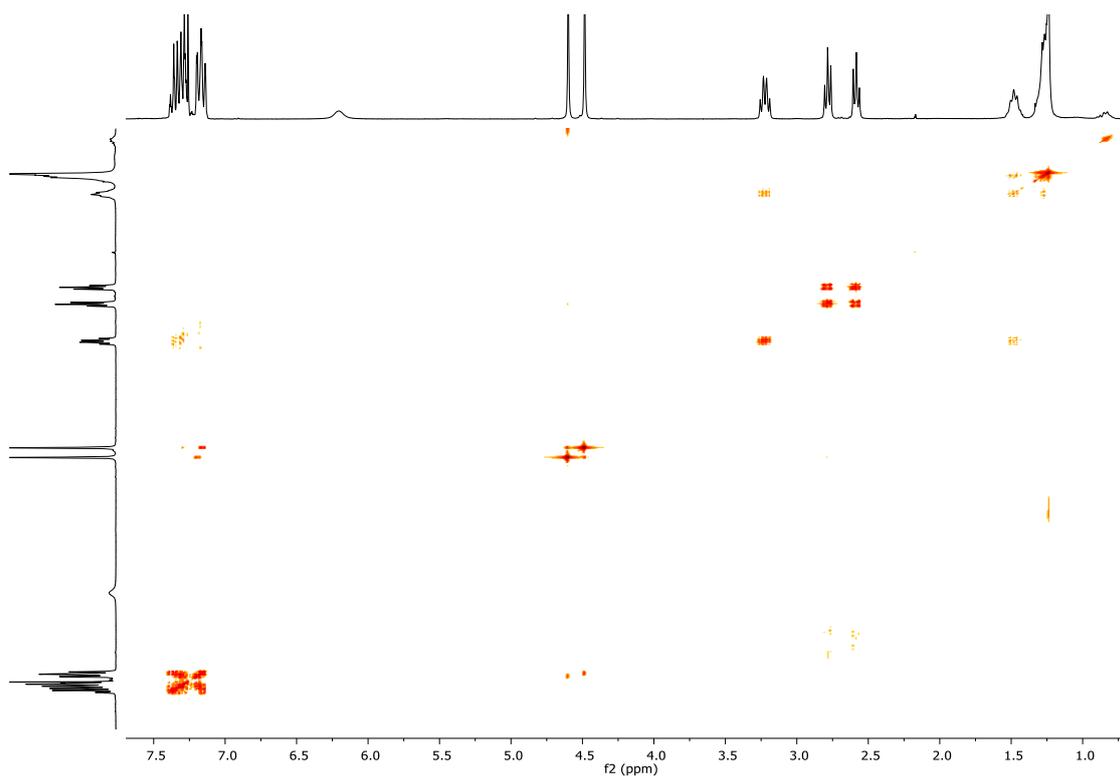
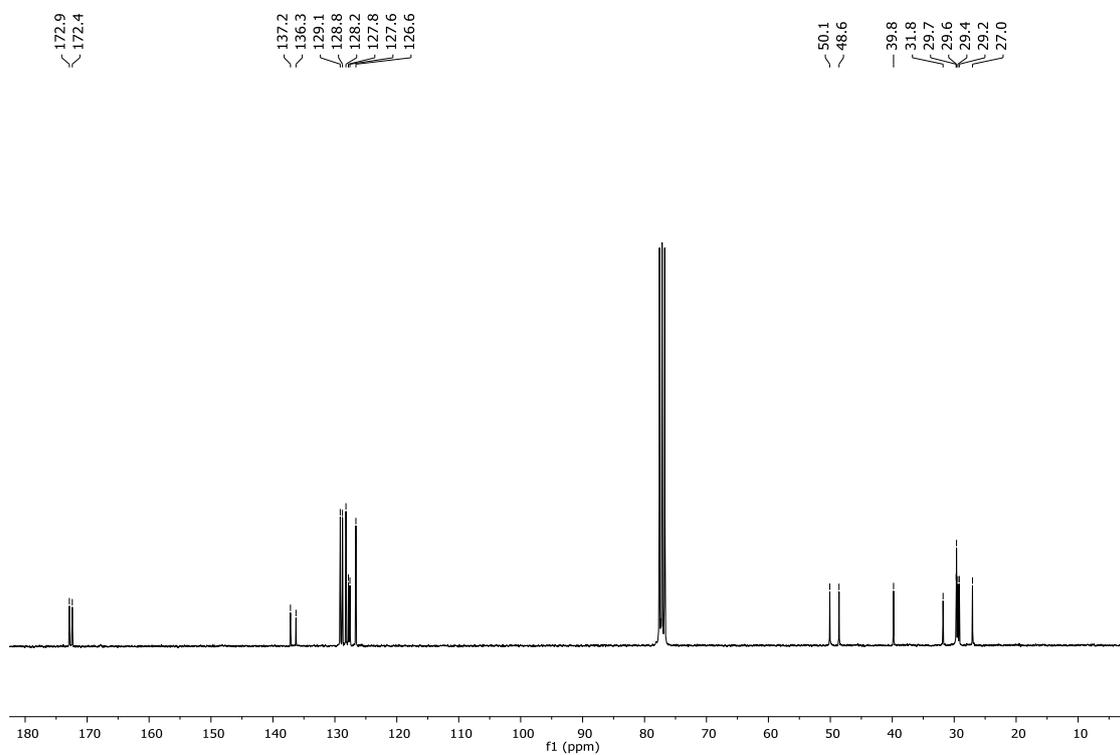


Ácido 4-(dibencilamino)-4-oxobutanoico (84) - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

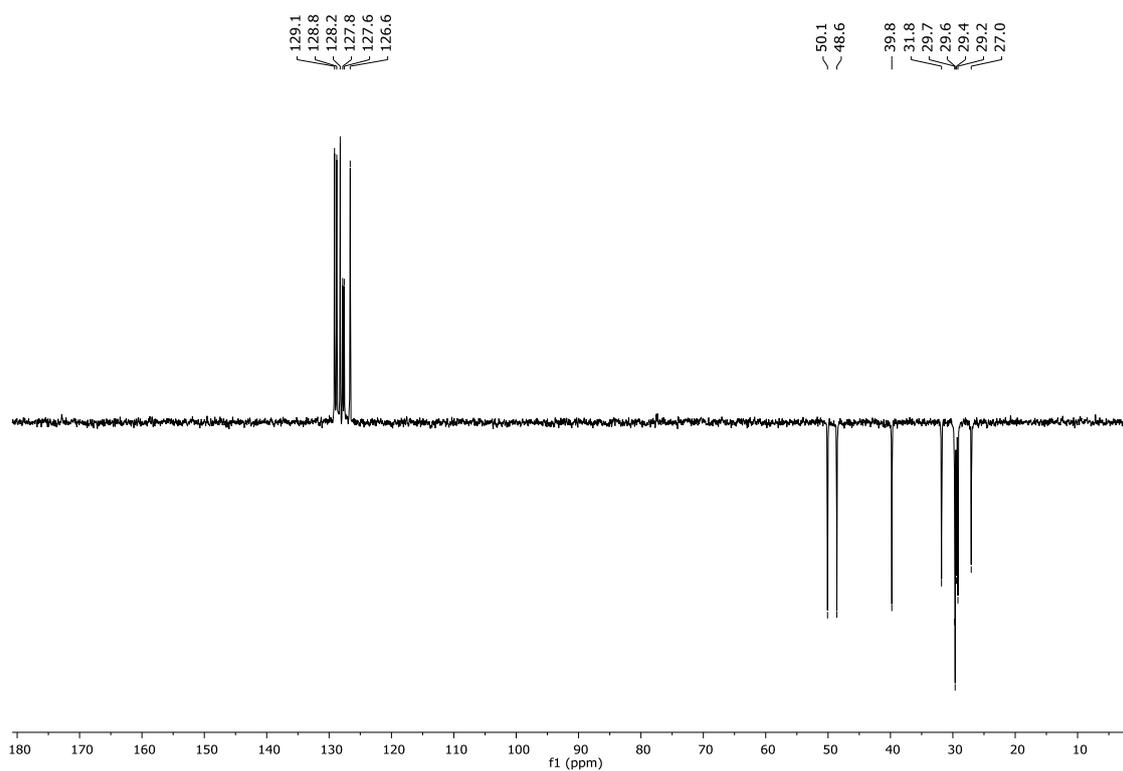


Eje 76 - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K)

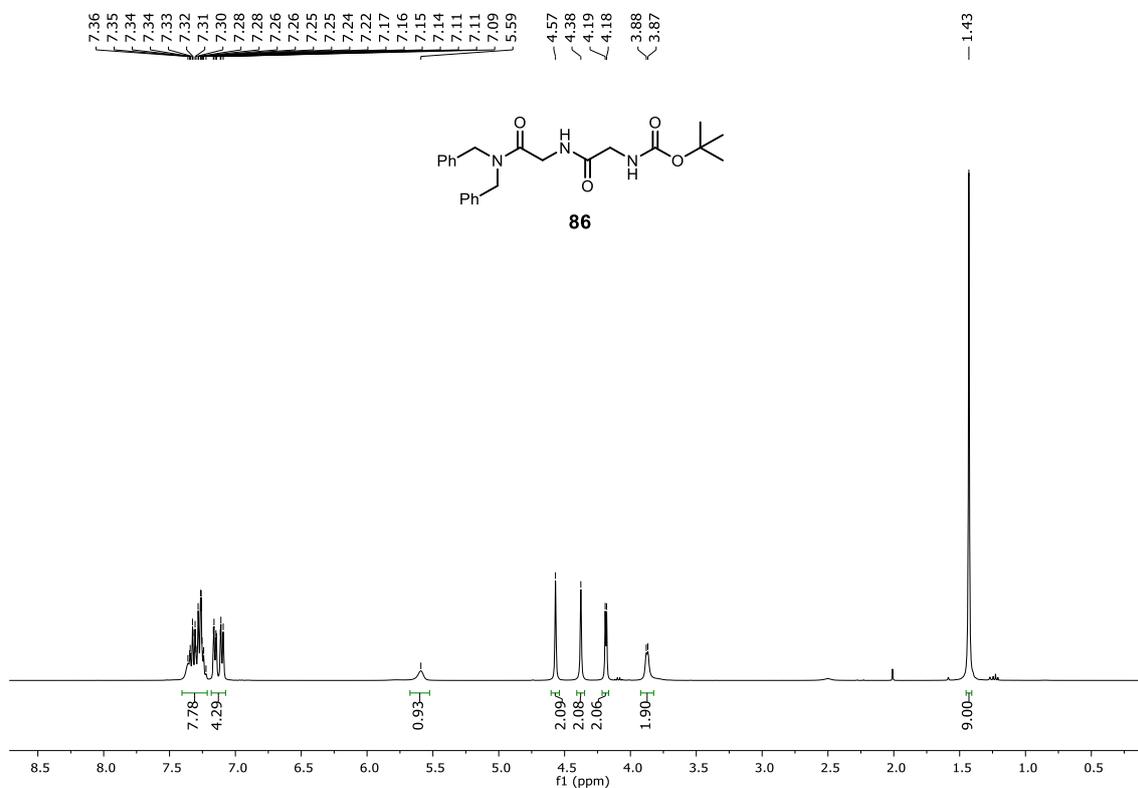


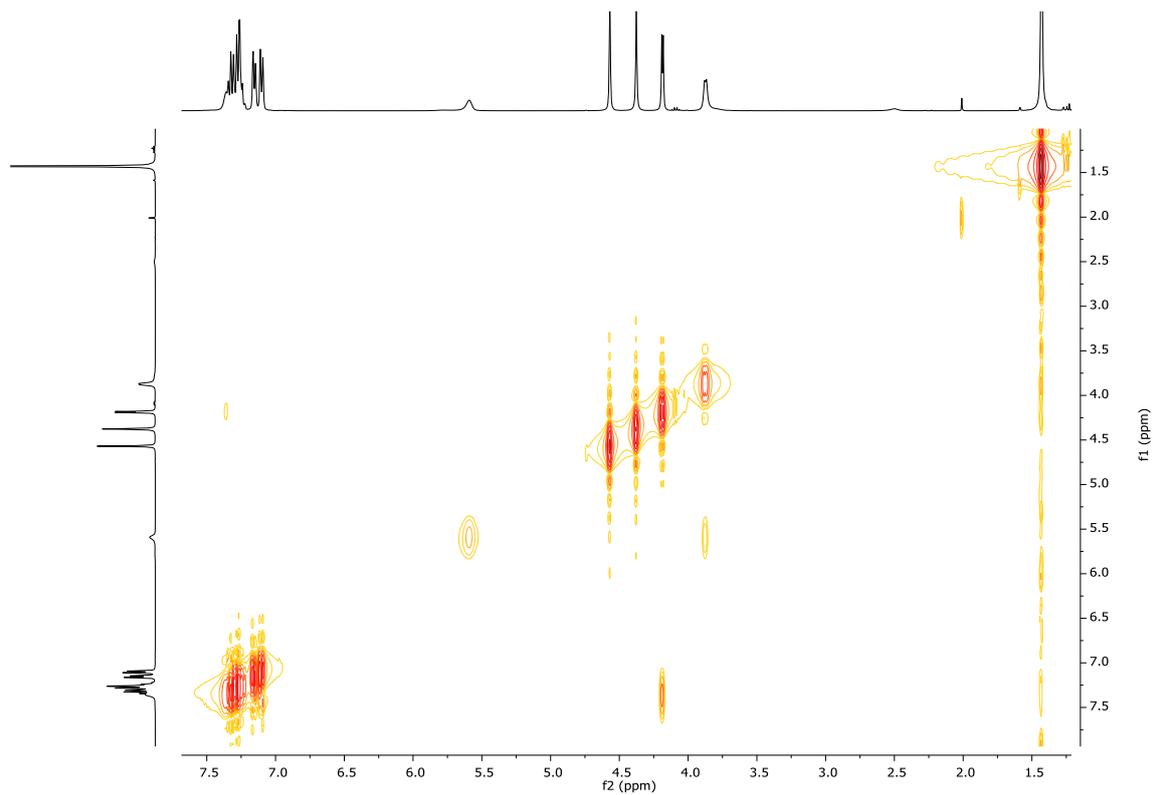
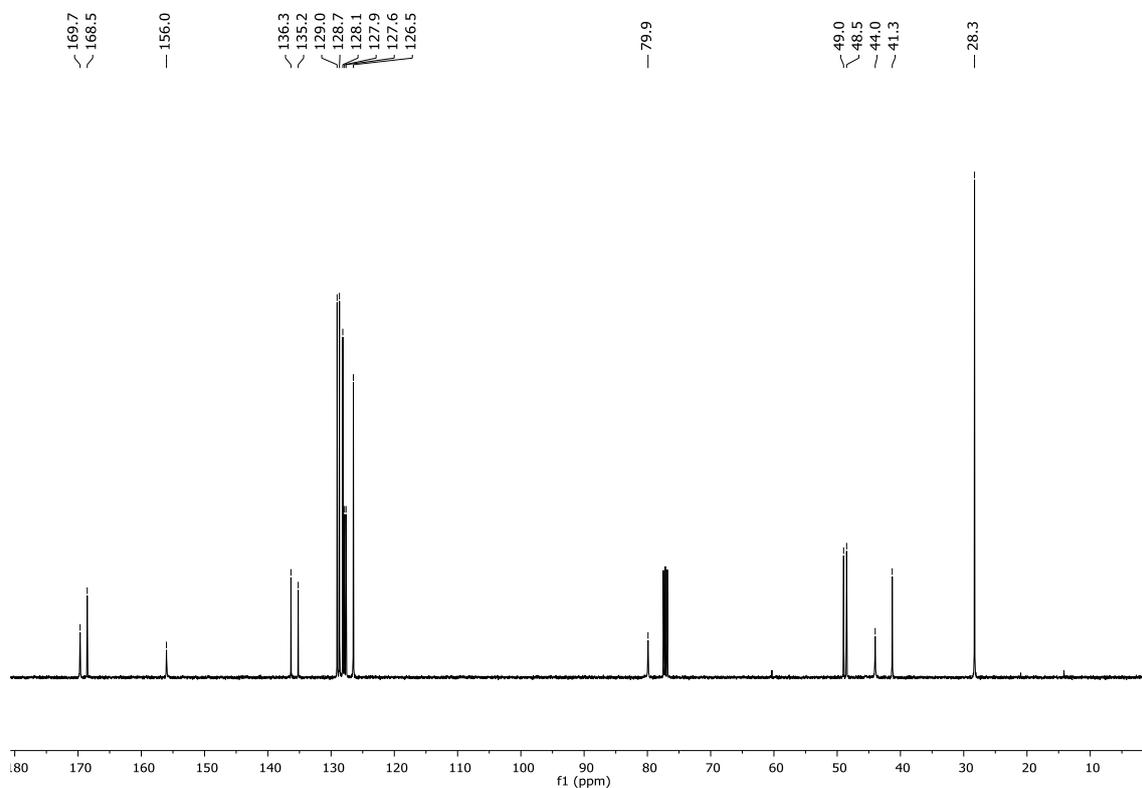
Eje 76 - RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K)Eje 76 - RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 298 K)

Eje 76 - RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃, 298 K)

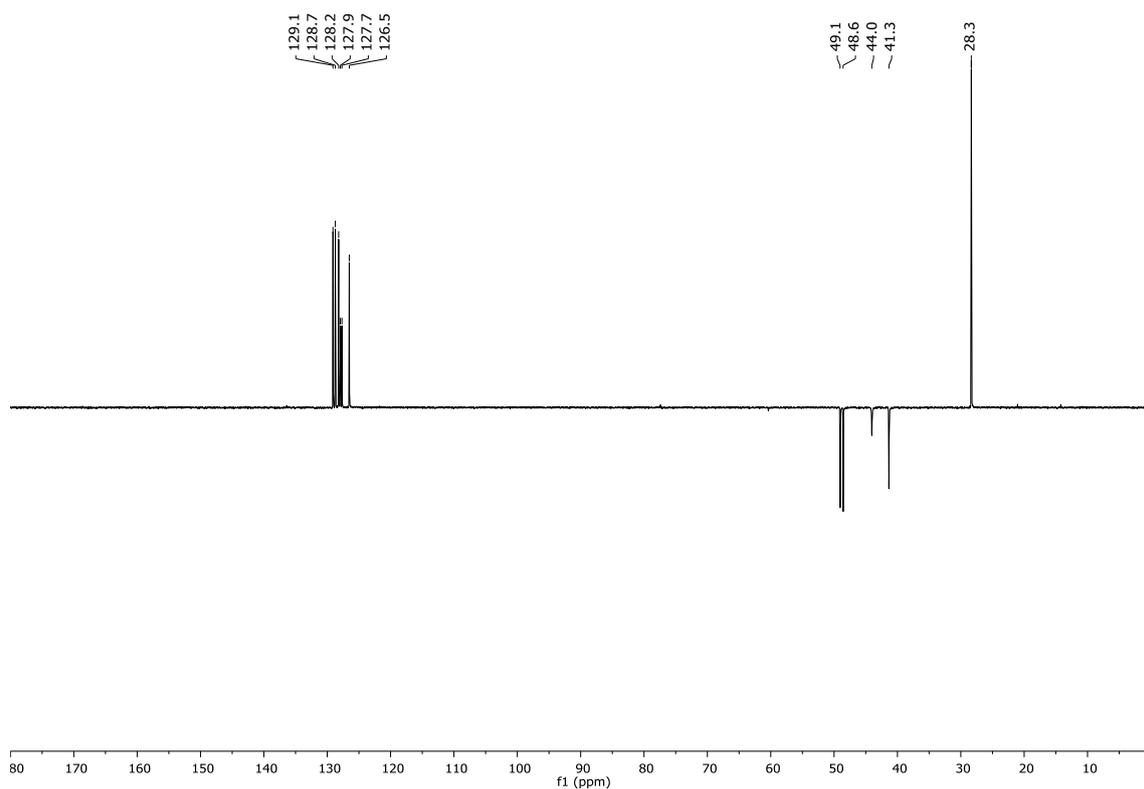


Compuesto 86 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

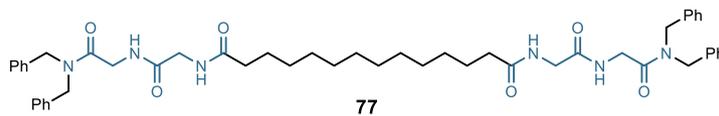
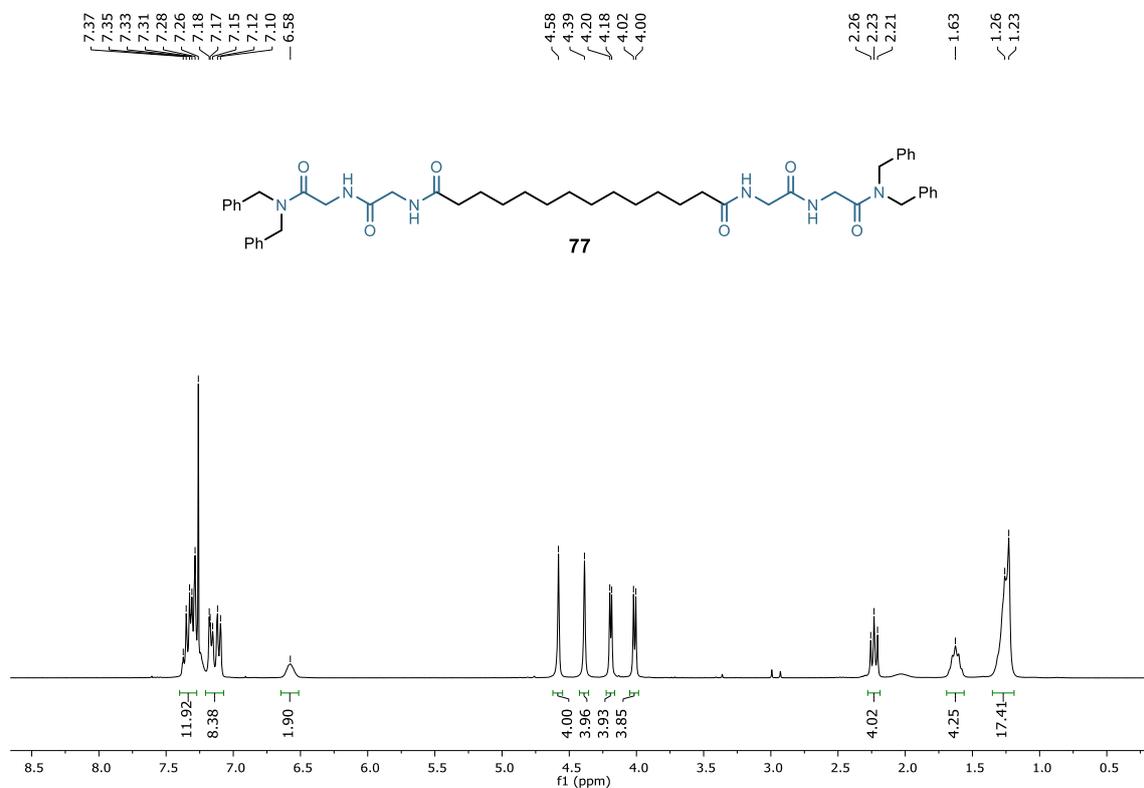


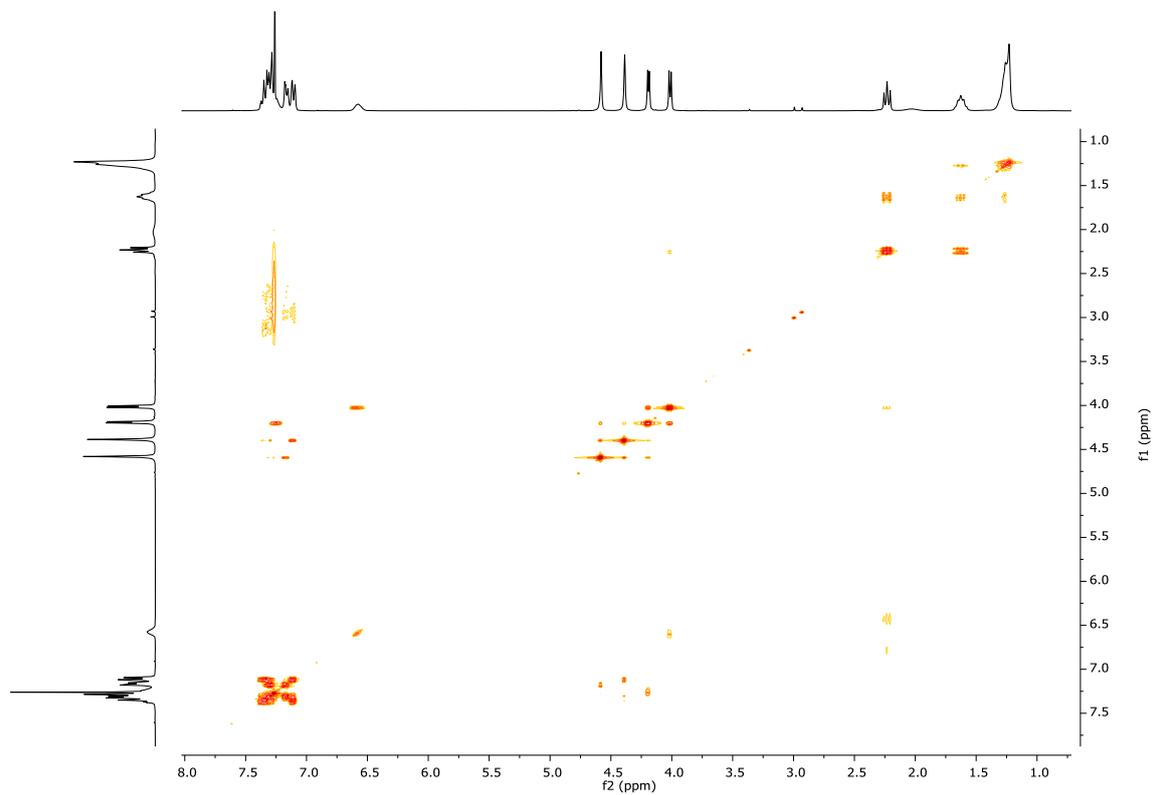
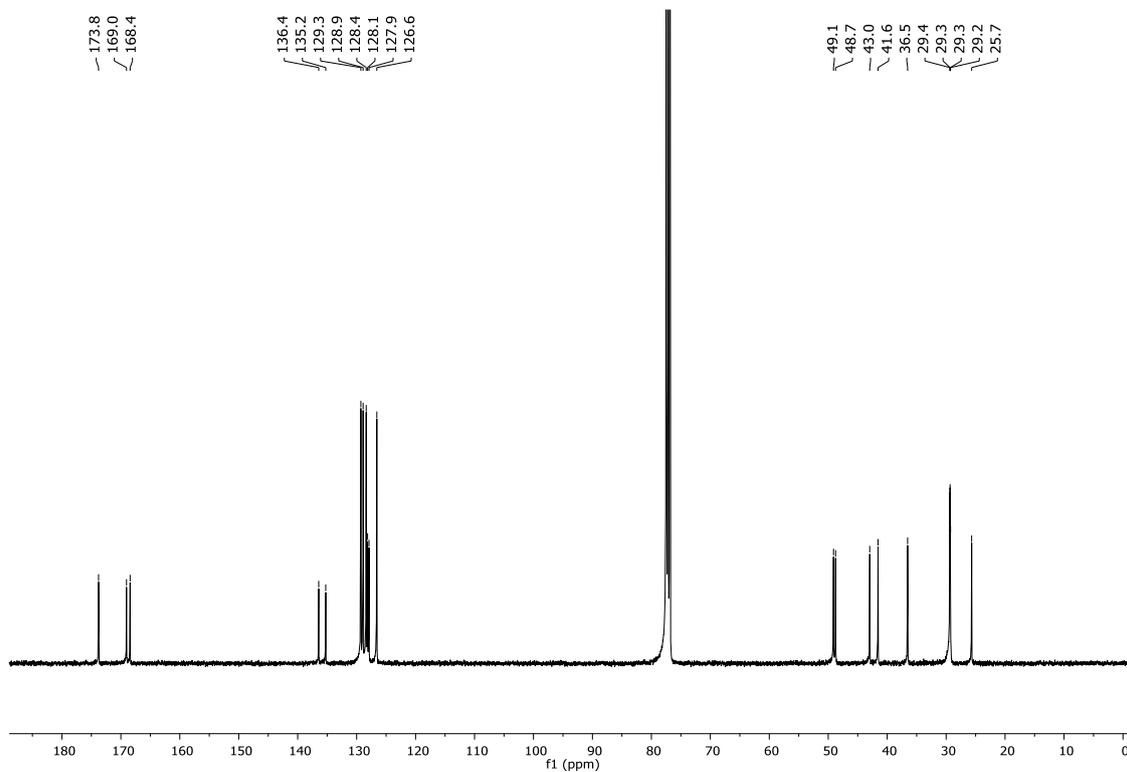
Compuesto 86 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)Compuesto 86 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

Compuesto 86 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

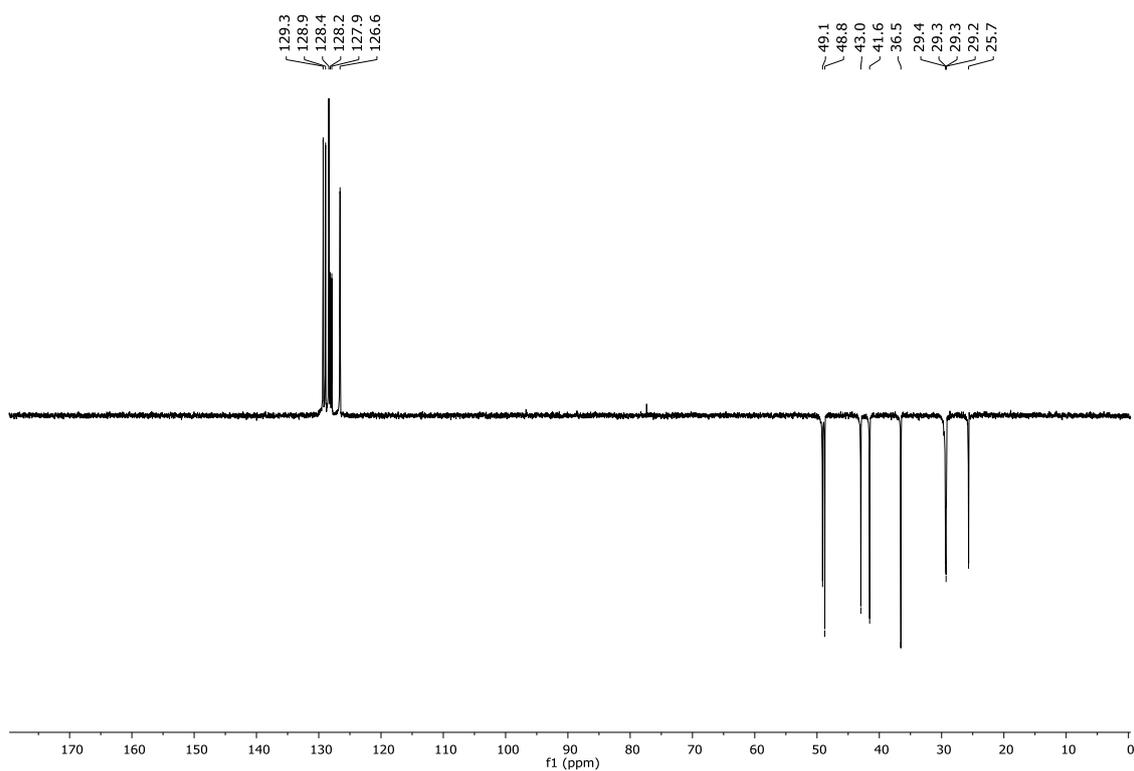


Eje 77 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

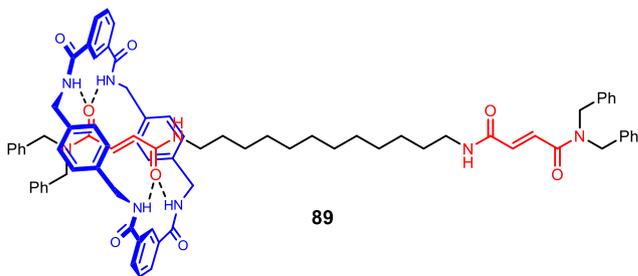
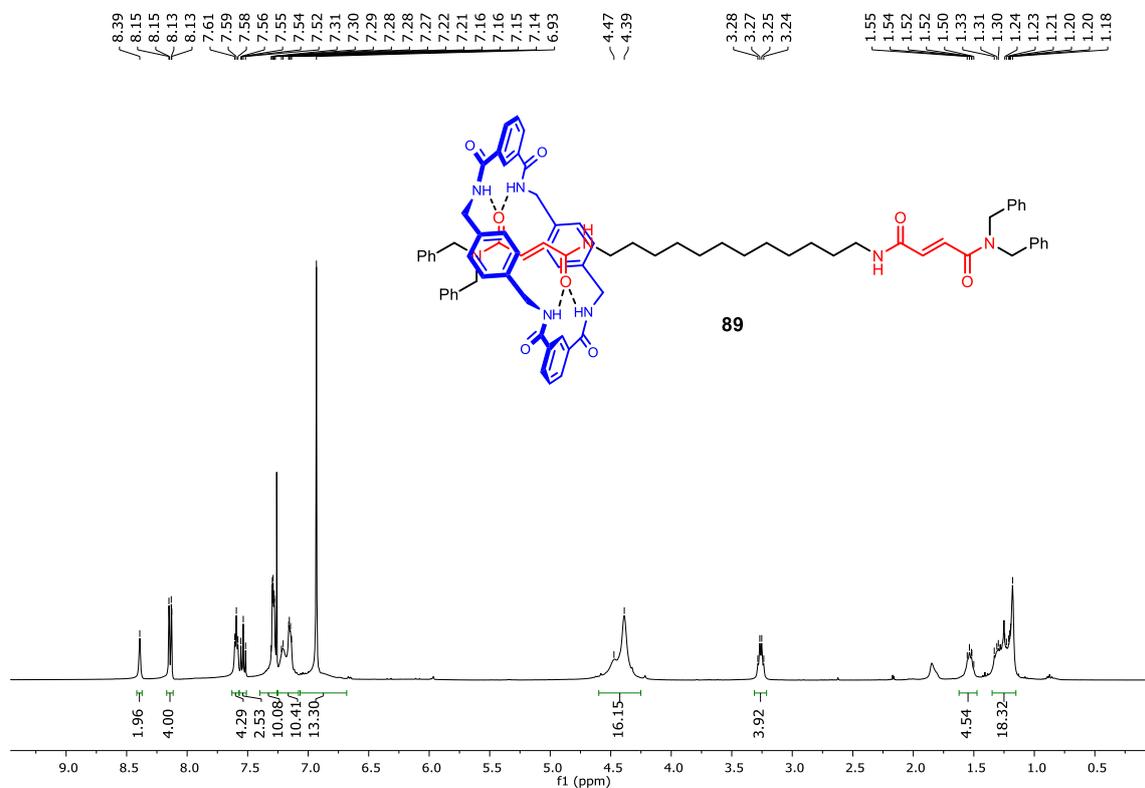


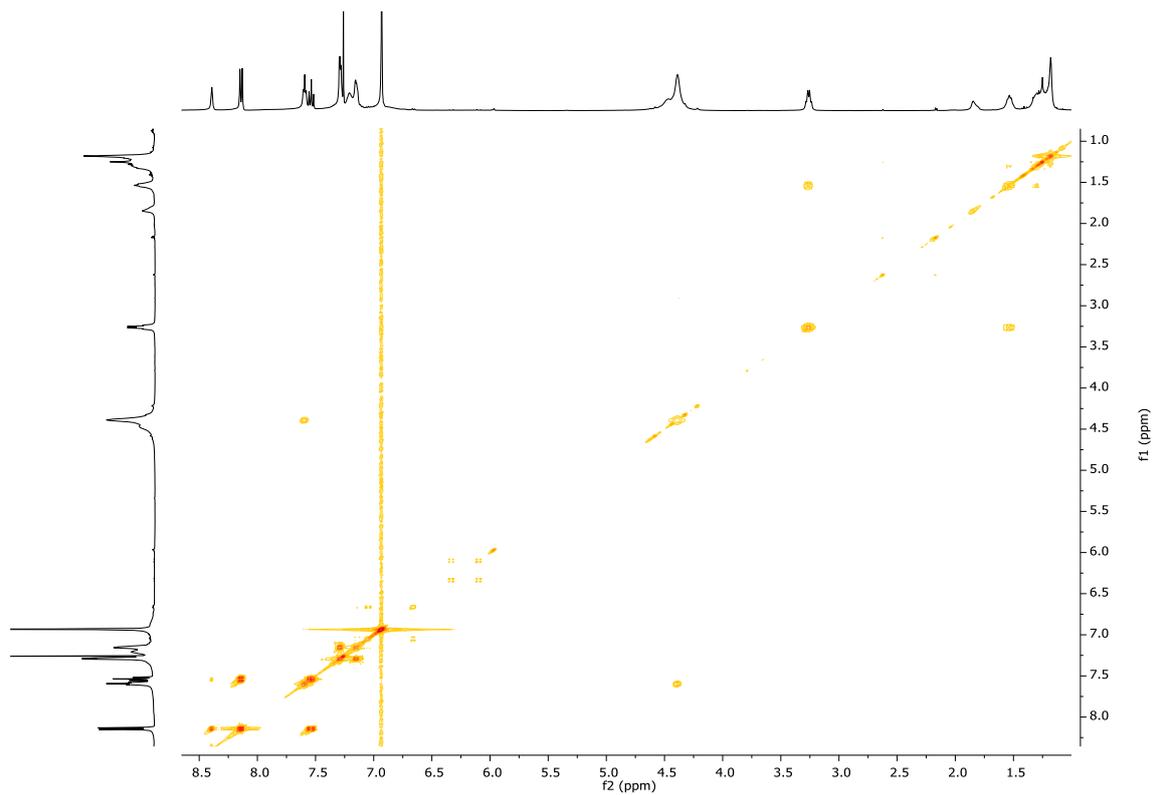
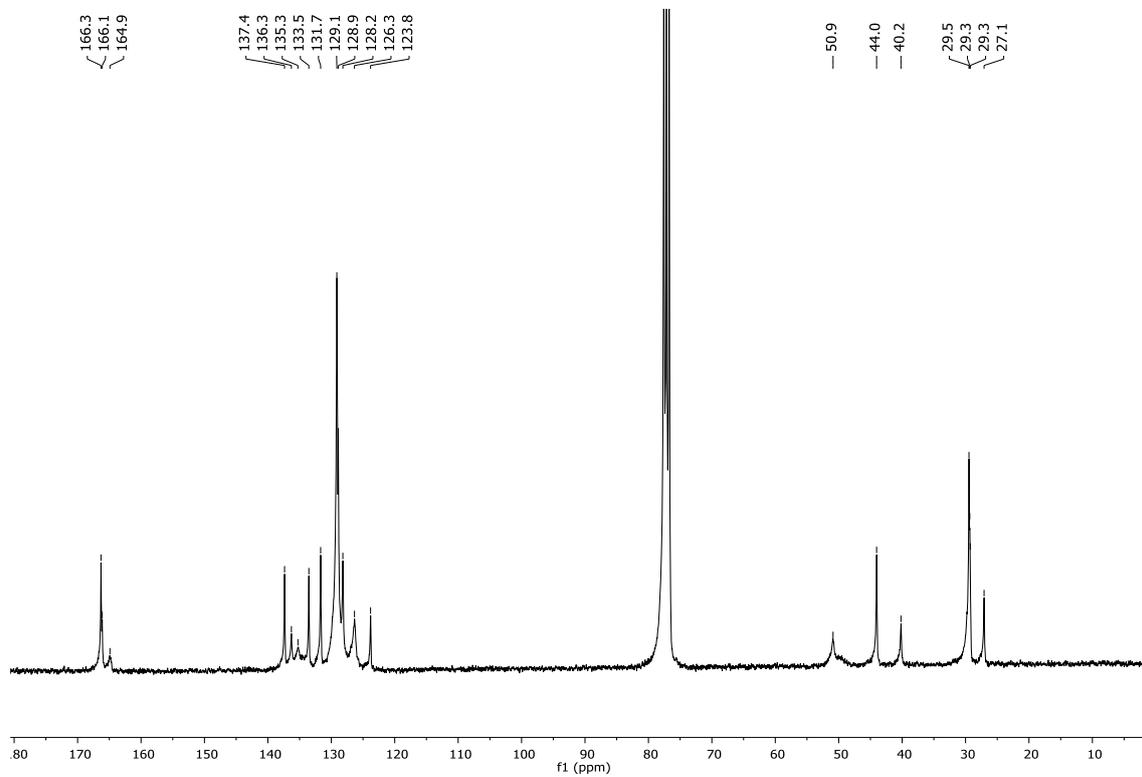
Eje 77 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)Eje 77 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

Eje 77 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

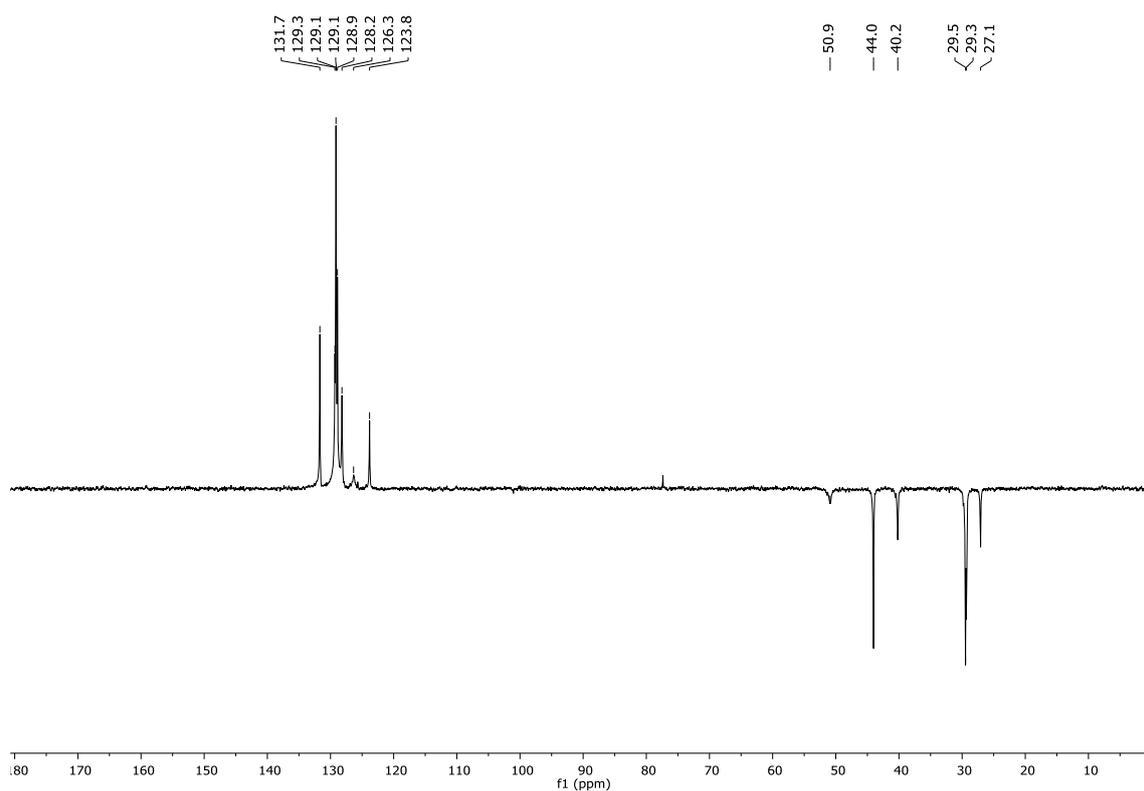


[2]Rotaxano 89 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

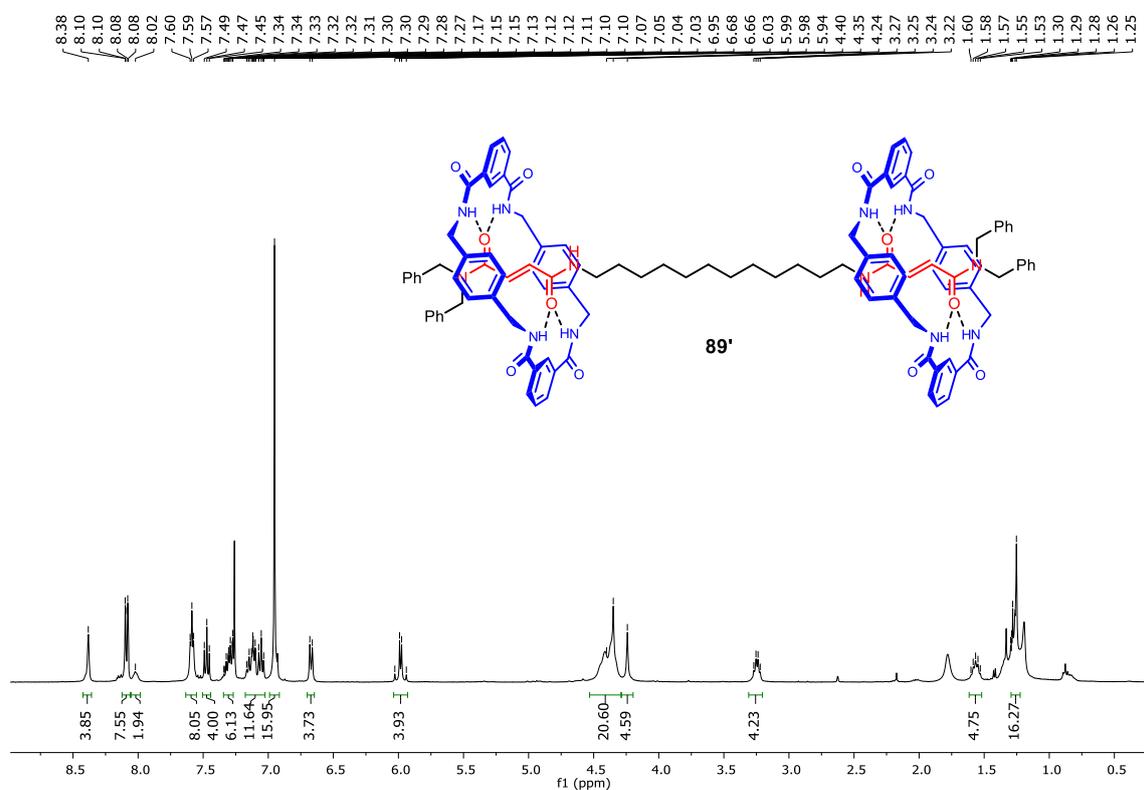


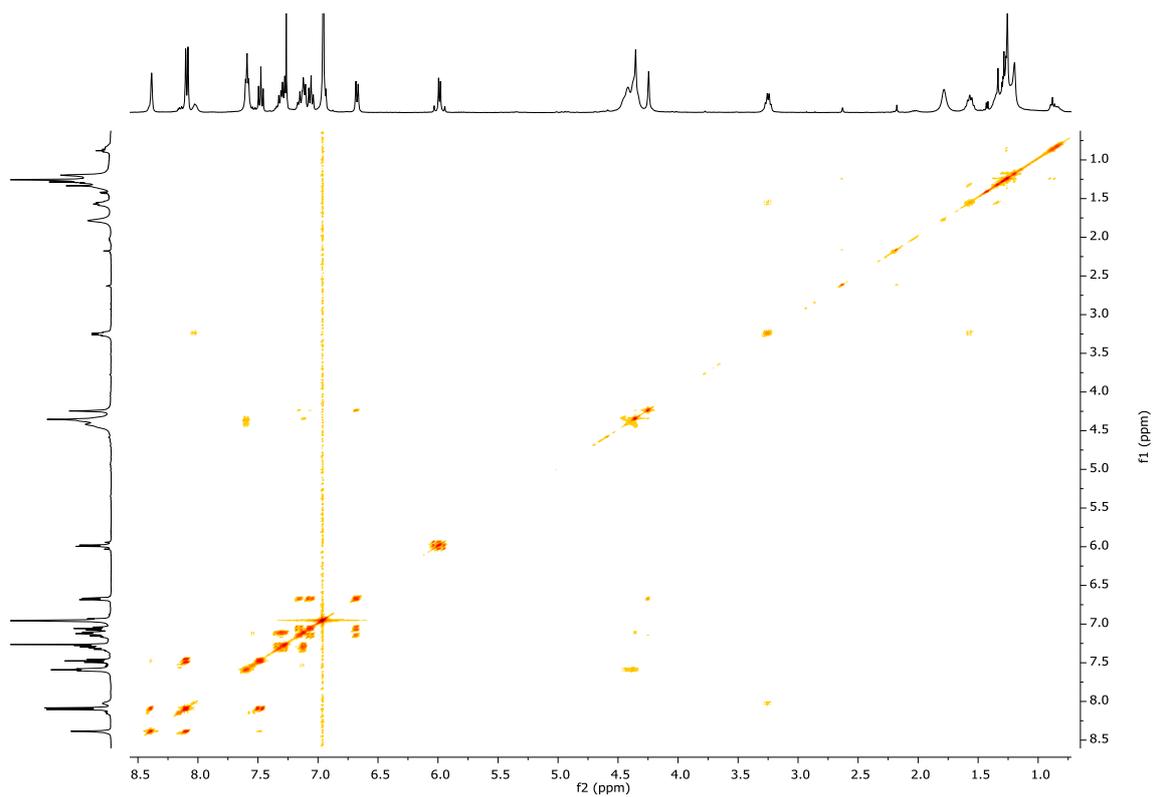
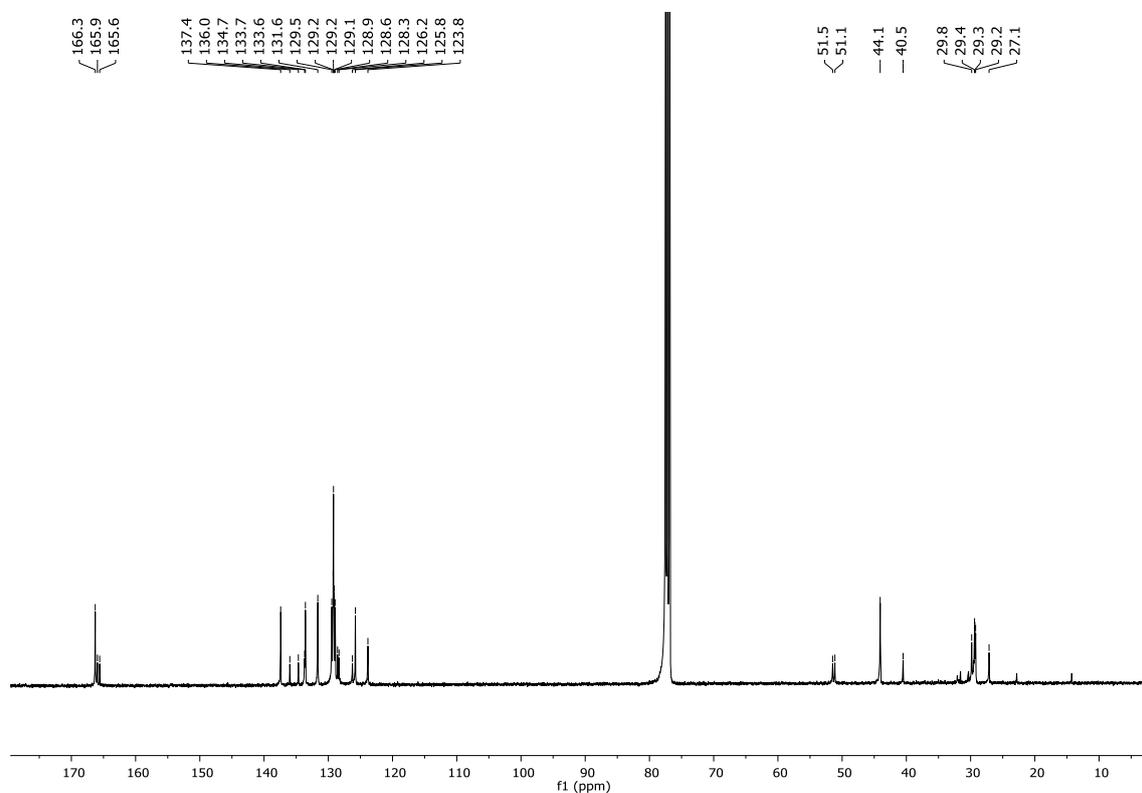
[2]Rotaxano 89 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 89 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

[2]Rotaxano 89 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

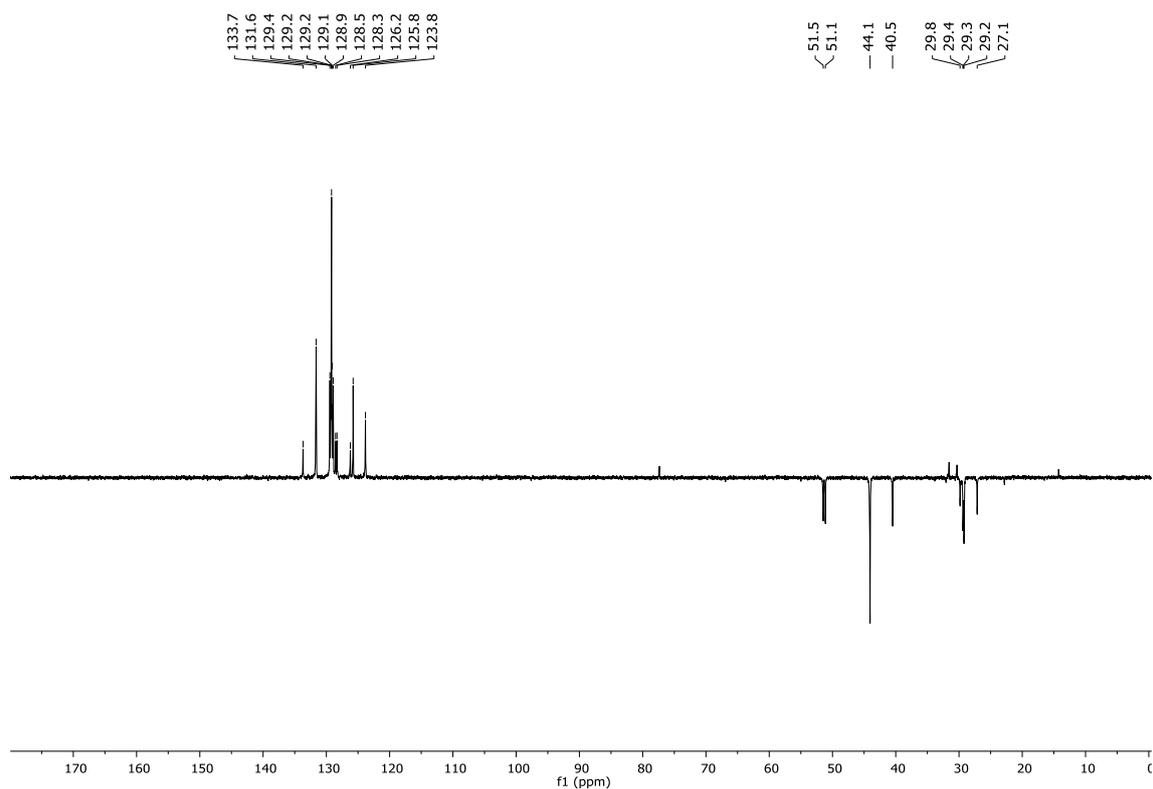


[3]Rotaxano 89' - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

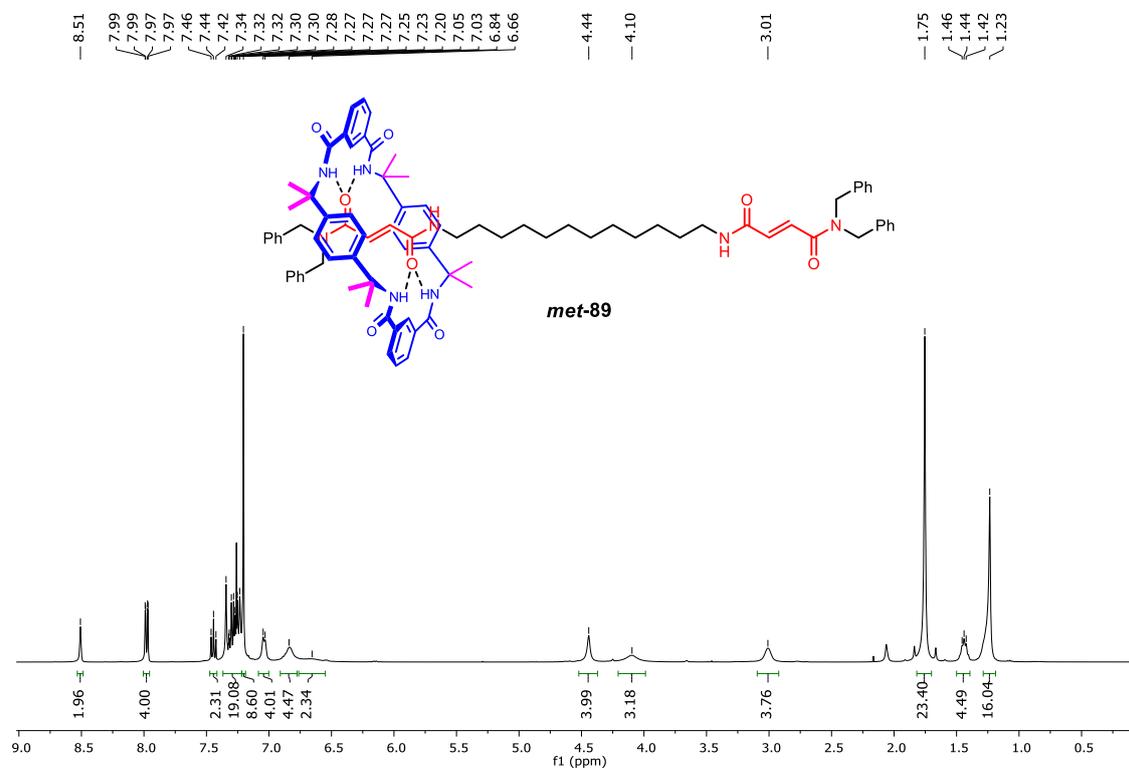


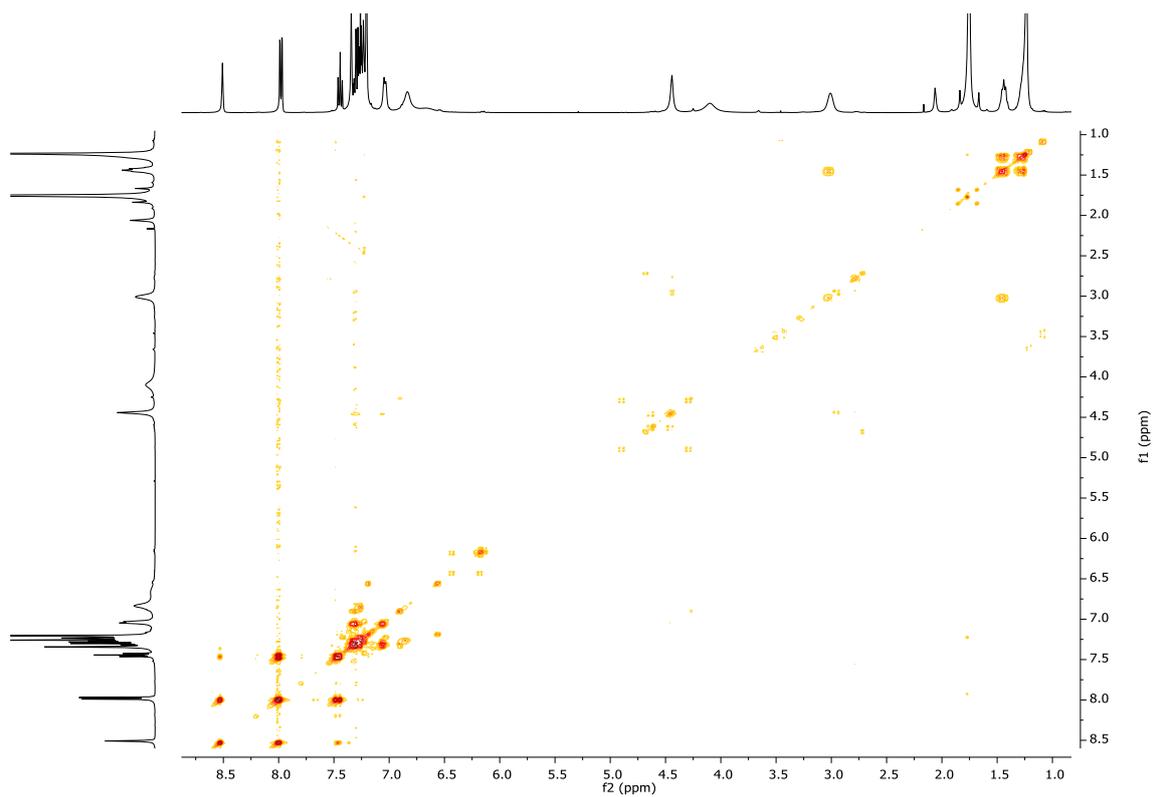
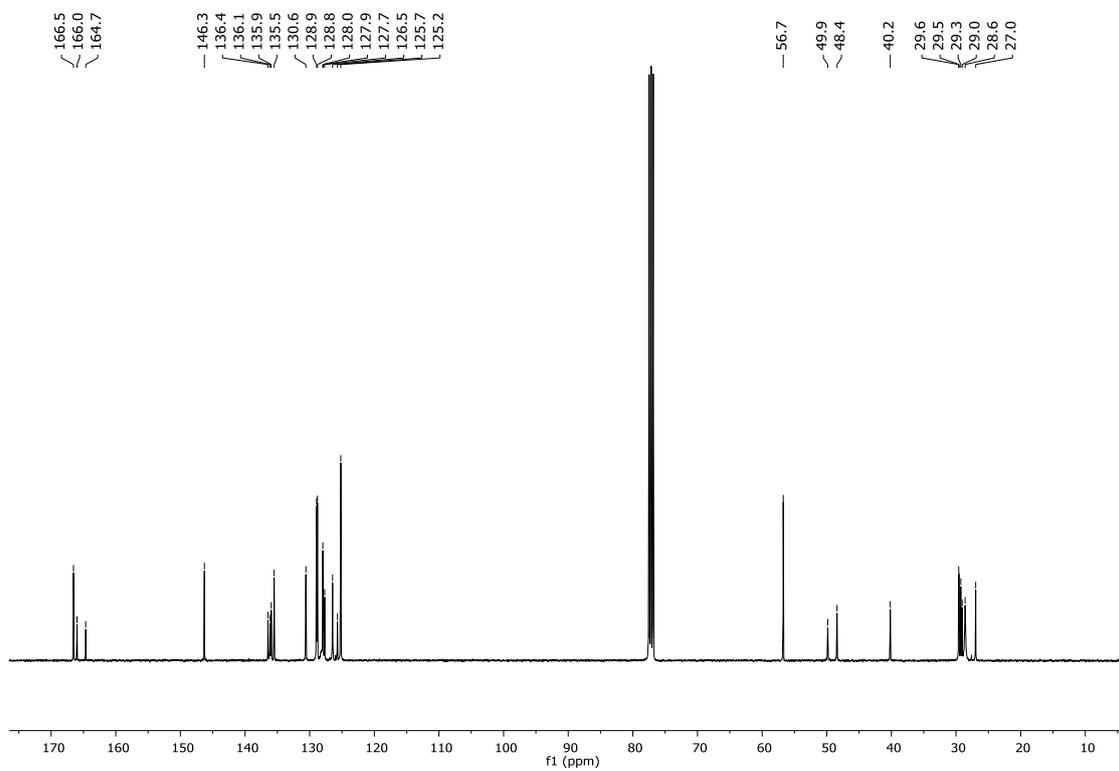
[3]Rotaxano 89' - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[3]Rotaxano 89' - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

[3]Rotaxano 89' - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

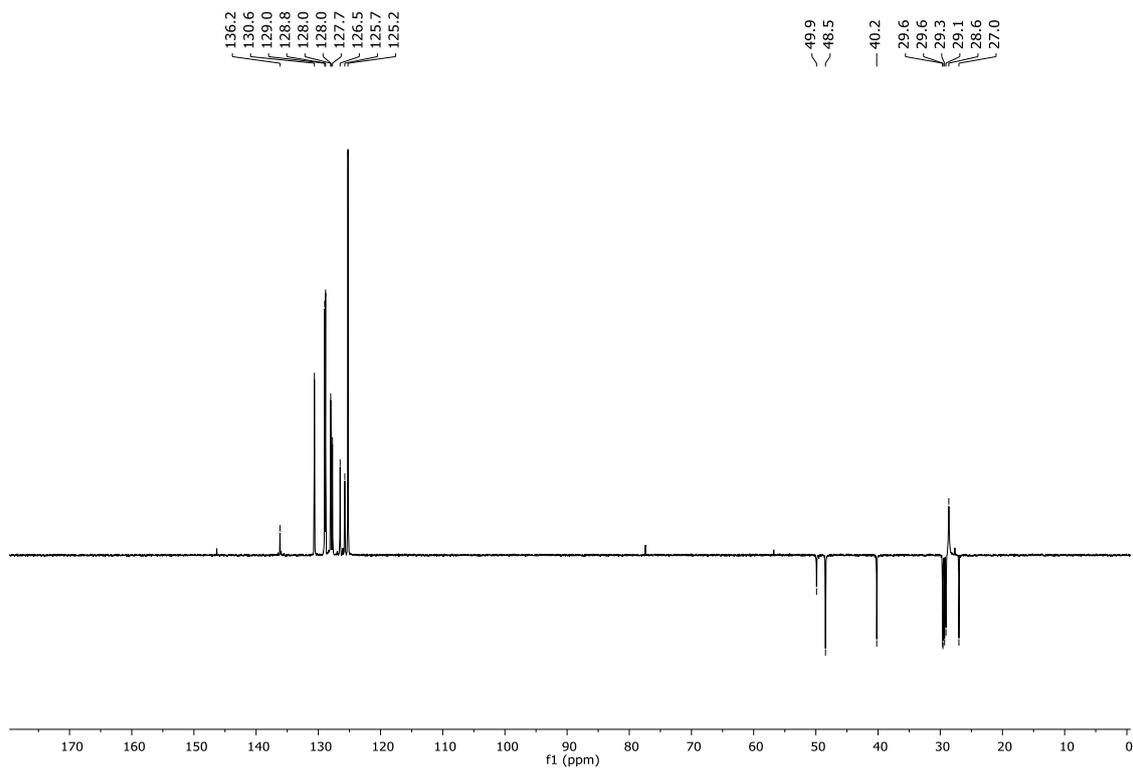


[2]Rotaxano *met*-89 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

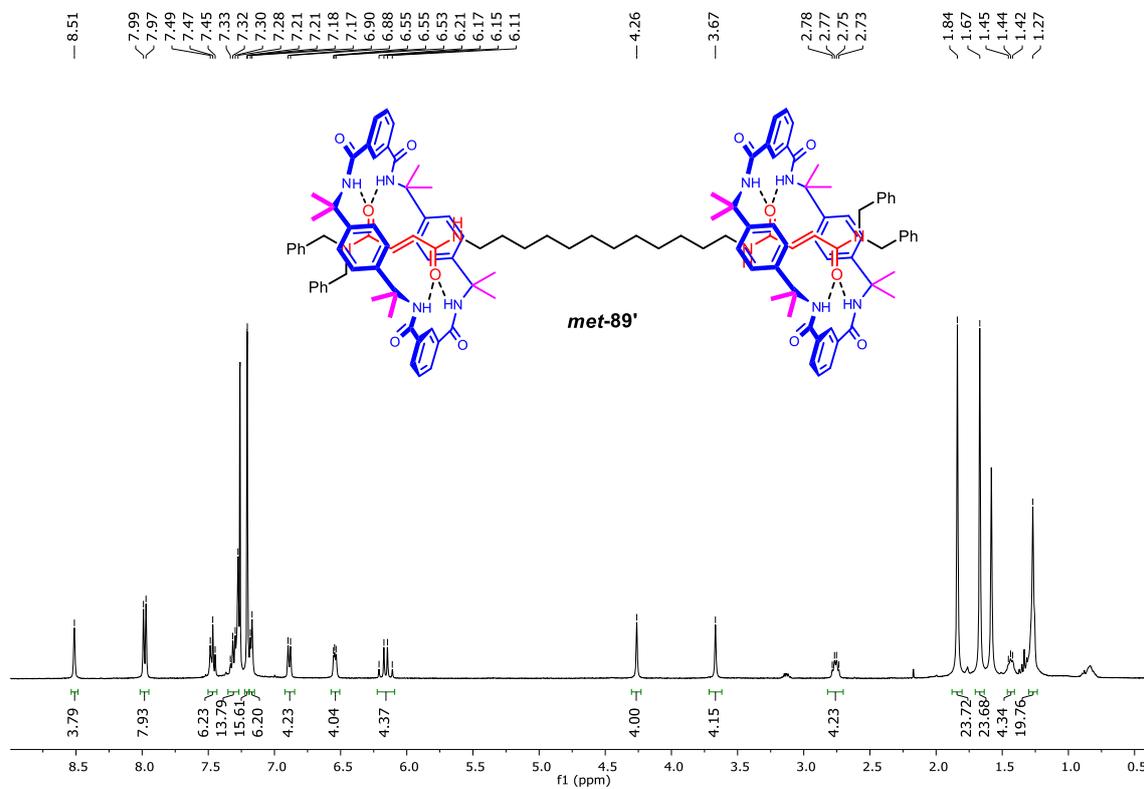


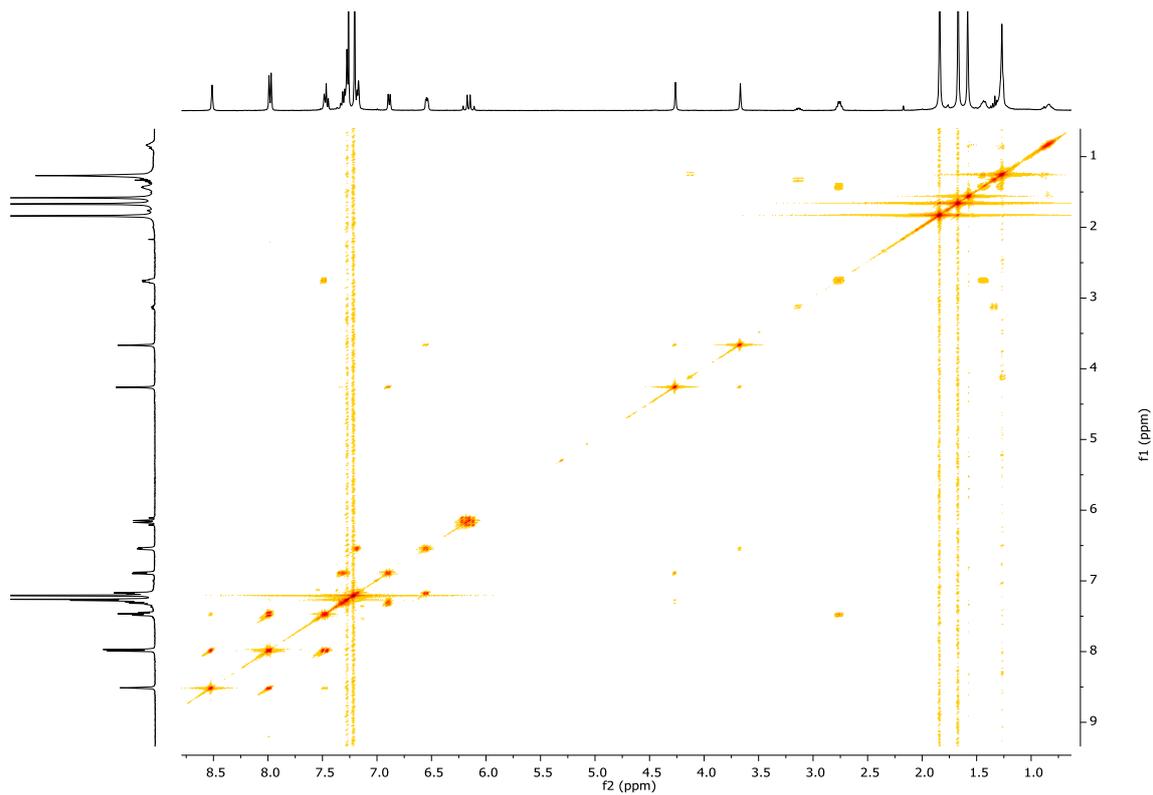
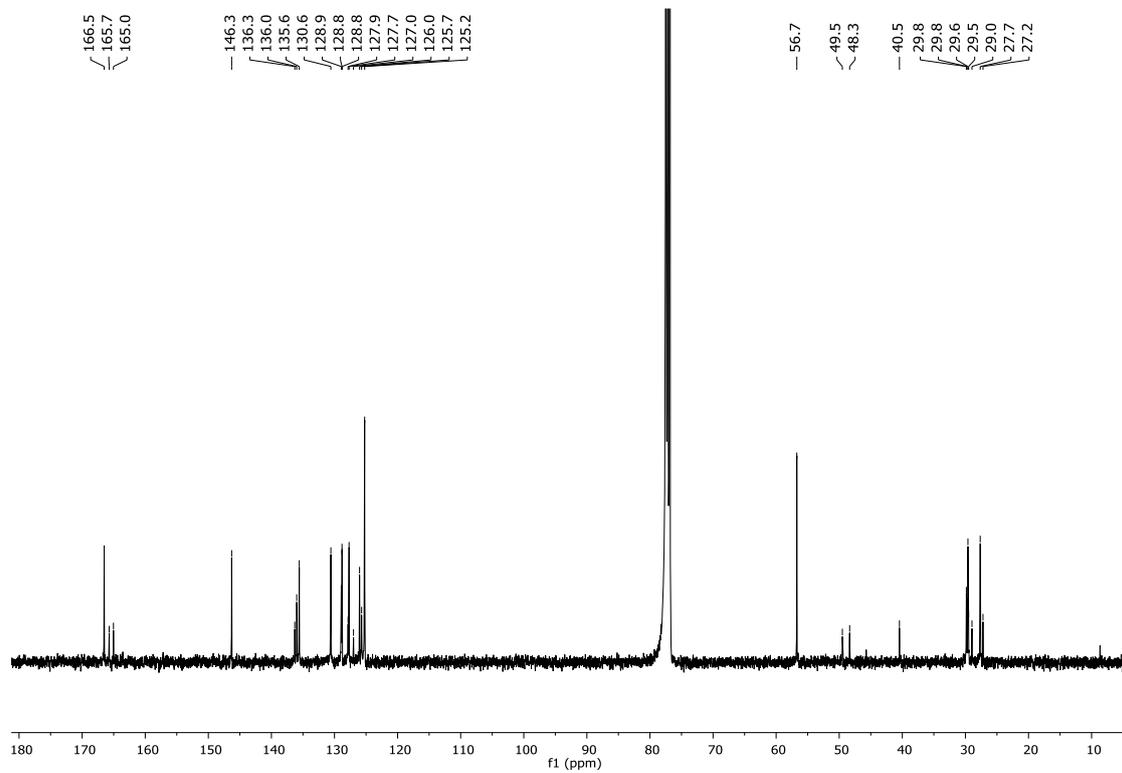
[2]Rotaxano *met*-89 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano *met*-89 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

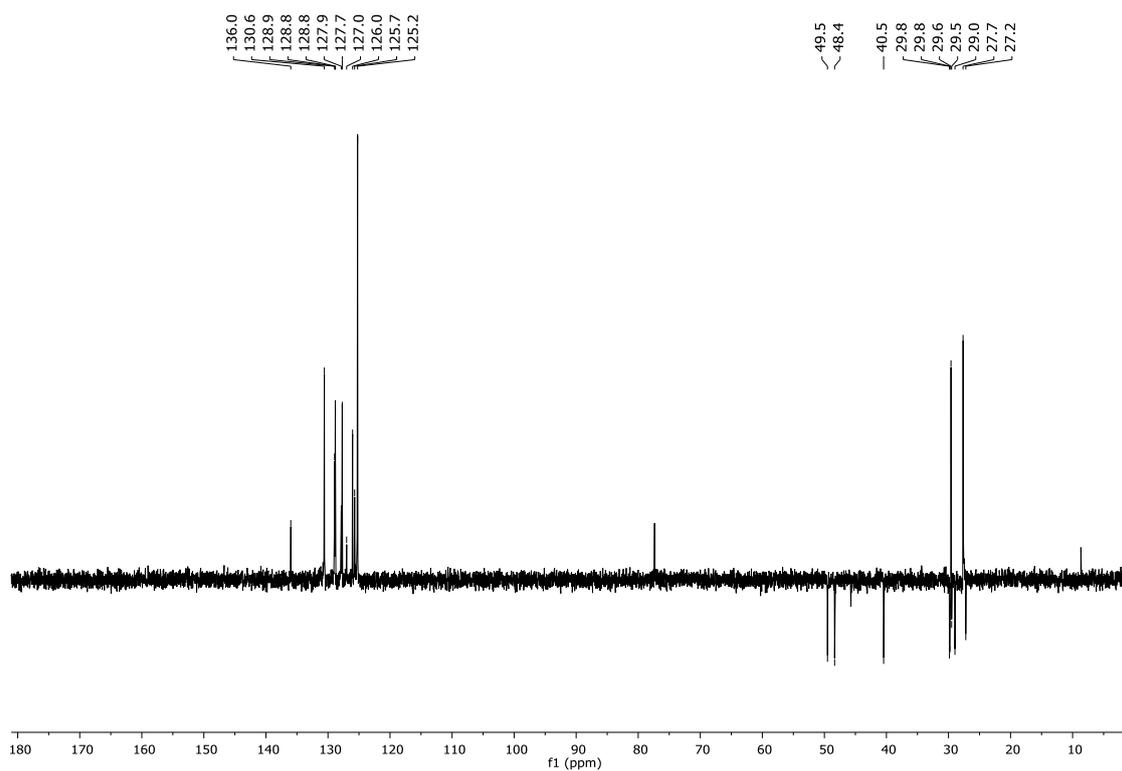
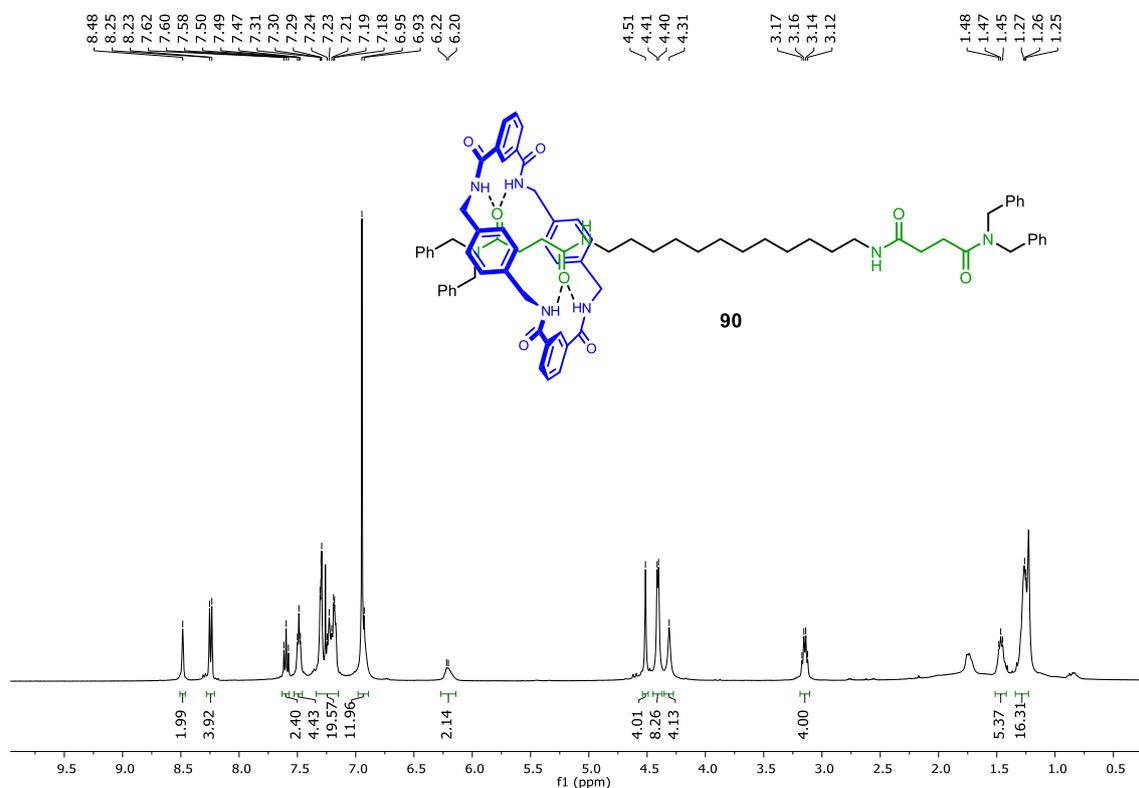
[2]Rotaxano *met-89* - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

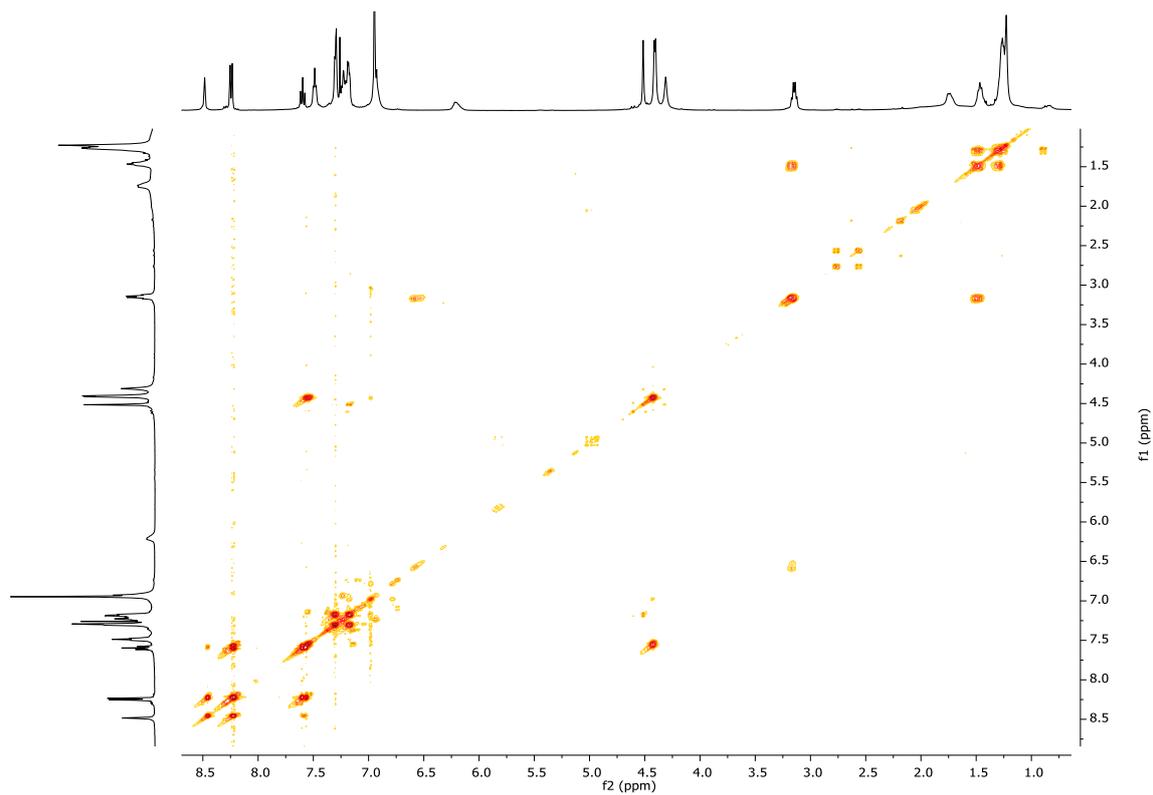
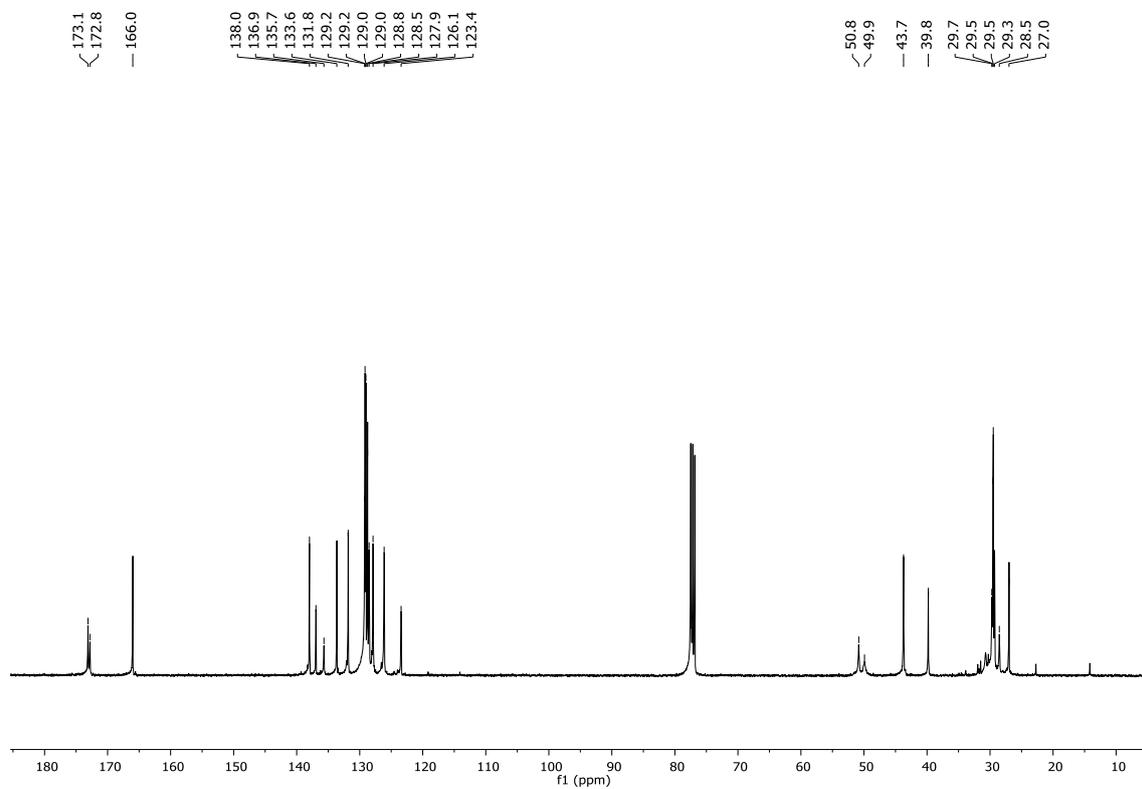


[3]Rotaxano *met-89'* - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

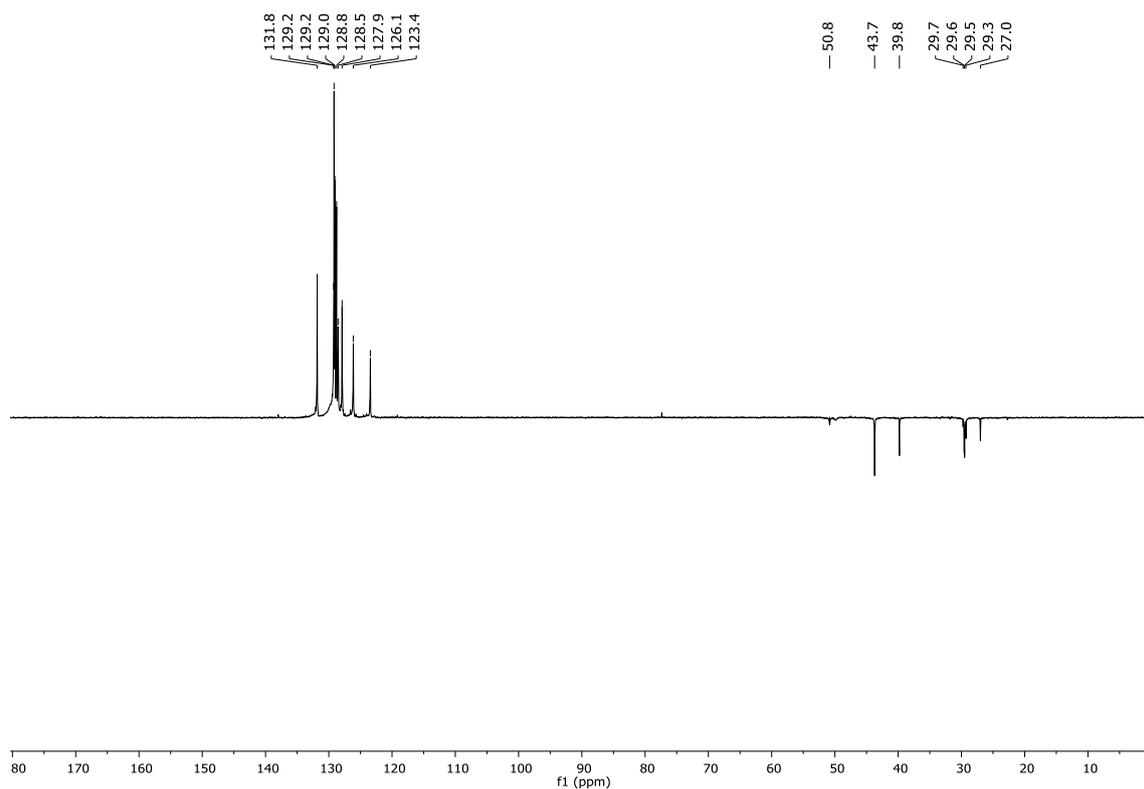


[3]Rotaxano *met*-89' - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[3]Rotaxano *met*-89' - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

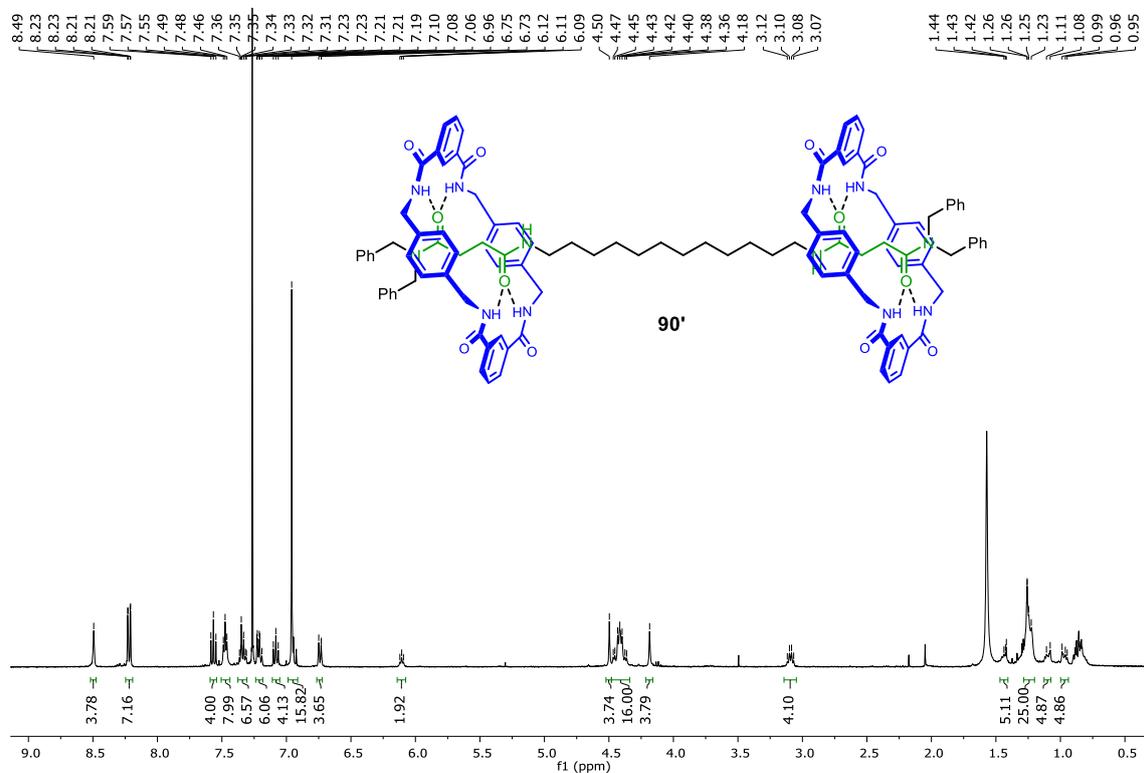
[3]Rotaxano *met-89'* - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 90 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

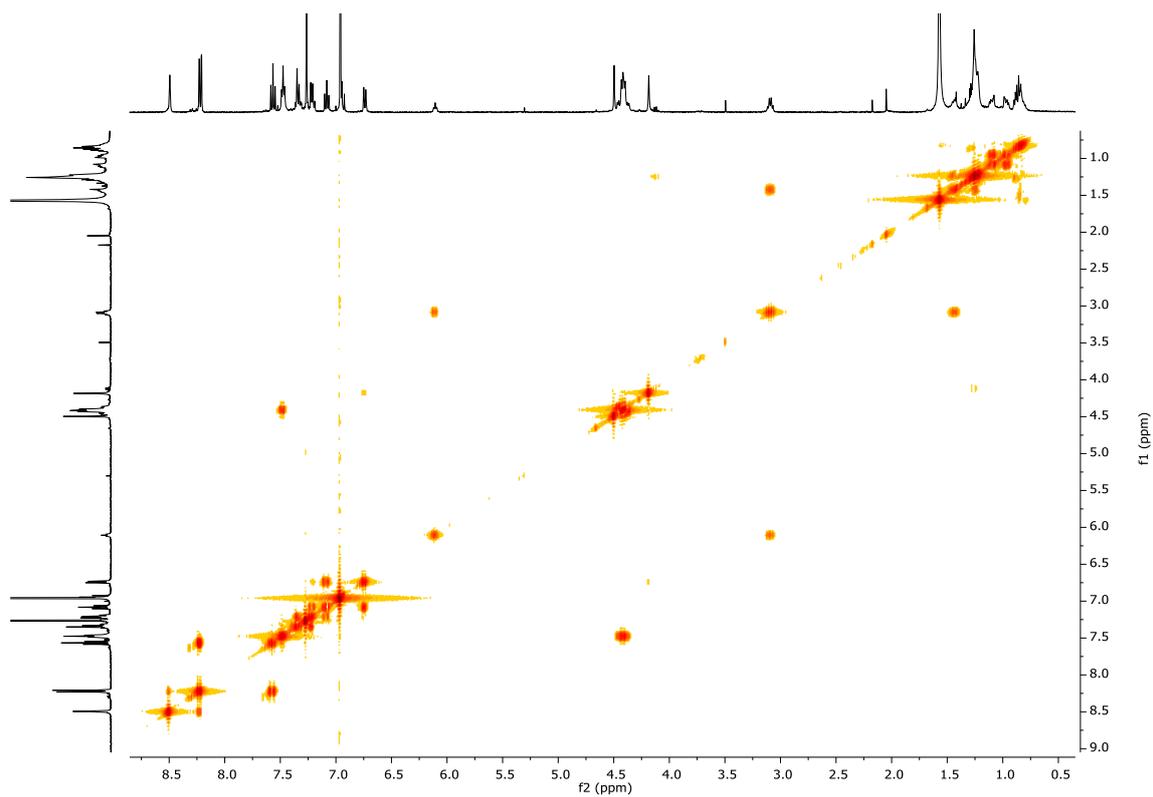
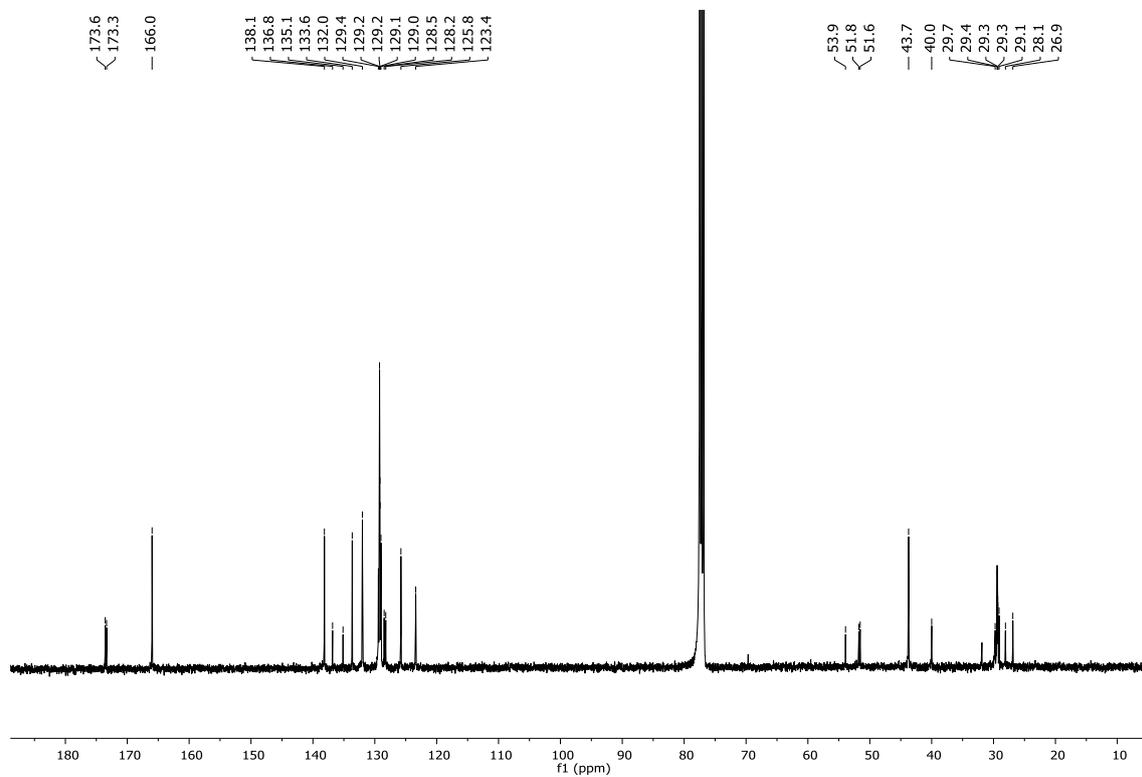
[2]Rotaxano 90 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano 90 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

[2]Rotaxano 90 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

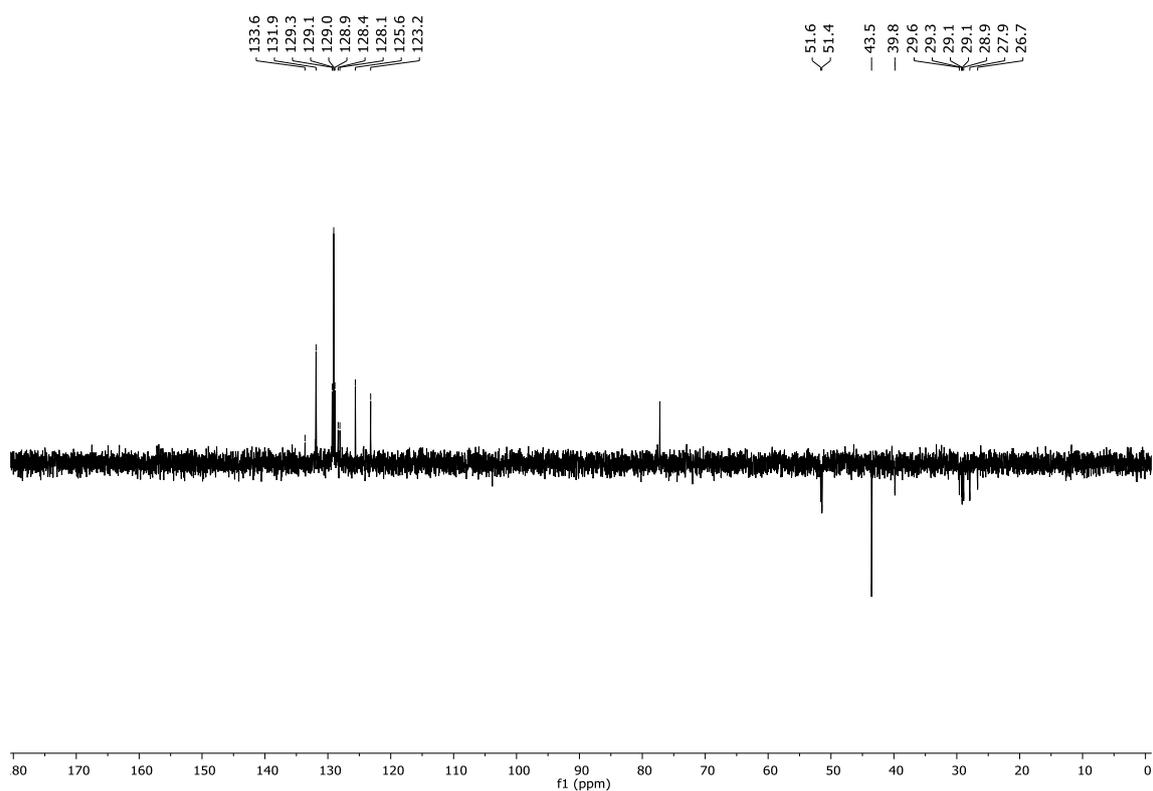


[3]Rotaxano 90' - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

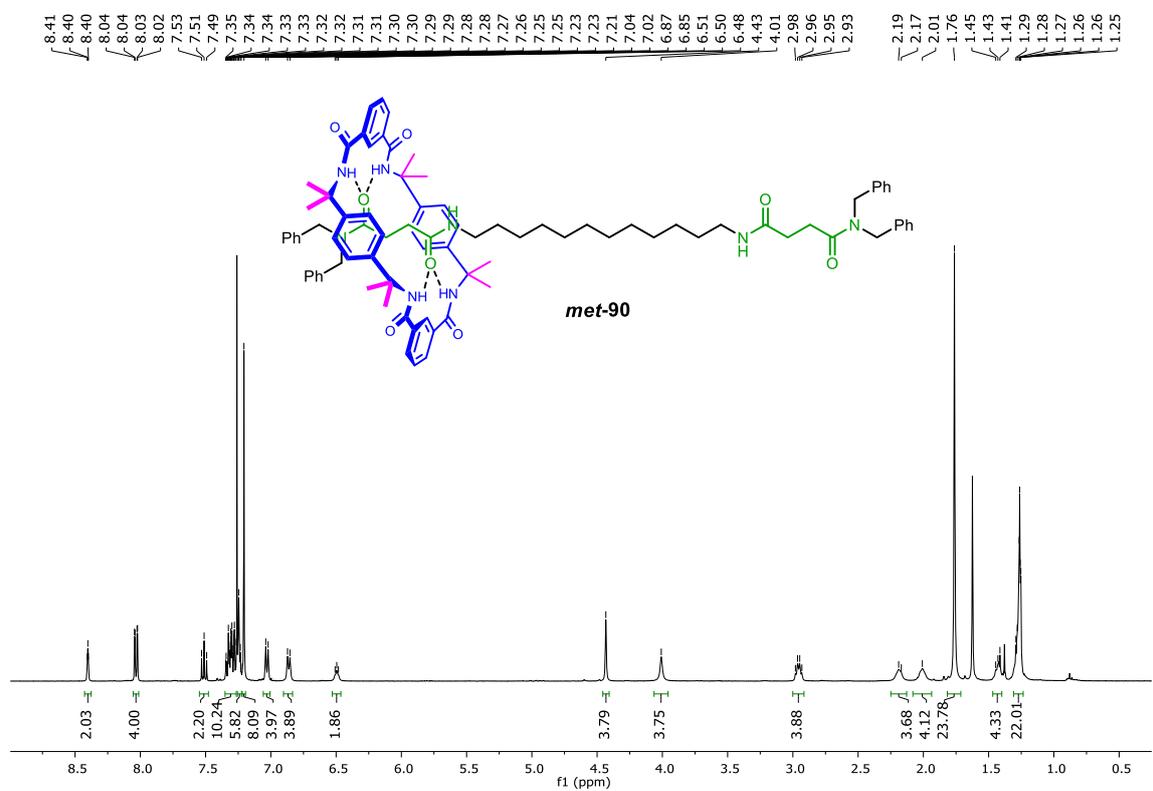


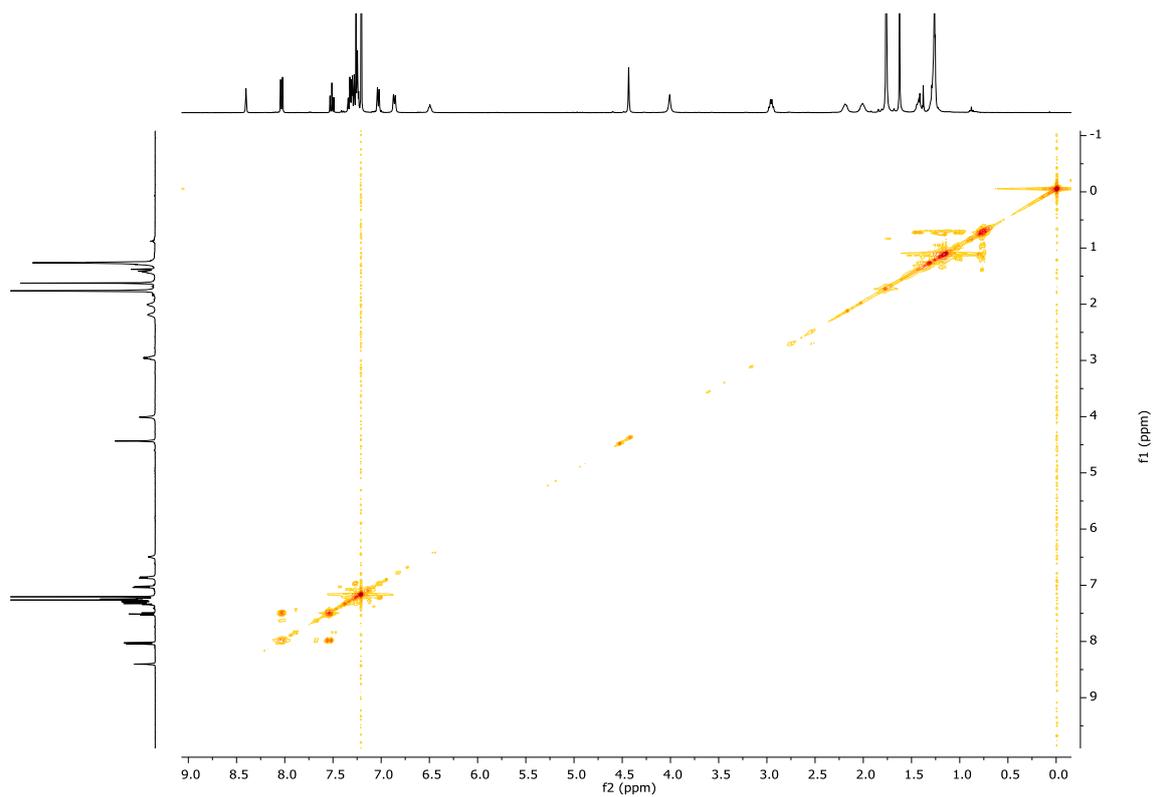
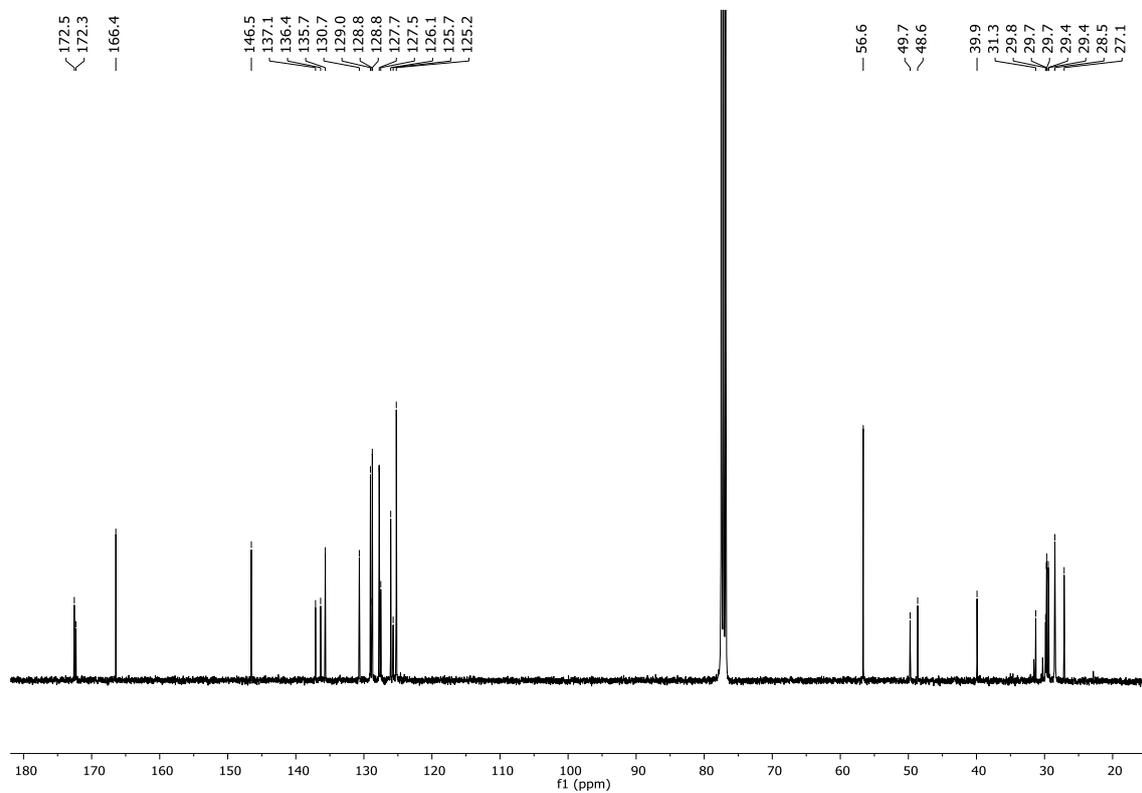
[3]Rotaxano 90' - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[3]Rotaxano 90' - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

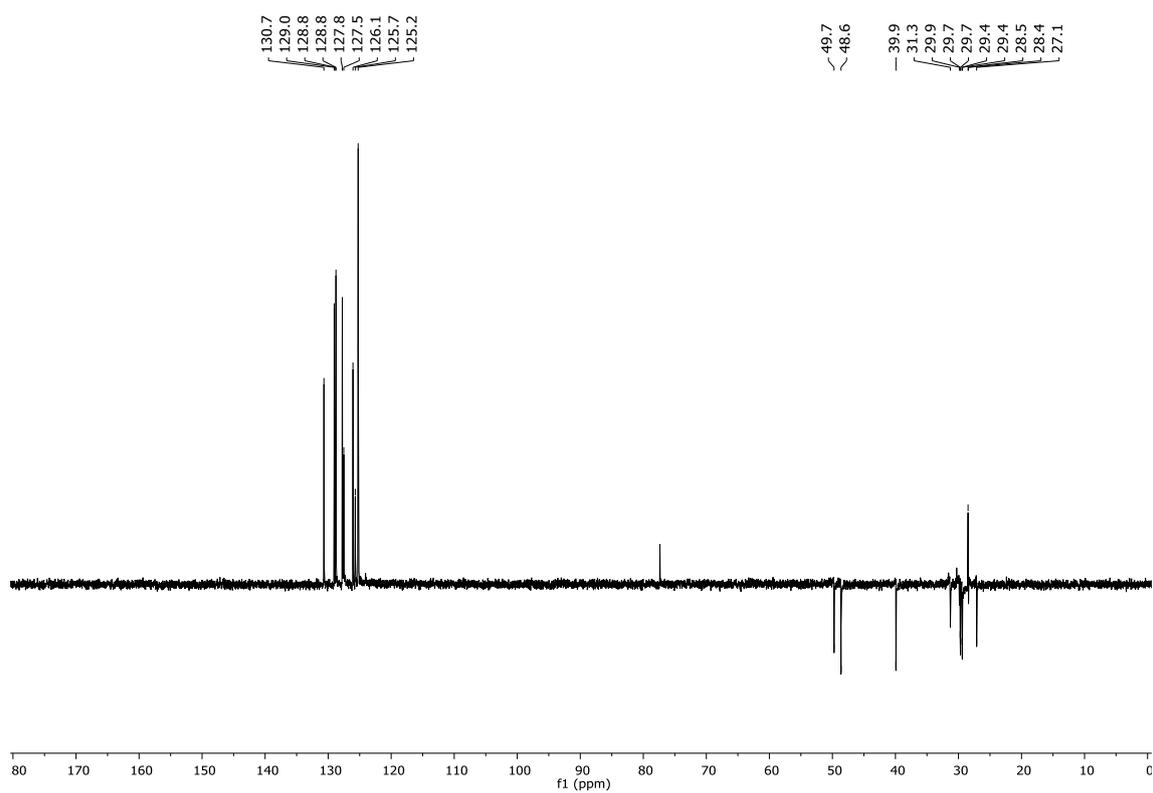
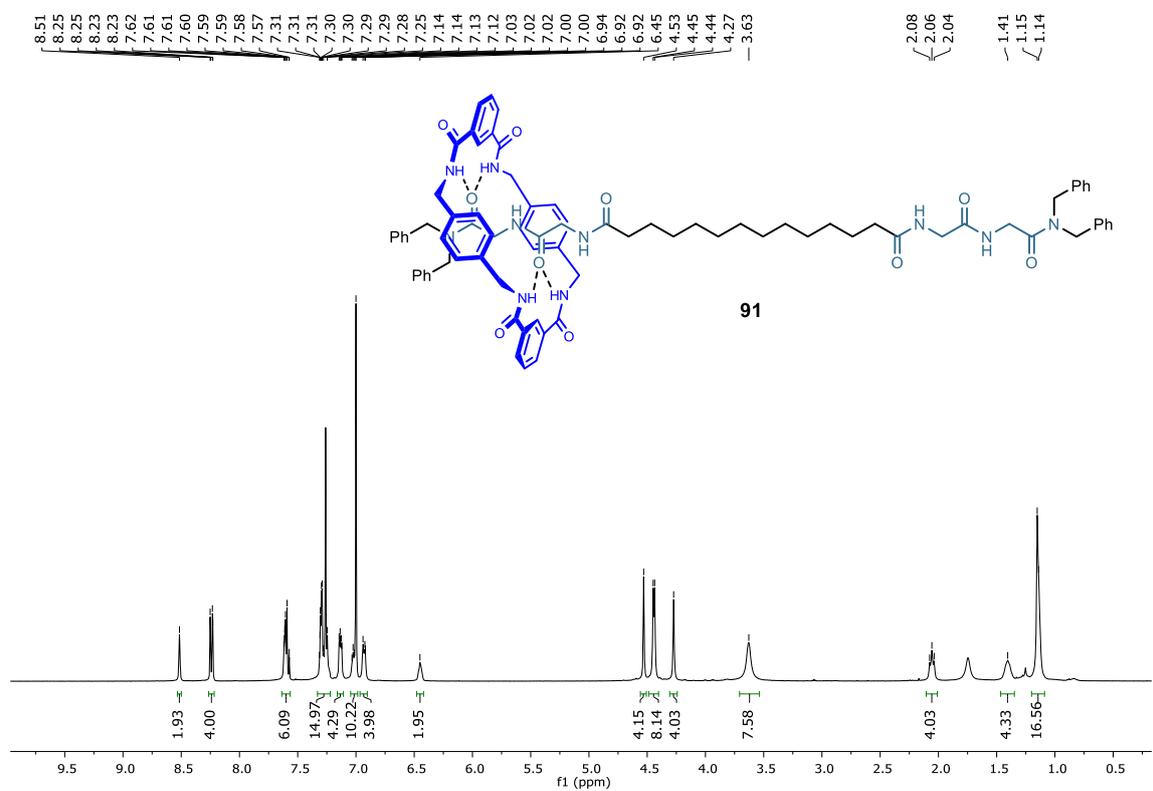
[3]Rotaxano 90' - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

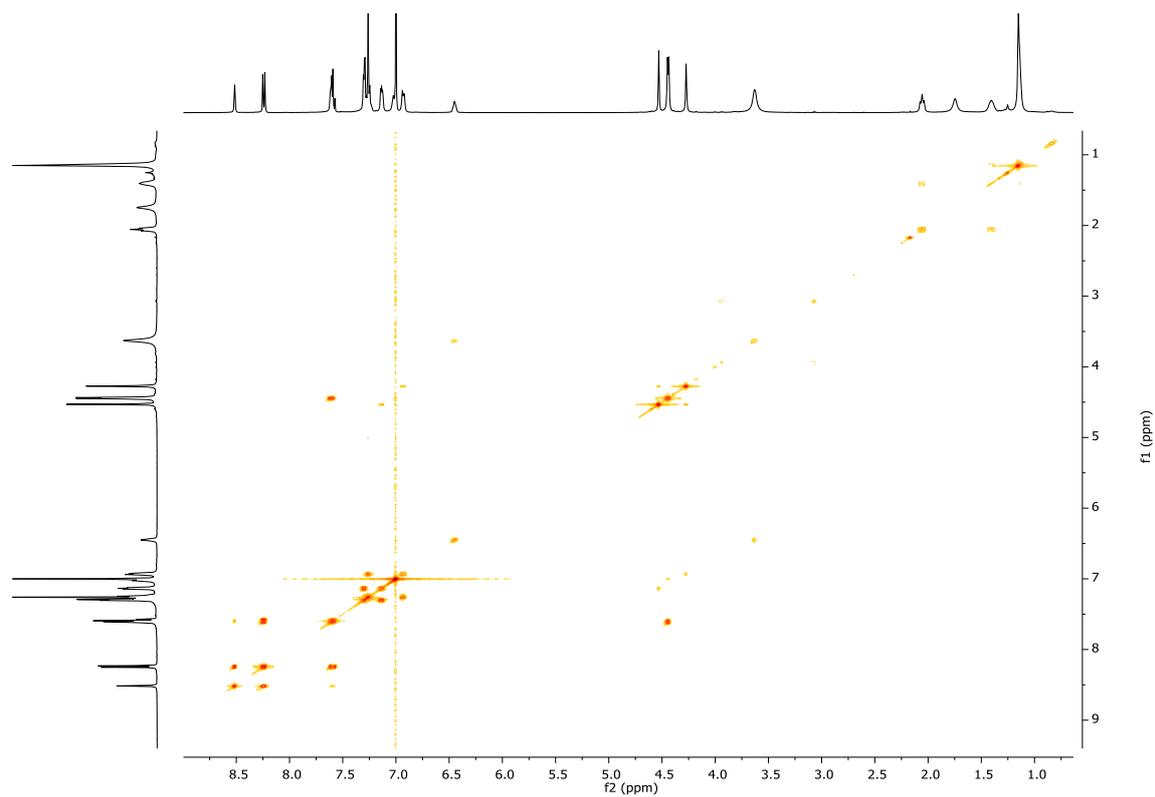
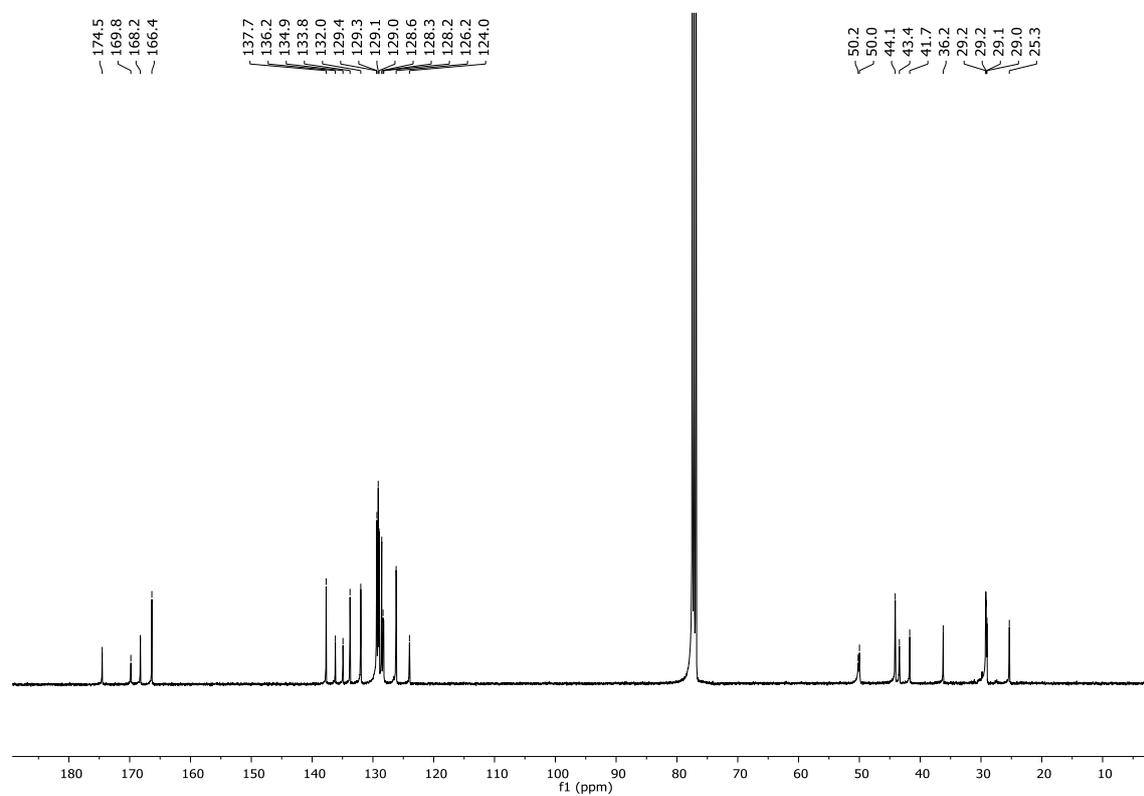


[2]Rotaxano met-90 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

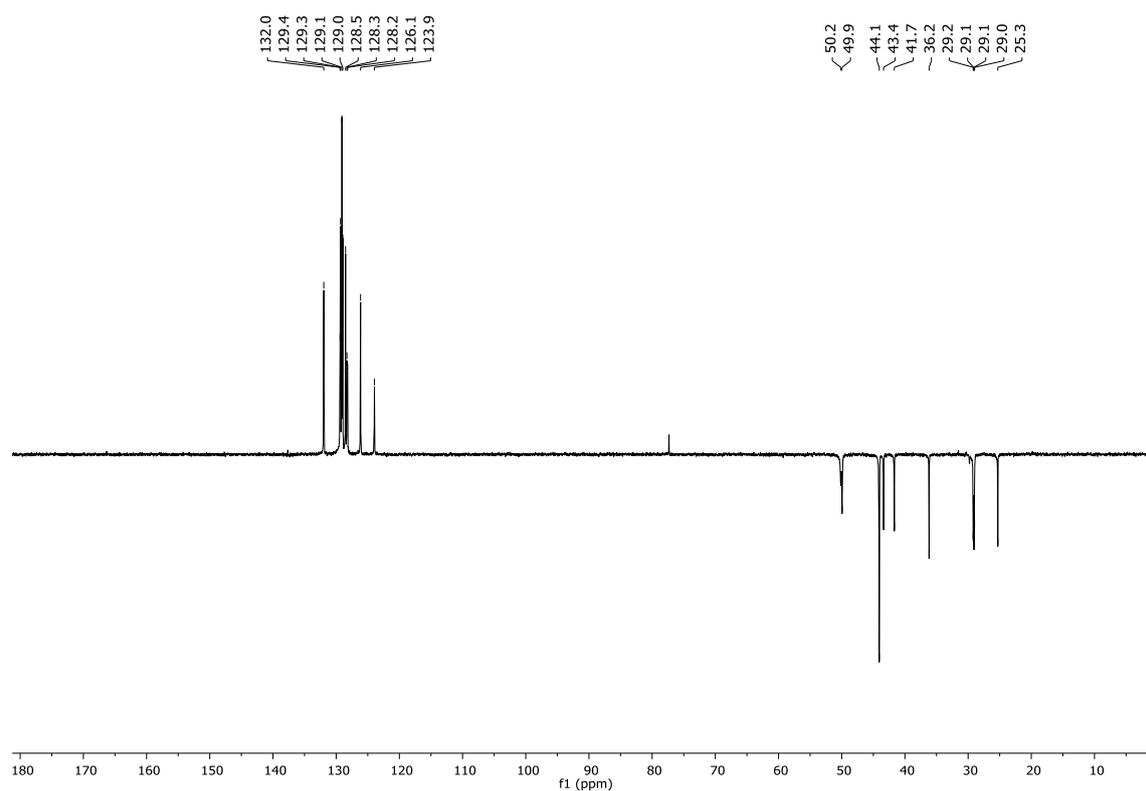


[2]Rotaxano *met*-90 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano *met*-90 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

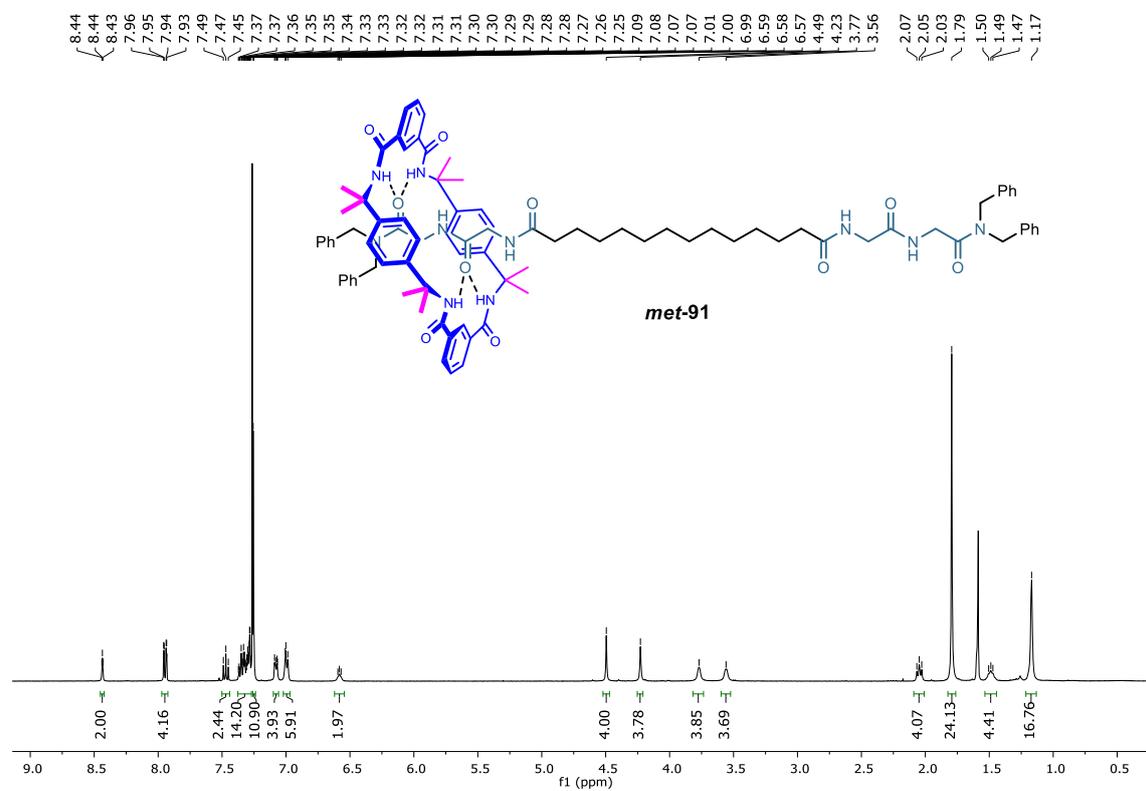
[2]Rotaxano *met*-90 - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 91 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

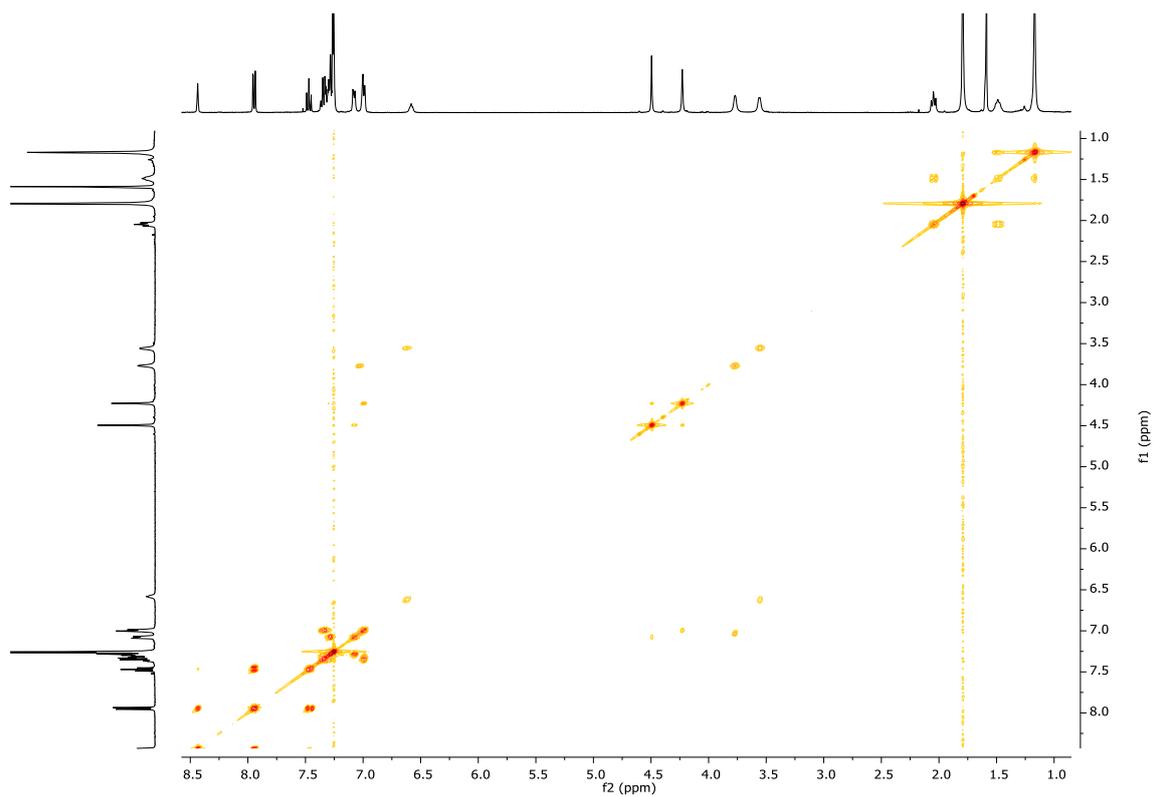
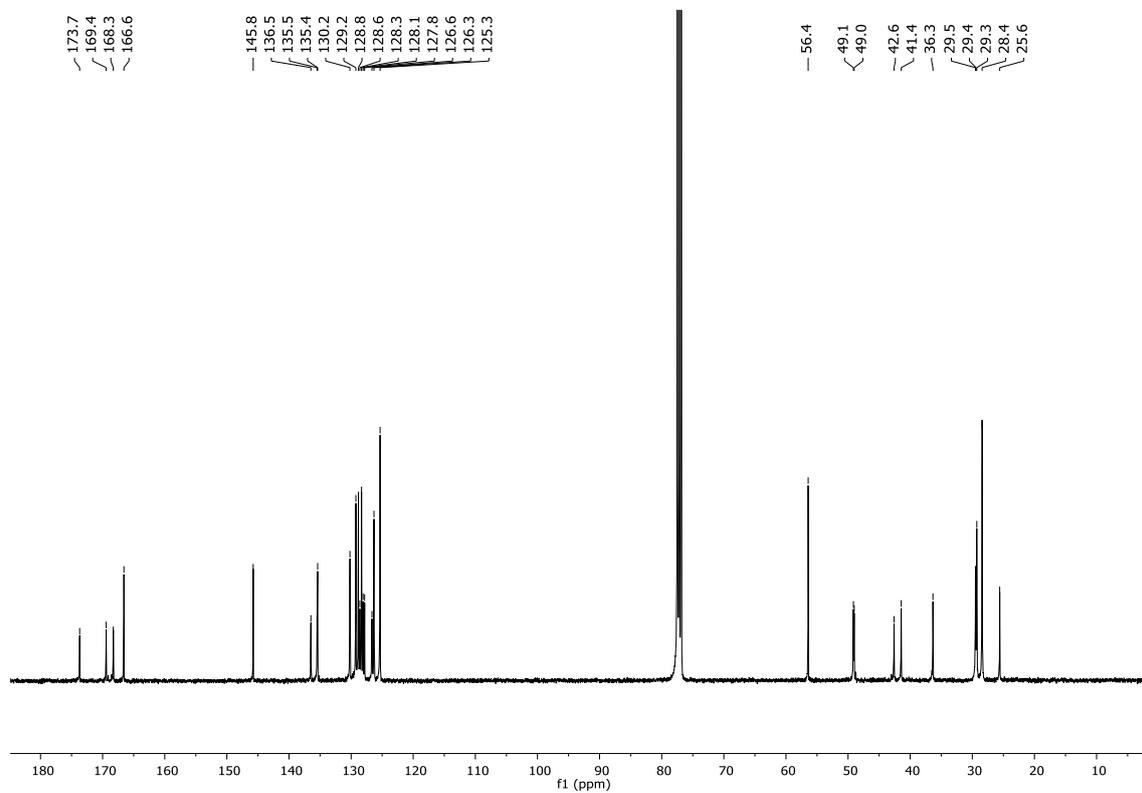
[2]Rotaxano 91 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano 91 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

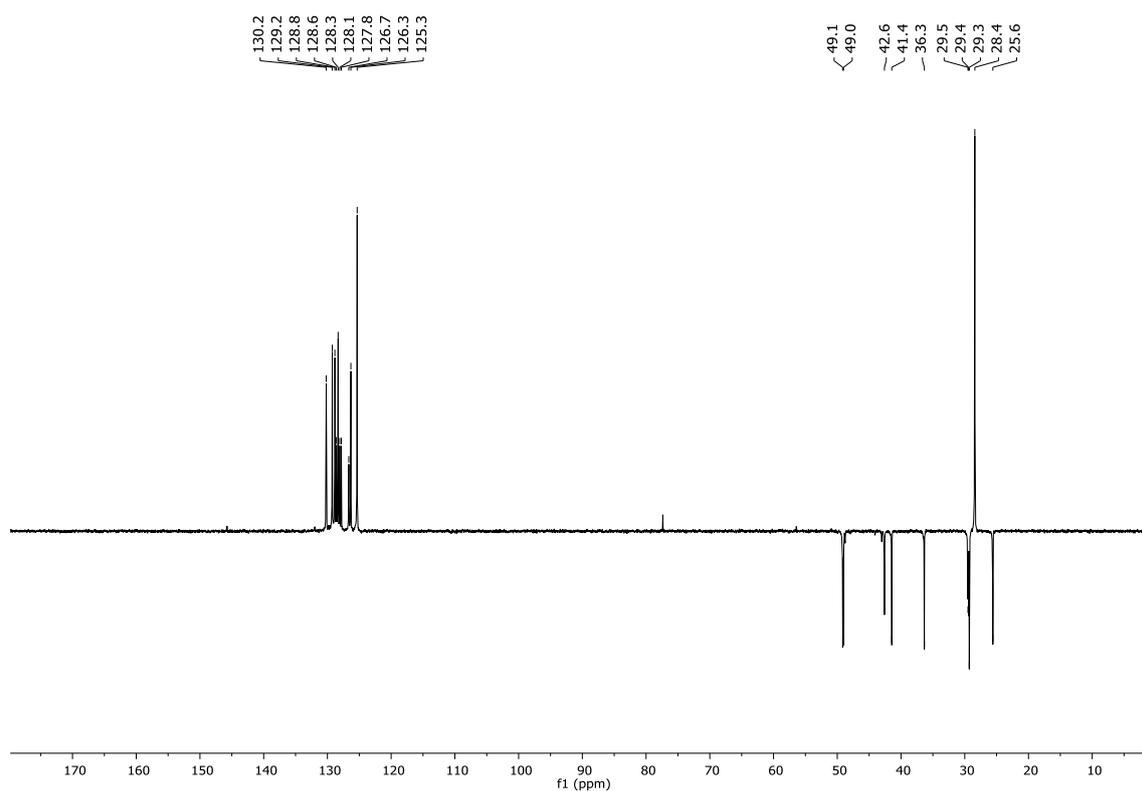
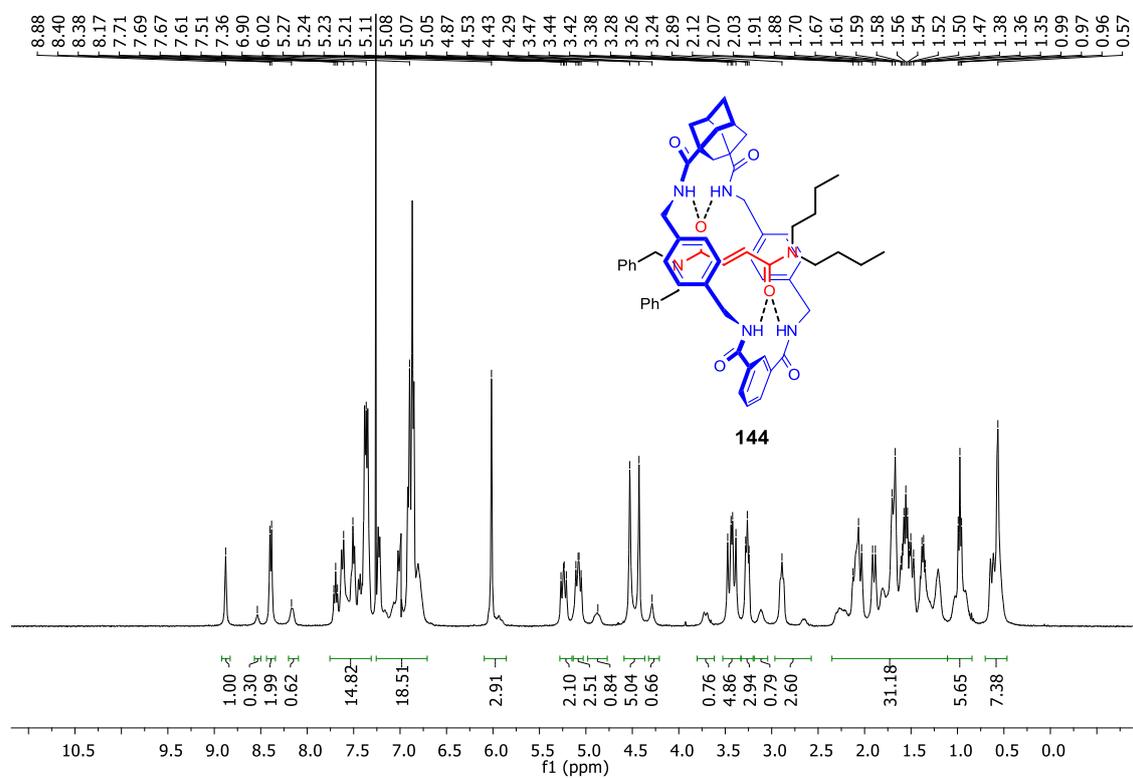
[2]Rotaxano 91 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

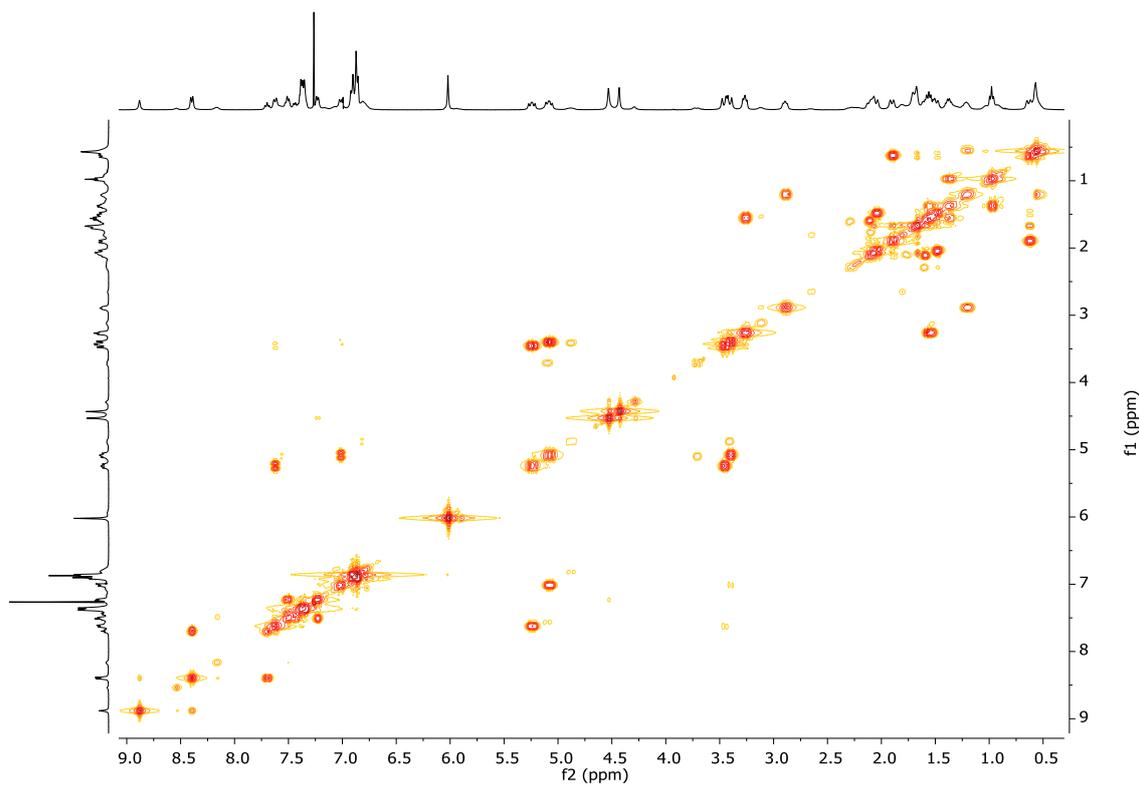
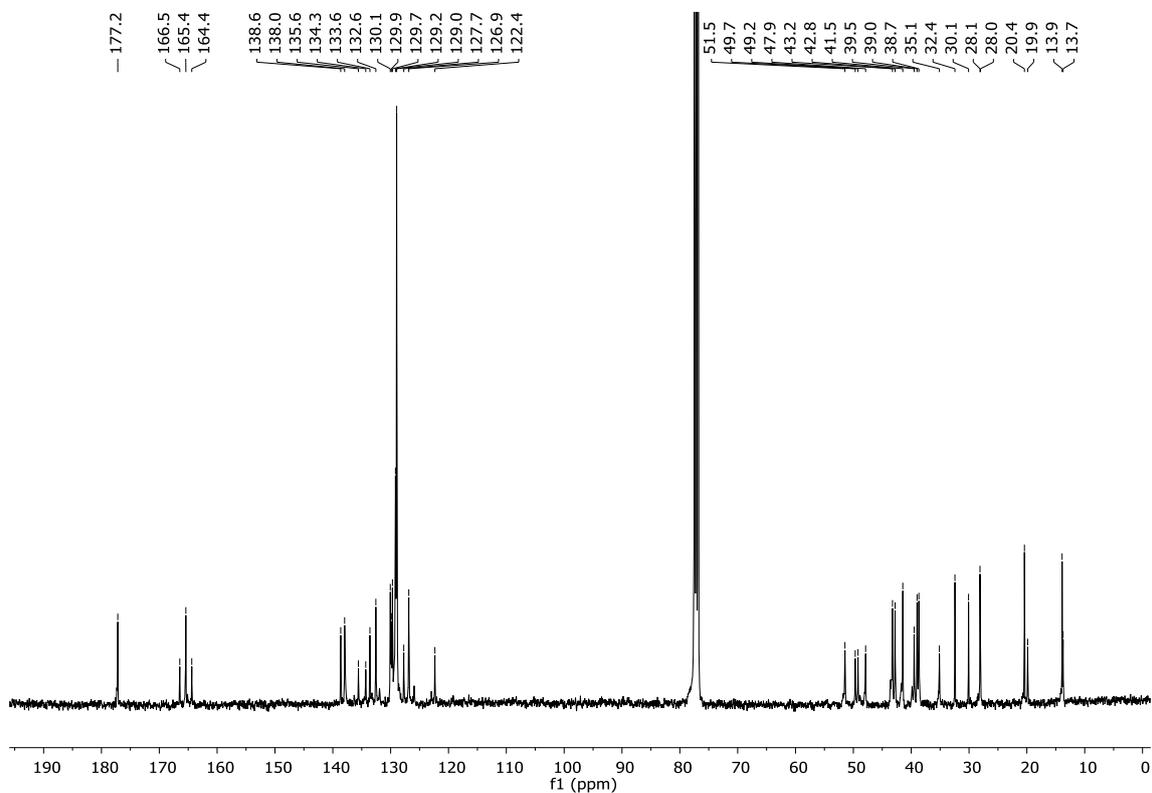


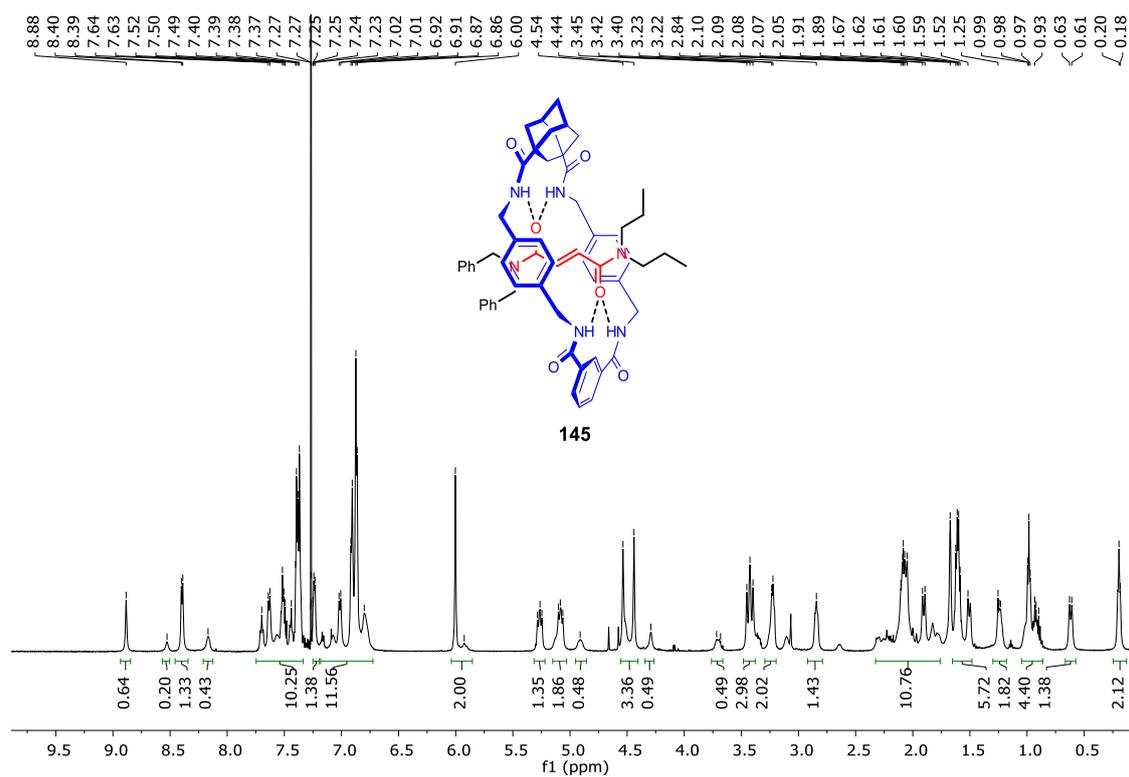
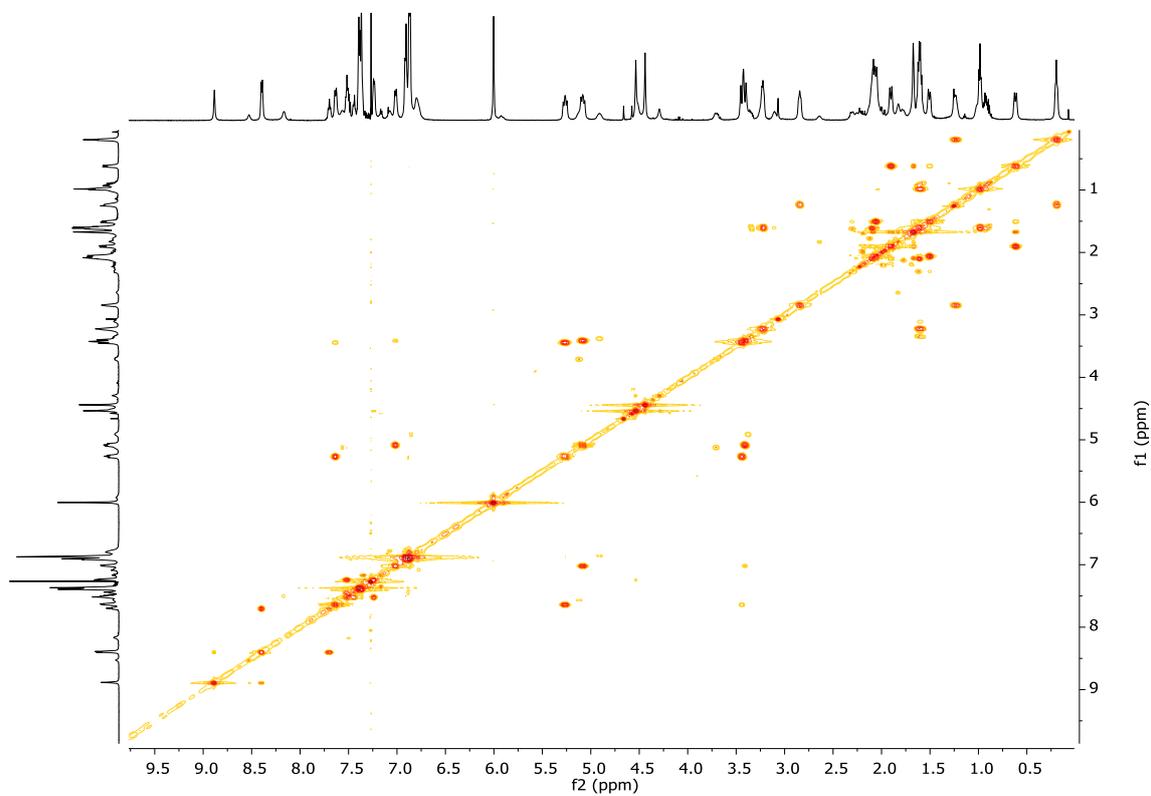
[2]Rotaxano *met*-91 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

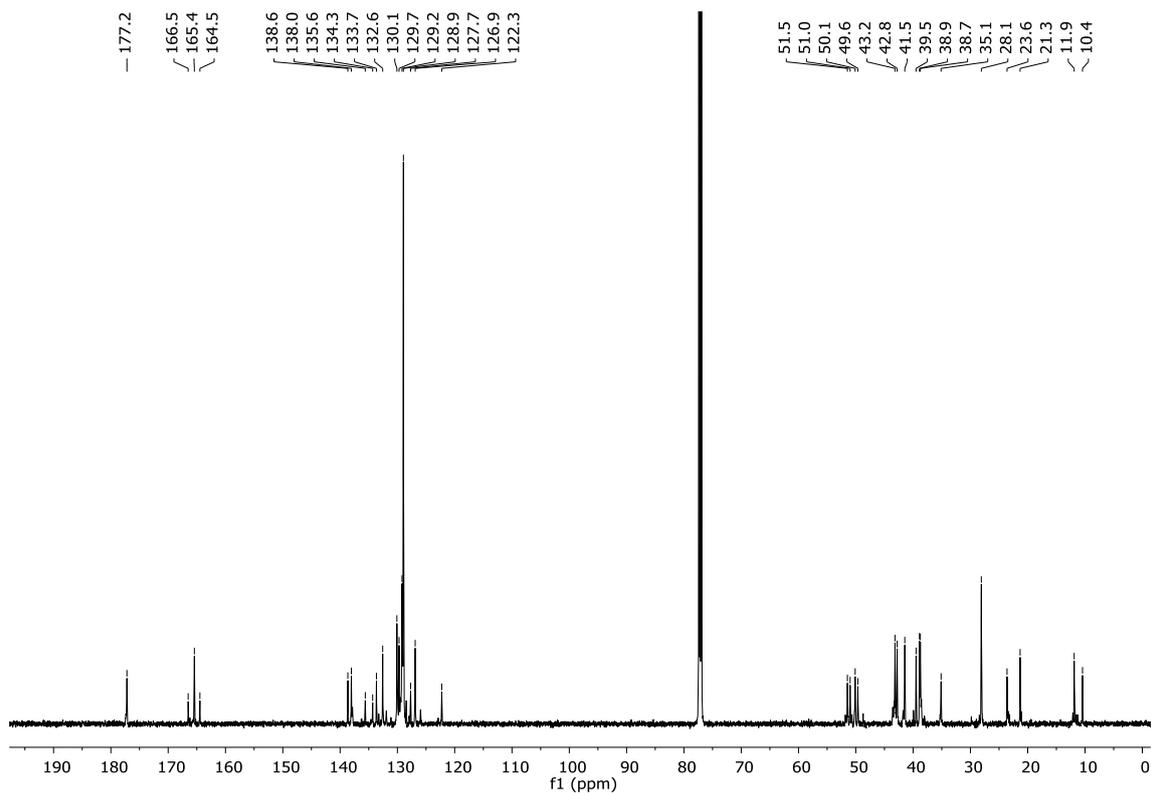
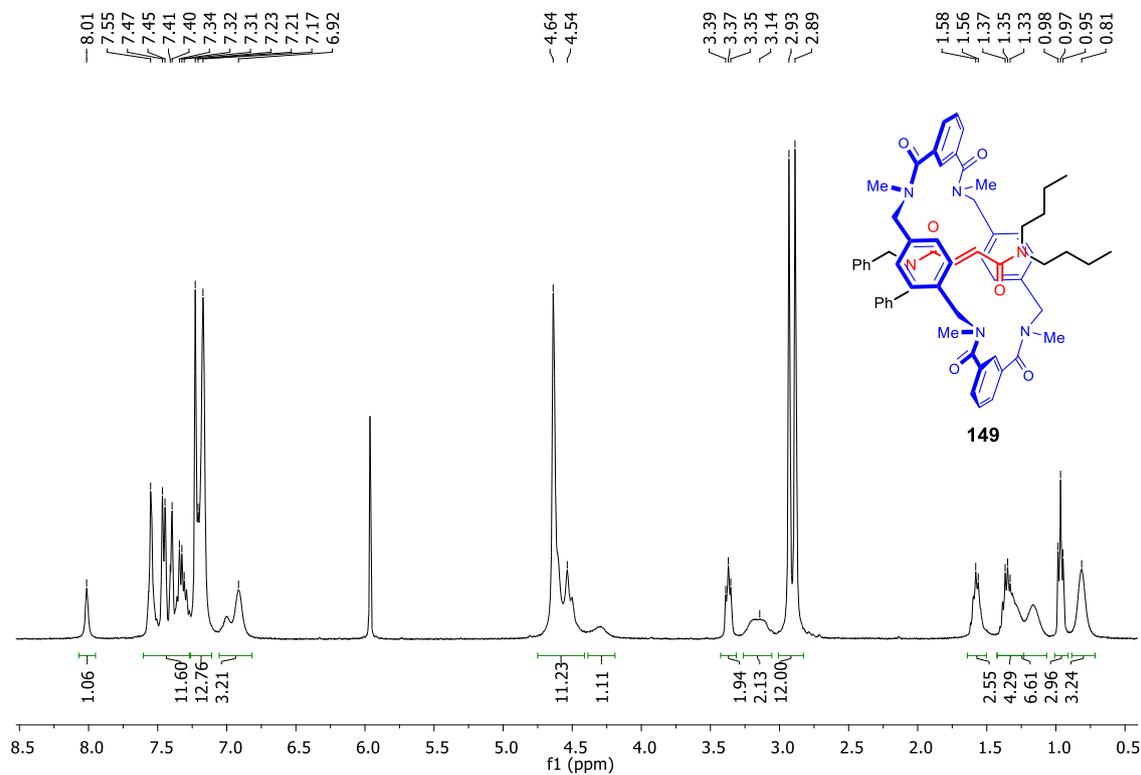


[2]Rotaxano *met*-91 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano *met*-91 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

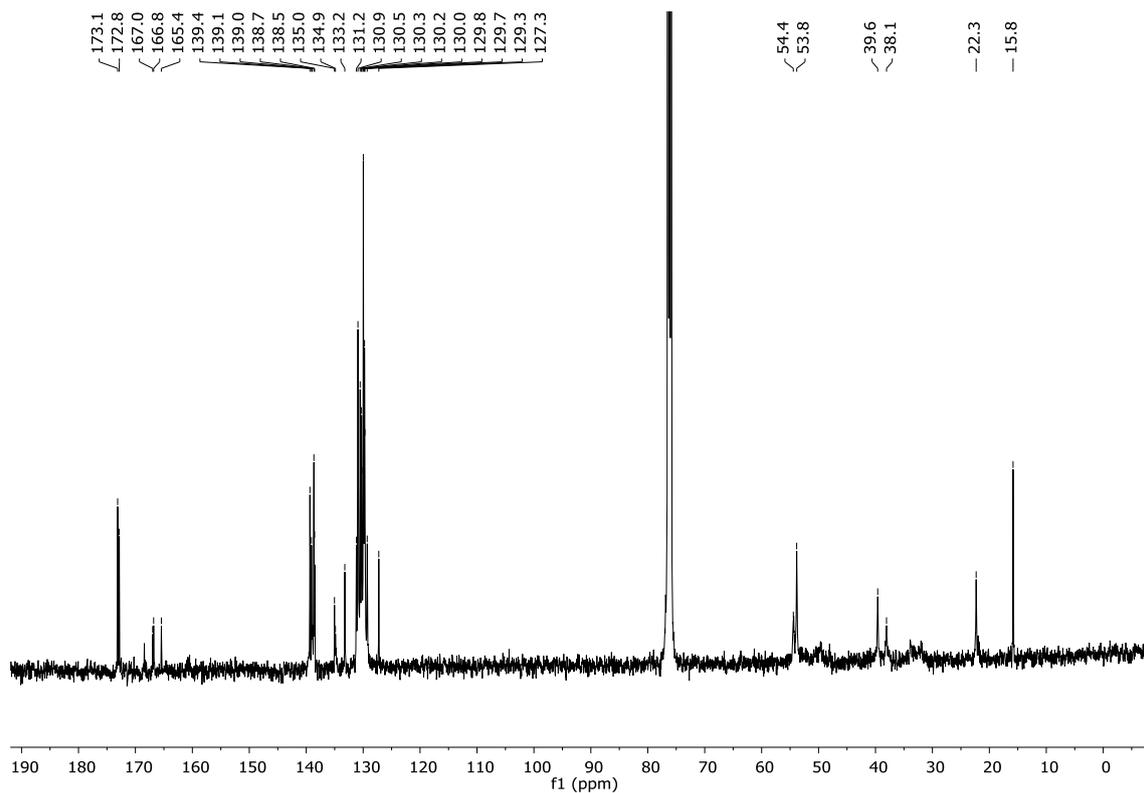
[2]Rotaxano *met-91* - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano 144 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

[2]Rotaxano 144 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 144 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

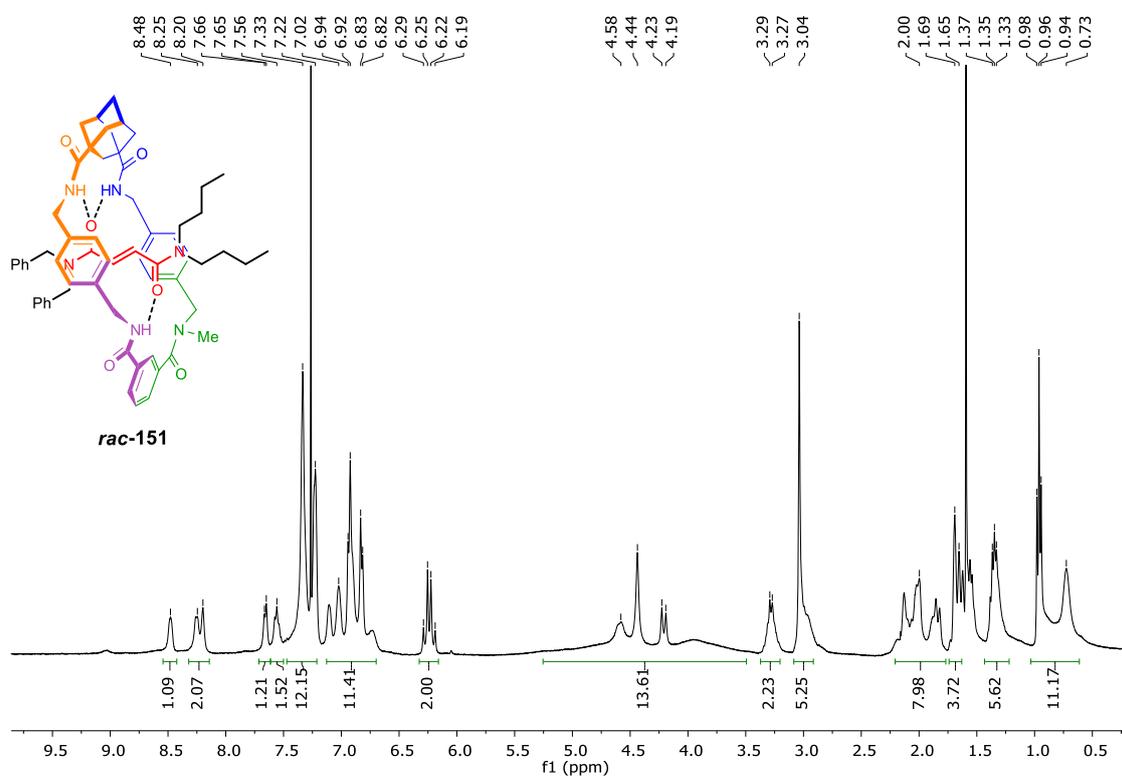
[2]Rotaxano 145 - RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 145 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

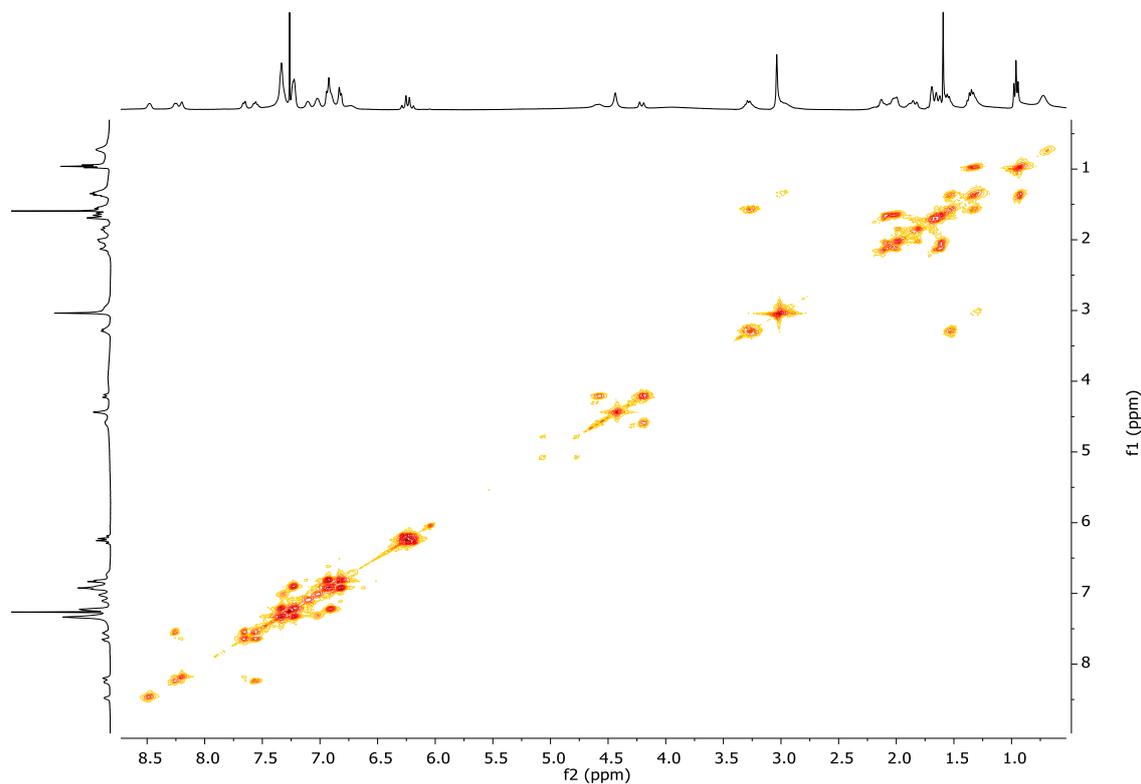
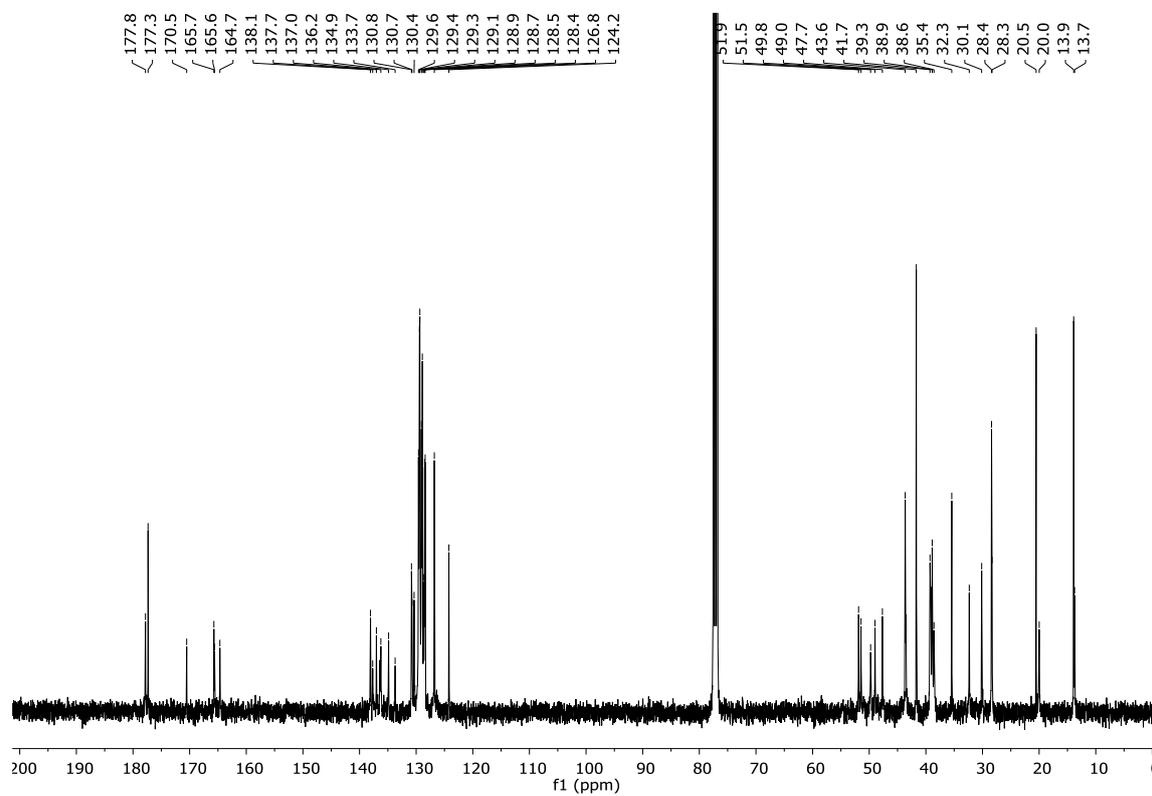
[2]Rotaxano 145 - RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, 298 K)**[2]Rotaxano 149 - RMN ¹H (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K)**

[2]Rotaxano 149 - RMN ¹³C (101 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K)

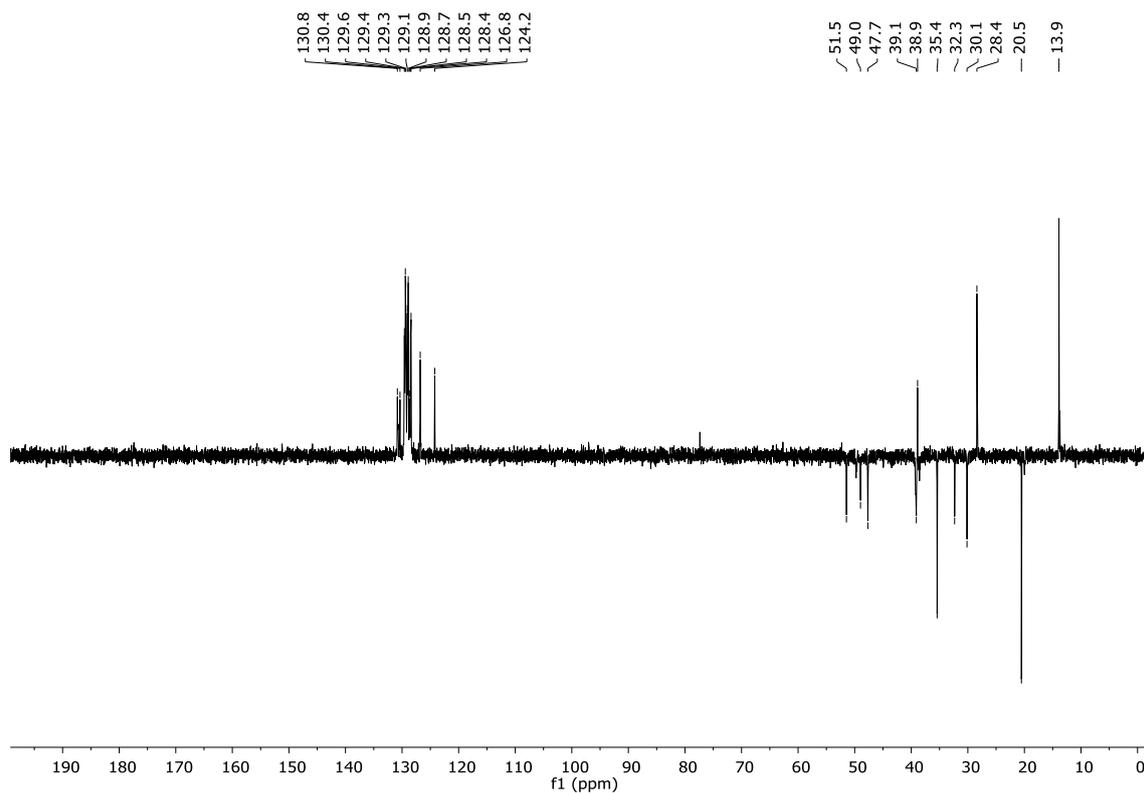


[2]Rotaxano *rac*-151 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 318 K)

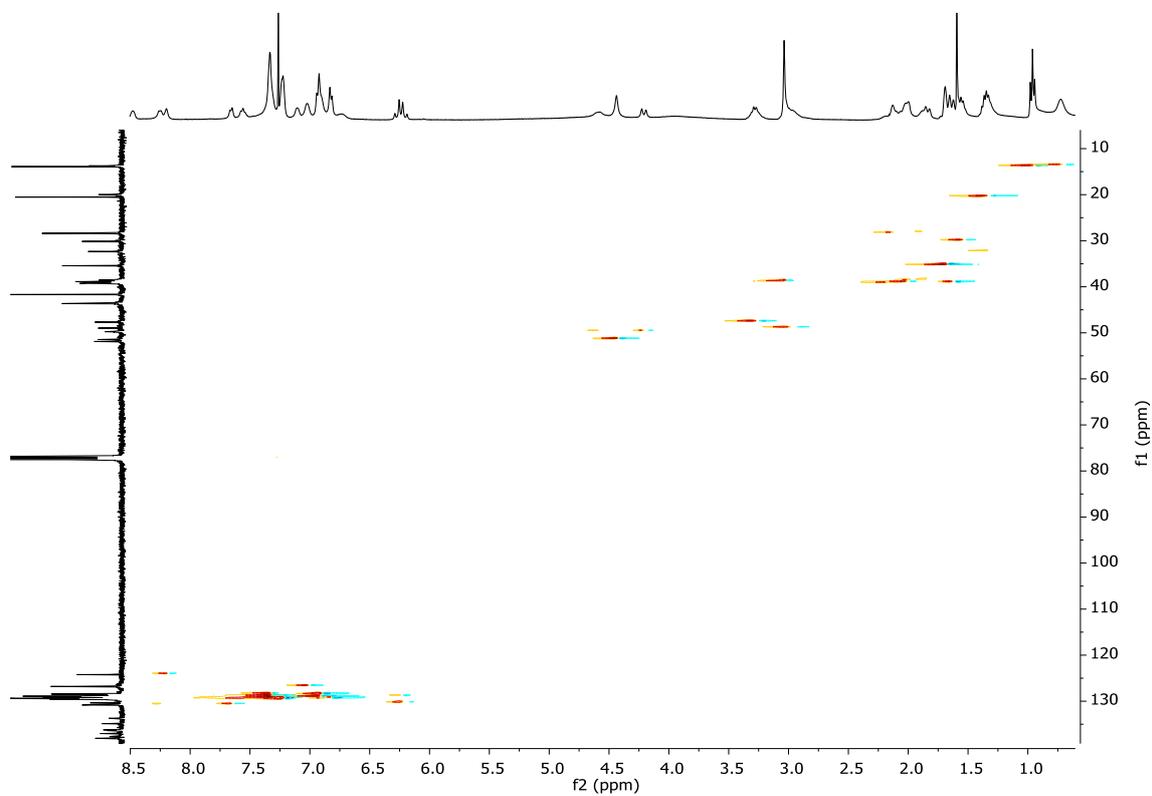


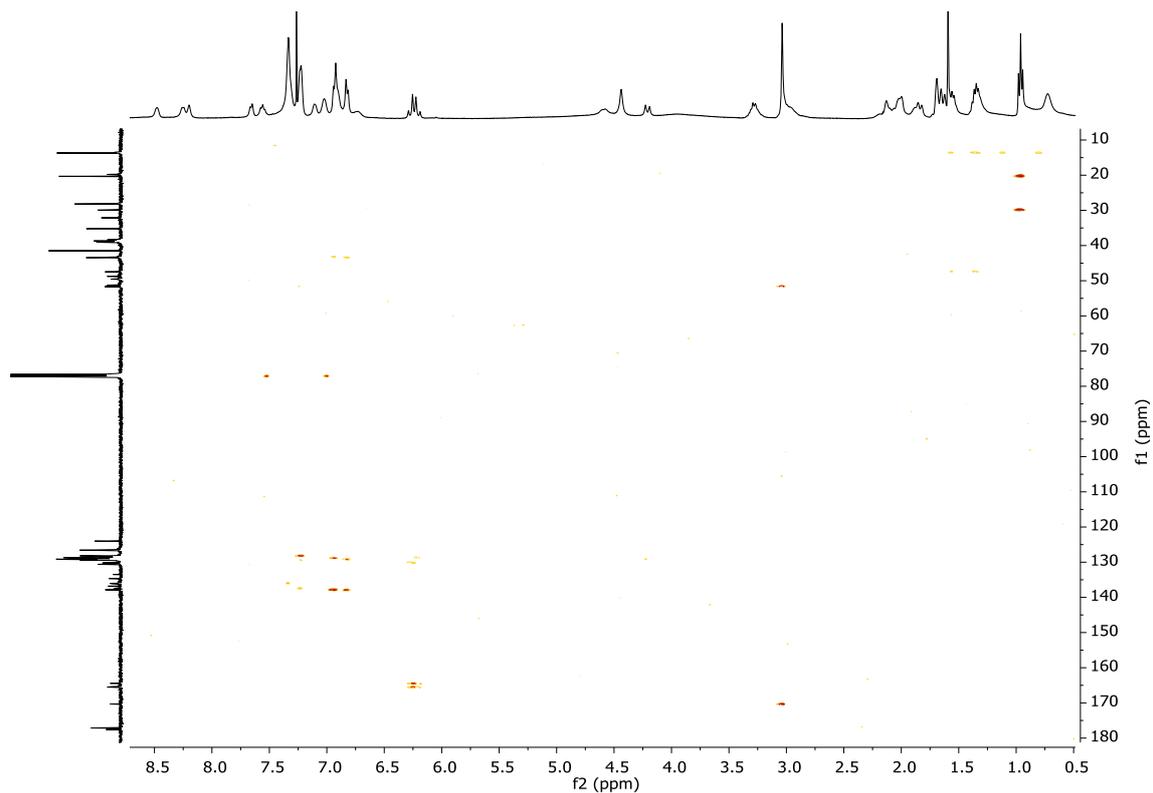
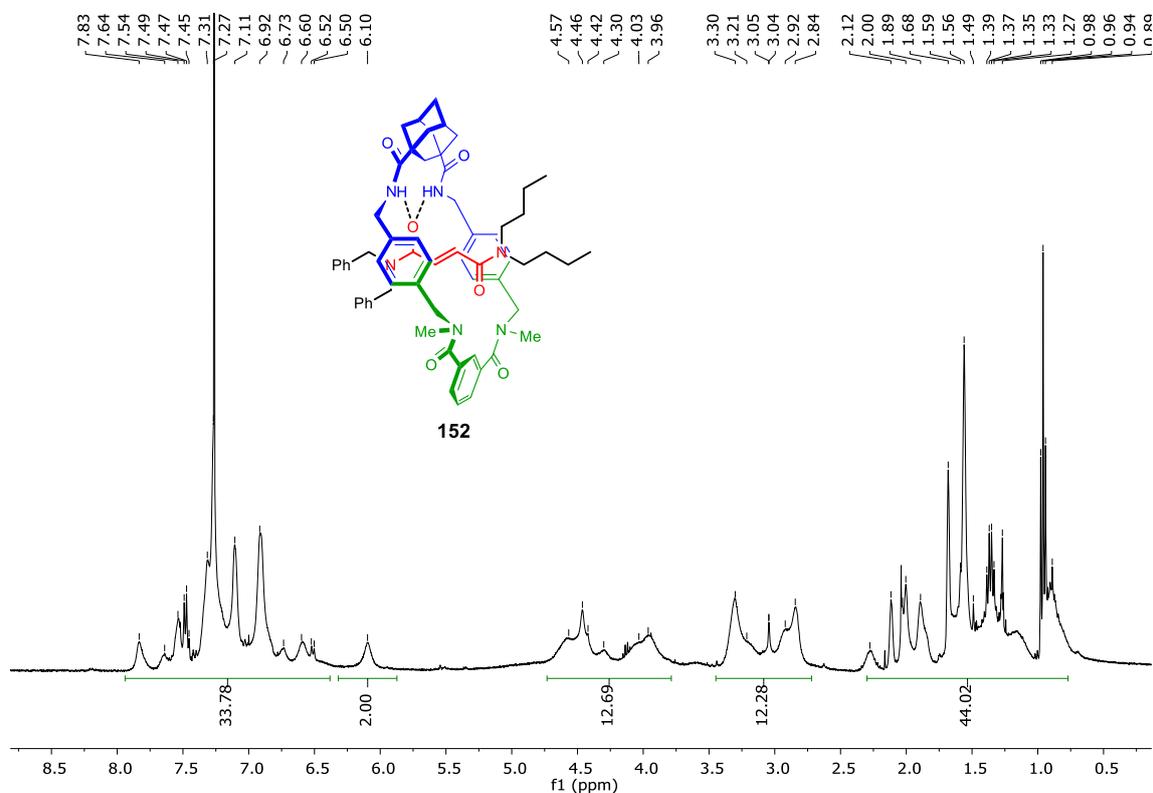
[2]Rotaxano *rac*-151 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 318 K)**[2]Rotaxano *rac*-151 - RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , 318 K)**

[2]Rotaxano *rac*-151 - RMN ^{13}C DEPT-135 (101 MHz, CDCl_3 , 318 K)

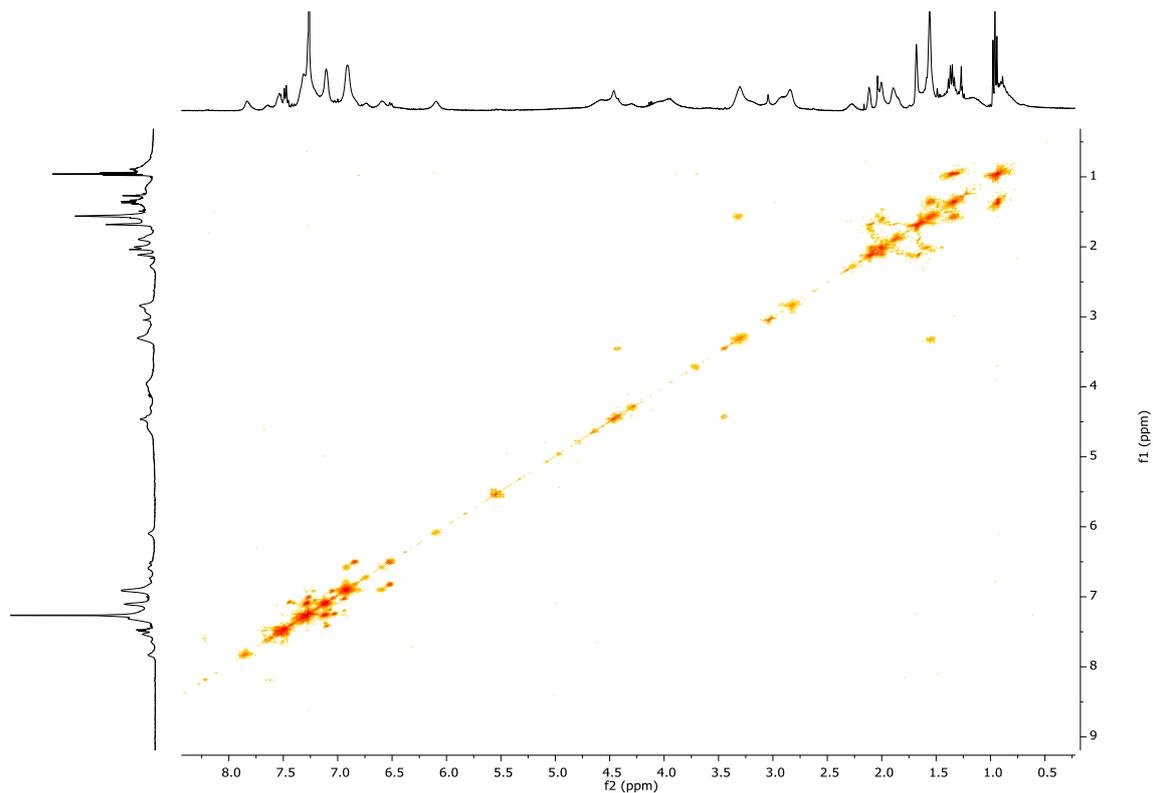


[2]Rotaxano *rac*-151 - RMN HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 318 K)

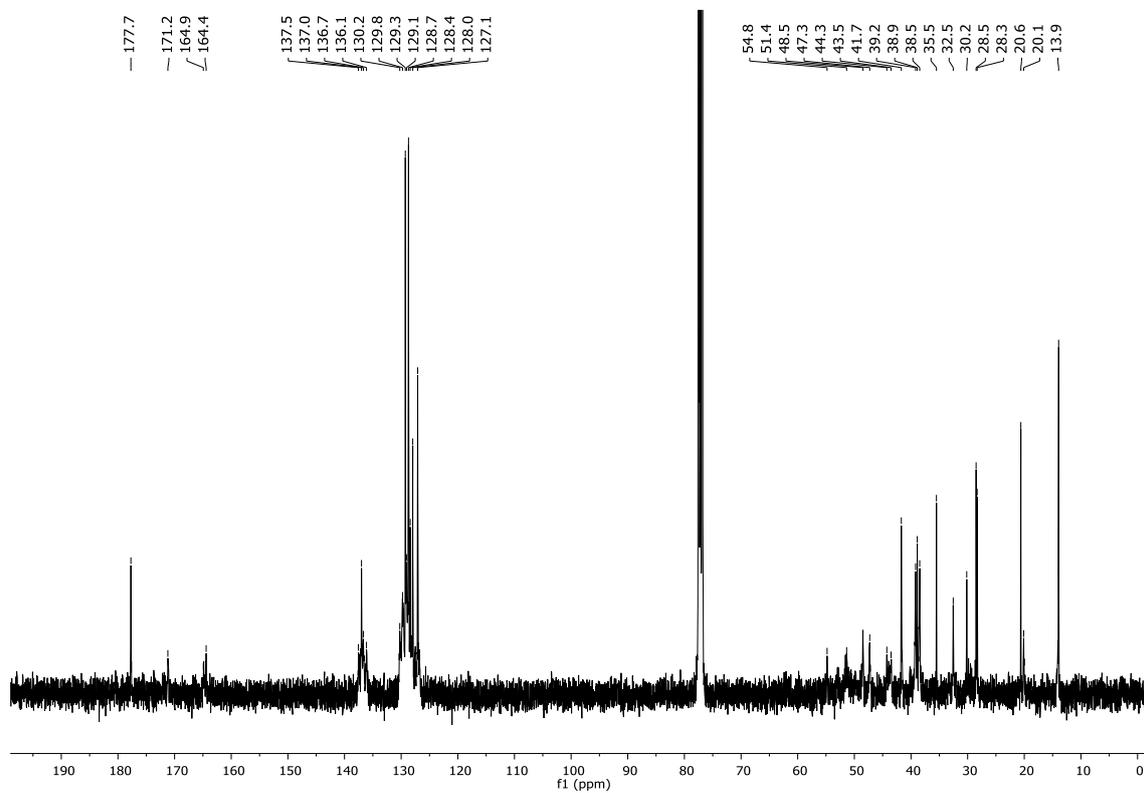


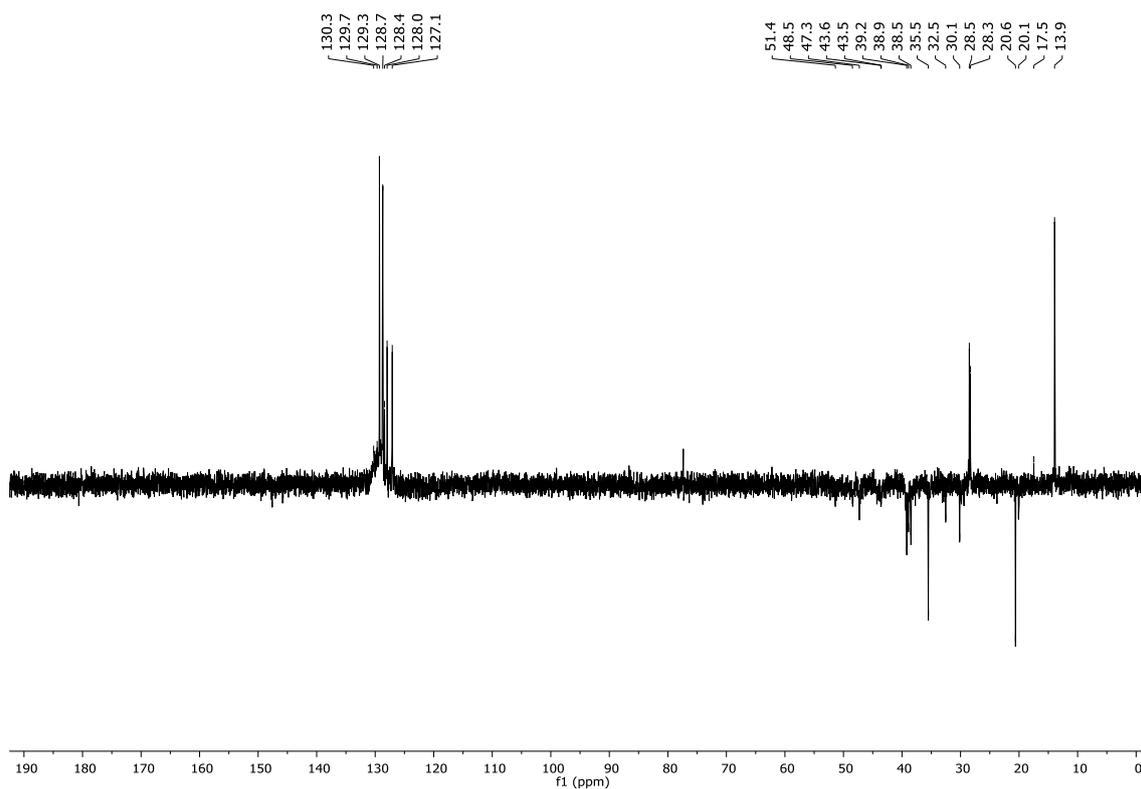
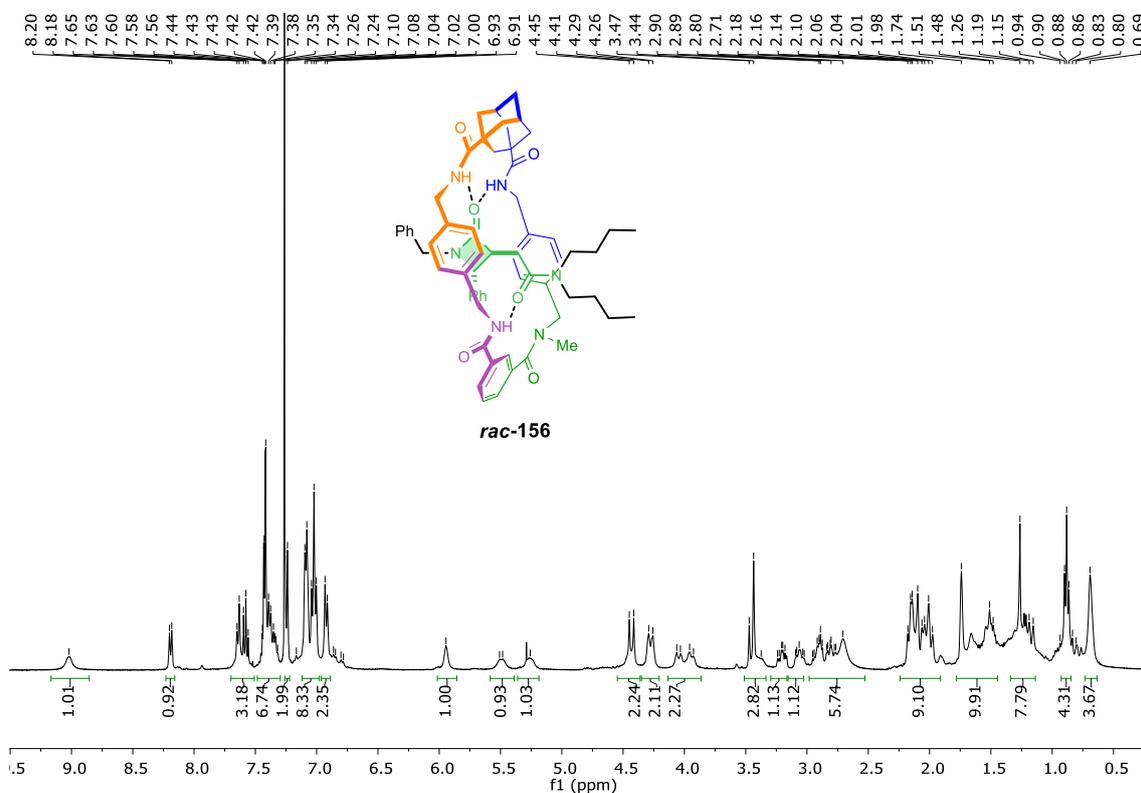
[2]Rotaxano *rac*-151 - RMN HMBC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 318 K)[2]Rotaxano 152 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 318 K)

[2]Rotaxano 152 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 318 K)

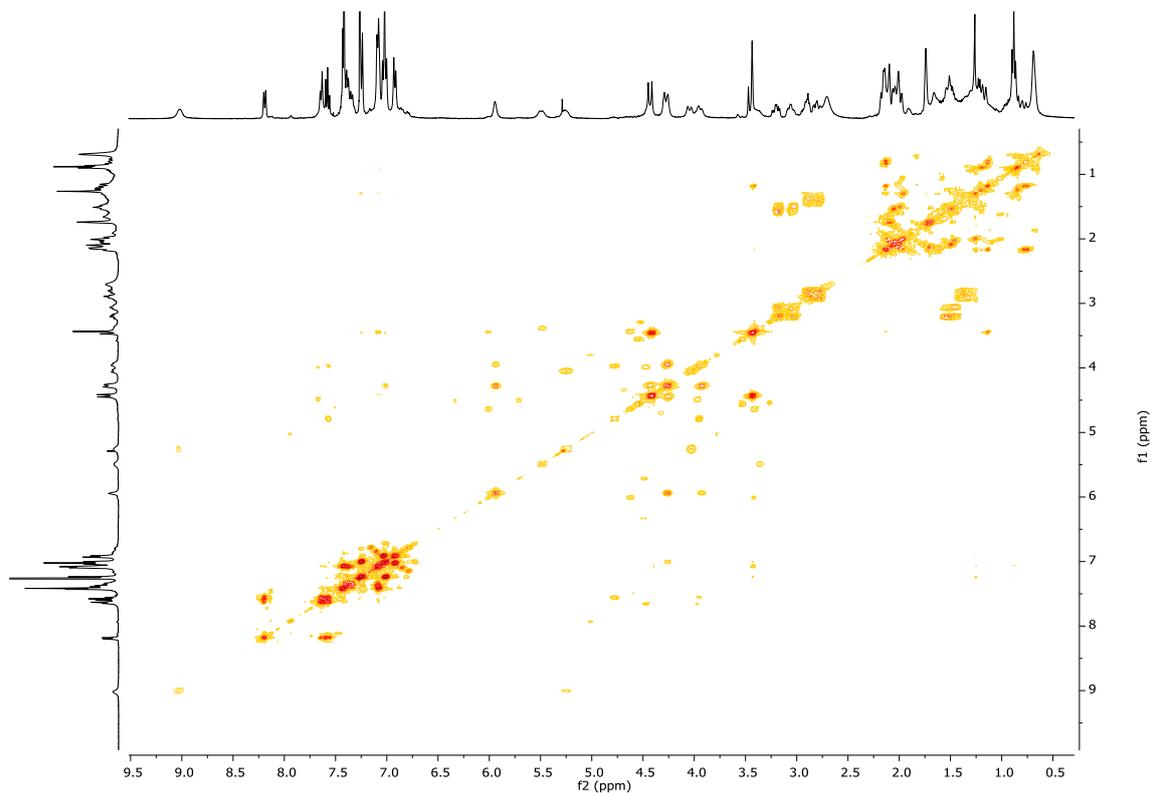


[2]Rotaxano 152 - RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , 318 K)

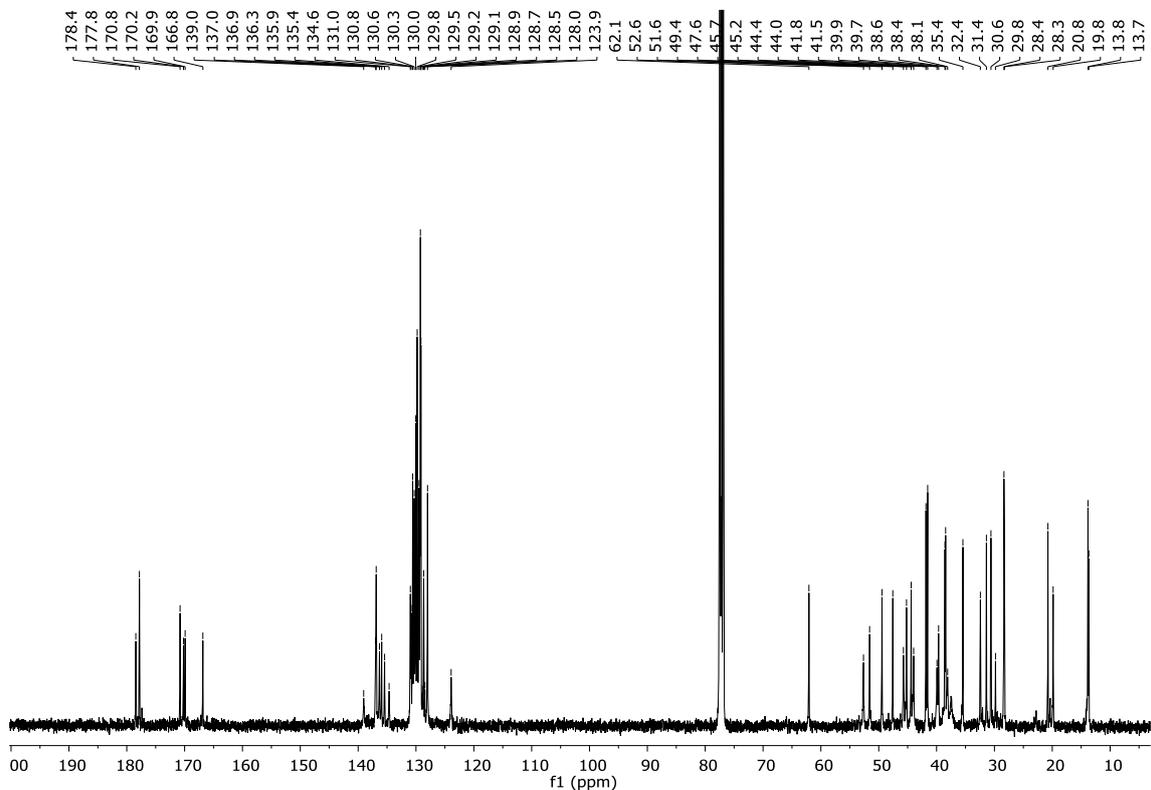


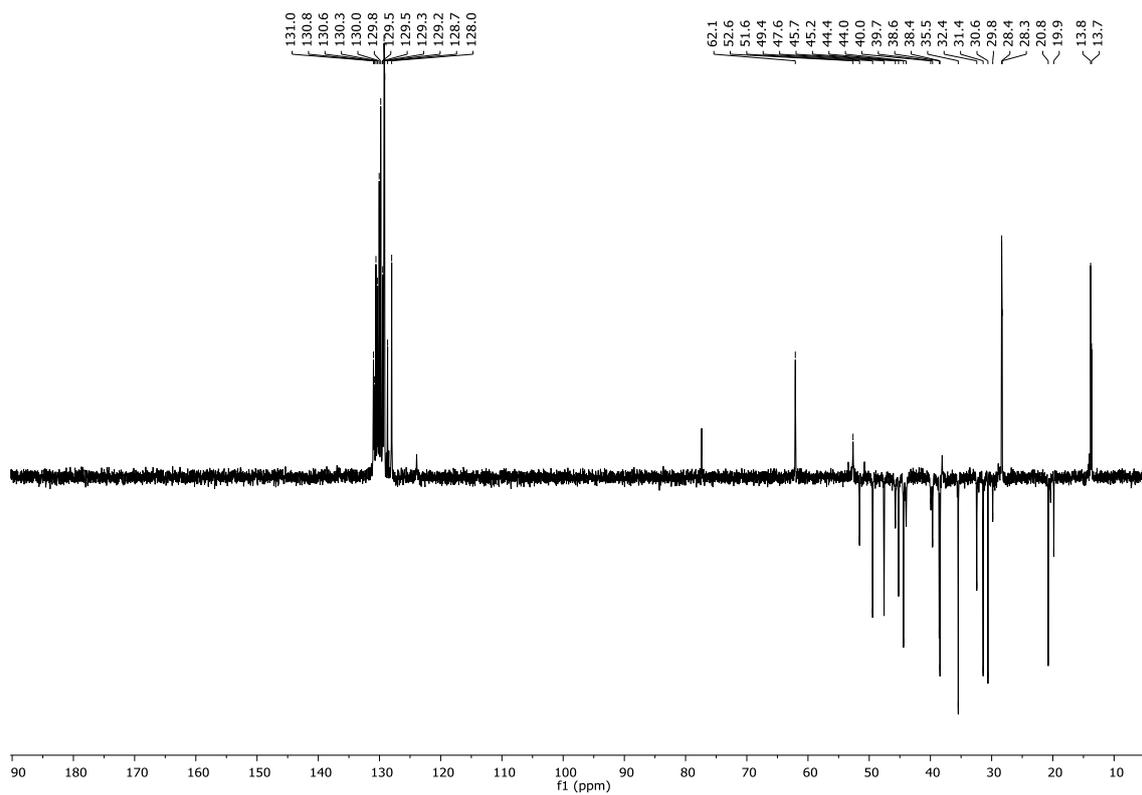
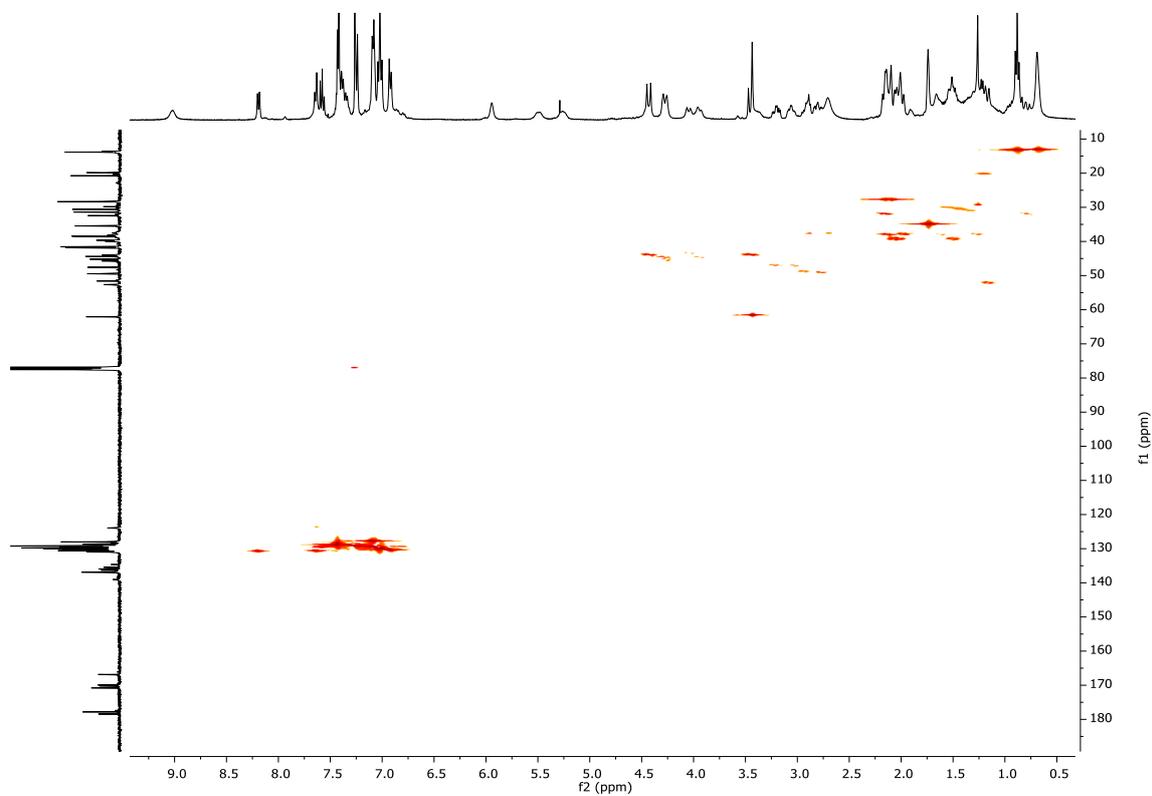
[2]Rotaxano 152 - RMN ^{13}C DEPT-135 (101 MHz, CDCl_3 , 318 K)*trans*- β -Lactama entrelazada *rac*-156 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 318 K)

***trans*- β -Lactama entrelazada *rac*-156 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 318 K)**

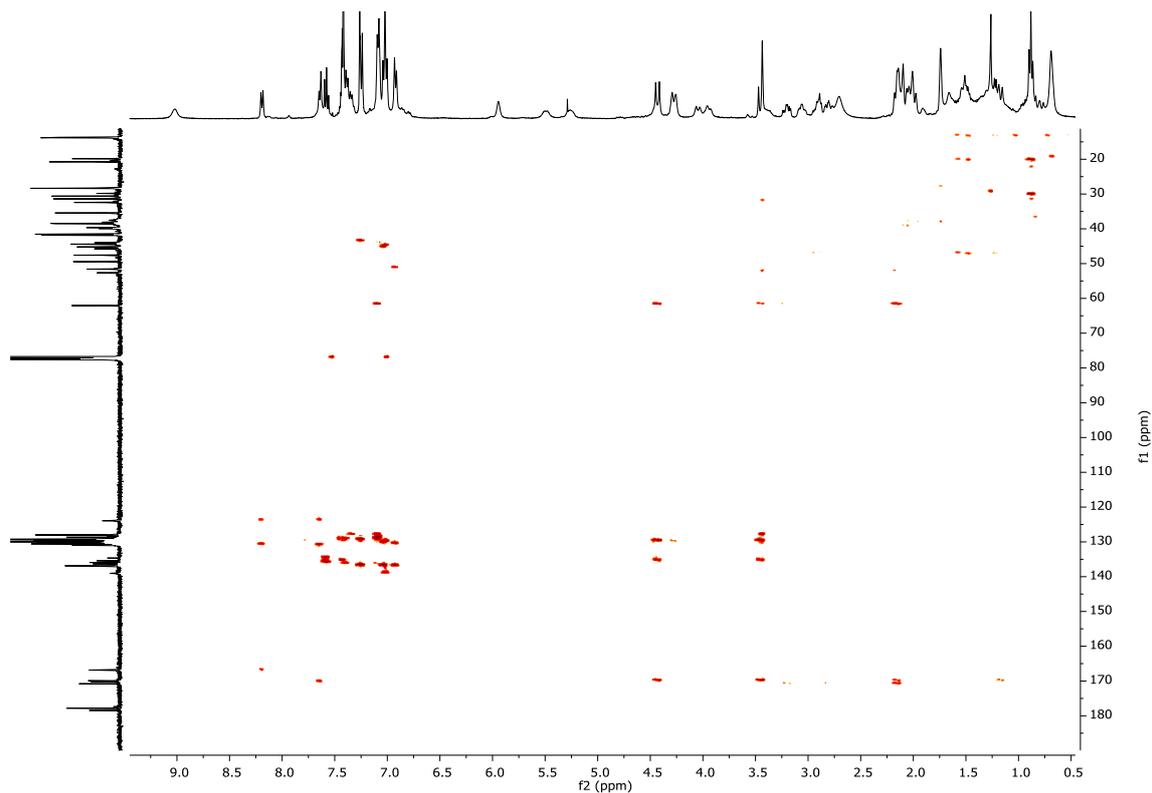


***trans*- β -Lactama entrelazada *rac*-156 - RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , 318 K)**

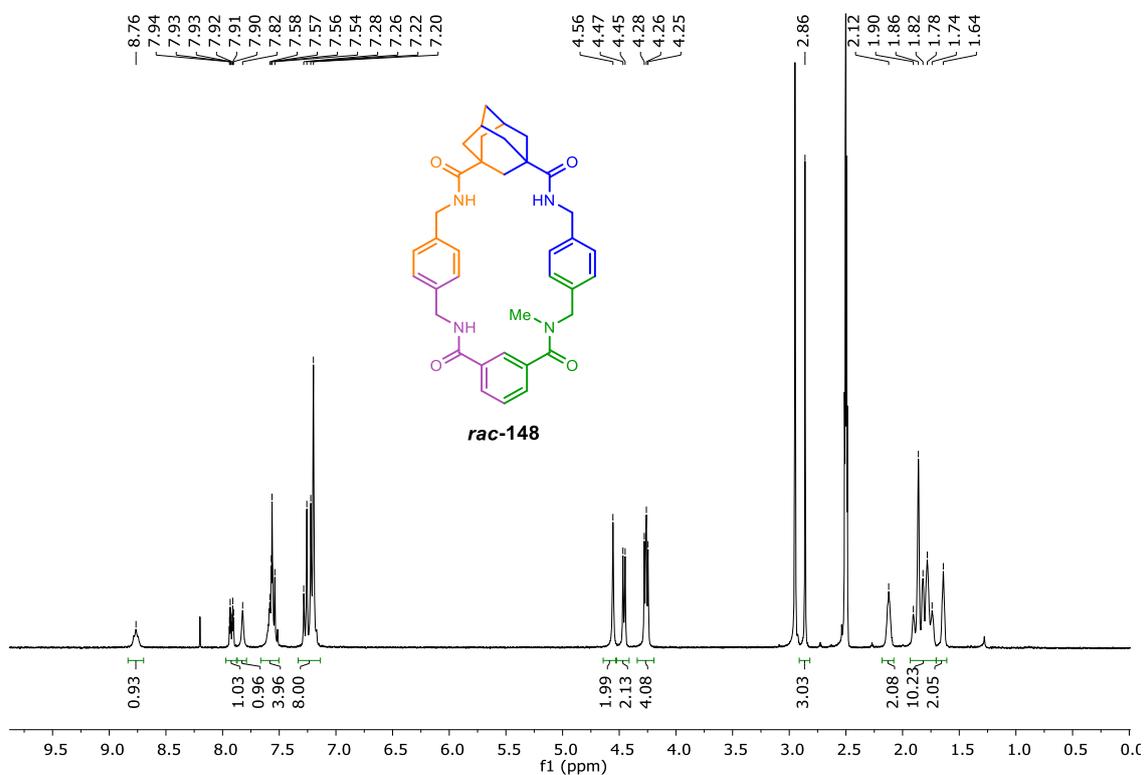


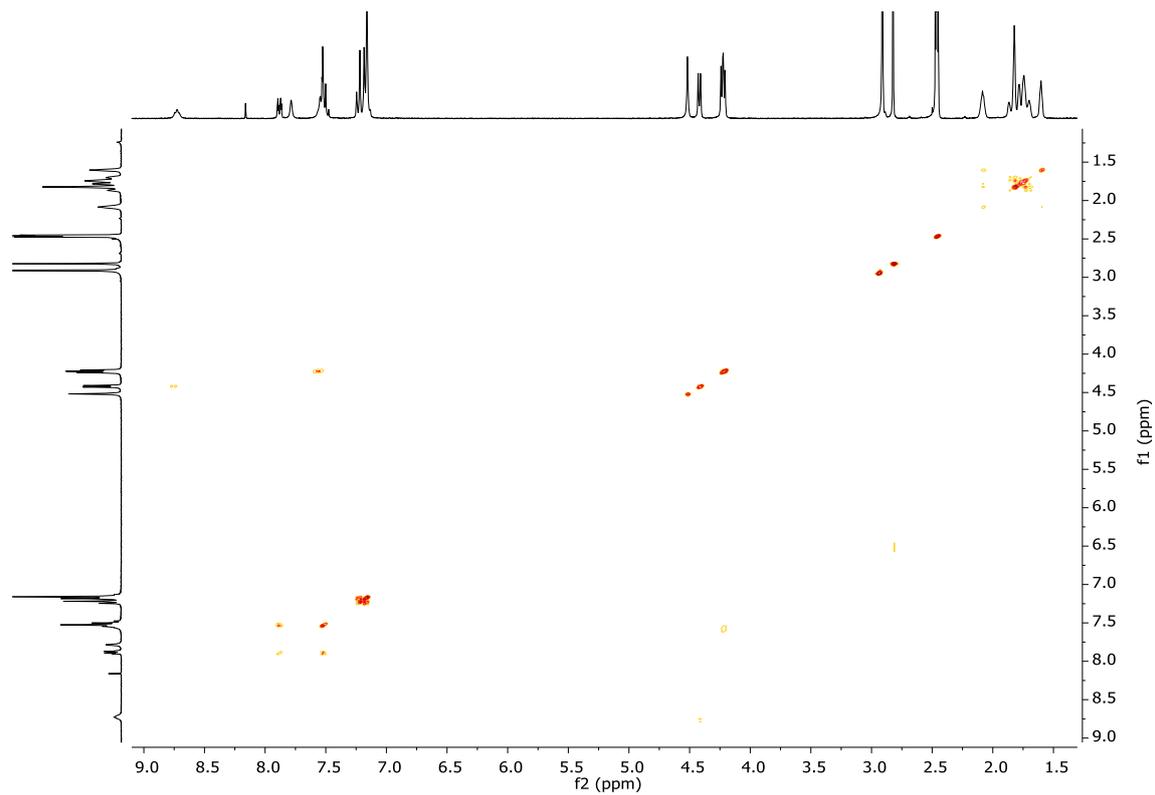
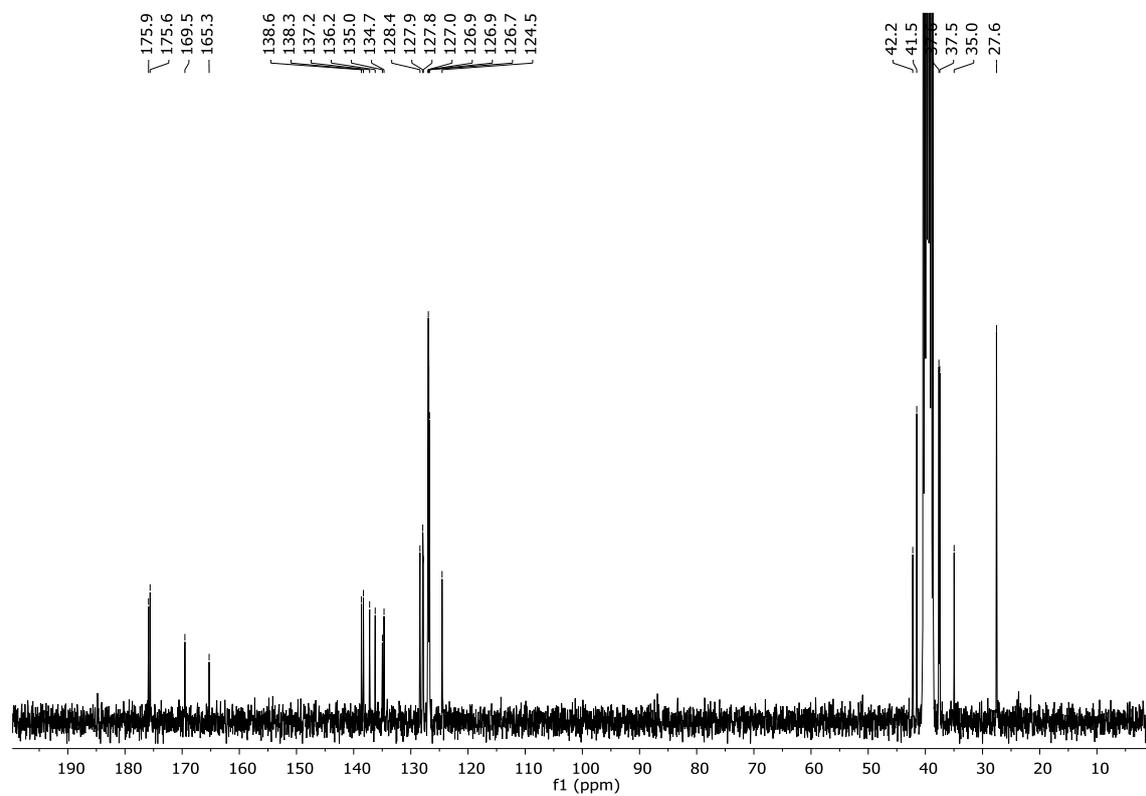
trans*- β -Lactama entrelazada *rac*-156 - RMN ^{13}C DEPT-135 (101 MHz, CDCl_3 , 318 K)**trans*- β -Lactama entrelazada *rac*-156 - RMN HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 318 K)**

***trans*- β -Lactama entrelazada *rac*-156 - RMN HMBC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 318 K)**

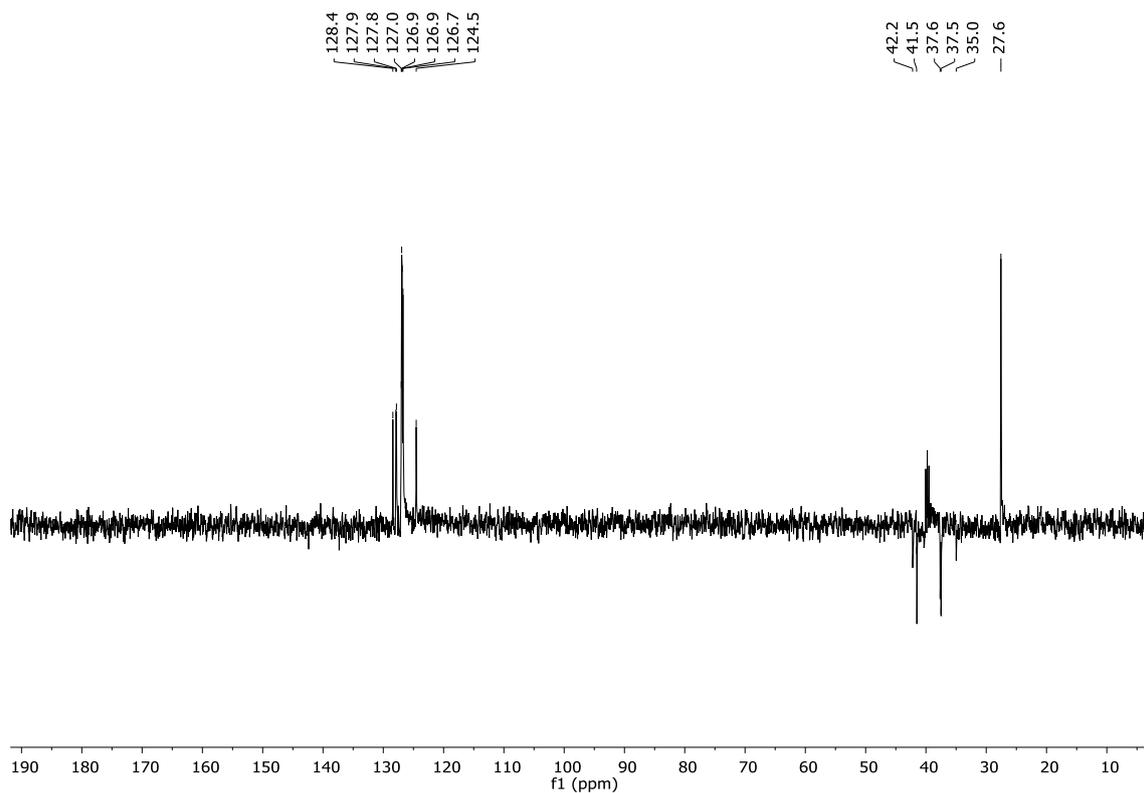


Macrociclo *rac*-148 - RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 353 K)

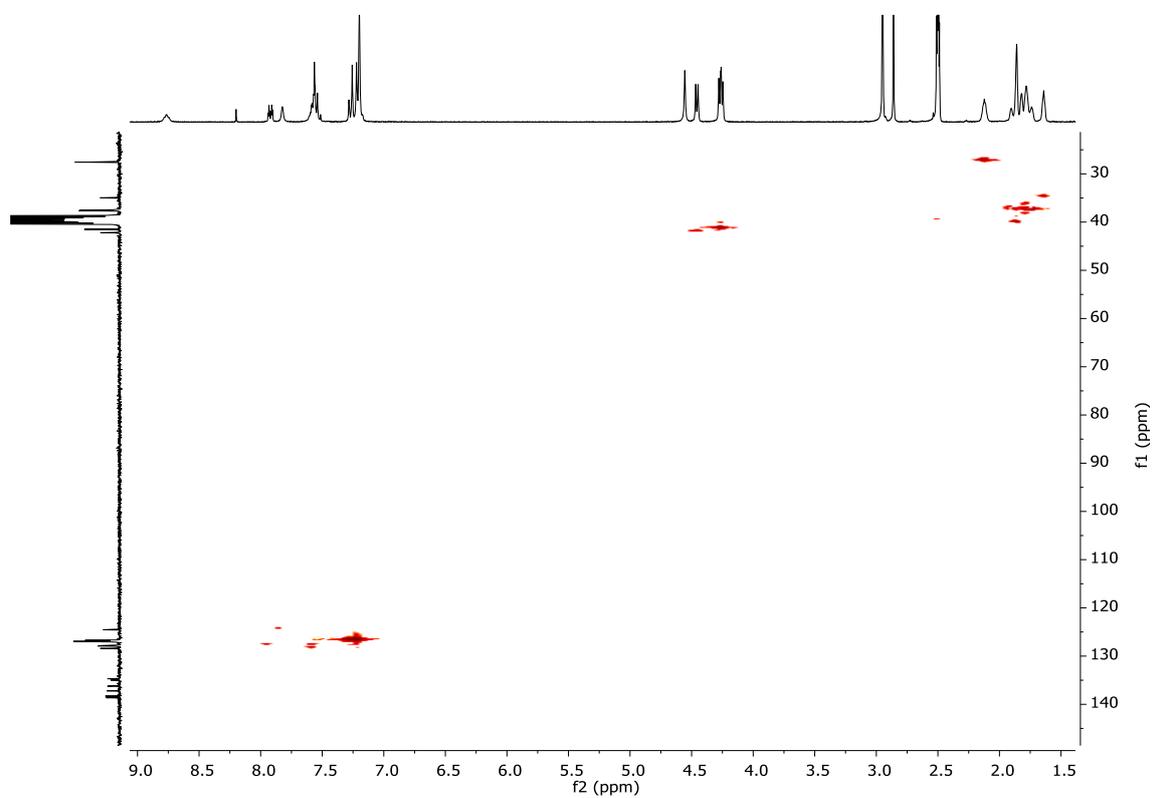


Macrocielo *rac*-148 - RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 353 K)Macrocielo *rac*-148 - RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , 353 K)

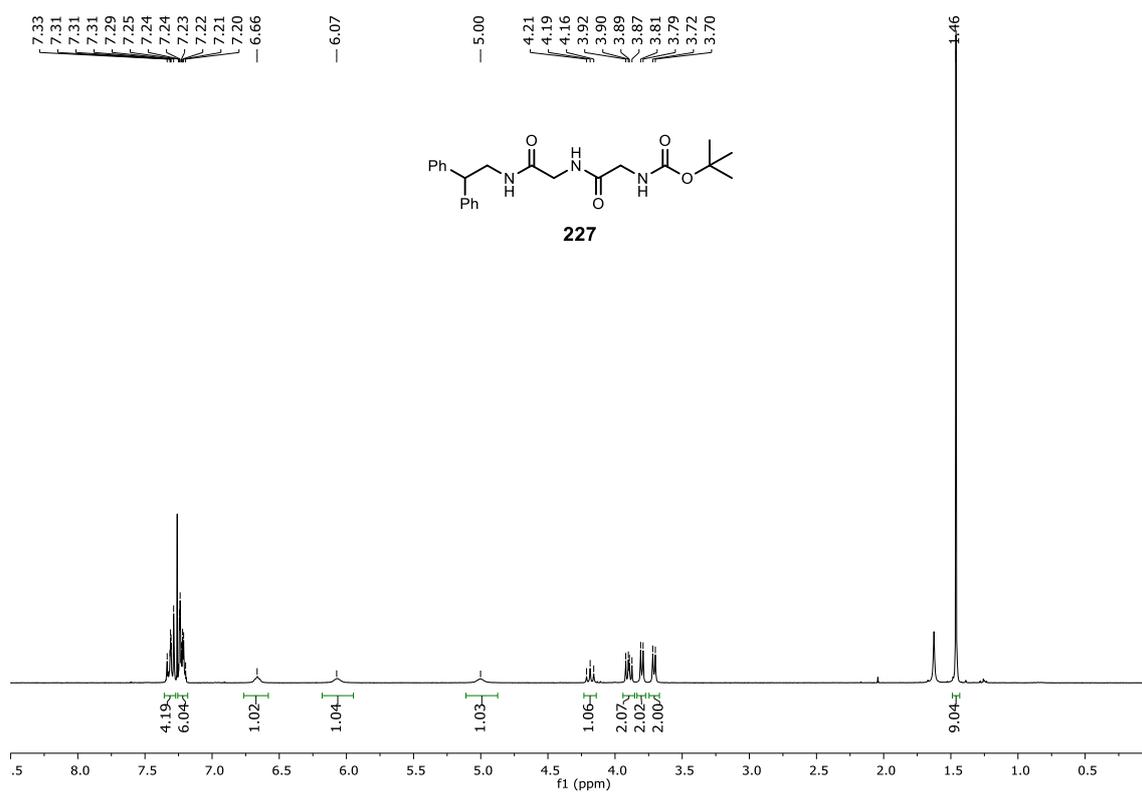
Macrocielo *rac*-148 - RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, DMSO-*d*₆, 353 K)



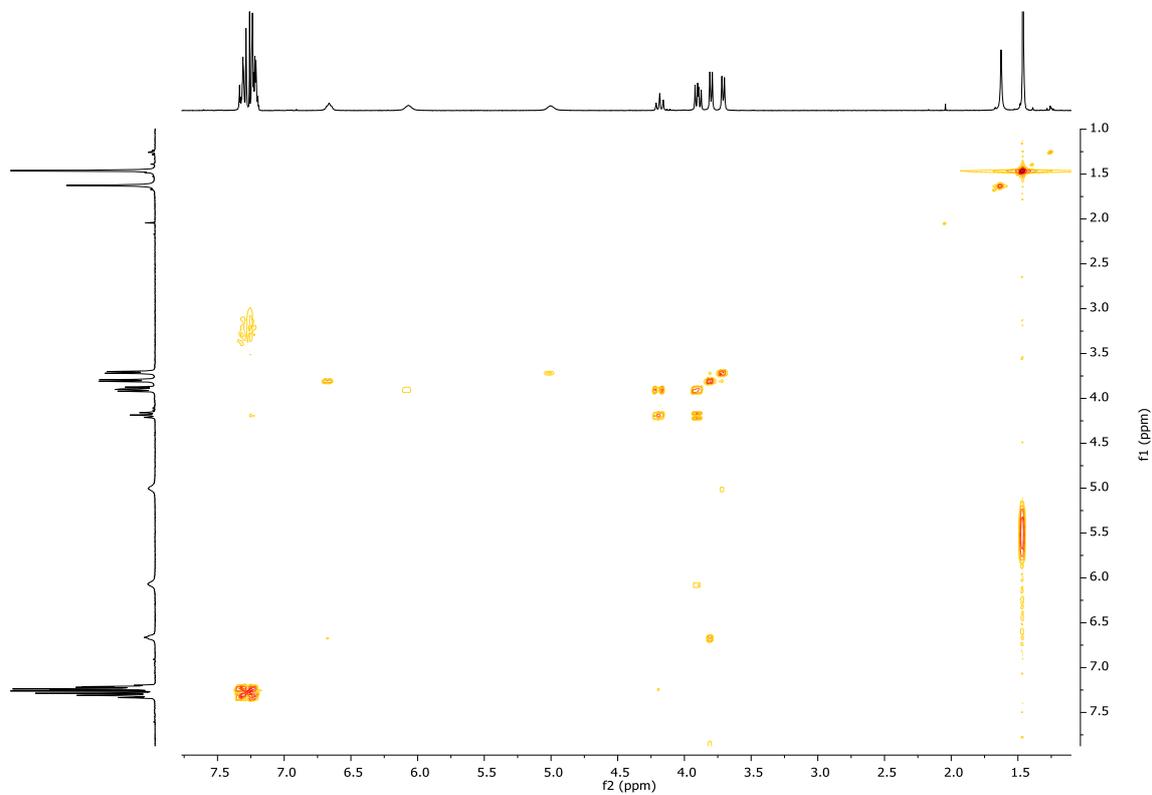
Macrocielo *rac*-148 - RMN HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 353 K)



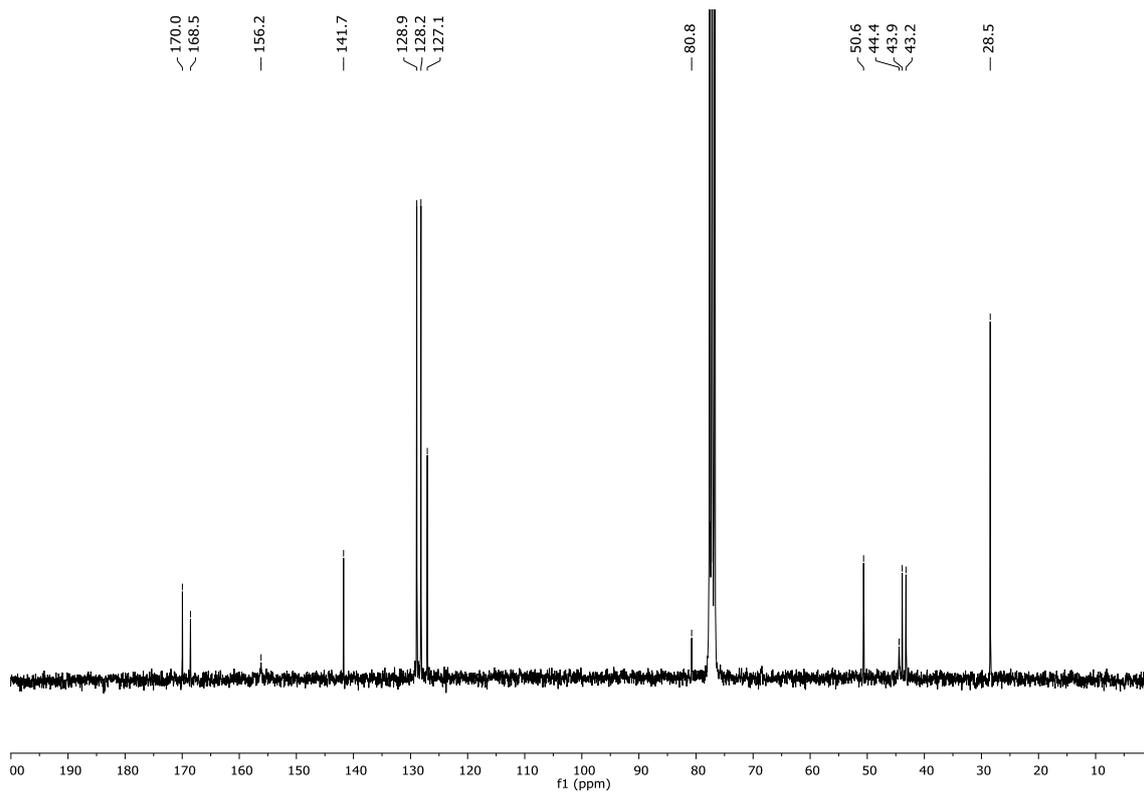
Compuesto 227 - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K)



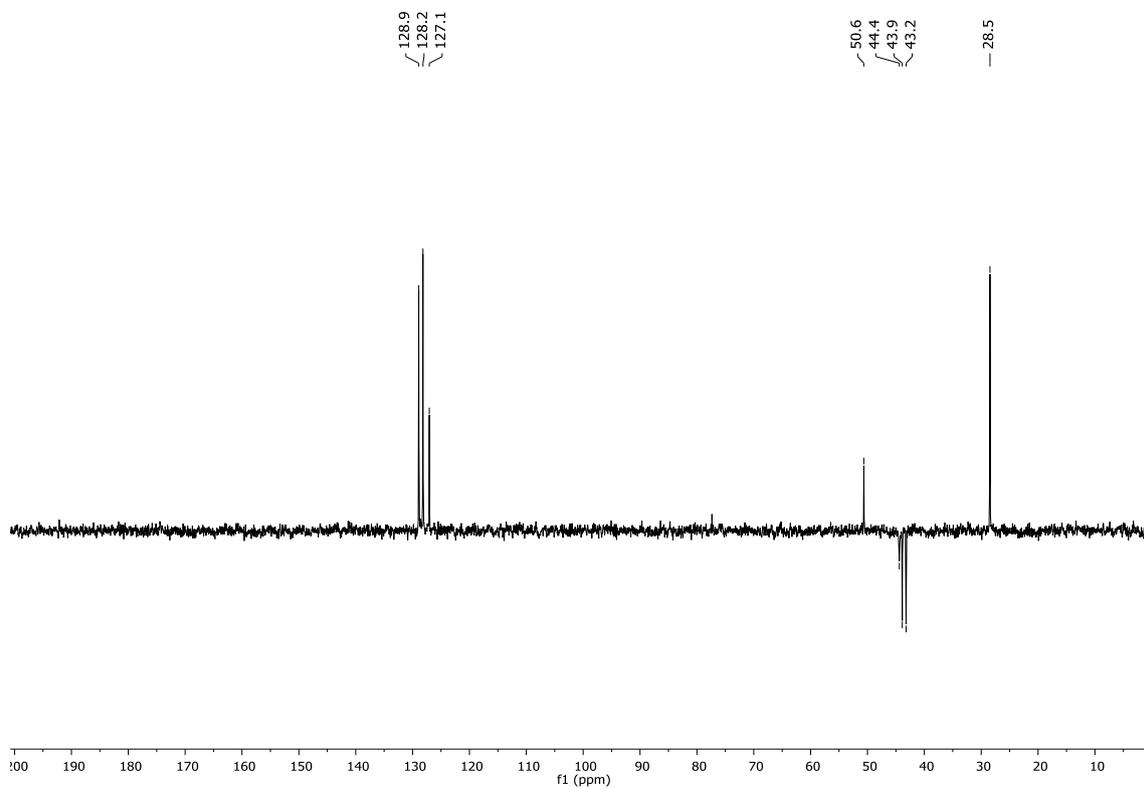
Compuesto 227 - RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K)

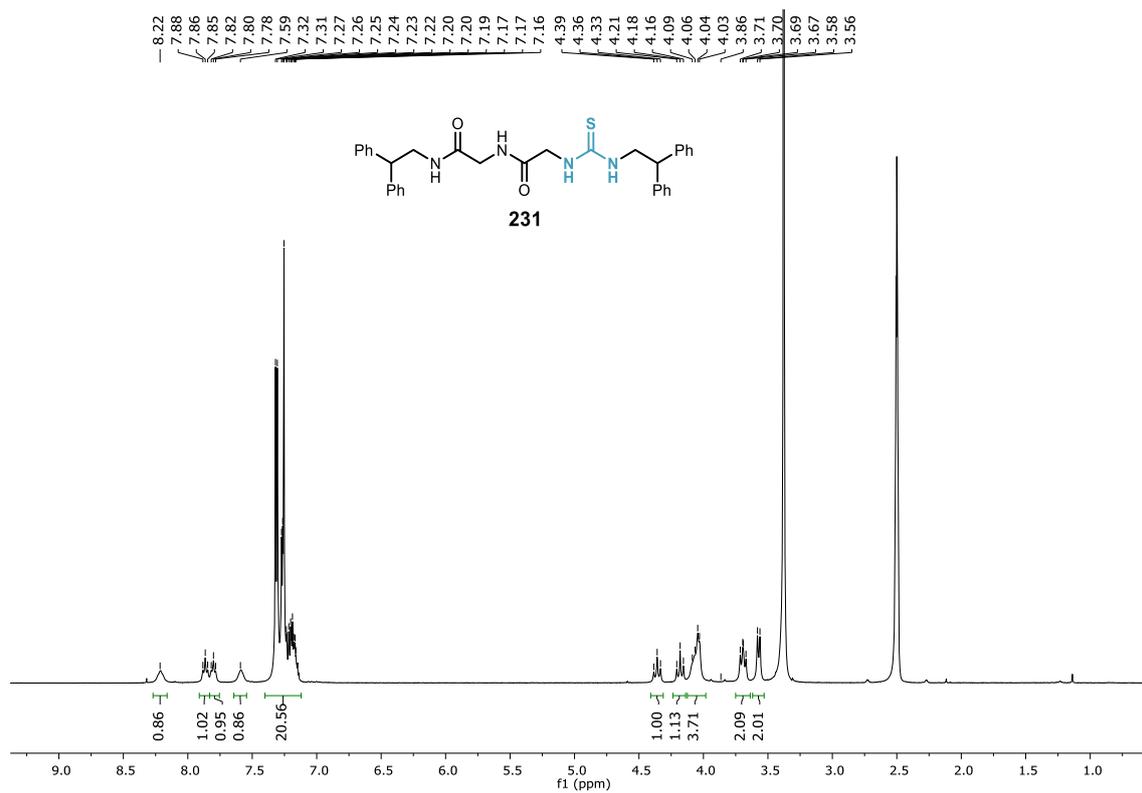
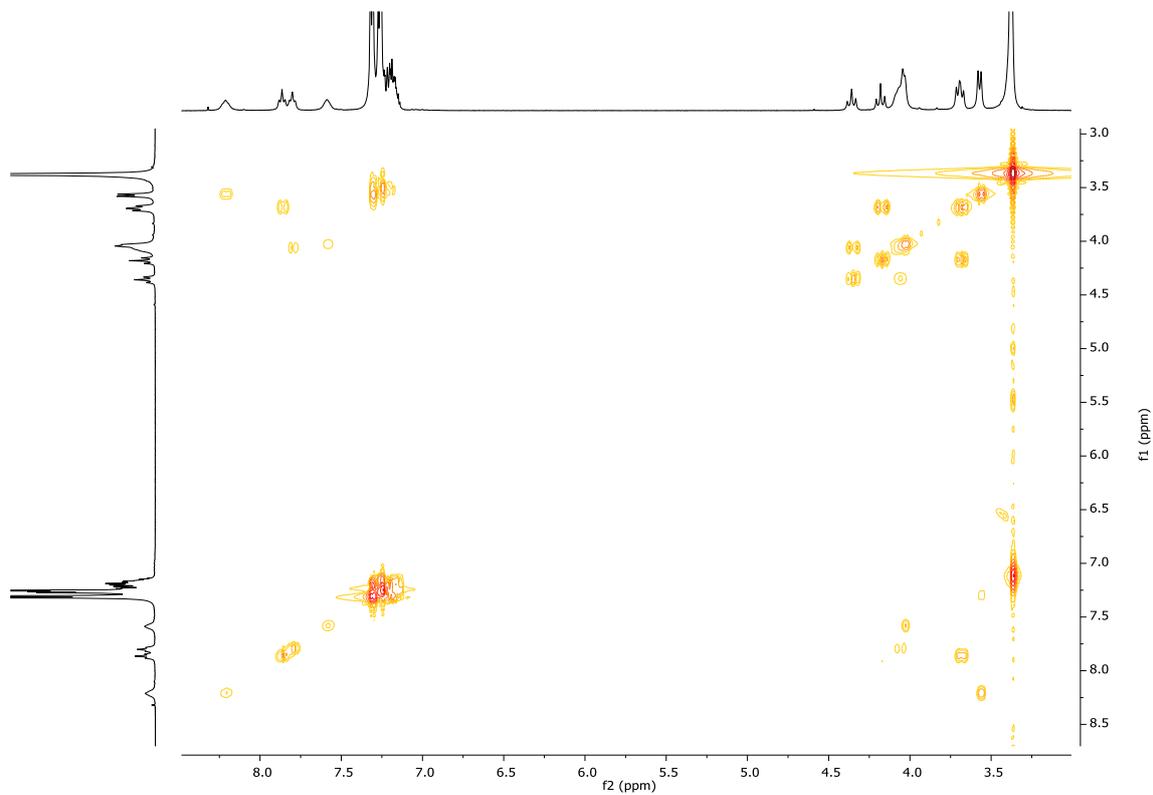


Compuesto 227 - RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 298 K)

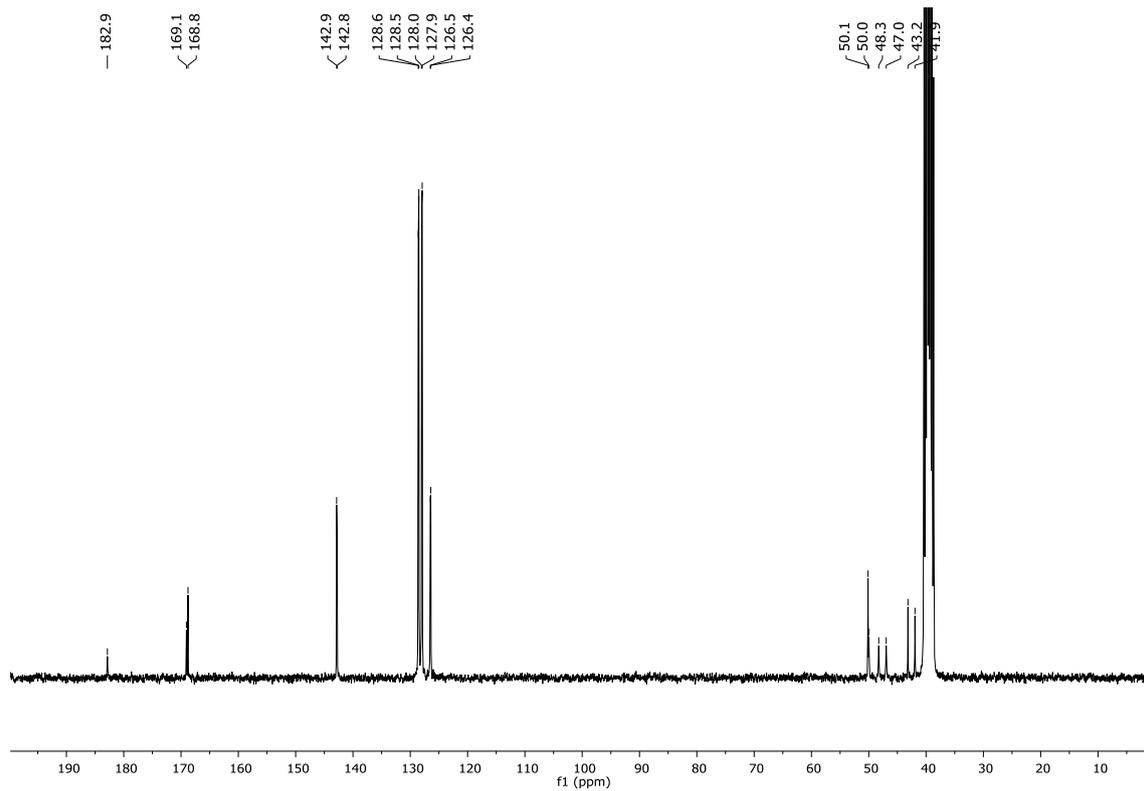


Compuesto 227 - RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃, 298 K)

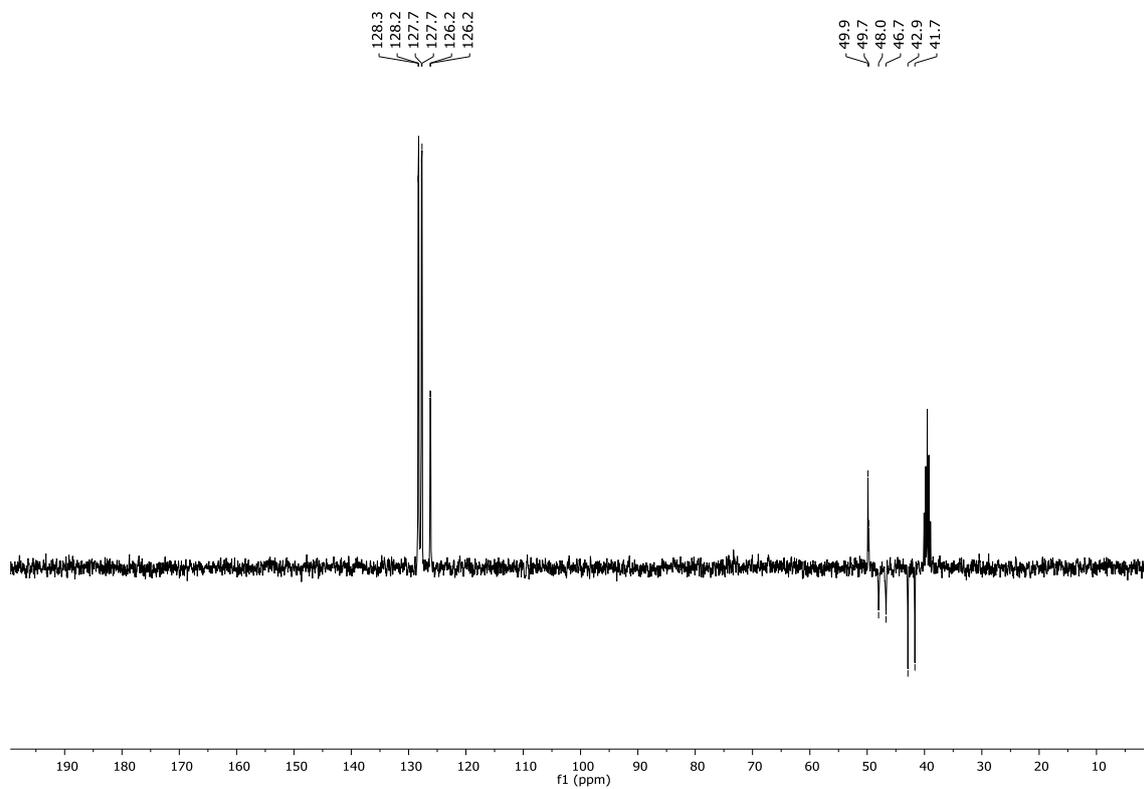


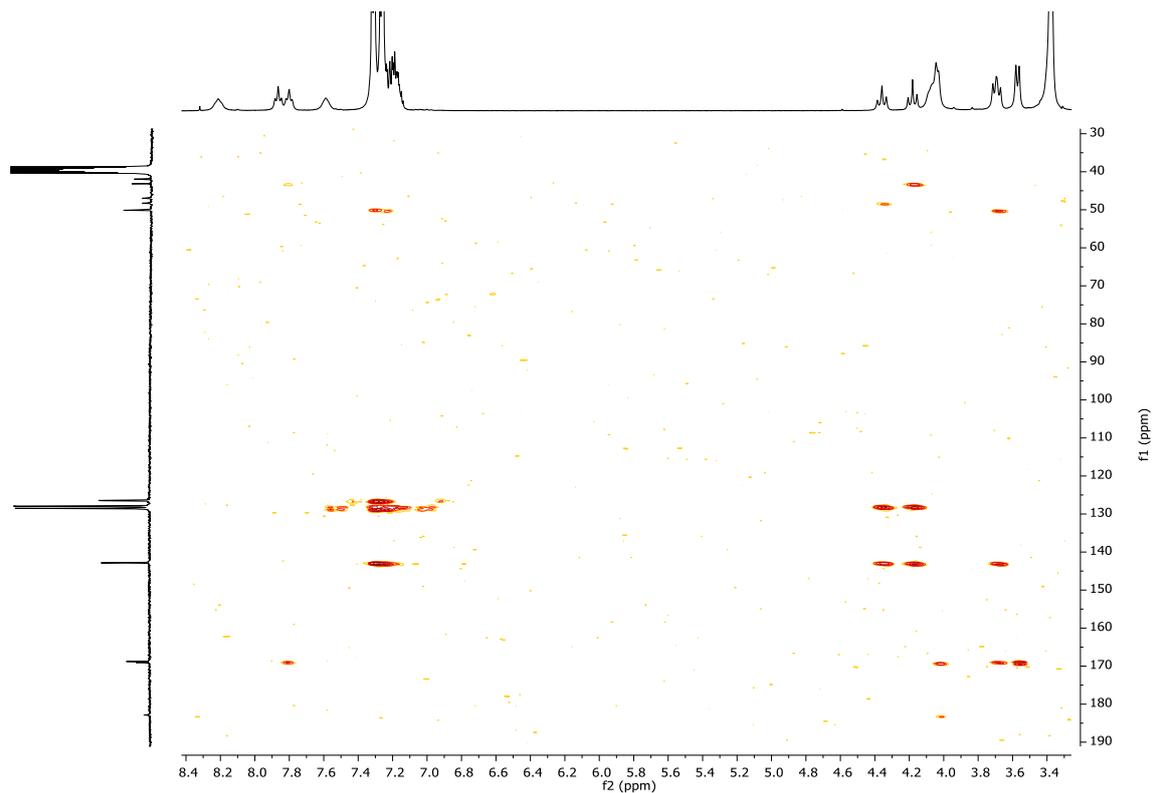
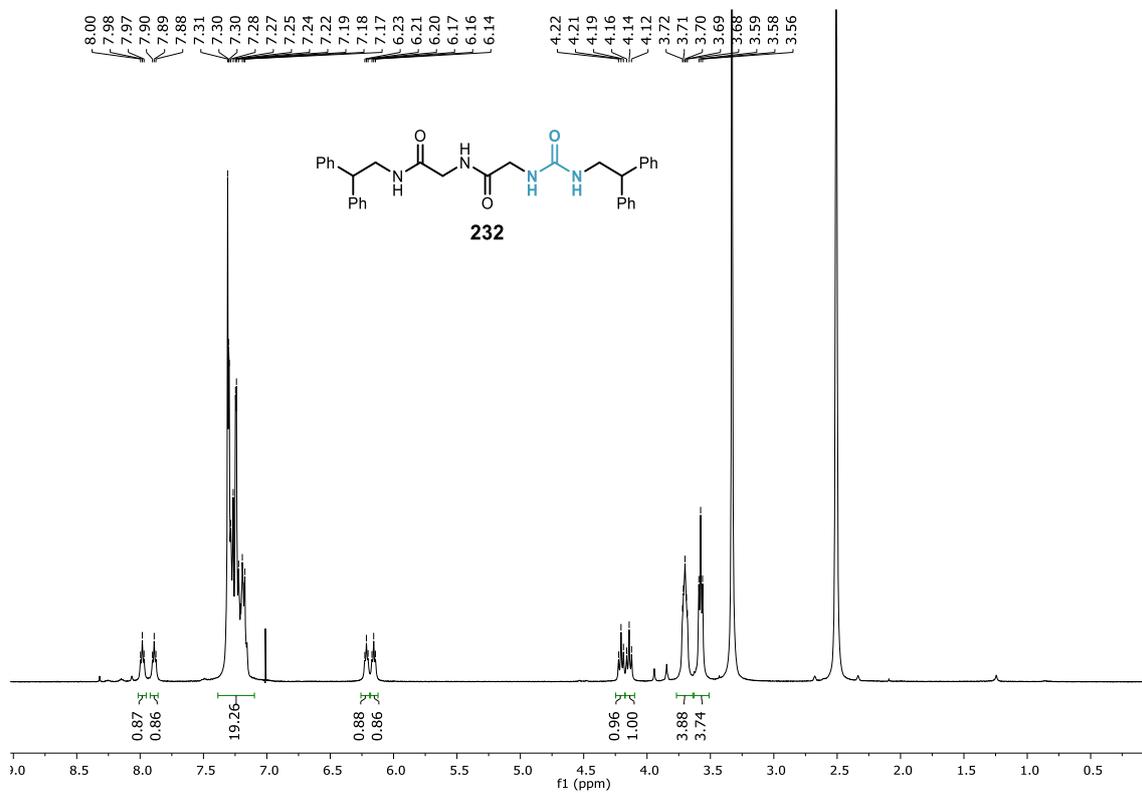
Eje 231 - RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K)Eje 231 - RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K)

Eje 231 - RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, 298 K)

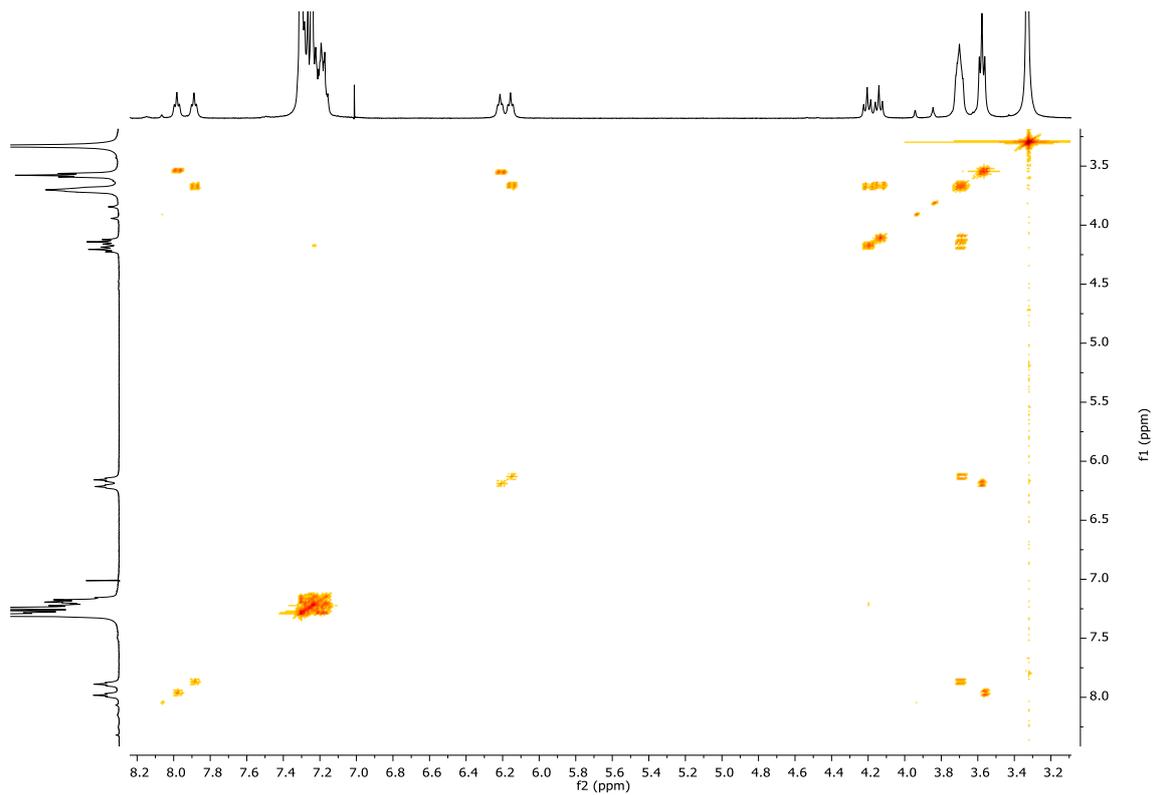


Eje 231 - RMN ¹³C DEPT-135 (75 MHz, DMSO-d₆, 298 K)

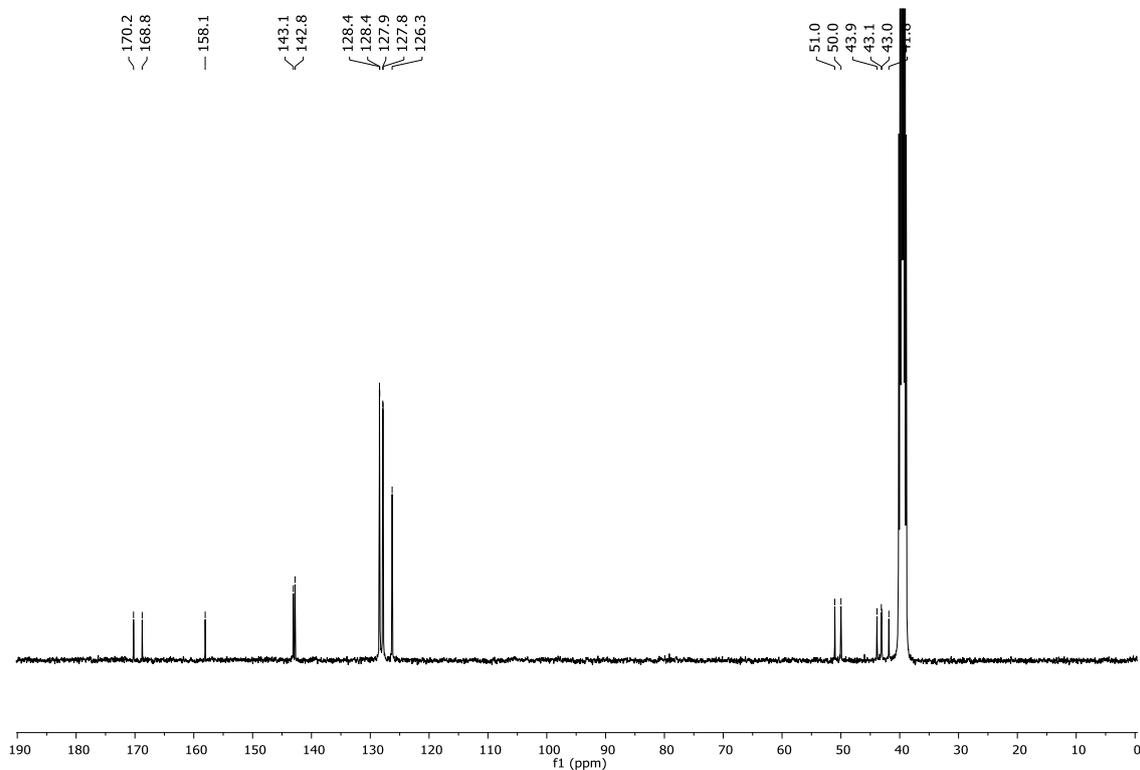


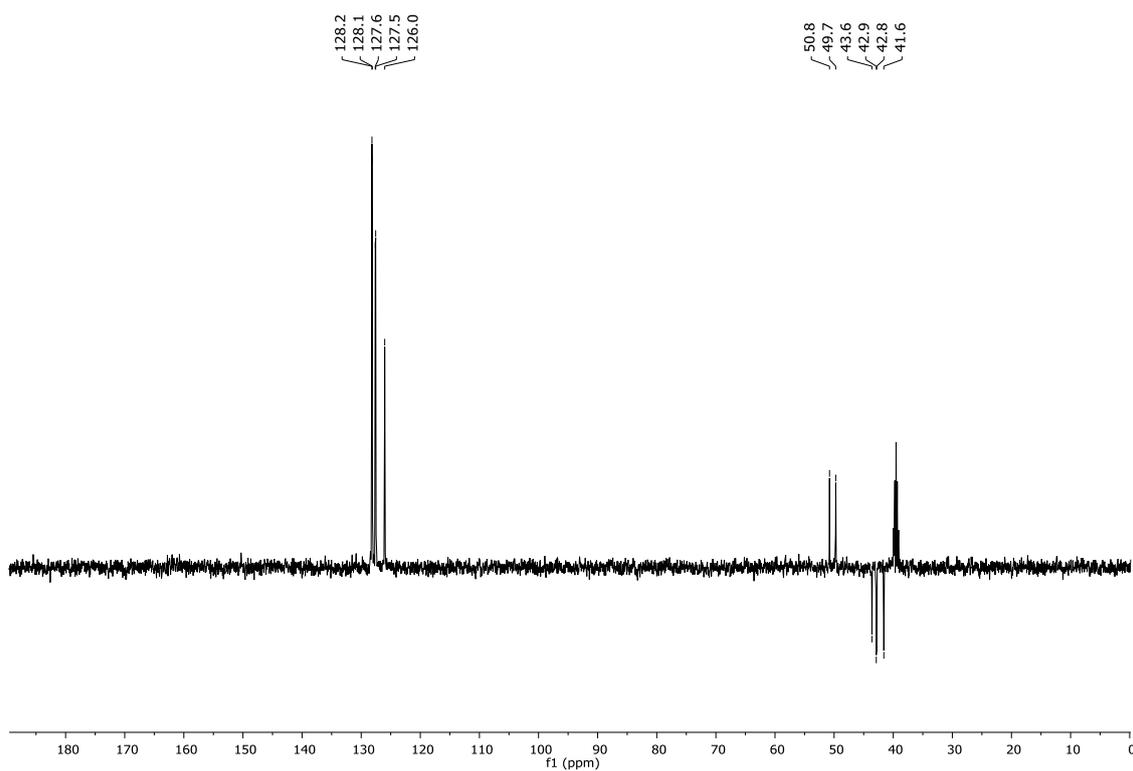
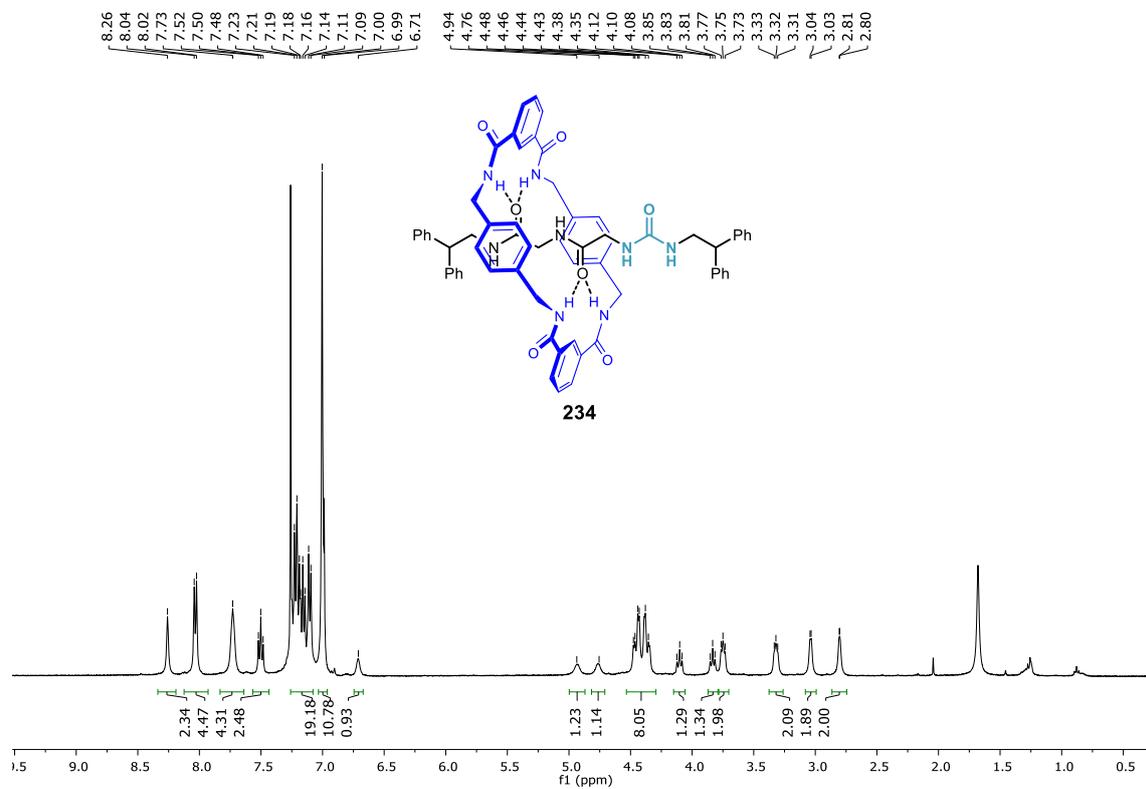
Eje 231 – RMN HMBC ^1H - ^{13}C (DMSO- d_6 , 298 K)Eje 232 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

Eje 232 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

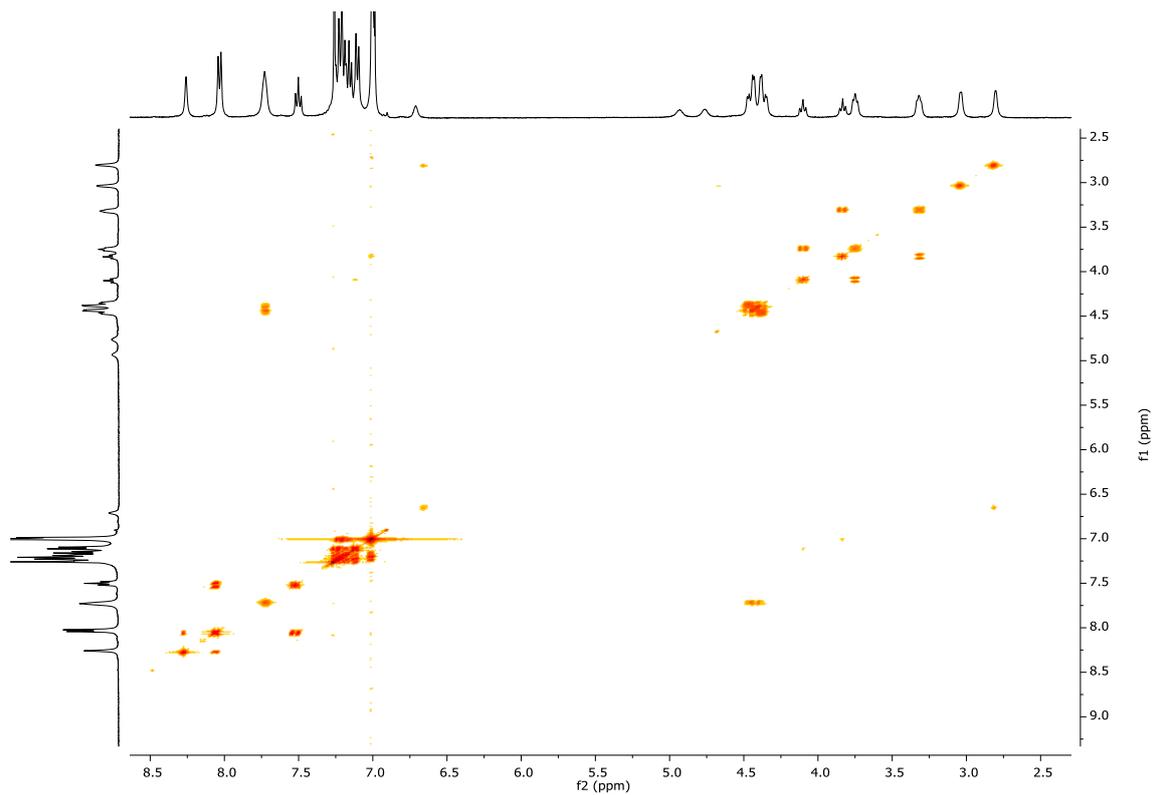


Eje 232 - RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

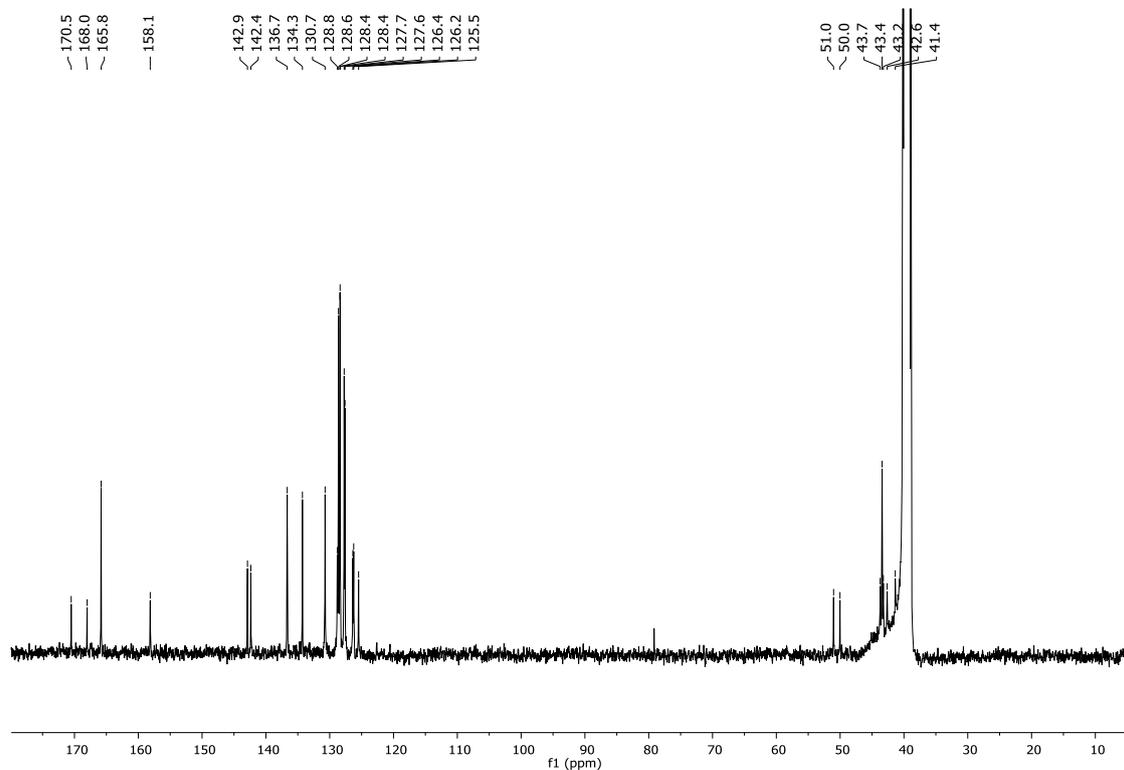


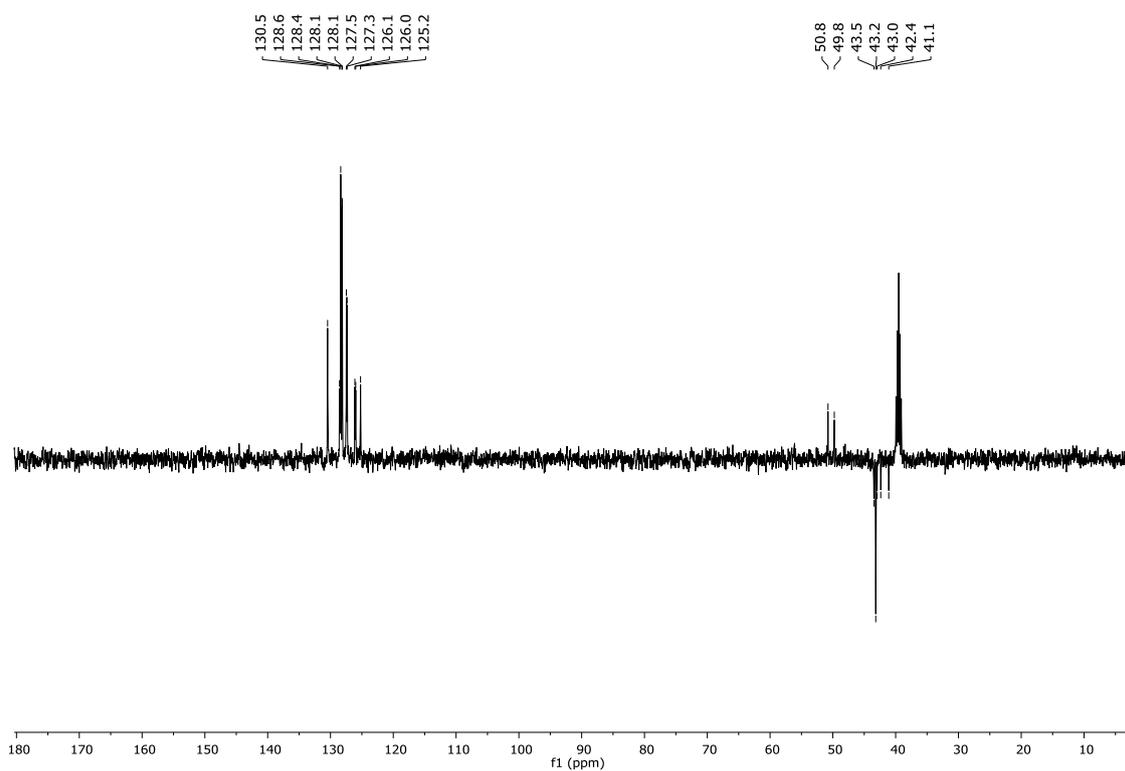
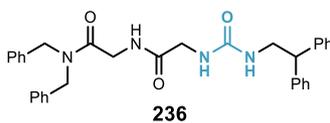
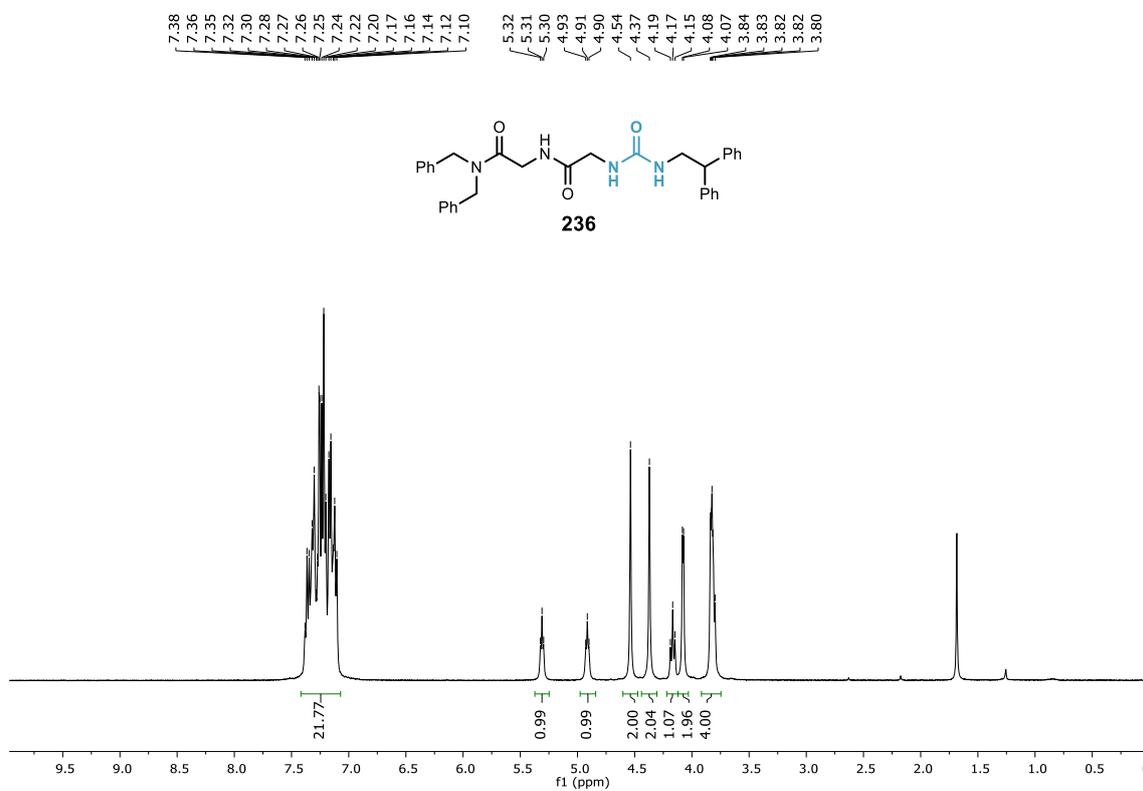
Eje 232 - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)[2]Rotaxano 234 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

[2]Rotaxano 234 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

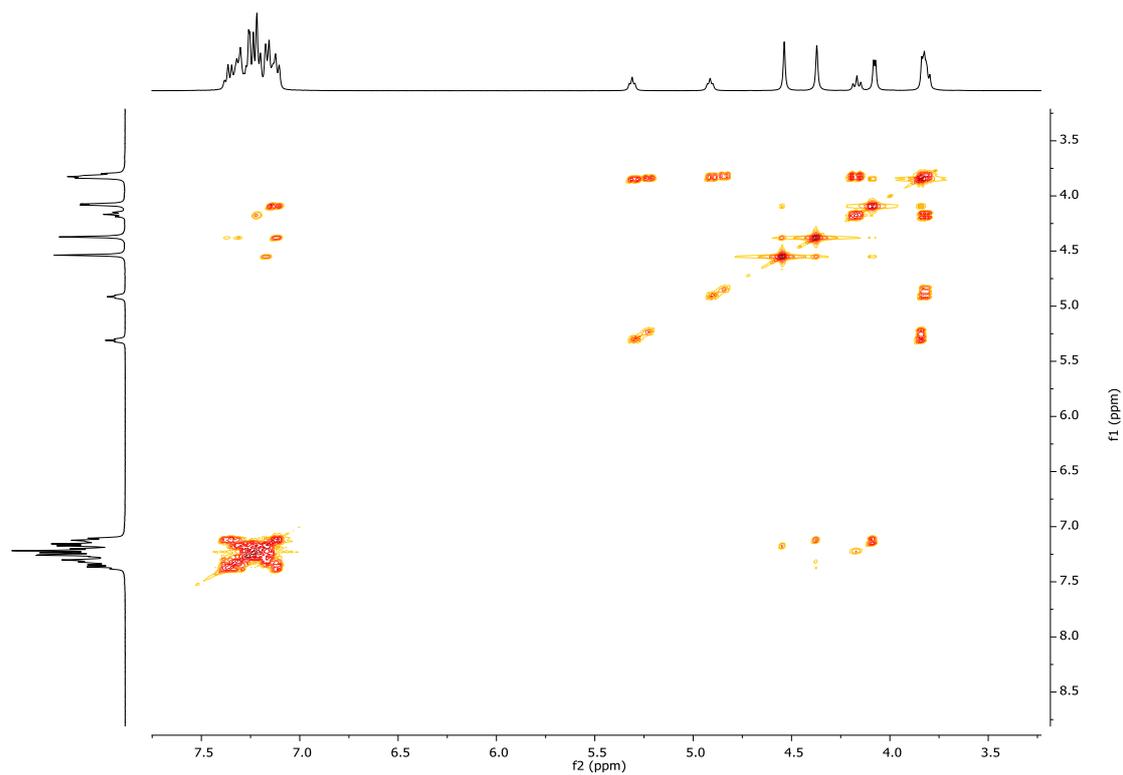


[2]Rotaxano 234 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

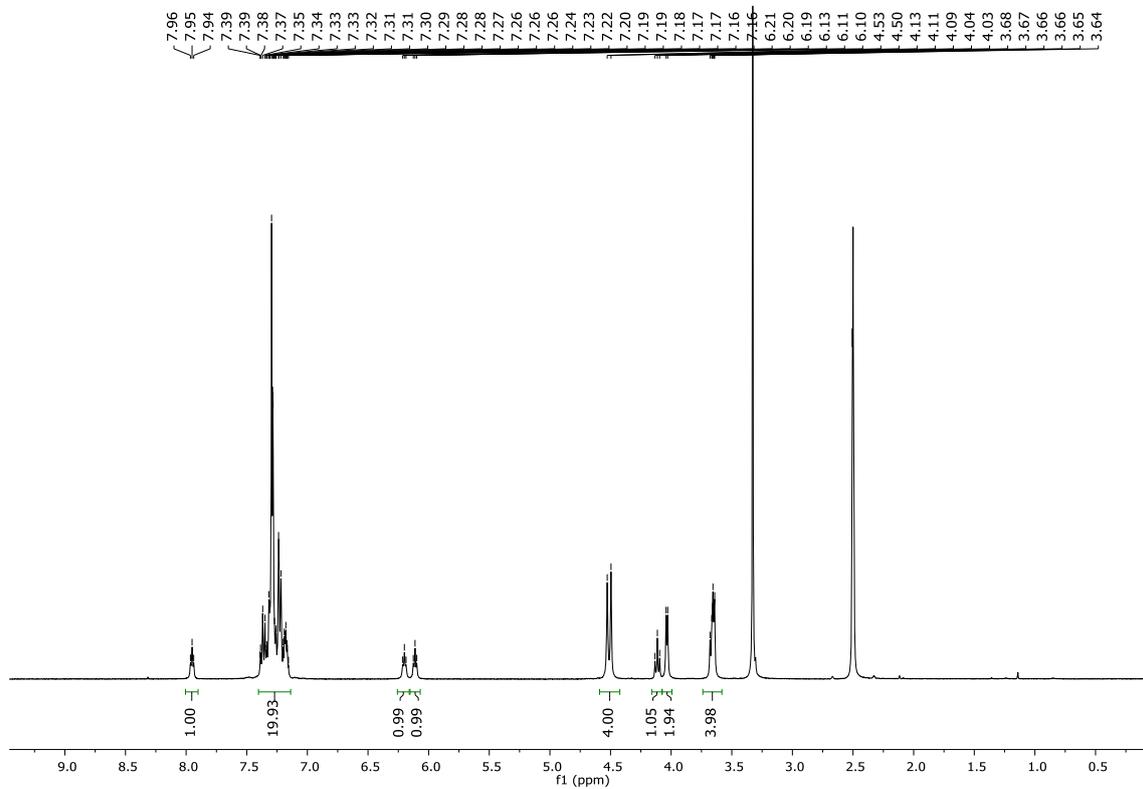


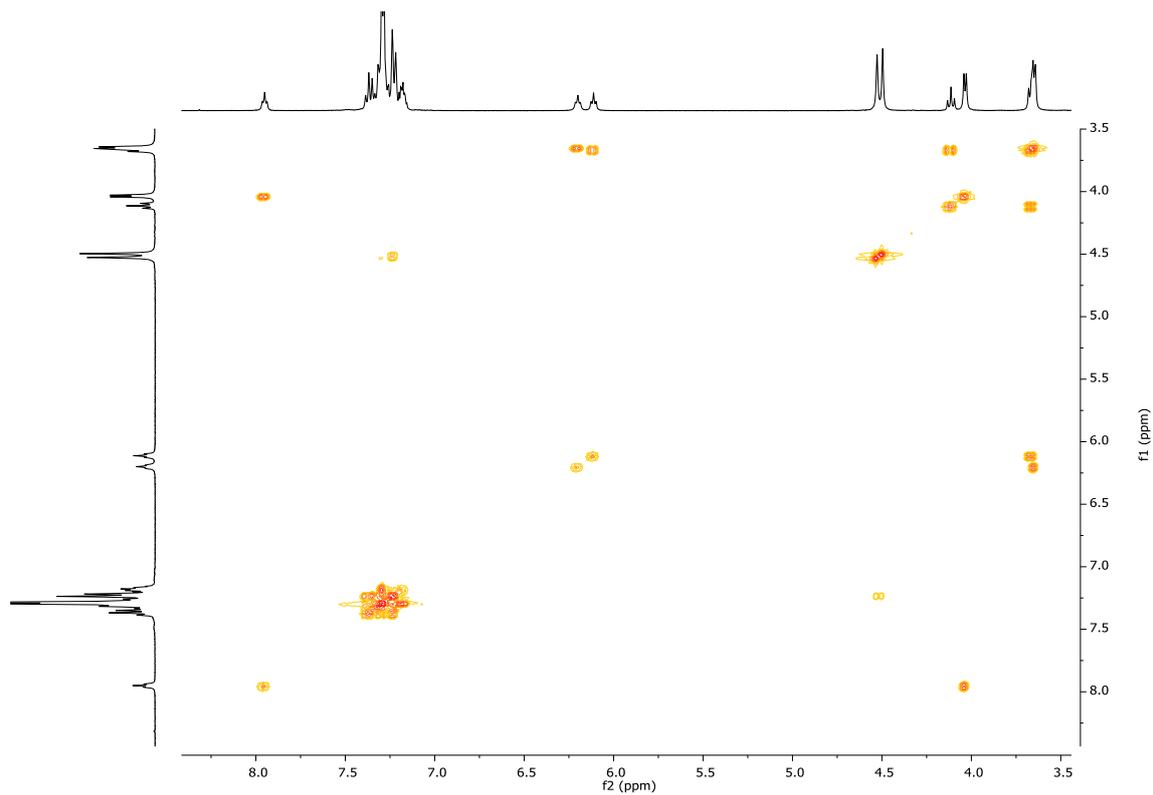
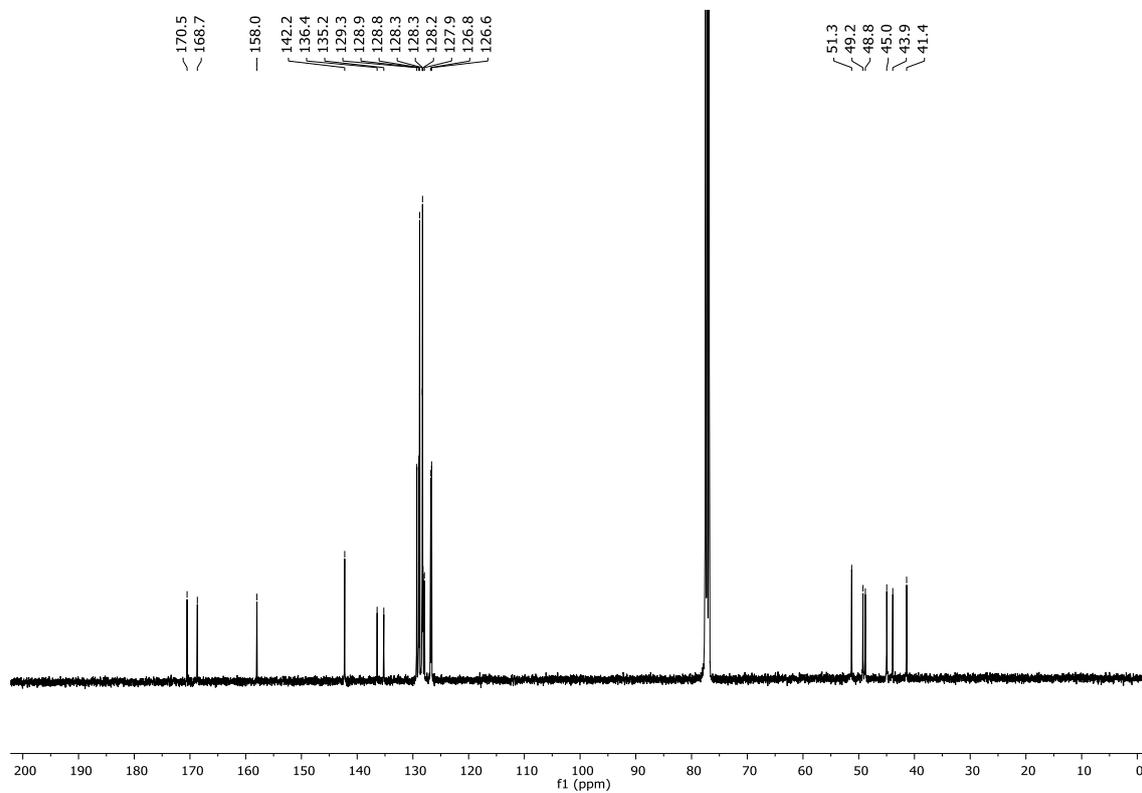
[2]Rotaxano 234 - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)Eje 236 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

Eje 236 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

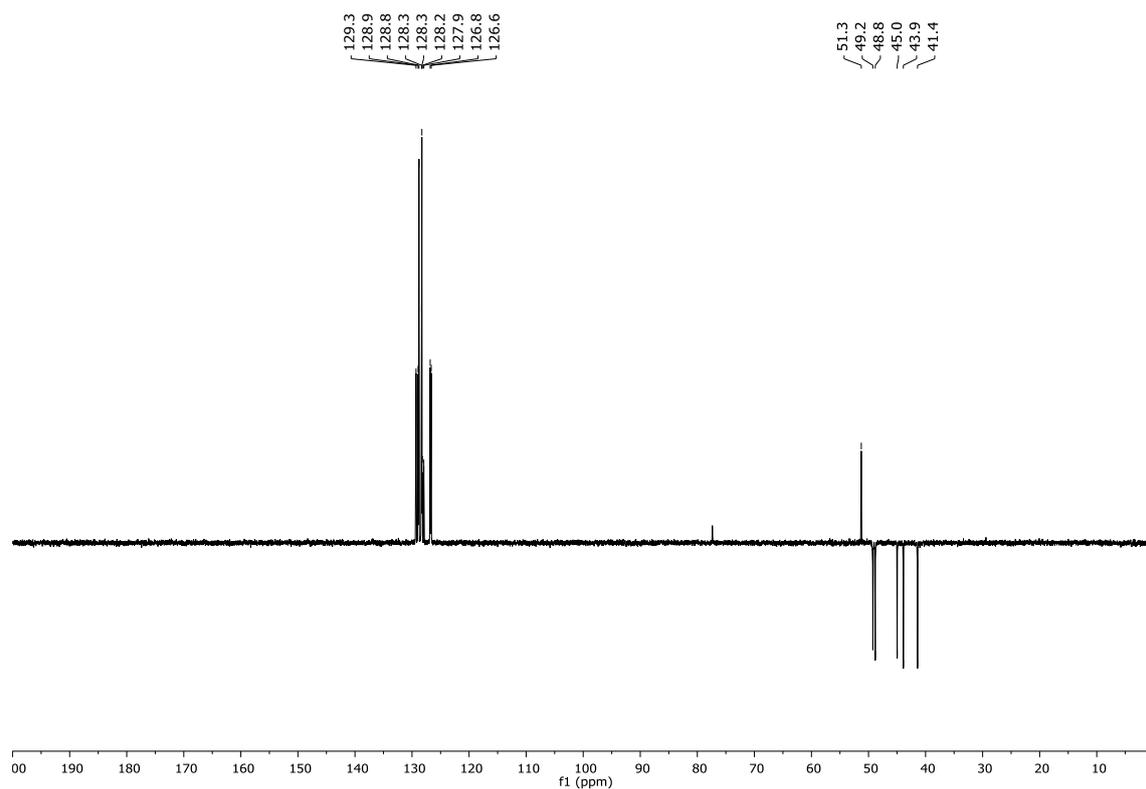


Eje 236 - RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K)

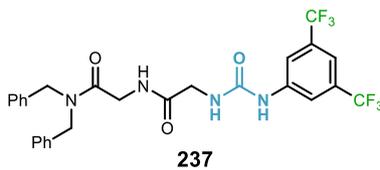
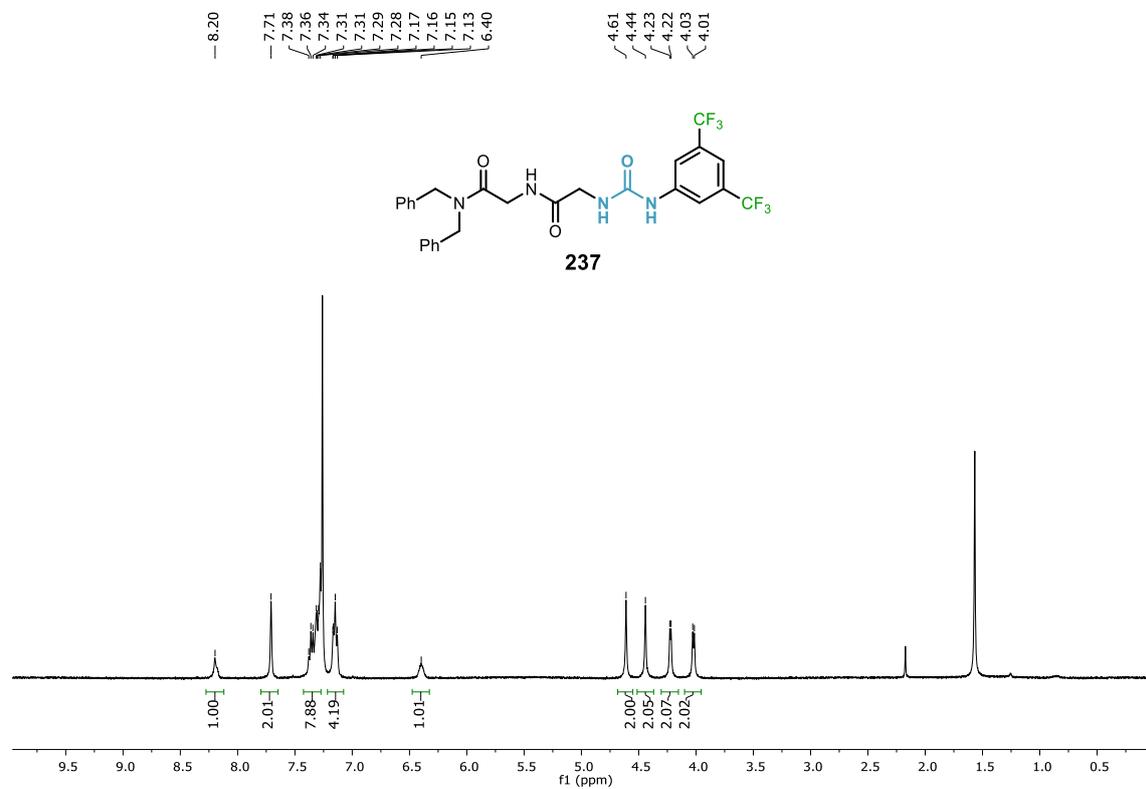


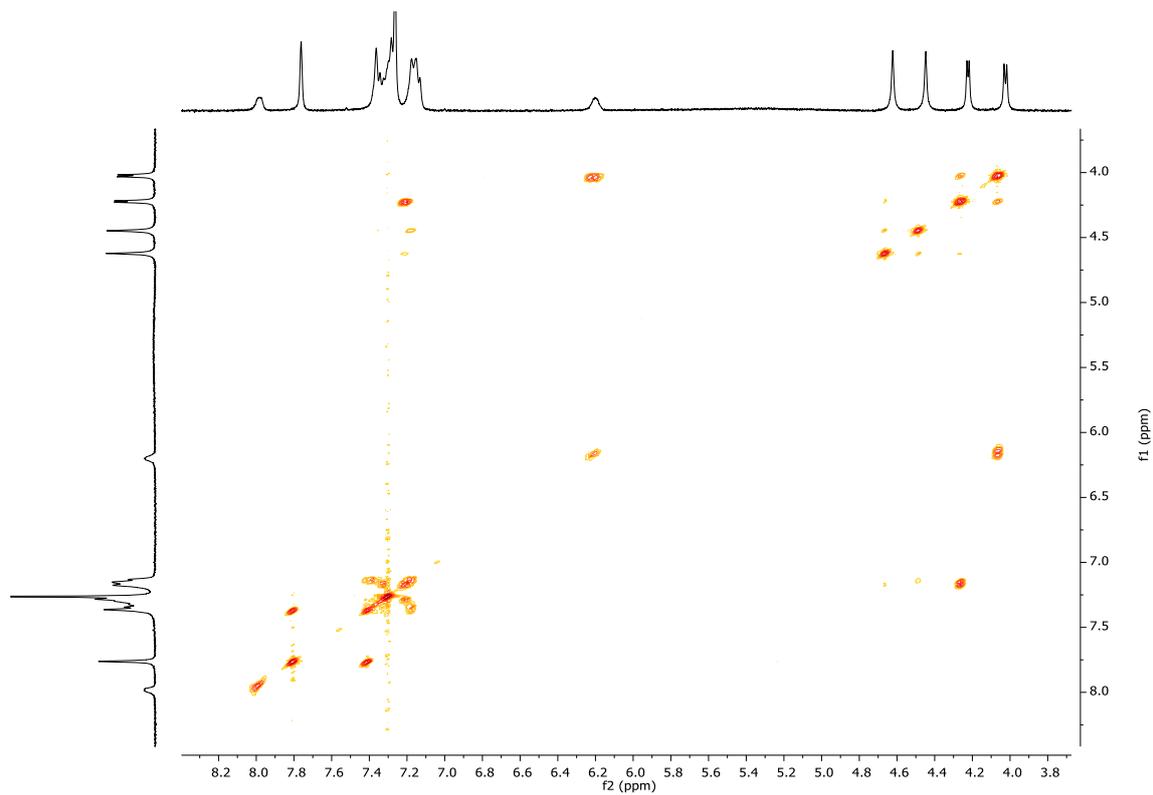
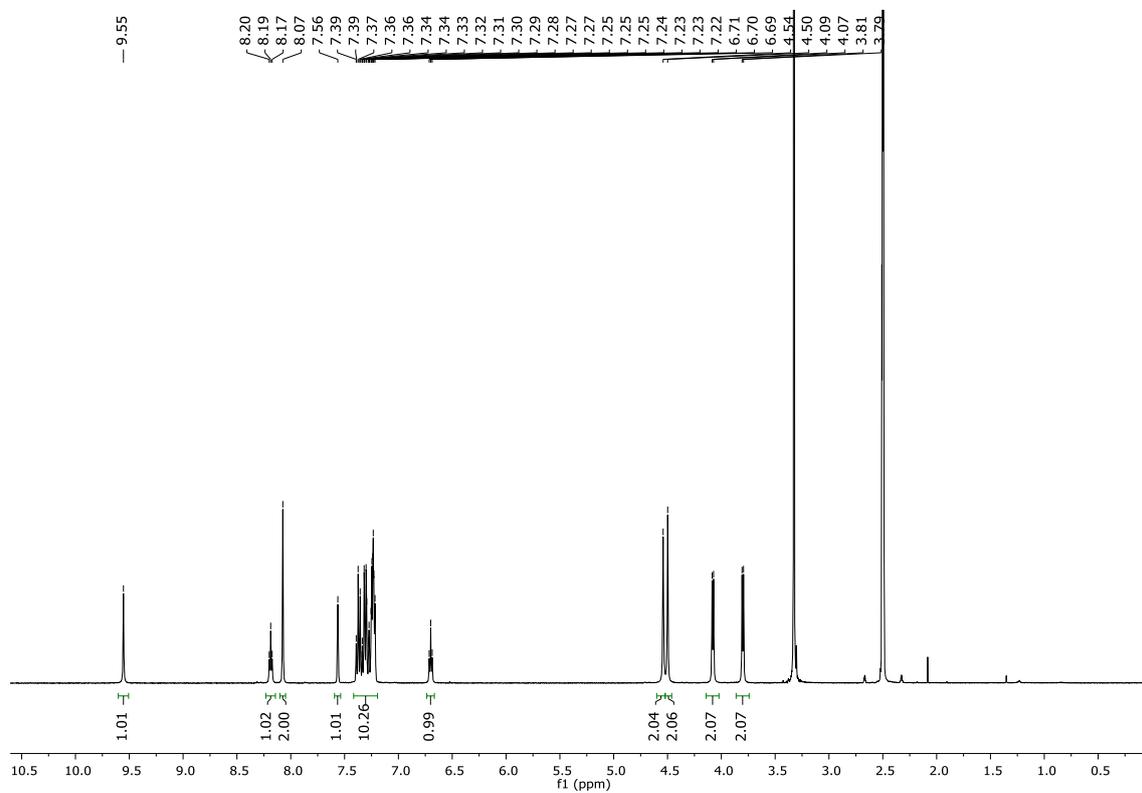
Eje 236 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K)Eje 236 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

Eje 236 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

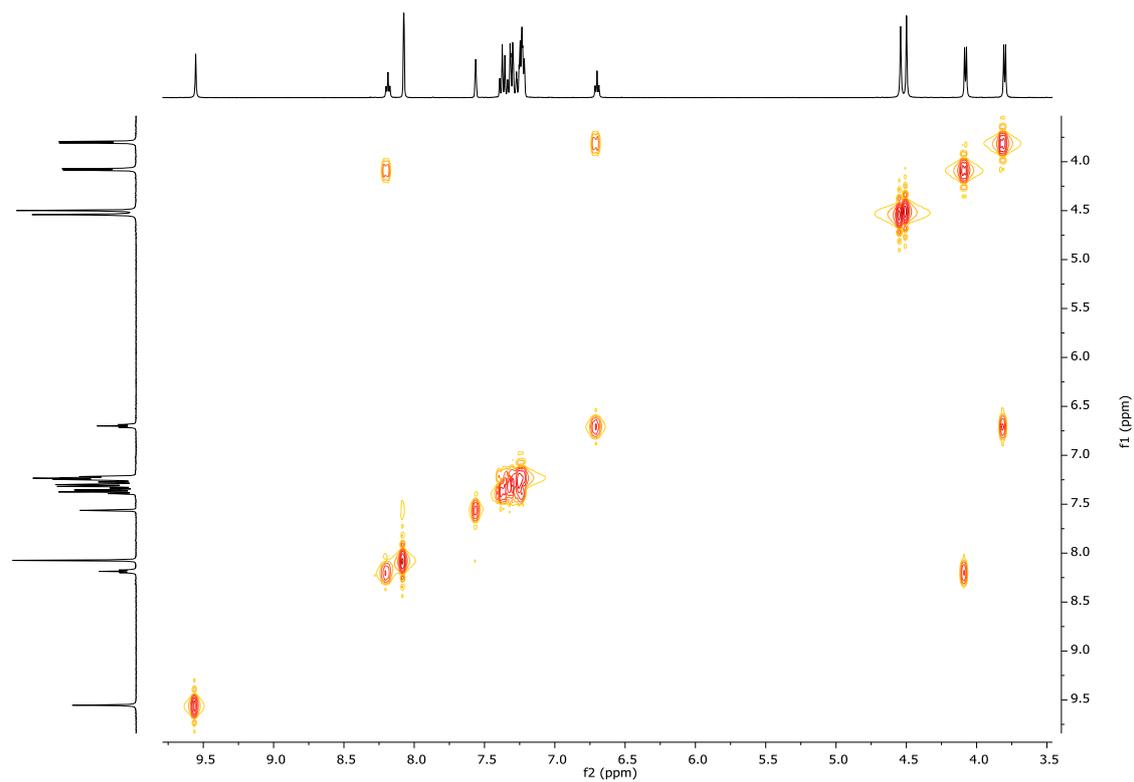


Eje 237 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

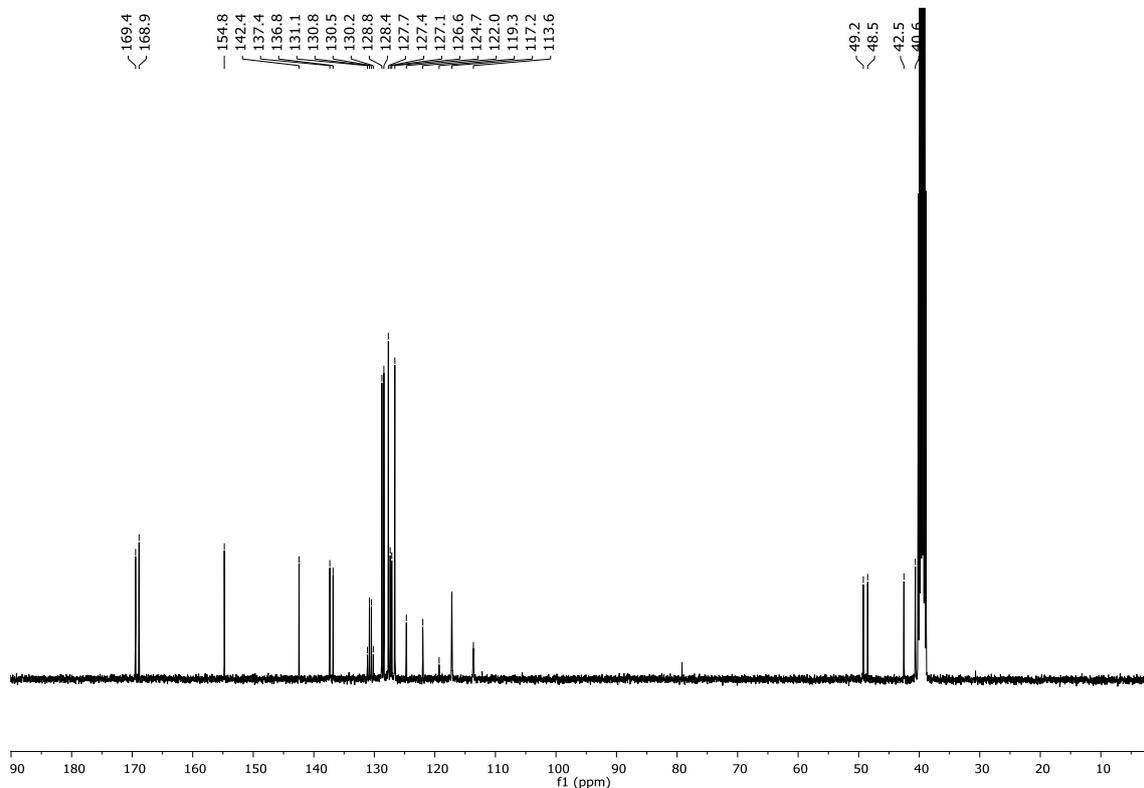


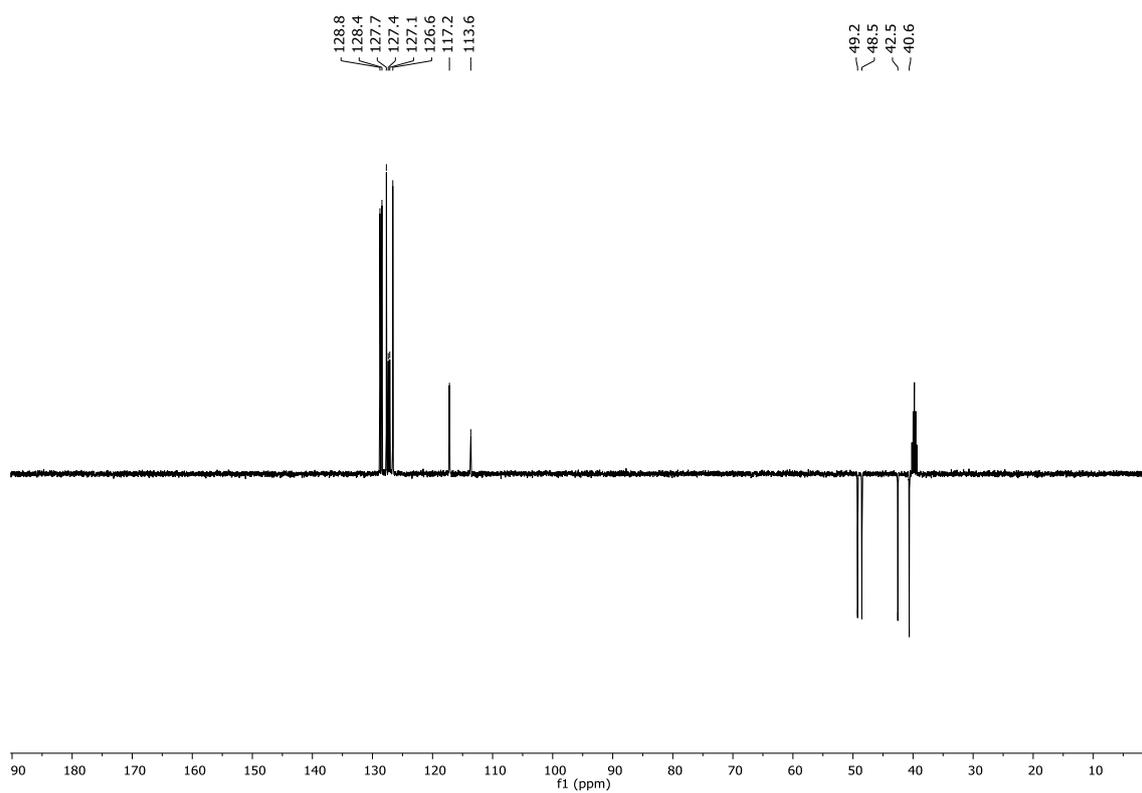
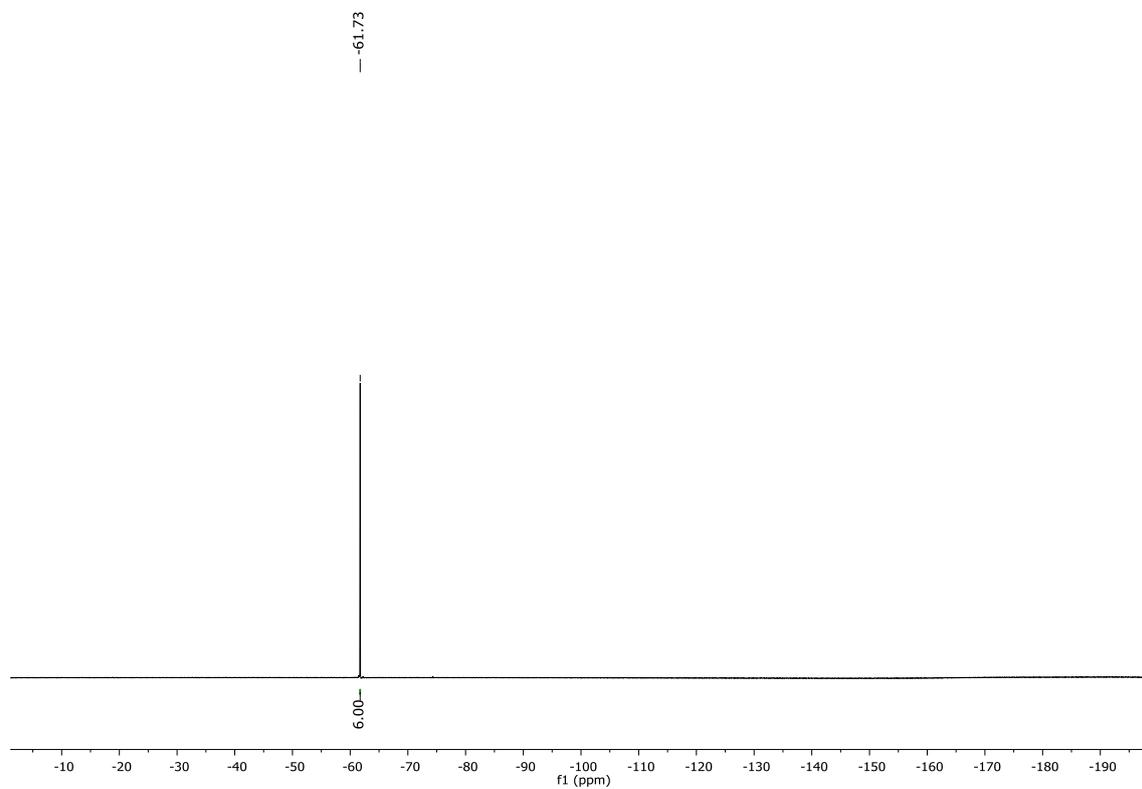
Eje 237 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)Eje 237 - RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K)

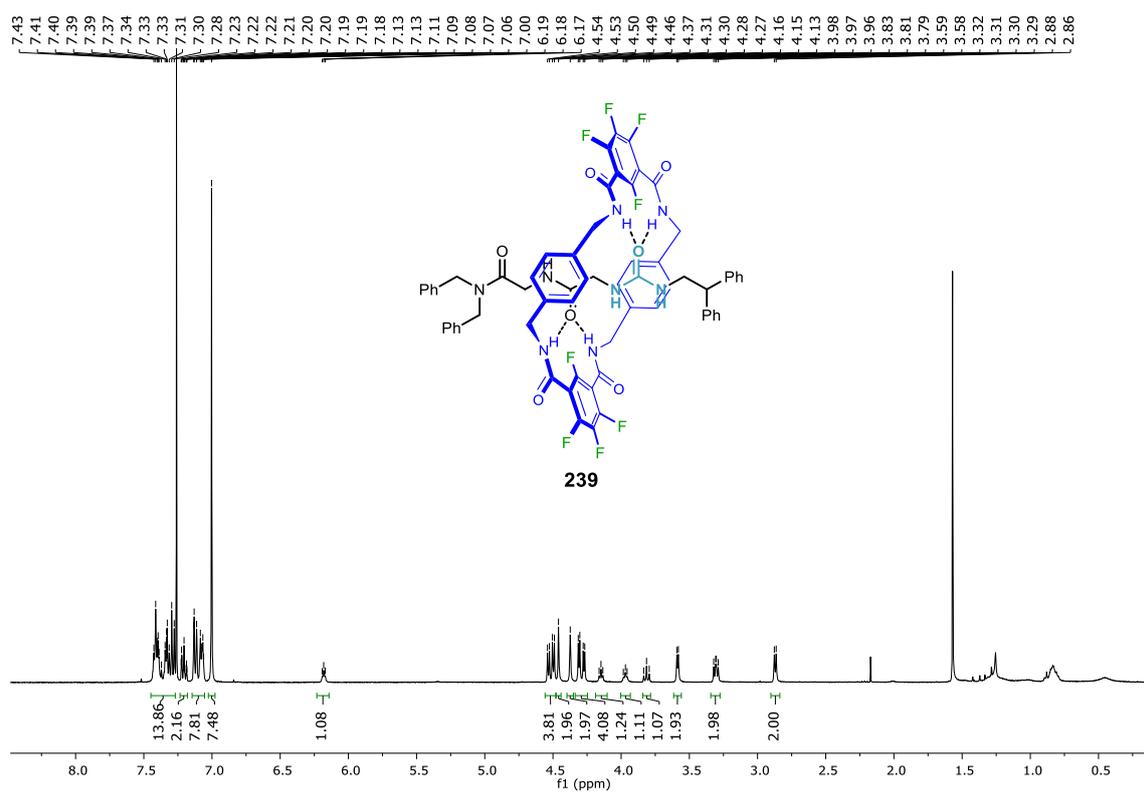
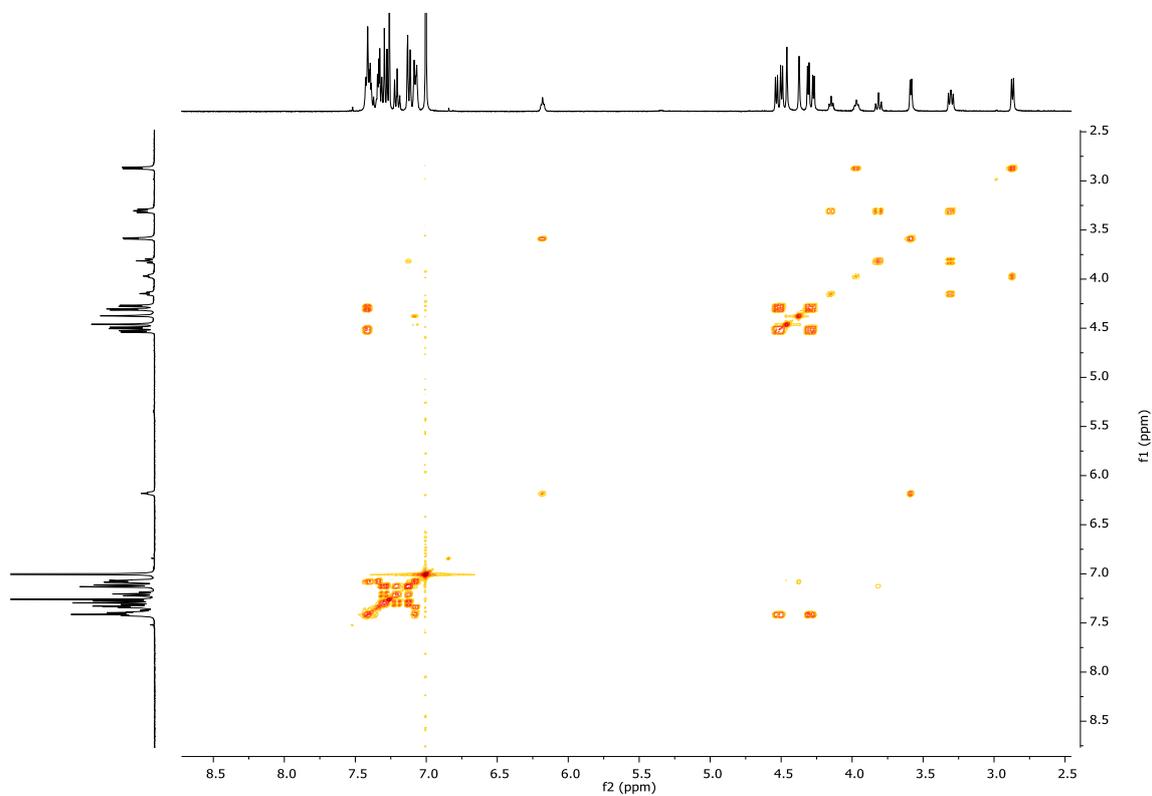
Eje 237 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

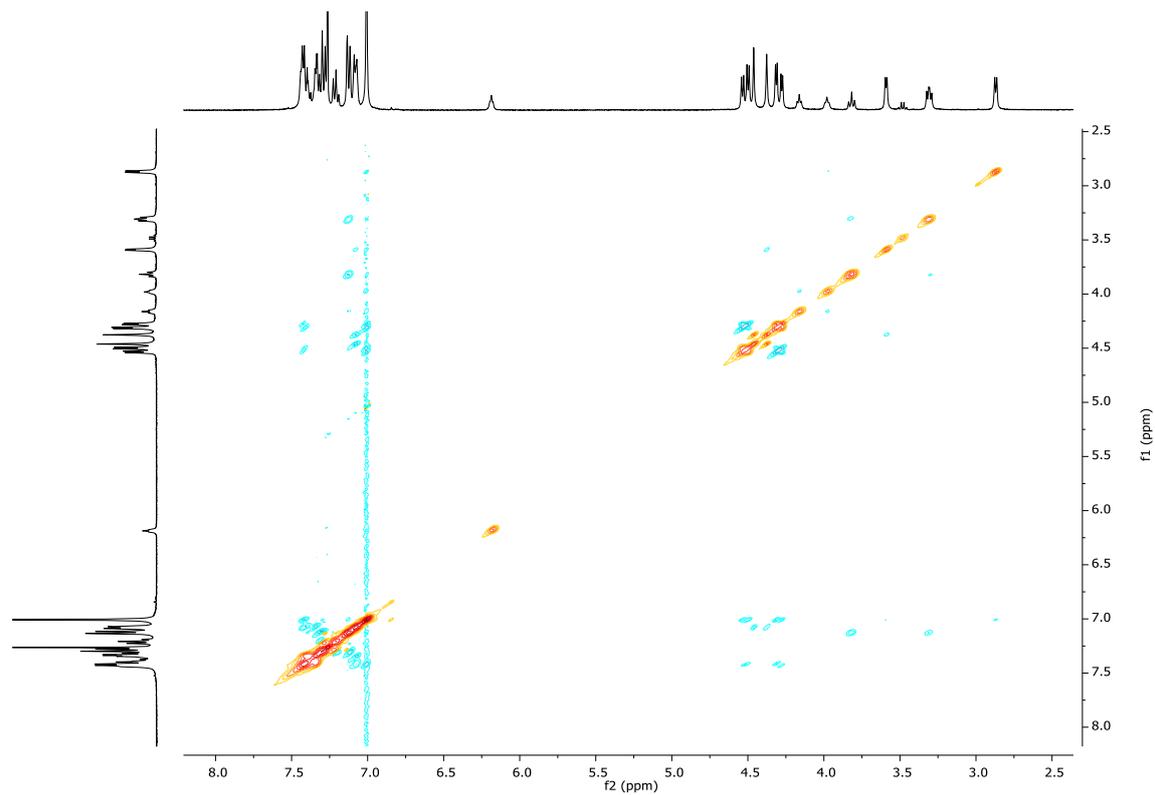
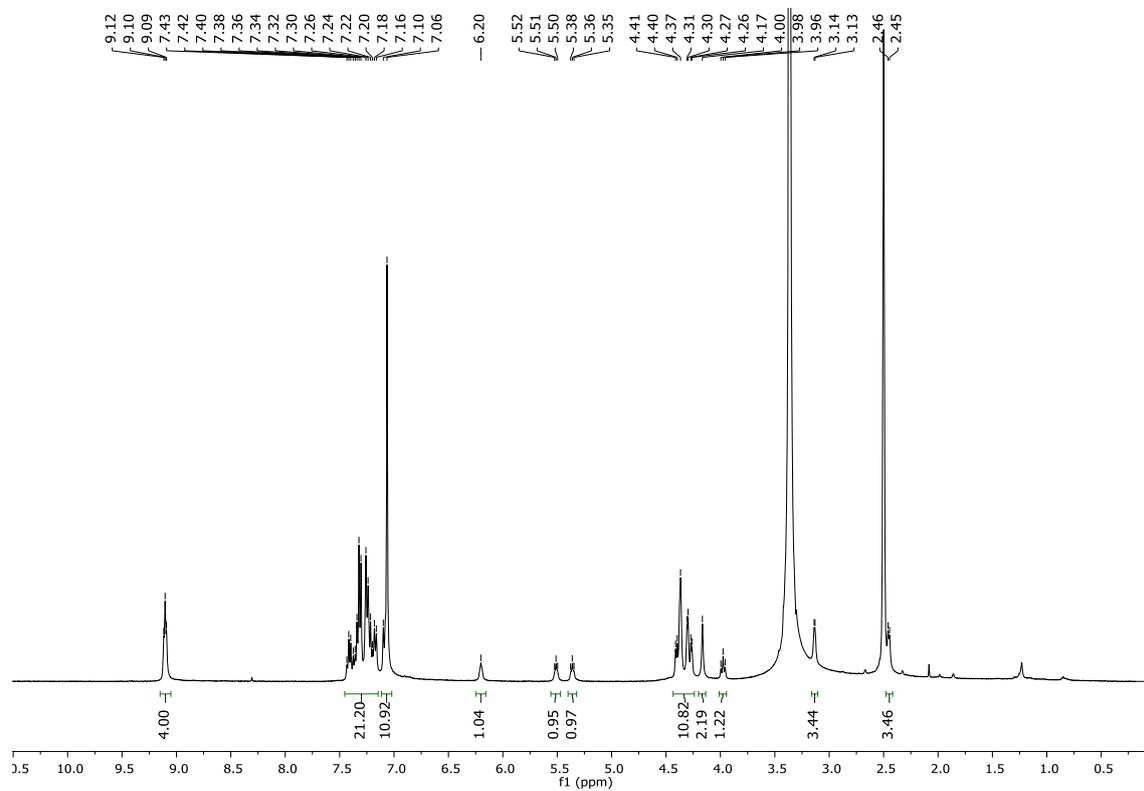


Eje 237 - RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

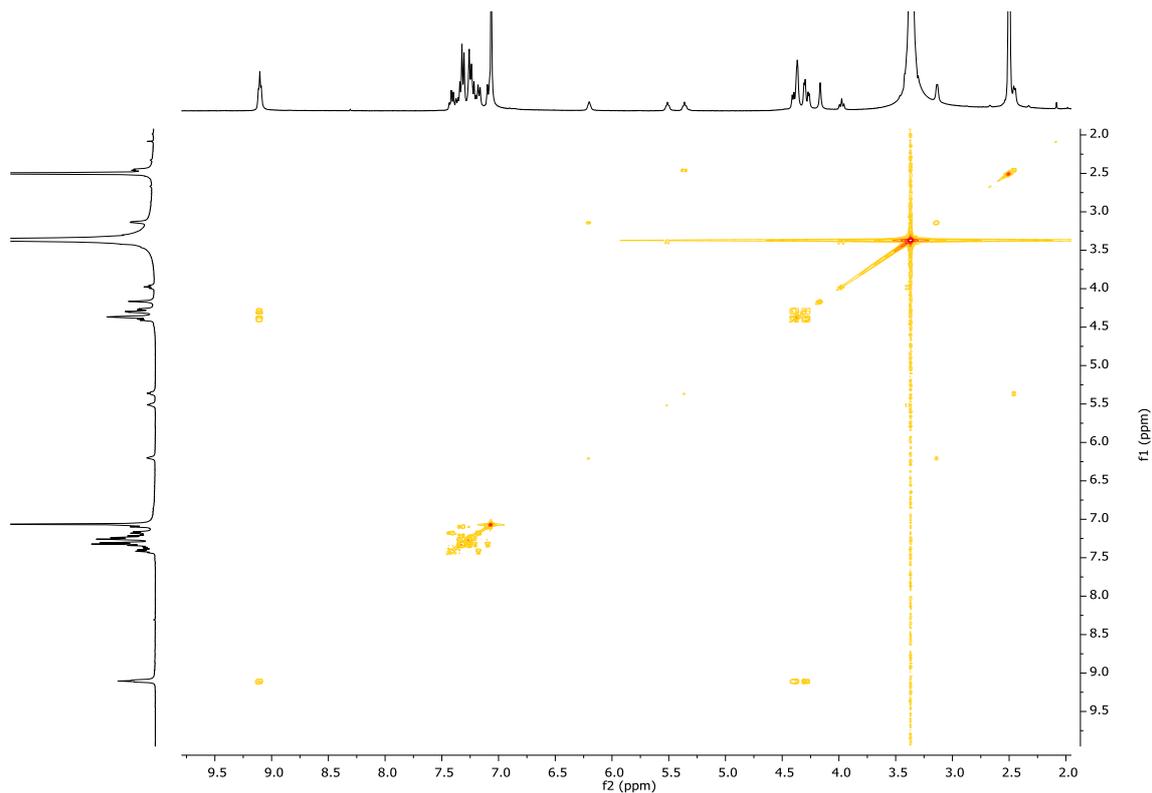


Eje 237 - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)Eje 237 - RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

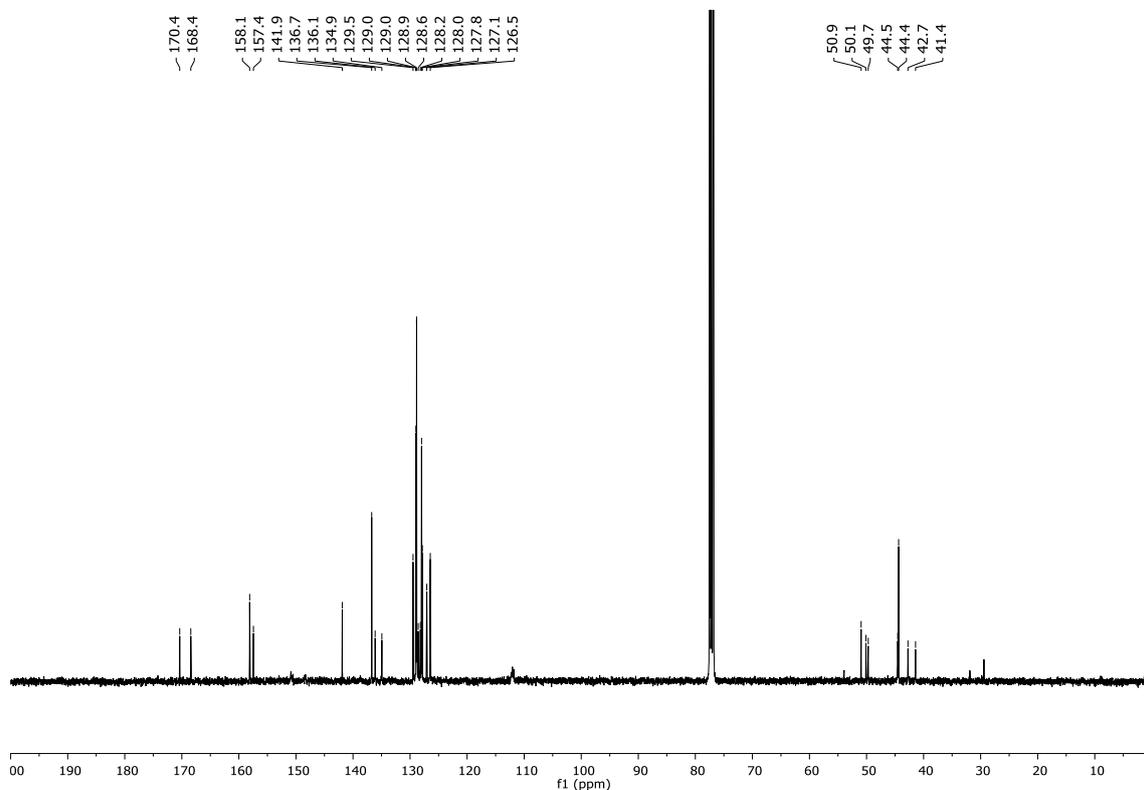
[2]Rotaxano 239 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 239 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

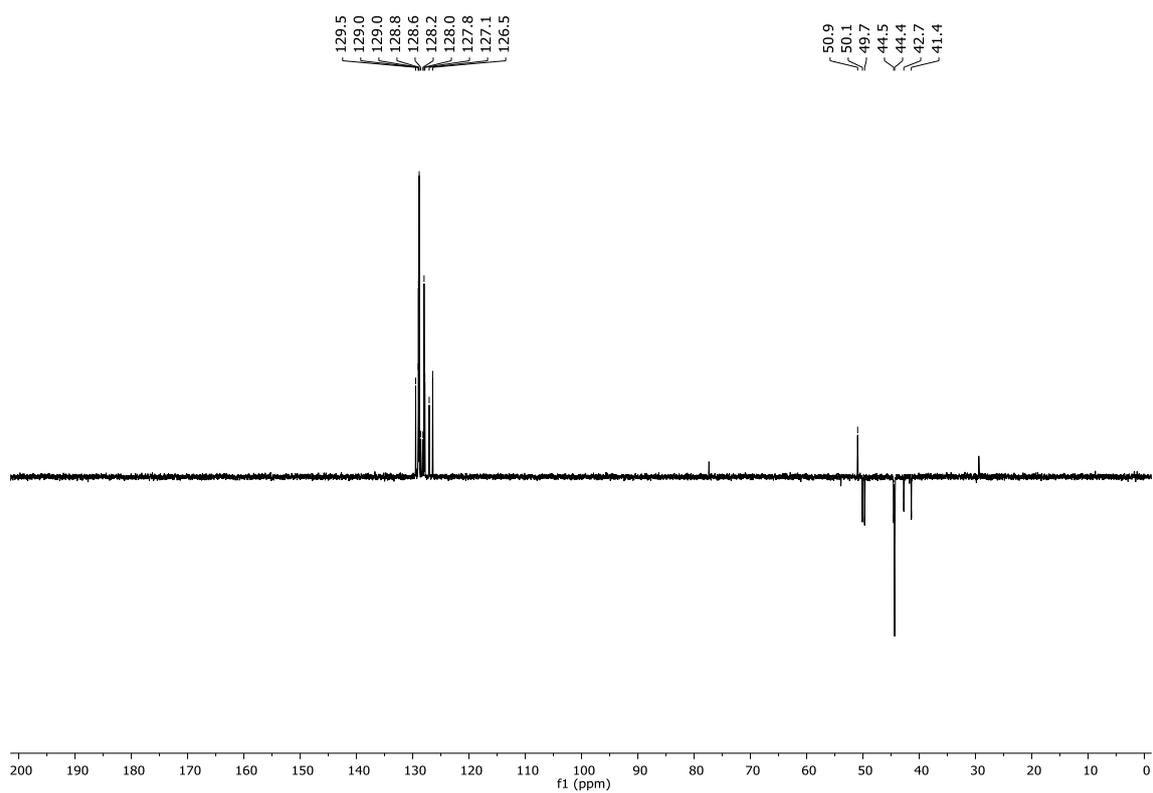
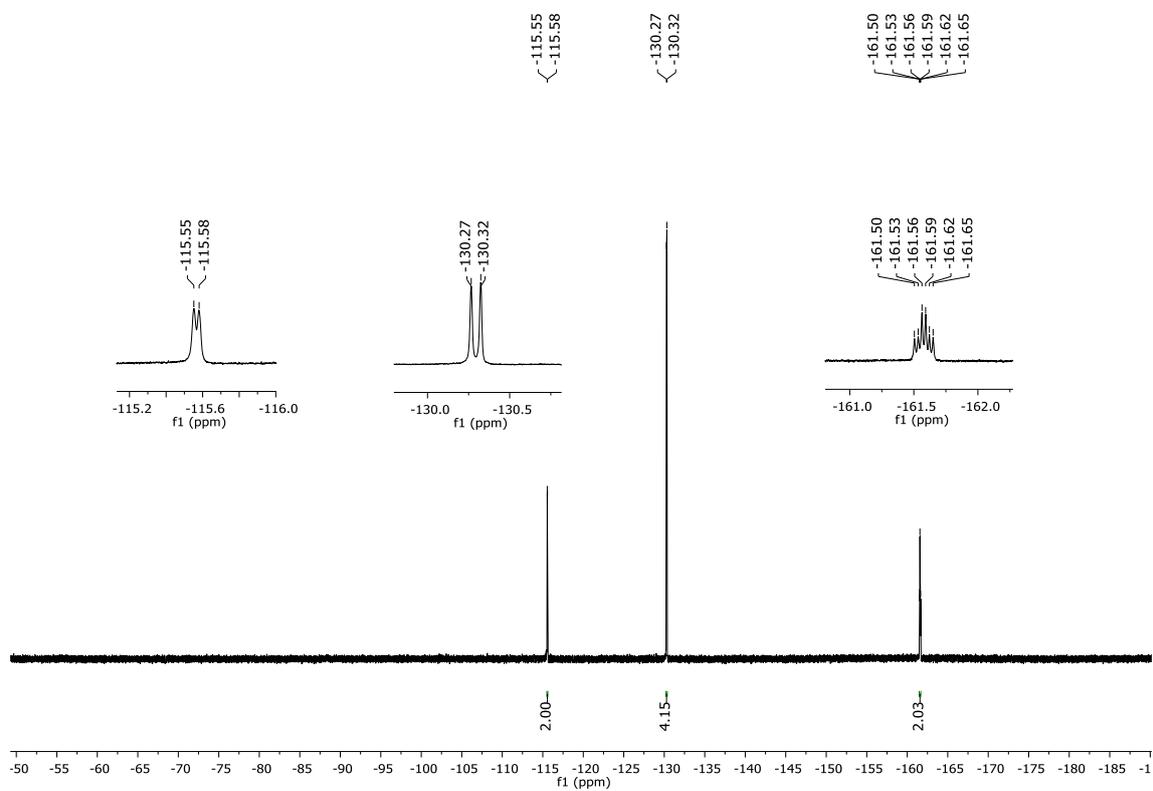
[2]Rotaxano 239 - RMN NOESY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano 239 - RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K)

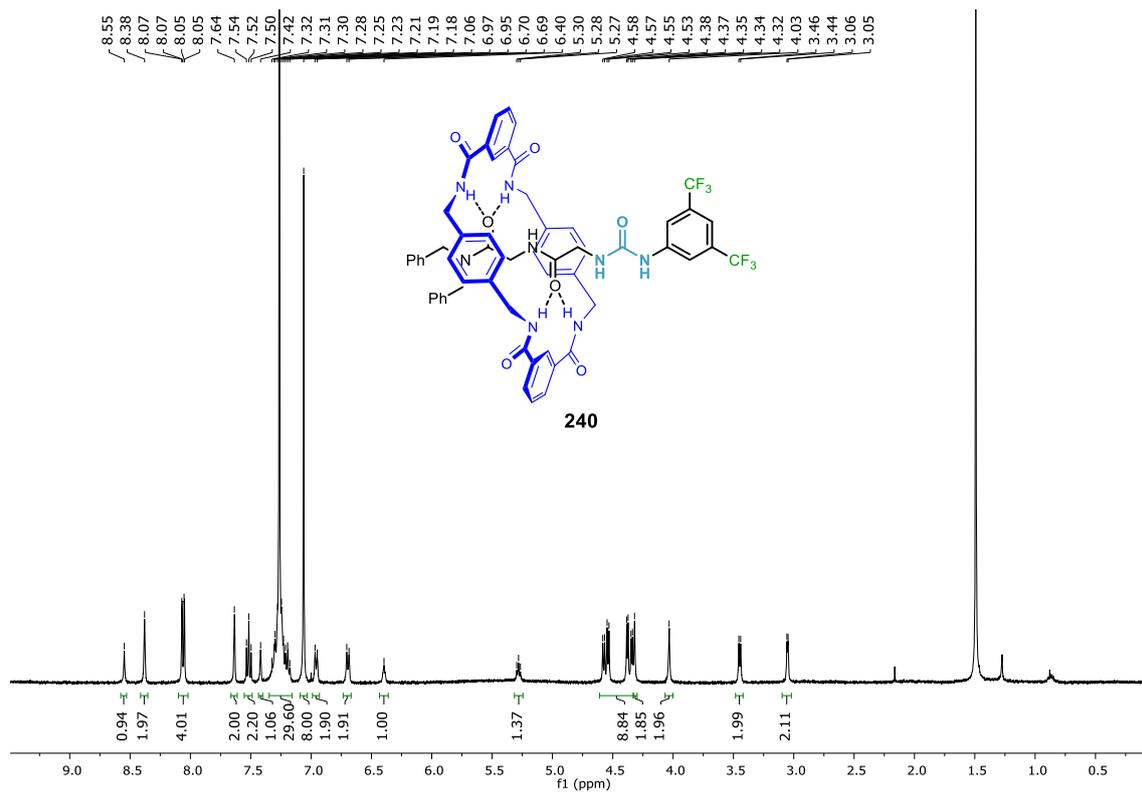
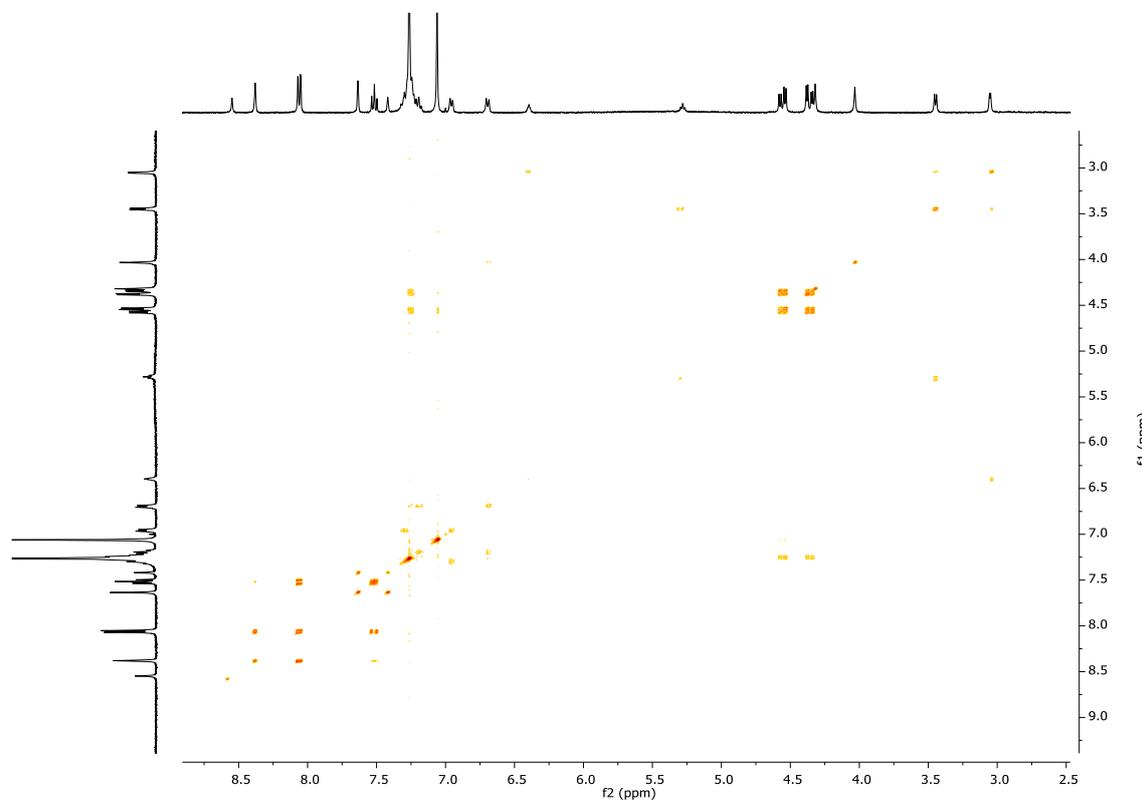
[2]Rotaxano 239 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

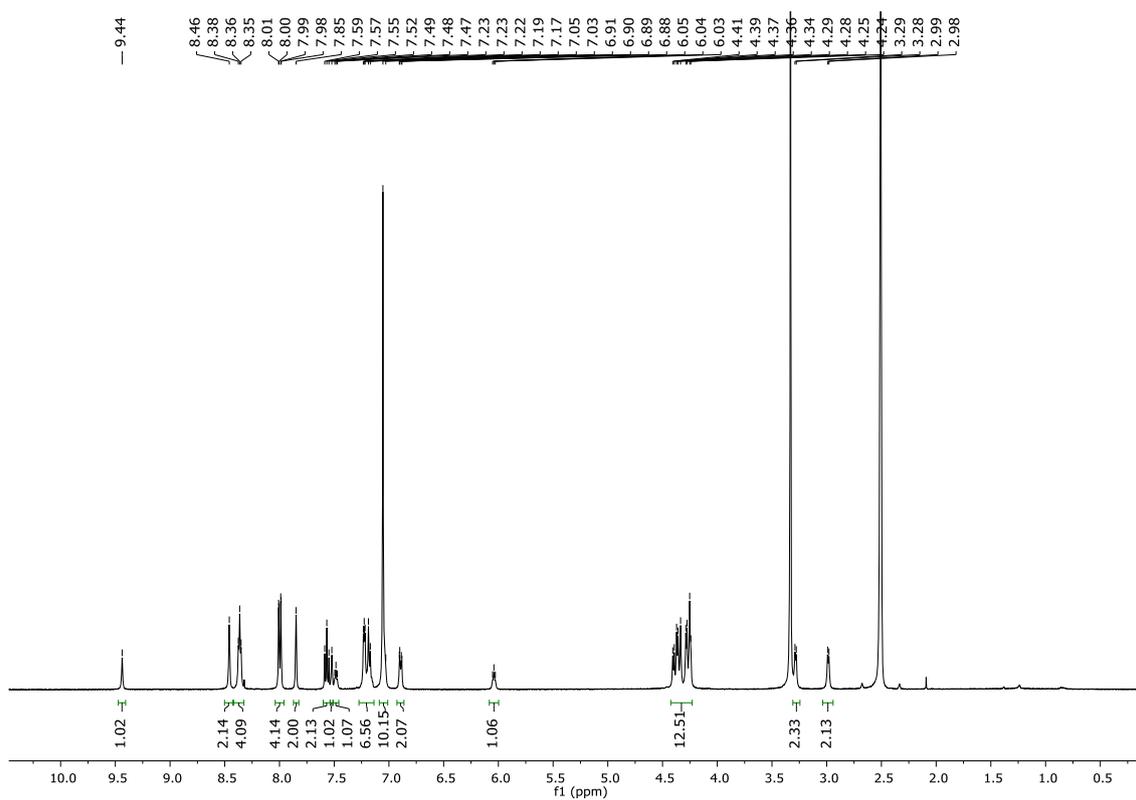
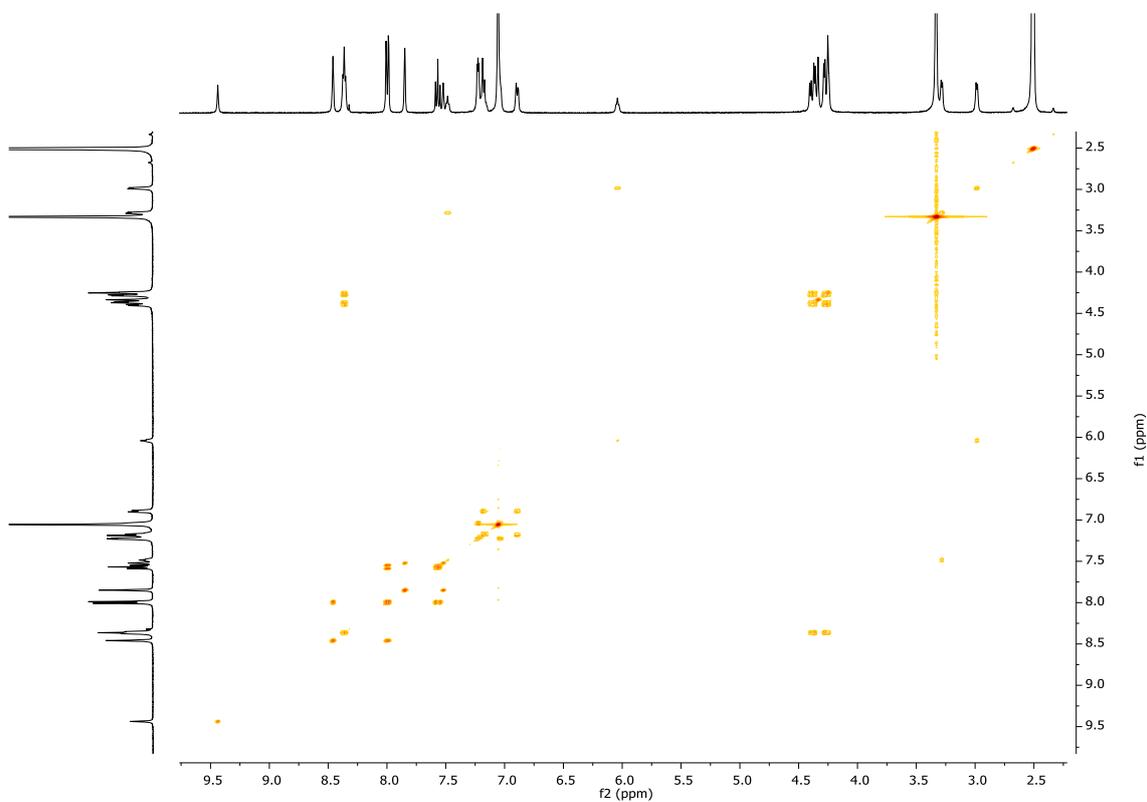


[2]Rotaxano 239 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

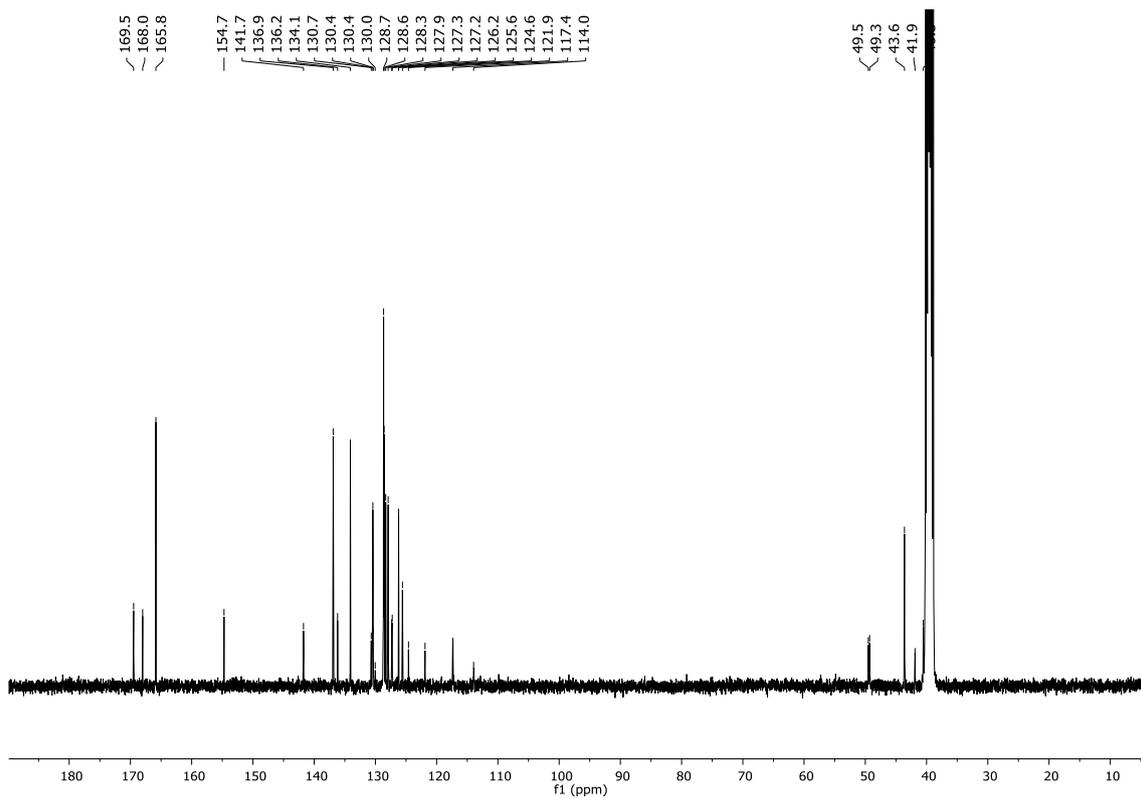


[2]Rotaxano 239 - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano 239 - RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , 298 K)

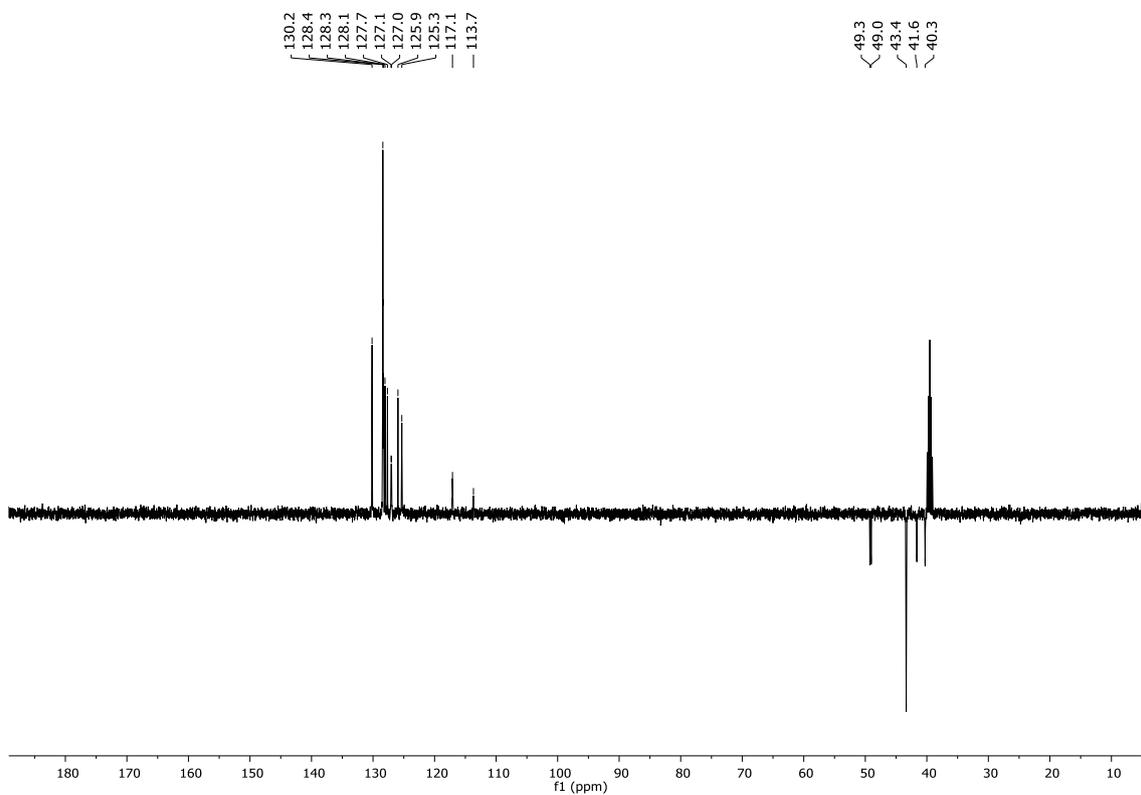
[2]Rotaxano 240 - RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 323 K)**[2]Rotaxano 240 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 323 K)**

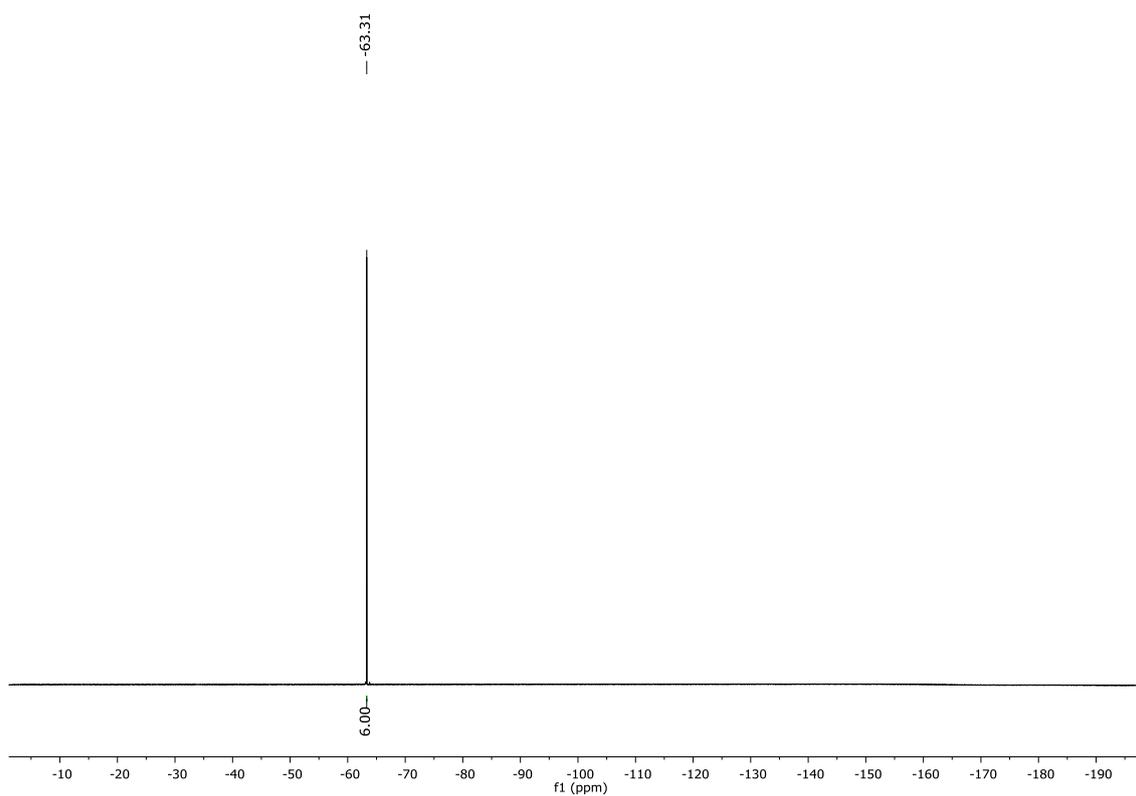
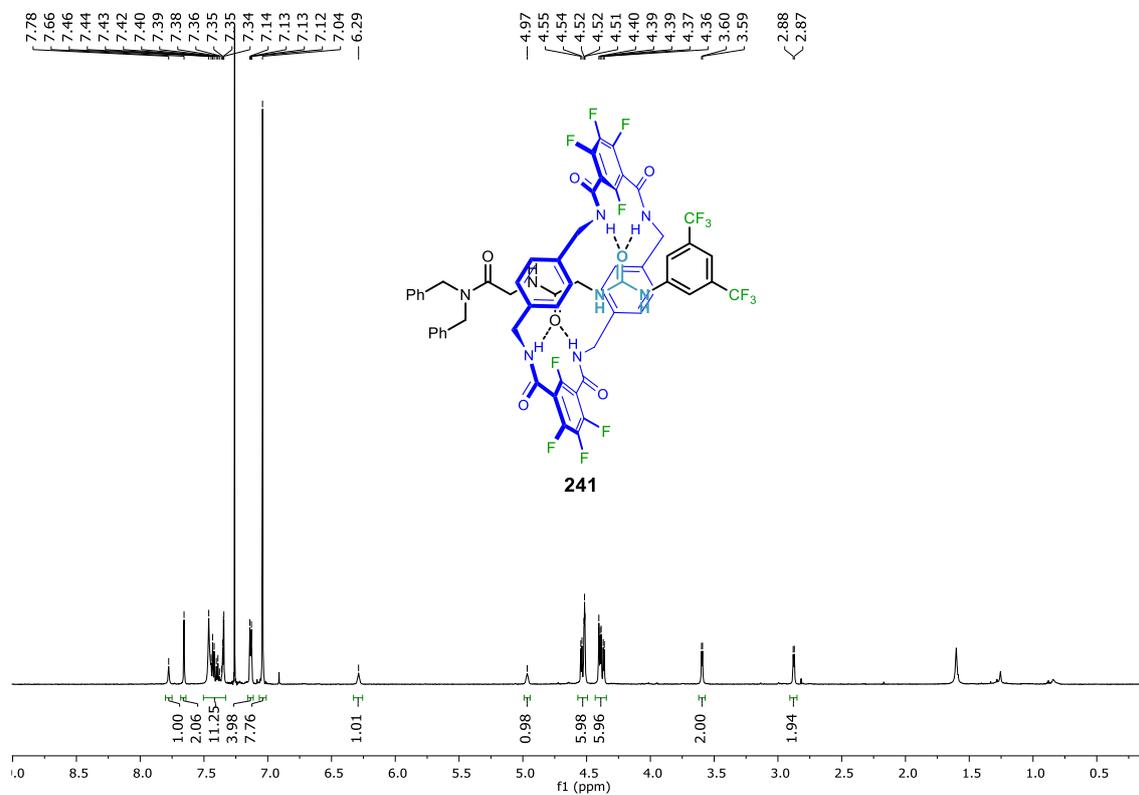
[2]Rotaxano 240 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)[2]Rotaxano 240 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

[2]Rotaxano 240 - RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, 298 K)

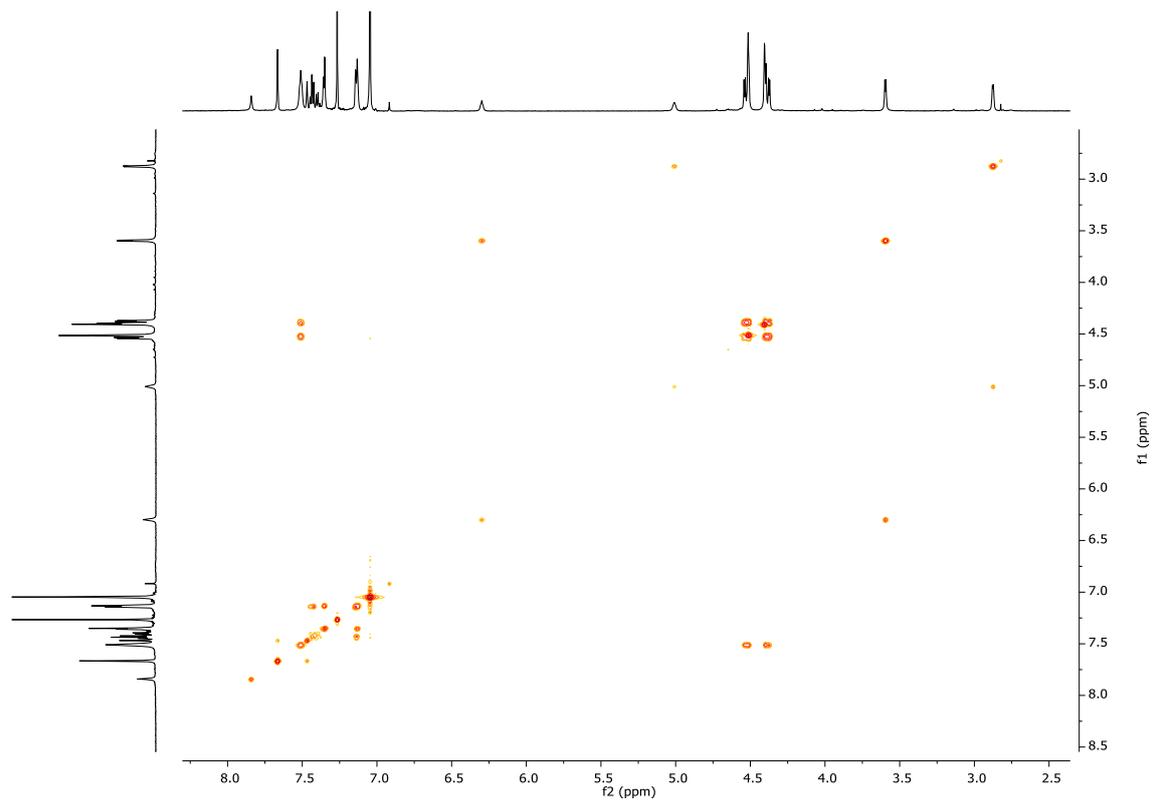


[2]Rotaxano 240 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, DMSO-d₆, 298 K)

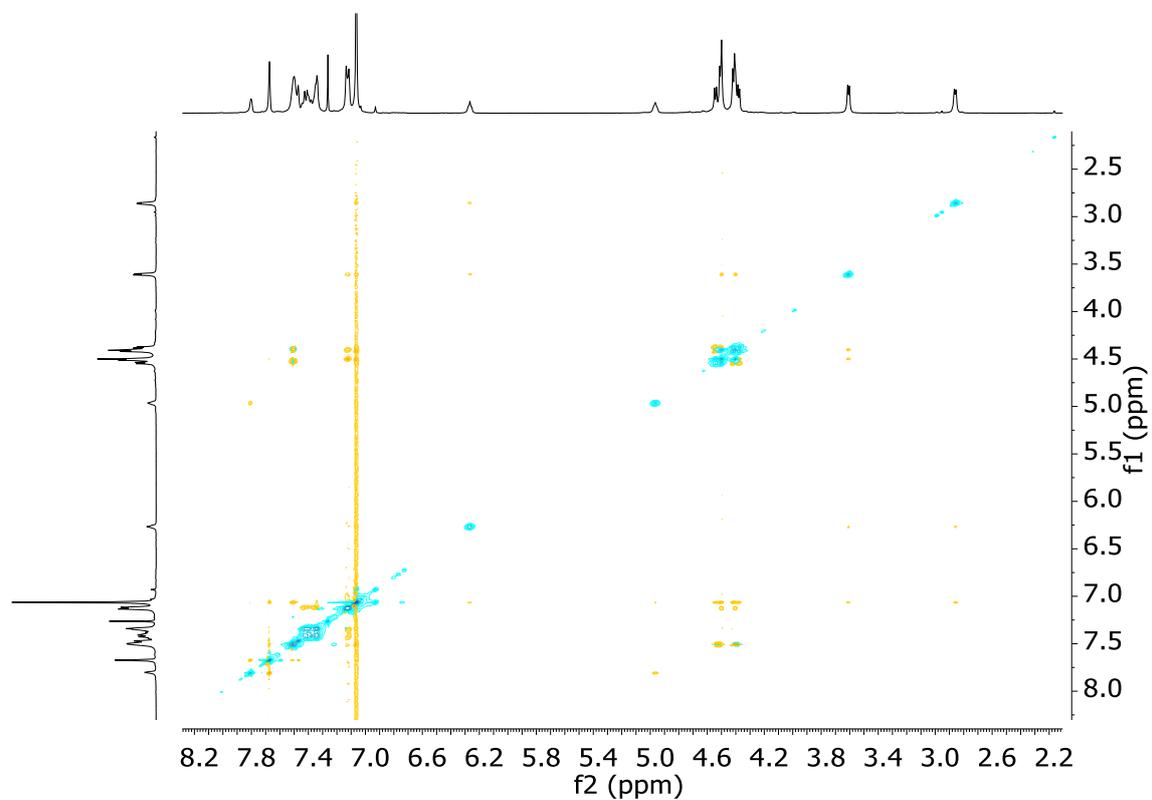


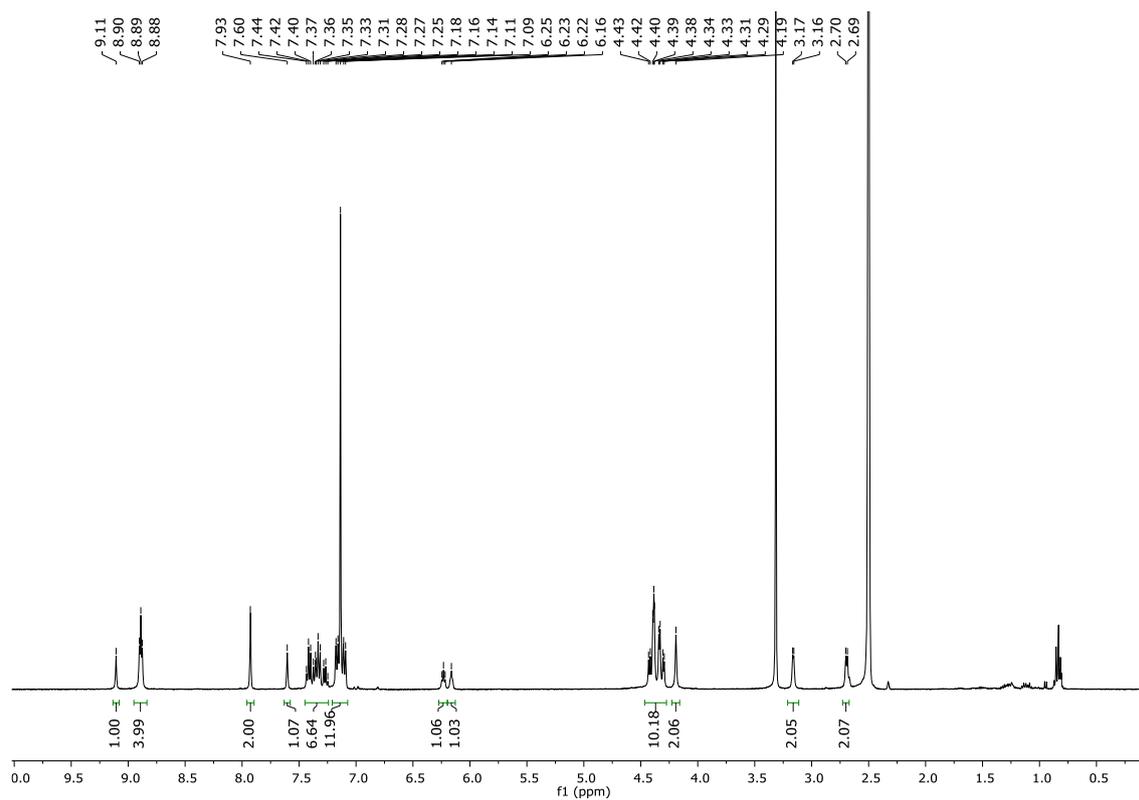
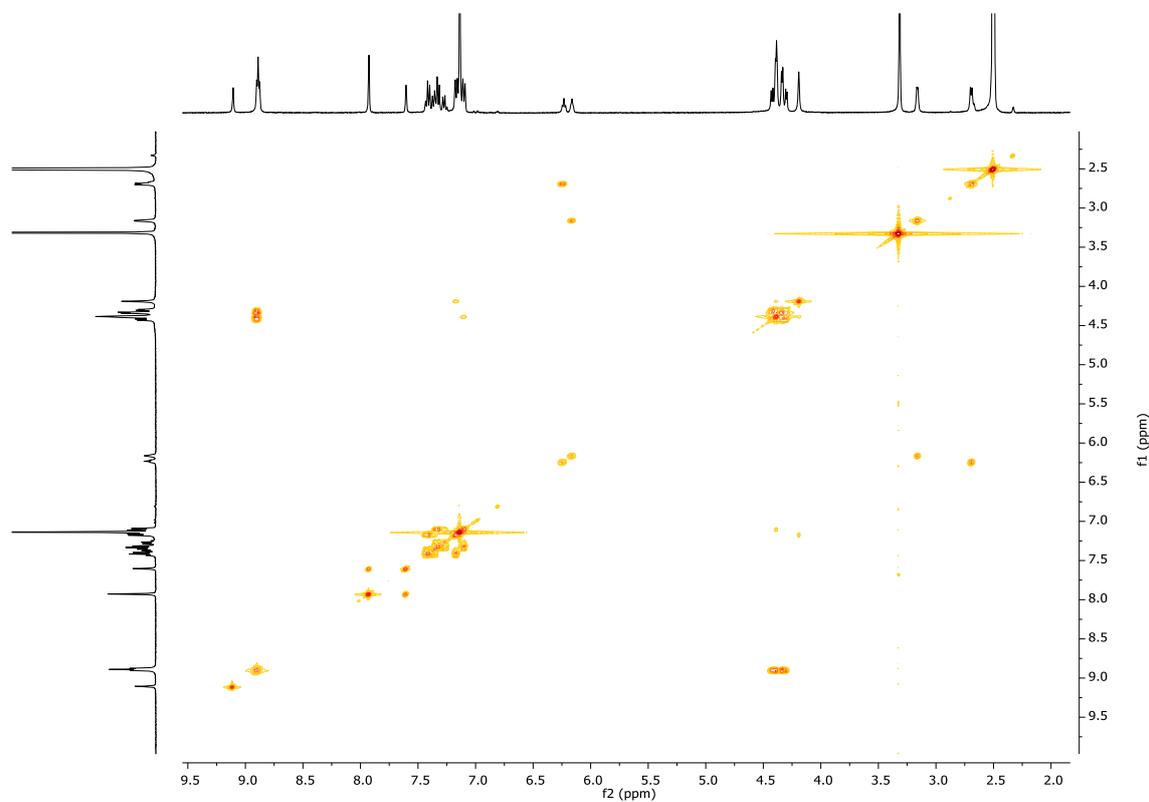
[2]Rotaxano 240 - RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , 298 K)[2]Rotaxano 241 - RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 298 K)

[2]Rotaxano 241 - RMN COSY ^1H - ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 298 K)

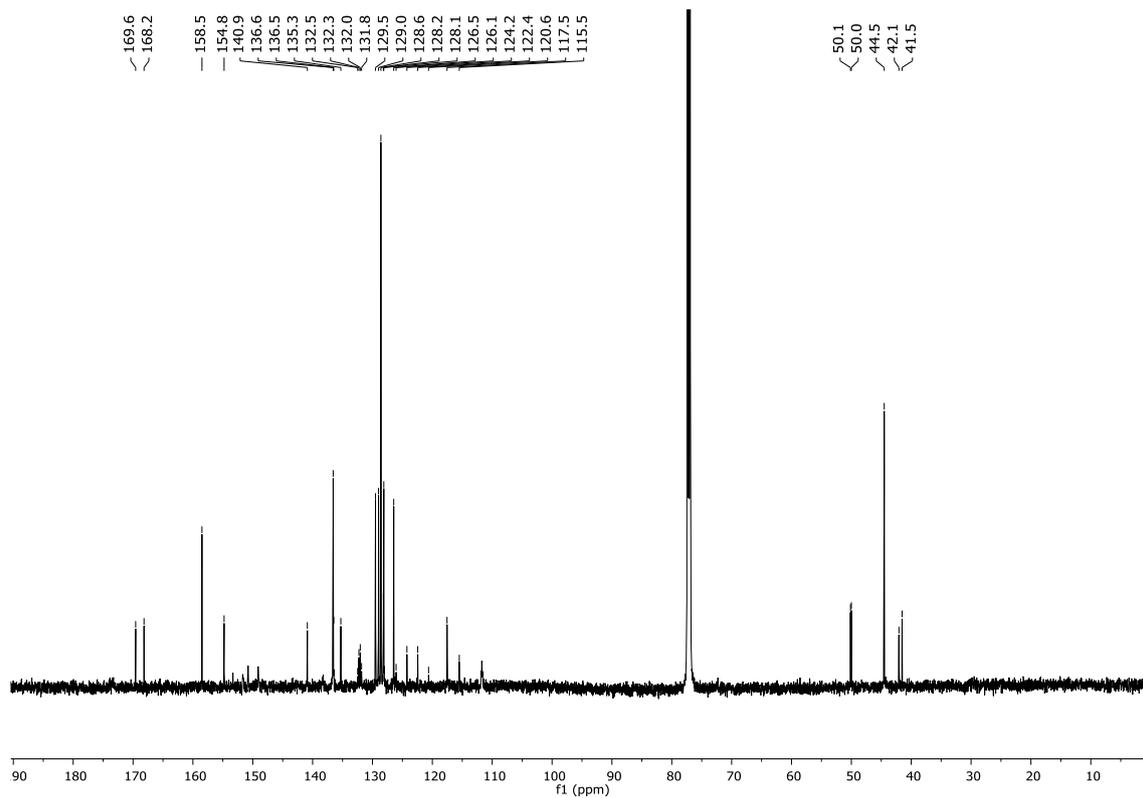


[2]Rotaxano 241 - RMN NOESY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)

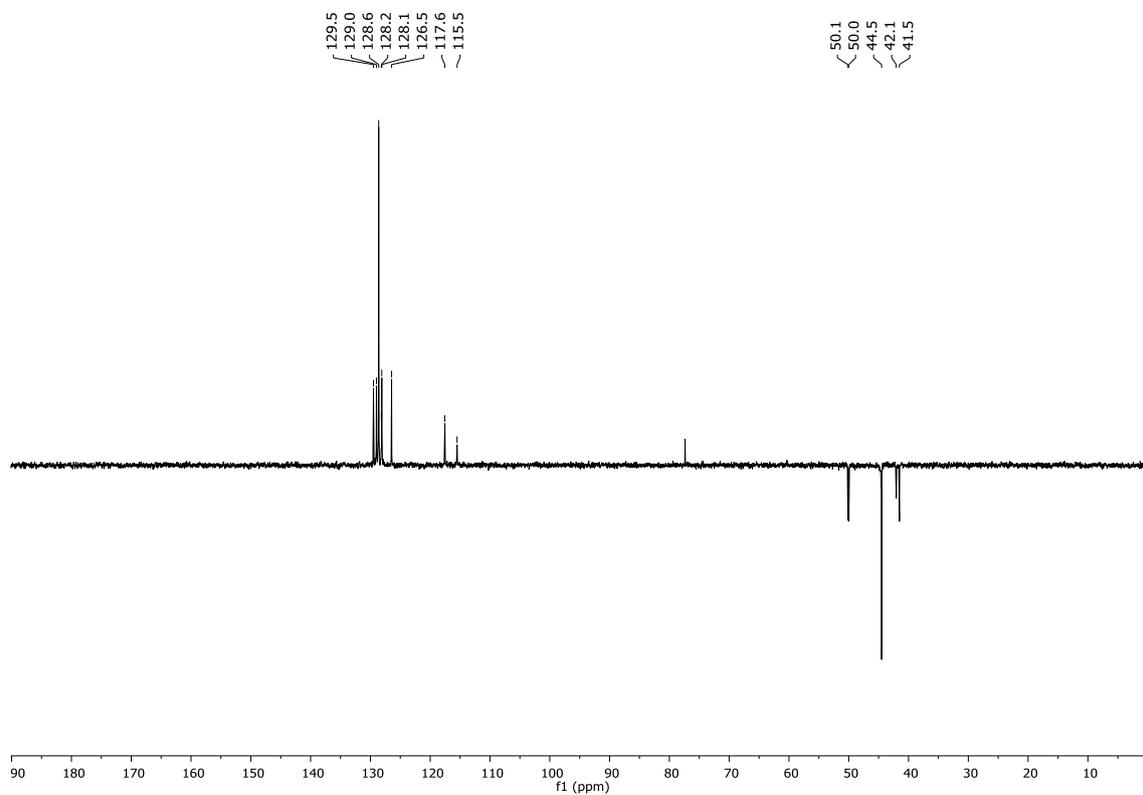


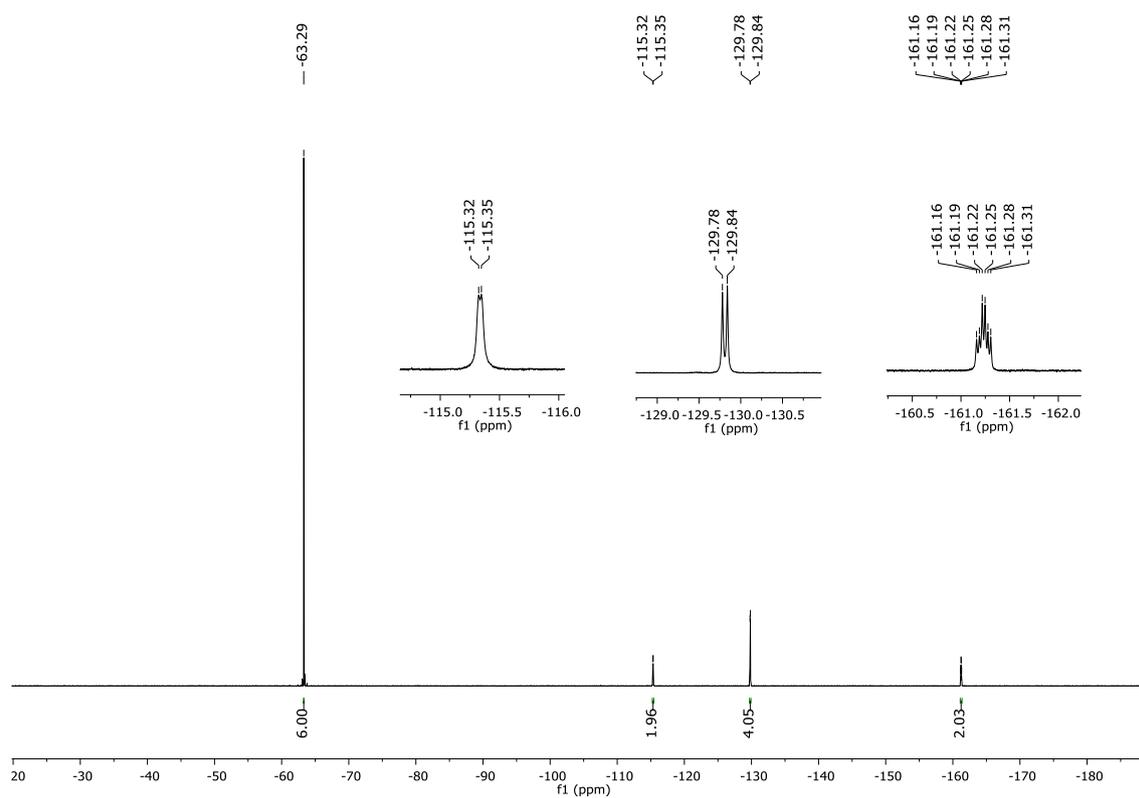
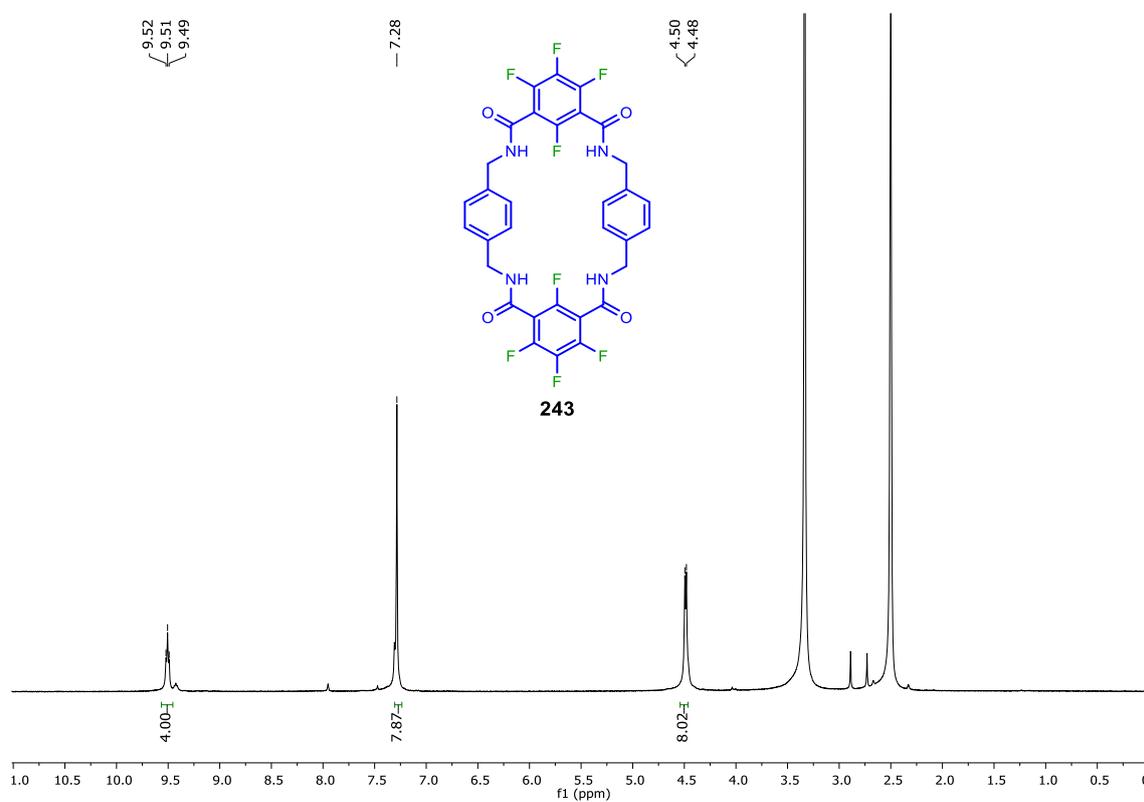
[2]Rotaxano 241 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)[2]Rotaxano 241 - RMN ^1H COSY ^1H - ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

[2]Rotaxano 241 - RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃, 298 K)

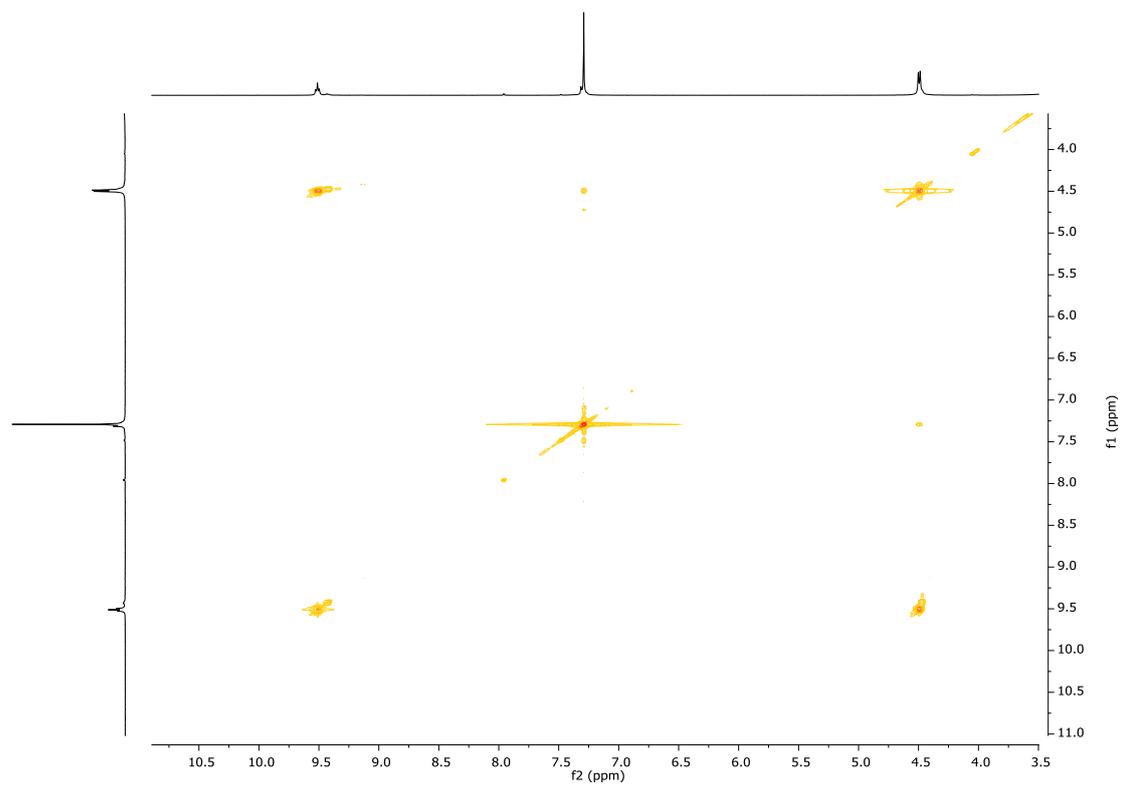


[2]Rotaxano 241 - RMN ¹³C DEPT-135 (151 MHz, CDCl₃, 298 K)

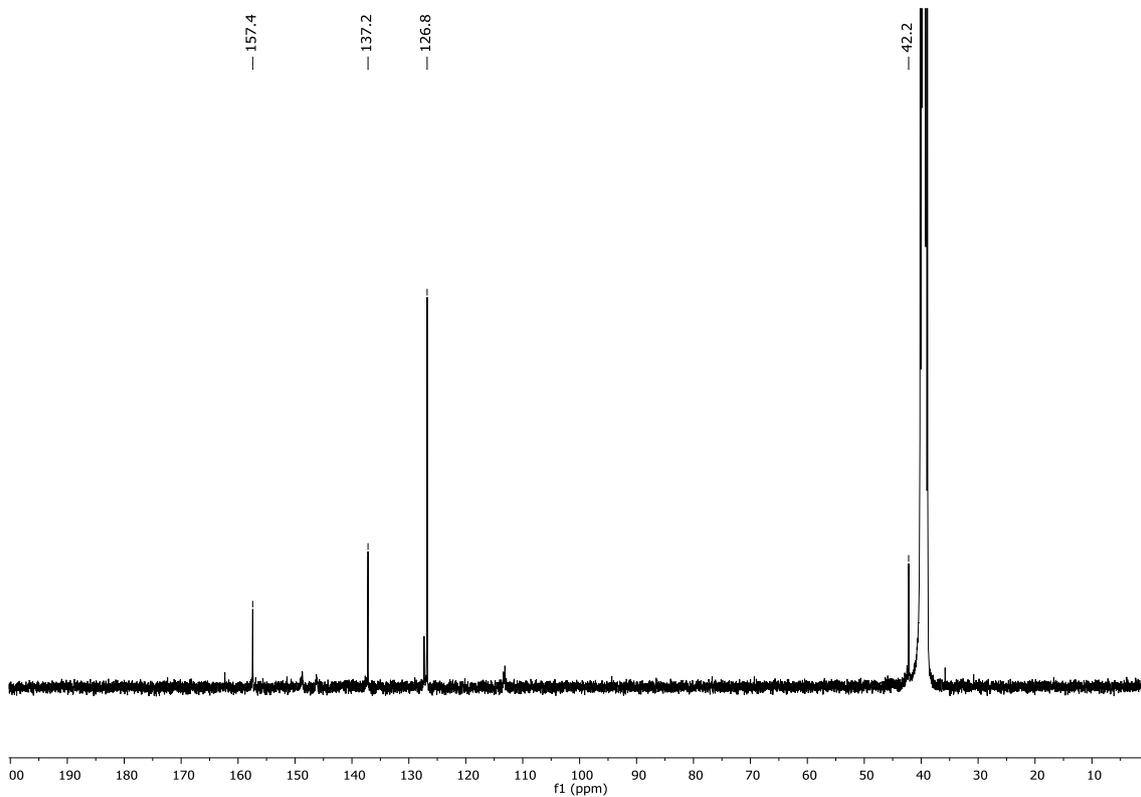


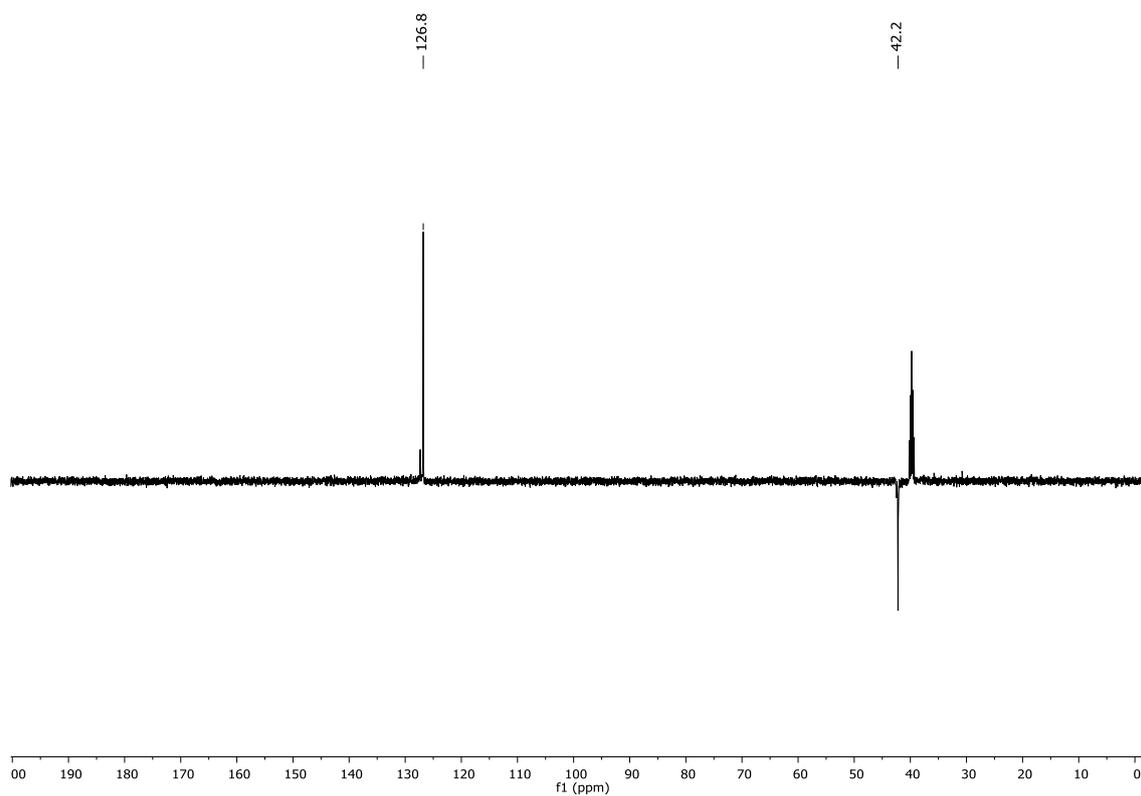
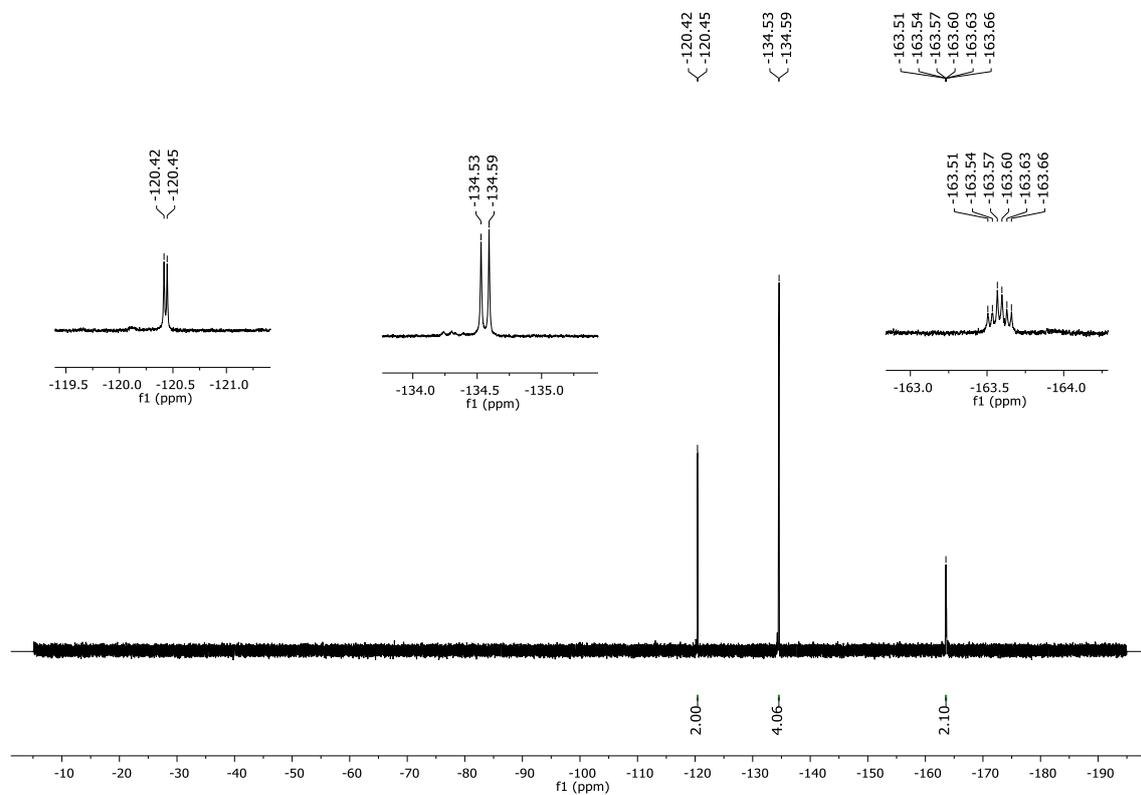
[2]Rotaxano 241 - RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , 298 K)Macrocielo 243 - RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K)

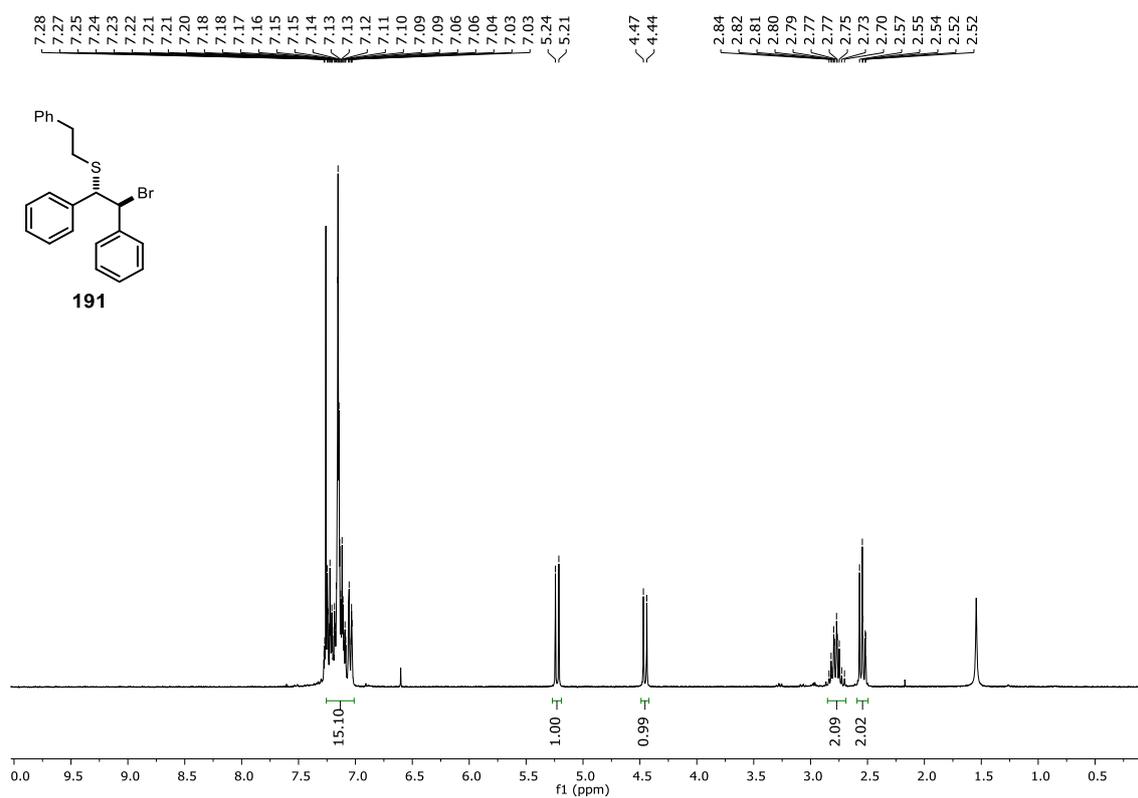
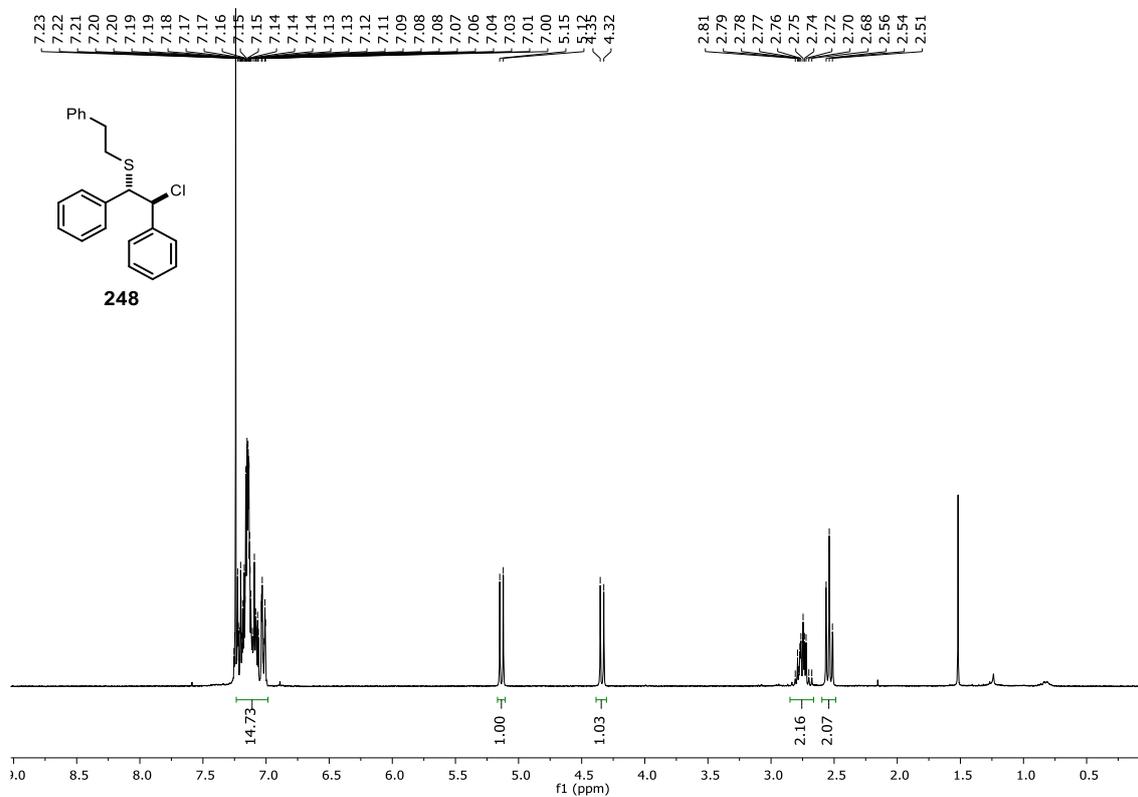
Macrocielo 243 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

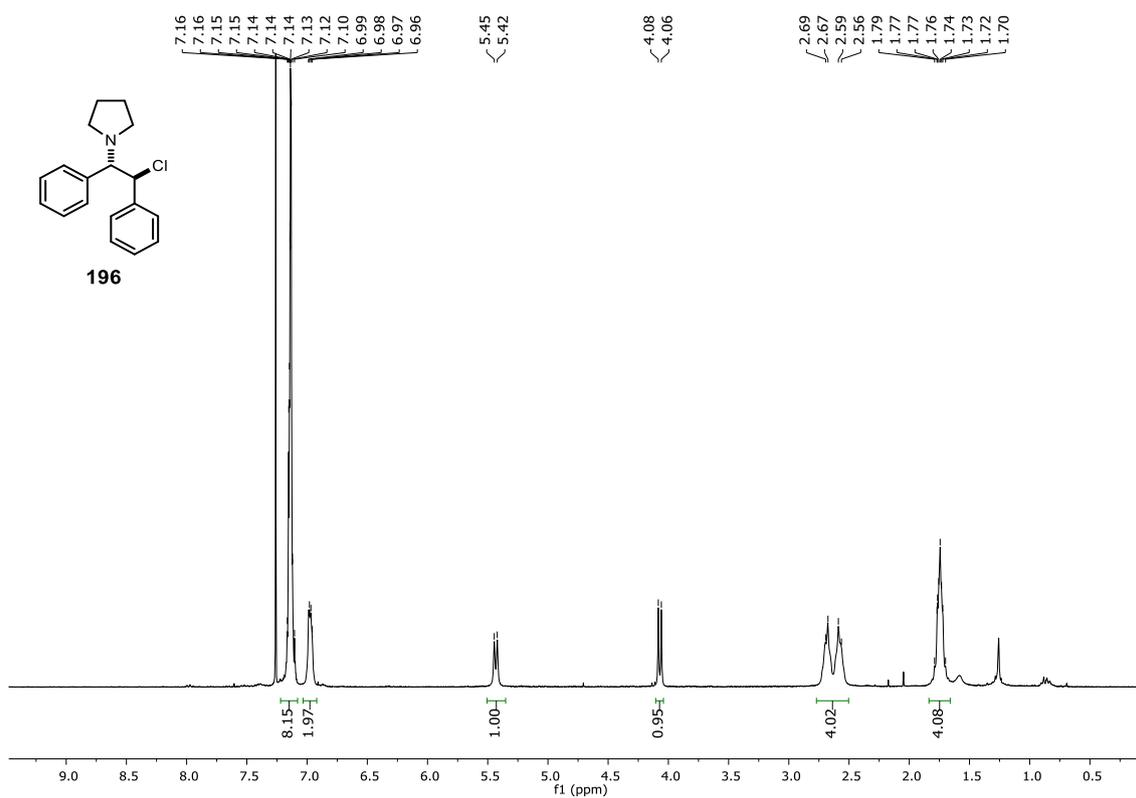
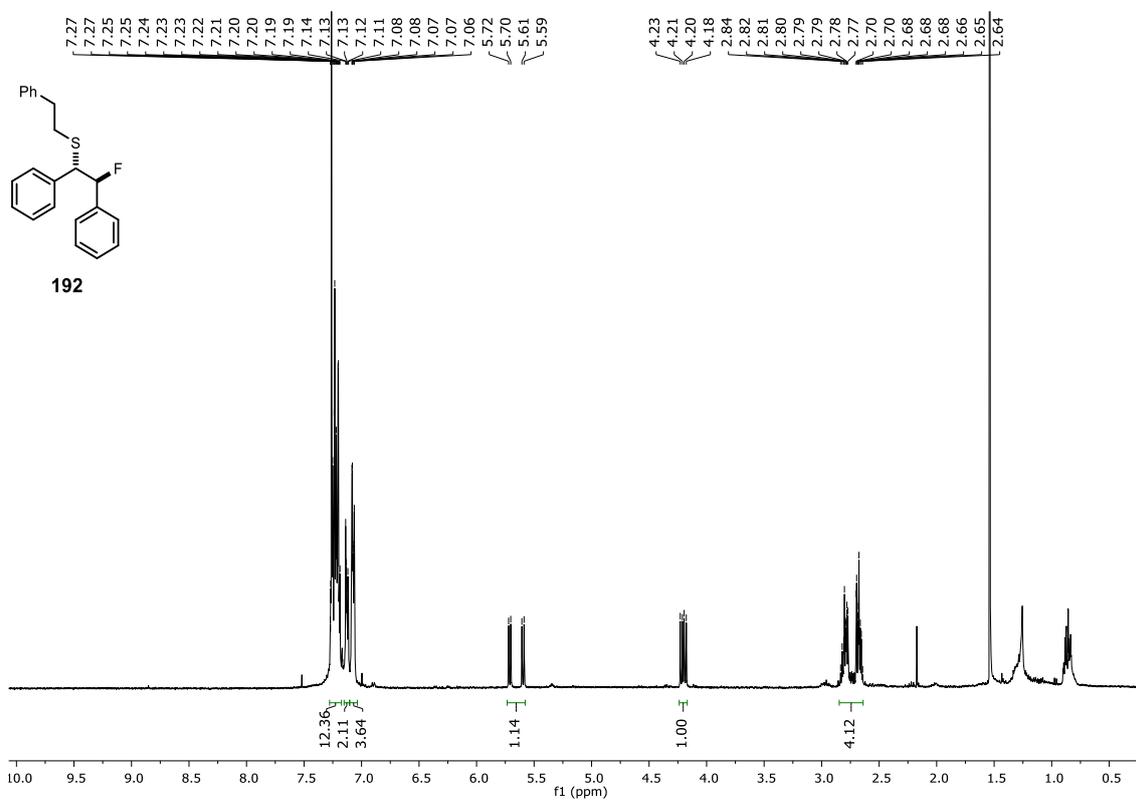


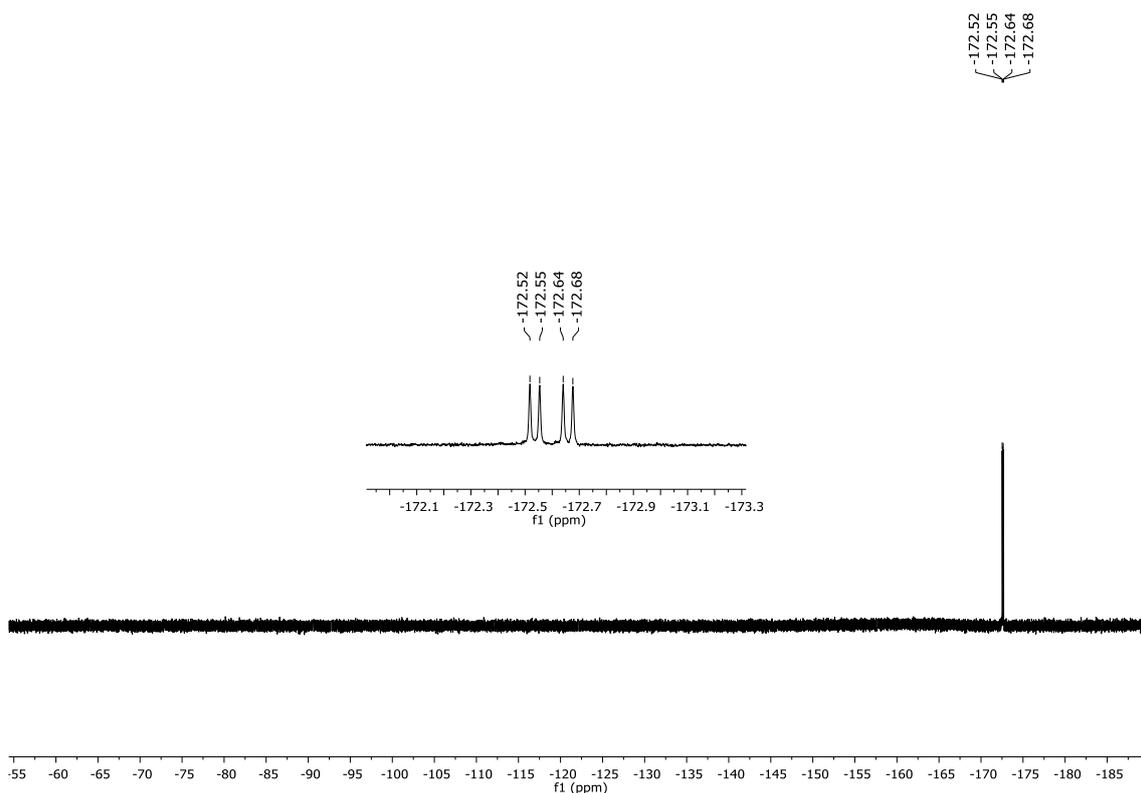
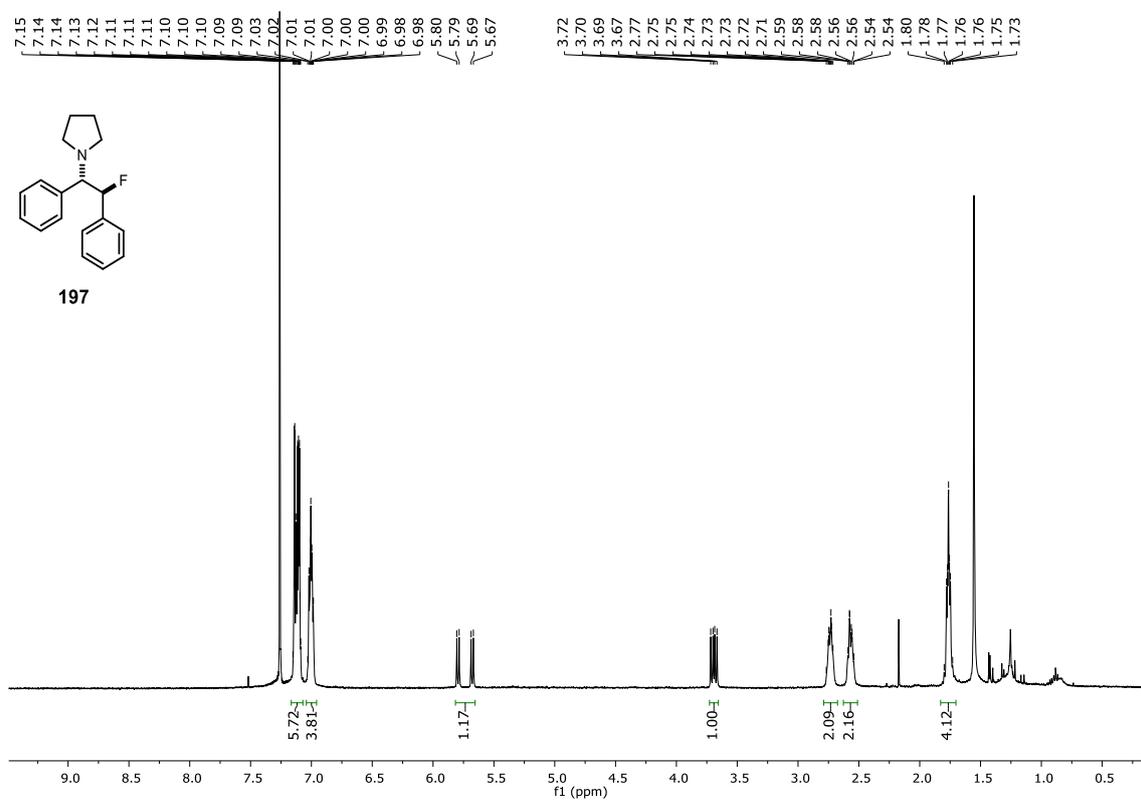
Macrocielo 243 - RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

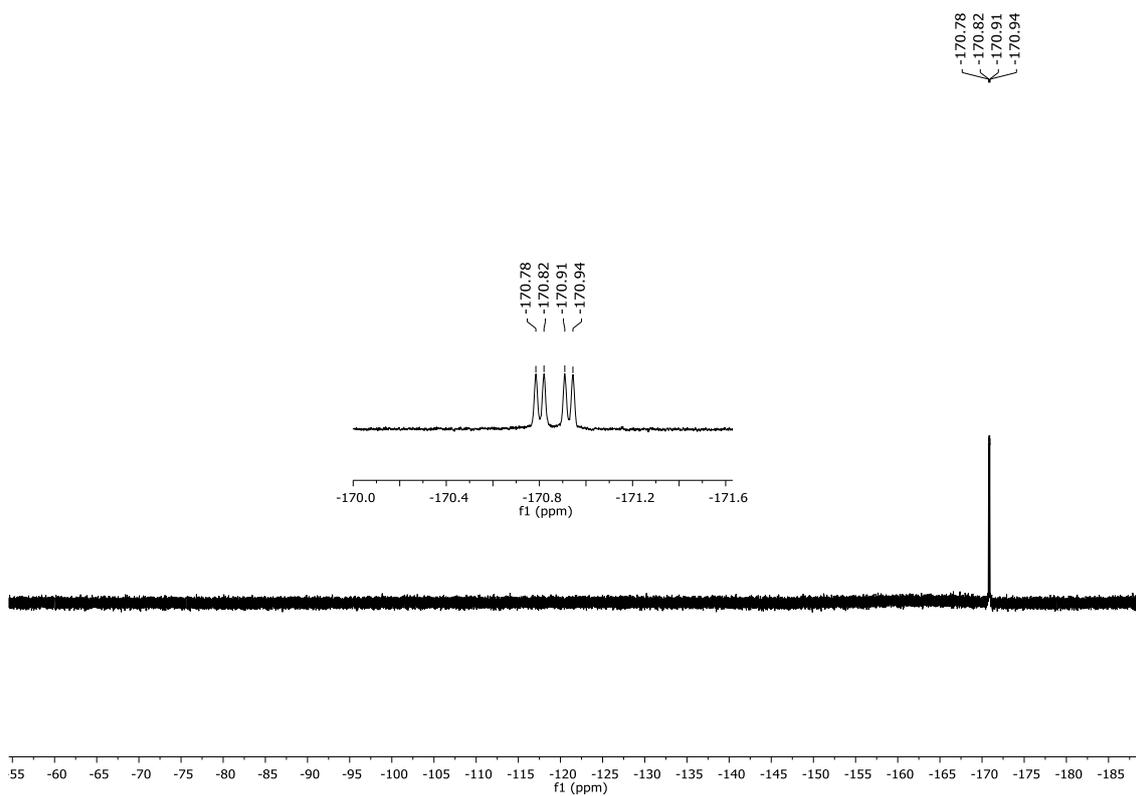
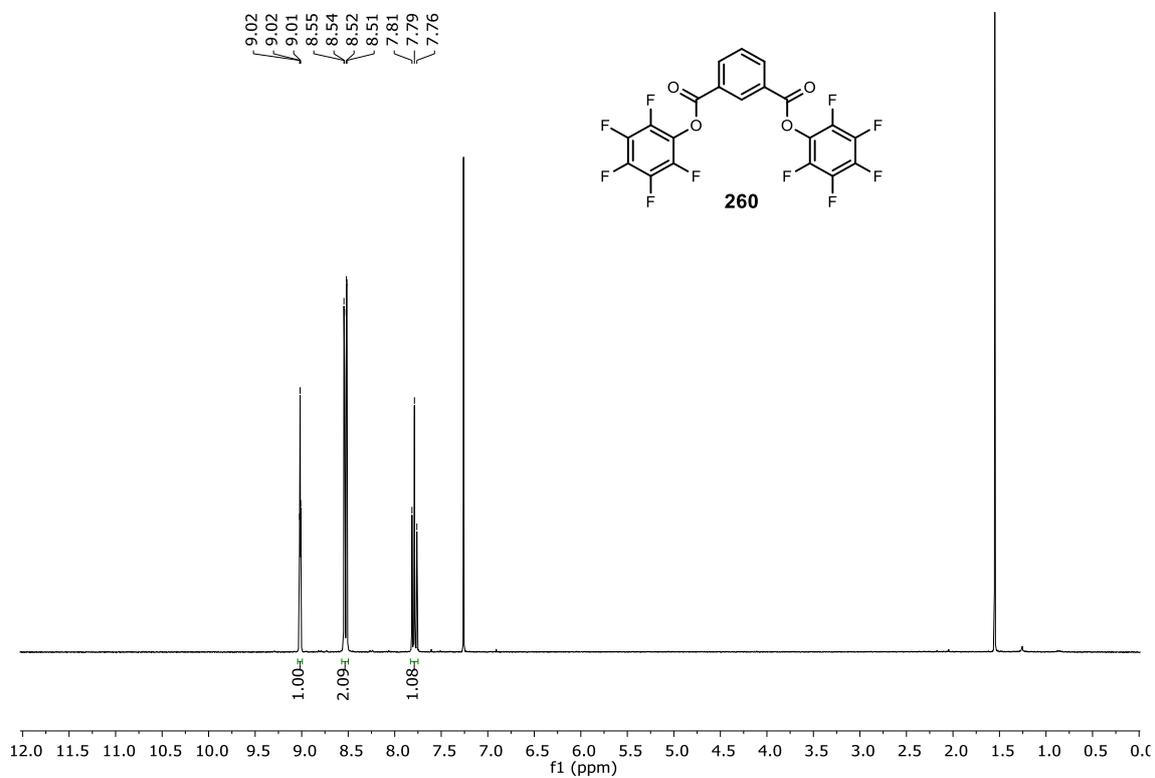


Macrocielo 243 - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)Macrocielo 243 - RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

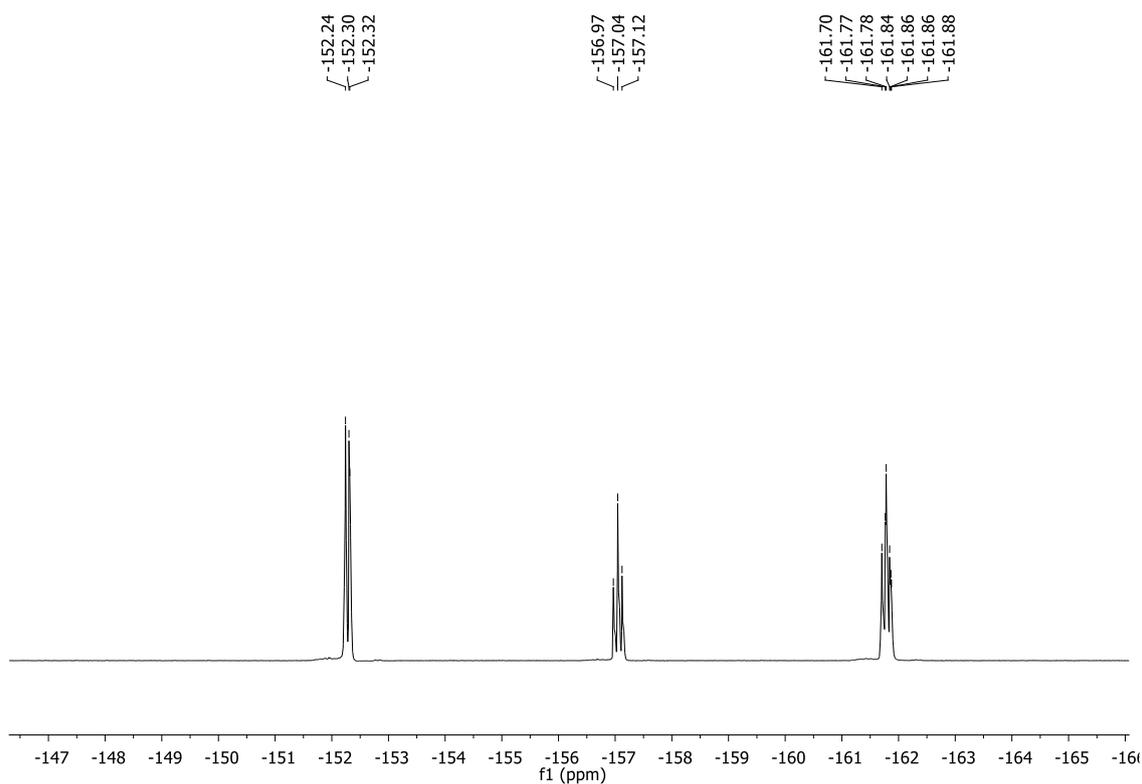
anti*-(2-Bromo-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (191) - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K)**anti*-(2-Cloro-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (248) - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K)**

anti*-1-(2-Cloro-1,2-difeniletil)pirrolidina (196) - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K)**anti*-(2-Fluoro-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (192) - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)**

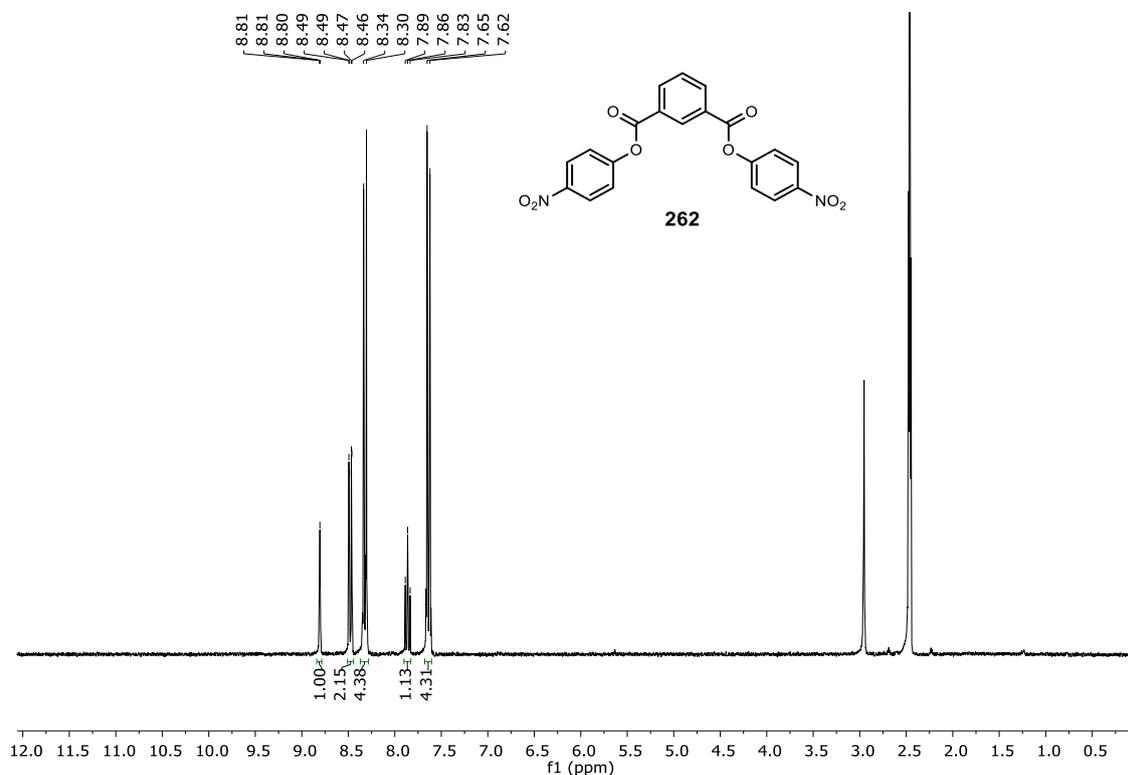
anti*-(2-Fluoro-1,2-difeniletil)(feniletil)sulfano (192) - RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, 298 K)**anti*-1-(2-Fluoro-1,2-difeniletil)pirrolidina (197) - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)**

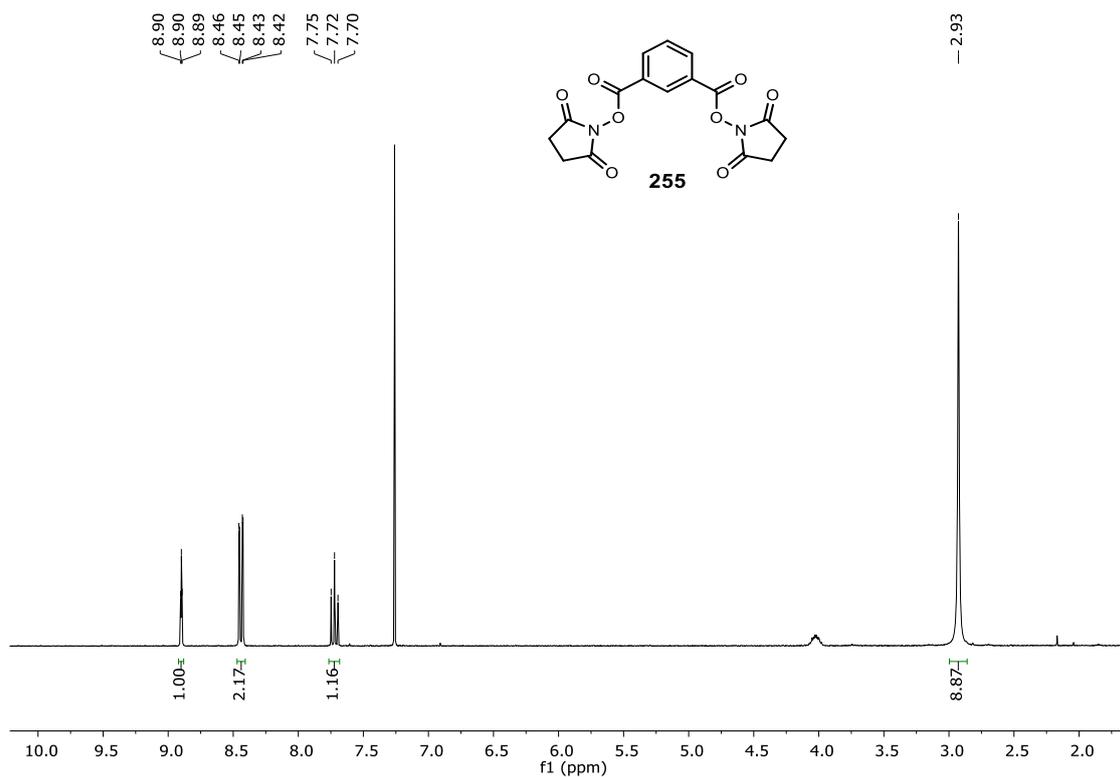
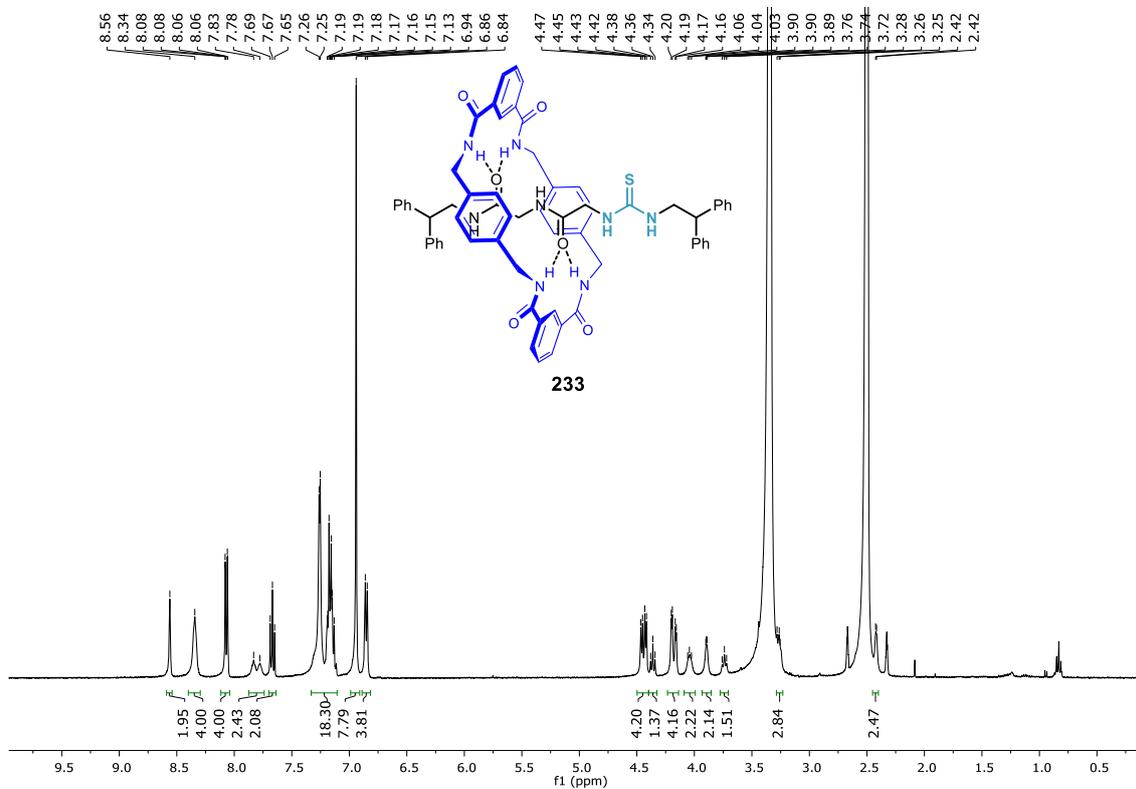
anti-1-(2-Fluoro-1,2-difeniletil)pirrolidina (197) - RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , 298 K)**Isoftalato de bis(perfluorofenilo) (260) - RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

Isoftalato de bis(perfluorofenilo) (260) - RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 298 K)

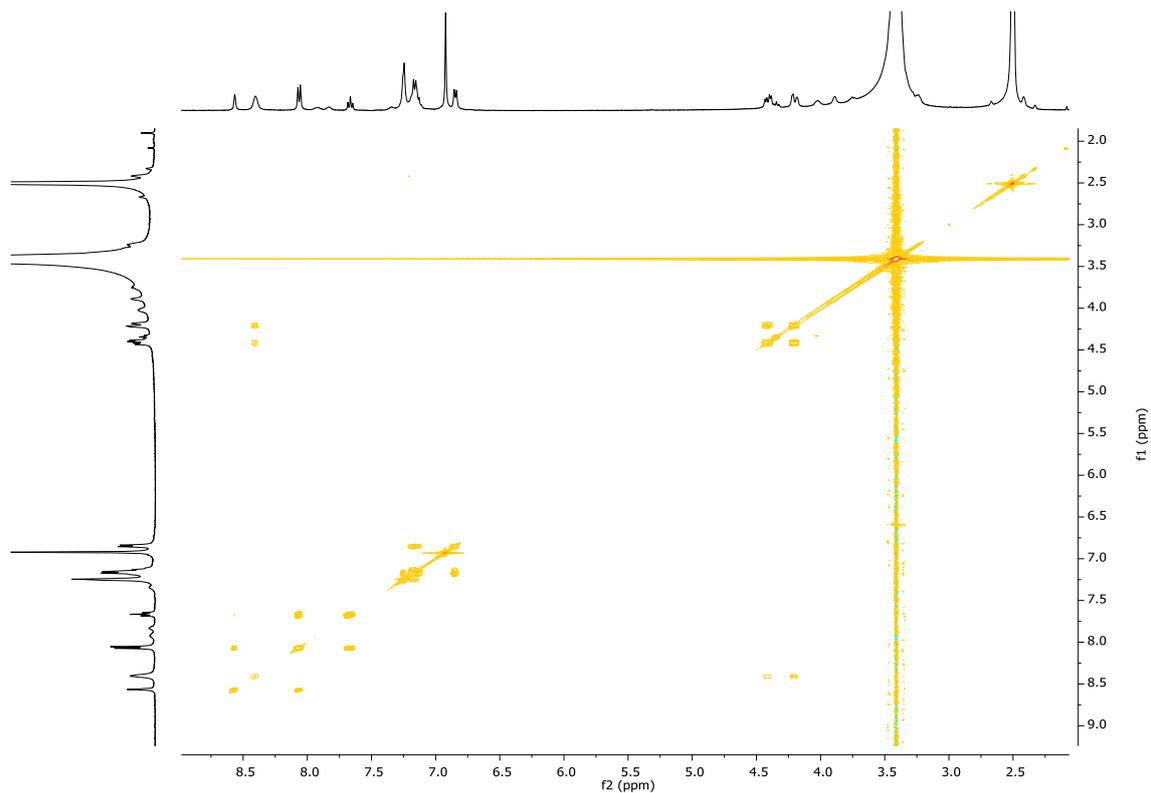


Isoftalato de bis(4-nitrofenilo) (262) - RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)

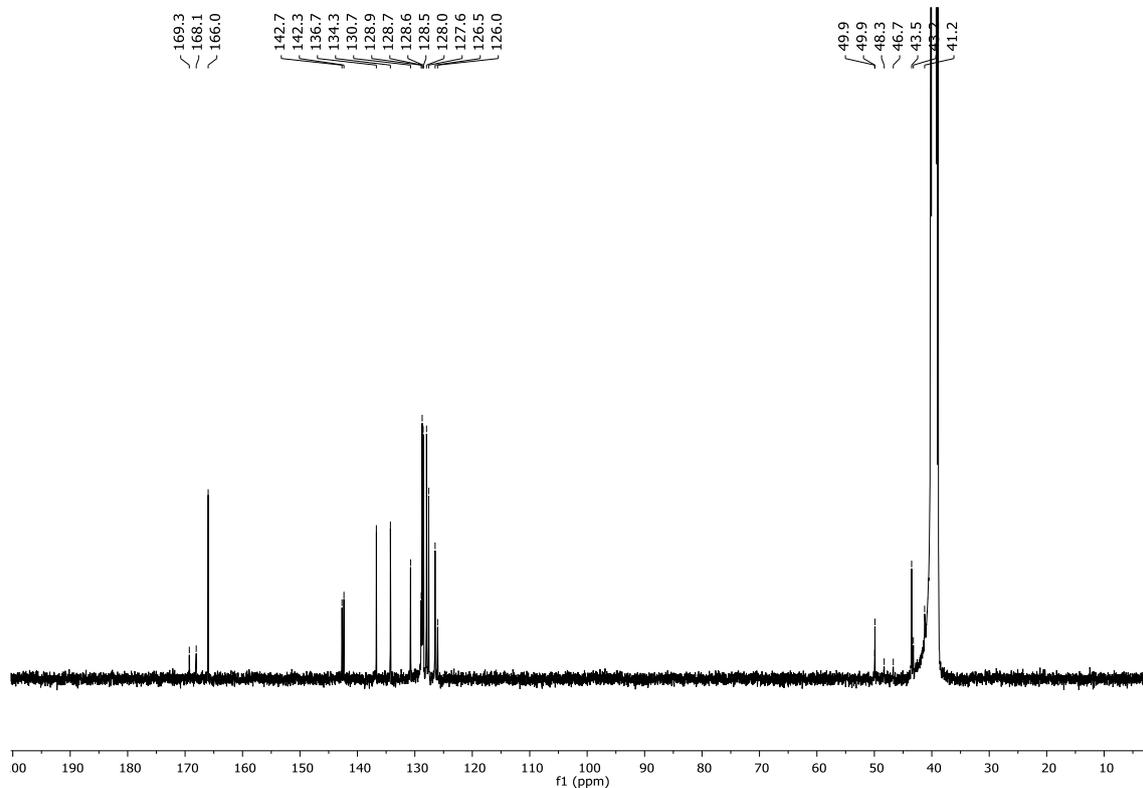


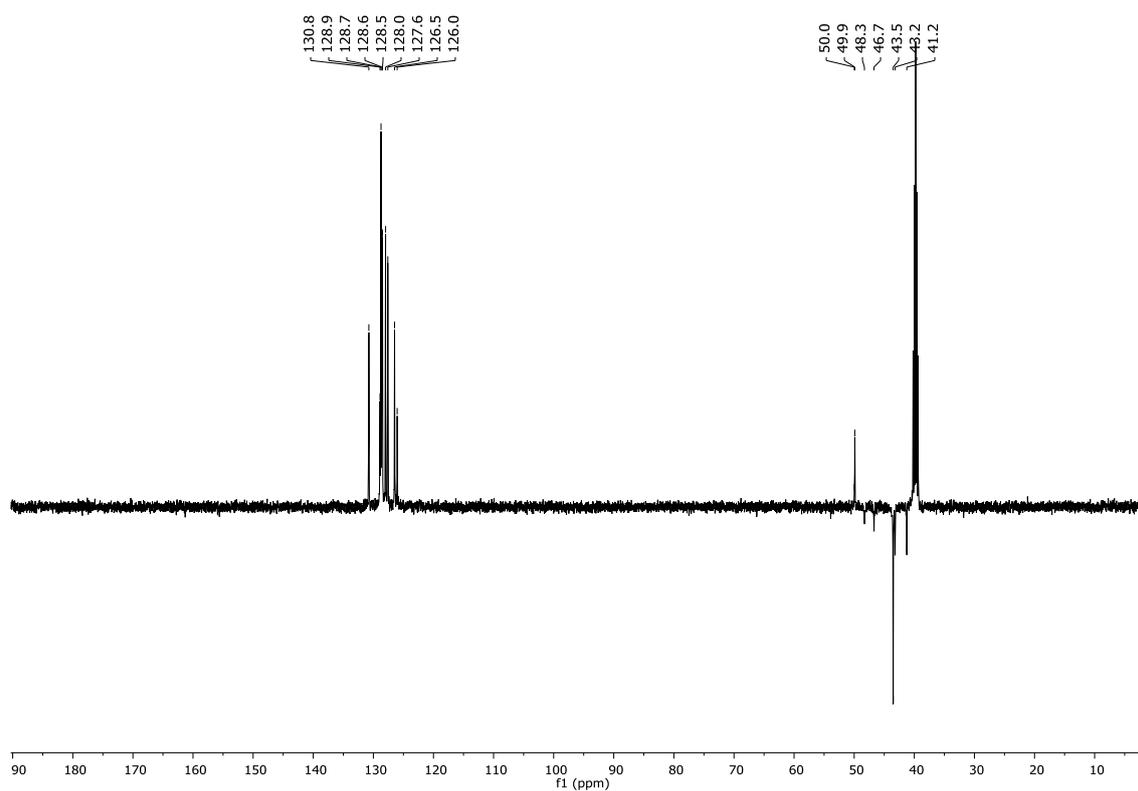
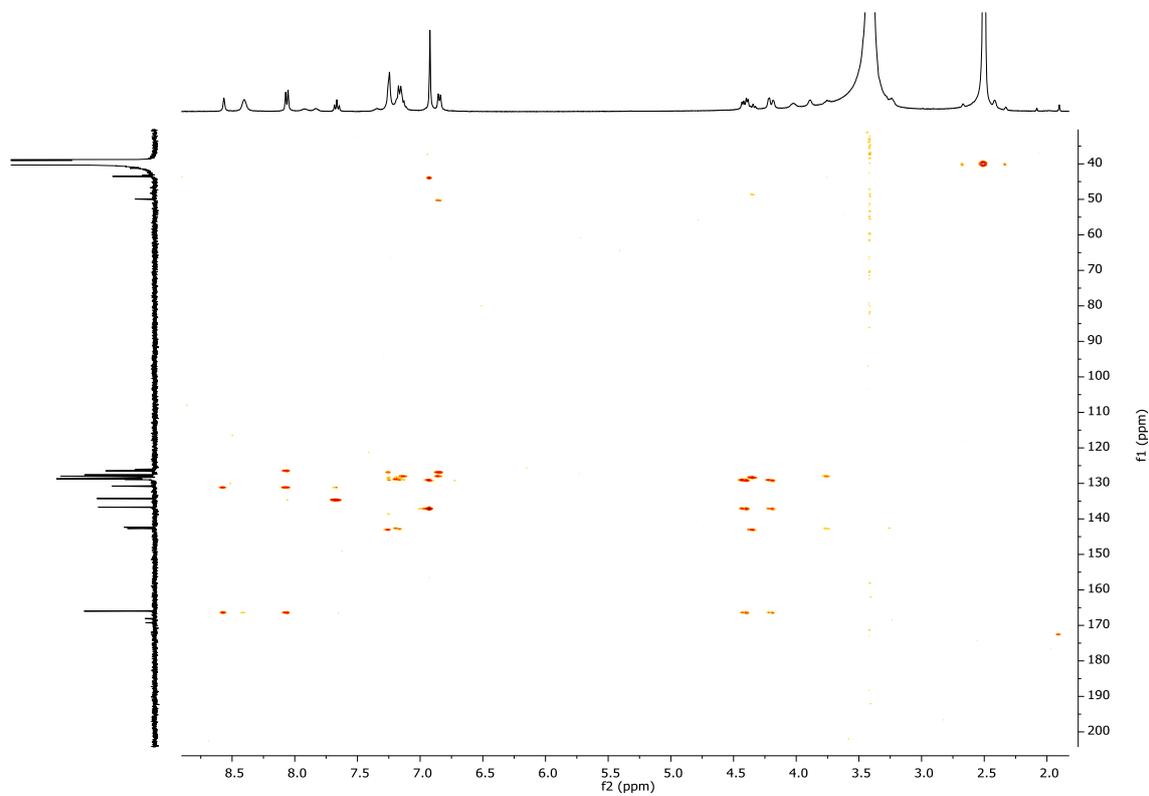
Isoftalato de bis(*N*-hidroxisuccinimilo) (255) - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K)[2]Rotaxano 233 - RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K)

[2]Rotaxano 233 - RMN COSY ^1H - ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

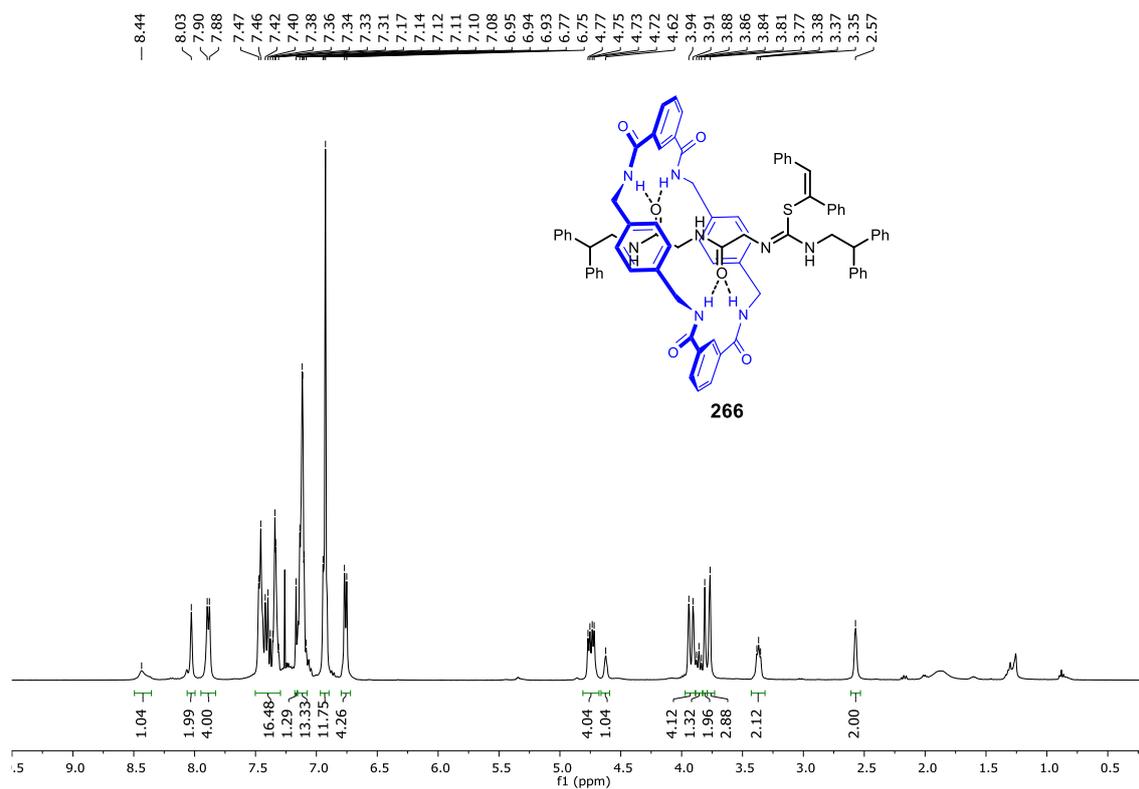


[2]Rotaxano 233 - RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)

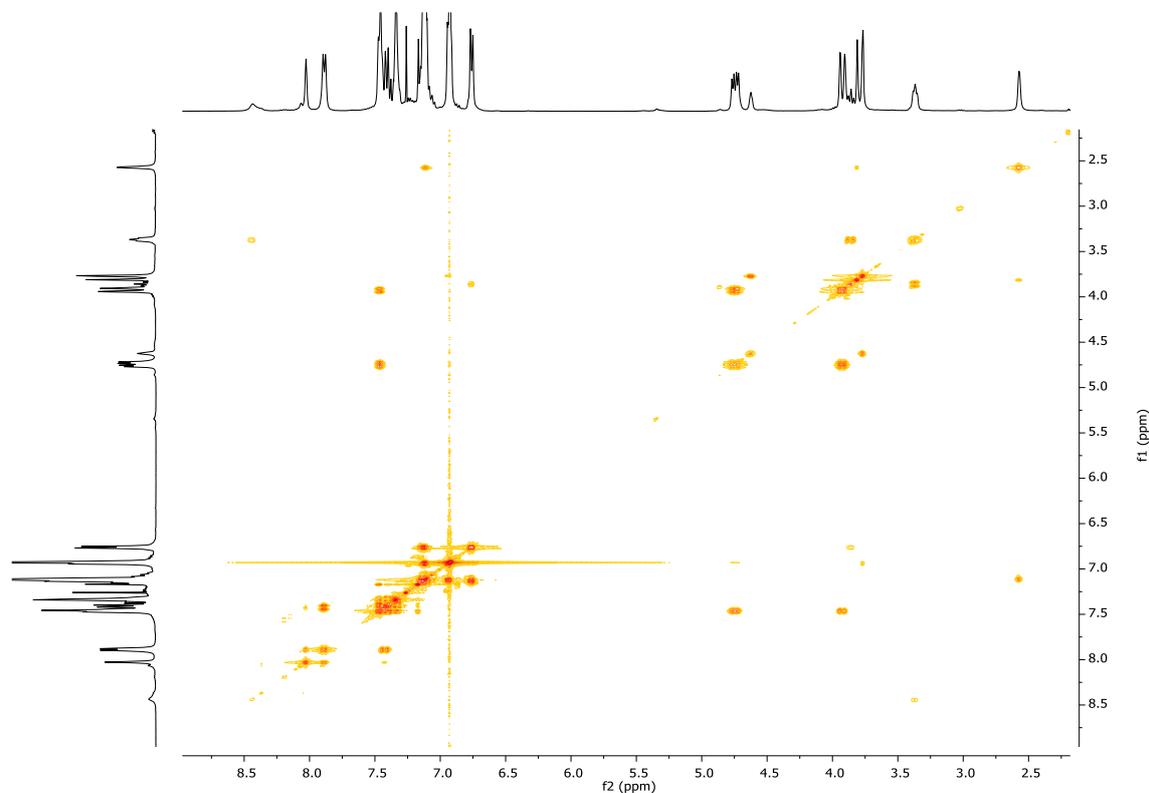


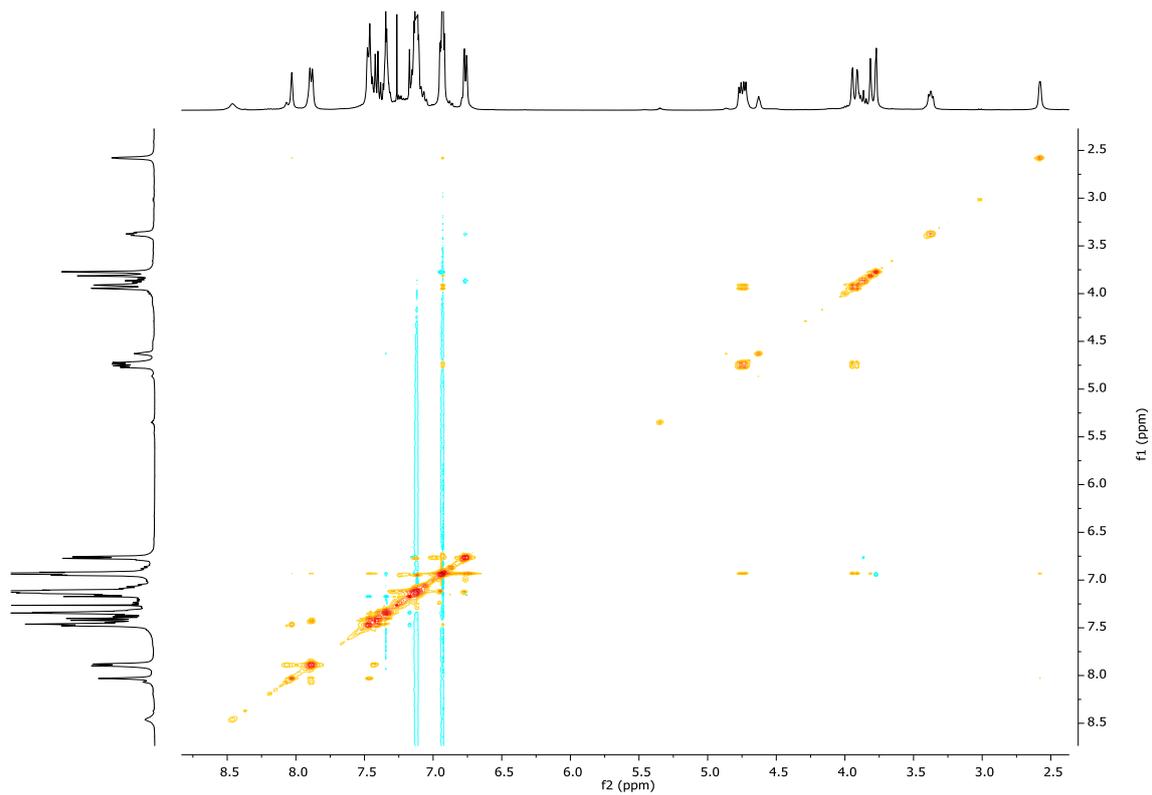
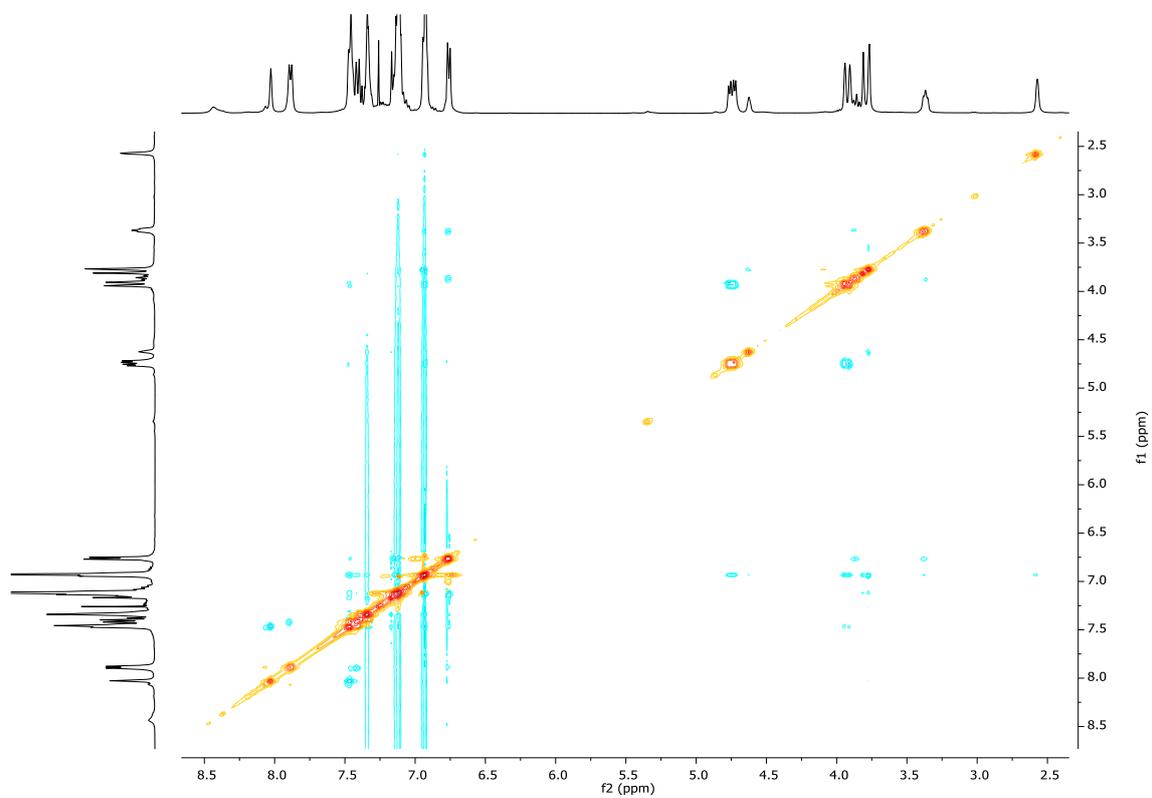
[2]Rotaxano 233 - RMN ^{13}C DEPT-135 (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)**[2]Rotaxano 233 - RMN HMBC ^1H - ^{13}C (DMSO- d_6 , 298 K)**

[2]Rotaxano 266 - RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

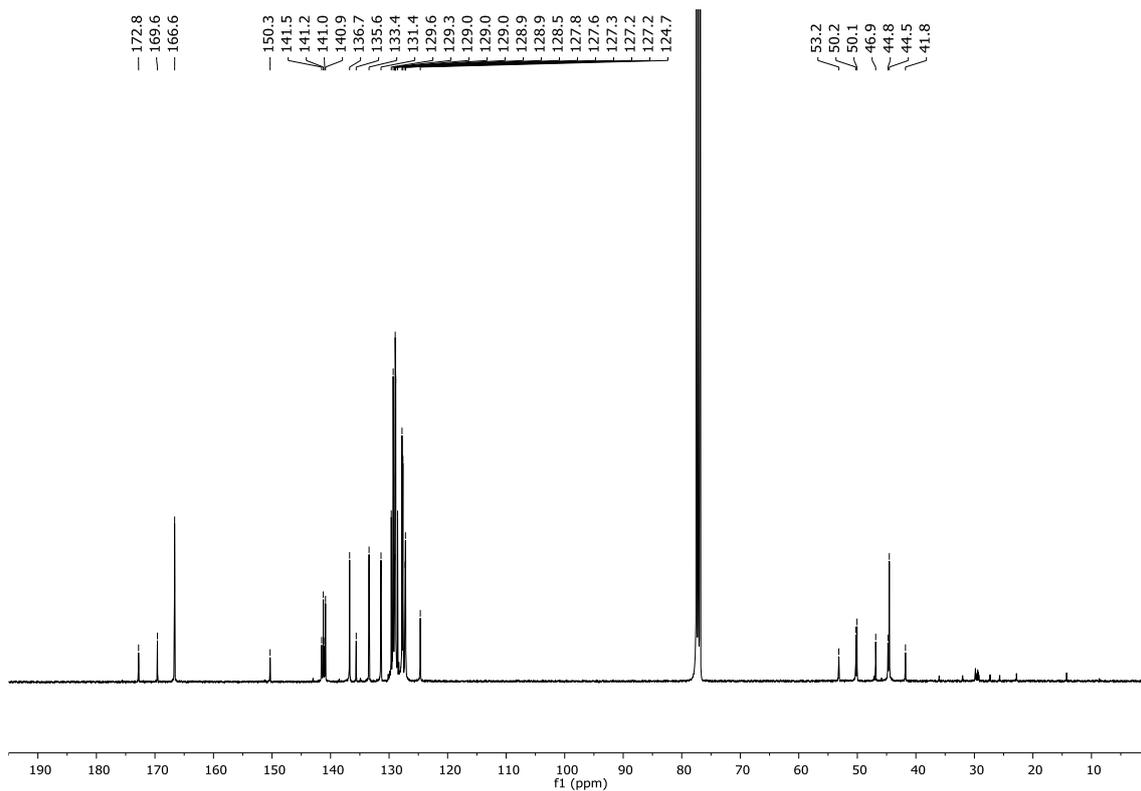


[2]Rotaxano 266 - RMN COSY ¹H-¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K)

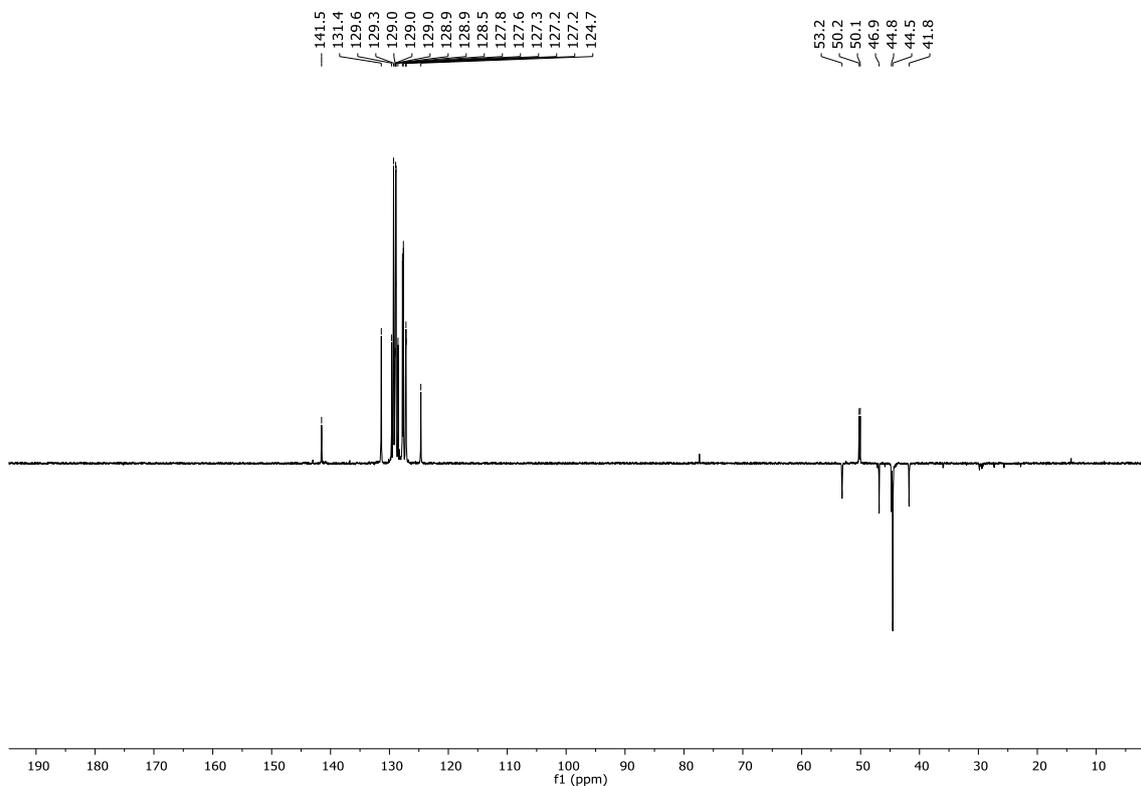


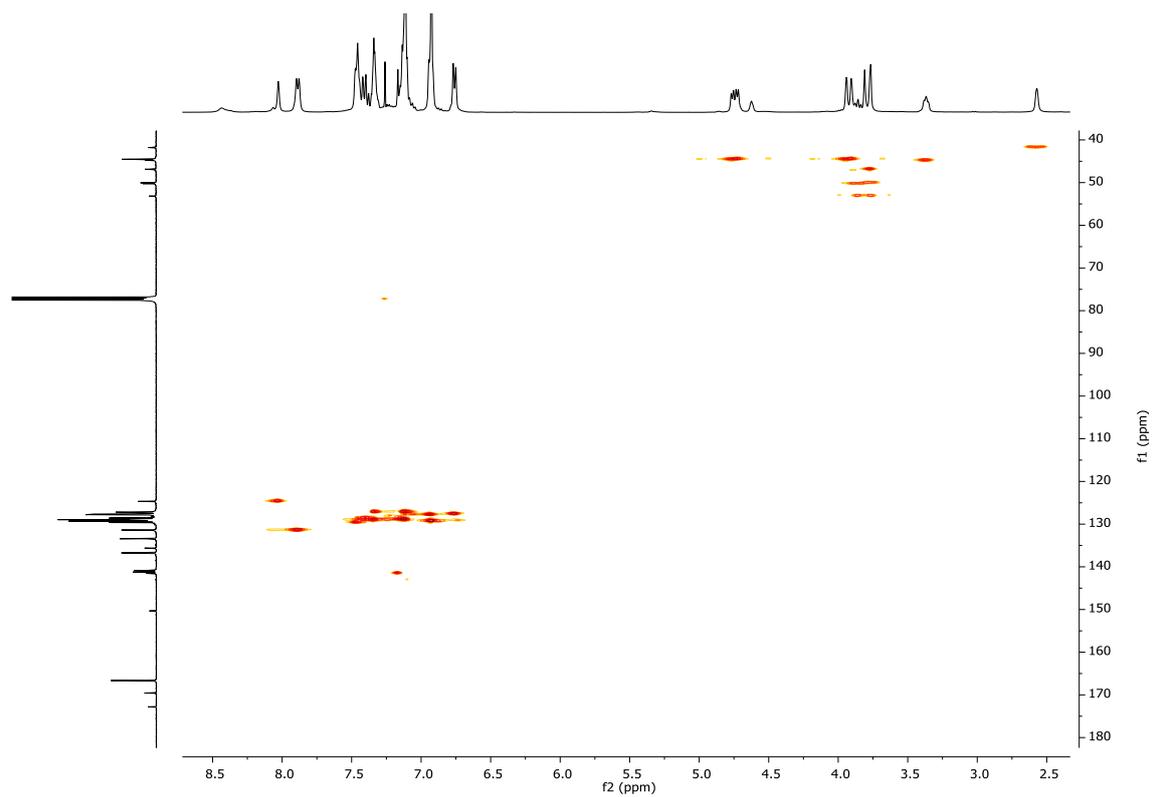
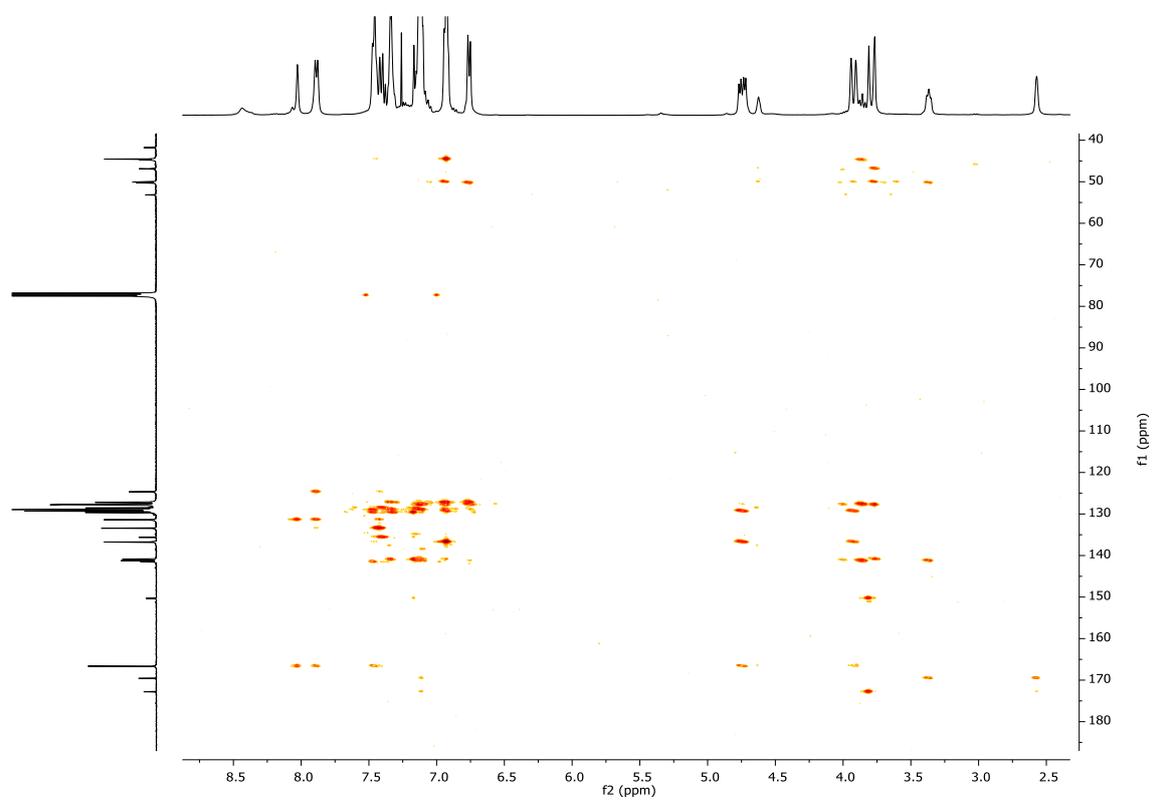
[2]Rotaxano 266 - RMN NOESY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 266 - RMN ROESY ^1H - ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)**

[2]Rotaxano 266 - RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K)



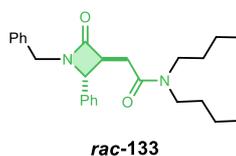
[2]Rotaxano 266 - RMN ¹³C DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃, 298 K)



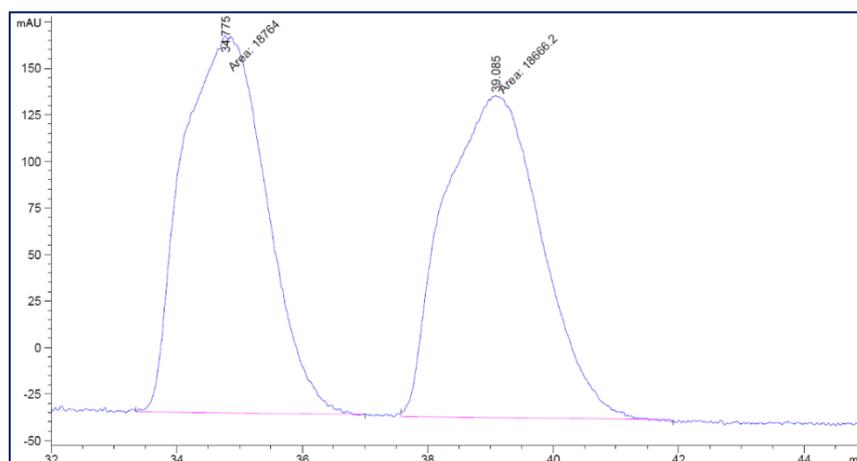
[2]Rotaxano 266 - RMN HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 298 K)**[2]Rotaxano 266 - RMN HMBC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 298 K)**

A.3. Colección de cromatogramas de HPLC

trans- β -Lactama *rac*-133



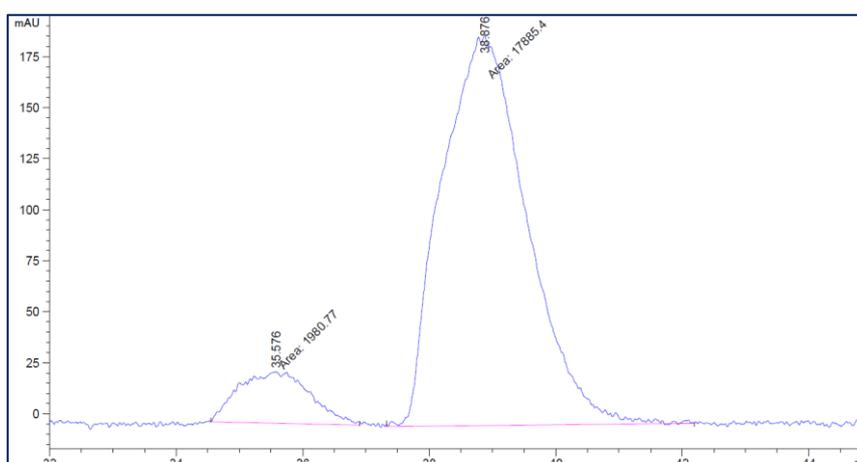
Columna Chiralpack IA-3, hexano/*i*PrOH (97:3), 1 mL/min, 25 °C, 210 nm



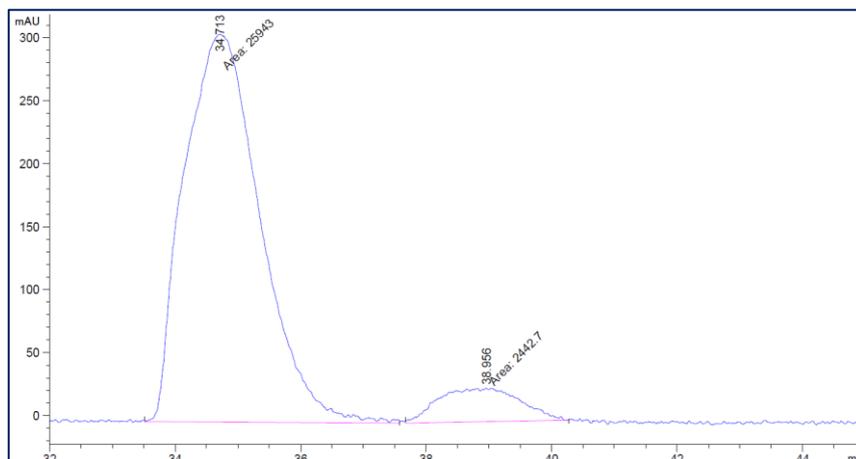
Pico	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	34.8	50.1
2	39.1	49.9

trans- β -Lactama 133 obtenida de la ciclación de (*S_{mp}*, 1⁵*R*, 1⁷*S*)-151 a -20 °C

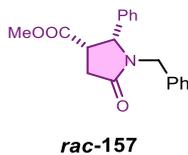
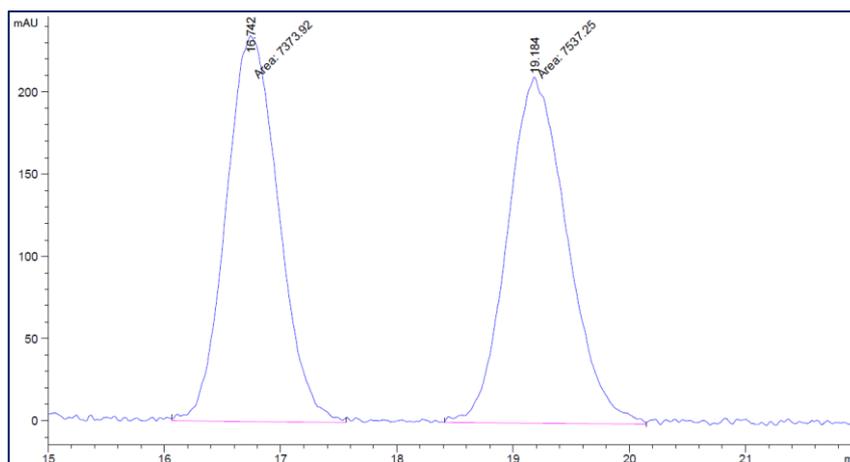
Columna Chiralpack IA-3, hexano/*i*PrOH (97:3), 1 mL/min, 25 °C, 210 nm



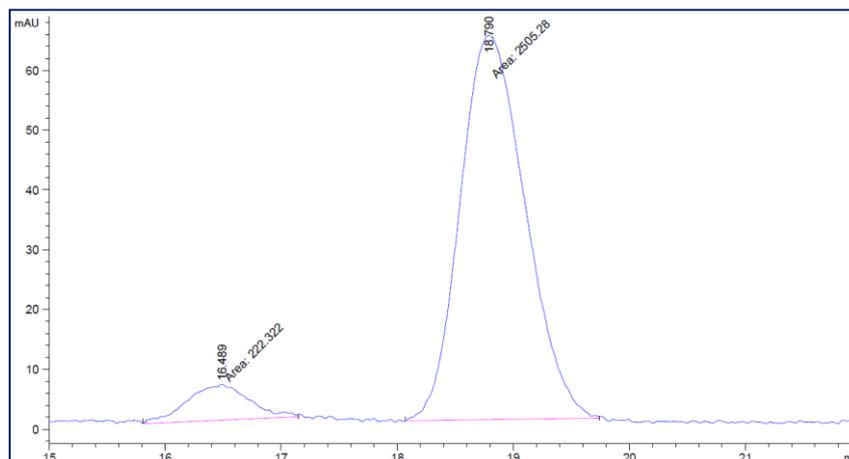
Pico	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	35.6	10.0
2	38.9	90.0

***trans*- β -Lactama 133 obtenida de la ciclación de (*R*_{mp}, 1⁵*S*, 1⁷*R*)-151 a -20 °C**Columna Chiralpack IA-3, hexano/*i*PrOH (97:3), 1 mL/min, 25 °C, 210 nm

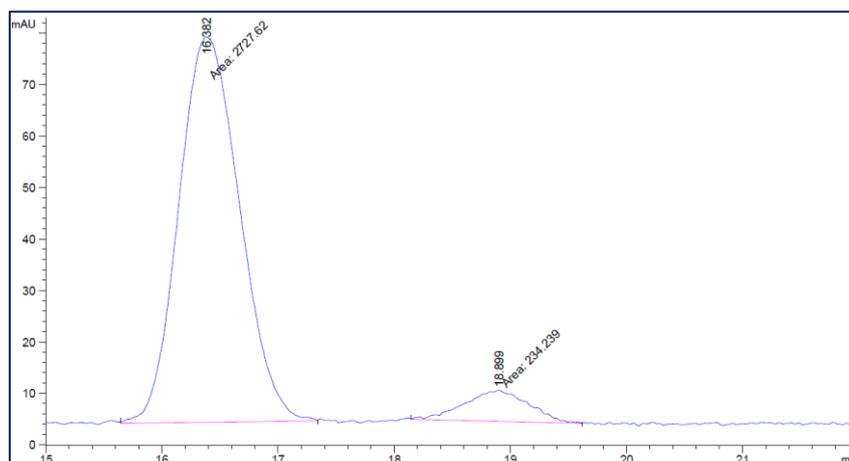
Pico	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	34.7	91.4
2	39.0	8.6

***cis*- γ -Lactama *rac*-157**Columna Chiralpack IC-3, hexano/*i*PrOH (70:30), 1 mL/min, 25 °C, 210 nm

Pico	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	16.7	49.5
2	19.2	50.5

***cis*- γ -Lactama 157 obtenida de la ciclación de (*S*_{mp}, 1⁵*R*, 1⁷*S*)-151 a -20 °C**Columna Chiralpack IC-3, hexano/*i*PrOH (70:30), 1 mL/min, 25 °C, 210 nm

Pico	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	16.5	8.2
2	18.8	91.8

***cis*- γ -Lactama 157 obtenida de la ciclación de (*R*_{mp}, 1⁵*S*, 1⁷*R*)-151 a -20 °C**Columna Chiralpack IC-3, hexano/*i*PrOH (70:30), 1 mL/min, 25 °C, 210 nm

Pico	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	16.4	92.1
2	18.9	7.9

A.4. Referencias

- [1] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
- [2] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi. Completion and Refinement of Crystal Structures with SIR92. *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343–350. <https://doi.org/10.1107/S0021889892010331>
- [3] G. M. Sheldrick. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>