UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

El enlace mecánico como herramienta para la encapsulación de cromóforos y la preparación de redes metal-orgánicas

AUTOR Guillermo Cutillas Font

DIRECTORES Aurelia Pastor Vivero
José Berná Cánovas

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL

El enlace mecánico como herramienta para la encapsulación de cromóforos y la preparación de redes metal-orgánicas

AUTOR Guillermo Cutillas Font

DIRECTORES Aurelia Pastor Vivero
José Berná Cánovas

2025

UNIVERSIDAD DE MURCIA

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

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

Yo, D. Guillermo Cutillas Font, 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:

El enlace mecánico como herramienta para la encapsulación de cromóforos y la preparación de redes metal-orgánicas

y dirigida por:

Dª.: Aurelia Pastor Vivero D.: José Berná Cánovas 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 06 de febrero de 2025

(firma)

Firmado por CUTILLAS FONT, GUILLERMO (FIRMA) el día 18/03/2025 con un certificado emitido por AC DNIE 004

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 primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

El presente documento se encuentra incompleto. En concreto, se han modificado el resumen, el abstract, el índice y las conclusiones finales, y se han eliminado los capítulos 3 y 5, el resumen extendido en inglés y la colección de espectros y datos computacionales recogidos en el anexo.

Las labores de investigación conducentes a estos resultados son susceptibles de ser publicadas y, por tanto, se requiere una demora en su publicación con el fin de protegerlas.

Las investigaciones que a continuación se exponen son el resultado de un contrato predoctoral financiado por la Fundación Séneca - Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia. Este contrato predoctoral se enmarcó en la convocatoria de ayudas de 2020, a través del "Subprograma Regional de Formación de Personal Investigador en Universidades y Organismos Públicos de Investigación de la Región de Murcia en los Ámbitos Académico y de Interés para la Industria", dentro del "Programa de Talento Investigador y su Empleabilidad" (21442/FPI/20).

Para optar a la mención de "Doctorado Internacional" en el título de Doctor, la presente Tesis Doctoral cumple con lo establecido en el artículo 15 del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero. Dicho artículo establece que una parte de la tesis doctoral, al menos el resumen y las conclusiones, debe redactarse en una de las lenguas habituales para la comunicación científica en su ámbito de estudio, distinta de las lenguas oficiales en España. Así, esta Tesis Doctoral incluye un resumen y las conclusiones de cada capítulo redactados en inglés.

Listado de proyectos de investigación en los que se ha enmarcado el desarrollo de esta Tesis Doctoral:

- MINECO (Proyecto CTQ2017-87231-P)
- Fundación Séneca-CARM (Proyecto 20811/PI/18)
- MICIN/AEI/10.13039/50110001033 (Proyecto PID2020-113686GB-100)

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a las dos instituciones que me han acompañado durante esta etapa: la Universidad de Murcia y la Fundación Séneca-Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia. Gracias a cada una de las personas de la Universidad de Murcia que, durante estos últimos diez años, me han ayudado, con especial cariño a quienes forman parte del Servicio Universitario de Instrumentación Científica, de la Facultad de Química y del Departamento de Química Orgánica. Del mismo modo, extiendo mi gratitud a la Fundación Séneca por darme la oportunidad de formarme como doctor. Quiero destacar la labor de Viviane Barelli Aragón, quien siempre ha estado disponible para resolver cada una de las dudas que han surgido en el camino.

Agradezco las contribuciones de las siguientes personas en los trabajos de esta Tesis Doctoral: Dña. Pilar Pena Sánchez, Dra. Fátima Esteban Betegón, Dr. Felipe Gándara Barragán, Profesora Dra. Belén Batanero Hernán, Dña. Tam Thi Thanh Tran y Profesor Dr. Manabu Abe.

I would like to express my gratitude to Professor Dr. Ivan Huc and all the members of his group at LMU (Munich). Thank you for making me feel like one of the team right from the start.

También quiero expresar mi más sincero agradecimiento a cada uno de los miembros mi grupo de investigación:

A Ángel Vidal Gómez, por enseñarme Química Orgánica tanto en el aula como en el laboratorio, pero, en especial, por la cercanía que siempre sentí cuando comencé a realizar mis primeras columnas en el departamento.

A Pilar Sánchez Andrada, por su infinita amabilidad y por estar siempre dispuesta a ofrecer su apoyo, demostrándome su generosidad en todo momento.

A Alberto Martínez Cuezva, por ayudarme a resolver todas las dudas que han surgido y por todos los valiosos consejos que me ha dado en el laboratorio día tras día. Pero, siendo sincero, lo que más agradezco es haber compartido tantos momentos juntos como si fuera un doctorando más.

A Marta Marín Luna, por sus cálculos computacionales, que tan bien han acompañado a nuestros trabajos. Gracias por recomendarme *El impero eres tú* y Múnich,

y por las risas viendo *Cómo vender drogas online*. Gracias por hacerme sentir en casa y en familia desde el primer día.

A Carmen López Leonardo, por la predisposición que siempre ha mostrado para ayudarme y enseñarme en el laboratorio, y por su extrema sinceridad. Pero, sobre todo, por el inmenso cariño que me ha demostrado durante estos años.

A Mateo Alajarín Cerón, por su interés en cada uno de los proyectos que he realizado, desde los azidoisocianobecenos hasta los cromóforos aza-Pechmann entrelazados. Por su trato impecable y por su constante atención a temas más alejados de la química, que para mí son importantes.

A mi directora, Aurelia Pastor Vivero, por enseñarme que siempre se puede hacer mejor, y que merece la pena detenerse en los detalles y ser minucioso. También por su paciencia ante mi cansancio o frustración. Nunca podré agradecerle lo suficiente el enorme esfuerzo y el tiempo que ha dedicado a todos los trabajos que hemos sacado adelante juntos.

A mi director, José Berná Cánovas, por enseñarme esas moléculas con nombres tan raros como “rotaxanos” y por preocuparse de que cada uno de los proyectos en los que hemos trabajado alcance su máximo potencial. Por la increíble profesionalidad en el laboratorio y por su cercanía fuera de él.

He tenido una suerte inmensa de contar, sin discusión, con los mejores compañeros de laboratorio posibles. Cuando la Química no ha soplado a favor, ellos han sido los remos que me han permitido seguir avanzando:

Gracias a Jesús de María Pérez Martínez, por sus críticas gastronómicas, más exigentes que las de la guía Michelín, y por sus clases magistrales de tenis. Si algún día falta Ferrero, Alcaraz debería considerarlo como entrenador. Guardo con mucho cariño nuestras largas conversaciones, que me han hecho conocerlo mucho mejor.

A Julio Puigcerver Alarcón, por demostrarme que es compatible ser murcianista y buena gente. Siempre le agradeceré tener a mano cualquier expresión, historia o plan para echarnos unas risas y dejar de lado un rato la Química, pero, especialmente, gracias por ser un buen amigo.

A Jorge López Sánchez, por darme la oportunidad de ser portapasos de San Isidro en Almaciles y por impulsar mi carrera profesional como jugador de pádel. Gracias por

dejar lo que estabas haciendo para ayudarme a resolver cualquiera de mis dudas y por ser una buena persona.

A Adrián Saura Sanmartín, por sostenerme y evitar que cayera desde el inicio de nuestra relación, literalmente. Por la versión de *Billie Jean* de Chris Cornell y por la escena de la bolera de *El Gran Lebowski*. Por su inagotable dedicación en cada uno de nuestros proyectos, y por enseñarme tanto y tan bien.

No puedo olvidarme de muchos otros compañeros que han pasado por el Laboratorio IV del Departamento de Química Orgánica y con quienes he compartido muy buenos ratos: Arthur Meunier, Rubén Sáez Murcia, José Manuel García Romera, Gustavo Weimer y Syed Sibtay Razi.

Por otra parte, tengo mucho que agradecer a todas aquellas personas que, fuera del laboratorio y mucho antes de que comenzara este camino, han estado a mi lado.

Gracias a mi grupo de amigos: Alberto, Álvaro, Garri, Golpe, Jorge, Nacho y Puyi. A vosotros os debo las noches calurosas de verano en La Manga y las húmedas de invierno en Cartagena. La cerveza del viernes, las rutas tempraneras y las barbacoas interminables. A vuestro lado la mochila pesa menos. Con el paso del tiempo, cada vez me cuesta más recordar todos los momentos increíbles que hemos compartido. Deseo que continúe siendo así, que permanezcamos unidos y que esos recuerdos ya lejanos se sustituyan por otros igual de memorables.

A cada uno de los miembros de mi familia: mis primos, mis tíos, mis padrinos y mis abuelos. Haber alcanzado esta meta es, en gran parte, gracias a vosotros. Nunca podré devolveros todo el cariño y el apoyo que me habéis dado, porque ha sido inmenso y constante, año tras año. Si de algo puedo presumir y sentirme verdaderamente orgulloso, es de la familia a la que pertenezco.

A Tamara, por los interminables paseos a orillas de los ríos Loira, Sena, Isar y Garona. En especial, gracias por aquellos por el Paseo del Prado y por el faro de Cabo de Palos. Gracias por hacerme desconfiar de la rutina y demostrarme que vale la pena hacer maletas de mano. Me siento muy afortunado de haber compartido este tiempo con una persona capaz de ponerse en mi lugar y entenderme tan bien. Creo que, si pudieran vernos aquellos aspirantes a químicos, estarían orgullos de comprobar hasta dónde hemos llegado.

A mi hermano, por demostrarme que todo esfuerzo tiene su recompensa. Por darme la certeza de que siempre estará donde lo necesite. Y también, por recordarme que la vida no se trata solo de sacrificio, sino que hay que saber disfrutar de los buenos momentos.

A mi padre, por inculcarme, desde pequeño, la importancia del deporte y de preocuparme por mi salud. Gracias por enseñarme las herramientas más valiosas que conozco: la constancia y la disciplina. Al final, parece que tenía sentido cumplir religiosamente las dos horas de estudio cada tarde.

A mi madre, por tener libros por casa. Por los táperes de cocido. Por su paciencia, comprensión y apoyo incondicional. Por enseñarme, incluso sin proponérselo, que, por encima de todo, lo que realmente importa es ser una buena persona.

Gracias a los dos por creer en mí.

A mi padre y a mi madre

Los cimientos derribados me preguntan

si es que no sirvió de nada.

Y esa duda afilada se me clava,

se me clava y se me clava.

No lo sé.

Arde Bogotá, *La Torre Picasso*

Resumen

Un enlace mecánico supone la unión física entre al menos dos entidades moleculares, o componentes, que no pueden separarse sin romper o distorsionar algún enlace químico. Las moléculas entrelazas mecánicamente (MEM) presentan uno o más enlaces mecánicos en su estructura. Entre las MEMs, destacan los rotaxanos, que incluyen, al menos, un componente lineal con grupos voluminosos en los extremos enhebrado en un macrociclo. El control de la dinámica interna y la modificación de las propiedades de sus componentes mediante estímulos externos ofrece un gran número de aplicaciones relevantes, siendo una de las más ambiciosas la fabricación de máquinas moleculares.

La primera parte de esta Tesis Doctoral se centra en el estudio del control de las propiedades de cromóforos aza-Pechmann mediante el enlace mecánico. Para ello, se ha diseñado una ruta sintética que conduce a una serie de [2]rotaxanos formados por ejes cromóforos aza-Pechmann y macrociclos de amidas bencílicas, y se ha evaluado cómo el enlace mecánico influye en su estabilidad, y en sus propiedades fotofísicas y redox. Además, se han explorado modificaciones estructurales en el macrociclo para modular las propiedades anteriormente descritas y reforzar el impacto positivo del enlace mecánico.

Por otro lado, se han investigado nuevas metodologías para la incorporación de [2]rotaxanos en estructuras reticulares robustas como las redes metal-orgánicas. En este contexto, se ha analizado la capacidad de un [2]rotaxano tetratópico para actuar como ligando orgánico en la construcción de redes cristalinas rígidas y altamente conectadas, adecuadas para aplicaciones como sensores o tamices moleculares. Además, se ha abordado la post-modificación de una red metal-orgánica mediante la incorporación de un rotaxano fotosensible, con el objetivo de obtener un material robusto y dinámico capaz de responder a estímulos lumínicos, siguiendo el interés por desarrollar materiales controlables avanzados.

En conjunto, este trabajo destaca la versatilidad del enlace mecánico para mejorar y modificar las propiedades fisicoquímicas de los componentes entrelazados, y su introducción en materiales reticulares.

Abstract

A mechanical bond represents the physical union between at least two molecular entities, or components, that cannot be separated without breaking or distorting a chemical bond. Mechanically interlocked molecules (MIMs) incorporate one or more mechanical bonds within its structure. Among MIMs, rotaxanes are particularly notable, consisting of at least one linear component with bulky end groups threaded through a macrocycle. The precise control of their internal dynamics and the fine-tuning of their properties in response to external stimuli enables a wide range of relevant applications, with one of the most ambitious being the development of molecular machines.

The first part of this PhD Thesis explores the control of aza-Pechmann chromophore properties through mechanical bond. To this end, a synthetic route has been designed to obtain a series of [2]rotaxanes composed of aza-Pechmann chromophores threads and benzylic amide macrocycles, allowing an assessment of how mechanical bond affects their stability, and their photophysical, and redox properties. Additionally, structural modifications of the macrocycle have been investigated as strategies to fine-tune these properties and enhance the beneficial effects of mechanical bond.

On the other hand, new methodologies for incorporating [2]rotaxanes into robust lattice structures, such as metal-organic frameworks, have been explored. In this context, the capacity of a tetratopic [2]rotaxane to act as an organic ligand in the construction of rigid, highly connected crystalline networks has been assessed, suitable for applications such as sensors or molecular sieves. Additionally, the post-synthetic modification of metal-organic frameworks through the incorporation of a photosensitive rotaxane has been investigated, aiming to develop a robust and dynamic material capable of responding to light stimuli, in line with the pursuit of advanced, controllable materials.

Overall, this work highlights the versatility of the mechanical bond in enhancing and modifying the physicochemical properties of threaded components, as well as its integration into reticular materials.

Índice

Listado de abreviaturas **1**

Capítulo 1: Introducción general **5**

1.1 El enlace mecánico 7

1.2 Rotaxanos 10

1.2.1 Métodos de síntesis de rotaxanos 11

1.2.2 El enlace de hidrógeno en la síntesis de rotaxanos 13

1.2.3 [2]Rotaxanos derivados de amidas bencílicas 17

1.2.4 Movimientos de los componentes de los [2]rotaxanos 21

1.3 Aplicaciones de rotaxanos 24

1.3.1 Efecto protector del componente cíclico 24

1.3.2 Máquinas moleculares basadas en rotaxanos 27

1.3.3 Rotaxanos como ligandos en redes metal-orgánicas 30

1.4 Retos de las moléculas entrelazadas mecánicamente 36

1.5 Estructura de la Tesis Doctoral 36

1.6 Bibliografía 37

Capítulo 2: Aislamiento mecánico de cromóforos aza-Pechmann en [2]rotaxanos 49

2.1 Introducción 51

2.2 Objetivos 57

2.3 Resultados y discusión 58

2.3.1 Síntesis de los derivados aza-Pechmann **63** 58

2.3.2 Síntesis y caracterización de los derivados aza-Pechmann entrelazados **67** ... 61

2.3.3 Estudio del movimiento rotacional del macrociclo 67

2.3.4 Estabilidad térmica 70

2.3.5 Propiedades fotofísicas 73

2.3.6 Estudio computacional 77

2.3.7 Estudio electroquímico....80
2.4 Conclusiones....84
2.5 Experimental....84
2.5.1 Síntesis de los compuestos orgánicos....86
2.5.2 Datos de difracción de rayos X de monocristal....98
2.5.3 Estudio del movimiento rotacional del macrociclo....102
2.5.4 Estabilidad térmica....103
2.5.5 Estudio computacional....105
2.5.6 Estudio electroquímico....105
2.6 Bibliografía....106
Capítulo 4: Redes metal-orgánicas rígidas basadas en un rotaxano tetratópico...157
4.1 Introducción....159
4.2 Objetivos....166
4.3 Resultados y discusión....166
4.3.1 Síntesis del ligando orgánico **93**....167
4.3.2 Síntesis y caracterización de los MORFs **94** y **95**....169
4.3.3 Estudios de incorporación de disolventes orgánicos....176
4.4 Conclusiones....178
4.5 Experimental....179
4.5.1 Síntesis de los compuestos orgánicos....180
4.5.2 Síntesis de MORFs....184
4.5.3 Datos de difracción de rayos X de monocristal....185
4.5.4 Análisis de difracción de rayos X de los cristales impregnados en tolueno, bromobenceno y etanol....188
4.6 Bibliografía....188
Conclusiones generales....231

Listado de abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

ATP: adenosín trifosfato (*adenosine triphosphate*)

ATR: reflectancia total atenuada (*attenuated total reflectance*)

Boc: grupo *terc*-butoxicarbonilo

CB[n]: cucurbit[n]urilo

$CBPQT^{4+}$: ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) (*cyclobis(paraquat-p-phenylene)*)

COSY: espectroscopia de correlación homonuclear (*homonuclear correlation spectroscopy*)

CTAB: bromuro de hexadeciltrimetilamonio (*cetyl trimethyl ammonium bromide*)

DB24C8: dibenzo-24-corona-8

DEPT: ausencia de distorsión mejorada por transferencia de polarización (*distortionless enhancement by polarisation transfer*)

DFT: teoría del funcional de la densidad (*density functional theory*)

DMF: *N,N*-dimetilformamida

ESI: ionización por electrospray (*electrospray ionisation*)

GTP: guanosín trifosfato (*guanosine triphosphate*)

HMBC: espectroscopia de correlación de enlaces múltiples (*heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy*)

HOMO: orbital ocupado más alto (*highest occupied molecular orbital*)

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución (*high resolution liquid chromatography*)

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución (*high resolution mass spectrometry*)

HSQC: espectroscopia de coherencia cuántica simple heteronuclear (*heteronuclear single quantum coherence spectroscopy*)

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*)

IR: infrarrojo

LUMO: orbital desocupado más bajo (*lowest unoccupied molecular orbital*)

*m*CPBA: ácido *m*-cloroperbenzoico (*m-chloroperoxybenzoic acid*)

MEM: molécula entrelazada mecánicamente

MMPP: bis(monoperoxiftalato) hexahidratado de magnesio (*magnesium bis(monoperoxyphthalate) hexahydrate*)

MOF: red metal-orgánica (*metal-organic framework*)

MORF: red metal-orgánica que integra rotaxanos (*metal-organic rotaxane framework*)

NBS: *N*-bromosuccinamida

NOESY: espectroscopia de efecto nuclear Overhauser (*nuclear Overhauser effect spectroscopy*)

OFET: transistores orgánicos de efecto de campo (*organic field-effect transistor*)

OLED: diodos orgánicos emisores de luz (*organic light-emitting diode*)

OMF: orbital molecular frontera

P.f.: punto de fusión

RMN: resonancia magnética nuclear

SALI: incorporación de ligandos asistida por disolvente (*solvent-assisted ligand*)

SBU: unidad de construcción secundaria (*secondary building unit*)

SEM: microscopía electrónica de barrido (*scanning electron microscopy*)

Sql: red de tipo cuadrado (*square lattice*)

$TBAPF_6$: hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (*tetrabutylammonium hexafluorophosphate*)

TBAPy: 4,4',4'',4'''-(pireno-1,3,6,8-tetrail)tetrabenzoato

TCSPC: recuento de fotones individuales correlacionados en el tiempo (*time-correlated single photon counting*)

TGA: análisis termogravimétrico (*thermogravimetric analysis*)

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía en capa fina (*thin layer chromatography*)

TOF: tiempo de vuelo (*time of flight*)

UV-vis: ultravioleta-visible

VC: voltamperometría cíclica

XRPD: difracción de rayos X en polvo (*X-ray powder diffraction*)

α-CD: α-ciclodextrina

Capítulo 1:

Introducción general

1.1 El enlace mecánico

Un enlace mecánico supone la unión física entre al menos dos entidades moleculares, o componentes, que no pueden separarse sin romper o distorsionar algún enlace químico.[1,2] Esta definición hace del enlace mecánico un tipo de unión especial, ya que no implica una cesión o compartición de electrones entre átomos. Sin embargo, la conexión permanente que crea entre los componentes hace que se ajuste a la definición de enlace.

Una molécula entrelazada mecánicamente (MEM) posee uno o más enlaces mecánicos en su estructura. Existen dos grandes familias de MEMs: catenanos y rotaxanos. Un catenano es una molécula que presenta dos o más componentes cíclicos entrelazados (Figura 1.1a).[3] Su estructura recuerda a los eslabones que forman una cadena. En un rotaxano, en cambio, se entrelaza al menos un componente lineal con, al menos, uno cíclico (Figura 1.1b). El componente lineal, también denominado eje o hebra, presenta grupos voluminosos en los flancos. Estas terminaciones, conocidas como *stoppers*, estabilizan el enlace mecánico.[4] Las representaciones esquemáticas de un rotaxano evocan la forma de una mancuerna rodeada por un anillo.

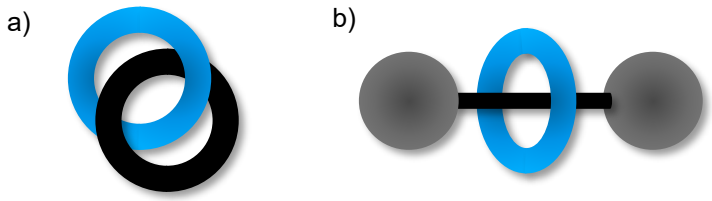


Figura 1.1. *Representación esquemática de (a) un catenano y (b) un rotaxano.*

Aunque catenanos y rotaxanos son las MEMs más comúnmente descritas en la bibliografía, existen otras muchas moléculas que contienen enlaces mecánicos en su estructura. Entre ellas se encuentran los rotacatenanos,[5] los lazos dobles,[6] los foldaxanos[7] o los suitanos.[8]

A lo largo de millones de años de evolución, la Naturaleza ha desarrollado estructuras con un grado elevado de complejidad capaces de realizar funciones específicas de forma muy eficaz. Por este motivo, los químicos encuentran en la Naturaleza una fuente de inspiración constante. Las MEMs son un buen ejemplo de ello. Así, el ADN adquiere estructura de catenano en determinados procesos biológicos, como en su recombinación y replicación.[9] La enzima λ-exonucleasa, cuya disposición se

asemeja a la de un rotaxano, se entrelaza alrededor de las hebras de ADN para replicar y reparar su secuencia de nucleótidos.[10]

Actualmente, la síntesis de MEMs en un laboratorio convencional es factible. Sin embargo, hasta hace muy poco, las estructuras entrelazadas más sencillas estaban fuera del alcance de los químicos orgánicos sintéticos. Wasserman, en 1960, sintetizó el primer catenano (**3**) mediante la condensación de un diéster alifático de cadena larga (**1**) en presencia de un cicloalcano de 34 carbonos (**2**) (Figura 1.2a).[11] Sin embargo, tanto su detección como su purificación supuso un gran desafío, aislándose el catenano **3** en un rendimiento extremadamente bajo (0.0001%). Esta metodología, denominada síntesis estadística, posee la desventaja de que no existe ninguna interacción entre los precursores, por tanto, que los componentes queden entrelazados es una cuestión meramente aleatoria. Recientemente, David Leigh y colaboradores han reproducido la síntesis de Wasserman, confirmando la formación del catenano **3**.[12]

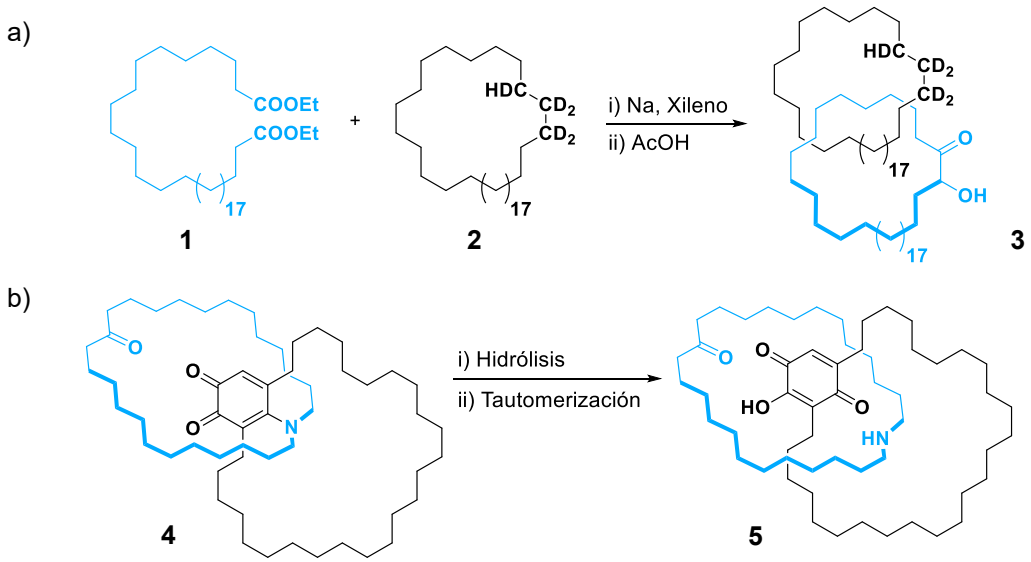


Figura 1.2. *(a) Síntesis estadística del catenano* ***3*** *llevada cabo por Wasserman. (b) Síntesis dirigida por enlaces covalentes del catenano* ***5*** *realizada por Schill y Lüttringhaus.*

En 1964, Schill y Lüttringhaus sintetizaron en 18 etapas el precursor **4**, en el que los dos macrociclos se encuentran sobre un anillo de *o*-benzoquinona (Figura 1.2b).[13] Tras una etapa de hidrólisis se pudo generar el catenano **5**. Este procedimiento, conocido como síntesis dirigida por enlaces covalentes, probó ser muy ineficiente debido al elevado número de etapas necesarias, a pesar de su novedad y su ingenioso diseño.

Un gran avance en la síntesis de las MEMs tuvo lugar a manos de Jean-Pierre Sauvage que consiguió utilizar el efecto plantilla para orientar los precursores **6** y **7** mediante interacciones metal-ligando.[14] De esta forma el componente cíclico (**6**) y el componente lineal (**7**), ambos derivados de 1,10-difenilfenantrolina, se coordinan al Cu(I) formando el complejo **8** (Figura 1.3). Así, el metal dirige y orienta previamente a los reactivos de partida. La posterior ciclación del componente lineal, a través de una reacción de sustitución S_N2 entre los grupos fenólicos de **8** y 1,14-diyodo-3,6,9,12-tetraoxodecano conduce al metalo-catenano **9**, que se aisló con un rendimiento del 42%. Tras la descomplejación del ion metálico por adición de un exceso de cianuro potásico, se consiguió sintetizar el catenano **10** y, por ende, la formación del enlace mecánico entre ambos macrociclos. A partir de este momento el aplantillado con metales marcó un hito en la síntesis de las MEMs.[15]

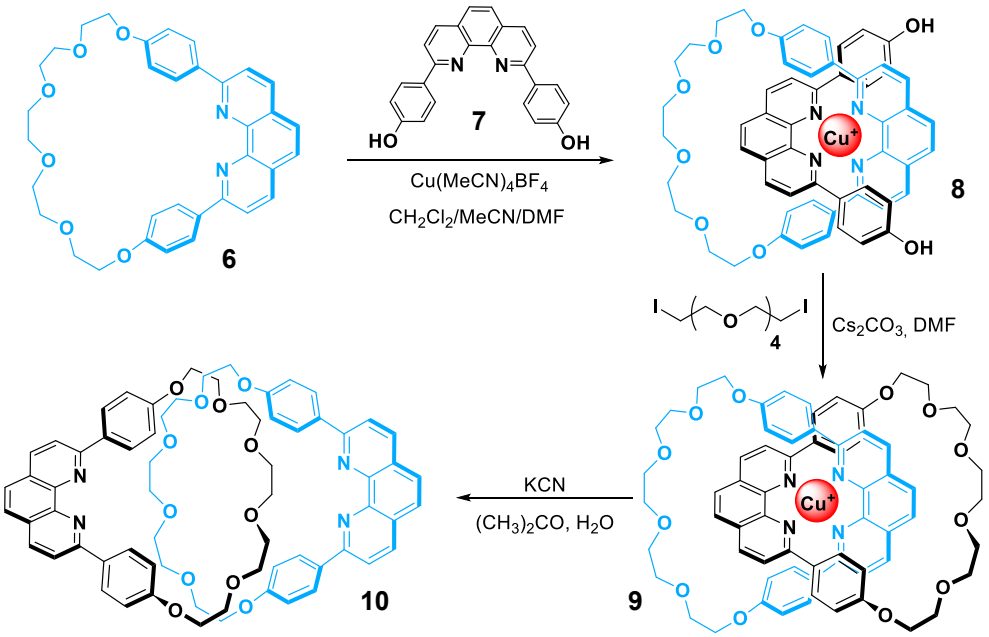


Figura 1.3. *Síntesis del catenano* ***10*** *dirigido por el aplantillado con Cu(I).*

Unos años después, Fraser Stoddart y colaboradores utilizaron las interacciones π-π dador-aceptor como herramienta en la síntesis de nuevos catenanos.[16] Así, el rendimiento sorprendentemente elevado (70%) con el que se obtiene el catenano **11** (Figura 1.4a) es debido al papel clave de la interacción π-π de transferencia de carga entre los anillos de benceno del macrociclo, ricos en electrones, y los anillos de piridinio, deficientes electrónicamente.[17] El estudio de estas interacciones, que se mantienen en la molécula entrelazada final, desembocó en la idea completamente novedosa de controlar el movimiento interno de moléculas entrelazadas mediante un estímulo externo.[18]

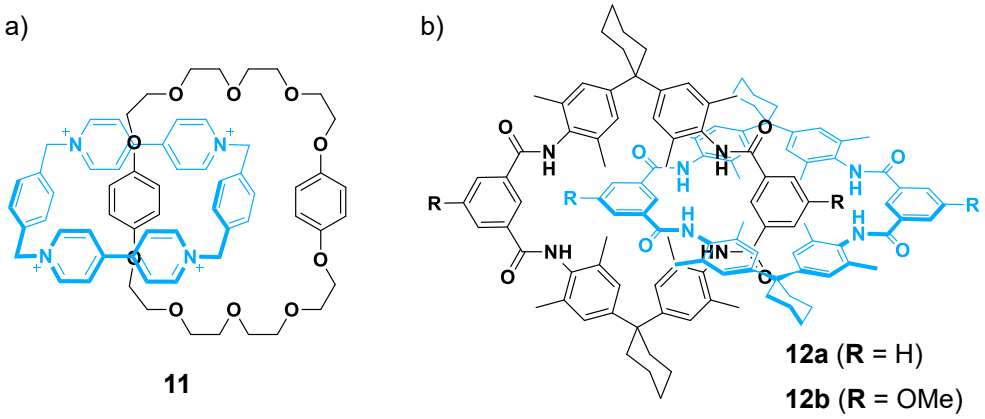


Figura 1.4. *Catenanos sintetizados por aplantillado mediante (a) interacciones π-π aceptor-dador y (b) enlaces de hidrógeno.*

Ya en los años noventa, Hunter y Vögtle lograron sintetizar los catenanos **12a-b** mediante el uso de enlaces de hidrógeno para orientar los precursores (Figura 1.4b).[19,20] Otras interacciones no covalentes empleadas en la síntesis dirigida de MEMs han sido: el efecto hidrofóbico,[21] los enlaces de halógeno[22] y la formación de pares iónicos.[23]

1.2 Rotaxanos

El término rotaxano proviene de las palabras latinas *rota* y *axis*, que significan rueda y eje, respectivamente. Dentro de esta familia, se encuentran los pseudorotaxanos y los semirotaxanos. Los primeros se componen de un anillo enhebrado por un componente lineal que no tiene *stoppers* (Figura 1.5a), mientras que los segundos poseen solo uno de ellos (Figura 1.5b).[4]

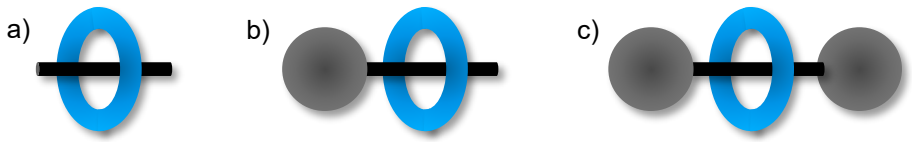


Figura 1.5. *Representación esquemática de (a) un pseudorotaxano, (b) un semirotaxano y (c) un rotaxano.*

Desde un punto de vista estricto, ni el pseudo ni el semirotaxano poseen un enlace mecánico, ya que anillo y eje pueden desacoplarse mediante un aumento de temperatura o por la presencia de un disolvente que obstaculice la interacción entre ambos componentes.[24] Por lo tanto, los pseudorotaxanos y los semirotaxanos se pueden considerar como complejos supramoleculares: la fortaleza de las interacciones no covalentes entre sus componentes determina su estabilidad.[1] Sin embargo, la línea que

separa ambas especies del concepto de rotaxano es difusa. Así, la estabilidad de pseudo y semirotaxanos puede ser tan elevada que, en algunas ocasiones, éstos pueden llegar a presentar características muy similares a los rotaxanos. Este hecho revela una relación gradual en la que estos complejos supramoleculares pueden tener, en mayor o menor medida, "carácter de rotaxano".[24]

Los rotaxanos pueden estar formados por más de un eje y/o un macrociclo. Por ello, es necesario especificar el número de constituyentes (n) entre corchetes. A diferencia de los [2]rotaxanos (Figura 1.6a), los [3]rotaxanos pueden estar formados por dos componentes lineales y uno cíclico (Figura 1.6b),[25] y viceversa (Figura 1.6c).[26] Aunque no encajan en la definición estricta de MEMs, los [1]rotaxanos (Figura 1.6d) disponen de un eje enhebrado en un macrociclo al que está unido covalentemente.[27] Por último, se pueden dar especies más complejas como los oligo y los polirotaxanos.[28]

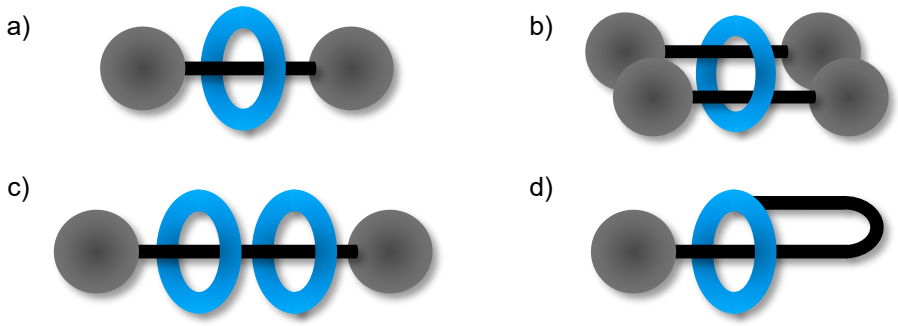


Figura 1.6. *Representación esquemática de (a) un [2]rotaxano, (b) un [3]rotaxano con dos ejes y un anillo, (c) un [3]rotaxano con un eje y dos anillos y (d) un [1]rotaxano.*

Existen diversas estrategias que permiten la síntesis eficiente de [2]rotaxanos. Las más comúnmente utilizadas se describen en el apartado siguiente.

1.2.1 Métodos de síntesis de rotaxanos

Los investigadores Ian y Shuyen Harrison, de la empresa Syntex Research, publicaron en 1967 la primera síntesis estadística de un [2]rotaxano (Figura 1.7a) al que llamaron "Hooplano", en referencia a "Hoopla", el término británico para el tradicional juego de lanzar aros a un vástago de madera.[29] La estrategia implicaba la reacción de 1,10-decanodiol y cloruro de tritilio en presencia de un macrociclo derivado de aciloína inmovilizado en una resina. Tras repetir el proceso 70 veces y liberar el rotaxano de la resina, se obtuvo **13** con un rendimiento del 6%. Poco después, Schill y su equipo llevaron a cabo la síntesis del [2]rotaxano **14** (Figura 1.7b) por medio de una síntesis dirigida por

enlaces covalentes, de manera análoga a la descrita en la Figura 1.2b para la del catenano **5** e igual de ineficiente.[30] Schill bautizó definitivamente a estas estructuras como "Rotaxanos".

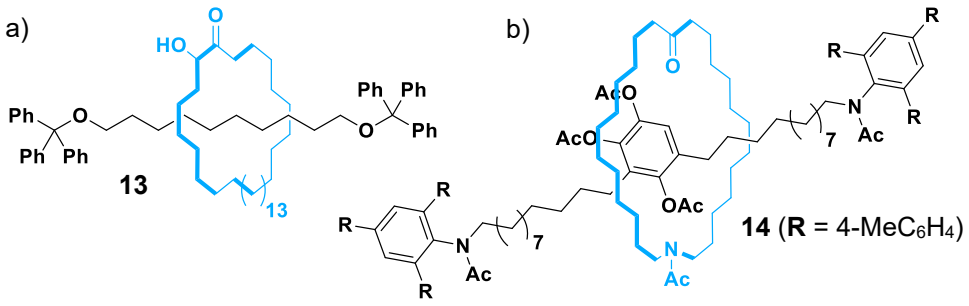


Figura 1.7. *[2]Rotaxanos sintetizados por (a) Ian y Shuyen Harrison, de manera estadística, y (b) Schill, dirigido por enlaces covalentes.*

La síntesis dirigida por plantillas ha permitido crear estructuras entrelazadas más complejas de forma eficiente, gracias a la orientación adecuada de los precursores. Los métodos de aplantillado disponibles han crecido de manera exponencial y, actualmente, existe una gran variedad de estrategias para preparar rotaxanos,[31] siendo los procedimientos más utilizados los que conllevan la formación previa de un complejo supramolecular. Una modificación covalente posterior, en uno de los componentes, estabiliza cinéticamente la estructura, evitando su disociación.

En general, se pueden diferenciar siete tipos de estrategias (Figura 1.8).[1,4] Mediante el método de *capping* se enlazan grupos voluminosos a los flancos del eje de un pseudorotaxano. Esta estrategia también se denomina *stoppering*, ya que se basa en añadir los dos *stoppers*. Una versión muy parecida es el *snapping*. En este caso, se añade un único grupo voluminoso para taponar un semirotaxano formado previamente. En el método *swelling* el eje presenta *stoppers*, pero no son lo suficientemente grandes para impedir el desenhebrado. Mediante una reacción sobre los grupos voluminosos de los extremos del eje se aumenta su volumen estérico, afianzando la estructura. Alternativamente, se puede lograr el mismo resultado llevando a cabo una reacción de 'contracción' que reduzca el tamaño efectivo del anillo. Este procedimiento se denomina *shrinking*. Existen otras estrategias que no implican la formación previa de pseudorotaxanos. El *slipping* se basa en la encapsulación de un eje por un anillo capaz de sobrepasar los grupos voluminosos cuando se aplica suficiente energía. En el método de aplantillado activo, una especie química conecta los dos semiejes dentro de la cavidad del

anillo y, al mismo tiempo, cataliza la formación del enlace covalente entre ellos. Las especies químicas más utilizadas para el aplantillado activo son iones metálicos, como Cu(I) o Pd(II).[32] En el método *clipping*, varios precursores orientados alrededor de un componente lineal provisto de *stoppers* experimentan una reacción de ciclación para dar el rotaxano final. Todos los rotaxanos descritos en esta Tesis Doctoral se han sintetizado por medio de esta última metodología.

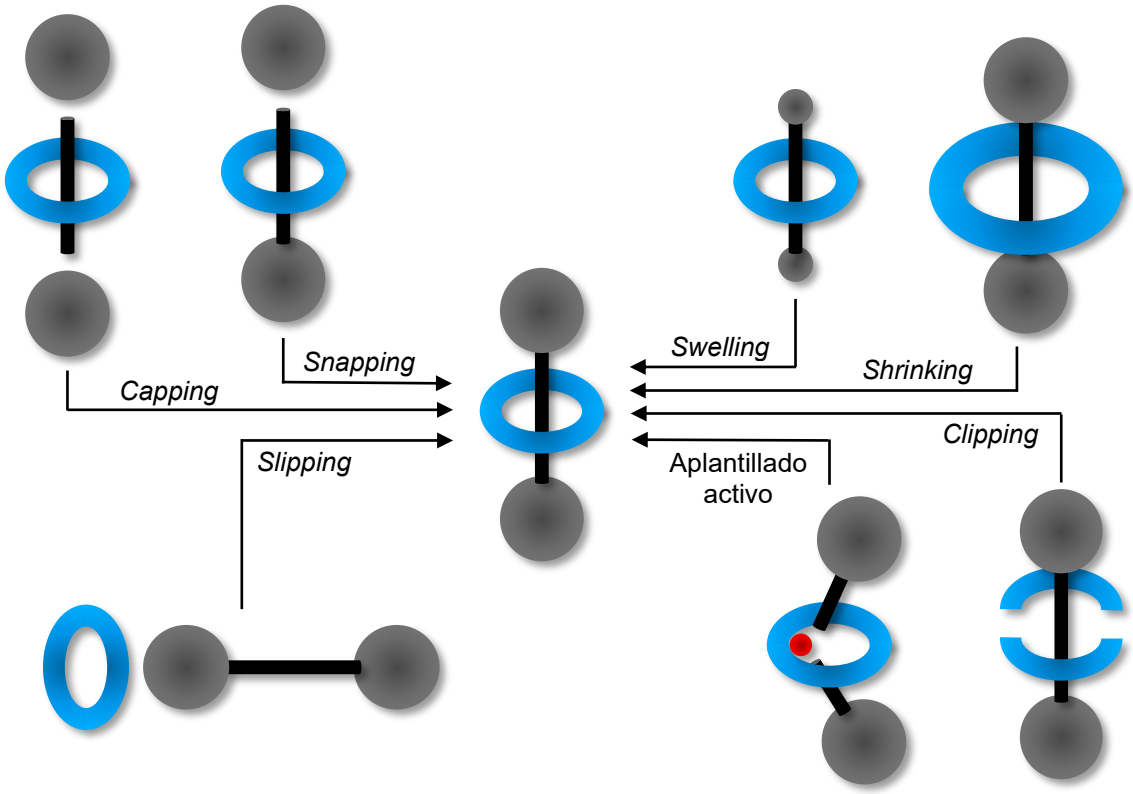


Figura 1.8. *Métodos de síntesis de rotaxanos.*

Las diversas estrategias de síntesis que se acaban de describir no serían eficaces si no existiesen interacciones no covalentes entre los precursores, que forman complejos supramoleculares en la etapa previa a la formación de la estructura entrelazada. La naturaleza de estas interacciones puede ser muy variada: interacciones π-π aceptor-dador, enlaces de halógeno, interacciones metal-ligando, etcétera. Entre todas ellas, destaca el papel del enlace de hidrógeno.[33]

1.2.2 El enlace de hidrógeno en la síntesis de rotaxanos

En principio, un enlace de hidrógeno se podría considerar un tipo de interacción electroestática entre un protón covalentemente unido a un átomo electronegativo X, y por tanto con una densidad de carga positiva, y otro átomo o grupo de átomos Y que soportan

una densidad de carga negativa (Figura 1.9a).[1,34] Sin embargo, actualmente se sabe que la situación es mucho más compleja y que implica la contribución de distintos tipos de energía entre los que se incluyen energía de polarización, de transferencia de carga, de dispersión, además de la electroestática. En 2011, la IUPAC redefinió esta interacción.[35] La definición actual de enlace de hidrógeno, antes reservado a los dadores FH, OH y NH, incluye cualquier ejemplo [X-H···Y] para el que existan pruebas de interacción atractiva. Las interacciones [C-H···O], que estabilizan muchas estructuras entrelazadas, son un buen ejemplo.[36] Los enlaces de hidrógeno son interacciones intermoleculares muy intensas (2-20 kcal/mol) comparadas con las energías de dispersión de London (< 2 kcal/mol), por citar un ejemplo. También se caracterizan por su alta direccionalidad, promoviendo que las cargas parciales se alineen. Todas estas cualidades son decisivas en la construcción de complejos supramoleculares y estructuras entrelazadas.

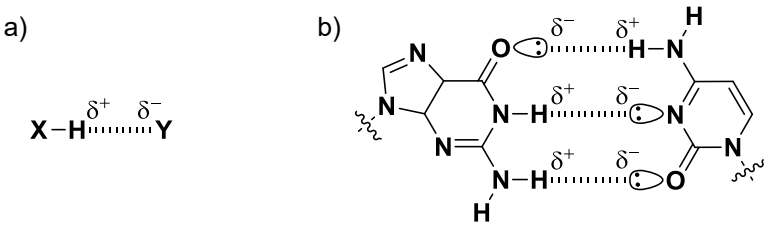


Figura 1.9. *(a) Representación de un enlace de hidrógeno. (b) Enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas guanina y citosina pertenecientes al ADN.*

Los enlaces de hidrógeno juegan un papel crucial en la Naturaleza. Un ejemplo clásico es la estabilización de la doble hélice de ADN. Las bases nitrogenadas que componen el ADN se mantienen unidas por enlaces de hidrógeno entre los grupos dadores amino y los grupos aceptores carbonilo (Figura 1.9b). Este tipo de interacción también presenta un papel fundamental en la estructura secundaria de las proteínas, como las hélices alfa o las láminas beta, que determinan su conformación tridimensional.[37]

Los enlaces de hidrógeno son clave en la preparación de numerosas MEMs.[38] En 1995, Stoddart describió la formación de dos complejos supramoleculares por interacción entre dibenzo-24-corona-8 (DB24C8) y los cationes dibencilamonio (Figura 1.10a) y di-*n*-butilamonio (Figura 1.10b).[39] El diseño complementario de los componentes favorece el enhebrado del catión en el interior de la cavidad, donde el eje y el macrociclo se asocian mediante interacciones ion dipolo y enlaces de hidrógeno. Además de los enlaces de hidrógeno [N^+-H···O], en el segundo ejemplo se establecen interacciones con los átomos de hidrógeno situados en las cadenas carbonadas unidas al átomo de nitrógeno [C-H···O].

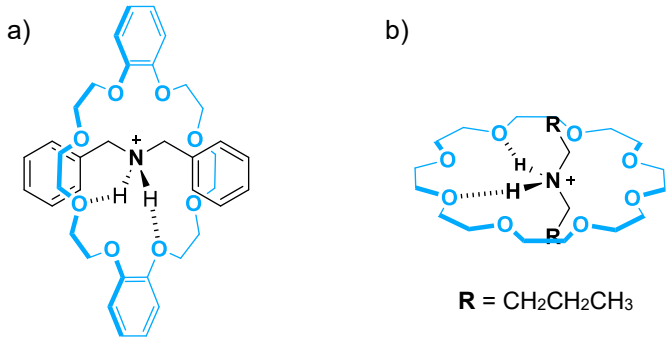


Figura 1.10. *Complejos supramoleculares formados a partir de dibenzo-24-corona-8 y los cationes (a) dibencilamonio y (b) di-*n*-butilamonio.*

La formación de este tipo de complejos supramoleculares, también considerados pseudorotaxanos, basados en éteres corona y cationes amonio secundarios ha permitido el acceso a rotaxanos mediante la metodología *capping* y *snapping*. En este sentido, la optimización de una serie de parámetros como la temperatura, la polaridad del disolvente o la estructura de los componentes son fundamentales para lograr una mayor afinidad entre el anillo y el precursor del eje y, por tanto, una mayor estabilidad de los pseudorotaxanos resultantes.[1,38] Además, las interacciones por puente de hidrógeno no solo provocan la estabilización del complejo supramolecular precursor sino permanecen en el [2]rotaxano final, condicionando su dinámica interna.

Un ejemplo que refleja la enorme eficacia de este tipo de estrategia fue descrito por Takata y su grupo en 2010 (Figura 1.11).[40] Así, la sal de amonio **15** forma el semirotaxano **16** en presencia del éter corona DB24C8. A temperatura ambiente, el doble enlace terminal del eje reacciona con el *N*-óxido de nitrilo **17** para dar el [2]rotaxano **18** con un rendimiento del 97%, sin la necesidad de añadir ningún tipo de catalizador. Este tipo de cicloadición 1,3-dipolar es muy útil para incorporar grupos voluminosos a pseudo o semirotaxanos.

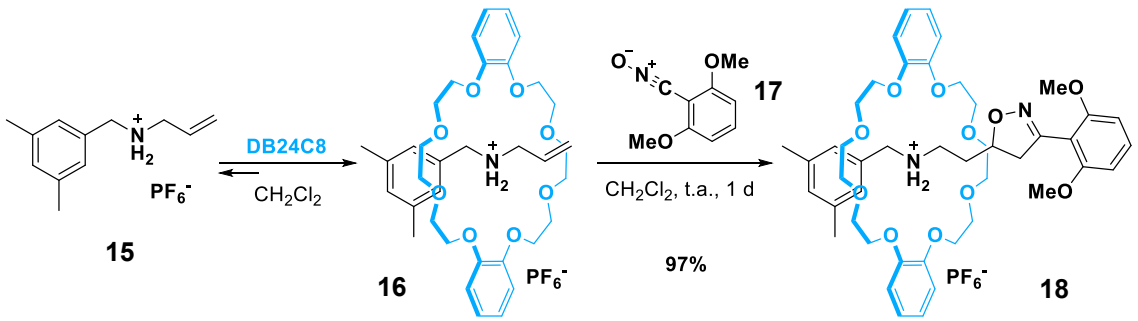


Figura 1.11. *Síntesis del [2]rotaxano **18** a través del método snapping.*

Por otro lado, la presencia de grupos amida en el macrociclo permite que éstos puedan actuar como dadores de enlaces de hidrógeno frente a aceptores situados en el eje. Hunter, en 1991, utilizó por primera vez un macrociclo con dos unidades de isoftalamida como receptor de *p*-benzoquinona. El complejo supramolecular resultante (**19**) queda estabilizado mediante cuatro enlaces de hidrógeno [N-H···O] bifurcados por pares (Figura 1.12). Además, los protones del huésped participan en interacciones [C-H···π] con algunos de los fragmentos aromáticos del receptor.[41]

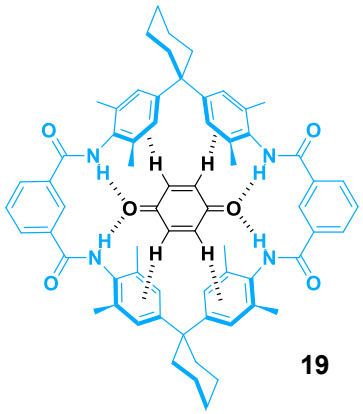


Figura 1.12. *Reconocimiento de p-benzoquinona por el macrociclo de tetralactama.*

Por otro lado, Schalley y colaboradores consiguieron preparar el [2]rotaxano **21** (Figura 1.13) con un eje que contiene un anillo de dicetopiperazina, en un rendimiento excelente (75%).[42] Para ello es clave la formación previa del complejo supramolecular **20**, que evoluciona al [2]rotaxano **21** tras hacerlo reaccionar con dos equivalentes de un azido compuesto que posee un grupo voluminoso en el extremo de la cadena.

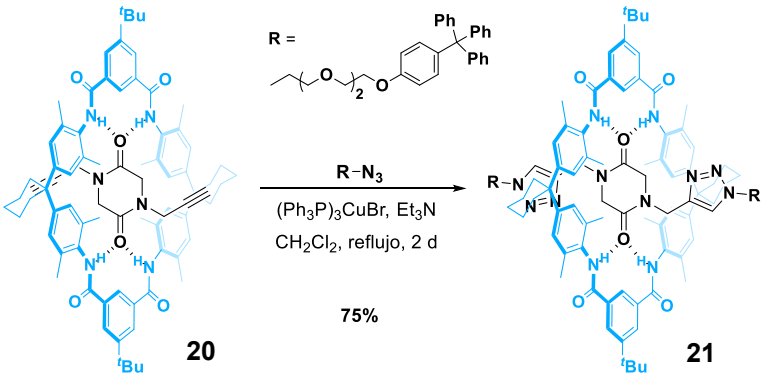


Figura 1.13. *Síntesis del [2]rotaxano **21**, que incorpora un macrociclo de tetralactama.*

1.2.3 [2]Rotaxanos derivados de amidas bencílicas

Este grupo de rotaxanos se caracteriza por incluir macrociclos con dos fragmentos isoftalamida y dos *p*-xilileno en su configuración más básica.[43] La presencia de ambos grupos, polares y apolares, le confiere propiedades anfifílicas. Por ello, los macrociclos de amidas bencílicas son extraordinariamente versátiles en su capacidad para encapsular ejes de muy diversa naturaleza, aunque los más habituales poseen dos grupos carbonilo cuyos átomos de oxígeno actúan como aceptores de enlaces de hidrógeno, como el derivado de la fumaramida **22** (Figura 1.14).

La estrategia más común para abordar la síntesis de [2]rotaxanos de amidas bencílicas es el método *clipping*. Así, el acoplamiento de dos moléculas de cloruro de isoftaloílo, dos de *p*-xililendiamina, en presencia de la hebra correspondiente y Et_3N, conduce al [2]rotaxano correspondiente.[44] El mecanismo de este proceso contempla la formación de un complejo supramolecular intermedio (**23**) que evoluciona al [2]rotaxano final (Figura 1.14a).[45]

El eje juega un papel fundamental en este tipo de metodología, ya que debe contener una plantilla con la estructura adecuada para poder interaccionar eficazmente con el precursor del macrociclo. David Leigh llevó a cabo un estudio minucioso de optimización para encontrar las características estructurales ideales del componente lineal.[46,47] Un ejemplo que ilustra este hecho es la síntesis de la *N,N'*-bis(2,2-difeniletil)fumaramida mecánicamente entrelazada **24**, aislada en un rendimiento casi cuantitativo (97%) (Figura 1.14a). Las excelentes cualidades como plantilla de la agrupación fumaramida se deben a varios factores como son: i) la disposición complementaria de los aceptores de hidrógeno respecto a la de los dadores situados en el macrociclo, junto con: ii) la rigidez del doble enlace, que le dota de una mayor preorganización.

Este hecho queda patente cuando se comparan los rendimientos obtenidos utilizando la plantilla **25** derivada de la succinamida, con una estructura más flexible, y la **26** derivada de la maleamida y, por tanto, con un menor grado de complementariedad debido a la presencia del doble enlace *cis* (Figura 1.15b).[46] La utilización de adipamida **27**, con una estructura también menos complementaria que la fumaramida **22**, debido a una mayor distancia entre los grupos carbonilo del eje, influye de forma negativa en el rendimiento con el que se obtiene el rotaxano correspondiente.[46] Por último, la sustitución

de las funciones amida por éster (**28**) conduce a caídas drásticas del rendimiento. Este efecto se atribuye a la menor basicidad de sus grupos carbonilo, que los hace peores aceptores de enlaces de hidrógeno.[47] Además de los derivados de fumaramida, existe un extenso catálogo de ejes entrelazados por anillos de amidas bencílicas: isoftalamidas,[48] succinamidas,[49] dinitronas,[50] sulfóxidos,[51] azodicarboxamidas,[52] diacilaminopiridinas,[53] etcétera.

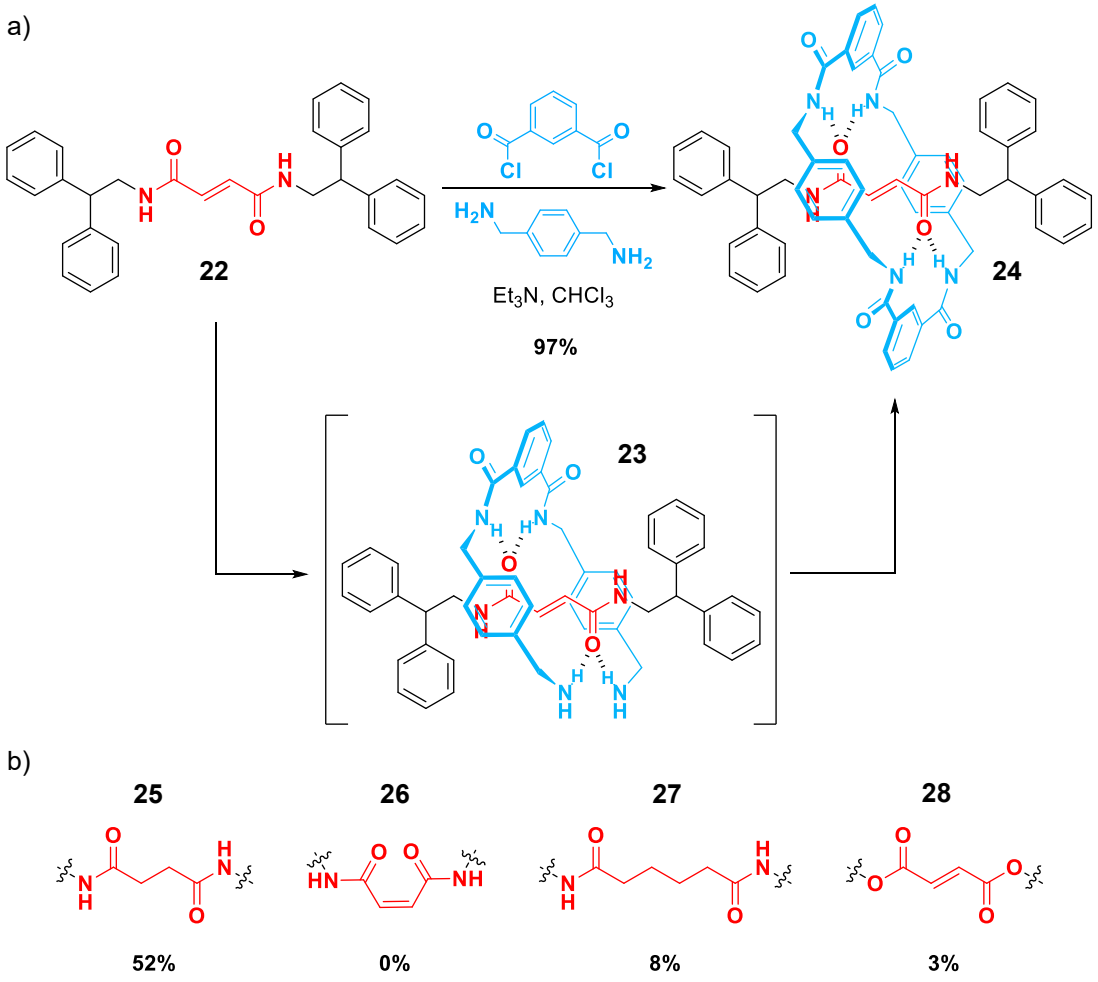


Figura 1.14. *(a) Síntesis del [2]rotaxano* ***24*** *con plantilla de fumaramida. (b) Rendimientos de [2]rotaxanos con diferentes plantillas.*

Volviendo al componente macrocíclico, la modificación de los fragmentos isoftalamida o la de los componentes *p*-xilileno también repercute en gran medida en las propiedades del rotaxano resultante (Figura 1.15a).[43] Por ejemplo, la introducción de sustituyentes de distinta naturaleza en el fragmento isoftalamida permite modular, por una parte, la solubilidad y, por otra, la acidez de los protones unidos al átomo de nitrógeno, lo que determina la fortaleza de los enlaces de hidrógeno entre el macrociclo y el eje. Así,

sustituyentes electroretiradores (**29**) en el anillo aromático del fragmento isoftalamida aumentan la acidez de los grupos amido y, en consecuencia, su carácter dador,[54] mientras que sustituyentes electrodadores (**30**) la reducen, debilitando los enlaces de hidrógeno. La introducción de dos anillos de piridina (**31**) induce un patrón típico de enlaces de hidrógeno intramoleculares (Figura 1.15b), reduciendo la flexibilidad del macrociclo y orientando los grupos NH hacia el interior de la cavidad.[55] Otra variación que se ha investigado supone la incorporación de núcleos de adamantano (**32**).[56]

De igual modo, los sustituyentes en los anillos aromáticos de los fragmentos *p*-xilileno influyen sobre las propiedades de la estructura entrelazada. La introducción de cuatro grupos metilo en el anillo aromático (**33**) o la sustitución de los fragmentos 1,4-fenileno por 9,10-antracenilideno (**34**)[57] mejora la solubilidad de los rotaxanos correspondientes en disolventes orgánicos, además de aumentar el grado de restricción estérico.[43] Asimismo, se han descrito macrociclos híbridos, con una única unidad de isoftalamida combinada con un fragmento de tipo poliéter (Figura 1.15c).[58]

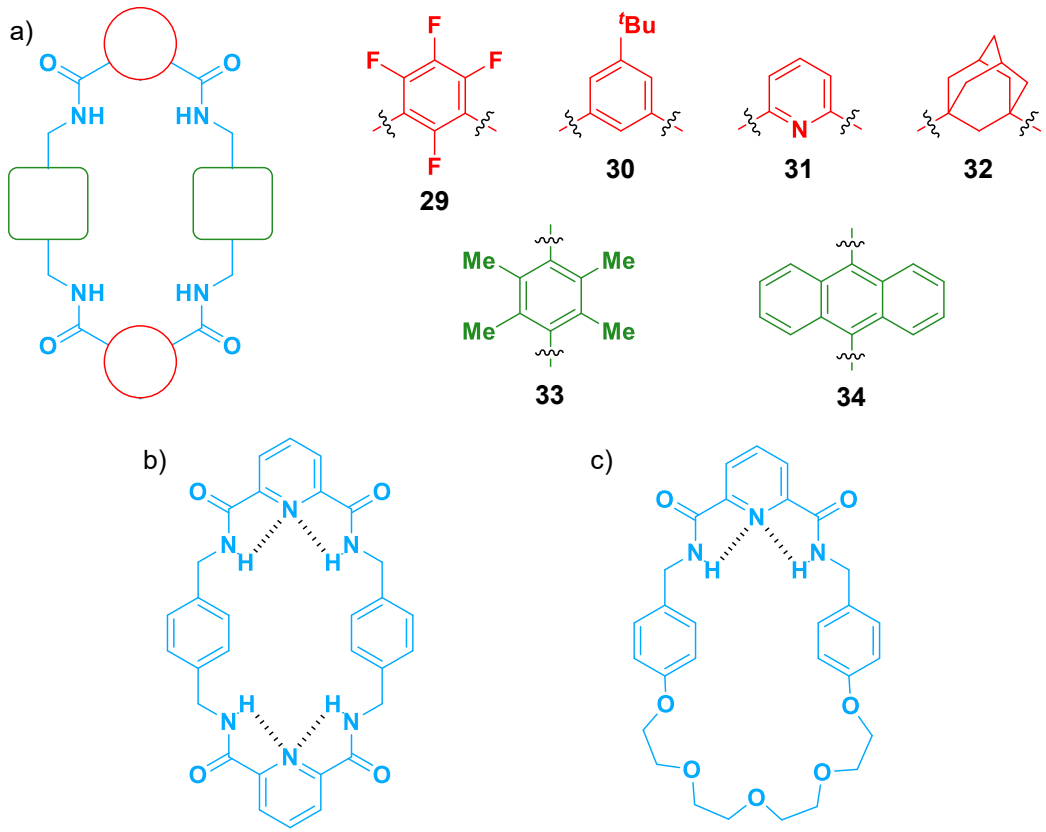


Figura 1.15. *(a) Posibles modificaciones en el macrociclo de amidas bencílicas. (b) Estructura química de un macrociclo de amidas bencílicas (b) con dos anillos de piridina y (c) híbrido con un fragmento tipo poliéter.*

En definitiva, los rotaxanos de amidas bencílicas destacan por su gran versatilidad: son compatibles con plantillas de diferente naturaleza y susceptibles de modificaciones en cada uno de los fragmentos aromáticos del macrociclo, permitiendo optimizar las propiedades del producto sintetizado. Un ejemplo que ilustra este hecho son los rotaxanos descritos por Mateo-Alonso y su grupo de investigación, cuyos ejes presentan un núcleo de tipo nanografeno nitrogenado (Figura 1.16).[59] Este sistema es capaz de actuar como plantilla y *stopper* simultáneamente. La presencia de los átomos de nitrógeno permite la formación de enlaces de hidrógeno con el macrociclo de amidas bencílicas que contiene dos anillos de piridina-1,3-dicarboxamida y dos fragmentos 1,4-fenileno (**35**), 9,10-antracenilideno (**36**) o 3,7-benzoditiofenileno (**37**). La presencia del macrociclo aporta estabilidad térmica y fotoquímica respecto a la del nanografeno no encapsulado. Además, permite modular las propiedades optoelectrónicas y redox, lo que podría ayudar al desarrollo de nuevos materiales fotónicos en un futuro cercano.

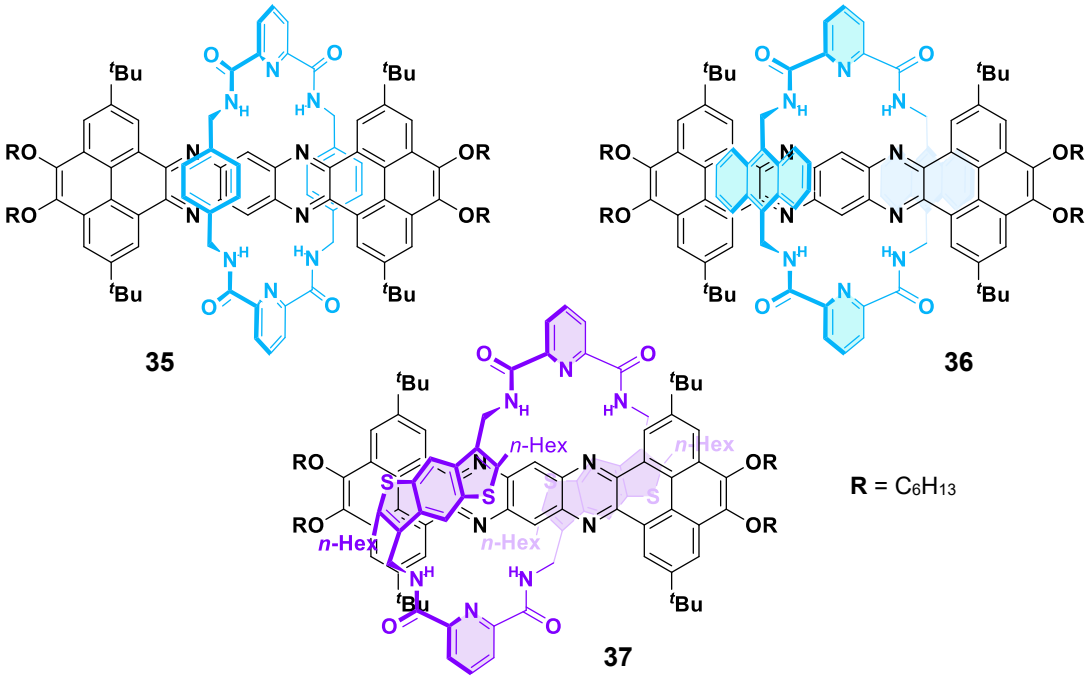


Figura 1.16. *Nanografenos nitrogenados mecánicamente entrelazados.*

1.2.4 Movimientos de los componentes de los [2]rotaxanos

Tal y como observó el botánico Robert Brown en los granos de polen, las moléculas se encuentran en un movimiento continuo y desordenado.[60,61] De la misma forma, los componentes de un rotaxano están sometidos a este desplazamiento caótico denominado movimiento browniano. Sin embargo, el enlace mecánico limita el grado de libertad de sus integrantes a tres tipos de movimiento, que se diferencian en cómo varía la posición relativa entre sus componentes y que se denominan: rotación, traslación y balanceo (Figura 1.17). El movimiento de rotación se basa en el giro del anillo sobre el componente lineal.[62] El desplazamiento del macrociclo a lo largo del eje se conoce como movimiento de traslación.[63] Al movimiento de vaivén del macrociclo se le denomina balanceo.[64]

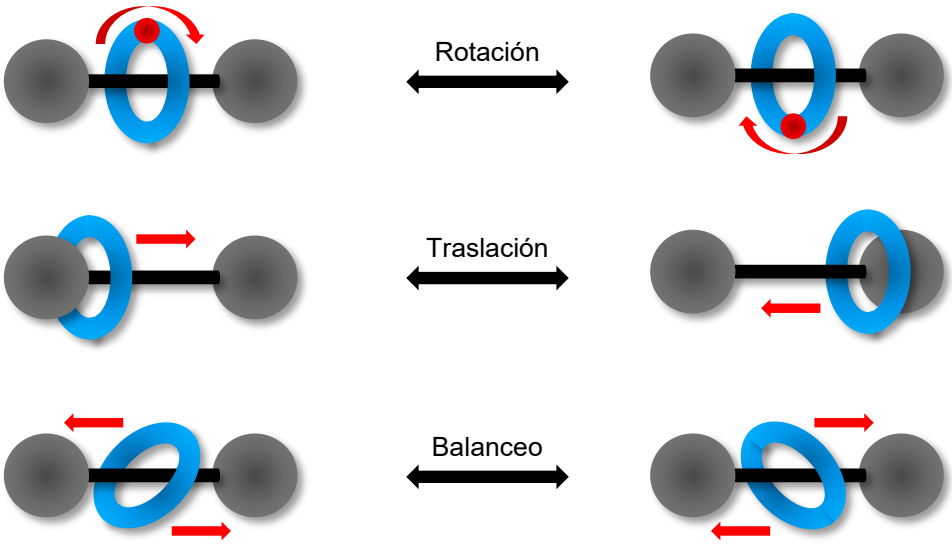


Figura 1.17. *Movimientos internos de un [2]rotaxano.*

La capacidad de dirigir los movimientos internos de los rotaxanos por medio de estímulos externos ha permitido crear sistemas conmutables a nivel molecular.[65] El control de la rotación del macrociclo supuso un gran paso hacia la elaboración de rotores moleculares. En este ámbito, Leigh y colaboradores han descrito la modulación del movimiento de rotación de macrociclos de amidas bencílicas por acción de la luz (Figura 1.18a).[66] Así, la fotoisomerización de la fumaramida mecánicamente entrelazada **38** con luz de 254 nm, da lugar a la correspondiente maleamida **39**. A 223 K, el macrociclo de **39** gira seis órdenes de magnitud más rápido que el de la fumaramida **38** debido a su menor capacidad de establecer enlaces de hidrógeno con el anillo, lo que se traduce en una mayor libertad de movimiento.

La barrera de energía rotacional de la azodicarboxamida entrelazada **40**, descrita por Berná y colaboradores,[52,67] es significativamente mayor que la de la hidrazocarboxamida **41**, lo que refleja un mayor grado de interacción entre los componentes en el primer caso (Figura 1.18b).[66] La mayor afinidad entre eje y macrociclo conduce a una velocidad de rotación más lenta. No obstante, la interconversión entre **40** y **41**, con hidracina o *N*-bromosuccinamida (NBS) respectivamente, permite modular la velocidad de giro del macrociclo. Estos resultados demuestran que la rotación del macrociclo se puede controlar mediante un estímulo químico.

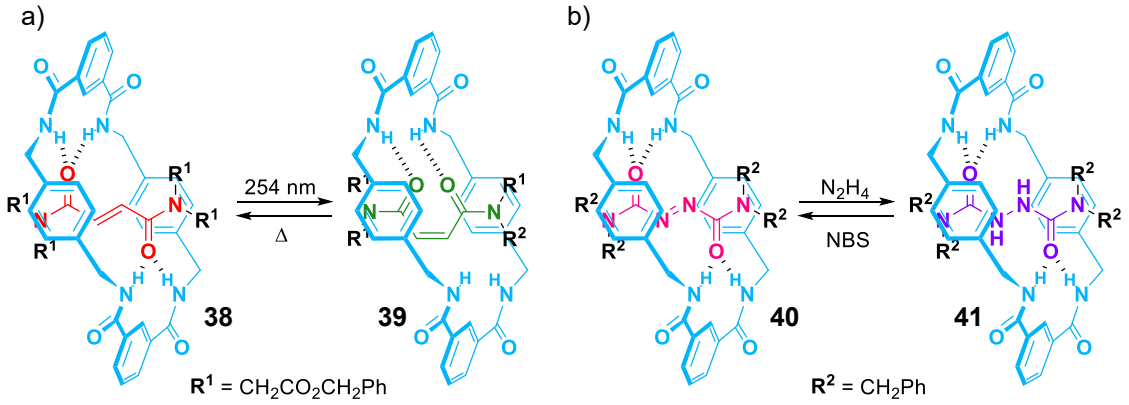


Figura 1.18. *(a) Fotoisomerización de la fumaramida entrelazada* ***38*** *para dar la maleamida* ***39****. (b) Transformación reversible entre la azodicarboxamida entrelazada* ***40*** *y la hidrazocarboxamida* ***41****.*

Por otro lado, gracias al desarrollo de las denominadas 'lanzaderas moleculares' se ha podido conseguir controlar el movimiento de traslación del macrociclo a lo largo del eje.[68] Las lanzaderas moleculares son estructuras mecánicamente entrelazadas que contienen en el eje, al menos, dos posiciones de interacción con el macrociclo. Estas posiciones se denominan "estaciones", y el anillo puede presentar diferente afinidad por cada una de ellas dependiendo de si son iguales o no. El desplazamiento del macrociclo de una estación a otra se puede conseguir aplicando distintos estímulos externos mediante los cuales se produce una transformación estructural en alguna de ellas. Un ejemplo es la lanzadera molecular **42** (Figura 1.19) que muestra una hebra que contiene dos estaciones: una fumaramida (roja) y otra tiodiglicolamida (lila). El macrociclo se sitúa inicialmente sobre la fumaramida, debido a su mayor afinidad por esta estación. La fotoisomerización de la función fumaramida a maleamida provoca el desplazamiento del macrociclo a la estación de tiodiglicolamida (**43**). El escenario inicial (**42**) puede restablecerse irradiando a una longitud de onda distinta de la inicial.[69]

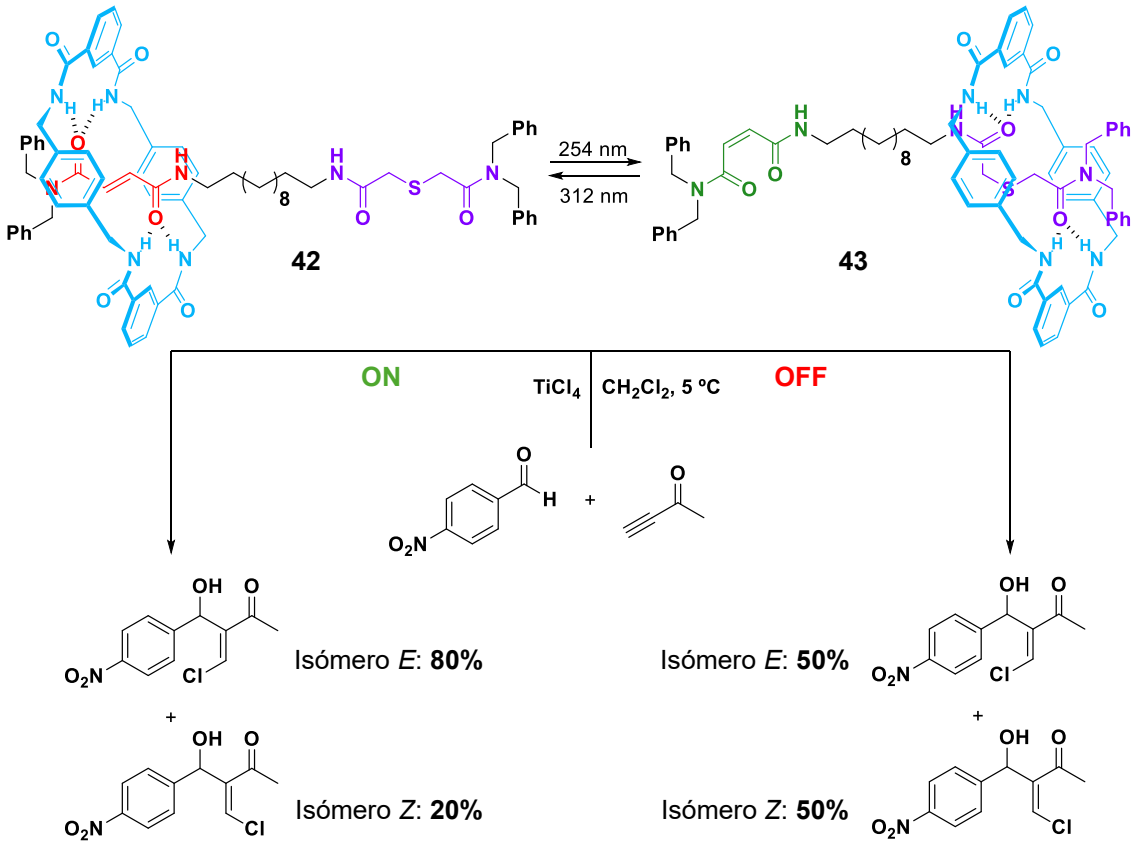


Figura 1.19. *Lanzadera molecular fotoreversible.*

Las lanzaderas moleculares poseen un gran número de aplicaciones, destacando entre ellas su papel como catalizadores modulables. De esta manera, la lanzadera **42** es capaz de controlar la estereoquímica de una reacción de Morita-Baylis-Hillman entre *p*-nitrobenzaldehído y 3-butin-2-ona, debido a que el átomo de azufre se encuentra expuesto (modo **ON**). El desplazamiento del macrociclo hacia la otra estación produce la pérdida de estereoselección (modo **OFF**) debido a la encapsulación de la función tiodiglicolamida (**43**), lo que dificulta su participación en la formación de enlaces carbono-carbono.

1.3 Aplicaciones de rotaxanos

El avance de metodologías que permiten la preparación de rotaxanos de forma eficiente, sumado a su creciente complejidad estructural, ha impulsado notablemente su aplicación en diversos ámbitos. A continuación, se presentan algunos ejemplos seleccionados por su relevancia.

1.3.1 Efecto protector del componente cíclico

El enhebrado de un fragmento molecular en un componente macrocíclico ofrece una estrategia única para mejorar sus propiedades sin modificar su estructura covalente. Varios investigadores han demostrado que la encapsulación de diferentes especies en la cavidad de un macrociclo puede aumentar su estabilidad química, térmica y fotoquímica, así como modular sus propiedades optoelectrónicas, redox o mecánicas. Algunos tipos de colorantes orgánicos y materiales unidimensionales π-conjugados constituyen ejemplos de moléculas químicas inestables que se han protegido mediante la formación de un enlace mecánico.[25,59,70]

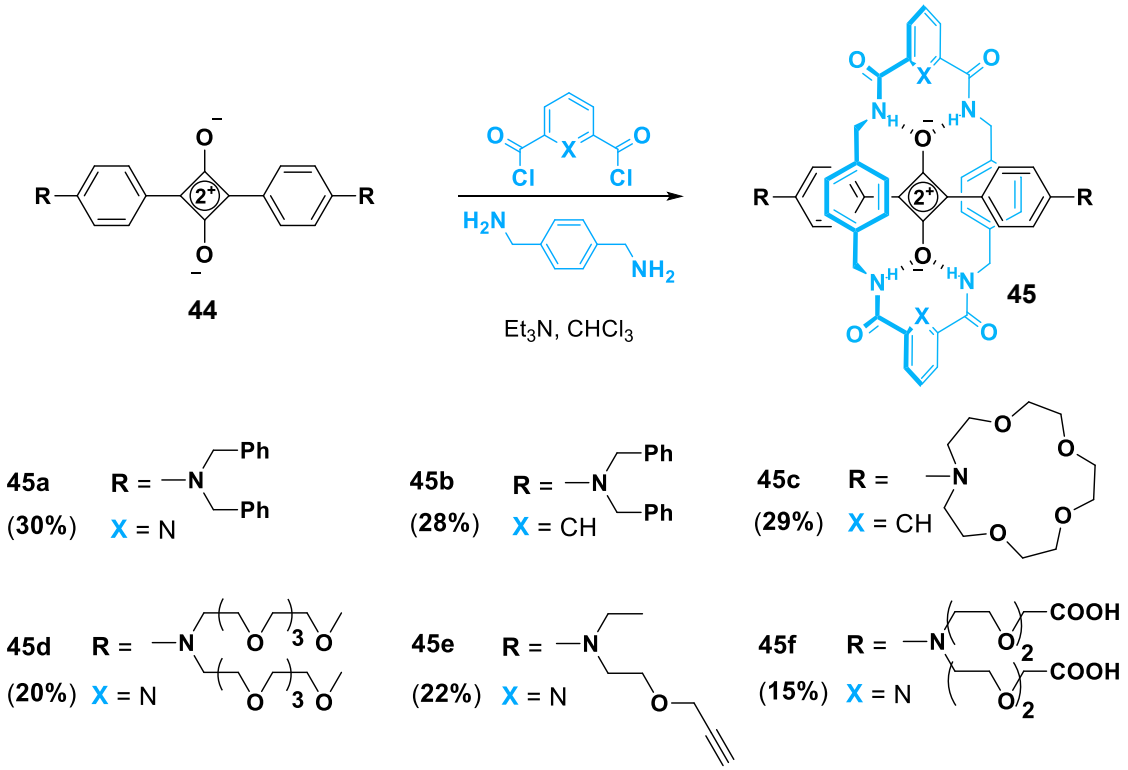


Figura 1.20. *Síntesis de escuaraínas mecánicamente entrelazadas (**45**).*

Las escuaraínas (**44**) son un tipo de cromóforos fluorescentes, cercanos al infrarrojo, con importantes aplicaciones en bioimagen.[71] Sin embargo, éstas son

potencialmente reactivas frente a nucleófilos. Además, tienden a agregarse debido a su estructura plana y conjugada, lo que altera sus propiedades optoelectrónicas. Bradley D. Smith y su grupo han llevado a cabo una investigación exhaustiva sobre la síntesis y la aplicación de escuaraínas mecánicamente entrelazadas con anillos de amidas bencílicas.[72]

Las escuaraínas encapsuladas **45** se sintetizaron por primera vez siguiendo una metodología *clipping* dirigida por los enlaces de hidrógeno (Figura 1.20).[73] A pesar de los modestos rendimientos obtenidos, estos investigadores fueron capaces de preparar una gran número de derivados entrelazados (**45a-f**) y evaluar sus propiedades.[74] Con el objetivo de incrementar la eficiencia de la metodología, así como la estabilidad de los [2]rotaxanos resultantes, los fragmentos 1,4-fenileno del macrociclo se sustituyeron por 9,10-antracenilideno (**46a-b**).[57] Esta variación induce una mayor afinidad por el anillo de escuaraína debido a un aumento en la intensidad de las interacciones π-π dador-aceptor entre los anillos de antraceno y el cromóforo. Gracias a ello, el rotaxano **47a** se pudo preparar por medio de una metodología *capping* (Figura 1.21b). Tras formar el pseudorotaxano correspondiente, se agregaron los grupos voluminosos mediante una doble cicloadición 1,3-dipolar, aislándose el rotaxano **47a** con un rendimiento del 90%.

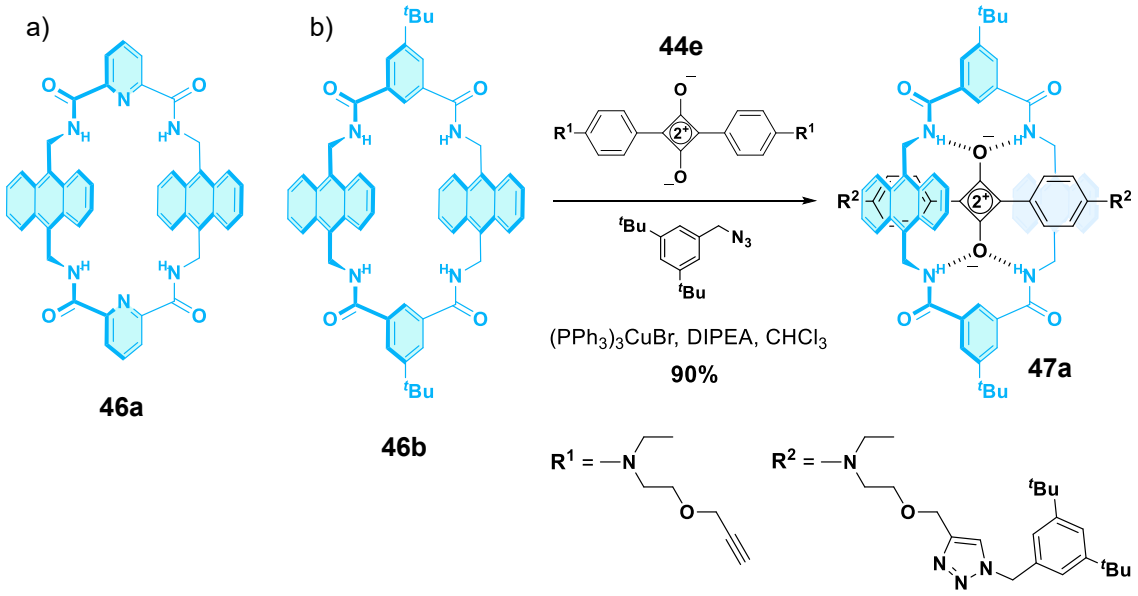


Figura 1.21. *Estructura química de los macrociclos (a)* ***46a*** *y (b)* ***46b****, y síntesis del [2]rotaxano* ***47a*** *por metodología capping.*

Las escuaraínas entrelazadas **45** y **47** son más estables que sus análogas libres **44** ya que, la presencia del macrociclo además de dificultar su reacción con nucleófilos evita la formación de agregados.[71,72] A su vez, el macrociclo protege de la extinción lumínica

causada por ciertos disolventes, manteniendo el color intacto durante más tiempo. Por otro lado, la encapsulación del cromóforo provoca un desplazamiento batocrómico en los máximos de absorción y de emisión, lo que repercute positivamente en la aplicación de estos cromóforos en biomedicina, debido a que las longitudes de onda en el infrarrojo cercano penetran mejor los tejidos vivos con un mínimo impacto.

De forma análoga, la estabilidad y las propiedades fotofísicas de muchos sistemas π-conjugados se han podido mejorar por encapsulación mecánica. Harry L. Anderson y su grupo de investigación han explotado este recurso para poder controlar la reactividad de poliinos y cumulenos y estudiar mejor sus propiedades.[25] Los poliinos estudiados por Anderson son compuestos lineales formados por alquinos consecutivos. Cuando alcanzan una longitud suficiente, se asemejan al carbino, un alótropo del carbono del que se prevé que tenga una conductividad extraordinaria.[75] Sin embargo, su alta inestabilidad ha limitado su estudio. La incorporación de grupos voluminosos en los extremos de la cadena provoca un efecto estabilizador, pero este recurso deja de ser útil a medida que la longitud del sistema aumenta.

Anderson y colaboradores han descrito recientemente una serie de poliinos mecánicamente entrelazados (**49a-c**) que se preparan a partir de los sistemas precursores **48**, a su vez sintetizados mediante varios acoplamientos de Glaser (Figura 1.22).[76] Los poliinos **48** incluyen grupos voluminosos (**R**) en los extremos y varios alquinos enmascarados con unidades de cobalto [$Co_2(CO)_4$dppm]. Estos fragmentos organometálicos reducen la reactividad de los poliinos intermedios y evitan la formación de subproductos. Después de eliminar o "desenmascarar" las unidades de cobalto utilizando un reactivo oxidante, *m*CPBA o MMPP, se obtienen los [n]rotaxanos **49a-c**. El [3]rotaxano **49a**, que reúne dos macrociclos y catorce triples enlaces, se aísla con un buen rendimiento del 74%. Aunque el [5]rotaxano **49c** se obtiene con rendimiento más modesto (23%), presenta en su estructura cinco macrociclos y treinta y cuatro alquinos. La estabilidad térmica del [4]rotaxano **49b** se comparó con la de su análogo no entrelazado, observándose que la vida media del poliino experimenta un aumento de dieciséis veces debido a la encapsulación mecánica. Curiosamente, estudios de las propiedades fotofísicas del [5]rotaxano **49c** demuestran que posee características similares a las de un carbino. Por lo tanto, la formación de estructuras entrelazadas es una vía prometedora para conseguir sistemas estables altamente conjugados.[75,76]

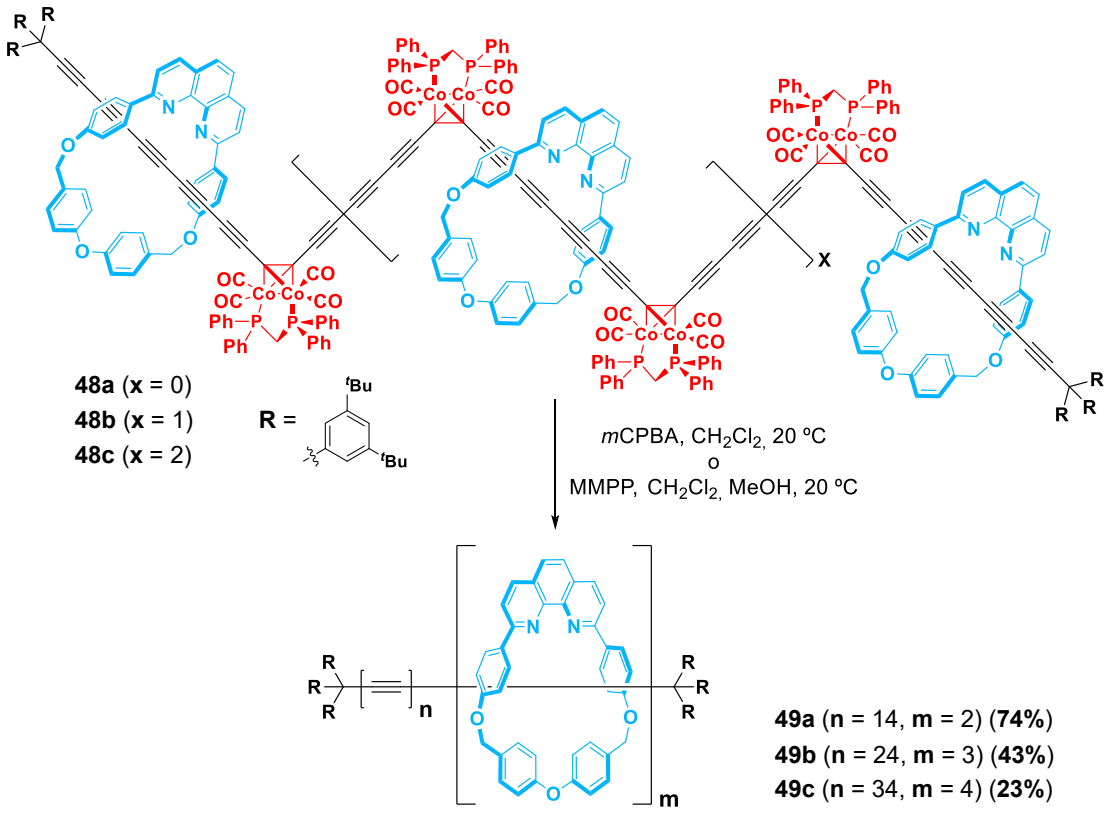


Figura 1.22. *Síntesis de poliinos mecánicamente entrelazados (**49**).*

1.3.2 Máquinas moleculares basadas en rotaxanos

En los últimos años la excesiva utilización del término "máquina molecular" ha distorsionado, en ocasiones, su verdadero significado. Así, se les ha denominado máquinas moleculares erróneamente a sistemas conmutables como lanzaderas o rotores moleculares. Sin embargo, para que un sistema pueda ser considerado una máquina molecular es indispensable que se produzca trabajo mecánico neto. Es decir, llevar a cabo una tarea no espontánea a medida que se transfiere energía de un sistema a otro. En otros términos, una máquina molecular es un sistema capaz de evolucionar cuesta arriba en un perfil energético.[1,77]

Los sistemas vivos realizan numerosas tareas esenciales para la vida gracias a la presencia de máquinas moleculares. El ATP sintasa transforma la energía química de un flujo de protones en ATP,[78] la kinesina facilita el transporte intracelular de vesículas y orgánulos, los ribosomas sintetizan proteínas complejas,[79] la miosina genera movimientos macroscópicos,[80] etcétera.

El diseño de máquinas moleculares artificiales ha hecho uso, en gran medida, de MEMs, especialmente de rotaxanos, aprovechando los movimientos de gran amplitud que pueden llevar a cabo sus componentes entre sí. Sin embargo, el desarrollo de sistemas que puedan operar de manera cíclica, desplazándose de su posición de equilibrio, sigue siendo un desafío. De entre los escasos ejemplos descritos en la bibliografía, destaca el desarrollado por Stoddart y colaboradores, en 2015. Estos autores construyeron una máquina molecular capaz de "bombear" moléculas desde una disolución hasta una región denominada "colectora", desplazando iterativamente el sistema del equilibrio (Figura 1.23).[81] La clave de su funcionamiento reside en el diseño de la estructura del eje **50**, que promueve el movimiento del anillo en una única dirección mediante un mecanismo que reúne dos válvulas unidireccionales. Así, el eje **50** está formado por una unidad piridinio cargada positivamente (rojo), que actúa como la primera válvula unidireccional. La unidad de bipiridinio (azul), o viológena, funciona como bomba de anillos. El fragmento voluminoso isopropilfenil (rosa) es el "badén" del eje y representa la segunda válvula unidireccional. El componente lineal termina con una cadena alquílica (verde) que actúa como colector, y que posee un grupo voluminoso que evita el desenhebrado de la estructura. La fuerza motriz del sistema es la energía química que promueve reacciones de reducción y oxidación entre los componentes.

El ciclo comienza con la reducción del anillo **CBPQT^{4+}** y de la unidad viológena del eje, que provoca la formación del [2]rotaxano **51** (Figura 1.23). A continuación, la oxidación del macrociclo y de la unidad viológena elimina la interacción atractiva entre ambos. Sin embargo, la repulsión entre el macrociclo y el grupo piridinio y el fragmento viológeno evita el desenhebrado del macrociclo, quedando atrapado en la zona denominada "badén" (**52**). Esta interacción repulsiva representa la primera válvula unidireccional del ciclo. En el tercer y último paso, la muestra se calienta suavemente y el macrociclo se desliza lentamente hacia el grupo isopropilfenilo, quedando finalmente atrapado sobre la cadena alquílica, denominada colector (**53**). Por lo tanto, durante el primer ciclo, el macrociclo **CBPQT^{4+}** es bombeado desde su ubicación termodinámicamente preferida, la disolución, hasta el colector. Esta situación presenta una menor entropía, debido a la reducción del movimiento del macrociclo y las escasas interacciones con la cadena alquílica.

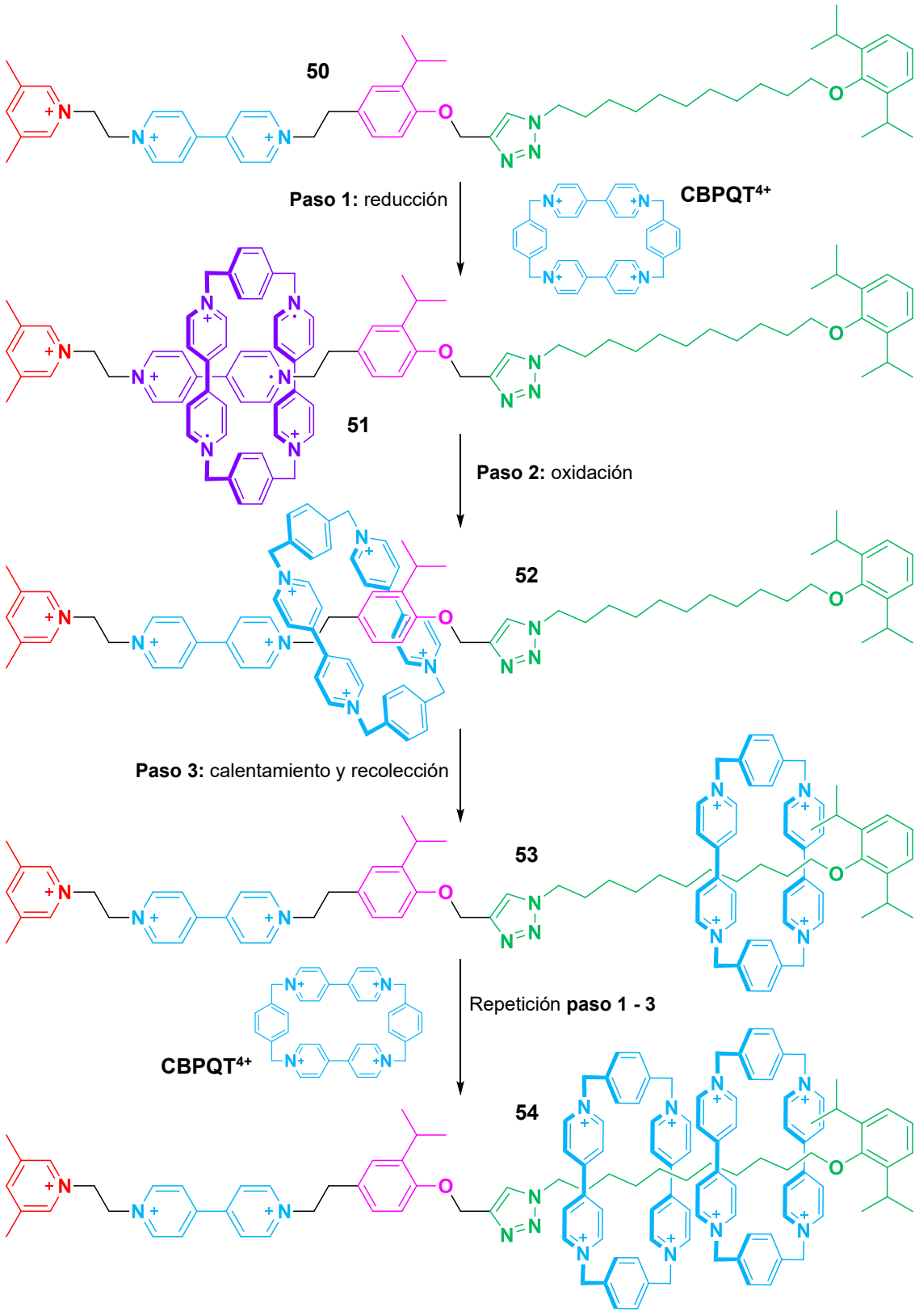


Figura 1.23. *Funcionamiento de la bomba molecular de macrociclos.*

Al comenzar el segundo ciclo, la muestra se reduce de nuevo. El resultado termodinámicamente esperable sería que el anillo atrapado retrocediera y encapsulara la

unidad viológena. Sin embargo, el grupo isopropilfenilo voluminoso impide el regreso debido al gran impedimento estérico que presenta, actuando como segunda válvula unidireccional. Por consiguiente, tras la segunda reducción, un nuevo anillo de la disolución encapsula la unidad viológena. La oxidación y el calentamiento sucesivos atrapa al segundo anillo en el colector (**54**). En esta situación, el sistema está aún menos favorecido termodinámicamente, ya que se suma la repulsión electroestática entre los dos macrociclos situados en el colector.

En definitiva, el sistema acumula, en cada ciclo, parte de la energía consumida por la bomba como energía química potencial y se aleja del equilibrio. Por lo tanto, la bomba genera un trabajo. Optimizaciones posteriores han permitido que el sistema sea más eficiente e incluso capaz de atrapar cuatro anillos, formando un [5]rotaxano.[82,83] Este tipo de máquina molecular podría adaptarse a la síntesis de polímeros entrelazados en los que no existiera ninguna interacción entre los componentes, o incluirla en membranas que permitieran trasladar anillos, o estructuras similares, contra un gradiente de concentración.[65]

1.3.3 Rotaxanos como ligandos en redes metal-orgánicas

Las redes metal-orgánicas, o MOFs (*Metal-Organic Frameworks*), son materiales porosos compuestos por ligandos orgánicos que se encuentran coordinados a iones metálicos (Figura 1.24).[84,85] Estos materiales generan una red cristalina regular que puede organizarse de manera tridimensional. La diversidad sintética de los MOFs ha permitido utilizar estos sistemas en un gran número de aplicaciones, siendo actualmente uno de los materiales porosos con mayor impacto en la industria.[86]

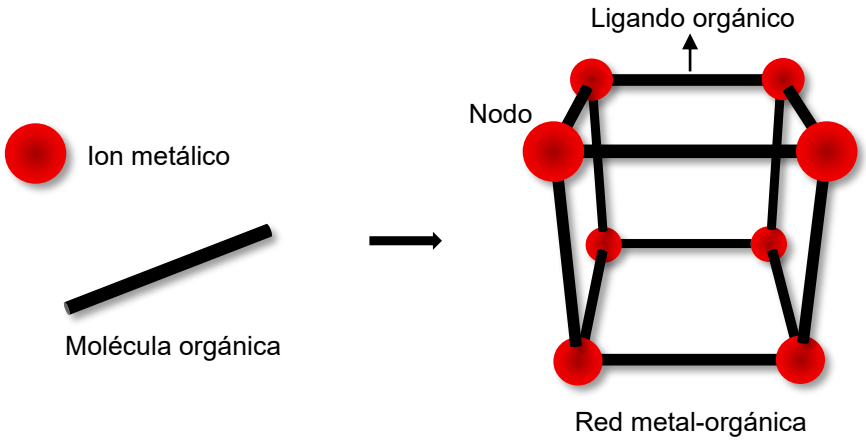


Figura 1.24. *Formación y composición de una red metal-orgánica.*

El interés por desarrollar redes metal-orgánicas con funcionalidades más complejas, como materiales capaces de responder a estímulos externos, ha impulsado el uso de MEMs como ligandos en este tipo de sistemas.[87] Las redes metal-orgánicas que incorporan rotaxanos, o MORFs (*Metal-Organic Rotaxane Frameworks*),[88] presentan la gran versatilidad sintética que caracteriza a estas estructuras entrelazadas, pudiendo modificarse el ligando orgánico en dos niveles: el eje y el macrociclo. Este hecho facilita la adaptación de la naturaleza del ligando, del tamaño de poro y de la superficie interna a las necesidades de cada aplicación.[89,90]

Existen varios métodos para construir redes metal-orgánicas que integren rotaxanos en su estructura. El enfoque más común consiste en la síntesis *de novo* de la red cristalina por reacción del ligando entrelazado y una sal metálica. Las posiciones de coordinación se suelen situar en los extremos del eje, los cuales se funcionalizan con grupos capaces de complejarse a los nodos metálicos (Figura 1.25a).[91] Alternativamente, el ligando entrelazado se puede coordinar a los nodos a través de grupos funcionales situados en el macrociclo (Figura 1.25b). [92] Por último, las posiciones de coordinación se pueden encontrar en ambos componentes (Figura 1.25c).[93]

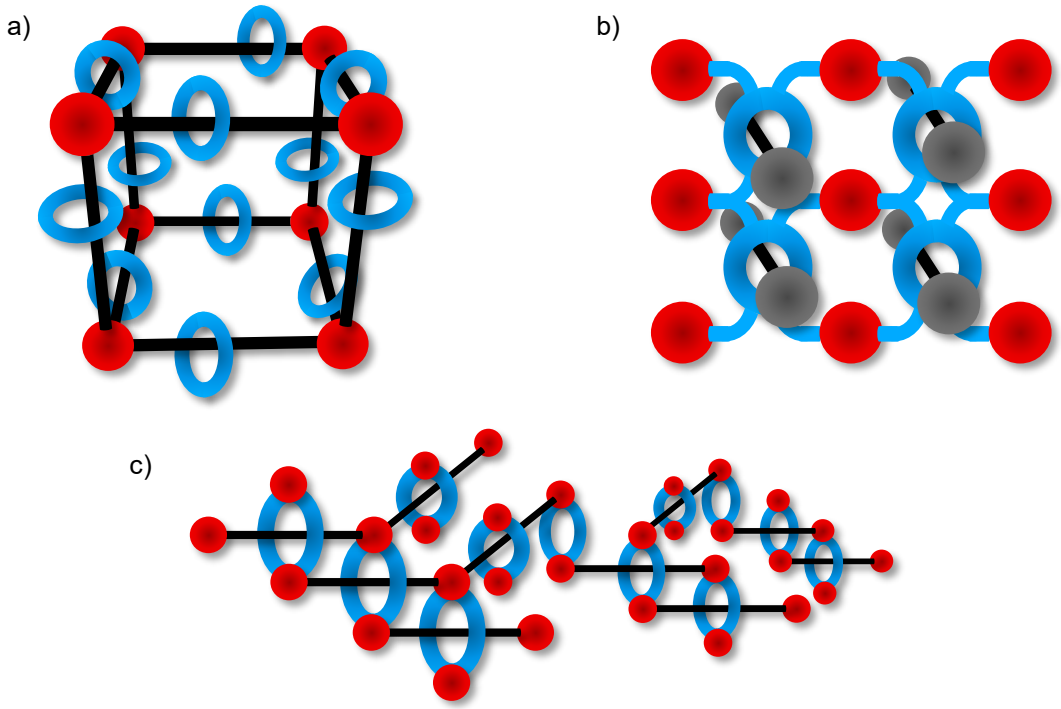


Figura 1.25. *Tipos de estructuras de MORFs en donde: (a) el eje, (b) el macrociclo o (c) ambos componentes están conectados a los nodos metálicos.*

Existen otros métodos, aunque menos habituales, que suponen estrategias post-sintéticas donde se parte de una red metal-orgánica sobre la que se llevan a cabo diversas modificaciones. Yaghi y Stoddart prepararon un MOF donde los ligandos contienen macrociclos con posiciones activas ricas en electrones. Los macrociclos actúan como receptores de los ejes, con grupos funcionales deficientes en electrones, que se enhebran en una etapa posterior al sumergir el MOF en una disolución que los contiene.[94]

En el denominado protocolo post-sintético SALI (*Solvent-Assisted Ligand Incorporation*) los rotaxanos se conectan a determinados grupos funcionales situados en el interior de los poros del MOF presintetizado, quedando anclados en la estructura.

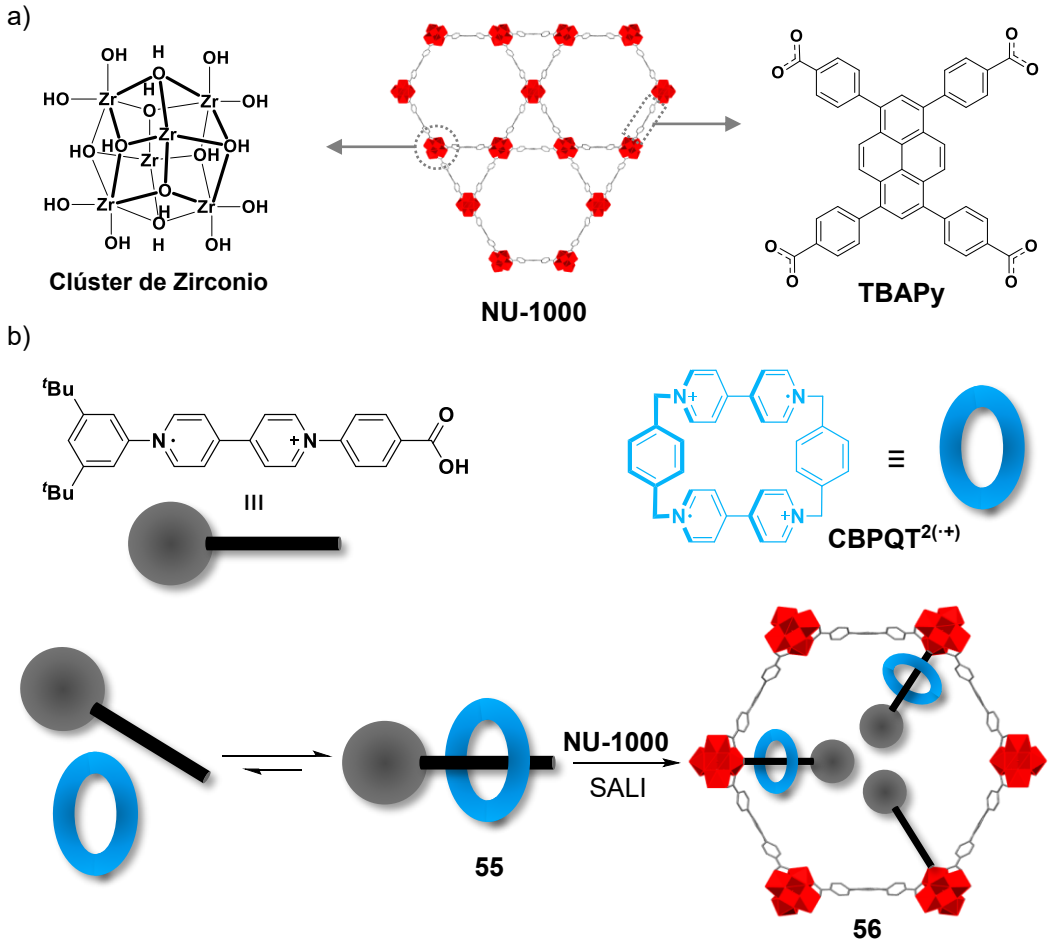


Figura 1.26. *(a) Estructura de la red metal-orgánica* ***NU-1000****. (b) Equilibrio de formación del semirotaxano* ***55*** *y su incorporación a* ***NU-1000*** *por el protocolo SALI.*

Siguiendo este protocolo,[95] Stoddart y colaboradores funcionalizaron con éxito los grupos hidroxilo del material **NU-1000**, compuesto de clústeres de zirconio y de ligandos orgánicos derivados de pireno (**TBAPy**) (Figura 1.26a).[96] Tras el proceso de funcionalización, el semirotaxano **55** generado *in situ* queda enlazado en su interior

(**56**).[97] Estudios posteriores indicaron que cada cavidad contiene, de media, tres ejes de los cuales dos de ellos se encuentran entrelazados. La presencia de ejes libres y entrelazados en el interior de los poros refleja la existencia de un equilibrio entre el semirotaxano **55** y sus componentes en el medio de reacción (Figura 1.26b). Mediante estudios de voltametría cíclica sobre una fina película del MOF funcionalizado **56**, los autores también pudieron demostrar que las unidades bipiridinio son accesibles electroquímicamente, lo que podría permitir la obtención de materiales dinámicos robustos para su uso como dispositivos electrónicos moleculares.[97]

La integración de rotaxanos en redes cristalinas ofrece una oportunidad única para aplicar las ventajas del enlace mecánico fuera del seno de la disolución y, así, explorar sus propiedades dinámicas y conmutables en estado sólido.[90] El grupo de investigación de Stephen J. Loeb ha impulsado de forma significativa el conocimiento de este aspecto mediante la preparación de lanzaderas moleculares en redes tridimensionales metal-orgánicas.[98] Así, Loeb describió en 2021 la preparación de una red metal-orgánica que incorpora una lanzadera molecular con dos estaciones diferentes (Figura 1.27).[99]

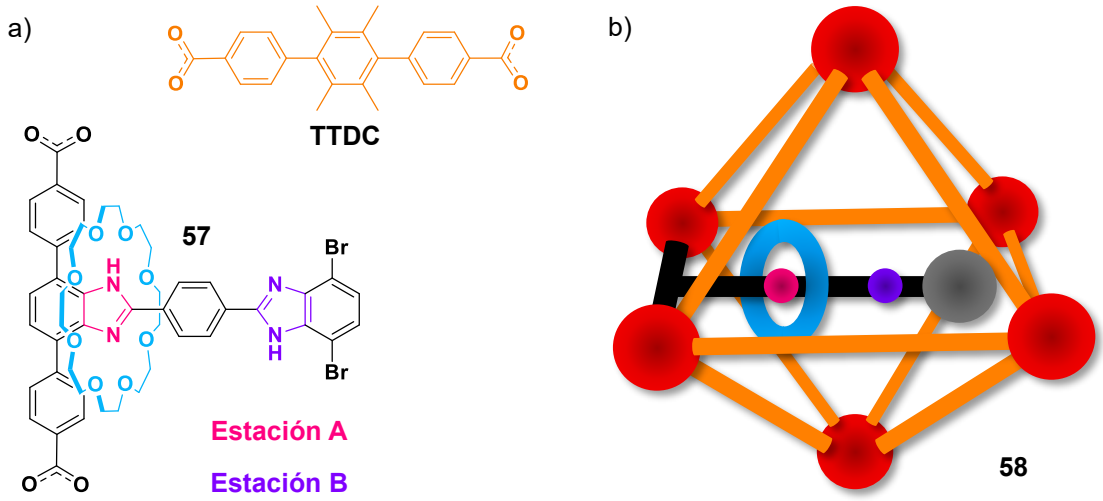


Figura 1.27. *(a) Estructura química del ligando orgánico* ***TTDC*** *y la lanzadera* ***57****. (b) Representación esquemática de una cavidad octaédrica del MORF* ***58****. Las esferas rojas representan los nodos metálicos, las aristas naranjas el ligando* ***TTDC****, el anillo azul el macrociclo de éter corona, las esferas rosa y lila las estaciones* ***A*** *y* ***B****, respectivamente, y la esfera gris el stopper de la lanzadera.*

Esta estructura singular está formada por dos ligandos orgánicos diferentes: tetrametiltrifenildicarboxilato (**TTDC**) y la lanzadera **57**, que incluye dos estaciones de

tipo benzimidazol (Figura 1.27a). El MORF resultante **58** posee cavidades octaédricas ocupadas en gran medida por la lanzadera (Figura 1.27b).

Espectros de RMN de ^{13}C en estado sólido evidencian que, a 173 K, el anillo de éter corona se sitúa preferentemente sobre la estación **A** (Figura 1.27b). La lanzadera exhibe traslaciones rápidas del anillo cuando la red metal-orgánica está activada, es decir, cuando los poros están libres de disolvente. Para ralentizar el desplazamiento del anillo entre las estaciones, y así poder caracterizarlo, los investigadores rellenaron los poros con moléculas huésped (mesitileno). Así, se registraron dos velocidades de traslación diferentes a 273 K. La transición de la estación **A** a la estación **B** se produce a una velocidad 162.3 s^{-1}, mientras que la de la estación **B** a la **A** se da a 575.3 s^{-1}. Aunque es necesario un estudio más completo de los movimientos internos, el diseño extraordinario del MORF **58** allana el camino hacia la creación de materiales inteligentes que contengan componentes funcionales individualmente direccionables y controlables.[99]

El traslado al estado sólido de cualquier sistema que funcione en disolución supone un cambio drástico en el entorno, por ejemplo, las distancias intermoleculares se acortan y las interacciones intermoleculares aumentan significativamente. De hecho, la mayoría de las máquinas moleculares descritas han sido diseñadas para funcionar en disolución. Por ello, el sistema descrito por Loeb y colaboradores supone un gran avance en este campo.

En este mismo contexto, Wei-qun Shi y colaboradores, en 2022, consiguieron construir un MORF cuyos cristales son capaces de realizar desplazamientos mecánicos macroscópicos tras irradiar su superficie con luz UV.[100] La síntesis del MORF **59** (Figura 1.28a) se lleva a cabo mediante condiciones hidrotermales en un único paso. Durante la reacción, se forman los pseudorotaxanos **61** por medio de la encapsulación de dos derivados de estireno (**60**) en el interior de un anillo de cucurbiturilo (**CB[8]**). Los pseudorotaxanos **61** actúan como ligandos orgánicos, coordinándose a iones uranilo (UO_2^{2+}). En esta red tridimensional se pueden identificar dos modos de ensamblaje distintos (Figura 1.28b). El ensamblaje tipo 1 se produce a través de los grupos carboxilato de **60**, mediante el cual las moléculas derivadas de estireno encapsuladas se coordinan al nodo metálico. El macrociclo no participa en la coordinación. Esta disposición provoca que los grupos estireno permanezcan alejados y sean incapaces de experimentar una fotoisomerización. En cambio, en el ensamblaje tipo 2 el macrociclo es

capaz de coordinarse, además de los derivados de estireno, al ion metálico a través de los grupos carbonilo de su estructura. En este caso, los grupos estireno están lo suficientemente próximos para que se produzca su fotoisomerización. Por lo tanto, en la misma red metal-orgánica se distingue una unidad fotoinerte y una unidad fotoactiva.

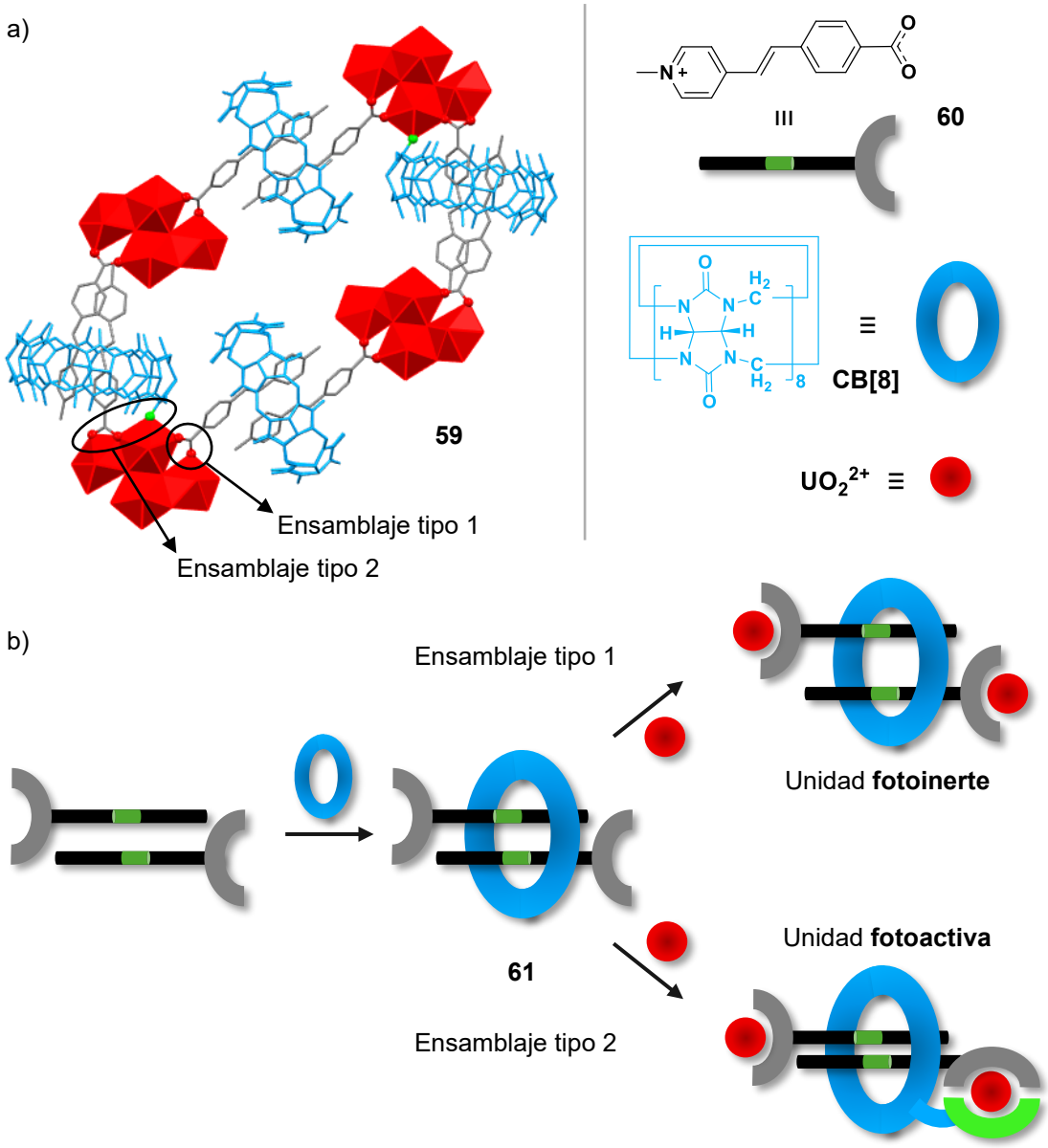


Figura 1.28. *(a) Estructura de rayos X del MORF* ***59****. (b) Formación del pseudorotaxano* ***61*** *y sus dos modos de ensamblaje con el ion metálico.*

Cuando la superficie de un cristal del MORF **59** se irradia con luz UV (365 nm) durante 10 minutos, se observa cómo el cristal se dobla lentamente hacia la dirección de la luz incidente. Al dejar de incidir la luz, el cristal mantiene la flexión y no muestra daños apreciables, evidenciando una alta estabilidad. Tras un estudio minucioso del monocristal modificado, los investigadores llegaron a la conclusión de que la flexión procede, en gran

medida, de la fotoisomerización de las unidades fotoactivas del MORF **59** (Figura 1.29). Al hacer incidir la luz UV, los derivados de estireno experimentan una cicloadición [2+2] para dar el ciclobutano correspondiente, provocando la flexión de las celdas unidad de la superficie expuesta.[100]

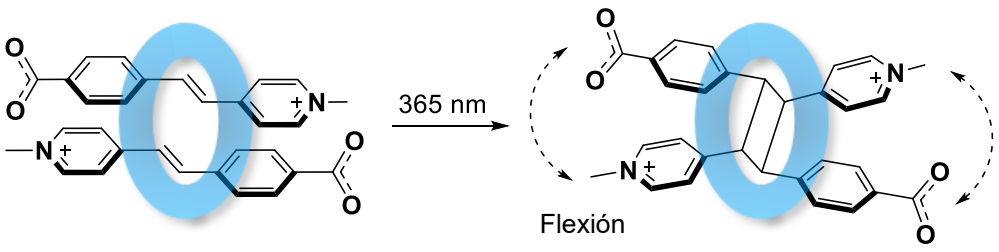


Figura 1.29. *Flexión del ligando orgánico del MORF* ***59*** *después de ser irradiado por luz ultravioleta.*

1.4 Retos de las moléculas entrelazadas mecánicamente

Han pasado tan solo seis décadas desde el primer ejemplo de una MEM, pero los avances en este campo han sido vertiginosos. La síntesis estadística ha sido reemplazada por procedimientos eficaces como el aplantillado mediante interacciones no covalentes o el aplantillado activo, permitiendo obtener estructuras un grado elevado de complejidad que presentan aplicaciones como componentes clave en máquinas moleculares.

No obstante, el campo de las MEMs y, en particular, la química de los rotaxanos enfrenta desafíos significativos en la actualidad. El desarrollo de métodos sintéticos más eficientes permitiría su implementación en muchos otros campos. Pero es en la ciencia de los materiales donde reside su mayor potencial, de la cual podrían surgir las aplicaciones más prometedoras.

1.5 Estructura de la Tesis Doctoral

A partir del marco conceptual expuesto en la Introducción general, esta Tesis Doctoral desarrolla una serie de proyectos de investigación experimentales centrados en el diseño, la síntesis y la aplicación de rotaxanos de amidas bencílicas. En concreto, se estudia la influencia del enlace mecánico en la encapsulación de especies cromóforas y su integración en materiales avanzados.

El **Capítulo 2** tiene como objetivo evaluar la influencia del enlace mecánico en la estabilidad y funcionalidad de los cromóforos aza-Pechmann. Parte de los resultados presentados en este capítulo han sido publicados en el siguiente artículo científico:

- Cutillas-Font, G.; Pastor, A.; Alajarin, M.; Martinez-Cuezva, A.; Marin-Luna, M.; Batanero, B.; Berna, J.; Mechanical Insulation of Aza-Pechmann Dyes within [2]Rotaxanes. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 13823-13831.

En el **Capítulo 3**, se examina el uso de los cromóforos aza-Pechmann como plantillas para la síntesis de [2]rotaxanos que integran fragmentos 9,10-antracenilideno en el macrociclo de amidas bencílicas, y se analizan su estabilidad térmica y sus propiedades fotofísicas.

En el **Capítulo 4**, se investiga el potencial de [2]rotaxanos tetratópicos como ligandos en redes metal-orgánicas de Cu(II) y Co(II), y su influencia en la rigidez de la red cristalina. Los resultados presentados en este capítulo han sido publicados en el siguiente artículo científico:

- Saura-Sanmartin, A.; Cutillas-Font, G.; Martinez-Cuezva, A.; Alajarin, M.; Esteban-Betegón, F.; Pena-Sánchez, P.; Gándara, F.; Berna, J.; Mechanical Bonding of Rigid MORFs Using a Tetratopic Rotaxane. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 6431-6434.

En el **Capítulo 5**, se describe la funcionalización la red metal-orgánica **NU-1000** con un [2]rotaxano derivado de fumaramida por medio del método SALI y su respuesta fotoquímica.

1.6 Bibliografía

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

(2) Stoddart, J. F. The Chemistry of the Mechanical Bond. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802-1820.

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

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

(5) Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Bravo, J. A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Template-Directed Synthesis of a Rotacatenane. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999,* 1295-1302.

(6) Romuald, C.; Ardá, A.; Clavel, C.; Jiménez-Barbero, J.; Coutrot, F. Tightening or Loosening a PH-Sensitive Double-Lasso Molecular Machine Readily Synthesized from an Ends-Activated [C2]Daisy Chain. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1851-1857.

(7) Yao, C.; Gole, B.; Bui, A. T.; Kauffmann, B.; Huc, I.; McClenaghan, N. D.; Ferrand, Y. Photon-Gated Foldaxane Assembly/Disassembly. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 8415-8418.

(8) Liu, W.; Stern, C. L.; Stoddart, J. F. Suit[4]ane. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10273-10278.

(9) Hudson, B.; Vinograd, J. Catenated Circular DNA Molecules in HeLa Cell Mitochondria. *Nature*. **1967**, *216*, 647-652.

(10) Kovall, R.; Matthews, B. W. Toroidal Structure of λ-Exonuclease. *Science*. **1997**, *277*, 1824-1827.

(11) Wasserman, E. The Preparation of Interlocking Rings: A Catenane. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433-4434.

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

(13) Schill, G.; Lüttringhaus, A. The Preparation of Catena Compounds by Directed Synthesis. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1964**, *3*, 546-547.

(14) Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. P.; Kintzinger, J. P. Une Nouvelle Famille de Molecules: Les Metallo-Catenanes. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095-5098.

(15) Hubin, T. J.; Busch, D. H. Template Routes to Interlocked Molecular Structures and Orderly Molecular Entanglements. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 5-52.

(16) Ashton, P. R.; Goodnow, T. T.; Kaifer, A. E.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Vicent, C.; Williams, D. J. A [2] Catenane Made to Order. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1396-1399.

(17) Stoddart, J. F. Conception and Birth of New Receptor Chemistry from Dibenzo-18-Crown-6. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 467-472.

(18) Bissell, R. A.; Córdova, E.; Kaifer, A. E.; Stoddart, J. F. A Chemically and Electrochemically Switchable Molecular Shuttle. *Nature*. **1994**, *369*, 133-137.

(19) Hunter, C. A. Synthesis and Structure Elucidation of a New [2]-Catenane. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5303-5311.

(20) Vögtle, F.; Meier, S.; Hoss, R. One-Step Synthesis of a Fourfold Functionalized Catenane. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1619-1622.

(21) Wenz, G.; Han, B.-H.; Müller, A. Cyclodextrin Rotaxanes and Polyrotaxanes. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782-817.

(22) Gilday, L. C.; Lang, T.; Caballero, A.; Costa, P. J.; Félix, V.; Beer, P. D. A Catenane Assembled through a Single Charge-Assisted Halogen Bond. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4356-4360.

(23) Barrell, M. J.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Slawin, A. M. Z. An Ion-Pair Template for Rotaxane Formation and Its Exploitation in an Orthogonal Interaction Anion-Switchable Molecular Shuttle. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8036-8039.

(24) Ashton, P. R.; Baxter, I.; Fyfe, M. C. T.; Raymo, F. M.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Rotaxane or Pseudorotaxane? That Is the Question! *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297-2307.

(25) Movsisyan, L. D.; Franz, M.; Hampel, F.; Thompson, A. L.; Tykwinski, R. R.; Anderson, H. L. Polyyne Rotaxanes: Stabilization by Encapsulation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1366-1376.

(26) Curcio, M.; Nicoli, F.; Paltrinieri, E.; Fois, E.; Tabacchi, G.; Cavallo, L.; Silvi, S.; Baroncini, M.; Credi, A. Chemically Induced Mismatch of Rings and Stations in [3]Rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8046-8055.

(27) Saura-Sanmartin, A.; Martinez-Cuezva, A.; Pastor, A.; Bautista, D.; Berna, J. Light-Driven Exchange between Extended and Contracted Lasso-like Isomers of a Bistable [1]Rotaxane. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6980-6987.

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

(29) Harrison, I. Thomas.; Harrison, Shuyen. Synthesis of a Stable Complex of a Macrocycle and a Threaded Chain. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723-5724.

(30) Schill, G.; Zollenkopf, H. Rotaxan-Verbindungen. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53-74.

(31) Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725-2828.

(32) Jamagne, R.; Power, M. J.; Zhang, Z.-H.; Zango, G.; Gibber, B.; Leigh, D. A. Active Template Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, *53*, 10216-10252.

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

(34) Kollman, P. A.; Allen, L. C. Theory of the Hydrogen Bond. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 283-303.

(35) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. Defining the Hydrogen Bond: An Account (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619-1636.

(36) Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. Noncovalent Synthesis Using Hydrogen Bonding. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382-2426.

(37) Afonine, P. V.; Sobolev, O. V.; Moriarty, N. W.; Terwilliger, T. C.; Adams, P. D. Overall Protein Structure Quality Assessment Using Hydrogen-Bonding Parameters. *Acta. Cryst. D Struct. Biol.* **2023**, *79*, 684–693.

(38) Schalley, C. A.; Weilandt, T.; Brüggemann, J.; Vögtle, F. Hydrogen-Bond-Mediated Template Synthesis of Rotaxanes, Catenanes, and Knotanes. In *Templates in*

Chemistry I. Topics in Current Chemistry; Springer; Berlin, Heidelberg, 2005; 248, 141–200.

(39) Ashton, P. R.; Campbell, P. J.; Glink, P. T.; Philp, D.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Chrystal, E. J. T.; Menzer, S.; Williams, D. J.; Tasker, P. A. Dialkylammonium Ion/Crown Ether Complexes: The Forerunners of a New Family of Interlocked Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1865–1869.

(40) Matsumura, T.; Ishiwari, F.; Koyama, Y.; Takata, T. C−C Bond-Forming Click Synthesis of Rotaxanes Exploiting Nitrile N-Oxide. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3828-3831.

(41) Hunter, C. A. Molecular Recognition of P-Benzoquinone by a Macrocyclic Host. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 749-751.

(42) Dzyuba, E. V.; Kaufmann, L.; Löw, N. L.; Meyer, A. K.; Winkler, H. D. F.; Rissanen, K.; Schalley, C. A. CH···O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4838-4841.

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

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

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

(46) Gatti, F. G.; Leigh, D. A.; Nepogodiev, S. A.; Slawin, A. M. Z.; Teat, S. J.; Wong, J. K. Y. 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.

(47) Altieri, A.; Bottari, G.; Dehez, F.; Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Zerbetto, F. Remarkable Positional Discrimination in Bistable Light- and Heat-Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2296-2300.

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

(49) Martinez-Cuezva, A.; Rodrigues, L. V.; Navarro, C.; Carro-Guillen, F.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Alajarin, M.; Berna, J. Dethreading of Tetraalkylsuccinamide-Based [2]Rotaxanes for Preparing Benzylic Amide Macrocycles. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10049-10059.

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

(51) Altieri, A.; Aucagne, V.; Carrillo, R.; Clarkson, G. J.; D'Souza, D. M.; Dunnett, J. A.; Leigh, D. A.; Mullen, K. M. Sulfur-Containing Amide-Based [2]Rotaxanes and Molecular Shuttles. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1922-1928.

(52) Berná, J.; Alajarín, M.; Orenes, R.-A. Azodicarboxamides as Template Binding Motifs for the Building of Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10741-10747.

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

(54) Puigcerver, J.; Zamora-Gallego, J. M.; Marin-Luna, M.; Martinez-Cuezva, A.; Berna, J. 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.

(55) Johnston, A. G.; Leigh, D. A.; Nezhat, L.; Smart, J. P.; Deegan, M. D. Structurally Diverse and Dynamically Versatile Benzylic Amide [2]Catenanes Assembled Directly from Commercially Available Precursors. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1212-1216.

(56) Perez, J. de M.; Alajarin, M.; Martinez-Cuezva, A.; Berna, J. 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.

(57) Gassensmith, J. J.; Barr, L.; Baumes, J. M.; Paek, A.; Nguyen, A.; Smith, B. D. Synthesis and Photophysical Investigation of Squaraine Rotaxanes by "Clicked Capping". *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3343-3346.

(58) De Bo, G.; Dolphijn, G.; McTernan, C. T.; Leigh, D. A. [2]Rotaxane Formation by Transition State Stabilization. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8455-8457.

(59) Riaño, A.; Carini, M.; Melle-Franco, M.; Mateo-Alonso, A. Mechanically Interlocked Nitrogenated Nanographenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20481-20488.

(60) Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. Synthetic Molecular Motors and Mechanical Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191.

(61) Brown, R. A Brief Account of Microscopical Observations Made in the Months of June, July and August 1827, on the Particles Contained in the Pollen of Plants, and on the General Existence of Active Molecules in Organic and Inorganic Bodies. *The Philosophical Magazine*. **1828**, 171–173.

(62) Farràs, P.; Escudero-Adán, E. C.; Viñas, C.; Teixidor, F. Controlling the Pirouetting Motion in Rotaxanes by Counterion Exchange. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 8654-8661.

(63) Puigcerver, J.; Alajarin, M.; Martinez-Cuezva, A.; Berna, J. 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.

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

(65) Heard, A. W.; Goldup, S. M. Simplicity in the Design, Operation, and Applications of Mechanically Interlocked Molecular Machines. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 117-128.

(66) Gatti, F. G.; León, S.; Wong, J. K. Y.; Bottari, G.; Altieri, A.; Morales, M. A. F.; Teat, S. J.; Frochot, C.; Leigh, D. A.; Brouwer, A. M.; Zerbetto, F. Photoisomerization

of a Rotaxane Hydrogen Bonding Template: Light-Induced Acceleration of a Large Amplitude Rotational Motion. *PNAS*. **2003**, *100*, 10-14.

(67) Berná, J.; Alajarín, M.; Marín-Rodríguez, C.; Franco-Pujante, C. Redox Divergent Conversion of a [2]Rotaxane into Two Distinct Degenerate Partners with Different Shuttling Dynamics. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2314-2320.

(68) Collin, J.-P.; Dietrich-Buchecker, C.; Gaviña, P.; Jimenez-Molero, M. C.; Sauvage, J.-P. Shuttles and Muscles: Linear Molecular Machines Based on Transition Metals. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477-487.

(69) Martinez-Cuezva, A.; Saura-Sanmartin, A.; Nicolas-Garcia, T.; Navarro, C.; Orenes, R.-A.; Alajarin, M.; Berna, J. Photoswitchable Interlocked Thiodiglycolamide as a Cocatalyst of a Chalcogeno-Baylis–Hillman Reaction. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3775-3780.

(70) Arunkumar, E.; Forbes, C. C.; Smith, B. D. Improving the Properties of Organic Dyes by Molecular Encapsulation. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4051-4059.

(71) Arunkumar, E.; Fu, N.; Smith, B. D. Squaraine-Derived Rotaxanes: Highly Stable, Fluorescent Near-IR Dyes. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4684-4690.

(72) Gassensmith, J. J.; Baumes, J. M.; Smith, B. D. Discovery and Early Development of Squaraine Rotaxanes. *Chem. Commun.* **2009**, 6329-6338.

(73) Arunkumar, E.; Forbes, C. C.; Noll, B. C.; Smith, B. D. Squaraine-Derived Rotaxanes: Sterically Protected Fluorescent Near-IR Dyes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3288-3289.

(74) Fu, N.; Gassensmith, J. J.; Smith, B. D. Effect of Stopper Size on Squaraine Rotaxane Stability. *Supramol. Chem.* **2009**, *21*, 118-124.

(75) Saura-Sanmartin, A. Interlocked Polyynes towards Stable Carbynes. *Nat. Chem.* **2024**, *16*, 154-156.

(76) Patrick, C. W.; Gao, Y.; Gupta, P.; Thompson, A. L.; Parker, A. W.; Anderson, H. L. Masked Alkynes for Synthesis of Threaded Carbon Chains. *Nat. Chem.* **2024**, *16*, 193-200.

(77) Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. Artificial Molecular Machines. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081-10206.

(78) Junge, W.; Nelson, N. ATP Synthase. *Annu. Rev. Biochem.* 2015, *84*, 631-657.

(79) Hirokawa, N.; Noda, Y.; Tanaka, Y.; Niwa, S. Kinesin Superfamily Motor Proteins and Intracellular Transport. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2009**, *10*, 682-696.

(80) Sweeney, H. L.; Houdusse, A. Structural and Functional Insights into the Myosin Motor Mechanism. *Annu. Rev. Biophys.* **2010**, *39*, 539-557.

(81) Cheng, C.; McGonigal, P. R.; Schneebeli, S. T.; Li, H.; Vermeulen, N. A.; Ke, C.; Stoddart, J. F. An Artificial Molecular Pump. *Nat. Nanotechnol.* **2015**, *10*, 547-553.

(82) Pezzato, C.; Nguyen, M. T.; Cheng, C.; Kim, D. J.; Otley, M. T.; Stoddart, J. F. An Efficient Artificial Molecular Pump. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 4849-4857.

(83) Pezzato, C.; Nguyen, M. T.; Kim, D. J.; Anamimoghadam, O.; Mosca, L.; Stoddart, J. F. Controlling Dual Molecular Pumps Electrochemically. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9325-9329.

(84) Zhou, H.-C.; Long, J. R.; Yaghi, O. M. Introduction to Metal–Organic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 673-674.

(85) Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*. **2013**, *341*, 1230444.

(86) Freund, R.; Zaremba, O.; Arnauts, G.; Ameloot, R.; Skorupskii, G.; Dincă, M.; Bavykina, A.; Gascon, J.; Ejsmont, A.; Goscianska, J.; Kalmutzki, M.; Lächelt, U.; Ploetz, E.; Diercks, C. S.; Wuttke, S. The Current Status of MOF and COF Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23975-24001.

(87) Deng, H.; Olson, M. A.; Stoddart, J. F.; Yaghi, O. M. Robust Dynamics. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 439-443.

(88) Saura-Sanmartin, A.; Pastor, A.; Martinez-Cuezva, A.; Cutillas-Font, G.; Alajarin, M.; Berna, J. Mechanically Interlocked Molecules in Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 4949-4976.

(89) Loeb, S. J. Metal–Organic Rotaxane Frameworks; MORFs. *Chem. Commun.* **2005**, 1511-1518.

(90) Loeb, S. J. Rotaxanes as Ligands: From Molecules to Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 226-235.

(91) Vukotic, V. N.; Loeb, S. J. One-, Two- and Three-Periodic Metal–Organic Rotaxane Frameworks (MORFs): Linking Cationic Transition-Metal Nodes with an Anionic Rotaxane Ligand. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13630-13637.

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

(93) Frank, N. C.; Mercer, D. J.; Loeb, S. J. An Interwoven Metal-Organic Framework Combining Mechanically Interlocked Linkers and Interpenetrated Networks. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14076-14080.

(94) Li, Q.; Zhang, W.; Miljanić, O. Š.; Sue, C.-H.; Zhao, Y.-L.; Liu, L.; Knobler, C. B.; Stoddart, J. F.; Yaghi, O. M. Docking in Metal-Organic Frameworks. *Science*. **2009**, *325*, 855-859.

(95) Wang, T. C.; Vermeulen, N. A.; Kim, I. S.; Martinson, A. B. F.; Stoddart, J. F.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Scalable Synthesis and Post-Modification of a Mesoporous Metal-Organic Framework Called NU-1000. *Nat. Protoc.* **2016**, *11*, 149-162.

(96) Deria, P.; Bury, W.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. Versatile Functionalization of the NU-1000 Platform by Solvent-Assisted Ligand Incorporation. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1965-1968.

(97) McGonigal, P. R.; Deria, P.; Hod, I.; Moghadam, P. Z.; Avestro, A.-J.; Horwitz, N. E.; Gibbs-Hall, I. C.; Blackburn, A. K.; Chen, D.; Botros, Y. Y.; Wasielewski, M. R.; Snurr, R. Q.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; Stoddart, J. F. Electrochemically Addressable Trisradical Rotaxanes Organized within a Metal–Organic Framework. *PNAS* **2015**, *112*, 11161-11168.

(98) Gholami, G.; Wilson, B. H.; Zhu, K.; O'Keefe, C. A.; Schurko, R. W.; Loeb, S. J. Exploring the Dynamics of Zr-Based Metal–Organic Frameworks Containing Mechanically Interlocked Molecular Shuttles. *Faraday Discuss.* **2021**, *225*, 358-370.

(99) Wilson, B. H.; Abdulla, L. M.; Schurko, R. W.; Loeb, S. J. Translational Dynamics of a Non-Degenerate Molecular Shuttle Imbedded in a Zirconium Metal–Organic Framework. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 3944-3951.

(100) Geng, J.; Mei, L.; Liang, Y.; Yuan, L.; Yu, J.; Hu, K.; Yuan, L.; Feng, W.; Chai, Z.; Shi, W. Controllable Photomechanical Bending of Metal-Organic Rotaxane Crystals Facilitated by Regioselective Confined-Space Photodimerization. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, article number: 2030.

Capítulo 2:

Aislamiento mecánico de cromóforos aza-Pechmann en [2]rotaxanos

2.1 Introducción

El color es un estímulo visual que nos permite percibir el mundo que nos rodea repleto de matices. Esta percepción es tan importante que puede influir en nuestro desarrollo psicológico y fisiológico.[1–4] A nivel molecular los colores que observamos se originan a causa de la interacción con la luz de determinadas sustancias presentes en los objetos de nuestro entorno, a los que llamamos comúnmente colorantes, tintes, pigmentos,[5,6] … No es casualidad pues, que el uso de tintes o pigmentos se remonte hasta la Antigüedad. Ya en las primeras civilizaciones ubicadas en el antiguo Egipto, Mesopotamia o China, se empleaban colorantes naturales de origen vegetal y animal, como el índigo[7] y el púrpura de Tiro (Figura 2.1).[8] Su escasez y elevado coste hacía de ellos un verdadero símbolo de poder y estatus social.

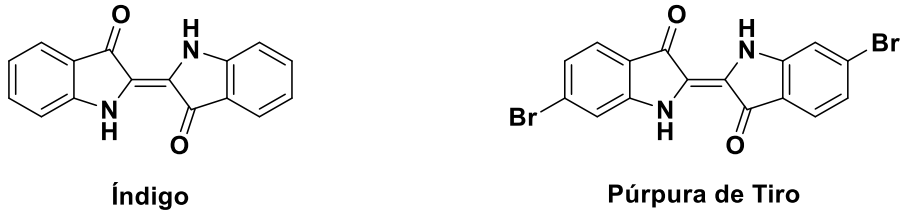


Figura 2.1. *Estructura del índigo y del 6,6'-dibromoíndigo (púrpura de Tiro).*

Todo ello cambió en 1856, cuando William Henry Perkin (*Imperial College*, Londres) en plena Revolución Industrial, sintetizó por primera vez la mauveína (Figura 2.2), poseedora de un color malva intenso, a partir de anilina y toluidina por tratamiento con dicromato potásico en medio ácido.[9,10] La preparación de esta sustancia sucedió de forma casual, en un intento de Perkin de sintetizar quinina a instancias de su tutor August W. von Hoffmann.[11]

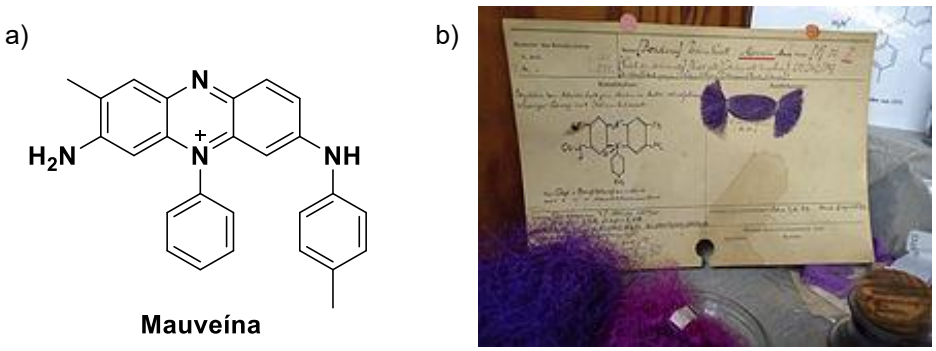


Figura 2.2. *a) Estructura de la mauveína y b) tejido teñido con este compuesto. Colección Histórica de Colorantes de la Universidad Técnica de Dresde (TU Dresden).*

No obstante, la iniciativa y gran capacidad emprendedora de William H. Perkin le llevó a optimizar la síntesis de la mauveína a gran escala, así como a poner a punto métodos para teñir distintos tejidos como algodón, lana y seda. Su descubrimiento desembocó en la producción industrial de tintes sintéticos y, con ello, contribuyó al nacimiento de la industria química.

El mundo de los colorantes y pigmentos es muy amplio y complejo, debido tanto a la gran variedad estructural de los compuestos que forman parte de este grupo de sustancias, como en los distintos ámbitos donde poseen aplicaciones.[6,12,13] La palabra colorante, "colorant" o "dye" en inglés, significa compuesto que proporciona color. Sin embargo, detrás de este adjetivo se esconde un grupo heterogéneo de compuestos, la mayor parte de naturaleza orgánica, que se pueden clasificar según distintos criterios. Así, la gran división de los colorantes se puede establecer distinguiendo entre: a) pigmentos ("pigments", en inglés), compuestos insolubles que se emplean como dispersiones para dar color a pinturas, tintas para impresión, cosmética y polímeros, y b) el resto de los colorantes solubles, que se aplican principalmente para dar color o "teñir" productos textiles, papel, piel o incluso productos alimentarios. De hecho, la palabra tinte ("tint") se utiliza como sinónimo de colorante en un ámbito primordialmente textil. A nivel molecular, el color característico de este tipo de sustancias es debido a una agrupación concreta de átomos, grupos cromóforos, que provoca la absorción de luz de una determinada longitud de onda, que da como resultado la emisión de color.[14] Se pueden encontrar los mismos cromóforos tanto en los colorantes solubles como en los pigmentos.[6]

El mecanismo por el que los humanos percibimos el color también es igual de complejo.[15] La luz que emite una determinada fuente se refleja en los objetos y llega a la retina del ojo humano. Las longitudes de onda situadas entre 400 y 700 nm inician una reacción fotoquímica en los pigmentos de la retina. Tras el proceso de transferencia de determinada información desde el ojo hasta el cerebro, se produce la percepción visual. Los sólidos que poseen colores cromáticos poseen una o más bandas (máximos de absorción) localizados en el espectro visible. La percepción del color corresponde a la luz que se refleja en cada objeto, es decir, el complementario del que se absorbe.

A pesar de la larga historia de colorantes, pigmentos y tintes, algunos de estos compuestos han encontrado recientemente nuevas aplicaciones en el campo de la

electrónica orgánica.[16] Este campo de investigación se encuentra en plena efervescencia debido a la posibilidad de crear dispositivos electrónicos baratos y de forma sostenible, para aplicaciones en transistores orgánicos de efecto de campo (OFET), diodos orgánicos emisores de luz (OLED), células fotovoltaicas y sensores.[17–19] Pero son los compuestos cuyos grupos cromóforos absorben en la región de la luz roja y, por tanto, muestran un color azul los que poseen un especial interés.[20] Estos compuestos permiten su activación *in vivo* ya que la luz roja es capaz de penetrar el tejido y estimular una zona concreta del cuerpo. De ahí, que hayan encontrado recientemente aplicación en el campo de la biomedicina, en concreto en fotofarmacología[21–23] y optogenética.[24,25] Por todo lo expuesto anteriormente, la preparación de compuestos con grupos cromóforos, y el control y la mejora de sus propiedades fotofísicas y fotoquímicas representan una contribución primordial a la sociedad.

Otro grupo cromóforo que ha recibido atención en los últimos años por su posible utilidad en la preparación de semiconductores es la dilactona de Pechmann (**62**, Figura 2.3). El núcleo central de esta estructura es un dímero de la 3-butenolida unido por un doble enlace sustituido en las posiciones 5 por un anillo aromático o heteroaromático (Figura 2.3a).[26] Estos compuestos recibieron el nombre de Hans von Pechmann, quién preparó el primer derivado (Ar = Ph) en 1882 de nuevo de forma casual, intentando sintetizar 1,4-naftoquinona a partir de ácido β-benzoilacrílico.[27] La estructura de esta dilactona, de intenso color rojo, no fue determinada hasta 1924 por Bogert y Ritter.[28]

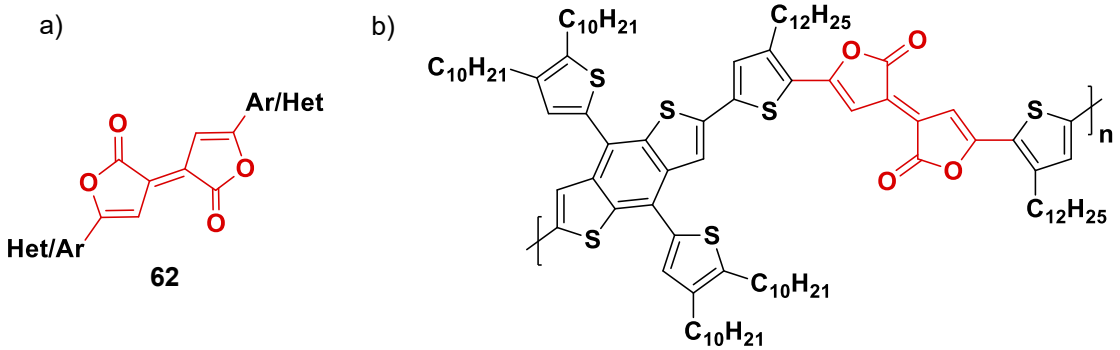


Figura 2.3. *(a) Estructura básica de un cromóforo tipo Pechmann. (b) Polímero con cromóforo Pechmann capaz de actuar como semiconductor orgánico tipo p.*

Las dilactonas **62** permanecieron en gran medida inexploradas debido a su extrema insolubilidad, causada por la formación de agregados inducidos por su estructura plana y altamente conjugada. Como resultado, durante un largo periodo de tiempo, solo

se publicaron metodologías sintéticas alternativas, reacciones de hidrólisis o estudios en estado sólido,[29–33] hasta la actualidad donde han vuelto a atraer atención de los investigadores a causa de sus propiedades fotofísicas.[34–36]

Las (*E*)-3,3'-bipirroliliden-2,2'(1*H*,1'*H*)-dionas **63**, también conocidas como dilactamas Pechmann o compuestos aza-Pechmann, se obtienen a partir de las dilactonas **62** mediante una reacción de doble amidación (Figura 2.4a).[37–40] De todos ellos, son los derivados con sustituyentes tiofeno en las posiciones 5 y 5' los que han suscitado mayor interés, de nuevo, como componentes para la preparación de dispositivos electrónicos orgánicos.[41] Este hecho se debe a las siguientes cualidades de los compuestos **63**: i) su núcleo plano y conjugado, altamente propenso a interacciones dador-aceptor y apilamiento π-π, ii) la presencia de cadenas alquílicas unidas a los átomos de nitrógeno que permiten aumentar su solubilidad y controlar el empaquetamiento en estado sólido, y iii) la presencia de los radicales tienilo, que facilita la formación de polímeros tras su derivatización, mediante reacciones de acoplamiento. Liu, Zhang y colaboradores demostraron el alto potencial de las dilactamas Pechmann como unidades fundamentales para preparar OFETs con propiedades semiconductoras de tipo p (Figura 2.4b)[42,43] y ambipolares (Figura 2.4c),[44–47] o como capas activas para dispositivos fotovoltaicos orgánicos.[48]

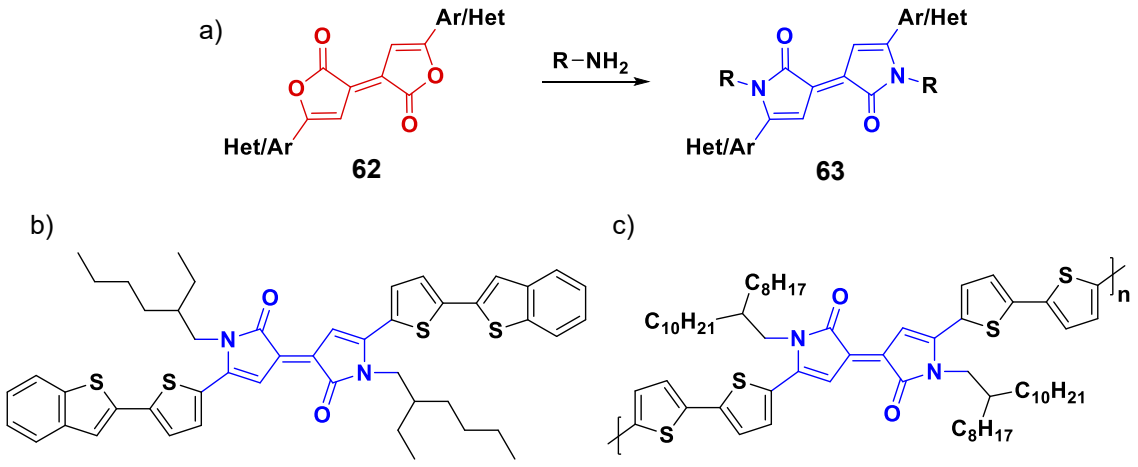


Figura 2.4. *(a) Método de obtención de compuestos aza-Pechmann (**63**) a partir de las dilactonas **62**. Moléculas y polímeros con cromóforos tipo aza-Pechmann capaces de actuar como semiconductores orgánicos (b) tipo p y (c) ambipolares.*

Sin embargo, las dilactamas **63** manifiestan ciertos inconvenientes si estos se pretenden utilizar con fines prácticos. En primer lugar, su agregación en estado sólido

puede alterar potencialmente sus propiedades fotofísicas. Pero el inconveniente mayor es su tendencia a isomerizar para dar sus correspondientes isómeros 6,6-endo (**63'**) con propiedades fotofísicas completamente distintas (Figura 2.5).[41,49] El desarrollo de metodologías dirigidas a mejorar la estabilidad, así como a modular su propiedades representa un objetivo atractivo sobre el que queda mucho por explorar.

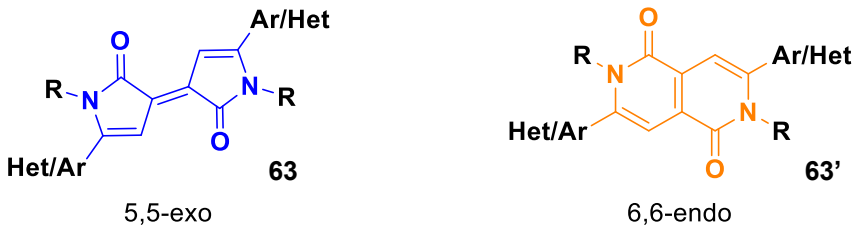


Figura 2.5. *Isómeros 5,5-exo (**63**) y 6,6-endo (**63'**) de los cromóforos aza-Pechmann.*

La formación de rotaxanos ofrece una estrategia única para mejorar las propiedades de los cromóforos sin modificar su estructura covalente.[50,51] A diferencia de los complejos de inclusión, las moléculas mecánicamente entrelazadas presentan la ventaja de no disociarse, gracias a los *stoppers* que estabilizan el enlace mecánico. El macrociclo, por su parte, proporciona protección estérica, incrementando tanto la estabilidad química como térmica, y evitando la agregación que tanto afecta a las propiedades optoelectrónicas. Además, permite el control preciso del entorno que rodea al cromóforo, propiciando un ajuste fino de sus propiedades fotoquímicas y redox.[50,51]

El grupo de investigación de Harry L. Anderson ha utilizado esta estrategia para proteger cromóforos de diversa naturaleza (Figura 2.6a-b). Así, las cianinas, empleadas en láseres, sensibilizadores fotográficos y sondas biológicas de fluorescencia, presentan como principal limitación su baja estabilidad fotoquímica.[52] Tras formar los correspondientes rotaxanos con anillos de α-ciclodextrina (**64**), su fluorescencia se incrementa y su fotoestabilidad aumenta.[53] Los azo derivados enhebrados en α-ciclodextrinas (**65**) experimentan un incremento de estabilidad frente a la degradación oxidativa y fotoquímica.[54] Por otro lado, la estabilidad y las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de los cromóforos derivados de sales de estilbazolio mejoran al ser encapsulados en anillos de calixareno. En este caso concreto y dada la menor simetría de ambos componentes, Silvi y colaboradores, obtuvieron dos isómeros, **66** y **66'**, que difieren en la orientación del macrociclo respecto al eje (Figura 2.6c), y que curiosamente manifiestan propiedades fotofísicas y fotoquímicas ligeramente distintas.[55] Otros

ejemplos recientes han sido descritos por G. De Bo,[56] S. M. Goldup,[57] J. Terao[58] e Inouye,[59] lo que destaca la importancia de la protección mecánica de cromóforos.

Como ya se ha explicado en la introducción general, el grupo de investigación de Bradley D. Smith describió la preparación de escuaraínas mecánicamente entrelazadas con macrociclos de amidas bencílicas (**45a** y **47a**, Figura 2.6d). La presencia del macrociclo impide la formación de agregados y proporciona estabilidad frente a la reacción con nucleófilos.[60] Este tipo de rotaxanos se han empleado como sondas fluorescentes que permiten visualizar de manera efectiva la muerte celular en un modelo de lesión cerebral traumática en ratones.[61]

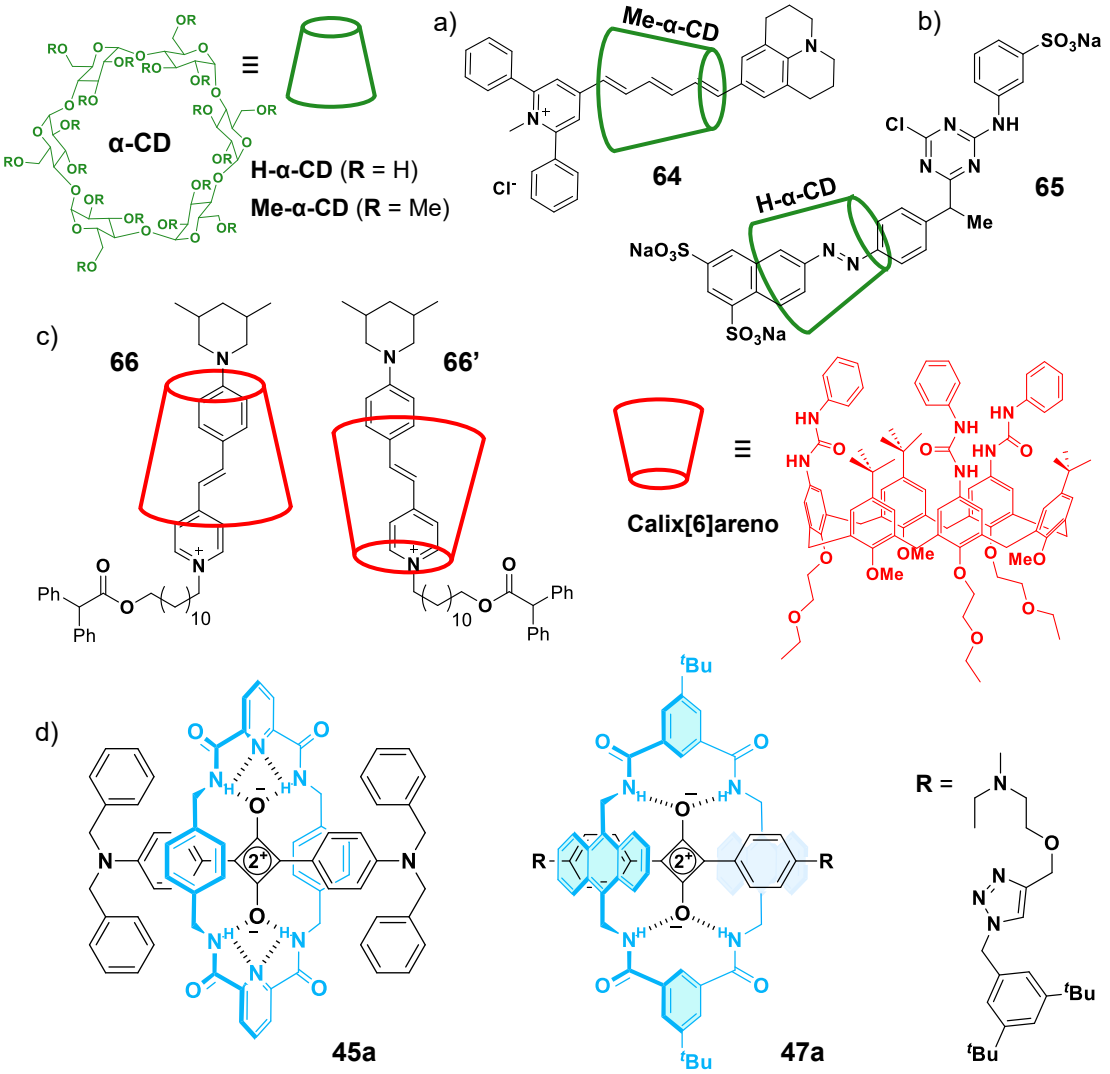


Figura 2.6. *(a) Cianina* ***64*** *y (b) azo derivado* ***65*** *enhebrados en macrociclos de α-ciclodextrina. (c) Cromóforos derivados de sales estilbazolio* ***66*** *y* ***66'*** *enhebrados en macrociclos de calix[6]areno. (d) Escuaraínas mecánicamente entrelazadas* ***45a*** *y* ***47a*** *en macrociclos de amidas bencílicas.*

Volviendo a las dilactamas aza-Pechmann **63**, éstas poseen cierta similitud estructural con la función fumaramida (Figura 2.7). Los grupos carbonilo de las funciones amida están separados por un doble enlace carbono-carbono y situados en disposición *trans/anti*. Por tanto, los cromóforos aza-Pechmann podrían ser potenciales plantillas para la formación de [2]rotaxanos de macrociclos de amidas bencílicas dada la complementariedad entre ambas estructuras.[62,63]

Figura 2.7. *Estructura del cromóforo aza-Pechmann y una función fumaramida.*

Por otro lado, el esqueleto de las dilactamas Pechmann es mucho más rígido que el de una fumaramida debido a la presencia de los dos anillos de cinco miembros, por lo que están más preorganizadas, lo que debería suponer una ventaja para el proceso de autoensamblaje previo a la síntesis del rotaxano por la metodología *clipping*.[62] La formación de rotaxanos de amidas bencílicas con derivados aza-Pechmann como ejes permitiría obtener cromóforos entrelazados más estables, dado el efecto protector del macrociclo, además de permitir modular sus propiedades fotofísicas y fotoquímicas.

En este capítulo se abordan la síntesis y caracterización de nuevos cromóforos aza-Pechmann entrelazados. Asimismo, se evalúa la influencia del macrociclo en una serie de propiedades.

2.2 Objetivos

Los objetivos del Capítulo 2 son los siguientes:

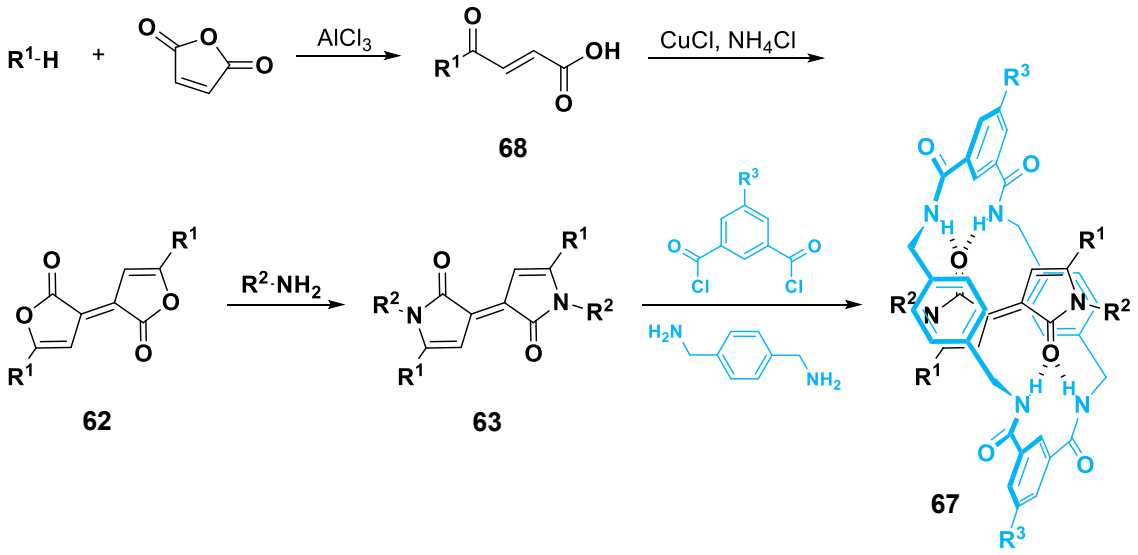
1) Analizar las dilactamas Pechmann **63** como plantillas eficientes en la síntesis de [2]rotaxanos derivados de macrociclos de amidas bencílicas, mediante la metodología *clipping*.
2) Caracterizar la estructura de los [2]rotaxanos resultantes en disolución, mediante técnicas de RMN y espectrometría de masas de alta resolución, y en estado sólido, mediante difracción de rayos X.
3) Comparar la estabilidad térmica de los cromóforos libres con la de sus análogos entrelazados.

4) Determinar las propiedades fotofísicas de los cromóforos aza-Pechmann entrelazados midiendo sus espectros de absorción y emisión.

5) Comparar mediante un estudio de voltametría cíclica el comportamiento redox de los cromóforos libres y los rotaxanos correspondientes.

2.3 Resultados y discusión

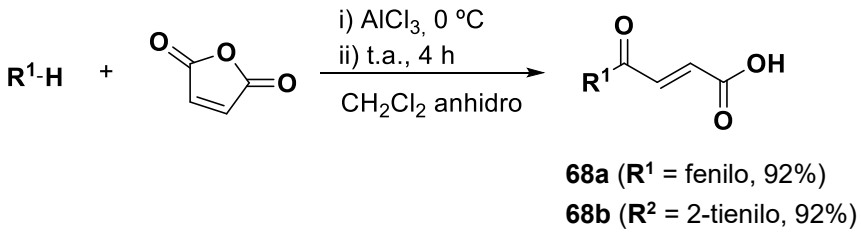
La ruta sintética utilizada para preparar las dilactamas Pechmann mecánicamente entrelazadas **67** se muestra en el Esquema 2.1. La primera etapa consistió en una acilación de Friedel-Crafts para dar los ácidos carboxílicos **68**. A partir de estos, se sintetizaron las dilactonas **62**, que tras una doble amidación dan lugar a las dilactamas Pechmann **63**. Finalmente, las dilactamas entrelazadas **67** se prepararon mediante la reacción entre las dilactamas **63**, *p*-xililendiamina y el dicloruro de isoftaloílo correspondiente. Cada una de las etapas se describen con detalle en los apartados siguientes.



Esquema 2.1. *Ruta sintética para la obtención de las dilactamas Pechmann mecánicamente entrelazadas* ***67****.*

2.3.1 Síntesis de los derivados aza-Pechmann 63

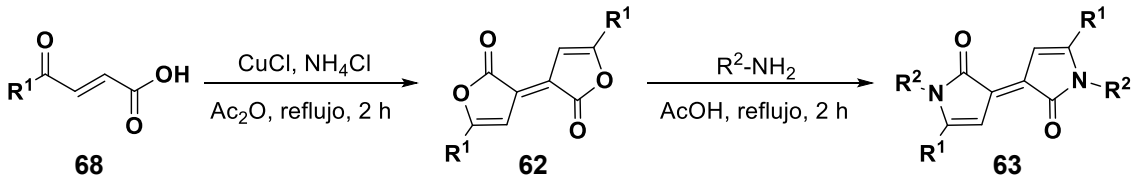
Los ácidos β-fenil y β-tienil acrílicos **68a-b** se sintetizaron mediante una acilación de Friedel-Crafts por tratamiento de benceno o tiofeno con anhidrido maleico en presencia de tricloruro de aluminio, según el procedimiento previamente descrito en la bibliografía (Esquema 2.2).[40,49]



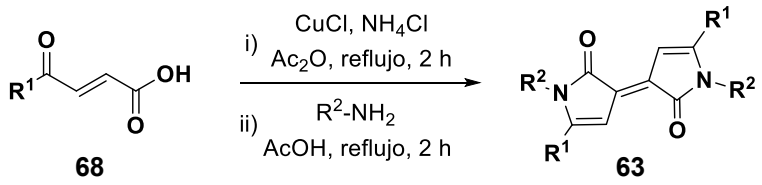
Esquema 2.2. *Síntesis de los ácidos carboxílicos* ***68a-b*** *a partir de benceno o tiofeno.*

Uno de los métodos más eficientes para la preparación de las dilactonas Pechmann **62** supone el tratamiento de los ácidos β-aroil y β-heteroaroil acrílicos **68** con cloruro de cobre (I) y cloruro de amonio, durante 2 horas a reflujo, en anhidrido acético (Esquema 2.3).[40] Una vez purificadas, las correspondientes dilactonas **62** se trataron con la amina correspondiente para dar las dilactamas **63** (Procedimiento A). Sin embargo, la baja solubilidad de los derivados Pechmann **62** en la mayoría de los disolventes orgánicos (son necesarias varias columnas de cromatografía para aislar una cantidad suficiente de producto y poder continuar con la etapa siguiente), hizo que se planteara un método alternativo en el que las dilactonas **62** se hicieron reaccionar, sin purificación previa, con la amina correspondiente (Procedimiento B). Este nuevo método supone un ahorro de tiempo y recursos considerable. En la Tabla 2.1 se incluyen los rendimientos globales obtenidos en la síntesis de las dilactamas **63a-d** a partir de los ácidos β-fenil y tienil acrílicos **68a-b**.

Procedimiento A:



Procedimiento B:



Esquema 2.3. *Síntesis de los ejes* ***63*** *a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos* ***68*** *siguiendo los procedimientos A o B.*

Tabla 2.1. *Rendimientos globales de las dilactamas* ***63a-d*** *obtenidas a partir de los ácidos* ***68a-b****.*

Entrada	Compuesto	R^1	R^2	Procedimiento	Rto Global (%)
1	**63a**	Fenilo	$C_{12}H_{25}$	B	24
2	**63b**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	A	15
3	**63c**	2-Tienilo	C_4H_9	B	7
4	**63d**	2-Tienilo	C_2H_5	A	15

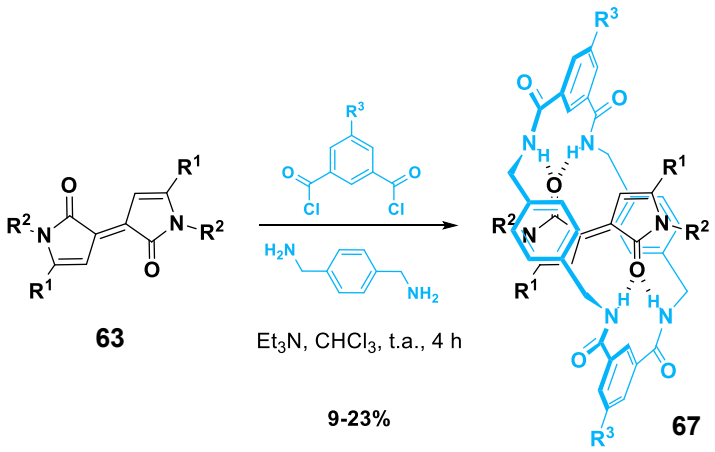
Los derivados aza-Pechmann más interesantes, si se consideran potenciales aplicaciones en el campo de la electrónica orgánica, serían los compuestos **63b-d** que contienen anillos de tiofeno unidos al cromóforo. Sin embargo, a efectos comparativos también se preparó la dilactama **63a,** que posee dos sustituyentes fenilo unidos a las posiciones 5 de los anillos de lactama. Por otro lado, los derivados con cadenas de doce (**63a-b**), cuatro (**63c**) y dos (**63d**) átomos de carbono unidos a los átomos de nitrógeno, permitieron estudiar la influencia de la longitud de la cadena en esta posición sobre la estabilidad del enlace mecánico en los rotaxanos **67**.

En la siguiente colección de imágenes (Figura 2.8) se puede apreciar el aspecto de algunos de los derivados sintetizados. La dilactona **62b** muestra un color azul eléctrico brillante (Figura 2.8a). Los compuestos **63b-d** presentan un color azul oscuro en disolución de cloroformo (**63d**, Figura 2.8b), mientras que en estado sólido son morados (**63c**, Figura 2.8c).

Figura 2.8. *Aspecto de (a) la dilactona* ***62b****, (b) la dilactama* ***63d*** *en disolución de cloroformo y (c) la dilactama* ***63c*** *en estado sólido.*

2.3.2 Síntesis y caracterización de los derivados aza-Pechmann entrelazados 67

Las dilactamas entrelazadas (**67**) se sintetizaron mediante una reacción de acoplamiento de cinco componentes, utilizando la metodología de *clipping*. El proceso supone la reacción de las dilactamas **63a-d** con dos equivalentes de *p*-xililendiamina y dos del dicloruro de isoftaloílo correspondiente, en presencia de trietilamina y condiciones de alta dilución (Esquema 2.4 y Tabla 2.2).



Esquema 2.4. *Síntesis de los derivados aza-Pechmann entrelazados* ***67****. Los fragmentos* ***R¹****,* ***R²*** *y* ***R³*** *se encuentran descritos en la Tabla 2.2.*

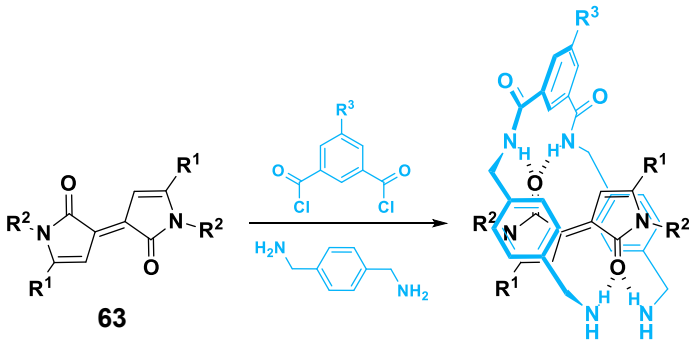
Tabla 2.2. *Rendimientos obtenidos en la síntesis de los rotaxanos* ***67****.*

Entrada	Compuesto	R^1	R^2	R^3	Rendimiento (%)
1	**67a**	Fenilo	$C_{12}H_{25}$	H	18
2	**67b**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	H	12
3	**67c**	2-Tienilo	C_4H_9	H	15
4	**67d**	2-Tienilo	C_2H_5	H	3
5	**67e**	Fenilo	$C_{12}H_{25}$	^{t}Bu	9
6	**67f**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	^{t}Bu	12
7	**67g**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	OMe	15
8	**67h**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	Br	23
9	**67i**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	NO_2	10

Los [2]rotaxanos **67a-c** y **67e-i** se obtuvieron con rendimientos modestos (9-23%) lo que demuestra que las dilactamas **63a-c** (R^2 = $C_{12}H_{25}$, C_4H_9) actúan como plantillas razonablemente buenas. Sin embargo, el rotaxano **67d** (R^2 = C_2H_5) se aisló con un

rendimiento mucho menor (3%) e impurificado con eje libre **63d** y otros compuestos de naturaleza desconocida. De estos resultados se deduce que la longitud de la cadena alquílica debe ser superior a dos átomos de carbono para estabilizar cinéticamente el enlace mecánico de los rotaxanos **67**.[64]

Como ya se ha explicado en la introducción, el mecanismo de formación de los rotaxanos **67** implicaría la formación de un complejo supramolecular entre las dilactamas **63** y un precursor del macrociclo, derivado de la reacción de dos moléculas de *p*-xililendiamina y una molécula del dicloruro de isoftaloílo (Esquema 2.5). En este proceso las dilactamas **63** actuarían como plantilla.[65,66]



Esquema 2.5. *Formación del complejo supramolecular intermedio.*

Todos los derivados aza-Pechmann entrelazados **67** muestran colores intensos. Pero mientras que las disoluciones en cloroformo de los rotaxanos **67a** y **67e** (R^1 = Ph) son de color morado, las de los rotaxanos restantes tienilo (R^1 = 2-tienil) presentan un color azul intenso (ver apartado 2.3.5). En la Figura 2.9 se muestra el aspecto de algunos de los derivados aza-Pechmann entrelazados **67** en estado sólido.

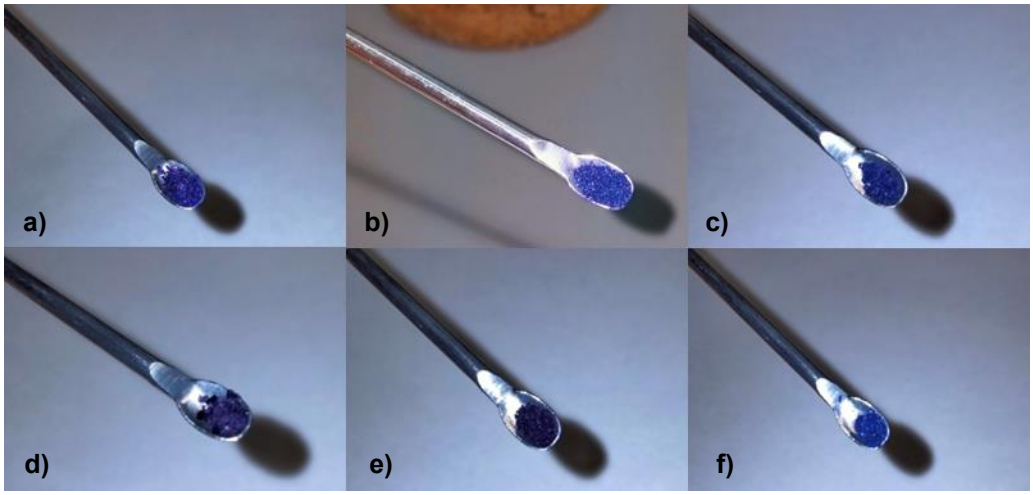


Figura 2.9. *Aspecto de los rotaxanos (a)* ***67b****, (b)* ***67c****, (c)* ***67f****, (d)* ***67g****, (e)* ***67h*** *y (f)* ***67i****.*

La determinación estructural de las dilactamas entrelazadas **67a-i** en disolución se llevó a cabo con ayuda de sus espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{1}H, ^{13}C y DEPT-135, así como de la medida de los espectros bidimensionales COSY, NOESY y HSQC. Los espectros de RMN de ^{1}H de los rotaxanos **67** muestran resonancias características de estructuras entrelazadas si se comparan con los de los derivados aza-Pechmann libres **63**. En esta discusión se han utilizado los espectros de los compuestos **63b** (Figura 2.10a) y **67b** (Figura 2.10b) para ilustrar este hecho. Las resonancias de los protones H_a, situados en el cromóforo, y H_b, ubicados en los anillos de tiofeno, experimentan desplazamientos significativos a campo alto: $\Delta\delta$ = -0.82 ppm y -0.76 ppm, respectivamente (Figura 2.10b). Este fenómeno es debido al apantallamiento anisotrópico producido por el macrociclo que rodea a la dilactama.

Otra característica del espectro de RMN de ^{1}H de **67b** es el desdoblamiento de las señales de los protones H_E que aparecen a desplazamientos químicos δ = 5.06 ppm y $\delta \approx$ 3.80 ppm. Este comportamiento, típico de los rotaxanos que poseen anillos de tetralactama,[62,67] es debido a la conformación tipo silla que adquiere el macrociclo, y que dispone estos dos protones en entornos químicos distintos. Así, podemos distinguir un H_E que denominamos *pseudoecuatorial*, que aparece a mayor desplazamiento químico y que se acopla con el NH situado en posición contigua (J = 8.6 Hz), y otro $H_{E'}$ *pseudoaxial*, a un desplazamiento químico menor, cuya constante de acoplamiento con el NH es nula (Figura 2.10b). La rotación del macrociclo alrededor del eje a una velocidad lo suficientemente rápida, en la escala de tiempos del RMN, haría que esos protones resonaran al mismo desplazamiento químico, sin embargo, los protones H_E y $H_{E'}$ aparecen a un desplazamiento químico distinto, lo que implica que la rotación del macrociclo alrededor del eje es lenta en la escala de tiempos del RMN a temperatura ambiente.

El espectro NOESY revela señales que relacionan los protones H_a, situados en el eje, y los protones H_C, H_D, y H_F, ubicados dentro de la cavidad del macrociclo (Figura 2.10c), que confirman su proximidad en el espacio. Los protones involucrados en estas señales producidas por efecto NOE están separados por menos de 4.0 Å en la estructura de rayos X, que se muestra a continuación, lo que concuerda bien con la estructura propuesta.

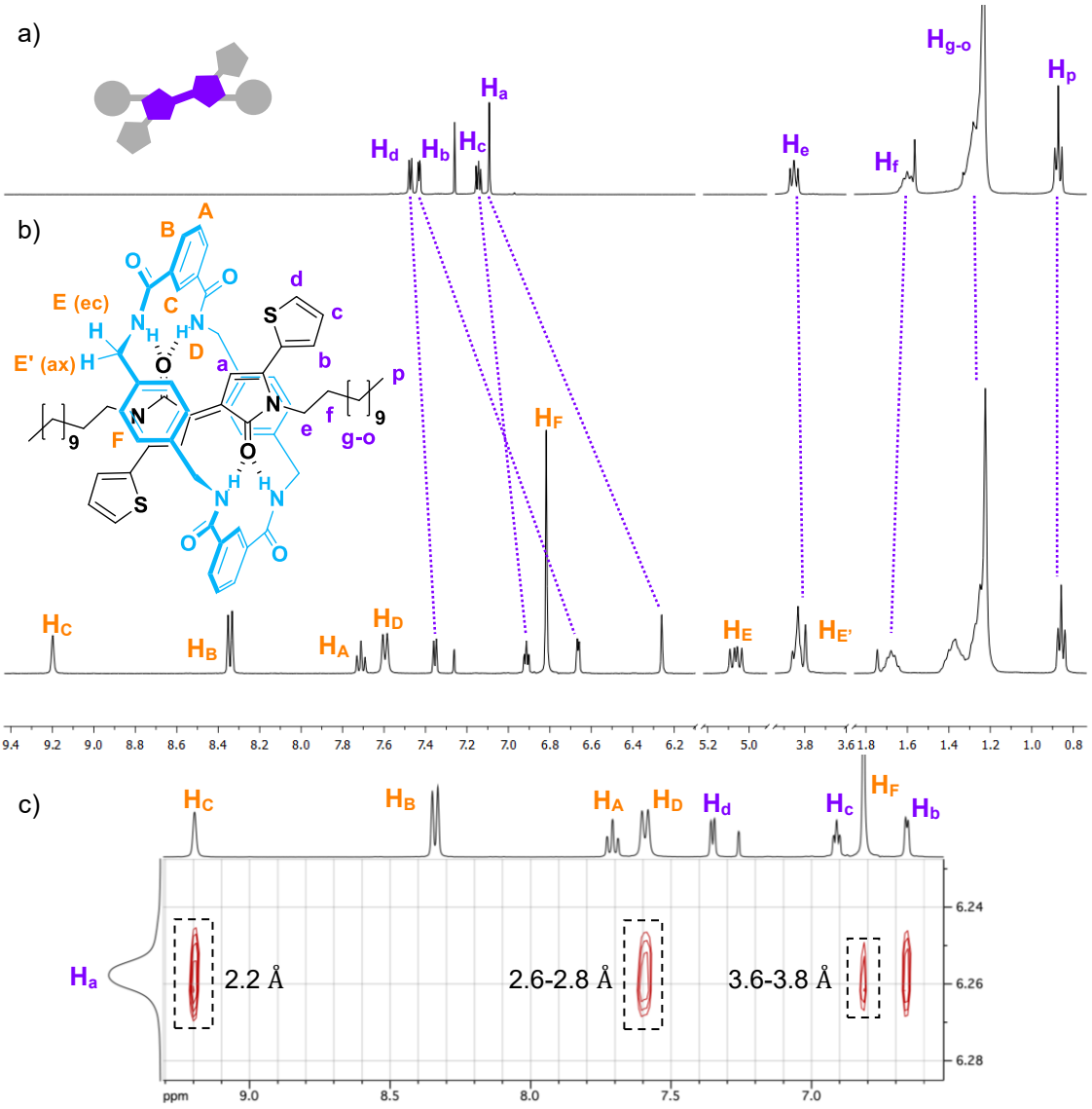


Figura 2.10. *Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) (a) de la dilactama libre* ***63b*** *y (b) del [2]rotaxano* ***67b****. (c) Área seleccionada del espectro NOESY (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K).*

La formación de los rotaxanos **67a-i** se pudo confirmar también mediante espectrometría de masas de alta resolución. Curiosamente, los espectros de masas de las dilactamas libres (**63a-d**) muestran picos correspondientes al doble, y en algunos casos al triple, de su masa molecular, que se asignaron a los correspondientes dímeros y trímeros (Figura 2.11a). En cambio, en los espectros de las dilactamas entrelazadas (**67a-i**) no aparecen picos relacionados con este tipo de asociaciones intermoleculares, lo que demuestra el efecto positivo del enlace mecánico para evitar la agregación (Figura 2.11b).

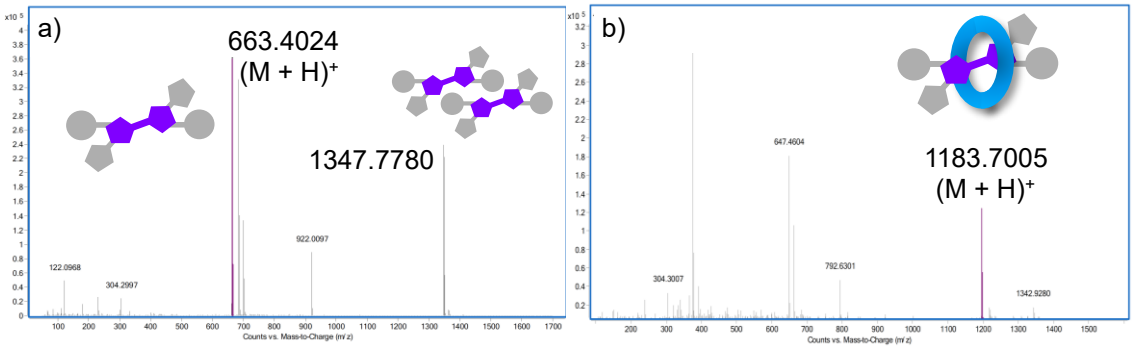


Figura 2.11. *Espectros ESI-HMRS que muestran (a) los picos de* ***63b*** *y del dímero* ***63b·63b****, y (b) el ion molecular de* ***67b****.*

La caracterización estructural de los cromóforos entrelazados en estado sólido se completó con la técnica de difracción de rayos X (Figura 2.12). Los monocristales analizados se obtuvieron por difusión lenta de pentano en disoluciones de los rotaxanos **67b** y **67c** en cloroformo. Ambas estructuras revelan la complementariedad entre la estructura del eje-cromóforo y el anillo de amidas bencílicas, que se traduce en la presencia de enlaces de hidrógeno bifurcados entre los átomos de oxígeno del eje y los grupos amida del macrociclo. Al mismo tiempo, se observa la disposición paralela entre los dos fragmentos 1,4-fenileno del macrociclo y el fragmento dilactama del cromóforo, siendo la distancia centroide-centroide entre ambos anillos muy similar en los dos rotaxanos (7.16 Å).

En el rotaxano **67b**, los anillos de tiofeno son coplanares respecto a los anillos de la dilactama (Figura 2.12a), con ángulos diedros de 4-7º. Sin embargo, ambas subunidades forman ángulos de 38º en el rotaxano **67c** (Figura 2.12b). El mayor grado de conjugación en **67b** se manifiesta en longitudes de enlace más cortas entre los carbonos que unen los anillos de lactama y tiofeno (1.438 Å), en comparación con las longitudes equivalentes en **67c** (1.452 Å). Curiosamente, mientras los radicales tienilo en **67b** se disponen *s-trans* respecto a los grupos carbonilo de la lactama, en el rotaxano **67c** tienen una disposición *s-cis*. No obstante, no se puede descartar que todas estas diferencias estructurales se deban a efectos de empaquetamiento, dado que las resonancias de H_a, en sus respectivos espectros de RMN de ^1H, son bastante similares en ambos rotaxanos. La estructura cristalina de **67b** a lo largo de los ejes imaginarios a y b muestra la interdigitación de las cadenas de dodecilo (Figuras 2.12c-d). Este patrón influye significativamente en la estabilidad del empaquetamiento cristalino, y probablemente, sea

responsable del aplanamiento del macrociclo de **67b**, a diferencia de la conformación tipo silla del anillo en **67c** (Figuras 2.12a-b).

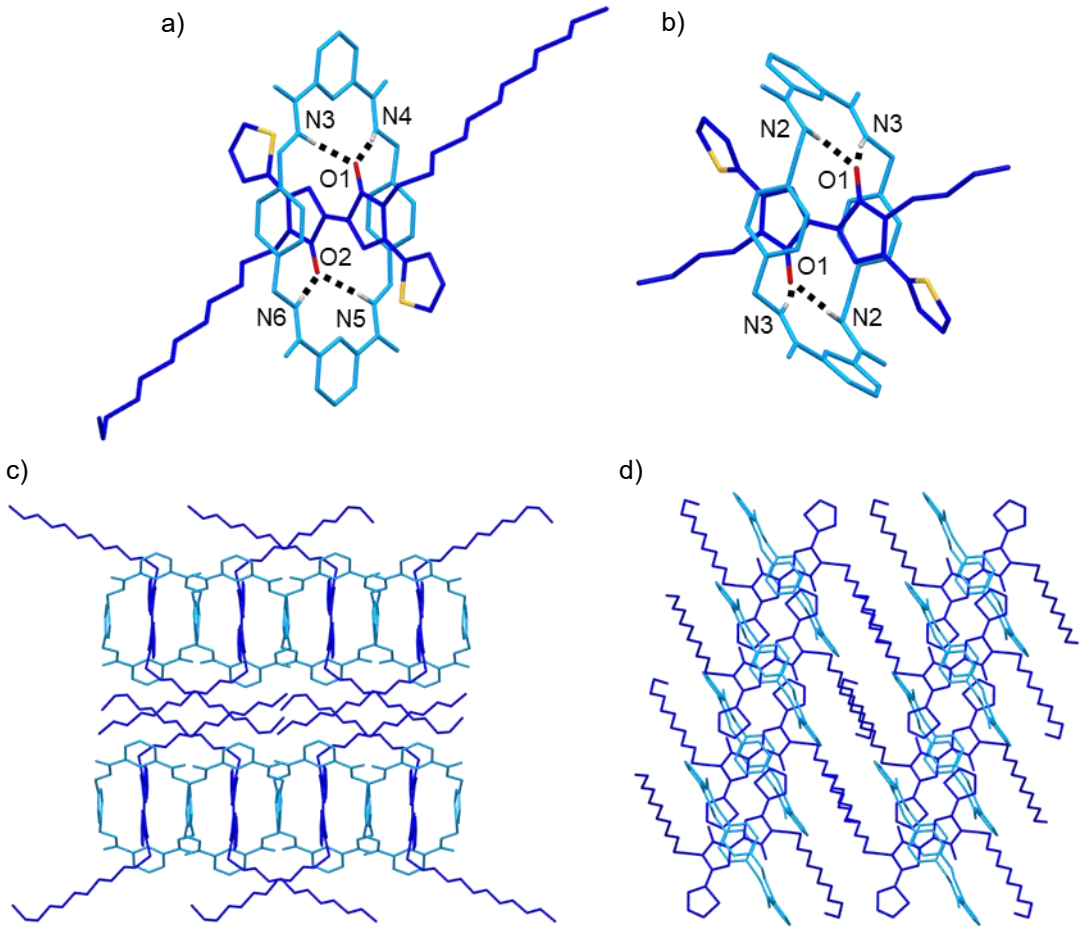


Figura 2.12. *(a) Estructura de rayos X de* ***67b****. Longitudes y ángulos de los enlaces de hidrógeno: N3HO1, 2.05 Å, 168º; N4HO1, 2.41 Å, 174º; N5HO2, 2.15 Å, 172º; N6HO2, 2.31 Å, 178º; (b) Estructura de rayos X de* ***67c****. Longitudes y ángulos de los enlaces de hidrógeno: N2HO1, 2.10 Å, 164º; N3HO1, 2.16 Å, 171º. Empaquetamiento del rotaxano* ***67b*** *(c) a lo largo del eje a y (d) del eje b. Para una mayor claridad, se han omitido determinados átomos de hidrógeno.*

Como dato adicional para confirmar la estructura de las dilactamas entrelazadas, se determinó el coeficiente de difusión (*D*) del rotaxano **67c** a 20 ºC mediante experimentos DOSY, en una disolución de cloroformo deuterado ($2 \cdot 10^{-3}$ M).[68–70] El valor resultante, $6.17 \cdot 10^{-10}$ m^2 s^{-1}, se introdujo en la ecuación de Stokes-Einstein (Ecuación 2.1) junto con la temperatura a la que se llevó a cabo la medida, la viscosidad del cloroformo a dicha temperatura (η = 0.573 Kg m^{-1} s^{-1}), y el valor de k_B, constante de Boltzmann, con el objetivo de calcular el radio hidrodinámico de **67c** (r_H).[71]

$$D = \frac{k_B \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r_H} \qquad \textit{(Ecuación 2.1)}$$

El valor del radio hidrodinámico resultante, 6.1 ± 0.1 Å, es el radio de una esfera hipotética que se mueve a la misma velocidad que la molécula objeto de estudio. Este valor concuerda a la perfección con el tamaño estimado para **67c** (6.1 Å), obtenido con el programa de modelado molecular Spartan'24 a partir de la estructura de difracción de rayos X.

2.3.3 Estudio del movimiento rotacional del macrociclo

La rotación del macrociclo alrededor del eje tiene asociada una barrera energética que permite cuantificar la intensidad de las interacciones entre los componentes de un [2]rotaxano.[62,66,67] La energía libre de activación para el proceso de rotación del macrociclo en **67c** se determinó por el método de coalescencia, utilizando las señales correspondientes a la resonancia de los protones del macrociclo H_E y $H_{E'}$, que aparecen a distinto desplazamiento químico en 1,1,2,2-tetracloroetano deuterado a 25 ºC (Figura 2.13). Cómo se ha explicado en el apartado anterior, la diferencia de desplazamiento químico indica que la rotación del anillo es lenta, a esta temperatura, en la escala de tiempos del RMN.

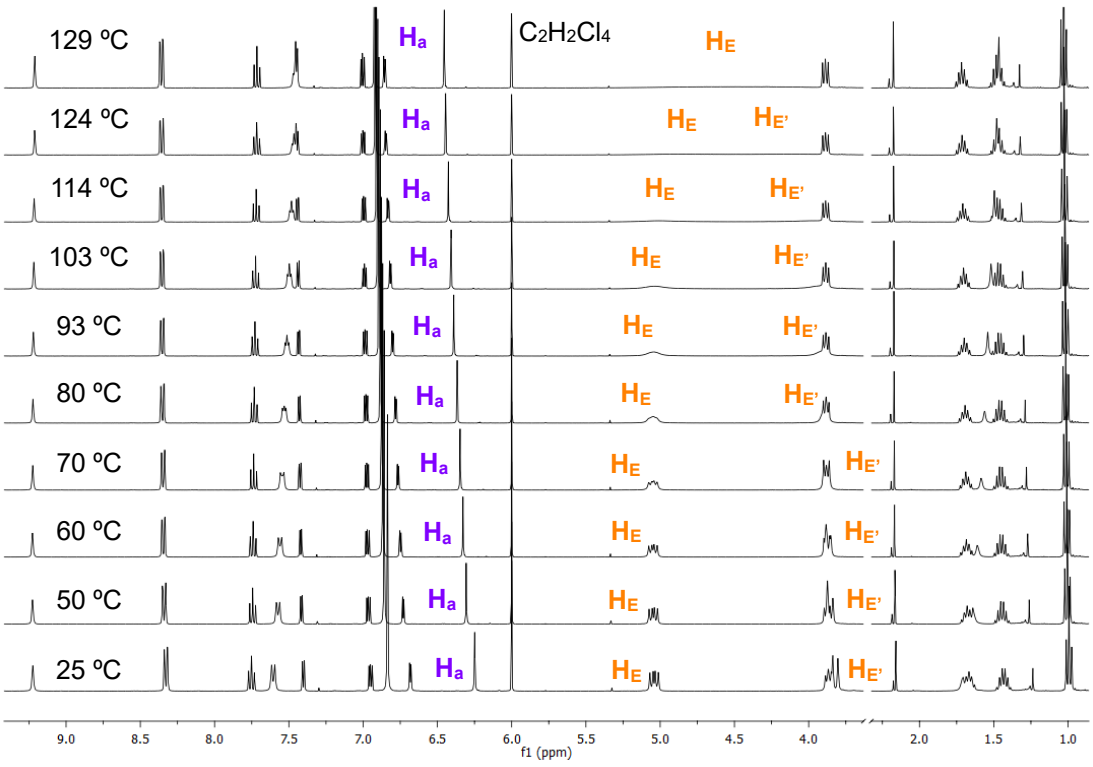


Figura 2.13. *Espectros de RMN de ^1H ($C_2D_2Cl_4$, 400 MHz) del rotaxano* ***67c****.*

Los experimentos de RMN de **67c** a alta temperatura revelaron que la barrera de rotación es tan alta que no es posible alcanzar la coalescencia por debajo de 129 ºC.[72–74] Considerando este valor de temperatura como la de coalescencia, los desplazamientos químicos de las señales de H_E y $H_{E'}$ a temperatura ambiente, y utilizando las ecuaciones 2.2 y 2.3 se obtiene un valor mínimo de $\Delta G^{\ddagger}$ de 18.0 ± 0.2 kcal·mol^{-1} ($\Delta\upsilon$ = separación de los picos y J_{AB} = constante de acoplamiento ambos en Hz, R = constante de los gases, h = constante de Planck, k_b = constante de Boltzmann).

$$k_C = \frac{\pi \cdot \sqrt{\Delta\upsilon^2 + J_{AB}^2}}{\sqrt{2}} \qquad \textit{(Ecuación 2.2)}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = -R \cdot T_C \cdot ln \frac{k_C \cdot h}{k_b \cdot T_C} \qquad \textit{(Ecuación 2.3)}$$

Con el objetivo de comparar con otros rotaxanos descritos en la bibliografía, la velocidad de rotación del anillo en **67a** se evaluó mediante el análisis de la forma de la línea a partir de los espectros de RMN de ^{1}H a distintas temperaturas. A partir de los espectros de protón, este método desarrolla un modelado teórico de las líneas espectrales que se ajustan a los datos experimentales recogidos (Figura 2.14). Este análisis permitió determinar las constantes de velocidad de intercambio entre los protones H_E y $H_{E'}$ del rotaxano **67a** a las temperaturas que se especifican en la Figura 2.14 y la Tabla 2.3.

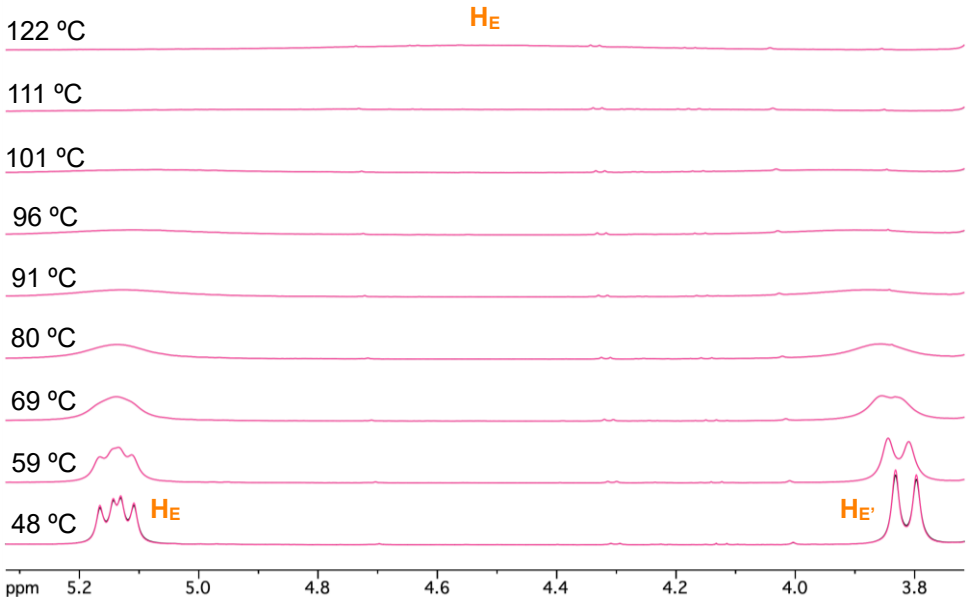


Figura 2.14. *Espectros simulados (negro) y experimentales (rosa) de RMN de ^{1}H ($C_2D_2Cl_4$, 400 MHz) del rotaxano **67a** a diferentes temperaturas.*

Tabla 2.3. *Constantes de velocidad determinadas por análisis de la forma de la línea espectral a diferentes temperaturas para el rotaxano* ***67a****.*

T (ºC)	k_C (s^{-1})	1/T	ln(k_C/T)
48	13.5	0.0031109	-3.1702
59	26.2	0.0030153	-2.5383
69	63.5	0.0029254	-1.6833
80	128.8	0.0028296	-1.0094
91	265.8	0.0027492	-0.3137
96	417.3	0.0027108	0.1233
101	541.5	0.0026733	0.3699
111	988.0	0.0026015	0.9440
122	1886.3	0.0025333	1.5641

El cálculo de la energía libre de activación para la rotación del macrociclo en **67a** se llevó a cabo utilizando la Ecuación 2.4, resultando un valor de 17.3 kcal·mol^{-1} a 25 ºC. Este valor es mucho mayor comparado con el de [2]rotaxanos con macrociclos de amidas bencílicas y ejes derivados de fumaramida ($\Delta G^{\ddagger}$ = 13.4 kcal·mol^{-1}), cuya estructura se encuentra próxima a la ideal para establecer enlaces de hidrógeno con el macrociclo.[67] Los datos expuestos hasta ahora demuestran, por tanto, que los derivados aza-Pechmann entrelazados **67** poseen una de las barreras de energía libre de rotación más altas para este tipo de [2]rotaxanos. Este hecho se puede racionalizar atendiendo a las intensas interacciones intercomponente entre el cromóforo y el macrociclo, junto con la extrema rigidez y el volumen estérico del eje.[75,76]

$$\Delta G^{\ddagger} = -RTln\frac{k_C h}{k_b T} = -RT(ln\frac{h}{k_b} + ln\frac{k_C}{T}) = RT(ln\frac{k_b}{h} - ln\frac{k_C}{T}) \qquad \textbf{(Ecuación 2.4)}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger} \qquad \textbf{(Ecuación 2.5)}$$

$$ln\frac{k_C}{T} = \frac{-\Delta H^{\ddagger}}{RT} + 23.76 + \frac{\Delta S^{\ddagger}}{R} \qquad \textbf{(Ecuación 2.6)}$$

A partir de la ecuación de Eyring (Ecuación 2.4) junto con la expresión matemática que relaciona la energía libre de activación ($\Delta G^{\ddagger}$), con la entalpía y entropía de activación (Ecuación 2.5), se llega a la Ecuación 2.6. De esta se deduce que a partir la

representación de ln(k_C/T) frente a 1/T se puede calcular $\Delta H^{\ddagger}$ y $\Delta S^{\ddagger}$ con los valores de la pendiente y la ordenada en el origen de la recta resultante (Figura 2.15).[77] Los valores de entalpía y entropía de activación para la rotación del macrociclo en **67a** resultaron ser 16.5 ± 0.2 kcal·mol^{-1} y -2.6 ± 0.7 cal·mol^{-1}·K^{-1}, respectivamente.

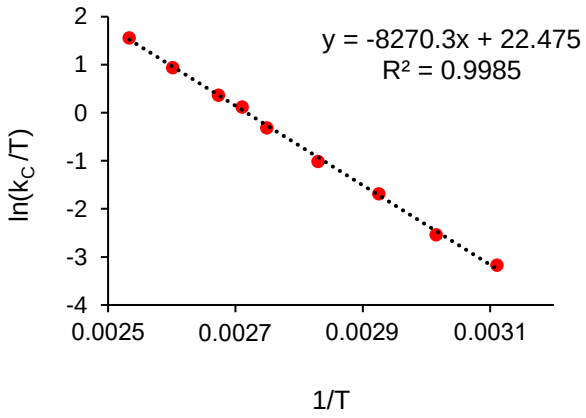


Figura 2.15. *Gráfico de Eyring para la rotación del anillo de* ***67a****.*

2.3.4 Estabilidad térmica

Para evaluar el efecto del enlace mecánico sobre la estabilidad térmica de los cromóforos aza-Pechmann, se llevó a cabo la monitorización simultánea de la termólisis de **63b-c** y **67b-c** mediante espectroscopia de RMN de ^{1}H. Con ese fin, se calentaron muestras separadas de cada compuesto en 1,1,2,2-tetracloroetano deuterado a 120 ºC, en presencia de 1,2,4,5-tetrametilbenceno (dureno) como estándar interno, y se midieron espectros de forma periódica a lo largo de un mes aproximadamente.

Durante este estudio, se observó que después de 3 días, sólo el 35% de **63b** (Figura 2.16a), así como el 26% de **63c** (Figura 2.16b), permanecen intactos observándose en el medio de reacción una mezcla compleja de productos, de los cuales ninguno de ellos resultó ser la dilactama 6,6-*endo* correspondiente (Figura 2.5).

En la mezcla de reacción resultante del tratamiento térmico de **63b** se identificaron señales de dos nuevos compuestos: *N*-dodecil-*N*-formiltiofeno-2-carboxamida (**69**) y *N*-dodeciltiofeno-2-carboxamida (**70**) (Figura 2.16a). Ambos derivados de tiofeno, **69** y **70**, se consiguieron aislar con un rendimiento del 13% y 20% respectivamente, al reproducir las condiciones a mayor escala. La aparición de **69** y **70** se puede explicar a partir de la degradación oxidativa de **63b** y la formación de ácido tiofeno-2-carboxílico seguida de una reacción de amidación con la dodecilamina liberada en el medio.[26]

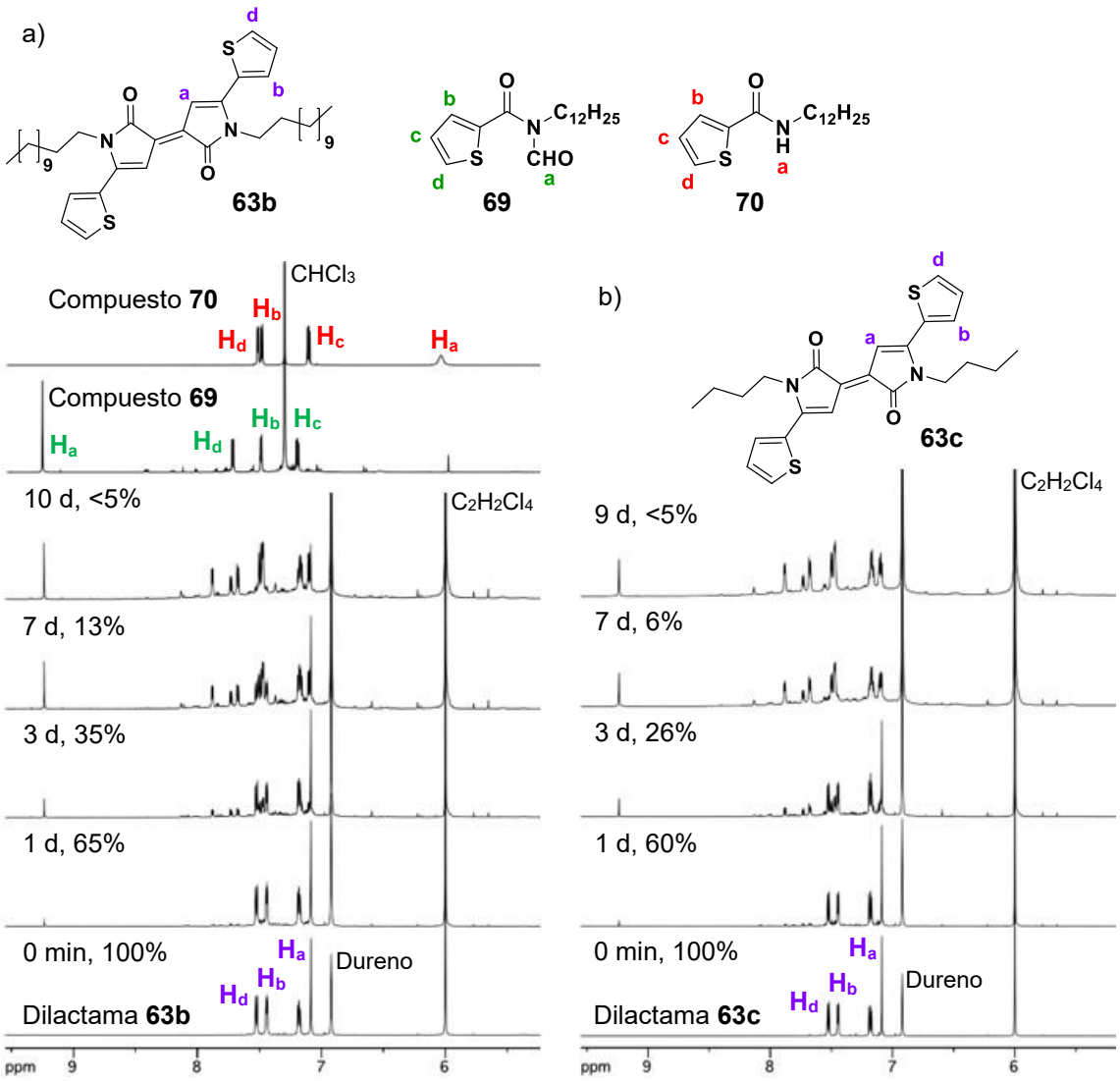


Figura 2.16. *Área seleccionada de los espectros de RMN de ^{1}H de (a) la dilactama* ***63b*** *durante el calentamiento a 120 ºC ($C_2D_2Cl_4$, 400 MHz, 298 K) y los compuestos* ***69*** *y* ***70*** *($CDCl_3$, 400 MHz, 298 K), y (b) de la dilactama* ***63c*** *durante el calentamiento a 120 ºC ($C_2D_2Cl_4$, 400 MHz, 298 K).*

Por el contrario, los rotaxanos **67b-c** demostraron ser mucho más estables bajo las mismas condiciones de reacción (Figura 2.17). De hecho, el espectro de RMN de ^{1}H de **67c** revela que aproximadamente el 92% del rotaxano inicial todavía está presente en la mezcla de reacción después de 23 días. Sorprendentemente, no se detectan señales de los cromóforos libres **63b-c**, que se producirían por desenhebrado de los rotaxanos **67b-c**, un producto que se obtiene con relativa frecuencia en el tratamiento térmico de rotaxanos.[64]

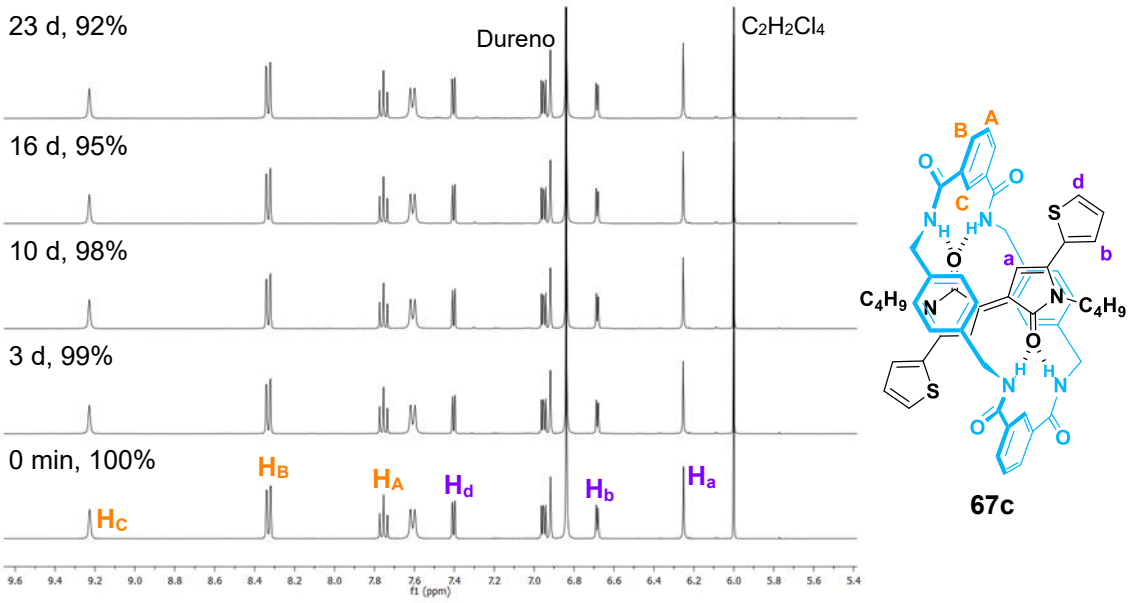


Figura 2.17. *Área seleccionada de los espectros de RMN de ^1H ($C_2D_2Cl_4$, 400 MHz, 298 K) del rotaxano* ***67c*** *durante el calentamiento a 120 ºC a diferentes tiempos.*

La Figura 2.18 contiene una gráfica en donde se ha representado el porcentaje de compuesto que permanece en disolución respecto al estándar interno, a lo largo de treinta días aproximadamente. En este gráfico se aprecia como las dilactamas entrelazadas **67b** y **67c**, especialmente esta última, son mucho más estables que sus análogas libres **63b** y **63c**, hecho que demuestra el efecto protector del macrociclo.

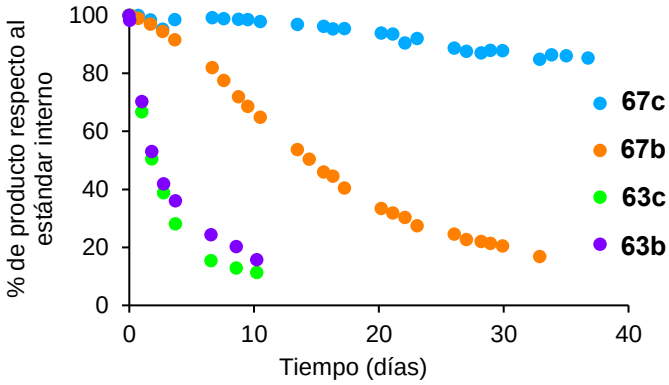


Figura 2.18. *Porcentaje de producto respecto al estándar interno en función del tiempo.*

Los análisis termogravimétricos (TGA) de **63b-c** y **67b-c** también demuestran la mayor estabilidad de los rotaxanos (Figura 2.19). Estos experimentos revelan que los cromóforos libres **63b-c** descomponen por encima de 309-325 ºC. En cambio, los rotaxanos **67b-c** son térmicamente estables por debajo de 380 ºC, lo que subraya la notable protección del enlace mecánico en estas condiciones.

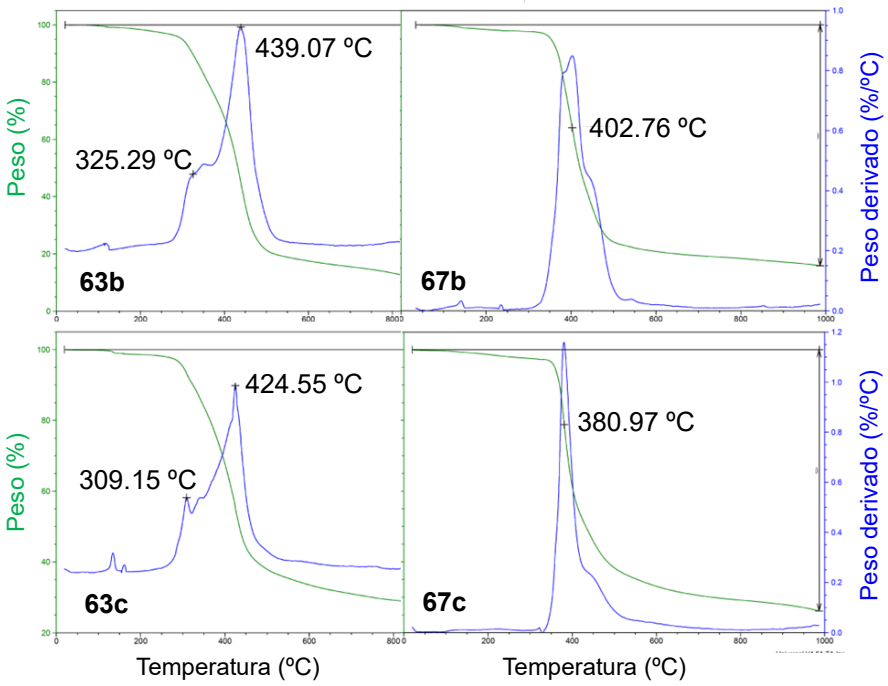


Figura 2.19. *Análisis termogravimétrico de los ejes* ***63b-c*** *y de los rotaxanos* ***67b-c****.*

En definitiva, tanto los estudios de tratamiento térmico en disolución como los análisis termogravimétricos demuestran el significativo aumento de la estabilidad de los derivados aza-Pechmann cuando se encuentran encapsulados en el interior de macrociclos de amidas bencílicas, formando los rotaxanos correspondientes.

2.3.5 Propiedades fotofísicas

Con el objetivo de estudiar la influencia del enlace mecánico en las propiedades fotofísicas de los cromóforos aza-Pechmann se registraron los espectros de absorción UV-visible de los cromóforos libres **63a-c** en cloroformo y, a continuación, la de los cromóforos entrelazados **67a-c** y **67f-i** en el mismo disolvente (Figura 2.20 y Tabla 2.4).

Los espectros de los cromóforos libres **63** y los rotaxanos **67** comparten una banda en torno a 300 nm (λ_1) junto a otra ancha en la región visible (λ_2). No obstante, la presencia de los sustituyentes fenilo o 2-tienilo en el núcleo de la dilactama y, especialmente, la encapsulación del cromóforo en el macrociclo, inducen cambios notables en la región visible de los espectros. Así, el espectro UV-vis de **63a** muestra una banda ancha a $\lambda_{2máx}$ = 558 nm (Figura 2.20, Tabla 2.4, entrada 1), de hecho, las disoluciones de **63a** en cloroformo son de color violeta. Sin embargo, la sustitución de los grupos fenilo por grupos 2-tienilo en el cromóforo induce un desplazamiento

batocrómico de 49 nm tanto para **63b** como para **63c** ($\lambda_{2máx}$ = 607 nm) y, en consecuencia, sus disoluciones se tornan azules (Figura 2.20, Tabla 2.4, entradas 2-3).

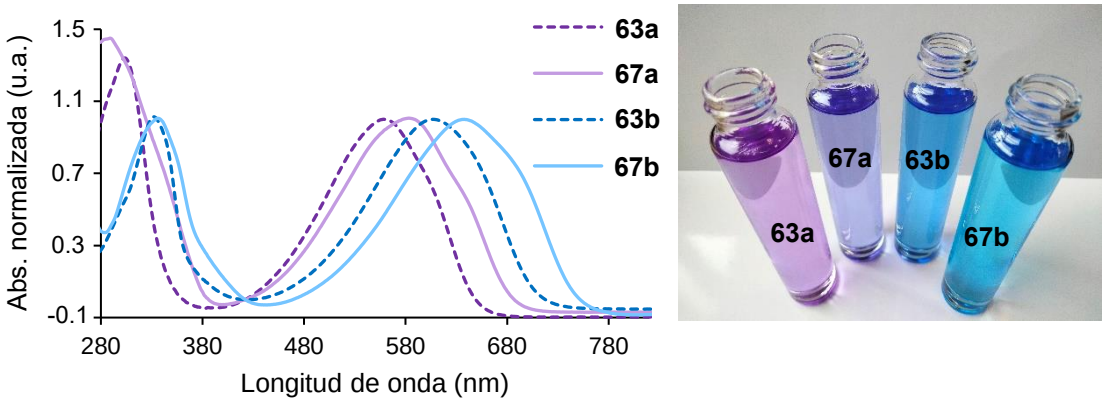


Figura 2.20. *Espectros de absorción UV-vis de los ejes* ***63a-b*** *y de los rotaxanos* ***67a-b*** *en cloroformo (c ≈ 1·10^{-5} M) y fotografía de las disoluciones correspondientes.*

La comparación de los espectros de absorción de **67a-c** con los de los cromóforos libres análogos muestran un desplazamiento batocrómico notable de los máximos de absorción de 25 nm para **67a** ($\lambda_{2máx}$ = 583 nm) y 31 nm para **67b** y **67c** ($\lambda_{2máx}$ = 637-638 nm) (Figura 2.20, Tabla 2.4, entradas 4-6).[45,46] Los espectros de **67f-i**, con sustituyentes de distinta naturaleza en los fragmentos isoftalamida del macrociclo (R^3), muestran una tendencia similar (Figura 2.21, Tabla 2.4, entradas 5-10).

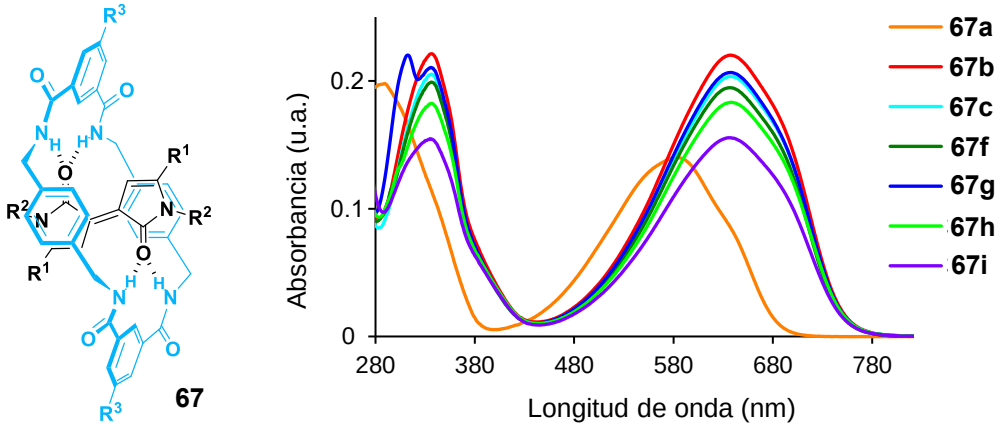


Figura 2.21. *Espectros de absorción UV-vis de los rotaxanos* ***67a-c*** *y* ***67f-i*** *en cloroformo (c ≈ 1·10^{-5} M).*

Tabla 2.4. *Máximos de absorción ($\lambda_{1máx}$ y $\lambda_{2máx}$) en los espectros UV-vis los ejes* ***63a-c*** *y de los rotaxanos* ***67a-c*** *y* ***67f-i*** *medidos en cloroformo ($c \approx 1 \cdot 10^{-5}$ M).*

Entrada	Compuesto	R^1	R^2	R^3	$\lambda_{1máx}$ (nm)	$\lambda_{2máx}$ (nm)
1	**63a**	Fenilo	$C_{12}H_{25}$	-	304	558
2	**63b**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	-	332	607
3	**63c**	2-Tienilo	C_4H_9	-	332	607
4	**67a**	Fenilo	$C_{12}H_{25}$	H	289	583
5	**67b**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	H	337	638
6	**67c**	2-Tienilo	C_4H_9	H	337	637
7	**67f**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	^{t}Bu	336	637
8	**67g**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	OMe	336	638
9	**67h**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	Br	336	638
10	**67i**	2-Tienilo	$C_{12}H_{25}$	NO_2	335	637

Por último, se estudió la influencia de la polaridad y el carácter dador de hidrógeno del disolvente en los espectros de absorción de **63b** y **67b**. En este caso, se esperaba encontrar un patrón diferente para el cromóforo libre **63b** y el mecánicamente entrelazado **67b**, sobre todo en disolventes polares y próticos, ya que en este caso se produce el debilitamiento de los enlaces de hidrógeno intercomponente.[78] Asimismo, existen ciertos antecedentes que advierten de efectos solvatocrómicos negativos en diferentes tipos de moléculas donde existen interacciones dador-aceptor, atribuidos a la naturaleza de transferencia de carga de la transición electrónica.[36,79,80] Para estudiar este tipo de efectos, se registraron los espectros de absorción de **63b** y **67b** en ocho disolventes (Tabla 2.5). No obstante, ambos compuestos muestran leves desplazamientos hipsocrómicos de sus $\lambda_{máx}$ en la región del visible al aumentar la polaridad del medio (Tabla 2.5). De este resultado se puede deducir, por tanto, que la movilidad restringida del anillo en los rotaxanos impide un efecto solvatocrómico más intenso, como se esperaría de una estructura entrelazada con enlaces de hidrógeno en un disolvente polar.[78]

Tabla 2.5. *Máximos de absorción ($\lambda_{1máx}$ y $\lambda_{2máx}$) en los espectros UV-vis de* ***63b*** *y* ***67b*** *medidos en diferentes disolventes ($c \approx 1 \cdot 10^{-5}$ M).*

		Compuesto **63b**		Compuesto **67b**	
Entrada	Disolvente	$\lambda_{1máx}$ (nm)	$\lambda_{2máx}$ (nm)	$\lambda_{1máx}$ (nm)	$\lambda_{2máx}$ (nm)
1	MeOH	331	598	330	630
2	AcCN	329	598	334	629
3	DMF	332	607	336	638
4	AcOEt	328	593	334	632
5	Acetona	-	597	-	632
6	THF	329	597	335	638
7	$CHCl_3$	332	607	337	638

Los antecedentes descritos en la bibliografía muestran que los compuestos aza-Pechmann con una estructura similar a los presentados en este capítulo (**63a-c**) no son fluorescentes a temperatura ambiente.[40] Sin embargo, algunos derivados de **63**, con grupos etoxicarbonilo en las posiciones 4 de los anillos de lactama, presentan fluorescencia en una matriz vítrea de 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) a -196 ºC.[81] Con el objetivo de determinar la influencia del enlace mecánico en las bandas de emisión de las dilactamas Pechmann descritas en esta Tesis, se midieron los espectros de emisión del cromóforo libre **63b** y el análogo entrelazado **67b** en 2-MeTHF, tras excitar las muestras a 612 nm, tanto a temperatura ambiente como a -196 ºC. Los resultados obtenidos muestran una emisión muy débil del compuesto **63b** a 683 nm tras excitar a 600 nm a 25 ºC (Figura 2.22a), así como una emisión un poco más intensa, aunque todavía débil, a 685 nm tras excitar a 612 nm a -196 ºC (Figura 2.22b). El análisis de los espectros de emisión y excitación de **63b** se describirá con mayor detalle en el Capítulo 3. En el caso del rotaxano **67b**, los espectros medidos en las mismas condiciones revelaron una emisión menos intensa que la del compuesto **63b**, incluso a -196 ºC (Figuras 2.22c y 2.22d).

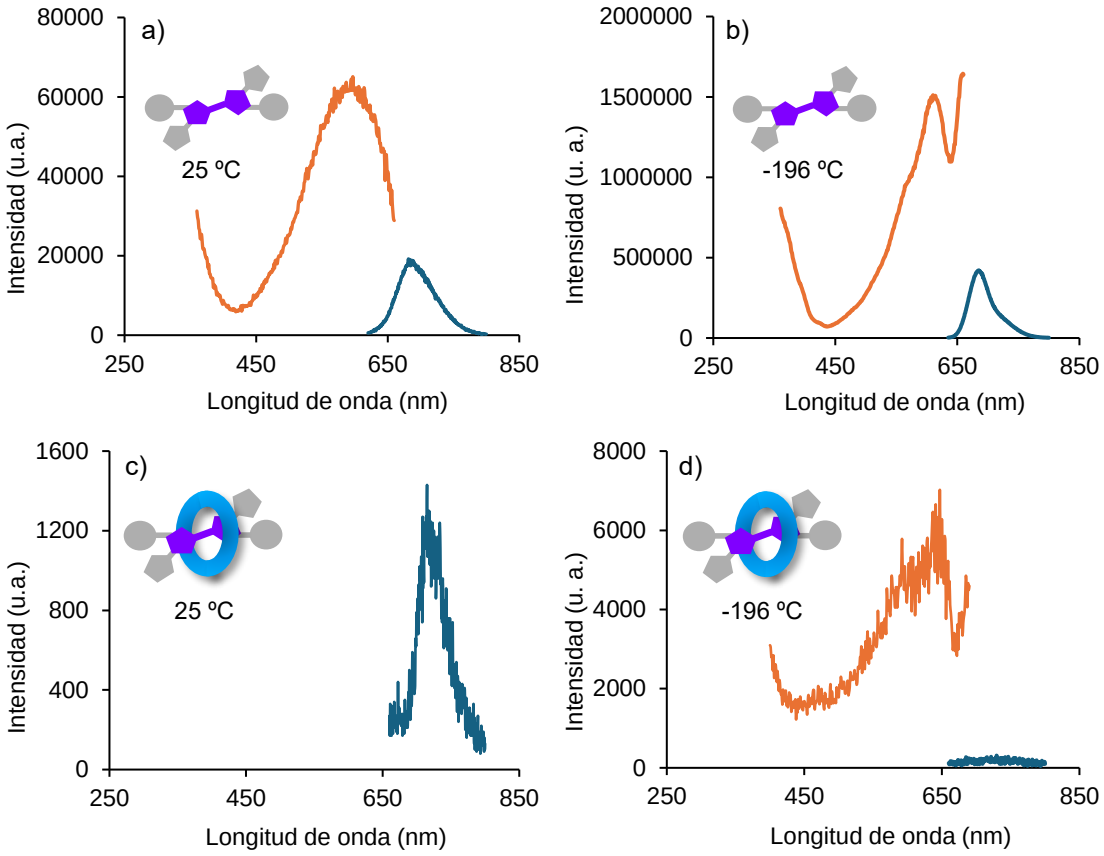


Figura 2.22. *Espectros de excitación (naranja) y emisión (azul) medidos en 2-MeTHF ($c \approx 1 \cdot 10^{-5}$ M) del compuesto* ***63b*** *(a) a 25 ºC (λ_{exc} = 600 nm, λ_{em} = 681 nm) y (b) a -196 ºC (λ_{exc} = 612 nm, λ_{em} = 680 nm), y del compuesto* ***67b*** *(c) a 25 ºC (λ_{exc} = 640 nm) y (d) a -196 ºC (λ_{exc} = 640 nm, λ_{em} = 715 nm).*

2.3.6 Estudio computacional

Una vez medidas las propiedades fotofísicas de los cromóforos libres y entrelazados, se llevó a cabo un estudio computacional para calcular los máximos de absorción de sus espectros UV-visible, así como las energías de los orbitales moleculares frontera (OMF) sobre sus estructuras optimizadas.[40] Para simplificar la realización de los cálculos, el estudio se llevó a cabo con las moléculas modelo **63j** y **67j-n** (Figura 2.23) en donde las cadenas alifáticas unidas a los átomos de nitrógeno se han sustituido por grupos metilo, y los átomos de Br del macrociclo por átomos de Cl (**67m**). En relación con los máximos de absorción se analizaron varios métodos de cálculo, siendo el M06-2x el que proporcionó datos que se ajustan mejor a los datos experimentales.[82] Según este estudio, los rotaxanos **67j-n** presentarían un promedio ponderado de $\lambda_{máx}$ situada entre 614 y 637 nm, correspondientes a la transición HOMO → LUMO (Tabla 2.6, entradas 2-6).

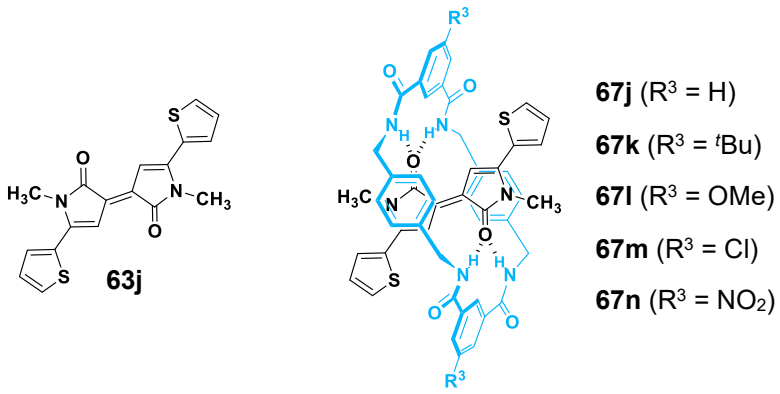


Figura 2.23. *Estructuras de* ***63j*** *y* ***67j-n****, utilizadas para el estudio computacional.*

Estos valores son mayores que el máximo correspondiente al cromóforo libre **63j** ($\lambda_{máx}$ = 611 nm), lo que concuerda con los resultados experimentales. Por lo tanto, el desplazamiento batocrómico que experimentan los cromóforos entrelazados surge de una menor diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO en estos últimos.

Tabla 2.6. *Promedio ponderado de los máximos de absorción (nm). Nivel computacional SMD($CHCl_3$)/TD-DFT "Functional"/DGDZVP//SMD($CHCl_3$)/M06/DGDZVP.*

Entrada	Compuesto	Experimental	M06-2x	CAM-B3LYP	B3LYP	PBE0
1	**63j**	*607*	610.8	605.2	661.8	643.1
2	**67j**	*638*	630.8	623.8	786.1	666.9
3	**67k**	*638*	636.9	628.1	692.5	671.9
4	**67l**	*638*	624.8	617.7	682.0	661.9
5	**67m**	*638*	615.5	608.0	674.1	654.5
6	**67n**	*638*	614.2	604.3	673.0	653.8

A partir del cálculo computacional de los orbitales frontera, se deduce que la encapsulación del cromóforo en el seno del rotaxano, cuya energía de HOMO y LUMO es -5.33 eV y -2.91 eV en **63j**, estabiliza ambos orbitales (Tabla 2.7). Este efecto se intensifica en los rotaxanos sustituidos por grupos aceptores de electrones en el macrociclo, como en **67m** (R^3 = Cl, -5.82 eV y -3.37 eV) y en **67n** (R^3 = NO_2, -5.90 eV y -3.43 eV).

Tabla 2.7. *Energías HOMO y LUMO (eV) de los modelos* ***63j*** *y* ***67j-n****.*

Entrada	Compuesto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	HOMO-LUMO GAP (eV)
1	**63j**	-5.33	-2.91	2.42
2	**67j**	-5.71	-3.32	2.39
3	**67k**	-5.66	-3.29	2.37
4	**67l**	-5.69	-3.29	2.39
5	**67m**	-5.82	-3.37	2.45
6	**67n**	-5.90	-3.43	2.48

En la Figura 2.24 se muestra la distribución de densidad electrónica de los orbitales moleculares frontera de las estructuras modelizadas **63j** y **67j**. Los OMF de **63j** están localizados principalmente en el cromóforo. Curiosamente, los orbitales moleculares del cromóforo entrelazado **67j** también permanecen a lo largo del esqueleto del eje. El fragmento 1,4-fenileno del macrociclo, el cual interactúa directamente con el núcleo del cromóforo, podría originar el desplazamiento batocrómico en las transiciones HOMO-LUMO.

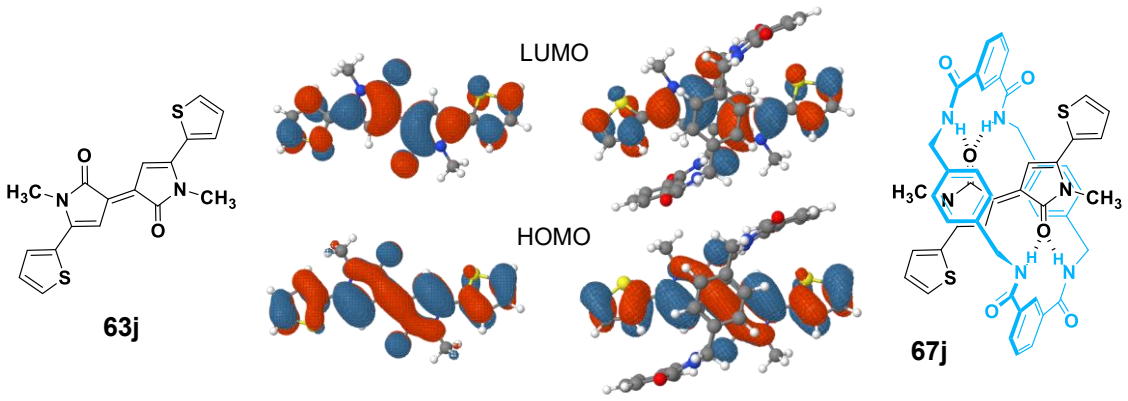


Figura 2.24. *Orbitales moleculares frontera del eje* ***63j*** *y el rotaxano* ***67j****.*

Es importante señalar que los OMF de todos los rotaxanos se extienden a lo largo de todo el eje conjugado, lo que favorece el transporte de carga.[48] Las diferencias tan sutiles que se observan en los espectros UV-vis de los rotaxanos **67k-n** se pueden racionalizar considerando la posición alejada del sustituyente (R^3) respecto a la posición donde tienen lugar las interacciones más intensas con el eje (Figura 2.25).

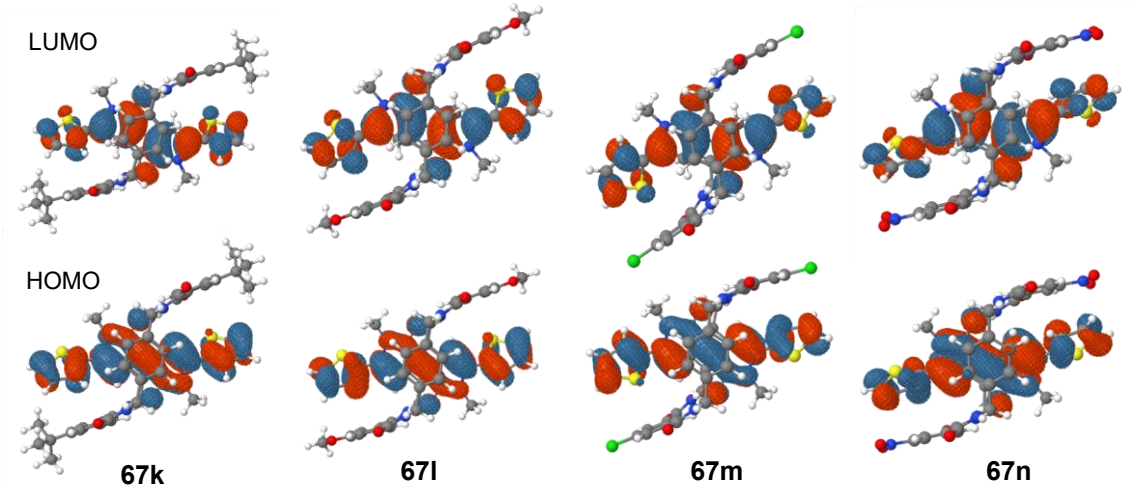


Figura 2.25. *Orbitales moleculares frontera de los rotaxanos* ***67k-n****, con distintos sustituyentes en el macrociclo (*R^3*).*

2.3.7 Estudio electroquímico

Las propiedades redox de los cromóforos **63b-c** y de los rotaxanos **67b-c** y **67f-i** se estudiaron mediante voltamperometría cíclica (VC) a 25 ºC, en sendas disoluciones de CH_2Cl_2/$TBAPF_6$. Los potenciales de pico, que se exponen en la Tabla 2.8, se registraron con respecto al electrodo de referencia Ag/Ag^+, utilizando un hilo de Pt como electrodo de trabajo y electrodo auxiliar. Este estudio fue realizado por la Profesora Dra. Belén Batanero (Universidad de Alcalá).

Los diagramas de VC de las dilactamas **63b-c** muestran dos picos de reducción pseudoreversibles (Figura 2.26b y Tabla 2.8, entradas 1-2), el primero de ellos correspondería a la formación de un anión radical y el segundo a la de un dianión enolato estable (Figura 2.26a). En el barrido anódico se aprecia un pico ancho de oxidación no reversible, que coincide con un proceso de transferencia de dos electrones, que podría provenir de la formación de un dicatión tienilo (Figura 2.26a). Esta especie puede polimerizar en presencia de cromóforo libre **63b** no entrelazado.[83–85]

Por otro lado, los rotaxanos **67b-c** y **67f-i** reflejan en el barrido catódico un primer pico a un valor menos negativo en comparación con **63b-c** (Figura 2.26b y Tabla 2.8, entradas 3-8). Su mayor tendencia a reducirse refleja un mayor carácter electroaceptor que los cromóforos entrelazados, que se podría explicar mediante la estabilización adicional del primer anión radical, promovida por la encapsulación del eje en el macrociclo de amidas bencílicas y la presencia de puentes de hidrógeno entre ambos. Sin

embargo, el segundo pico de reducción se desplaza hacia valores más negativos (Figura 2.26b, rotaxano **67g** y Tabla 2.8, entradas 3-8) lo que es debido al efecto protector del anillo, que obstaculiza la adsorción del radical en la superficie del cátodo antes de su descarga para dar el correspondiente dianión enolato encapsulado. El enlace mecánico ralentiza la constante de velocidad de esta segunda transferencia electrónica heterogénea, provocando una disminución en la reversibilidad del proceso.

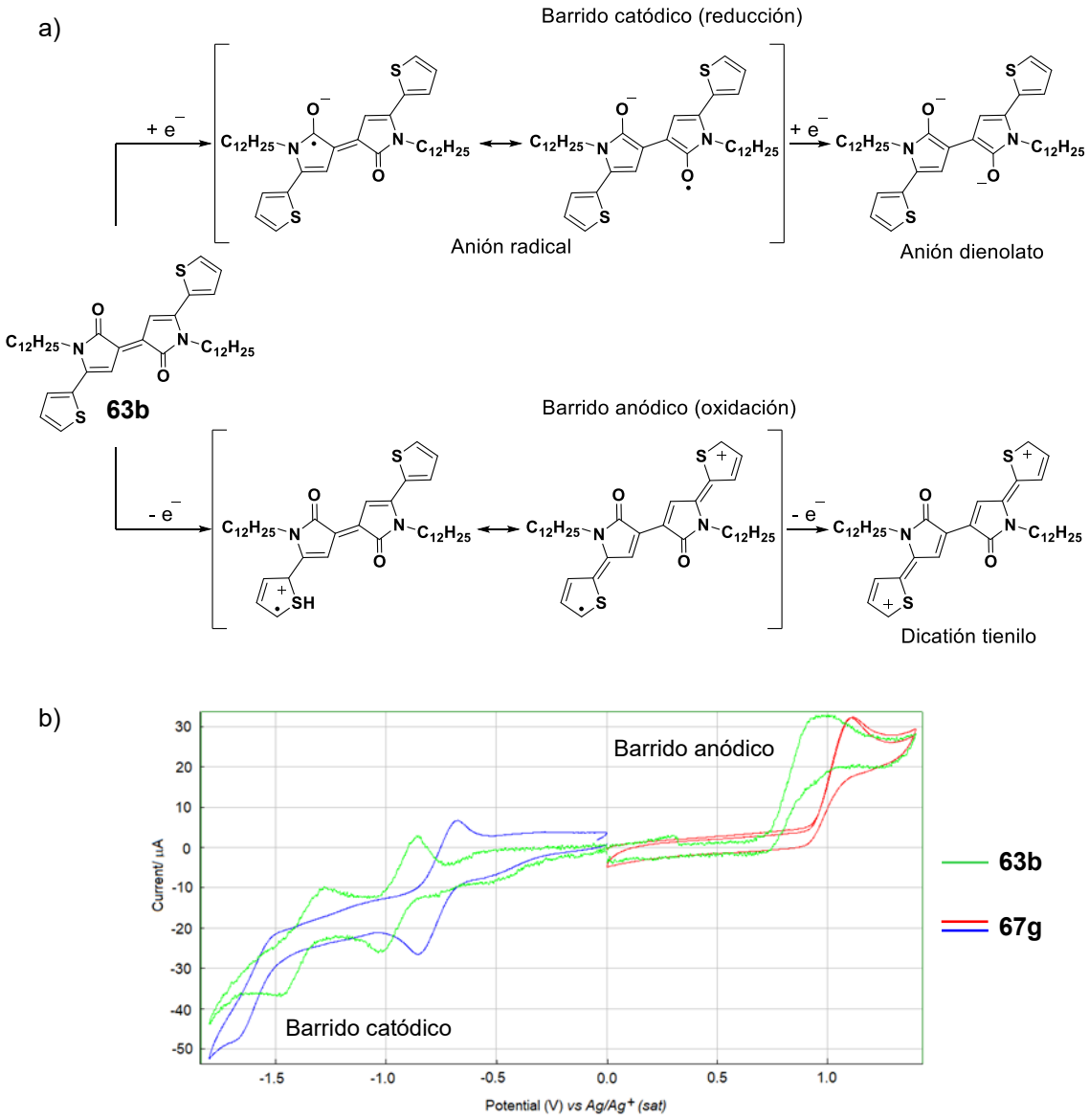


Figura 2.26. *(a) Mecanismo de reducción y oxidación de la dilactama aza-Pechmann* ***63b*** *para dar los correspondientes dianiones y dicationes. (b)Voltamperometría cíclica de* ***63b*** *(línea verde) y del rotaxano* ***67g*** *(línea catódica en azul y línea anódica en rojo).*

El pico anódico en los rotaxanos (**67**) corresponde, al igual que en los ejes libres **63**, a una transferencia de dos electrones para formar un dicatión. Sin embargo, sus

potenciales se desplazan a valores más positivos (Figura 2.26b y Tabla 2.8, entradas 3-8), evidenciando una mayor dificultad para ser oxidados. Este comportamiento concuerda con la estabilización de los niveles HOMO de los rotaxanos. Aunque en la mayoría de los rotaxanos no es reversible, el pico anódico muestra una ligera reversibilidad en algunos casos (**67b**), lo que se podría atribuir a la capacidad del macrociclo para inhibir la posible polimerización anódica durante la oxidación de los ejes.

Tabla 2.8. *Picos de potencial E (V, vs Ag/Ag^+)($E_{pc} = E_{1/2}$) y E_p^{ox} (correspondiente a la corriente máxima) en $CH_2Cl_2/TBAPF_6$ (0.1 M) de los ejes **63b-c** y los rotaxanos **67b-c** y **67f-i** (velocidad de barrido = 50 mV/s).*

Entrada	Compuesto	E_{pc1}	E_{pc2}	E^{red1}_{onset}[a]	E_p^{ox}	E^{ox}_{onset}[a]
1	**63b**	-0.937	-1.374	- 0.867	+0.927	+ 0.724
2	**63c**	-0.944	-1.387	- 0.842	+0.923	+ 0.684
3	**67b**	-0.730	-1.536	- 0.653	+1.007	+ 0.902
4	**67c**	-0.742	-1.561	- 0.648	+1.076	+ 0.871
5	**67f**	-0.757	-1.560	- 0.667	+1.064	+ 0.902
6	**67g**	-0.762	-1.595	- 0.671	+1.114	+ 0.937
7	**67h**	-0.703	-1.515	- 0.612	+1.090	+ 0.914
8	**67i**	-0.583	-1.691	- 0.511	+1.105	+ 0.941

[a] *E_{onset} es el potencial en el comienza a observarse una corriente significativa asociada a una reacción electroquímica.*

La presencia de los sustituyentes R^3 en el macrociclo afecta a los máximos catódicos y anódicos de los correspondientes rotaxanos (Figura 2.27). Así, aquellos con sustituyentes aceptores de electrones en el macrociclo, como Br (**67h**) o NO_2 (**67i**), manifiestan un notable desplazamiento hacia un potencial de reducción menos negativo en la primera transferencia electrónica del barrido catódico (Tabla 2.8, entradas 7-8). Por el contrario, aquellos con sustituyentes electrodadores, como OMe (**67g**) o ^{t}Bu (**67f**) muestran un desplazamiento menos pronunciado (Tabla 2.8, entradas 5-6). Estos resultados son coherentes con la formación del anión radical tras la primera reducción, ya que la presencia de sustituyentes electroaceptores en el macrociclo provocaría la formación de enlaces de hidrógeno más intensos con el cromóforo cargado negativamente estabilizando dicho intermedio.

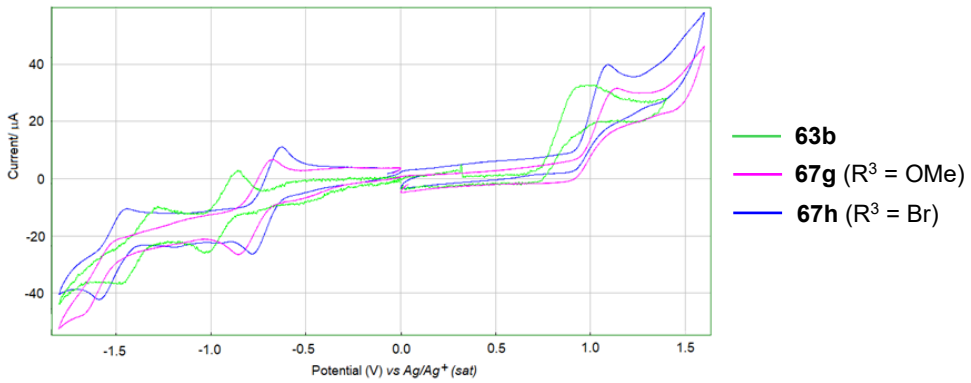


Figura 2.27. *Voltamperometría cíclica de* ***63b****,* ***67g*** *y* ***67h****.*

En resumen, los datos electroquímicos permiten obtener los valores de energía de los orbitales frontera de los compuestos aza-Pechmann libres y entrelazados (Tabla 2.9), así como entender su relación con la naturaleza de los sustituyentes en el macrociclo. De estos datos podemos extraer algunas conclusiones. La encapsulación de derivados aza-Pechmann en el seno del macrociclo, es decir, la formación de los compuestos **67**, conduce tanto a la estabilización del HOMO (desde -0.18 eV hasta -0.22 eV) como del LUMO (desde -0.20 eV hasta -0.36 eV). Además, se observa una disminución en la energía del gap HOMO-LUMO en todos los casos, en concordancia con los datos de los espectros de absorción UV-vis y el estudio computacional, detectándose diferencias sutiles según la naturaleza de los sustituyentes del macrociclo. Las energías del gap HOMO-LUMO experimentan caídas de hasta -0.07 eV para **67h** (R^3 = Br) y -0.14 eV para **67i** ($R^3 = NO_2$).

Tabla 2.9. *Energía HOMO y LUMO calculada por VC.*

Entrada	Compuesto	HOMO[a] (eV)	LUMO[a] (eV)	HOMO-LUMO GAP (eV)
1	**63b**	- 5.134	- 3.543	1.591
2	**63c**	- 5.094	- 3.568	1.526
3	**67b**	-5.312	-3.757	1.555
4	**67c**	-5.281	-3.762	1.519
5	**67f**	-5.312	-3.743	1.569
6	**67g**	-5.347	-3.739	1.608
7	**67h**	-5.324	-3.798	1.526
8	**67i**	-5.351	-3.899	1.452

[a] Cálculo: LUMO = -(E^{red1}_{onset} +4.41) eV; HOMO = -(E^{ox}_{onset} +4.41) eV.

2.4 Conclusiones

De los resultados obtenidos en este capítulo se pueden obtener las siguientes conclusiones:

1) Los derivados aza-Pechmann **63a-c** actúan como plantillas moderadamente buenas en la síntesis de los correspondientes [2]rotaxanos **67** con macrociclos de amidas bencílicas, mediante la metodología *clipping*. La estructura del esqueleto dilactámico posee la geometría adecuada para establecer puentes de hidrógeno con los dadores de hidrógeno del macrociclo, tal como evidencian los estudios de RMN y difracción de rayos X. Sin embargo, la longitud de la cadena alquílica unida a los átomos de nitrógeno del cromóforo debe ser mayor de dos átomos de carbono para preservar la estabilidad del enlace mecánico.

2) El cálculo de la barrera de energía para que se produzca la rotación del macrociclo de amidas bencílicas alrededor del eje es de las más altas descritas para un rotaxano de este tipo. Este valor elevado se podría justificarse, además de por la intensidad de las interacciones intramoleculares, por la rigidez y al impedimento estérico que provoca la presencia de los dos anillos de cinco miembros del cromóforo.

3) Los estudios de termólisis en disolución y TGA demuestran que el enlace mecánico provoca un efecto estabilizador del cromóforo tanto en disolución como en estado sólido a elevadas temperaturas.

4) Tal y como muestran los espectros de absorción UV-vis, los datos computacionales y el estudio electroquímico, el macrociclo no sólo es capaz de estabilizar los niveles de HOMO y LUMO, sino que permite modular las propiedades optoelectrónicas y redox de los cromóforos aza-Pechmann.

La integración de cromóforos aza-Pechmann como ejes en rotaxanos podría ser la puerta de entrada para futuras aplicaciones en sectores como la biomedicina, la ciencia de los materiales y la nanotecnología.

2.5 Experimental

Los disolventes de grado HPLC (Scharlab) se secaron y desoxigenaron utilizando un sistema de purificación de disolventes Innovative Technology Inc. Pure-Solv 400 Solvent Purification System. Las columnas de cromatografía se han realizado en gel de sílice (60 Å, 70-200 μm, SDS) como fase estacionaria. Las cromatografías en capa fina

(TLC) se llevaron a cabo en gel de sílice depositada en láminas de aluminio (grosor 0.25 mm, indicador fluorescente de 254 nm, Fluka Chemie AG) y se observaron bajo luz ultravioleta (λ = 254 nm). Los puntos de fusión se han medido utilizando un aparato Kofler de placa caliente (sin corregir).

Los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C se registraron en un equipo Bruker Avance 400 o 600. Los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{1}H se expresan respecto al Me_4Si y se han referenciado respecto a las señales residuales del disolvente deuterado correspondiente. Asimismo, los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{13}C están referenciados respecto al Me_4Si, utilizando las señales de carbono del disolvente deuterado. Las señales de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de los compuestos sintetizados se asignaron con la ayuda de experimentos DEPT-135, COSY (^{1}H,^{1}H-COSY), NOESY (^{1}H,^{1}H-NOESY), HSQC o HMBC. Abreviaturas de los patrones de acoplamiento: br (broad), amplio; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento (*J*) se expresan en hercios (Hz).

Las medidas de difusión por RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance 600 utilizando las resonancias de ^{1}H. Los valores indicados son la media de tres medidas (Δ = 50, 150 y 400 ms), que proporcionaron valores de D dentro de un máximo de ± 2.0% del indicado. La longitud del gradiente se fijó entre 1.3 y 3.7 ms. Para todos los experimentos el número de barridos fue de 32 y el tiempo experimental de unos 90 min. Todos los datos observados que condujeron a los valores D indicados proporcionaron líneas con coeficientes de correlación superiores a 0.9999. El radio hidrodinámico (r_H) se calculó a partir del valor D mediante la ecuación de Stokes-Einstein, que considera el radio de una esfera hipotética que se difunde con la misma velocidad que la molécula objeto de estudio.[71] El análisis de la forma de la línea de los espectros de RMN a temperatura variable se realizó con el software iNMR 6.3.3.

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se midieron con un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) equipado con ionización por electrospray (ESI). Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Jasco FT/IR-4700 o Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR con una unidad ATR. Abreviaturas de la intensidad de los picos en los espectros IR: s (strong), intenso; vs (very strong), muy intenso; m (medium), medio; w (weak), débil.

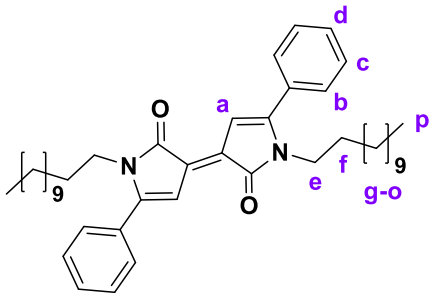
Los espectros UV-Vis se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 35 UV-Vis. Las medidas de luminiscencia se realizaron en un espectrofluorímetro Jobin Yvon Fluorolog 3-22. La muestra se disolvió en 2-MeTHF, se colocó en una cubeta prismática de cuarzo de 10 mm de cuello largo y se desoxigenó mediante burbujeo de Ar durante 20 minutos. Las medidas a baja temperatura se realizaron de la misma forma, utilizando tubos de RMN de cuarzo en vez de cubetas. Los tubos se enfriaron con nitrógeno líquido en un recipiente de Dewar con el extremo inferior de cuarzo.

2.5.1 Síntesis de los compuestos orgánicos

Ácidos carboxílicos 68a-b

La síntesis de los ácidos (*E*)-4-oxo-4-fenilbut-2-enoico y (*E*)-4-oxo-4-(tiofen-2-il)but-2-enoico **68a-b** se lleva a cabo mediante la acilación de Friedel-Crafts de benceno y tiofeno con anhídrido maleico y ha sido previamente documentada.[40,49]

Compuesto aza-Pechmann 63a

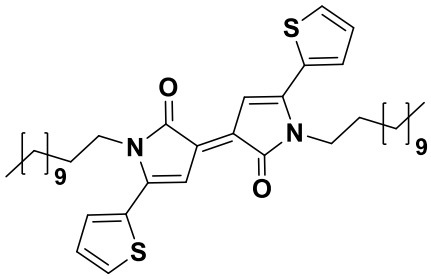


El compuesto **63a** se sintetiza según el **procedimiento B**. A una mezcla de ácido carboxílico **68a** (10.0 g, 56.8 mmol), CuCl (2.0 g, 20.2 mmol) y NH_4Cl (2.2 g, 41.1 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno-gas, se añade anhídrido acético (50 mL). La reacción se agita durante 2 horas a reflujo. Tras alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra, y se lava con agua (200 mL), etanol (50 mL) y éter (50 mL) para obtener 6.2 g de crudo. El crudo se utiliza sin más purificación en el siguiente paso.

Se añade ácido acético (19 mL) a una mezcla de dodecilamina (2.3 g, 12.4 mmol) y 1.0 g de crudo (obtenido en el paso anterior) y se agita a reflujo durante 2 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se añade CH_2Cl_2 (200 mL) y la suspensión resultante se filtra sobre Celita y se lava con agua (200 mL), una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (200 mL). A

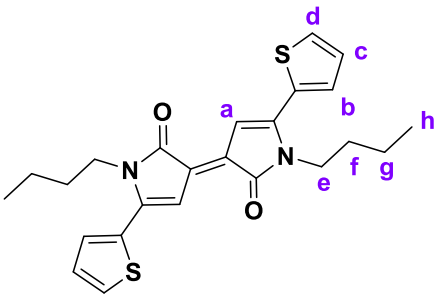
continuación, se seca con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente 2:1 $CHCl_3$/hexano, aislándose el cromóforo aza-Pechmann **63a** como un sólido violeta (0.70 g; 23%); p.f. 107-109 ºC (prismas violetas); IR (sólido, ATR, cm^{-1}) ῡ = 2913 (s), 2849 (s), 1677 (vs, CO), 1471 (m), 1253 (m), 1141 (m), 760 (s), 747 (s), 701 (s); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 7.52 – 7.44 (m, 10H, H_{Ar}), 6.89 (s, 2H, H_a), 3.69-3.65 (m, 4H, H_e), 1.47 – 1.40 (m, 4H, H_f), 1.31 – 1.15 (m, 36H, H_{g-o}), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 171.5 (CO), 152.9 (C), 131.6 (C), 129.9 (CH), 129.2 (C), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 103.3 (CH), 41.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.53 (CH_2), 29.48 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{44}H_{63}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 651.4884, encontrado 651.4894.

Compuesto aza-Pechmann 63b



El compuesto **63b** se sintetiza según el **procedimiento A**. Una disolución de dilactona **62b** (1.09 g, 3.32 mmol) y *n*-dodecilamina (2.46 g, 13.27 mmol) en AcOH (20 mL) se agita a reflujo durante 2 h. Posteriormente, el exceso de ácido acético se elimina a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en 200 mL de CH_2Cl_2 y se lava con H_2O (200 mL), una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (200 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente 3:1 $CHCl_3$/hexano, aislándose el cromóforo aza-Pechmann **63b** como un sólido violeta (1.87 g; 85%). Los datos espectroscópicos del producto son idénticos a los publicados.[40]

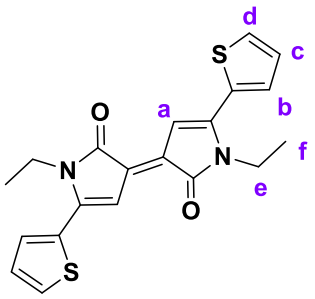
Compuesto aza-Pechmann 63c



El compuesto **63c** se sintetiza según el **procedimiento B**. A una mezcla de ácido carboxílico **68b** (16.7 g, 91.7 mmol), CuCl (3.3 g, 33.3 mmol) y NH_4Cl (3.6 g, 67.3 mmol), bajo atmósfera de gas nitrógeno, se añade anhídrido acético (85 mL). La reacción se agita durante 2 horas a reflujo. Tras alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra, y se lava con agua (200 mL), etanol (50 mL) y éter (50 mL) para obtener 12.91 g de crudo. El crudo se utiliza sin más purificación en el siguiente paso.

Se añade ácido acético (220 mL) a una mezcla de butilamina (9.7 g, 132.9 mmol, 13.1 mL) y 10.91 g de producto bruto (obtenido del paso anterior) y se agita a reflujo durante 2 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se añade CH_2Cl_2 (500 mL) y la suspensión resultante se filtra sobre Celita® y se lava con agua (400 mL), una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (400 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (400 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente 10:1 $CHCl_3$/hexano, aislándose el cromóforo aza-Pechmann **63c** como un sólido violeta (1.16 g; 7%); p.f. 162-165 ºC (prismas violetas); IR (sólido, ATR, cm^{-1}) ῡ = 2927 (w), 1667 (s, CO), 1489 (m), 1444 (m), 1270 (m), 1135 (m), 791 (s), 703 (s), 693 (s); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 7.47 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 2H, H_d), 7.43 (dd, J = 3.8, 1.0 Hz, 2H, H_b), 7.14 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 2H, H_c), 7.09 (s, 2H, H_a), 3.89-3.85 (m, 4H, H_e), 1.63 – 1.56 (m, 4H, H_f), 1.39 – 1.30 (m, 4H, H_g), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H_h); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 170.9 (CO), 145.1 (C), 133.3 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (C), 127.9 (CH), 103.1 (CH), 41.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 20.2 (CH_2), 13.9 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{27}N_2O_2S_2$ $[M + H]^+$ 439.1509, encontrado 439.1513.

Compuesto aza-Pechmann 63d



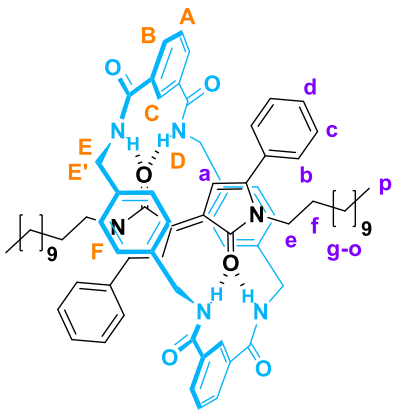
El compuesto **63d** se sintetiza siguiendo el **procedimiento A**. Una disolución de dilactona **62b** (0.20 g, 0.61 mmol) y etilamina (70% en agua, 2.44 mmol, 0.20 mL) en AcOH (4 mL) se agita a reflujo durante 2 h. Posteriormente, el exceso de ácido acético se elimina a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en 100 mL de CH_2Cl_2 y se lava con H_2O (100 mL), una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (100 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyentes $CHCl_3$/hexano 1:1 y $CHCl_3$/acetona 100:1, aislándose el cromóforo aza-Pechmann **63d** como un sólido violeta (192 mg; 82%); p.f. 235-237 ºC (prismas violetas); IR (sólido, ATR, cm^{-1}) $\tilde{\upsilon}$ = 1670 (s, CO), 1486 (m), 1282 (m), 1142 (m), 952 (m), 841 (m), 757 (s), 719 (s), 674 (m); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 7.48 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 2H, H_d), 7.44 (dd, J = 3.8, 1.0 Hz, 2H, H_b), 7.15 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 2H, H_c), 7.09 (s, 2H, H_a), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H_e), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_f); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 170.7 (CO), 144.9 (C), 133.2 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (C), 127.9 (CH), 103.1 (CH), 36.1 (CH_2), 15.06 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{19}N_2O_2S_2$ $[M + H]^+$ 383.0883, encontrado 383.0891.

Procedimiento general para la síntesis de los [2]rotaxanos 67a-i

Una disolución del correspondiente eje aza-Pechmann **63** (1 eq) y Et_3N (12 eq) en $CHCl_3$ (300 mL/mmol de eje) se agita mientras se añaden, simultáneamente, dos disoluciones de i) *p*-xililendiamina (8 eq) y Et_3N (12 eq) en $CHCl_3$ (20 mL) y ii) el correspondiente cloruro de isoftaloílo (8 eq) en $CHCl_3$ (20 mL) durante un periodo de 4 h, utilizando una bomba de adición para jeringas. Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtra sobre Celita®, y posteriormente se lava con agua (400 mL), una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 300 mL), una

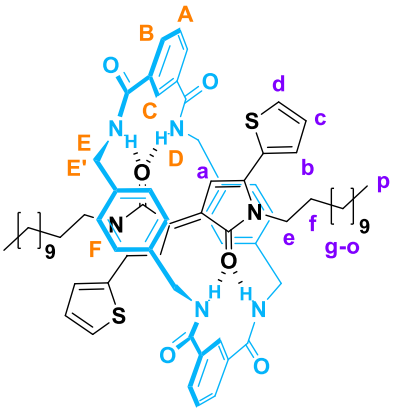
disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 300 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (200 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el [2]rotaxano correspondiente.

Rotaxano 67a



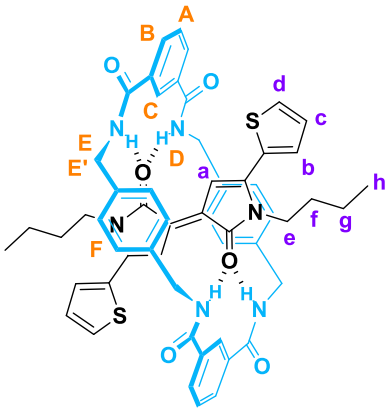
El rotaxano **67a** se sintetiza a partir de **63a** (0.60 g, 0.92 mmol) mediante el procedimiento general descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 19:1 a 9:1, aislándose el rotaxano **67a** como un sólido azul (192 mg; 18%); p. f. 240-242 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) $\tilde{\upsilon}$ = 3371 (w, NH), 2921 (m), 2851 (w), 1660 (s, CO), 1645 (s, CO), 1529 (s), 1265 (m), 1076 (m), 759 (m), 724 (m), 696 (m); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 9.07 (s, 2H, H_C), 8.24 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 4H, H_B), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 4H, H_D), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_d), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 4H, H_c), 6.86 – 6.84 (m, 12H, H_F + H_b), 6.01 (s, 2H, H_a), 5.15 (dd, J = 14.2, 9.0 Hz, 4H, H_E), 3.78 (d, J = 14.2 Hz, 4H, $H_{E'}$), 3.67 – 3.63 (m, 4H, H_e), 1.58 – 1.51 (m, 4H, H_f), 1.29 – 1.19 (m, 36H, H_{g-o}), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.7 (CO), 165.3 (CO), 152.4 (C), 137.2 (C), 133.7 (C), 132.0 (CH), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 129.40 (CH), 129.36 (C), 129.1 (CH), 127.5 (C), 126.5 (CH), 123.3 (CH), 102.4 (CH), 43.9 (CH_2), 41.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.72 (CH_2), 29.70 (CH_2), 29.65 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{76}H_{91}N_6O_6$ $[M + H]^+$ 1183.6995, encontrado 1183.7005.

Rotaxano 67b



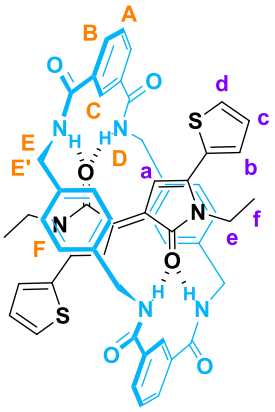
El rotaxano **67b** se sintetiza a partir de **63b** (1.00 g, 1.51 mmol) siguiendo el procedimiento general descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 19:1 a 9:1, aislándose el rotaxano **67b** como un sólido azul (213 mg; 12%); p. f. 232-234 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) $\tilde{\upsilon}$ = 3353 (w, NH), 3326 (w, NH), 2919 (w), 2851 (w), 1655 (s, CO), 1643 (s, CO), 1284 (m), 1254 (m), 1143 (m), 822 (m), 724 (s), 695 (m); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 9.20 (s, 2H, H_C), 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 4H, H_B), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 4H, H_D), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H_d), 6.92 – 6.90 (m, 2H, H_c), 6.82 (s, 8H, H_F), 6.66 (d, J = 3.7 Hz, 2H, H_b), 6.26 (s, 2H, H_a), 5.06 (dd, J = 14.1, 8.6 Hz, 4H, H_E), 3.86 – 3.79 (m, 8H, $H_{E'}$ + H_e), 1.74 – 1.64 (m, 4H, H_f), 1.44 – 1.22 (m, 36H, $H_{g\text{-}o}$), 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.1 (CO), 165.5 (CO), 144.5 (C), 136.9 (C), 134.1 (C), 132.2 (CH), 131.3 (C), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (C), 123.7 (CH), 101.7 (CH), 44.1 (CH_2), 41.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.72 (CH_2), 29.67 (CH_2), 29.63 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.2 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{72}H_{87}N_6O_6S_2$ $[M + H]^+$ 1195.6123, encontrado 1195.6138.

Rotaxano 67c



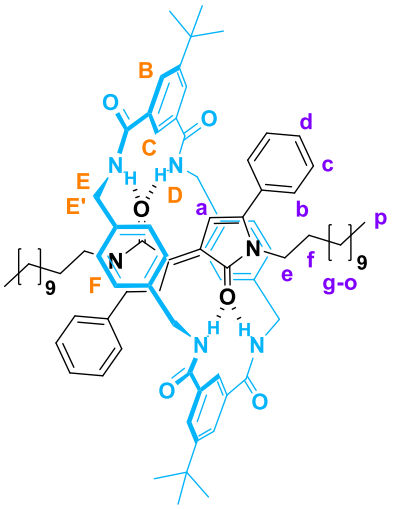
El rotaxano **67c** se sintetiza a partir de **63c** (0.80 g, 1.82 mmol) mediante el procedimiento general descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 20:1 a 5:1, aislándose el rotaxano **67c** como un sólido azul (258 mg; 15%); p. f. > 300 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) ῡ = 3386 (w, NH), 3357 (w, NH), 1657 (s, CO), 1646 (s, CO), 1528 (s), 1285 (m), 1142 (m), 851 (m), 765 (m), 725 (s), 697 (s); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 9.20 (s, 2H, H_C), 8.34 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 4H, H_B), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H_D), 7.36 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 2H, H_d), 6.91 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 2H, H_c), 6.82 (s, 8H, H_F), 6.67 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 2H, H_b), 6.27 (s, 2H, H_a), 5.06 (dd, J = 14.1, 8.3 Hz, 4H, H_E), 3.88 – 3.80 (m, 8H, $H_{E'}$ + H_e), 1.71 – 1.63 (m, 4H, H_f), 1.48 – 1.39 (m, 4H, H_g), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H_h); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.1 (CO), 165.6 (CO), 144.5 (C), 136.9 (C), 134.1 (C), 132.2 (CH), 131.3 (C), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (C), 123.7 (CH), 101.8 (CH), 44.1 (CH_2), 41.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 20.2 (CH_2), 13.9 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{56}H_{55}N_6O_6S_2$ $[M + H]^+$ 971.3619, encontrado 971.3627.

Rotaxano 67d



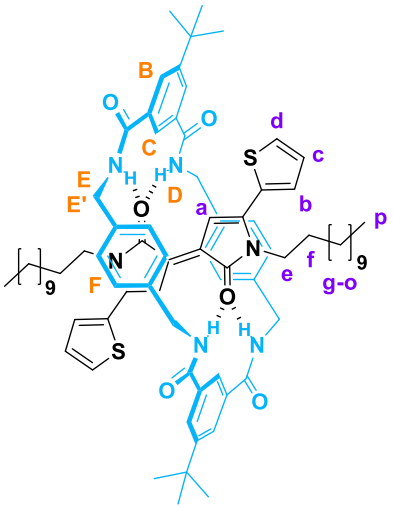
El rotaxano **67d** se sintetiza a partir de **63d** (0.55 g, 1.39 mmol) mediante el procedimiento general descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/Acetona de 49:1 a 9:1, aislándose una mezcla (44 mg) del colorante **63d** y el rotaxano **67d** (33 mg; 3%) como un sólido azul, en una proporción de 25:75 respectivamente. La muestra estaba contaminada con otras impurezas desconocidas. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 9.20 (s, 2H, H_C), 8.34 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 4H, H_B), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_A), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H_D), 7.35 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 2H, H_d), 6.94 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 2H, H_c), 6.83 (s, 8H, H_F), 6.74 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 2H, H_b), 6.27 (s, 2H, H_a), 5.06 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 4H, H_E), 3.96 (q, J = 6.8 Hz, 4H, H_e), 3.82 (d, J = 14.1 Hz, 4H, $H_{E'}$), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 6H, H_f); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.0 (CO), 165.6 (CO), 144.3 (C), 136.9 (C), 134.1 (C), 132.2 (CH), 131.3 (C), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (C), 123.7 (CH), 101.8 (CH), 44.1 (CH_2), 36.4 (CH_2), 15.4 (CH_3).

Rotaxano 67e



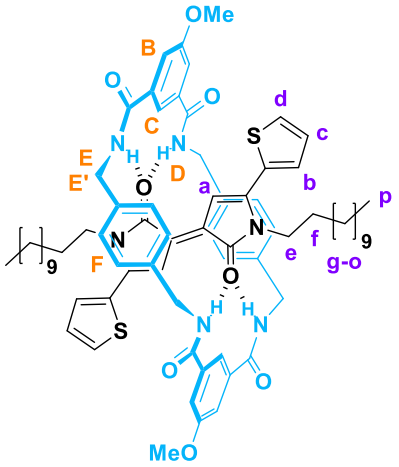
El rotaxano **67e** se sintetiza a partir de **63a** (0.60 g, 0.92 mmol) mediante el procedimiento general descrito. El crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 49:1 a 19:1, aislándose el rotaxano **67e** como un sólido azul (106 mg; 9%); p. f. 215-217 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) $\tilde{\upsilon}$ = 3382 (w, NH), 2922 (m), 2851 (m), 1645 (s, CO), 1527 (s), 1248 (s), 1137 (w), 754 (m), 696 (s); RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 8.95 (s, 2H, H_C), 8.31 (d, J = 1.1 Hz, 4H, H_B), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H_D), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_d), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 4H, H_c), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 4H, H_b), 6.88 (s, 8H, H_F), 6.13 (s, 2H, H_a), 5.12 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 4H, H_E), 3.81 (d, J = 14.2 Hz, 4H, $H_{E'}$), 3.65 – 3.63 (m, 4H, H_e), 1.56 – 1.51 (m, 4H, H_f), 1.42 (s, 18H, ^{t}Bu), 1.27 – 1.18 (m, 36H, $H_{g\text{-}o}$), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.5 (CO), 165.7 (CO), 153.2 (C), 152.4 (C), 137.2 (C), 133.2 (C), 130.5 (CH), 129.4 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.5 (C), 126.7 (CH), 120.7 (CH), 102.4 (CH), 44.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 35.4 (C), 32.0 (CH_2), 31.5 (CH_3), 29.69 (CH_2), 29.67 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.42 (CH_2), 29.40 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.2 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{84}H_{107}N_6O_6$ $[M + H]^+$ 1295.8247, encontrado 1295.8257.

Rotaxano 67f



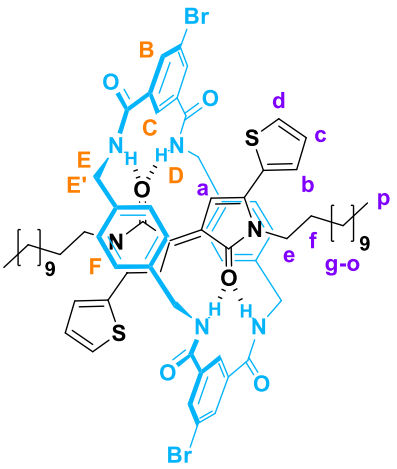
El rotaxano **67f** se sintetiza a partir de **63b** (1.00 g, 1.51 mmol) usando el procedimiento general descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 49:1 a 19:1, aislándose el rotaxano **67f** como un sólido azul (233 mg; 12%); p. f. 258-260 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) $\tilde{\upsilon}$ = 3385 (w, NH), 2923 (m), 2851 (w), 1661 (s, CO), 1645 (s, CO), 1529 (s), 1247 (m), 1141 (m), 697 (m); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 9.07 (s, 2H, H_C), 8.40 (s, 4H, H_B), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 4H, H_D), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H_d), 6.93 – 6.90 (m, 2H, H_c), 6.82 (s, 8H, H_F), 6.79 (d, J = 3.7 Hz, 2H, H_b), 6.30 (s, 2H, H_a), 5.06 (dd, J = 14.1, 8.6 Hz, 4H, H_E), 3.86 – 3.80 (m, 8H, $H_{E'}$ + H_e), 1.71 – 1.66 (m, 4H, H_f), 1.47 (s, 18H, ^{t}Bu), 1.42-1.22 (m, 36H, $H_{g\text{-}o}$), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.0 (CO), 166.0 (CO), 153.4 (C), 144.5 (C), 137.0 (C), 133.8 (C), 131.5 (C), 130.1 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (C), 121.1 (CH), 101.8 (CH), 44.2 (CH_2), 41.5 (CH_2), 35.5 (C), 32.0 (CH_2), 31.6 (CH_3), 30.1 (CH_2), 29.73 (CH_2), 29.68 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{80}H_{103}N_6O_6S_2$ $[M + H]^+$ 1307.7375, encontrado 1307.7362.

Rotaxano 67g



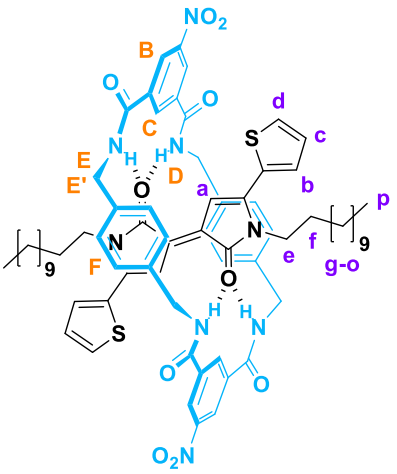
El rotaxano **67g** se sintetiza a partir de **63b** (0.80 g, 1.21 mmol) mediante el procedimiento general descrito. El crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 49:1 a 9:1, aislándose el rotaxano **67g** como un sólido azul (233 mg; 15%); p. f. 233-235 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) $\tilde{\upsilon}$ = 3381 (s, NH), 2923 (m), 2850 (w), 1666 (s, CO), 1646 (m, CO), 1524 (s), 1306 (m), 1134 (m), 722 (m); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 8.77 (s, 2H, H_C), 7.86 (s, 4H, H_B), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H_D), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_d), 6.91 (dd, J = 5.0, 3.9 Hz, 2H, H_c), 6.80 (s, 8H, H_F), 6.57 (d, J = 3.9 Hz, 2H, H_b), 6.23 (s, 2H, H_a), 5.08 (dd, J = 14.0, 8.7 Hz, 4H, H_E), 3.98 (s, 6H, OMe), 3.86 – 3.82 (m, 4H, H_e), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 4H, $H_{E'}$), 1.71 – 1.63 (m, 4H, H_f), 1.45 – 1.23 (m, 36H, $H_{g\text{-}o}$), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.0 (CO), 165.3 (CO), 161.2 (C), 144.5 (C), 137.0 (C), 135.8 (C), 131.2 (C), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 126.2 (C), 117.6 (CH), 116.0 (CH), 101.8 (CH), 56.0 (CH_3), 44.1 (CH_2), 41.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.70 (CH_2), 29.65 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{74}H_{91}N_6O_8S_2$ $[M + H]^+$ 1255.6334, encontrado 1255.6319.

Rotaxano 67h



El rotaxano **67h** se sintetiza a partir de **63b** (0.84 g, 1.27 mmol) usando el procedimiento general descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 49:1 a 19:1, aislándose el rotaxano **67h** como un sólido azul (402 mg; 23%); p. f. 226-228 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) $\tilde{\upsilon}$ = 3393 (w, NH), 3367 (w, NH), 2922 (m), 2848 (m), 1667 (s, CO), 1644 (s, CO), 1525 (s), 1282 (m), 1134 (m), 723 (s), 670 (s); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 9.09 (s, 2H, H_C), 8.46 (d, J = 1.1 Hz, 4H, H_B), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 4H, H_D), 7.45 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 2H, H_d), 7.04 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 2H, H_c), 6.80 (s, 8H, H_F), 6.68 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 2H, H_b), 6.11 (s, 2H, H_a), 5.07 (dd, J = 13.7, 8.6 Hz, 4H, H_E), 3.86 – 3.82 (m, 4H, H_e), 3.78 (d, J = 13.7 Hz, 4H, $H_{E'}$), 1.71 – 1.62 (m, 4H, H_f), 1.44 – 1.23 (m, 36H, $H_{g\text{-}o}$), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.1 (CO), 164.1 (CO), 144.7 (C), 136.9 (C), 136.0 (C), 135.2 (CH), 131.1 (C), 130.5 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (C), 124.5 (C), 122.2 (CH), 101.6 (CH), 44.1 (CH_2), 41.6 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{72}H_{85}Br_2N_6O_6S_2$ $[M + H]^+$ 1351.4333, encontrado 1351.4340.

Rotaxano 67i



El rotaxano **67i** se sintetiza a partir de **63b** (0.58 g, 0.88 mmol) mediante el procedimiento general descrito. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 49:1 a 19:1, aislándose el rotaxano **67i** como un sólido azul (114 mg; 10%); p. f. 250-252 ºC; IR (sólido, ATR, cm^{-1}) ũ = 3398 (w, NH), 3351 (w, NH), 2915 (w), 2850 (w), 1671 (m, CO), 1656 (m, CO), 1632 (m), 1519 (s), 1288 (m), 721 (s); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 9.44 (s, 2H, H_C), 9.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 4H, H_B), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H, H_D), 7.39 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 2H, H_d), 7.00 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 2H, H_c), 6.89 (dd, *J* = 3.8, 0.9 Hz, 2H, H_b), 6.85 (s, 8H, H_F), 6.10 (s, 2H, H_a), 5.07 (dd, *J* = 13.7, 9.2 Hz, 4H, H_E), 3.88 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H, $H_{E'}$), 3.84-3.80 (m, 4H, H_e), 1.70 – 1.62 (m, 4H, H_f), 1.42 – 1.22 (m, 36H, $H_{g\text{-}o}$), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, H_p); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ (ppm) 172.2 (CO), 163.3 (CO), 149.9 (C), 144.8 (C), 136.7 (C), 136.1 (C), 131.1 (C), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (C), 101.7 (CH), 44.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.73 (CH_2), 29.68 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{72}H_{83}N_8O_{10}S_2$ $[M - H]^-$ 1283.5674, encontrado 1283.5693.

2.5.2 Datos de difracción de rayos X de monocristal

Rotaxano 67b

Los monocristales de $C_{72}H_{86}N_6O_6S_2$ [II_GCF_23_0msp] se obtuvieron por difusión lenta de pentano en una disolución de $CHCl_3$. 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 microenfoque Mo K/ α Incoatec (λ =

0.71073 Å). Las correcciones de absorción se basan en barridos múltiples (programa SADABS). Utilizando Olex2[86] la estructura se resolvió mediante el programa SHELXT[87] utilizando Intrinsic Phasing y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL,[88] utilizando la minimización 'Lest Squares'. Los átomos de hidrógeno se incluyeron utilizando un modelo de 'riding'. La estructura se depositó con CSD (número de depósito CCDC 2335405).

Tabla 2.10. *Datos cristalográficos y refinamiento estructural de* ***67b****.*

Fórmula empírica	$C_{76}H_{86}N_6O_6S_2$
Peso molecular	1195.58
T [K]	100(2)
Longitud de onda [Å]	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c
a (Å)	14.549(5)
b (Å)	14.378(5)
c (Å)	30.473(10)
α (°)	90
β (°)	99.854(14)
γ (°)	90
Volumen [$Å^3$]	6281(4)
Z	4
ρ [$g \cdot cm^{-3}$]	1.264
μ [mm^{-1}]	0.144
F000	2560.0
Tamaño cristalino [mm^3]	0.37 x 0.11 x 0.02
2Θ range (º)	3.578 to 56.664
h	-19 to 19
k	-19 to 19
l	-40 to 40
Reflexiones recogidas	242329
Reflexiones independientes	15617
R(int)	0.0764

Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F2
Parámetros	793
Restricciones	215
Calidad de ajuste en F2	1.177
R1 [I > 2σ (I)]	0.0666
wR2 [I > 2σ (I)]	0.1650
R1 (all data)	0.1174
wR2 (all data)	0.2205
Δρ [e·Å^{-3}]	0.69/-0.81

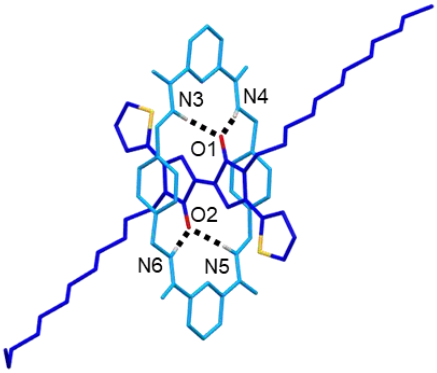


Tabla 2.11. *Enlaces de hidrógeno del rotaxano* ***67b****.*

D-H…A	d(D-H)/Å	d(H…A)/Å	d(D…A)/Å	<(DHA)/º
N(3)-H(03)...O(1)	0.88(3)	2.05(3)	2.917(3)	168(3)
N(4)-H(04)...O(1)	0.82(3)	2.41(4)	3.230(3)	174(3)
N(5)-H(05)...O(2)	0.79(3)	2.15(3)	2.935(3)	172(3)
N(6)-H(06)...O(2)	0.88(3)	2.31(3)	3.193(3)	178(3)

Rotaxano 67c

Los monocristales de $C_{58}H_{56}C_{l6}N_6O_6S_2$ [II_GCF_69_pentano_0msp] se obtienen mediante difusión lenta de n-pentano en una disolución de $CHCl_3$. Las intensidades se registran a baja temperatura (100.0 K) en un sistema Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microenfoque Mo K/α Incoatec (λ = 0.71073 Å). Las correcciones de absorción se basan en múltiples escaneos (programa

SADABS). Utilizando Olex2,[86] la estructura se resolvió con el programa de solución estructural SHELXT[87] mediante Intrinsic Phasing y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL,[88] utilizando la minimización 'Lest Squares'. Los átomos de hidrógeno se incluyeron utilizando un modelo de 'riding'. Una molécula de cloroformo se incluye en la celda unitaria. La estructura fue depositada en el CSD (número de depósito CCDC 2335404).

Tabla 2.12 *Datos cristalográficos y refinamiento estructural de* ***67c****.*

Fórmula empírica	$C_{58}H_{56}C_{l6}N_6O_6S_2$
Peso molecular	1209.90
T [K]	100(2)
Longitud de onda [Å]	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c
a (Å)	10.1581(8)
b (Å)	15.8205(13)
c (Å)	18.1159(15)
α (°)	90
β (°)	90.355(3)
γ (°)	90
Volumen [$Å^3$]	2911.3(4)
Z	2
ρ [$g \cdot cm^{-3}$]	1.380
μ [mm^{-1}]	0.422
F000	1256.0
Tamaño cristalino [mm^3]	0.08 x 0.07 x 0.05
2Θ range (º)	3.418 to 52.74
h	-12 to 12
k	-19 to 19
l	-22 to 22
Reflexiones recogidas	51878
Reflexiones independientes	5950
R(int)	0.0617

Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F2
Parámetros	361
Restricciones	0
Calidad de ajuste en F2	1.080
R1 [I > 2σ (I)]	0.0519
wR2 [I > 2σ (I)]	0.1296
R1 (all data)	0.0774
wR2 (all data)	0.1547
Δρ [e·Å^{-3}]	1.07/-0.52

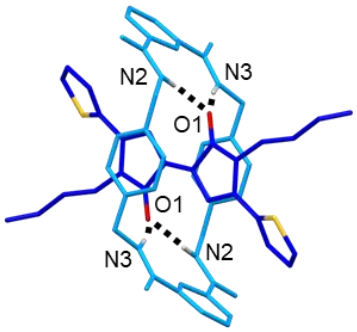


Tabla 2.13. *Enlaces de hidrógeno del rotaxano* ***67c****.*

D-H…A	d(D-H)/Å	d(H…A)/Å	d(D…A)/Å	<(DHA)/º
N(2)-H(02)...O(1)[1]	0.85(4)	2.10(4)	2.918(3)	164(3)
N(3)-H(03)...O(1)[1]	0.88(4)	2.16(4)	3.039(3)	171(3)
C1S-H1S...O(3)[2]	1.00	2.12	3.027(4)	150.4

[1] 1-X,1-Y, 1-Z; [2] 1-X, -1/2+Y, 1/2-Z.

2.5.3 Estudio del movimiento rotacional del macrociclo

Estudio del movimiento rotacional del macrociclo en el rotaxano 67a

En un equipo Bruker Avance 400, se registraron espectros de RMN de ^{1}H de una disolución del rotaxano **67a** (9.20 mg, 7.77 μmol) en $C_2D_2Cl_4$ (0.50 mL) a diferentes temperaturas, hasta alcanzar la temperatura de coalescencia (T_C). Las constantes de velocidad (k_C) se determinaron mediante un análisis de la forma de la línea de los espectros de RMN de ^{1}H con el software iNMR 6.3.3. Con estos valores de constante de velocidad y las Ecuaciones 2.4, 2.5 y 2.6 se calcularon la energía libre de activación

($\Delta G^{\ddagger}$), la entalpía de activación ($\Delta H^{\ddagger}$) y la entropía ($\Delta S^{\ddagger}$) de activación (consultar apartado 2.3.3).

Estudio del movimiento rotacional del macrociclo en el rotaxano 67c

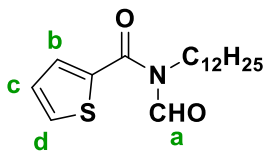
En un equipo Bruker Avance 400, se registraron los espectros de RMN de ^{1}H a diferentes temperaturas de una disolución del rotaxano **67c** (9.04 mg, 9.31 μmol) en $C_2D_2Cl_4$ (0.50 mL), hasta alcanzar la temperatura de coalescencia (T_C). La constante de velocidad (k_C) se determinó mediante la Ecuación 2.2, con los datos recogidos del espectro de RMN de ^{1}H ($\Delta\upsilon$, J_{AB}) a la temperatura más baja. La energía libre de activación ($\Delta G^{\ddagger}$) se calculó mediante la ecuación de Eyring (Ecuación 2.3) (consultar apartado 2.3.3).

2.5.4 Estabilidad térmica

Estabilidad térmica del compuesto 63b

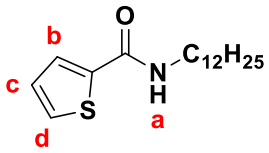
En un equipo Bruker Avance 400, se registraron los espectros de RMN de ^{1}H a 120 ºC de una disolución del disolución del compuesto **63b** (5.10 mg, 7.69 μmol) en $C_2D_2Cl_4$ (0.50 mL) y dureno (1.10 mg, 8.20 μmol), como estándar interno, a distintos tiempos de reacción. Desafortunadamente, debido a la presencia de una mezcla compleja de productos, a partir del tercer día no se puede determinar con precisión la cantidad de **63b**.

Al reproducir la termólisis de **63b** a mayor escala, se aislaron los compuestos **69** y **70**. Para ello, una disolución de **63b** (75 mg, 0.11 mmol) en $C_2H_2Cl_4$ (7.60 mL) se mantuvo a 120 °C (baño de aceite). Después de 8 días no se detectó **63b** mediante TLC. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona de 50:1 a 20:1, aislándose *N*-dodecil-*N*-formiltiofeno-2-carboxamida (**69**) y *N*-dodeciltiofeno-2-carboxamida (**70**).



N-dodecil-*N*-formiltiofeno-2-carboxamida (**69**) (R_f = 0.49 en 20:1 $CHCl_3$/acetona): 9.10 mg (13%). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ 9.25 (s, 1H,

H_a), 7.69 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H_d), 7.45 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H, H_b), 7.16 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H_c), 3.87-3.84 (m, 2H, H_e), 1.68 – 1.61 (m, 2H, H_f), 1.34 – 1.25 (m, 18H, H_{g-o}), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_p); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ 165.5 (CO), 163.9 (CHO), 136.6 (C), 133.3 (CH), 133.1 (CH), 127.8 (CH), 41.7 (CH_2) , 32.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.71 (CH_2), 29.65 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{30}NO_2S$ $[M + H]^+$ 324.1992, encontrado 324.1993.



N-dodeciltiofeno-2-carboxamida (**70**) (R_f = 0.37 en 20:1 $CHCl_3$/acetona): 13.70 mg (20%); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ 7.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_b), 7.45 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H_d), 7.06 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H, H_c), 5.98 (s, 1H, H_a), 3.44-3.39 (m, 2H, H_e), 1.63 – 1.56 (m, 2H, H_f), 1.37 – 1.25 (m, 18H, H_{g-o}), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_p); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ 162.0 (CO), 139.3 (C), 129.7 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 40.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.73 (CH_2), 29.69 (CH_2), 29.49 (CH_2), 29.47 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{30}NOS$ $[M + H]^+$ 296.2043, encontrado 296.2047.

Estabilidad térmica del compuesto 63c

En un equipo Bruker Avance 400, se registraron los espectros de RMN de ^1H a 120 ºC (baño de aceite) de una disolución del disolución del compuesto **63c** (3.33 mg, 7.59 µmol) en $C_2D_2Cl_4$ (0.50 mL) y dureno (1.01 mg, 7.52 µmol), como estándar interno, a distintos tiempos de reacción. Desafortunadamente, debido a la presencia de una mezcla compleja de productos, a partir del tercer día no se pudo cuantificar con precisión la cantidad de **63c**.

Estabilidad térmica del rotaxano 67b

En un equipo Bruker Avance 400, se registraron los espectros de RMN de ^1H a 120 ºC (baño de aceite) de una disolución del disolución del rotaxano **67b** (9.00 mg, 7.53 µmol) en $C_2D_2Cl_4$ (0.50 mL) y dureno (1.00 mg, 7.45 µmol), estándar interno, a distintos tiempos de reacción.

Estabilidad térmica del rotaxano 67c

En un equipo Bruker Avance 400, se registraron los espectros de RMN de ^{1}H a 120 ºC (baño de aceite) de una disolución del disolución del rotaxano **67c** (7.50 mg, 7.72 µmol) en $C_2D_2Cl_4$ (0.50 mL) y dureno (1 mg, 7.45 µmol), estándar interno, a distintos tiempos de reacción.

2.5.5 Estudio computacional

Métodos computacionales

Las geometrías de las moléculas se optimizaron utilizando el funcional híbrido M06[82] con los conjuntos de bases DGDZVP.[89] Este método teórico se ha utilizado en estudios relacionados con cromóforos Pechmann que contienen tiofeno.[40] El carácter de mínima energía de todos los compuestos se ha confirmado mediante análisis de frecuencias al mismo nivel de teoría. La estabilidad de las funciones de onda resultantes se ha verificado en todas las estructuras optimizadas.[90] Los efectos del disolvente se han calculado con el modelo de solvatación SMD utilizando los parámetros de cloroformo.[91] Los orbitales moleculares frontera de todos los compuestos se han simulado al mismo nivel teórico. Se han realizado los cálculos de DFT dependientes del tiempo (SMD($CHCl_3$)/M06-2x/DGDZVP) para calcular los máximos de absorción UV-vis en todas las estructuras optimizadas. El promedio ponderado de $\lambda_{máx}$ se ha calculado a partir de la distribución de Boltzmann de todos los confórmeros calculados y sus correspondientes $\lambda_{máx}$. Para llevar a cabo este estudio se utilizó Gaussian 16 C.01 (Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2016).

Los datos computacionales y las coordenadas cartesianas se pueden encontrar en el Anexo.

2.5.6 Estudio electroquímico

Las propiedades electroquímicas de los compuestos **63b-c** y de los rotaxanos **67b-c,f-i** (c ≈ 0.1 mM) a 25 ºC se han estudiado mediante voltamperometría cíclica (CV) en diclorometano (DCM)/Bu_4NPF_6 ($TBAPF_6$) (0.1 M). Los máximos de potencial (Tabla 2.7) se encuentran indicados con respecto al electrodo de referencia *Ag/Ag*$^{+}$*(*sat), utilizando un hilo de Pt como electrodo de trabajo y como electrodo auxiliar. La diferencia de energía entre los orbitales frontera se ha determinado calculando la diferencia entre la energía de los niveles LUMO (afinidad electrónica), estimada a partir del potencial de

inicio de la primera reducción (E^{red1}_{onset}), y la energía de los niveles HOMO (potencial de ionización), estimada a partir del valor del potencial de inicio (E^{ox}_{onset}) del primer pico anódico. En los voltamperogramas cíclicos no reversibles en estas condiciones experimentales se aplican las siguientes ecuaciones: LUMO = -(E_{pc1} + 4.41) eV, HOMO = -(E^{ox}_{onset} + 4.41) eV.[84]

2.6 Bibliografía

(1) Cerbus, G.; Nichols, R. C. Personality Variables and Response to Color. *Psychol. Bull.* **1963**, *60*, 566-575.

(2) Devlin, B. The Art of Healing and Knowing in Cancer and Palliative Care. *Int. J. Palliat. Nurs.* **2006**, *12*, 16-19.

(3) Palmer, S. E.; Schloss, K. B.; Sammartino, J. Visual Aesthetics and Human Preference. *Annu. Rev. Psychol.* **2013**, *64*, 77-107.

(4) Elliot, A. J.; Maier, M. A. Color Psychology: Effects of Perceiving Color on Psychological Functioning in Humans. *Annu. Rev. Psychol.* **2014**, *65*, 95-120.

(5) Gordon, J.; Abramov, I.; Chan, H. Describing Color Appearance: Hue and Saturation Scaling. *Perception & Psychophysics* **1994**, *56*, 27-41.

(6) Booth, G.; Zollinger, H.; McLaren, K.; Sharples, W. G.; Westwell, A. Dyes, General Survey. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley; 2000.

(7) Seefelder, M. *Indigo in Culture, Science and Technology*; Ecomed; Landsberg, Germany, 1994.

(8) Cooksey, C. Tyrian Purple: The First Four Thousand Years. *Sci. Prog.* **2013**, *96*, 171-186.

(9) Johnston, W. The Discovery of Aniline and the Origin of the Term "Aniline Dye." *Biotech. Histochem.* **2008**, *83*, 83-87.

(10) Filarowski, A. Perkin's Mauve: The History of the Chemistry. *Reason.* **2011**, *16*, 1140-1145.

(11) Perkin, W. H. The Origin of the Coal-Tar Colour Industry, and the Contributions of Hofmann and His Pupils. *J. Chem. Soc., Trans.* **1896**, *69*, 596-637.

(12) Berns, R. S. *Billmeyer and Saltzman's Principles of Color Technology*; 4th Edition; Wiley, 2019.

(13) Hunger, K., Ed. *Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications*; Wiley, 2002.

(14) Witt, O. N. Zur Kenntniss Des Baues Und Der Bildung Färbender Kohlenstoffverbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 522-527.

(15) Berns, R. S. Color and Spatial Vision. In *Billmeyer and Saltzman's Principles of Color Technology*; 4th Edition; Wiley, 2019; 17-35.

(16) Gsänger, M.; Bialas, D.; Huang, L.; Stolte, M.; Würthner, F. Organic Semiconductors Based on Dyes and Color Pigments. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 3615-3645.

(17) Wu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. π-Conjugated Molecules with Fused Rings for Organic Field-Effect Transistors: Design, Synthesis and Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1489-1502.

(18) Dong, H.; Wang, C.; Hu, W. High Performance Organic Semiconductors for Field-Effect Transistors. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5211-5222.

(19) Helgesen, M.; Søndergaard, R.; Krebs, F. C. Advanced Materials and Processes for Polymer Solar Cell Devices. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 36-60.

(20) Huang, D. C.; Hecht, S. A Blueprint for Transforming Indigos to Photoresponsive Molecular Tools. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202300981.

(21) Szymański, W.; Beierle, J. M.; Kistemaker, H. A. V.; Velema, W. A.; Feringa, B. L. Reversible Photocontrol of Biological Systems by the Incorporation of Molecular Photoswitches. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114-6178.

(22) Broichhagen, J.; Frank, J. A.; Trauner, D. A Roadmap to Success in Photopharmacology. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1947-1960.

(23) Lerch, M. M.; Hansen, M. J.; van Dam, G. M.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. Emerging Targets in Photopharmacology. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10978-10999.

(24) Fehrentz, T.; Schönberger, M.; Trauner, D. Optochemical Genetics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12156-12182.

(25) Brieke, C.; Rohrbach, F.; Gottschalk, A.; Mayer, G.; Heckel, A. Light-Controlled Tools. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446-8476.

(26) Klingsberg, E. The Chemistry of the Pechmann Dyes. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 59-77.

(27) v. Pechmann, H. Ueber Condensationsprodukte Zweibasischer Fettsäuren. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 881-892.

(28) Bogert, M. T.; Ritter, J. J. The Constitution of the So-Called "Pechmann Dyes" and the Mechanism of Their Formation from Beta-Benzoylacrylic Acid. *PNAS* **1924**, *10*, 363-367.

(29) Fang, C. S.; Bergmann, W. Pechmann's Dye and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1231-1237.

(30) Begley, M. J.; Crombie, L.; Griffiths, G. L.; Jones, R. C. F.; Rahmani, M. Charge-Transfer and Non-Charge-Transfer Crystal Forms of (E)-5,5′-Dimesitylbifuranylidenediones: An X-Ray Structural Investigation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 823-825.

(31) Bowden, K.; Etemadi, R.; Ranson, R. J. Reactions of Carbonyl Compounds in Basic Solutions. Part 17. The Alkaline Hydrolysis of Substituted (E)-5,5′-Diphenylbifuranylidenediones and 3,7-Diphenylpyrano[4,3-c]Pyran-1,5-Diones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1991**, 743-746.

(32) Silver, J.; Ahmet, M. T.; Bowden, K.; Miller, J. R.; Rahmat, S.; Reynolds, C. A.; Bashall, A.; McPartlin, M.; Trotter, J. Electrochromic Behaviour and X-Ray Structure Analysis of a Pechmann Dye, (E)-5,5′-Diphenyl-3,3′-Bifuranylidene-2,2′-Dione. *J. Mater. Chem.* **1994**, *4*, 1201-1204.

(33) Bowden, K.; Fabian, W. M. F.; Kollenz, G. Semi-Empirical AM1 and PM3 Molecular Orbital Calculations on the Mechanism of the Hydrolysis of Unsaturated Lactones: Substituted (E)-5,5′-Diphenylbifuranylidenediones and 3,7-Diphenylpyrano[4,3-c]Pyran-1,5-Diones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1997**, 547-552.

(34) Hayashi, M.; Toshimitsu, F.; Sakamoto, R.; Nishihara, H. Double Lactonization in Triarylamine-Conjugated Dimethyl Diethynylfumarate: Formation of

Intensely Colored and Luminescent Quadrupolar Molecules Including a Missing Structural Isomer of Pechmann Dyes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14518-14521.

(35) Efrem, A.; Courté, M.; Wang, K.; Fichou, D.; Wang, M. Synthesis and Characterization of γ-Lactone-Pechmann Dye Based Donor-Acceptor Conjugated Polymers. *Dyes Pigm.* **2016**, *134*, 171-177.

(36) Dessì, A.; Bartolini, M.; Calamante, M.; Zani, L.; Mordini, A.; Reginato, G. Extending the Conjugation of Pechmann Lactone Thienyl Derivatives: A New Class of Small Molecules for Organic Electronics Application. *Synthesis* **2018**, *50*, 1284-1292.

(37) Bogert, M. T.; Greenberg, I. W. Researches on Unsaturated Ketonic Acids. III. The Behavior of Pechmann Dyes with Amines. Some Di-(Imido Ethers) of Diphenacylfumaric and Diphenacylmaleic Acids and Their Tinctorial Properties. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1930**, *2*, 83-94.

(38) Kollenz, G.; Penn, G.; Theuer, R.; Fabian, W. M. F.; Abd El-Nabi, H. A.; Zhang, X.; Peters, K.; Peters, E.-M.; von Schnering, H. G. Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds - 38. New Isoindigoide Dyes from Heterocyclic 2,3-Diones - Synthesis and Thermal Rearrangement. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5427-5440.

(39) Irikawa, H.; Adachi, N.; Muraoka, H. Preparation and Absorption Spectral Properties of the Nitrogen Analogs of a Pechmann Dye and Its Isomeric Pyrano[4,3-c]Pyran-1,5-Dione. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1415-1422.

(40) Kantchev, E. A. B.; Norsten, T. B.; Tan, M. L. Y.; Ng, J. J. Y.; Sullivan, M. B. Thiophene-Containing Pechmann Dyes and Related Compounds: Synthesis, and Experimental and DFT Characterisation. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 695-708.

(41) Dessì, A.; Sinicropi, A.; Mohammadpourasl, S.; Basosi, R.; Taddei, M.; Fabrizi de Biani, F.; Calamante, M.; Zani, L.; Mordini, A.; Bracq, P.; Franchi, D.; Reginato, G. New Blue Donor–Acceptor Pechmann Dyes: Synthesis, Spectroscopic, Electrochemical, and Computational Studies. *ACS Omega* **2019**, *4*, 7614-7627.

(42) Cai, Z.; Guo, Y.; Yang, S.; Peng, Q.; Luo, H.; Liu, Z.; Zhang, G.; Liu, Y.; Zhang, D. New Donor–Acceptor–Donor Molecules with Pechmann Dye as the Core Moiety for Solution-Processed Good-Performance Organic Field-Effect Transistors. *Chem. Mat.* **2013**, *25*, 471-478.

(43) Lee, K. C.; Lee, H. R.; Kang, S.-H.; Lee, J.; Park, Y. IL; Noh, S. M.; Oh, J. H.; Yang, C. An Efficient Lactone-to-Lactam Conversion for the Synthesis of Thiophene Pechmann Lactam and the Characterization of Polymers Thereof. *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 5234-5241.

(44) Cai, Z.; Liu, Z.; Luo, H.; Qi, P.; Zhang, G.; Zhang, D. π-Extented Conjugated Polymers Entailing Pechmann Dye Moieties for Solution-Processed Ambipolar Organic Semiconductors. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 788-796.

(45) Cai, Z.; Luo, H.; Qi, P.; Wang, J.; Zhang, G.; Liu, Z.; Zhang, D. Alternating Conjugated Electron Donor–Acceptor Polymers Entailing Pechmann Dye Framework as the Electron Acceptor Moieties for High Performance Organic Semiconductors with Tunable Characteristics. *Macromolecules* **2014**, *47*, 2899-2906.

(46) Yang, S.-F.; Liu, Z.-T.; Cai, Z.-X.; Luo, H.-W.; Qi, P.-L.; Zhang, G.-X.; Zhang, D.-Q. Conjugated Donor–Acceptor Polymers Entailing Pechmann Dye-Derived Acceptor with Siloxane-Terminated Side Chains Exhibiting Balanced Ambipolar Semiconducting Behavior. *Macromolecules* **2016**, *49*, 5857-5865.

(47) Luo, H.; Dong, X.; Cai, Z.; Wang, L.; Liu, Z. Pechmann Dye-Based Molecules Containing Fluorobenzene Moieties for Ambipolar Organic Semiconductors. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 592-597.

(48) Qi, P.; Wang, Z.; Liu, Z.; Yang, S.; Yang, Y.; Yao, J.; Zhang, G.; Zhang, D. Conjugated Donor–Acceptor Terpolymers Entailing the Pechmann Dye and Dithienyl-Diketopyrrolopyrrole as Co-Electron Acceptors: Tuning HOMO/LUMO Energies and Photovoltaic Performances. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 3838-3847.

(49) Norsten, T. B.; Kantchev, E. A. B.; Sullivan, M. B. Thiophene-Containing Pechmann Dye Derivatives. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4816-4819.

(50) Arunkumar, E.; Forbes, C. C.; Smith, B. D. Improving the Properties of Organic Dyes by Molecular Encapsulation. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4051-4059.

(51) Gassensmith, J. J.; Arunkumar, E.; Smith, B. D. Dye Encapsulation. In *Molecular Encapsulation: Organic Reactions in Constrained Systems*; Wiley, 2010; 309-325.

(52) Buston, J. E. H.; Young, J. R.; Anderson, H. L. Rotaxane-Encapsulated Cyanine Dyes: Enhanced Fluorescence Efficiency and Photostability. *Chem. Commun.* **2000**, 905-906. https://doi.org/10.1039/b001812k.

(53) Buston, J. E. H.; Anderson, H. L.; Marken, F. Enhanced Chemical Reversibility of Redox Processes in Cyanine Dye Rotaxanes. *Chem. Commun.* **2001**, 1046-1047.

(54) Craig, M. R.; Hutchings, M. G.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L. Rotaxane-Encapsulation Enhances the Stability of an Azo Dye, in Solution and When Bonded to Cellulose. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1071-1074.

(55) Andreoni, L.; Cester Bonati, F.; Groppi, J.; Balestri, D.; Cera, G.; Credi, A.; Secchi, A.; Silvi, S. Selective Enhancement of Organic Dye Properties through Encapsulation in Rotaxane Orientational Isomers. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 4970-4973.

(56) Sandoval-Torrientes, R.; Carr, ThomasR.; De Bo, G. A Mechanochromic Hydrogen-Bonded Rotaxane. *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, *42*, 2000447.

(57) Rajamalli, P.; Rizzi, F.; Li, W.; Jinks, M. A.; Gupta, A. K.; Laidlaw, B. A.; Samuel, I. D. W.; Penfold, T. J.; Goldup, S. M.; Zysman-Colman, E. Using the Mechanical Bond to Tune the Performance of a Thermally Activated Delayed Fluorescence Emitter**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 12066-12073.

(58) Miyagishi, H. V.; Masai, H.; Terao, J. Linked Rotaxane Structure Restricts Local Molecular Motions in Solution to Enhance Fluorescence Properties of Tetraphenylethylene. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103175.

(59) Ohishi, Y.; Nishioki, K.; Miyaoka, Y.; Serizawa, K.; Sugawara, S.; Hayashi, K.; Inoue, D.; Iwamura, M.; Yokoyama, S.; Chiba, J.; Inouye, M. A Versatile Synthetic Method for Photophysically and Chemically Stable [5]Rotaxane-Type Fluorescence Dyes of Various Colors by Using a Cooperative Capture Strategy. *Adv. Optical Mater.* **2024**, *12*, 2301457.

(60) Gassensmith, J. J.; Baumes, J. M.; Smith, B. D. Discovery and Early Development of Squaraine Rotaxanes. *Chem. Commun.* **2009**, 6329-6338.

(61) Smith, B. A.; Xie, B.-W.; van Beek, E. R.; Que, I.; Blankevoort, V.; Xiao, S.; Cole, E. L.; Hoehn, M.; Kaijzel, E. L.; Löwik, C. W. G. M.; Smith, B. D. Multicolor

Fluorescence Imaging of Traumatic Brain Injury in a Cryolesion Mouse Model. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 530-537.

(62) Gatti, F. G.; Leigh, D. A.; Nepogodiev, S. A.; Slawin, A. M. Z.; Teat, S. J.; Wong, J. K. Y. 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.

(63) Altieri, A.; Bottari, G.; Dehez, F.; Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Zerbetto, F. Remarkable Positional Discrimination in Bistable Light- and Heat-Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2296-2300.

(64) Martinez-Cuezva, A.; Rodrigues, L. V.; Navarro, C.; Carro-Guillen, F.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Alajarin, M.; Berna, J. Dethreading of Tetraalkylsuccinamide-Based [2]Rotaxanes for Preparing Benzylic Amide Macrocycles. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10049-10059.

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

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

(67) Gatti, F. G.; León, S.; Wong, J. K. Y.; Bottari, G.; Altieri, A.; Morales, M. A. F.; Teat, S. J.; Frochot, C.; Leigh, D. A.; Brouwer, A. M.; Zerbetto, F. Photoisomerization of a Rotaxane Hydrogen Bonding Template: Light-Induced Acceleration of a Large Amplitude Rotational Motion. *PNAS* **2003**, *100*, 10-14.

(68) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288-292.

(69) Pastor, A.; Martínez-Viviente, E. NMR Spectroscopy in Coordination Supramolecular Chemistry: A Unique and Powerful Methodology. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2314-2345.

(70) Macchioni, A.; Ciancaleoni, G.; Zuccaccia, C.; Zuccaccia, D. Determining Accurate Molecular Sizes in Solution through NMR Diffusion Spectroscopy. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 479-489.

(71) Edward, J. T. Molecular Volumes and the Stokes-Einstein Equation. *J. Chem. Educ.* **1970**, *47*, 261.

(72) Gasparro, F. P.; Kolodny, N. H. NMR Determination of the Rotational Barrier in N,N-Dimethylacetamide. A Physical Chemistry Experiment. *J Chem Educ* **1977**, *54*, 258-261.

(73) Oki, M. *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*; VCH Verglag GmbH, 1982.

(74) Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*; Academic Press, 1982.

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

(76) Fu, N.; Gassensmith, J. J.; Smith, B. D. A New Class of Hydroxy-Substituted Squaraine Rotaxane. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 792-796.

(77) Günther, H. *Spectroscopy: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*; Wiley, 1995.

(78) Leigh, D. A.; Morales, M. Á. F.; Pérez, E. M.; Wong, J. K. Y.; Saiz, C. G.; Slawin, A. M. Z.; Carmichael, A. J.; Haddleton, D. M.; Brouwer, A. M.; Buma, W. J.; Wurpel, G. W. H.; León, S.; Zerbetto, F. Patterning through Controlled Submolecular Motion: Rotaxane-Based Switches and Logic Gates That Function in Solution and Polymer Films. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3062-3067.

(79) Baheti, A.; Singh, P.; Lee, C.-P.; Thomas, K. R. J.; Ho, K.-C. 2,7-Diaminofluorene-Based Organic Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells: Effect of Auxiliary Donor on Optical and Electrochemical Properties. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4910-4920.

(80) Kulinich, A. V.; Mikitenko, E. K.; Ishchenko, A. A. Scope of Negative Solvatochromism and Solvatofluorochromism of Merocyanines. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 3444-3453.

(81) Aysha, T.; Luňák, S.; Lyčka, A.; Vyňuchal, J.; Eliáš, Z.; Růžička, A.; Padělková, Z.; Hrdina, R. Synthesis, Structure, Absorption and Fluorescence of Pechmann Dye Heteroanalogues. *Dyes Pigm.* **2013**, *98*, 530-539.

(82) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.

(83) Chahma, M.; Myles, D. J. T.; Hicks, R. G. Synthesis and Electropolymerization Behavior of Bis (Oligothienyl) Sulfides. Generation of Heteroaromatic Poly(p-Phenylene Sulfide) Analogs. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2672-2678.

(84) Dick, J. E.; Poirel, A.; Ziessel, R.; Bard, A. J. Electrochemistry, Electrogenerated Chemiluminescence, and Electropolymerization of Oligothienyl-BODIPY Derivatives. *Electrochim. Acta* **2015**, *178*, 234-239.

(85) Suresh, V. M.; Scherf, U. Electrochemically Generated Conjugated Microporous Polymer Network Thin Films for Chemical Sensor Applications. *Macromol. Chem. Phys.* **2018**, *219*, 1800207.

(86) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

(87) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. Completion and Refinement of Crystal Structures with SIR92. *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343-350.

(88) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Cryst. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3-8.

(89) Godbout, N.; Salahub', D. R.; Andzelm' And, J.; Wimmer, E. Optimization of Gaussian-Type Basis Sets for Local Spin Density Functional Calculations. Part I. Boron through Neon, Optimization Technique and Validation. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 560-571.

(90) Bauernschmitt, R.; Ahlrichs, R. Stability Analysis for Solutions of the Closed Shell Kohn–Sham Equation. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 9047-9052.

(91) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.

Capítulo 4:

Redes metal-orgánicas rígidas basadas en un rotaxano tetratópico

4.1 Introducción

Las redes metal-orgánicas (MOFs) son materiales reticulares híbridos formados por iones metálicos coordinados a ligandos orgánicos.[1–7] Los MOFs ofrecen múltiples ventajas sobre los materiales porosos convencionales, como por ejemplo las zeolitas,[8,9] siendo una de ellas su gran versatilidad sintética.

Los primeros MOFs descritos estaban constituidos por nodos metálicos mononucleares, como Cu(I), enlazados a ligandos orgánicos con grupos nitrilo o anillos de piridina en sus extremos.[10–13] Este patrón de coordinación proporciona redes estructuralmente sencillas, pero frágiles y carentes de poros. La sustitución de iones metálicos por nodos metálicos polinucleares, o clústeres, ha permitido acceder a redes estructuralmente más complejas. Estas unidades compuestas por iones metálicos y ligandos con patrones estructurales bien definidos se denominan unidades de construcción secundaria (SBU: *Secondary Building Unit*) (Figura 4.1).[14,15]

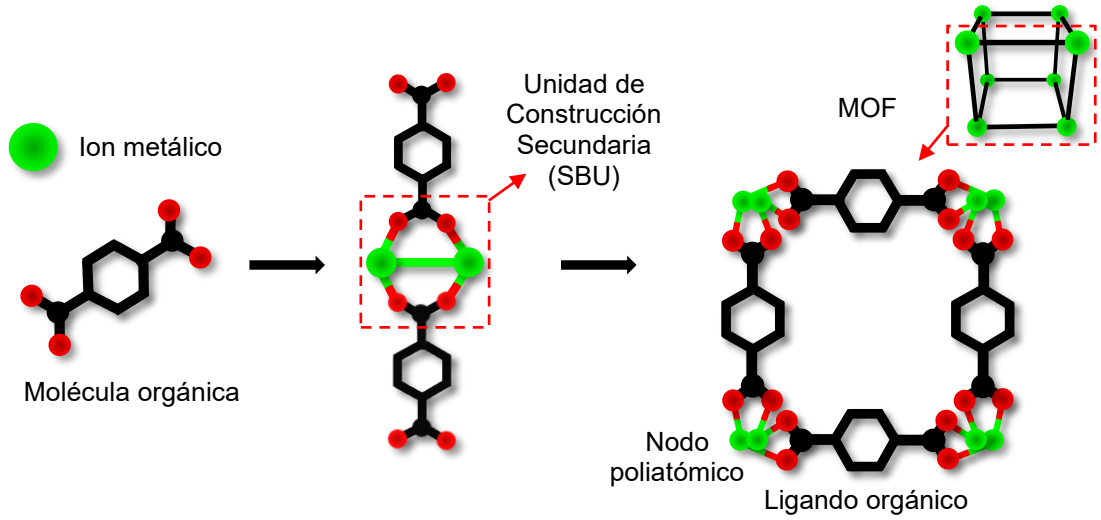


Figura 4.1. *Representación esquemática de una unidad de construcción secundaria (SBU) y una red metal-orgánica formada por nodos metálicos polinucleares.*

A pesar de que la capacidad de diseñar y controlar la morfología de las redes metal-orgánicas es todo un reto, la inclusión de SBUs ha impulsado su rápido desarrollo, ya que permite predecir con mayor precisión la disposición de iones y ligandos.[16,17] Además, aunque presentan una mayor complejidad, los materiales resultantes son termodinámica y estructuralmente estables, debido a los enlaces fuertes y direccionales entre los distintos elementos.

La rigidez experimentada por los ligandos cuando entran a formar parte de una red metal-orgánica promueve la formación de cavidades estables y bien definidas, que minimizan el movimiento experimentado por los huéspedes alojados en su interior. Por ello, los MOFs destacan como uno de los materiales porosos de mayor impacto en la industria química[5,18] siendo aplicaciones relevantes el almacenamiento de gases,[19,20] los procesos de catálisis heterogénea[21] o la purificación de agua.[22,23] Además, los poros rígidos de una red metal-orgánica pueden presentar exclusión molecular por tamaño, actuando como tamices moleculares capaces de separar moléculas como etano y etileno o *p*-xileno y *o*-xileno.[24,25] La síntesis de MOFs quirales ha demostrado ser una herramienta eficaz en la separación de enantiómeros. Un ejemplo destacado es la resolución de (+)-efedrina.[26] Por otro lado, gracias a la firmeza de su estructura se ha conseguido incrementar el grado de adsorción de agua y determinados gases bajo cambios de presión.[27,28]

En el siguiente ejemplo se ilustra como la incorporación de un ligando a una red metal-orgánica puede afectar a una determinada propiedad de éste como, por ejemplo, la fluorescencia.[29] Así, el cromóforo **77** no muestra fluorescencia en disolución debido a la rotación rápida de los anillos aromáticos y la torsión parcial del doble enlace central (Figura 4.2). En cambio, la integración de **77** en una red metal-orgánica restringe la rotación de sus componentes e impide la torsión del doble enlace, lo que permite que se produzca la fluorescencia. El material poroso resultante permite alojar determinados huéspedes, cuya naturaleza influye en los máximos de emisión del material, haciéndolo útil como sensor lumínico.

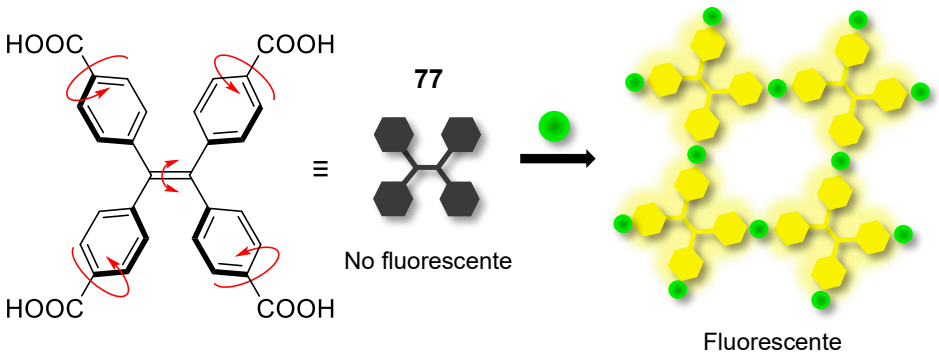


Figura 4.2. *Activación de la fluorescencia del ligando orgánico 77 gracias a su integración en una red rígida metal-orgánica. Las esferas verdes representan los iones metálicos.*

Una de las principales motivaciones en la investigación de redes-metal orgánicas es el desarrollo de materiales inteligentes capaces de ajustar sus propiedades en respuesta a estímulos externos.[30–32] En este contexto, las MEMs destacan como herramientas de gran utilidad, ya que el enlace mecánico combina la estabilidad y la integridad estructural características de la química covalente y supramolecular con una dinámica intrínseca única.[33–35] La integración de MEMs en redes metal-orgánicas ofrece la posibilidad de introducir movimientos controlables de gran amplitud, como la rotación o la traslación de [2]rotaxanos, en estructuras rígidas y robustas sin comprometer la estabilidad del material.[36] Por ello, el estudio de este tipo de materiales que integran rotaxanos como ligandos orgánicos (MORFs) es un campo reciente que ha progresado rápidamente.[37–39]

Cabe destacar que, la incorporación de MEMs como ligandos en redes metal-orgánicas ha facilitado un entendimiento más profundo en el estudio de los sistemas entrelazados.[33,40] Adicionalmente, las redes metal-orgánicas se han propuesto como soportes adecuados para integrar MEMs en materiales sólidos, permitiendo explorar y ordenar sus movimientos intramoleculares o co-conformacionales en una estructura tridimensional extendida. De hecho, Yaghi y Fraser han acuñado el término "dinámica robusta" para describir esta combinación, que ha originado un campo de investigación en el que los MORFs surgen como nuevos materiales con topologías inéditas y propiedades únicas.[36] Esta aproximación sinérgica ha dado lugar a resultados que superan el alcance del estudio aislado de cada uno.

Como ya se ha mencionado en el Capítulo 1, el planteamiento más común para sintetizar MORFs es la síntesis *de novo* de la red cristalina por reacción de un ligando entrelazado con una sal metálica.[35] Kimoon Kim fue uno de los científicos pioneros en el diseño y síntesis de MORFs, cuya estrategia se encuentra basada en la gran afinidad de los sistemas cucurbiturilo, en concreto los CB[6], para encapsular iones alquildiamonio.[41,42] Los pseudorotaxanos resultantes de esta combinación, generados *in situ,* se pudieron integrar posteriormente en redes metal-orgánicas haciéndolos reaccionar con los iones metálicos adecuados. No obstante, los primeros intentos utilizando Ag(I), Cu(II) o Co(II) dieron lugar a materiales mono y bidimensionales. La utilización de cationes de elementos lantánidos como puntos de conexión, con mayor radio iónico y número de coordinación, permitió el acceso a redes metal-orgánicas tridimensionales.[43] Así, el pseudorotaxano **79**, preparado *in situ* mediante el enhebrado del catión alquildiamonio **78** en CB[6], condujo al MORF **80** por reacción con una sal de Tb(III) en

condiciones hidrotermales (Figura 4.3a). El material **80** posee SBUs formadas por clústeres binucleares compuestos por dos cationes Tb(III) y seis grupos carboxilato de seis ligandos orgánicos distintos, que se generan por hidrólisis de los grupos ciano de **79** durante la reacción (Figura 4.3b). La celda unidad de la estructura del MORF **80**, resuelta por difracción de rayos X, se muestra en la Figura 4.3c.

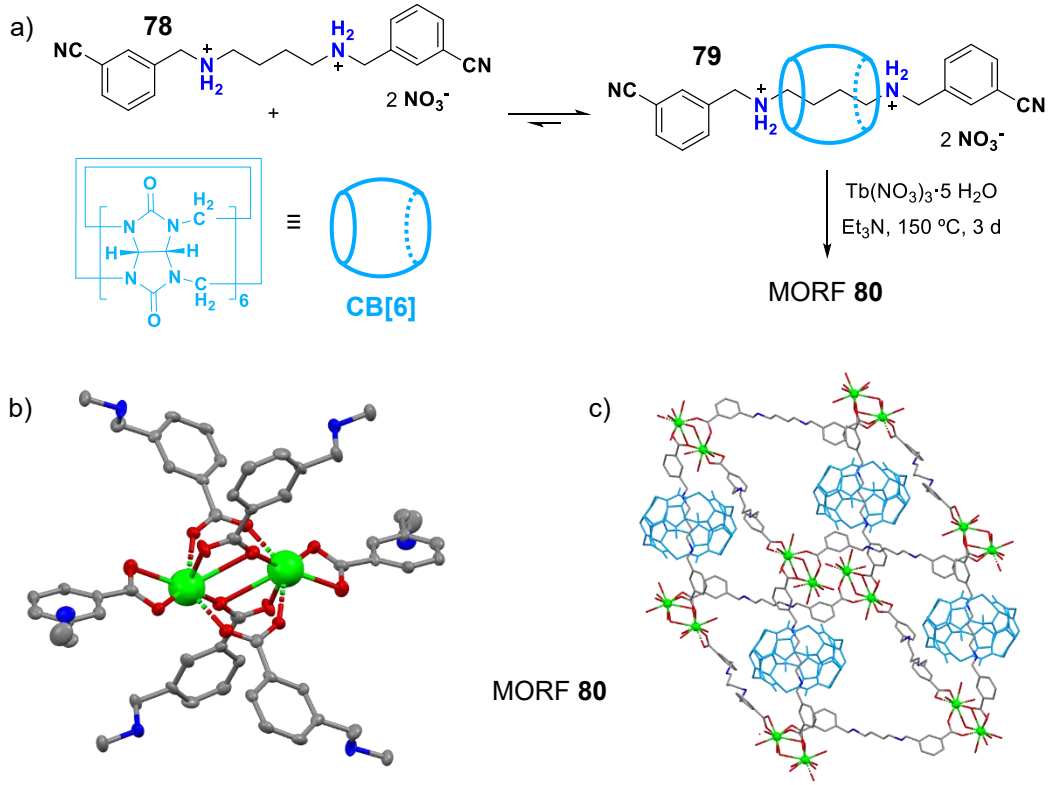


Figura 4.3. *(a) Formación del pseudorotaxano **79** y síntesis del MORF **80**. Estructuras de rayos X de (b) la SBU y (c) la celda unidad del MORF **80**. Los elipsoides grises, azules y rojos representan los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno, respectivamente. Las esferas verdes representan los átomos de terbio. Para mayor claridad, se omiten parte de los ligandos orgánicos y los átomos de hidrógeno, y sólo se muestran los macrociclos de una de las tres dimensiones de la celda unidad.*

En el MORF **80**, los ligandos orgánicos se coordinan al ion metálico por medio de grupos funcionales ubicados en el eje del rotaxano (Figura 4.3b). De forma alternativa, los puntos de coordinación a los nodos pueden ubicarse en el macrociclo, como en el caso de los materiales desarrollados en el grupo de investigación de José Berná, los cuales se encuentran basados en [2]rotaxanos de amidas bencílicas con ejes derivados de fumaramida (**81a**) y maleamida (**82a**) (Figura 4.4a).[44] Las estructuras de rayos X de los MORFs **83a** y **84a** muestran al ligando orgánico coordinado a unidades diméricas de

Cu(II) a través de los grupos carboxilato. Las unidades diméricas se encuentran complejadas a cuatro ligandos orgánicos y dos moléculas de agua en posiciones axiales, proporcionando una topología cristalina basada en una red de tipo cuadrado (*sql*: *square lattice*) 2-periódica de romboedros, en cuyas cavidades se alojan los ejes entrelazados (Figura 4.4b).

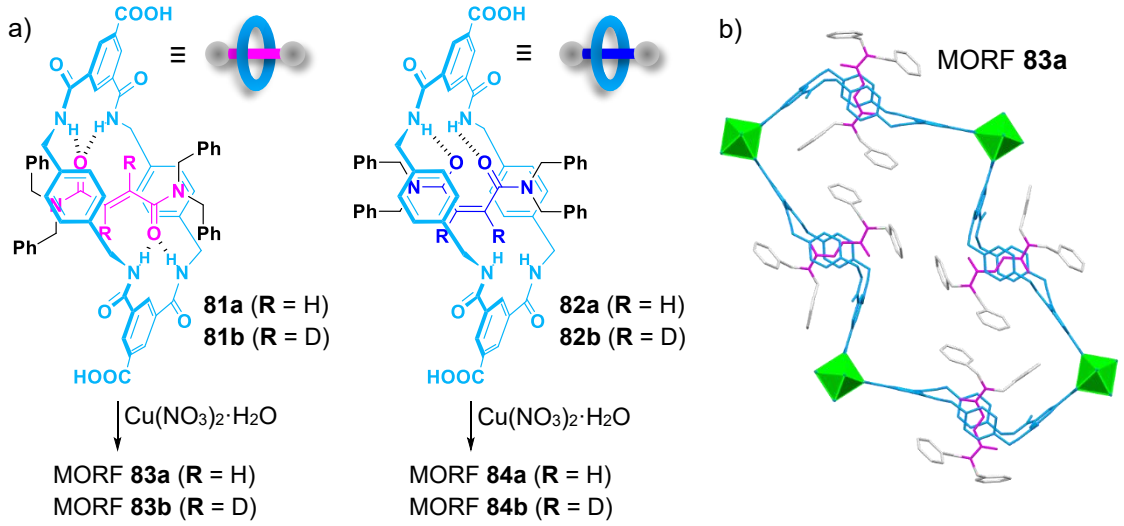


Figura 4.4. *(a) Preparación de las redes metal-orgánicas* ***83a-b*** *y* ***84a-b*** *a partir de los [2]rotaxanos* ***81a-b*** *y* ***82a-b****, respectivamente. (b) Estructura de rayos X de la red bidimensional de* ***83a****. Los átomos de hidrógeno se han omitido para una mejor visualización de la red cristalina.*

Curiosamente, la disposición del doble enlace (*cis* o *trans*) afecta a la dinámica interna de la red cristalina, tal y como revelan estudios de RMN de ^{2}H en estado sólido de los materiales **83b** y **84b**, marcados isotópicamente con deuterio. Además, la isomerización *cis-trans* de los ejes entrelazados en estos materiales generan cambios en el volumen de los poros, lo que permite controlar su tamaño y emplear este material como un nanodispensador fotosensible. Estos sistemas se describirán con mayor detalle en el capítulo siguiente.

Por último, los puntos de coordinación a los iones metálicos pueden ubicarse en ambos fragmentos, eje y macrociclo.[45–47] La característica principal de este tipo de MORFs es la generación de una red con una topología intrincada en donde a menudo se dan procesos de policatenación e interpenetración (Figura 4.5). La policatenación ocurre cuando varias redes independientes se entrelazan entre sí sin que haya un traslape u ocupación mutua del espacio disponible para cada red. En otras palabras, las redes se

entrelazan de forma coordinada, pero cada una conserva su propia identidad y espacio definido dentro de la estructura. Este fenómeno es común cuando las redes tienen un diseño modular.[48] La interpenetración tiene lugar cuando múltiples redes cristalinas ocupan el mismo espacio tridimensional, atravesándose unas a otras de manera más compacta. Esto suele suceder en redes con poros grandes, donde una red puede "encajar" dentro de otra. Ambos fenómenos se pueden dar simultáneamente, como se ilustra en la Figura 4.5. Así, la policatenación de las cajas moleculares **85** (Figura 4.5b), que carecen de dimensionalidad por no ordenarse ni repetirse en el espacio a lo largo de un eje imaginario, da lugar a la red tridimensional **86** que, al mismo tiempo, se interpenetra con otra red idéntica, formando la estructura final **87**.[49] Este ejemplo demuestra la complejidad que pueden alcanzar las redes cristalinas altamente interconectadas. El elevado grado de interconexión de la red cristalina hace que ésta adquiera una gran rigidez, lo que puede ralentizar la dinámica interna de las estructuras entrelazadas.

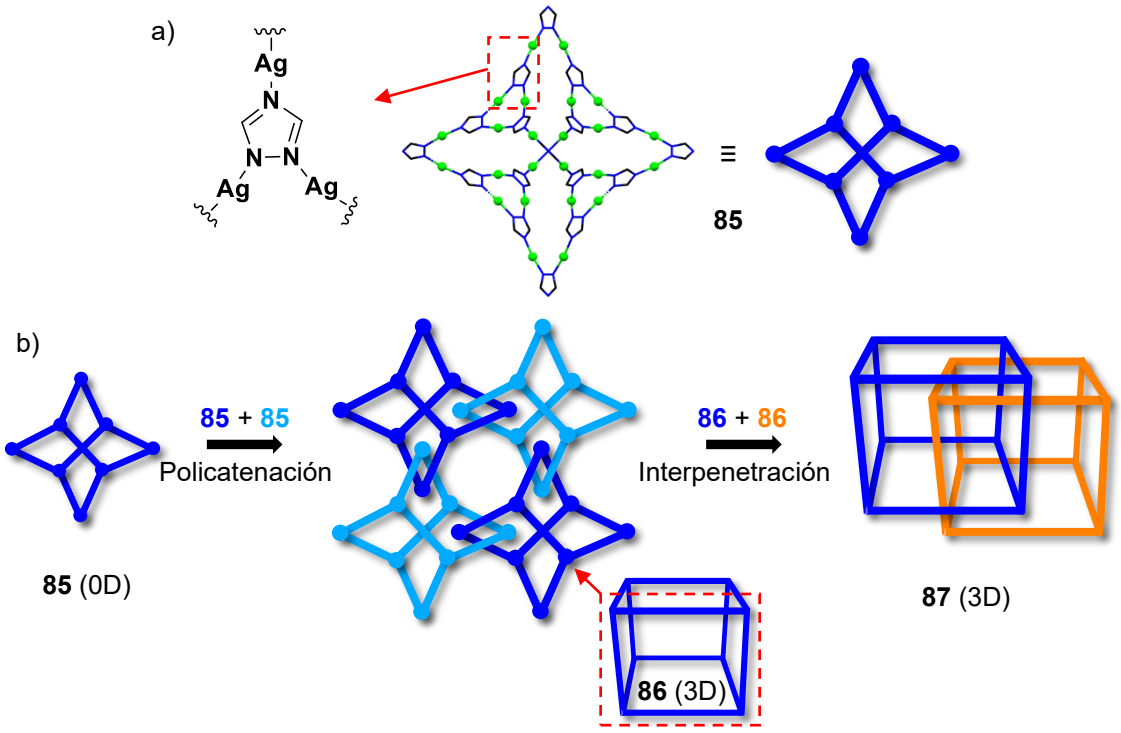


Figura 4.5. *(a) Estructura de rayos X y representación esquemática de la caja molecular* ***85****. (b) Policatenación de cajas moleculares* ***85*** *(0D) para dar* ***86*** *(3D), que a su vez se interpenetra con otra red* ***86*** *idéntica, formando la estructura final* ***87****.*

El grupo de investigación del Stephen J. Loeb ha descrito la síntesis de un MORF utilizando como ligando el [2]rotaxano multidentado **88**, que contiene cuatro grupos tioéter unidos a un macrociclo de tipo éter corona mediante una cadena carbonada (Figura

4.6a). El macrociclo está enhebrado por un eje que soporta un fragmento bipiridinio con dos posiciones de coordinación adicionales en los extremos.[45]

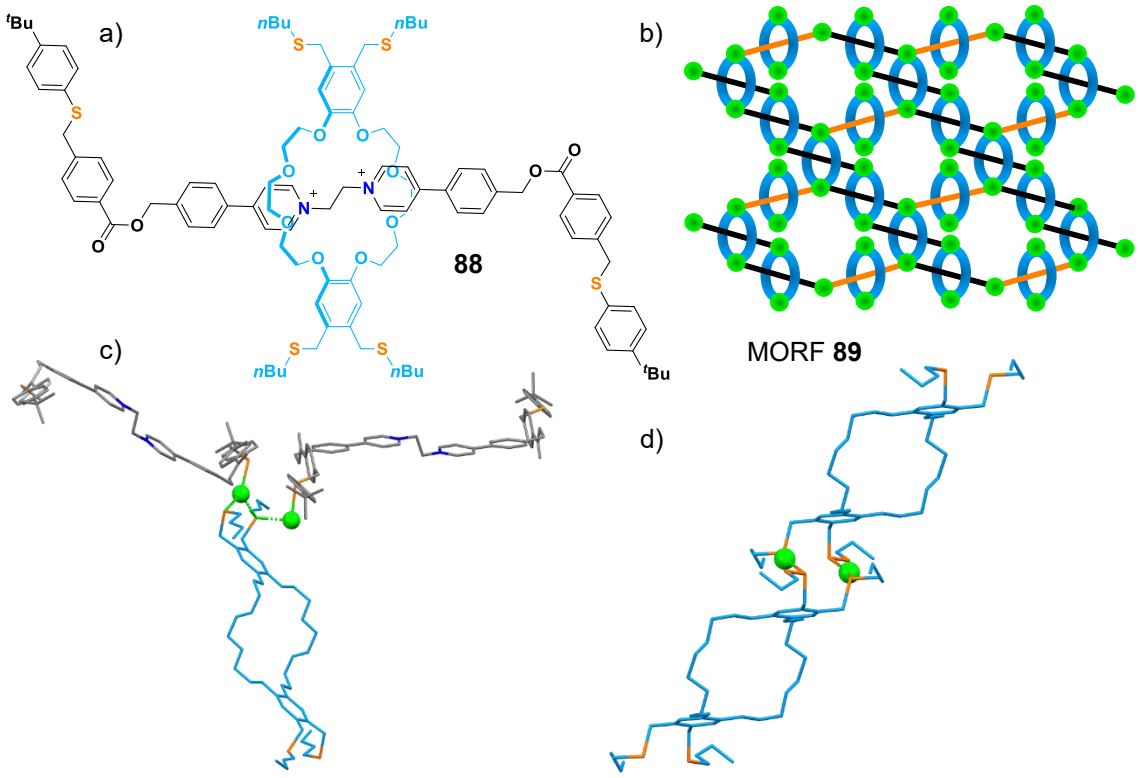


Figura 4.6. *(a) Fórmula química del [2]rotaxano* ***88****. (b) Representación esquemática de la estructura interconectada del MORF* ***89****. Estructura de rayos X de las SBUs conectadas a (c) dos ejes y un macrociclo y (d) dos macrociclos. Las esferas verdes representan los átomos de plata. Para mayor claridad, se omiten macrociclos y ejes entrelazados, así como los átomos de hidrógeno.*

El MORF **89**, que se prepara al evaporar lentamente el disolvente de una disolución del ligando **88** y AgOTf en acetonitrilo, exhibe una red altamente interconectada debido a la policatenación inducida por el ligando entrelazado mecánicamente y la interpenetración de redes independientes (Figura 4.6b). Además, la estructura de rayos X pone de manifiesto la presencia de una topología intrincada, ya que el MORF **89** exhibe dos tipos de SBUs centradas en el clúster binuclear de Ag(I). En uno de ellos, se diferencian cuatro enlaces Ag-S: dos que se establecen con átomos de azufre de ejes distintos, y otros dos con átomos de azufre de un mismo macrociclo (Figura 4.6c). En la SBU restante, el clúster también reúne cuatro enlaces Ag-S, pero en este caso entre los átomos de azufre de dos macrociclos (Figura 4.6d).

Los ejemplos descritos en este apartado sirven para ilustrar la gran variedad de topologías que pueden alcanzar los MOFs formadas por ligandos entrelazados. En este capítulo se describe la síntesis y caracterización de nuevas redes metal-orgánicas, utilizando como ligando un [2]rotaxano tetratópico que es capaz de coordinarse a través de eje y macrociclo a un clúster metálico. La rigidez de la red metal-orgánica resultante ha permitido estudiar la influencia del bloqueo del movimiento de los componentes enlazados mecánicamente en las propiedades del material.

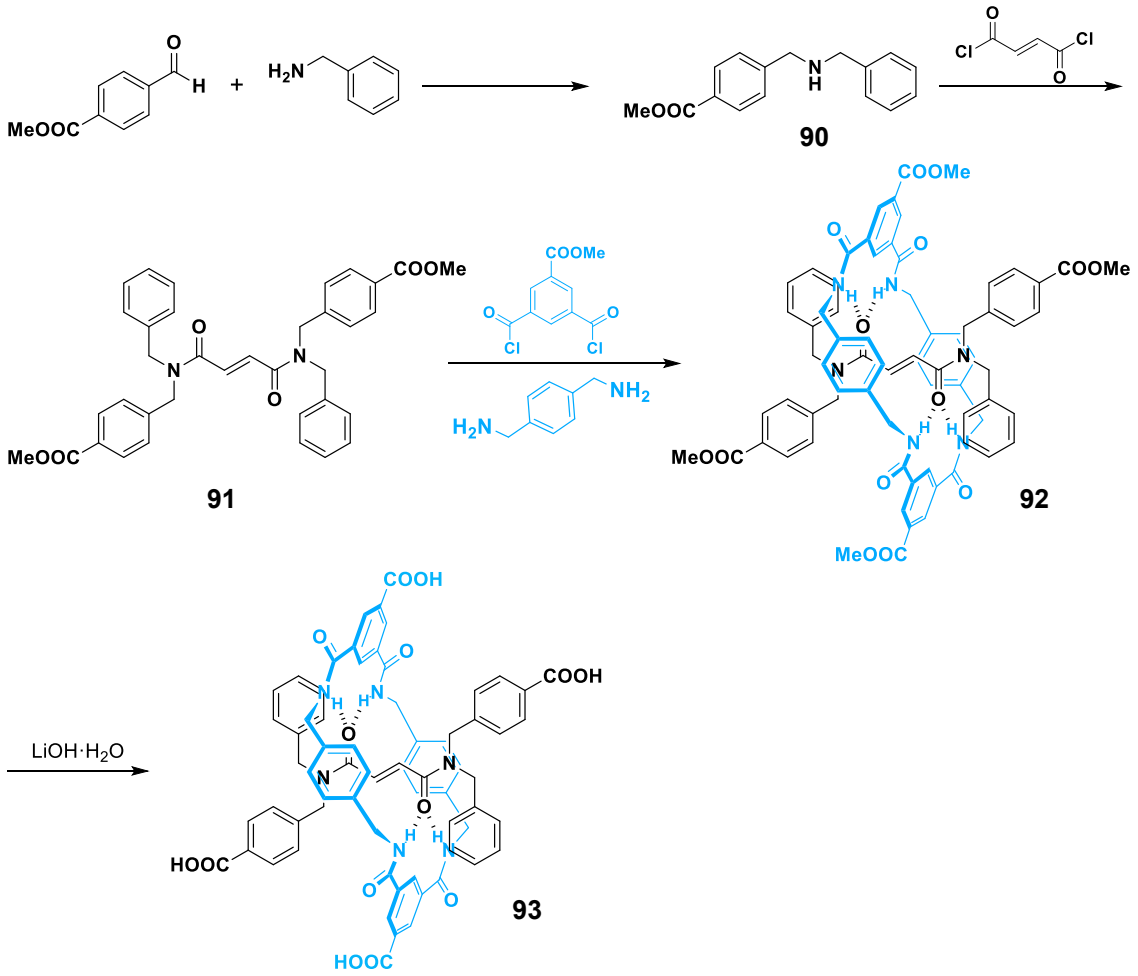
4.2 Objetivos

Los objetivos de este capítulo son los siguientes:

1) Desarrollo de una metodología de preparación de un [2]rotaxano tetratópico, que integra dos grupos carboxilo en el eje y dos en el macrociclo.
2) Síntesis de dos redes metal-orgánicas resultantes de la coordinación del [2]rotaxano tetratópico previamente sintetizado a Cu(II) y Co(II), en condiciones solvotérmicas.
3) Caracterización de las redes metal-orgánicas sintetizadas mediante análisis elemental, espectroscopia infrarroja, análisis termogravimétricos, microscopía electrónica de barrido, isotermas de adsorción física de gases y difracción de rayos X de monocristal y en polvo.
4) Análisis del grado de rigidez de las redes metal-orgánicas sintetizadas, mediante el estudio de cambios en su morfología al incorporar distintos disolventes en los poros por difracción de rayos X de monocristal.

4.3 Resultados y discusión

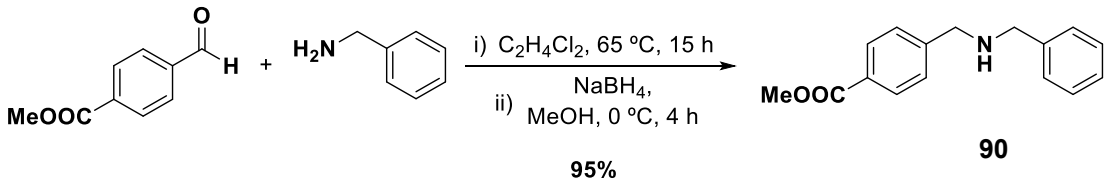
El Esquema 4.1 muestra la ruta sintética diseñada para obtener el ligando tetratópico entrelazado **93**. Tal y como se puede observar en el esquema, la amina secundaria **90** se preparó mediante la aminación reductiva de 4-formilbenzoato de metilo. La reacción de **90** con cloruro de fumaroílo dio lugar al eje derivado de fumaramida **91**. A partir de **91**, *p*-xililendiamina y cloruro de 5-(metoxicarbonil)isoftaloílo, se sintetizó el rotaxano **92**, cuya saponificación condujo al ligando **93**.



Esquema 4.1. *Estrategia sintética para la obtención del [2]rotaxano* ***93****.*

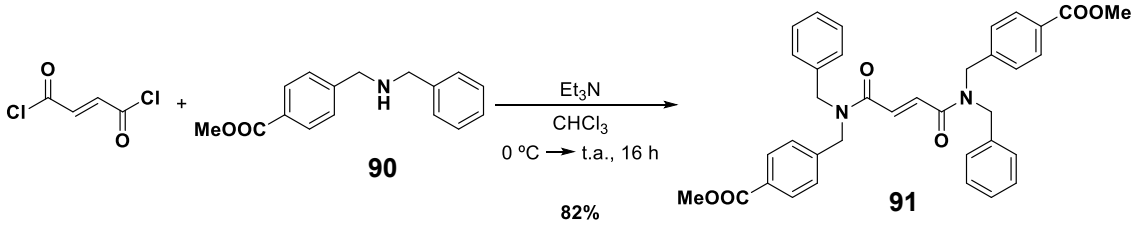
4.3.1 Síntesis del ligando orgánico 93

La ruta sintética que conduce al ligando entrelazado **93** comienza con la preparación de la amina secundaria **90** mediante un proceso de aminación reductiva (Esquema 4.2). Este procedimiento se encuentra mejorado respecto al descrito en la bibliografía.[50] Así, la reacción de 4-formilbenzoato de metilo con bencilamina, en 1,2-dicloroetano a 65 ºC condujo a una imina intermedia, cuyo tratamiento con $NaBH_4$ permitió aislar la amina secundaria **90** con un rendimiento del 95%.



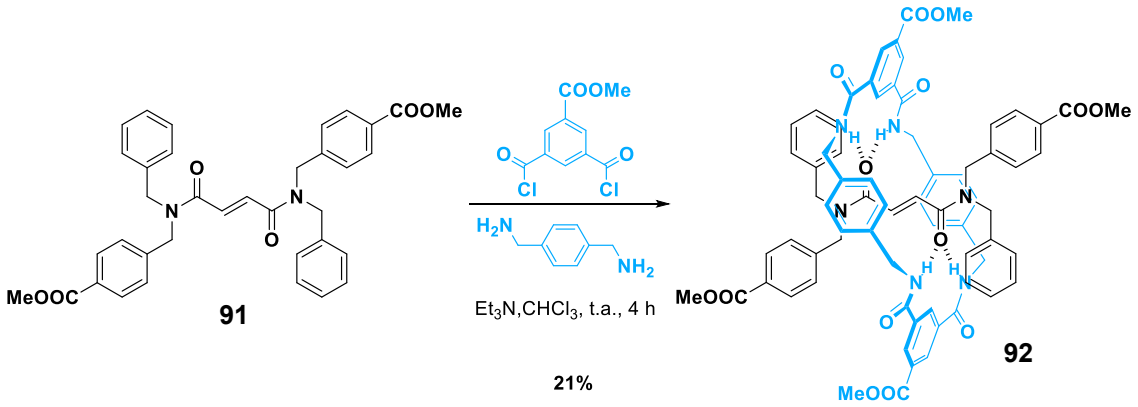
Esquema 4.2. *Síntesis de la amina secundaria* ***90****.*

La reacción de la amina secundaria **90** con cloruro de fumaroílo, en presencia de trietilamina y utilizando cloroformo como disolvente, condujo a la fumaramida **91** con un rendimiento del 82% (Esquema 4.3).[51]



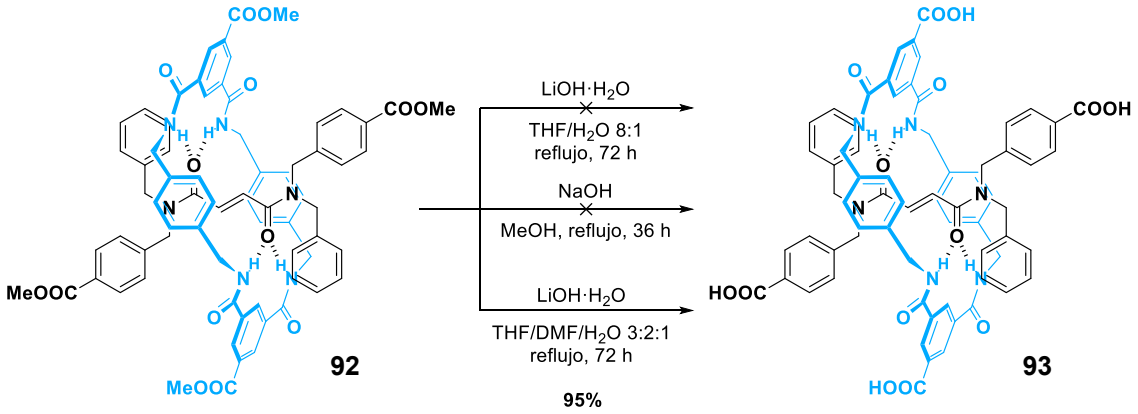
Esquema 4.3. *Preparación del eje* ***91*** *a partir de la amina* ***90****.*

El [2]rotaxano **92** se preparó mediante una reacción de acoplamiento de cinco componentes, siguiendo una metodología de *clipping* similar a la descrita en capítulos anteriores. De esta forma, la reacción de la fumaramida **91** con dos equivalentes de *p*-xililendiamina y dos de cloruro de 5-(metoxicarbonil)isoftaloílo, en presencia de trietilamina y condiciones de alta dilución, permitió aislar el rotaxano **92** en un 21% de rendimiento (Esquema 4.4). Este valor refleja la eficacia moderada de la agrupación fumaramida del eje **91** como plantilla en esta síntesis.



Esquema 4.4. *Obtención del [2]rotaxano* ***92*** *a partir del eje de fumaramida* ***91****.*

La saponificación del [2]rotaxano **92** se llevó a cabo inicialmente en presencia de $LiOH{\cdot}H_2O$ y una mezcla THF/H_2O 8:1.[44] Tras calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 3 días, se pudo confirmar por TLC que el reactivo de partida (**92**) se había consumido por completo. Sin embargo, los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C del crudo de reacción mostraban señales correspondientes a grupos metoxilo, lo que indicaba la saponificación incompleta de los grupos éster del rotaxano **92**.

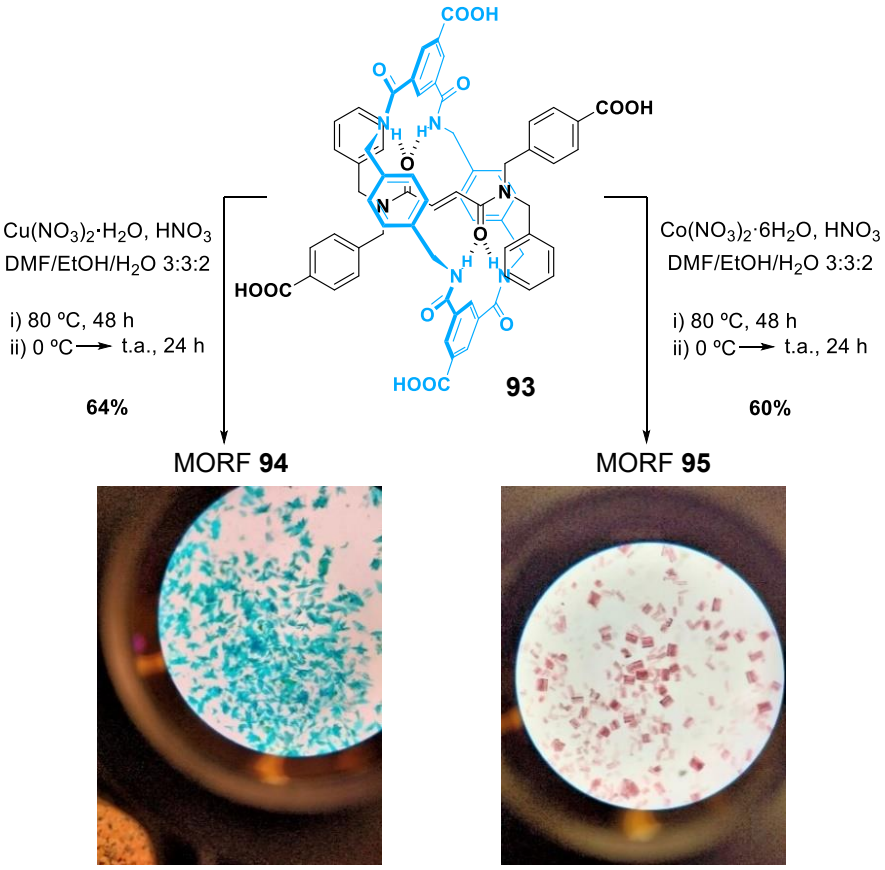


Esquema 4.5. *Intentos de preparación del [2]rotaxano* ***93*** *mediante saponificación de los grupos éster del compuesto entrelazado* ***92****.*

En un nuevo intento de saponificación, se utilizó NaOH como base y metanol como disolvente.[46,47] Sin embargo, tras 36 horas a reflujo, no se observó ningún avance de la reacción. Para descartar que la ausencia de conversión se debiese a la baja solubilidad de los ácidos mono, di o tricarboxílicos intermedios, se llevó a cabo la reacción en presencia de DMF para tratar de aumentar su solubilidad.[52] Finalmente, la saponificación de **92** en presencia de $LiOH·H_2O$ y utilizando la mezcla de disolventes $THF/DMF/H_2O$ 3:2:1 condujo al rotaxano **93** con un rendimiento del 95%.

4.3.2 Síntesis y caracterización de los MORFs 94 y 95

Los MORFs **94** y **95** se sintetizaron en condiciones solvotérmicas de acuerdo con el protocolo que se describe a continuación.[45–47] Una disolución del [2]rotaxano **93** y la sal metálica correspondiente, en una mezcla $DMF/EtOH/H_2O$ 3:3:2 a la que se añadió una gota de HNO_3, se mantuvo a 80 ºC durante 48 horas. Pasado este tiempo, la disolución se enfrió a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción de **93** con $Cu(NO_3)_2·H_2O$ condujo al MORF **94**, que se aisló en forma de prismas azules y con un rendimiento del 64% (Esquema 4.6). De forma análoga, la reacción **93** con $Co(NO_3)_2·6H_2O$, condujo al MORF **95**, como prismas rosáceos y con un rendimiento del 60% (Esquema 4.6).



Esquema 4.6. *Preparación de los MORFs* ***94*** *y* ***95*** *y visualización de los cristales de ambos materiales a través del microscopio óptico.*

Con el fin de analizar la estabilidad térmica de los materiales **94** y **95** se midieron los análisis termogravimétricos (TGA). Las pérdidas de peso que tienen lugar hasta alcanzar los 300 ºC corresponden a la evaporación de los disolventes residuales presentes en los poros de ambas redes, así como los disolventes de coordinación (Figura 4.7).

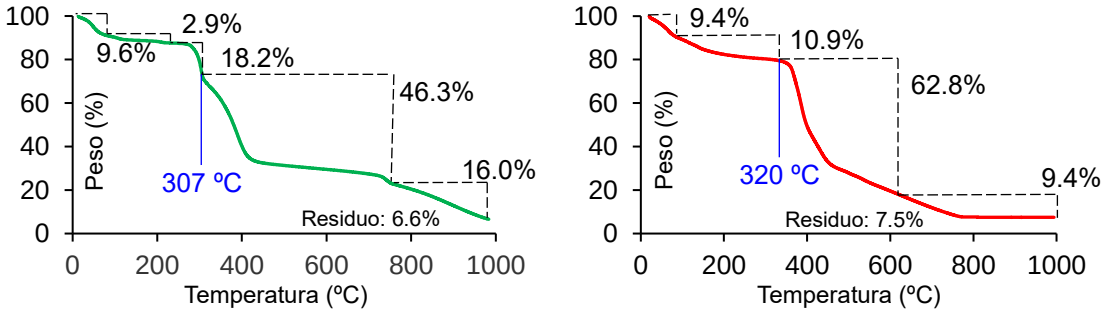


Figura 4.7. *Análisis termogravimétricos (5 ºC/minuto, flujo de* N_2*) del MORF* ***94*** *(izquierda) y del MORF* ***95*** *(derecha).*

El colapso de la red cristalina comienza a 307 ºC en **94** y a 320 ºC en **95**, lo que indica que ambos materiales muestran una elevada estabilidad térmica. El residuo final, en torno al 6-8% del peso inicial, corresponde al residuo metálico.[53,54]

Las micrografías obtenidas en el microscopio electrónico de barrido SEM de los cristales de los materiales **94** y **95** revelaron morfologías distintas (Figura 4.8). Los cristales del primero son aciculares y más pequeños que los cristales del segundo, que muestran una forma prismática con longitudes comprendidas entre 25-40 μm (**94**) y 80-120 μm (**95**).

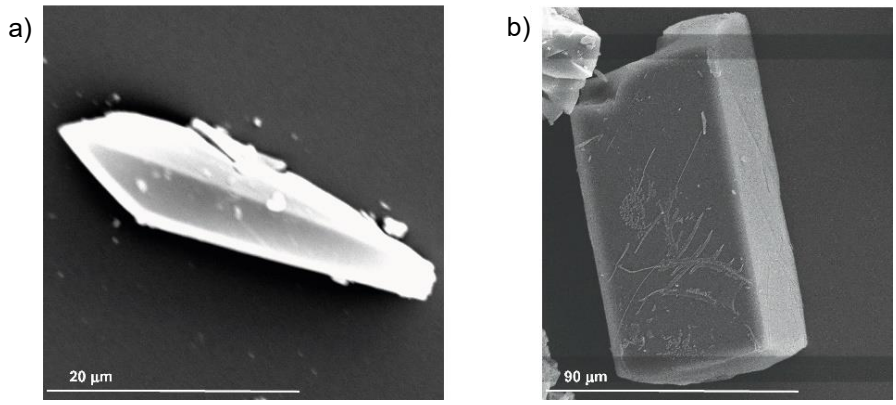


Figura 4.8. *Micrografía SEM de los cristales (a) del MORF* ***94*** *y (b) del MORF* ***95****.*

Los MORFs **94** y **95** también se caracterizaron mediante análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD). Los patrones de difracción de ambos materiales contienen picos bien definidos, agudos e intensos, propios de estructuras cristalinas (Figura 4.9).[55,56] Además, los patrones de difracción teóricos, determinados con el programa Mercury 2020.1 a partir de las estructuras de monocristal, contienen picos comunes, lo que indica la homogeneidad de las estructuras cristalina.[57]

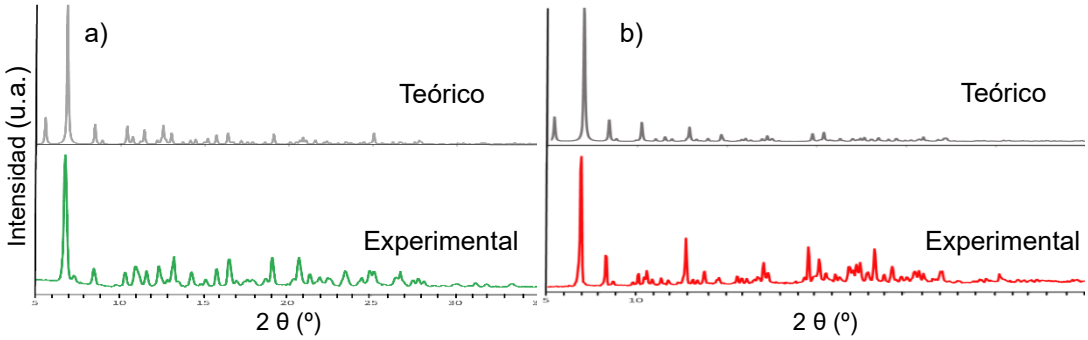


Figura 4.9. *Patrones de difracción teóricos y experimentales (a) del MORF* ***94*** *y (b) del MORF* ***95*** *(Cu K_a = 1.5406 Å, corriente eléctrica = 40 mA, voltaje = 54 kV, tamaño del paso angular = 0.015º).*

Las estructuras cristalinas de ambos materiales se resolvieron mediante difracción de rayos X de monocristal. El MORF **94** cristaliza en el grupo espacial *C2/c* del sistema monoclínico, y posee una fórmula molecular [$Cu_2(H_2O)_2$**93**], mientras que el MORF **95** lo hace en el grupo espacial *Pnma* del sistema ortorrómbico, con fórmula molecular [$Co_2(H_2O)_5$**93**]. En ambos materiales, el [2]rotaxano se encuentra conectado a cuatro nodos metálicos binucleares mediante sus cuatro grupos carboxilato: dos situados en el eje y dos en las unidades isoftalamida del macrociclo (Figura 4.10). Sin embargo, en el material **94** los cuatro grupos carboxilato se coordinan al cobre de forma bidentada (Figura 4.10a), mientras que en el MORF **95** los grupos carboxilato del macrociclo se coordinan al cobalto de forma monodentada y sólo los del eje lo hacen de forma bidentada (Figura 4.10b). Además, se observan enlaces de hidrógeno bifurcados entre los componentes del ligando orgánico.

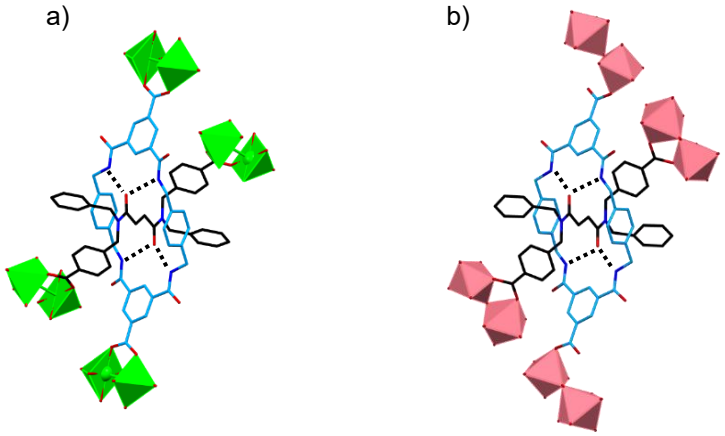


Figura 4.10. *Estructura de rayos X que muestra (a) el ligando orgánico del MORF* ***94*** *coordinado a cuatro clústeres binucleares de Cu(II) y (b) el ligando orgánico del MORF* ***95*** *coordinado a cuatro clústeres binucleares de Co(II). Los poliedros verdes y rosa claro representan los átomos de cobre y cobalto, respectivamente. Para mayor claridad, se han omitido los átomos de hidrógeno.*

La red cristalina del MORF **94** revela la presencia de láminas o capas bidimensionales romboédricas de tipo cuadrado (*sql*) con dimensiones de 22.8 x 17.6 $Å^2$ y ángulos de 86.4º y 93.6º (Figura 4.11a). Las distancias se midieron entre los centroides de los dos átomos metálicos que conforman el nodo, mientras que los ángulos se calcularon considerando los carbonos del grupo carboxilato unido a los clústeres y los centroides mencionados. Sus unidades de construcción secundarias (SBU) se componen de clústeres binucleares de Cu(II) coordinados de manera alternada a dos macrociclos y

dos ejes, y las dos posiciones de coordinación restantes se completan con dos moléculas de agua en posiciones axiales (Figura 4.11b). En el caso del MORF **95**, se observan capas romboédricas más distorsionadas con respecto a la disposición cuadrada ideal, exhibiendo unas dimensiones de 24.6 x 18.2 $Å^2$ y unos ángulos de 99.9º, 83.7º y 79.5º, determinados según el mismo procedimiento descrito anteriormente (Figura 4.11c). La topología de **95** muestra SBUs formadas por clústeres binucleares de Co(II) coordinados a dos macrociclos y dos ejes ubicados de manera adyacente (Figura 4.11d). Las cuatro posiciones de coordinación vacantes se completan con cuatro moléculas de agua.

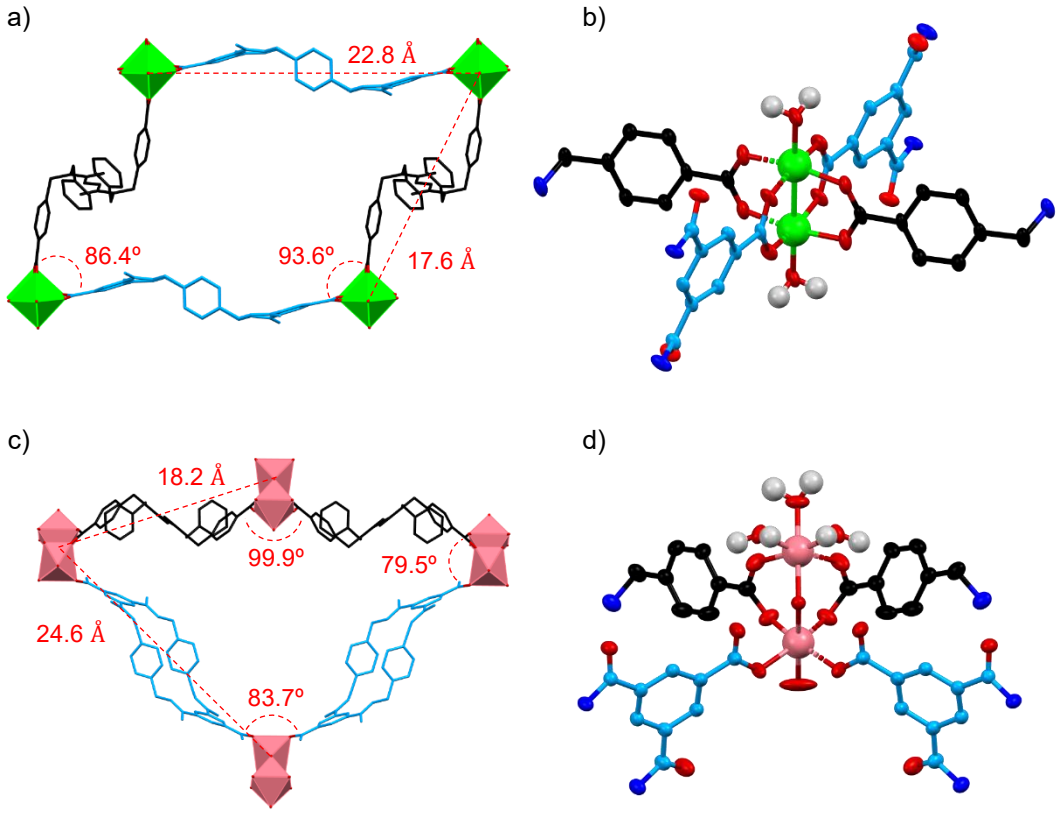


Figura 4.11. *Estructura de rayos X de (a) la capa bidimensional y (b) de la SBU del MORF* ***94****. Estructura de rayos X de (c) la capa bidimensional y (d) de la SBU del MORF* ***95****. Los poliedros y las esferas verdes representan los átomos de Cu, mientras que los rosas representan los átomos de Co. Los elipsoides azules, rojos y blancos representan átomos de nitrógeno, oxígeno e hidrógeno, respectivamente. Para mayor claridad, se omiten los componentes entrelazados en las capas bidimensionales, parte de los ligandos orgánicos en las SBUs y determinados átomos de hidrógeno.*

Ambas capas se extienden en dos dimensiones, lo que genera filas paralelas de ejes y macrociclos en el MORF **94** (Figura 4.12a), mientras que en el **95** éstas adoptan

una disposición ondulante (Figura 4.12b). Los componentes de los rotaxanos que no forman parte de las láminas bidimensionales, mostrados en la Figura 4.12a y 4.12b en color gris, se conectan al mismo tiempo a otros clústeres. De esta manera, se induce un proceso de policatenación que origina una estructura tridimensional muy robusta con algunas diferencias entre los dos materiales. En el MORF **94**, cada lámina aporta macrociclos y ejes al entrelazado mecánico (Figura 4.12c). Por el contrario, la distribución de los macrociclos y ejes alrededor de los iones Co(II) conduce a un patrón distinto de policatenación, donde una lámina aporta los macrociclos y la adyacente los ejes (Figura 4.12d). Del análisis de las estructuras cristalinas de los materiales **94** y **95**, se puede deducir que el hecho de que ambos componentes, eje y macrociclo, estén conectados a clústeres diferentes proporciona una matriz muy robusta y rígida, que dificulta los movimientos conformacionales característicos de otros MORFs que contienen macrociclos tetralactámicos.[44,52]

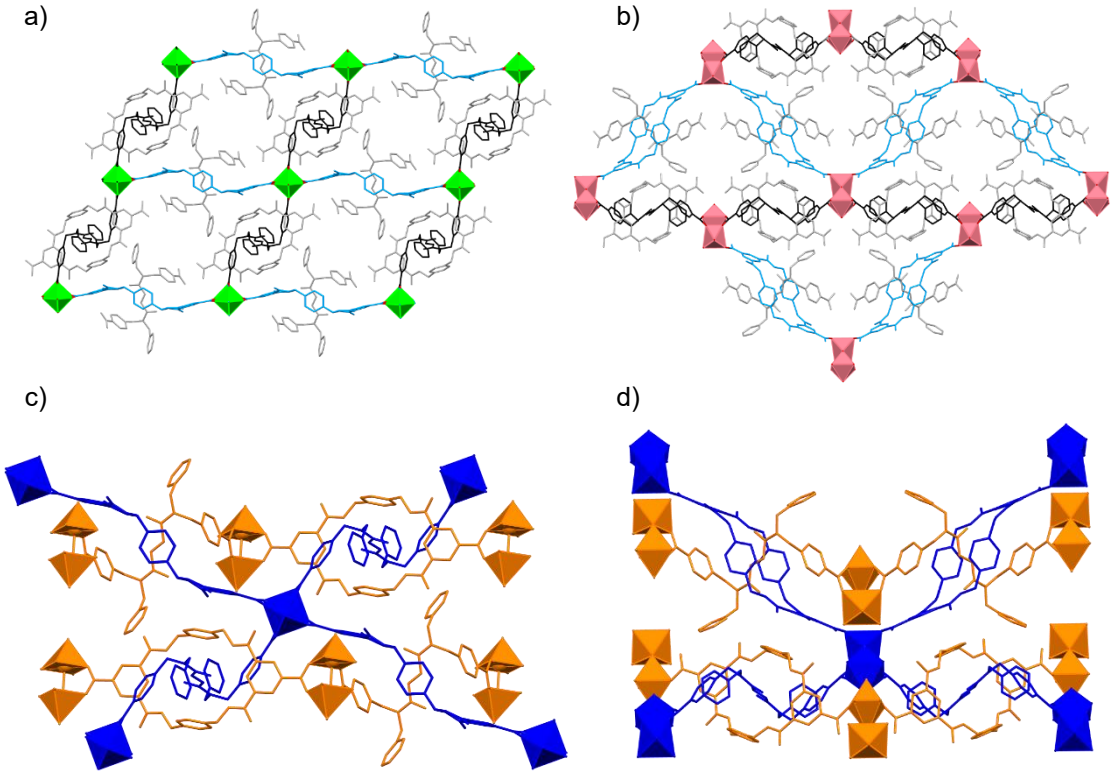


Figura 4.12. *Extensión de las capas bidimensionales (a) del MORF* ***94*** *y (b) del MORF* ***95****, con los componentes entrelazados coloreados en gris claro. Policatenación entre diferentes capas coloreadas de azul oscuro y naranja en (c) el MORF* ***94*** *y (d) el MORF* ***95****. Se han omitido los átomos de hidrógeno para conseguir una mejor visualización de las estructuras.*

A pesar de la densa policatenación, las redes cristalinas de los materiales **94** y **95** muestran poros capaces de alojar moléculas pequeñas. En el MORF **94**, los canales dispuestos a lo largo del eje *c* exhiben un volumen accesible al disolvente del 28.9% del volumen total (2179.0 $Å^3$), calculado con el programa 'Platon Squeeze'.[58] Además, la distancia entre los nodos que delimitan los poros es de 21.8 Å (Figura 4.13a). En el MORF **95**, los poros dispuestos a lo largo del eje *a* presentan un volumen accesible ligeramente menor, alcanzando el 27.5% del volumen total (2184.2 $Å^3$), aunque la distancia entre los nodos delimitadores es idéntica a la observada en **94** (Figura 4.13b). Estos datos concuerdan perfectamente con los obtenidos mediante de las isotermas de adsorción de CO_2 (Figura 4.13c), donde se observa que la superficie de los poros es ligeramente mayor en el MORF **95**, mientras que el volumen de poro es prácticamente idéntico en ambos materiales (Tabla 4.1).

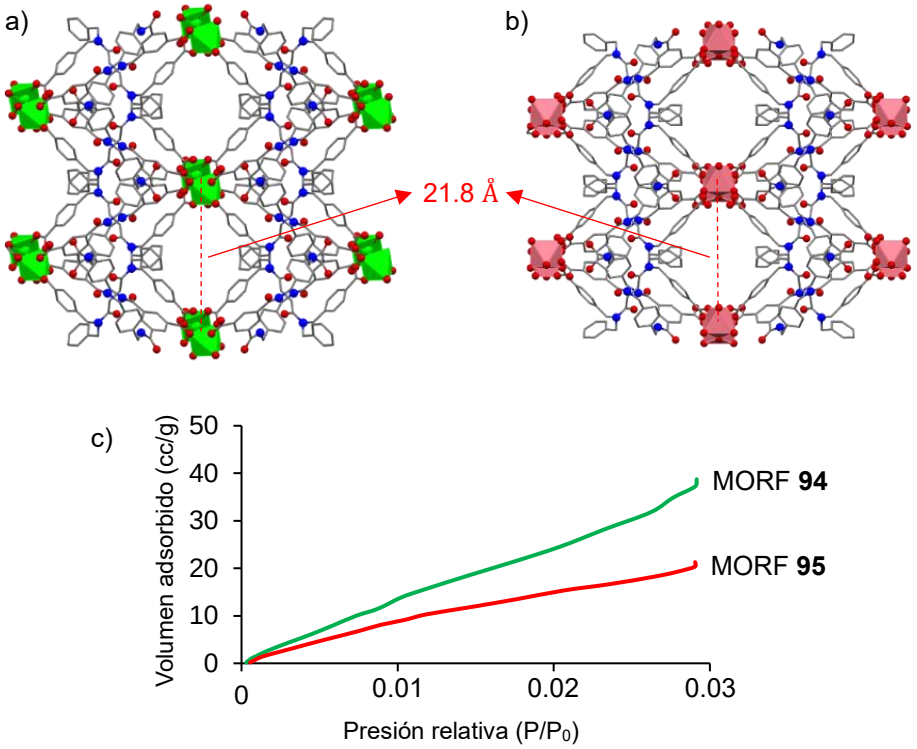


Figura 4.13. *Estructuras de rayos X que muestran los poros presentes en (a) el MORF* ***94*** *a lo largo del eje c y (b) el MORF* ***95*** *a lo largo del eje a. Las esferas rojas y azules representan átomos de oxígeno y nitrógeno, respectivamente. Se han omitido los átomos de hidrógeno para conseguir una mejor visualización de las estructuras. (c) Isotermas de adsorción de CO_2 (P_0 = 26142 Torr, t_{gas} = 4 h, T_{gas} = 523 K, $T_{baño}$ = 273 K) de los MORFs* ***94*** *(verde) y* ***95*** *(rojo).*

Tabla 4.1. *Datos obtenidos a partir de las isotermas de adsorción de CO_2 de* ***94*** *y* ***95****.*

Entrada	MORF	Superficie de poro (m^2/g)	Volumen de poro (cc/g)	Coeficiente de correlación
1	**94**	295.959	0.101	0.9995
2	**95**	333.905	0.114	0.9997

4.3.3 Estudios de incorporación de disolventes orgánicos

Millange, Walton y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que trataban de detectar los cambios que experimentaba la red cristalina del MOF **96**, formado por ligandos benceno-1,4-dicarboxilato conectados a Fe(III), tras incluir disolventes de distinta polaridad en sus poros.[59] En concreto, trataban de detectar desplazamientos atómicos reversibles en la celda unidad al introducir moléculas huésped, fenómeno denominado "respiración" y que se encuentra asociado a la flexibilidad de la red cristalina. Así, al introducir 2,6-dimetilpiridina se observó que la celda unidad adquiría un volumen de 1593 $Å^3$ (Figura 4.14) mientras que, al alojar *m*-xileno, con un tamaño estérico similar, la celda unidad presentaba un mayor volumen (V = 3173 $Å^3$). Este comportamiento se debe a que, a diferencia de la 2,6-dimetilpiridina, el *m*-xileno no puede establecer enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo de la cavidad, lo que produce variaciones en el grupo espacial de la red cristalina debido al agrandamiento de los poros.

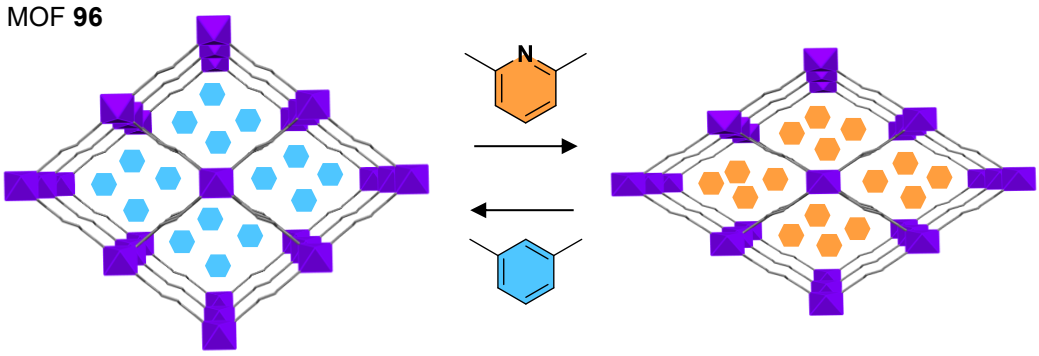


Figura 4.14. *Fenómeno de respiración en la red* ***96*** *al introducir 2,6-dimetilpiridina (hexágono naranja) y m-xileno (hexágono azul claro). Los poliedros púrpuras representan los iones de hierro.*

Con el objetivo de comprobar el grado de flexibilidad de la estructura policatenada del MORF **95**, el Dr. Felipe Gándara y su grupo de investigación (Instituto de Ciencias

de los Materiales de Madrid) llevaron a cabo un estudio similar. Así, tras lavar los cristales de **95** con etanol y secarlos a vacío, éstos se impregnaron con tres disolventes de distinta polaridad: tolueno, bromobenceno y etanol y, a continuación, se analizaron por difracción de rayos X de monocristal para evaluar posibles cambios estructurales. En las estructuras refinadas se observan claramente zonas de alta densidad electrónica situadas en los poros, atribuibles a las moléculas de disolvente. A partir de los datos obtenidos se pudo determinar que las moléculas de tolueno (color amarillo, Figura 4.15a) y bromobenceno (color azul, Figura 4.15b) establecen interacciones de van der Waals con los sustituyentes fenilo de los ejes fumaramida, los cuales no muestran ninguna desviación de su conformación original (Figura 4.15d). Por otro lado, el etanol forma enlaces de hidrógeno con las SBUs (Figura 4.15c).

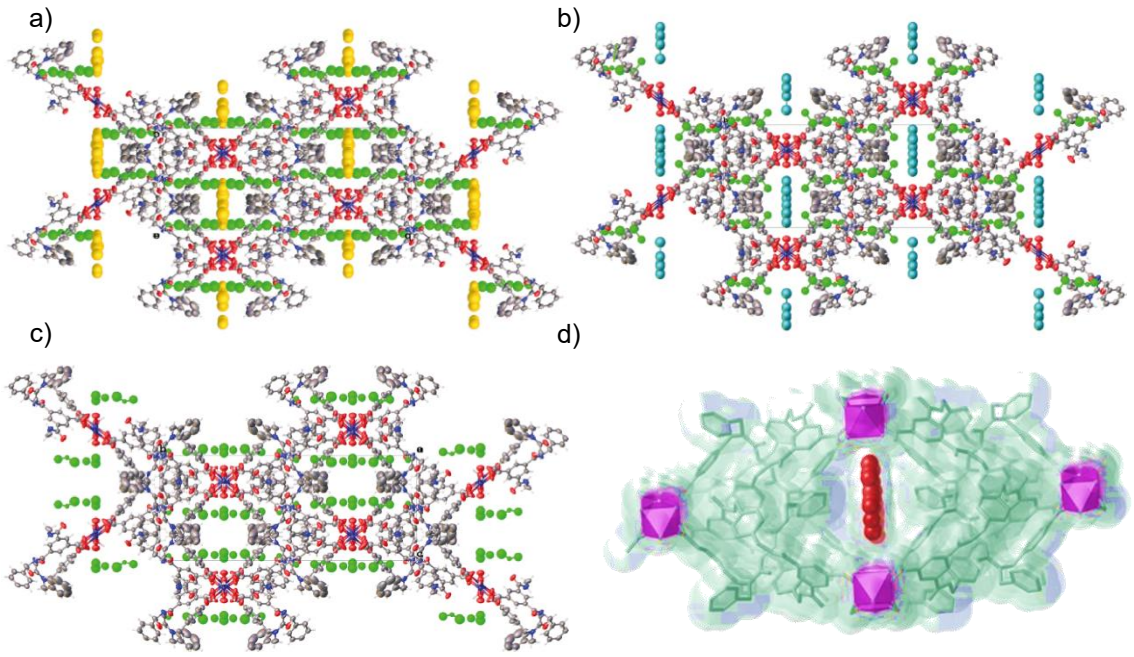


Figura 4.15. *Estructuras de rayos X del MORF* ***95*** *sumergidos en (a) tolueno, (b) bromobenceno y (c) etanol. La densidad electrónica asignada a tolueno, bromobenceno y etanol se muestra en amarillo, azul y verde, respectivamente. Las esferas rojas representan los átomos de oxígeno y las moradas los iones Co(II).(d) Representación de las interacciones de van der Waals entre una molécula de tolueno, representada con esferas rojas, y los sustituyentes fenilo del eje fumaramida en un poro del MORF* ***95****.*

Tabla 4.2. *Datos de la celda unidad del MORF* ***95*** *sumergido en distintos disolventes.*

Entrada	Disolvente	a (Å)	b (Å)	c (Å)	V (Å^3)
1	**-**	16.854	34.039	13.827	7932.0
2	**Tolueno**	16.729	33.928	13.861	7867.2
3	**Bromobenceno**	16.821	34.219	13.905	8004.1
4	**Etanol**	16.721	34.003	13.837	7867.3

No obstante, ninguna de estas interacciones altera la conformación policatenada original. Así, en ningún caso se observan cambios significativos de los volúmenes de las celdas unidad (Tabla 4.2) y, por tanto, el grupo espacial de la red cristalina no varía (*Pnma*). Estos resultados contrastan notablemente con la elasticidad de redes metal-orgánicas formadas a partir de un ligando tetratópico derivado de un [2]catenano con macrociclos tetralactámicos descrito por Sato y colaboradores,[52] y subrayan la elevada rigidez estructural del MORF **95**, obtenido a partir del [2]rotaxano tetratópico **93**, cuya dinámica interna se encuentra prácticamente restringida debido al alto grado de interconexión de la red cristalina.

4.4 Conclusiones

A partir de los resultados presentados en este capítulo, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1) El [2]rotaxano tetratópico **93** actúa como ligando orgánico en redes metal-orgánicas de Cu(II) y Co(II), MORFs **94** y **95**, en las que ambos componentes, eje y macrociclo, se encuentran conectados a los clústeres metálicos a través de los grupos carboxilato.

2) La naturaleza mecánicamente entrelazada del rotaxano **93** induce la policatenación de capas bidimensionales, dando lugar a la formación de las redes metal-orgánicas tridimensionales intrincadas que anulan la dinámica interna de los [2]rotaxanos, tal y como demuestran las estructuras de rayos X de monocristal.

3) Las cavidades o poros de los materiales **94** y **95** permanecen inalterados al introducir en su interior tolueno, bromobenceno o etanol, lo que demuestra que, a pesar del carácter flexible del ligando tetratópico **93**, los MORFs **94** y **95** poseen una rigidez excepcional.

4) Mediante el diseño racional de las posiciones de coordinación en los componentes de [2]rotaxanos de amidas bencílicas, es posible controlar la dimensionalidad de redes metal-orgánicas.

El uso de [2]rotaxanos tetratópicos como ligandos orgánicos abre nuevas posibilidades para la síntesis de MORFs altamente interconectados, rígidos y con cavidades estables, lo que los hace candidatos ideales para aplicaciones como sensores y tamices moleculares.

4.5 Experimental

Los disolventes de grado HPLC (Scharlab) se secaron y desoxigenaron utilizando un sistema de purificación de disolventes Innovative Technology Inc. Pure-Solv 400 Solvent Purification System. Las columnas de cromatografía se realizaron en gel de sílice (60 Å, 70-200 μm, SDS) como fase estacionaria. Las cromatografías en capa fina (TLC) se llevaron a cabo en gel de sílice depositada en láminas de aluminio (grosor 0.25 mm, indicador fluorescente de 254 nm, Fluka Chemie AG) y se observaron bajo luz ultravioleta (λ = 254 nm). Los puntos de fusión se midieron utilizando un aparato Kofler de placa caliente (sin corregir).

Los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C se registraron en un equipo Bruker Avance 400 o 600. Los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{1}H están expresados respecto al Me_4Si y se han referenciado utilizando las señales residuales del disolvente deuterado correspondiente. Asimismo, los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{13}C están referenciados respecto al Me_4Si, utilizando las señales de carbono del disolvente deuterado. Las señales de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de los compuestos sintetizados se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT-135. Abreviaturas de los patrones de acoplamiento: br (broad), amplio; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en hercios (Hz).

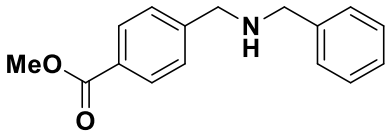
Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se midieron con un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) equipado con ionización por electrospray (ESI). Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Jasco FT/IR-4700 con una unidad ATR. Abreviaturas de la intensidad de los picos en los espectros IR: s (strong), intenso; vs (very strong), muy intenso; m (medium), medio; w (weak), débil.

La síntesis de los MORFs se llevó a cabo en un horno Memmert modelo 100-800. Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) se obtuvieron con un microscopio de barrido JEOL JSM-6100 (200 kV). Las muestras de para medir las imágenes SEM se prepararon mediante la deposición de los MOFs en un porta muestras de vidrio, recubriéndolos posteriormente con oro. Los microanálisis se realizaron en un analizador elemental Leco CHNS-932. Los análisis termogravimétricos se realizaron en un analizador simultáneo TGA-DTA, modelo SDT 2960 de TA Instruments. Los patrones de difracción de rayos X de los cristales molidos se midieron en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker D8 ADVANCE. Los experimentos de adsorción de CO_2 se llevaron a cabo utilizando un analizador de área superficial y tamaño de poro AUTOSORB 6iSA QUANTACHROME.

La instrumentación de la difracción de monocristal se especifica en el apartado correspondiente.

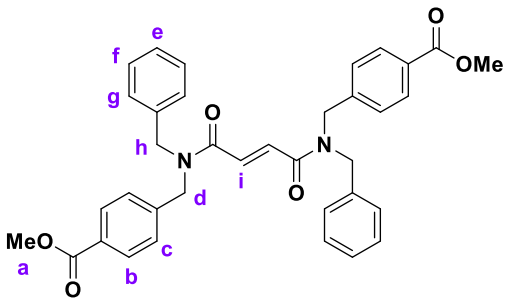
4.5.1 Síntesis de los compuestos orgánicos

Amina 90



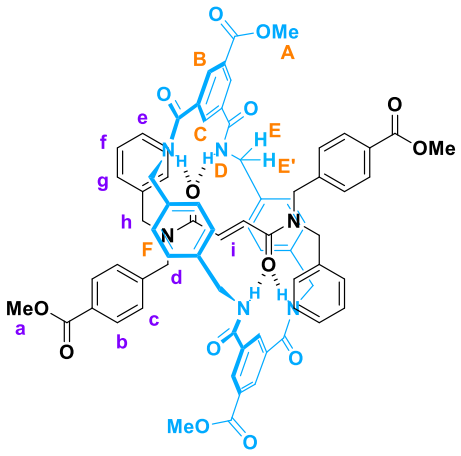
Una disolución de 4-formilbenzoato de metilo (2.00 g, 12.18 mmol) y bencilamina (1.57 g, 14.65 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se mantiene a 65 ºC durante 15 horas. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo un sólido blanco (imina correspondiente). A una dispersión de este sólido en metanol (20 mL) a 0 ºC, se añade lentamente $NaBH_4$ (2.21 g, 58.42 mmol). Después, se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras este tiempo, se añade una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (25 mL) y la suspensión resultante se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/MeOH de 50:1 a 20:1, aislándose la amina **90** como un sólido blanco (2.95 g; 95%). Los datos espectroscópicos del producto son idénticos a los reportados en la bibliografía.[50]

Eje 91



Una disolución de cloruro de fumaroílo (0.71 mL, 6.54 mmol) en $CHCl_3$ (50 mL) se adiciona lentamente a una disolución de la amina **90** (3.67 g, 14.37 mmol) y Et_3N (3.19 mL, 22.88 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y, después, se lava con HCl 1 M (2 x 150 mL), y secuencialmente con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 150 mL) y otra de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/acetona 95:5, aislándose el eje **91** como un sólido blanco (3.15 g; 82%); p.f. 129-131 ºC; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K, mezcla de rotámeros) δ (ppm) 8.04-7.97 (m, 4H, H_b), 7.61-7.13 (m, 16H, $H_c + H_g + H_e + H_i$), 4.68-4.58 (m, 8H, $H_d + H_h$), 3.94 (s, 3H, H_a), 3.91 (s, 3H, $H_{a'}$); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, mezcla de rotámeros) δ (ppm) 166.9 (CO), 166.7 (CO), 165.9 (CO), 165.84 (CO), 165.75 (CO), 142.0 (C), 141.3 (C), 136.4 (C), 135.7 (C), 132.5 (CH), 132.4 (CH), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.82 (CH), 126.79 (CH), 126.7 (CH), 52.4 (CH_3), 52.3 (CH_3), 50.6 (CH_2), 50.1 (CH_2), 49.0 (CH_2), 48.6 (CH_2). HRMS (ESI) calculado para $C_{36}H_{35}N_2O_6$ $[M + H]^+$ 591.2490, encontrado 591.2490.

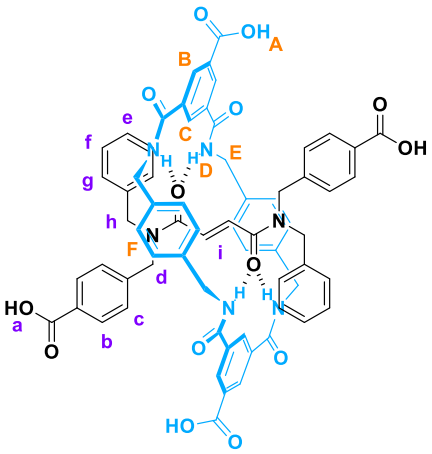
Rotaxano 92



Una disolución del eje **91** (1.50 g, 2.54 mmol) y Et_3N (4.25 mL, 30.48 mmol) en $CHCl_3$ (400 mL) se agita mientras se añaden, simultáneamente, dos disoluciones de i) *p*-xililendiamina (2.42 g, 17.77 mmol) y Et_3N (4.25 mL, 30.48 mmol) en $CHCl_3$ (20 mL) y ii) cloruro de 5-(metoxicarbonil)isoftaloílo (4.62 g, 17.70 mmol) en $CHCl_3$ (20 mL) durante un periodo de 4 h a temperatura ambiente, utilizando una bomba de adición. Después, el medio resultante se filtra sobre Celita®, y el filtrado se lava con agua (300 mL), una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 300 mL), y secuencialmente con disoluciones acuosas saturadas de $NaHCO_3$ (2 x 300 mL) y NaCl (200 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente $CHCl_3$/MeOH 98:2, aislándose el rotaxano **92** como un sólido blanco (0.67 g; 21%); p.f. > 300 ºC; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K, mezcla de rotámeros) δ (ppm) 8.81-8.77 (m, 4H, H_B), 8.53-8.44 (m, 2H, H_C), 8.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_D), 7.63-6.69 (m, 24H, $H_{D'} + H_F + H_b + H_c + H_e + H_f + H_g$), 6.11-5.90 (m, 2H, H_i), 5.16 (br s, 4H, H_E), 4.67-4.24 (m, 8H, $H_d + H_h$), 4.02-3.91 (m, 12H, $H_A + H_a$), 3.46 (br s, 4H, $H_{E'}$); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, mezcla de rotámeros) δ (ppm) 166.3 (CO), 166.1 (CO), 165.9 (CO), 165.8 (CO), 164.4 (CO), 164.3 (CO), 164.2 (CO), 140.4 (C), 140.3 (C), 138.9 (C), 138.7 (C), 138.3 (C), 138.2 (C), 138.1 (C), 135.3 (CH), 135.2 (CH), 133.9 (CH), 133.8 (CH), 133.2 (CH), 132.3 (CH), 132.0 (CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.29 (CH), 129.26 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 52.8 (CH_3), 52.7 (CH_3), 52.5 (CH_3), 51.9 (CH_2), 51.4 (CH_2), 51.2 (CH_2), 51.1 (CH_2), 50.9 (CH_2), 43.4 (CH_2), 43.3

(CH_2); HRMS (ESI) calculado para $C_{72}H_{67}N_6O_{14}$ $[M + H]^+$ 1239.4710, encontrado 1239.4730.

Rotaxano 93



A una suspensión del rotaxano **92** (0.10 g, 0.08 mmol) en una mezcla de DMF/THF 1:1 (12 mL) se añade una disolución de $LiOH·H_2O$ (0.07 g, 1.67 mmol) en H_2O (2 mL). La mezcla de reacción se agita a 70 ºC durante 16 h. A continuación, el THF se elimina a presión reducida y se acidifica el medio con acuoso HCl 6 M hasta pH = 1. El sólido obtenido se filtra y se lava secuencialmente con H_2O, $CHCl_3$, y Et_2O, aislándose el rotaxano **93** como un sólido blanco (0.090 g; 95%); p.f. > 300 ºC; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, 298 K, mezcla de rotámeros) δ (ppm) 13.16 (br s, 4H, $H_A + H_a$), 8.67-8.18 (m, 12H, $H_B + H_C + H_b + H_e$), 7.84-6.91 (m, 28H, $H_D + H_F + H_c + H_f + H_g$), 6.10-5.94 (m, 2H, H_i), 4.48-4.06 (m, 16H, $H_E + H_d + H_h$); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6, mezcla de rotámeros) δ (ppm) 167.0 (CO), 166.6 (CO), 166.3 (CO), 165.5 (CO), 165.4 (CO), 164.1 (CO), 164.0 (CO), 163.9 (CO), 141.3 (C), 140.0 (C), 139.9 (C), 137.5 (C), 136.1 (C), 135.0 (CH), 134.9 (CH), 134.2 (CH), 134.1 (CH), 134.0 (CH), 132.0 (CH), 131.7 (CH), 131.1 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.92 (CH), 128.86 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 51.1 (CH_2), 50.7 (CH_2), 49.8 (CH_2), 49.7 (CH_2), 49.5 (CH_2), 42.9 (CH_2); HRMS (ESI) calculado para $C_{68}H_{59}N_6O_{14}$ $[M + H]^+$ 1183.4084, encontrado 1183.4094.

4.5.2 Síntesis de MORFs

Procedimiento general de la síntesis de MORFs

A una mezcla del ligando tetratópico **93** y la sal metálica correspondiente en DMF/EtOH/H_2O 3:3:2 se añade una gota de HNO_3. La disolución resultante se filtra mediante filtros de jeringa estériles EMD Millipore Millex^{TM} con un diámetro de poro de 0.45 µm, y se distribuye en viales de vidrio de borosilicato con tapón de rosca GL18. A continuación, las disoluciones se calientan utilizando la siguiente rampa de calentamiento: incremento de la temperatura de 25 ºC a 80 ºC durante 15 minutos, mantenimiento de esta última temperatura durante 48 horas y, por último, enfriamiento hasta 25 ºC durante 24 horas (-0.05 ºC/min). Los cristales obtenidos se filtran, se lavan con DMF y $CHCl_3$, y se secan a vacío.

MORF 94

A una disolución del rotaxano **93** (0.017 g, 0.014 mmol) en DMF (1.7 mL) se añade una disolución de $Cu(NO_3)_2 \cdot H_2O$ (0.011 g, 0.056 mmol) en EtOH (1.7 mL), agua (1.1 mL) y una gota de HNO_3. Se sigue el procedimiento general, aislándose cristales azules (24 mg, 64%). Análisis elemental ($C_{68}H_{58}Cu_2N_6O_{16} \cdot 1.95\ C_3H_7NO \cdot 1.2\ CHCl_3$, %) encontrado (calculado): C 54.57 (54.58), H 4.59 (4.60), N 6.73 (6.74); IR (sólido, ATR, cm^{-1}) ῡ = 3334 (w), 1651 (s), 1594 (s), 1358 (s), 1331 (m).

MORF 95

A una disolución del rotaxano **93** (0.011 g, 0.009 mmol) en DMF (1.1 mL) se añade una disolución de $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (0.021 g, 0.072 mmol) en EtOH (1.1 mL), agua (0.7 mL) y una gota de HNO_3. Se sigue el procedimiento general, aislándose cristales rosáceos (15 mg, 60%). Análisis elemental ($C_{68}H_{60}Co_2N_6O_{19} \cdot 3.05\ C_3H_7NO \cdot 2.5\ C_2H_6O \cdot 2.04\ CHCl_3$, %) encontrado (calculado): C 54.47 (56.46), H 5.40 (5.39), N 6.83 (6.83). IR (sólido, ATR, cm^{-1}) ῡ = 3339 (w), 1650 (s), 1597 (s), 1351 (m), 1343 (m).

4.5.3 Datos de difracción de rayos X de monocristal

Las distancias y los ángulos mostrados en la Figura 4.11 y 4.13 se calcularon en el *software* Mercury 2024.3.1.

MORF 94

Los monocristales de $C_{68}H_{58}Cu_2N_6O_{16}$ [As_III_140_0msp_a] se obtuvieron siguiendo el procedimiento general descrito. Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un aparato Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microenfoque Mo K/ α Incoatec (λ = 0.71073 Å). Las correcciones de absorción se basaron en barridos múltiples (programa SADABS). Utilizando Olex2,[60] la estructura se resolvió con el programa de resolución de estructuras SHELXT[61] utilizando Intrinsic Phasing y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL[62] (F2 SHELXL-2014/7: programa para la solución de estructuras cristalinas, Universidad de Göttingen, Alemania, 2014), utilizando la minimización 'Least Squares'. Los átomos de hidrógeno se incluyeron utilizando un modelo de arrastre (*riding model*). Se calculó una máscara de disolvente y se encontraron 520 electrones en un volumen de 2197 Å^3 en un vacío por celda unidad. Esto es consistente con la presencia de 6 moléculas de H_2O por unidad asimétrica, que corresponden a 480 electrones por celda unidad. La estructura se depositó en el CSD (Cambridge Structural Database), número de depósito CCDC 2340441.

Tabla 4.3. *Datos cristalográficos y refinamiento estructural del MORF* ***94****.*

Precisión de enlace (C-C) [Å]	0.0052
Longitud de onda [Å]	0.71073
a (Å)	32.307(7)
b (Å)	14.1238(11)
c (Å)	16.6531(12)
α (°)	90
β (°)	97.426(3)
γ (°)	90
Temperatura [K]	100
AbsCorr	MULTI-SCAN

Datos completados	0.998	
$\Theta_{máx}$ range (º)	30.555	
	Calculado	**Encontrado**
Volumen [Å^3]	7535.0(9)	7535.1(10)
Grupo espacial	*C2/c*	*C12/c1*
'Hall Group'	*-C2yc*	*-C2yc*
Fórmula de la fracción	$C_{34}H_{29}CuN_3O_8$ [+ disol.]	$C_{68}H_{58}Cu_2N_6O_{16}$
Fórmula de la suma	$C_{34}H_{29}CuN_3O_8$ [+ disol.]	$C_{68}H_{58}Cu_2N_6O_{16}$
Peso molecular (g/mol)	671.15	1342.28
ρ [g·cm^{-3}]	1.183	1.183
Z	8	4
μ [mm^{-1}]	0.627	0.627
F(000)	2776.0	2776.0
F(000)'	2779.80	-
h	46	46
k	20	20
l	23	23
Reflexiones recogidas	11559	11539
T_{min}, $T_{máx}$ [K]	0.956, 0.969	0.694, 0.746
$T_{min'}$ [K]	0.888	

MORF 95

Los monocristales de $C_{68}H_{60}Co_2N_6O_{19}$ [As_IV__0msp] se obtuvieron siguiendo el procedimiento general descrito. Las intensidades se registraron a baja temperatura (100.0 K) en un aparato Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un tubo sellado de microenfoque Mo K/ α Incoatec (λ = 0.71073 Å). Las correcciones de absorción se basaron en barridos múltiples (programa SADABS). Utilizando Olex2,[60] la estructura se resolvió con el programa de resolución de estructuras SHELXT[61] utilizando Intrinsic Phasing y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL[62] (F2 SHELXL-2014/7: programa para la solución de estructuras cristalinas, Universidad de Göttingen, Alemania, 2014), utilizando la minimización 'Least Squares'. Los átomos de hidrógeno se incluyeron utilizando un modelo de arrastre (*riding model*). Uno de los grupos fenilo del eje está desordenado, debido a un movimiento de traslación, y se ecuentra modelado.

Se calculó una máscara de disolvente y se encontraron 499 electrones en un volumen de 2465 $Å^3$ en 1 vacío por celda unidad. Esto es consistente con la presencia de 2 moléculas de H_2O y una molécula de DMF por unidad asimétrica, que representan 480 electrones por celda unidad. La estructura se depositó en el CSD (Cambridge Structural Database), número de depósito: CCDC 2340442.

Tabla 4.4. *Datos cristalográficos y refinamiento estructural del MORF* ***95****.*

Precisión de enlace (C-C) [Å]	0.0055	
Longitud de onda [Å]	0.71073	
a (Å)	16.7950(2)	
b (Å)	33.970(11)	
c (Å)	13.8988(12)	
α (°)	90	
β (°)	90	
γ (°)	90	
Temperatura [K]	100	
AbsCorr	MULTI-SCAN	
Datos completados	0.998	
$\Theta_{máx}$ range (º)	28.314	
	Calculado	**Encontrado**
Volumen [$Å^3$]	7929.6(8)	7929.6(8)
Grupo espacial	*Pnma*	*Pnma*
'Hall Group'	*-P2ac2n*	*- P2ac2n*
Fórmula de la fracción	$C_{68}H_{60}Co_2N_6O_{19}$ [+ disol.]	$C_{68}H_{60}Co_2N_6O_{19}$
Fórmula de la suma	$C_{68}H_{60}Co_2N_6O_{19}$ [+ disol.]	$C_{68}H_{60}Co_2N_6O_{19}$
Peso molecular (g/mol)	1383.08	1383.08
ρ [$g \cdot cm^{-3}$]	1.158	1.159
Z	8	4
μ [mm^{-1}]	0.483	0.483
F(000)	2864.0	2864.0
F(000)'	2868.17	-
h	22	22

k	45	45
l	18	18
Reflexiones recogidas	10048	10028
T_{min}, $T_{máx}$ [K]	0.935, 0.981	0.660, 0.746
T_{min}, [K]	0.935	

4.5.4 Análisis de difracción de rayos X de los cristales impregnados en tolueno, bromobenceno y etanol

Una serie de cristales del MORF **95** se secaron a vacío durante 23 horas. Tras seleccionar un cristal adecuado, éste se colocó en el equipo de vacío del difractómetro de rayos X, donde se realizó un ciclo de vacío adicional. La medición se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno para evitar la absorción de agua atmosférica.

Una segunda tanda de cristales se lavó tres veces con etanol y se secó a vacío durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, los cristales se sumergieron en el disolvente correspondiente (etanol o tolueno) durante 24 horas. A continuación, los cristales seleccionados se midieron utilizando el difractómetro de rayos X, bajo atmósfera de nitrógeno. En los estudios en los que se utiliza bromobenceno como disolvente, este se gotea sobre los cristales seleccionados debido a dificultades durante la extracción de los cristales sumergidos directamente en bromobenceno.

También se llevaron a cabo experimentos análogos utilizando MORF **94**, pero los datos obtenidos no permitieron el análisis estructural de los cristales.

4.6 Bibliografía

(1) Yaghi, O. M.; Li, H.; Davis, C.; Richardson, D.; Groy, T. L. Synthetic Strategies, Structure Patterns, and Emerging Properties in the Chemistry of Modular Porous Solids. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 474-484.

(2) Li, H.; Eddaoudi, M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. Design and Synthesis of an Exceptionally Stable and Highly Porous Metal-Organic Framework. *Nature.* **1999**, *402*, 276-279.

(3) Yaghi, O. M.; O'Keeffe, M.; Ockwig, N. W.; Chae, H. K.; Eddaoudi, M.; Kim, J. Reticular Synthesis and the Design of New Materials. *Nature.* **2003**, *423*, 705-714.

(4) James, S. L. Metal-Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 276-288.

(5) Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science* **2013**, *341*, 1230444.

(6) Van Vleet, M. J.; Weng, T.; Li, X.; Schmidt, J. R. In Situ, Time-Resolved, and Mechanistic Studies of Metal–Organic Framework Nucleation and Growth. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3681-3721.

(7) Little, M. A.; Cooper, A. I. The Chemistry of Porous Organic Molecular Materials. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 1909842.

(8) Weitkamp, J. Zeolites and Catalysis. *Solid State Ionics.* **2000**, *131*, 175-188.

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

(10) Kinoshita, Y.; Matsubara, I.; Higuchi, T.; Saito, Y. The Crystal Structure of Bis(Adiponitrilo)Copper(I) Nitrate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*, 1221-1226.

(11) Kinoshita, Y.; Matsubara, I.; Saito, Y. The Crystal Structure of Bis(Succinonitrilo)Copper(I) Nitrate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*, 741-747.

(12) Kinoshita, Y.; Matsubara, I.; Saito, Y. The Crystal Structure of Bis(Glutaronitrilo)Copper(I) Nitrate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*, 1216-1221.

(13) Abrahams, B. F.; Hoskins, B. F.; Michail, D. M.; Robson, R. Assembly of Porphyrin Building Blocks into Network Structures with Large Channels. *Nature.* **1994**, *369*, 727-729.

(14) Eddaoudi, M.; Moler, D. B.; Li, H.; Chen, B.; Reineke, T. M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for the Design of Highly Porous and Robust Metal−Organic Carboxylate Frameworks. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 319-330.

(15) Kalmutzki, M. J.; Hanikel, N.; Yaghi, O. M. Secondary Building Units as the Turning Point in the Development of the Reticular Chemistry of MOFs. *Sci. Adv.* **2018**, *4*, eaat9180.

(16) Schoedel, A.; Li, M.; Li, D.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. Structures of Metal–Organic Frameworks with Rod Secondary Building Units. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12466-12535.

(17) Kim, D.; Liu, X.; Lah, M. S. Topology Analysis of Metal–Organic Frameworks Based on Metal–Organic Polyhedra as Secondary or Tertiary Building Units. *Inorg. Chem. Front.* **2015**, *2*, 336-360.

(18) Freund, R.; Zaremba, O.; Arnauts, G.; Ameloot, R.; Skorupskii, G.; Dincă, M.; Bavykina, A.; Gascon, J.; Ejsmont, A.; Goscianska, J.; Kalmutzki, M.; Lächelt, U.; Ploetz, E.; Diercks, C. S.; Wuttke, S. The Current Status of MOF and COF Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23975-24001.

(19) Connolly, B. M.; Aragones-Anglada, M.; Gandara-Loe, J.; Danaf, N. A.; Lamb, D. C.; Mehta, J. P.; Vulpe, D.; Wuttke, S.; Silvestre-Albero, J.; Moghadam, P. Z.; Wheatley, A. E. H.; Fairen-Jimenez, D. Tuning Porosity in Macroscopic Monolithic Metal-Organic Frameworks for Exceptional Natural Gas Storage. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, article number: 2345.

(20) Barea, E.; Montoro, C.; Navarro, J. A. R. Toxic Gas Removal – Metal–Organic Frameworks for the Capture and Degradation of Toxic Gases and Vapours. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5419-5430.

(21) Yang, D.; Gates, B. C. Catalysis by Metal Organic Frameworks: Perspective and Suggestions for Future Research. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1779-1798.

(22) Nguyen, H. L.; Hanikel, N.; Lyle, S. J.; Zhu, C.; Proserpio, D. M.; Yaghi, O. M. A Porous Covalent Organic Framework with Voided Square Grid Topology for Atmospheric Water Harvesting. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2218-2221.

(23) Kim, H.; Yang, S.; Rao, S. R.; Narayanan, S.; Kapustin, E. A.; Furukawa, H.; Umans, A. S.; Yaghi, O. M.; Wang, E. N. Water Harvesting from Air with Metal-Organic Frameworks Powered by Natural Sunlight. *Science.* **2017**, *356*, 430-434.

(24) Lin, R.-B.; Li, L.; Zhou, H.-L.; Wu, H.; He, C.; Li, S.; Krishna, R.; Li, J.; Zhou, W.; Chen, B. Molecular Sieving of Ethylene from Ethane Using a Rigid Metal–Organic Framework. *Nat. Mater.* **2018**, *17*, 1128-1133.

(25) Lyndon, R.; Wang, Y.; Walton, I. M.; Ma, Y.; Liu, Y.; Yu, Z.; Zhu, G.; Berens, S.; Chen, Y.-S.; Wang, S. G.; Vasenkov, S.; Sholl, D. S.; Walton, K. S.; Pang, S. H.; Lively, R. P. Unblocking a Rigid Purine MOF for Kinetic Separation of Xylenes. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 12305-12308.

(26) Navarro-Sánchez, J.; Argente-García, A. I.; Moliner-Martínez, Y.; Roca-Sanjuán, D.; Antypov, D.; Campíns-Falcó, P.; Rosseinsky, M. J.; Martí-Gastaldo, C. Peptide Metal–Organic Frameworks for Enantioselective Separation of Chiral Drugs. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4294-4297.

(27) Chen, Z.; Li, P.; Zhang, X.; Li, P.; Wasson, M. C.; Islamoglu, T.; Stoddart, J. F.; Farha, O. K. Reticular Access to Highly Porous Acs-MOFs with Rigid Trigonal Prismatic Linkers for Water Sorption. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2900-2905.

(28) Xiao, Y.; Chen, Y.; Wang, W.; Yang, H.; Hong, A. N.; Bu, X.; Feng, P. Simultaneous Control of Flexibility and Rigidity in Pore-Space-Partitioned Metal–Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 10980-10986.

(29) Shustova, N. B.; McCarthy, B. D.; Dincă, M. Turn-On Fluorescence in Tetraphenylethylene-Based Metal–Organic Frameworks: An Alternative to Aggregation-Induced Emission. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20126-20129.

(30) Vogelsberg, C. S.; Garcia-Garibay, M. A. Crystalline Molecular Machines: Function, Phase Order, Dimensionality, and Composition. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1892-1910.

(31) Moulin, E.; Faour, L.; Carmona-Vargas, C. C.; Giuseppone, N. From Molecular Machines to Stimuli-Responsive Materials. *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 1906036.

(32) Danowski, W.; van Leeuwen, T.; Abdolahzadeh, S.; Roke, D.; Browne, W. R.; Wezenberg, S. J.; Feringa, B. L. Unidirectional Rotary Motion in a Metal–Organic Framework. *Nat. Nanotechnol.* **2019**, *14*, 488-494.

(33) Mena-Hernando, S.; Pérez, E. M. Mechanically Interlocked Materials. Rotaxanes and Catenanes beyond the Small Molecule. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 5016-5032.

(34) Vukotic, V. N.; Loeb, S. J. Coordination Polymers Containing Rotaxane Linkers. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5896-5906.

(35) Saura-Sanmartin, A.; Pastor, A.; Martinez-Cuezva, A.; Cutillas-Font, G.; Alajarin, M.; Berna, J. Mechanically Interlocked Molecules in Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 4949-4976.

(36) Deng, H.; Olson, M. A.; Stoddart, J. F.; Yaghi, O. M. Robust Dynamics. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 439-443.

(37) Li, X.; Xie, J.; Du, Z.; Jiang, L.; Li, G.; Ling, S.; Zhu, K. Docking Rings in a Solid: Reversible Assembling of Pseudorotaxanes inside a Zirconium Metal–Organic Framework. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 6291-6296.

(38) Geng, J.; Mei, L.; Liang, Y.; Yuan, L.; Yu, J.; Hu, K.; Yuan, L.; Feng, W.; Chai, Z.; Shi, W. Controllable Photomechanical Bending of Metal-Organic Rotaxane Crystals Facilitated by Regioselective Confined-Space Photodimerization. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, article number: 2030.

(39) Ju, H.; Shin, M.; Park, I.-H.; Jung, J. H.; Vittal, J. J.; Lee, S. S. Construction of 2D Interdigitated Polyrotaxane Layers and Their Transformation to a 3D Polyrotaxane by a Photocycloaddition Reaction between Wheels. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 8285-8292.

(40) Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. Synthetic Molecular Motors and Mechanical Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191.

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

(42) Whang, D.; Kim, K. Polycatenated Two-Dimensional Polyrotaxane Net. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 451-452.

(43) Lee, E.; Heo, J.; Kim, K. A Three-Dimensional Polyrotaxane Network. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2699-2701.

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

(45) Frank, N. C.; Mercer, D. J.; Loeb, S. J. An Interwoven Metal-Organic Framework Combining Mechanically Interlocked Linkers and Interpenetrated Networks. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14076-14080.

(46) Gholami, G.; Zhu, K.; Ward, J. S.; Kruger, P. E.; Loeb, S. J. Formation of a Polythreaded, Metal–Organic Framework Utilizing an Interlocked Hexadentate, Carboxylate Linker. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *2016*, 4524-4529.

(47) Gholami, G.; Baggi, G.; Zhu, K.; Loeb, S. J. Metal–Organic Frameworks Utilising an Interlocked, Hexadentate Linker Containing a Tetra-Carboxylate Axle and a Bis(Pyridine) Wheel. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 2462-2470.

(48) Proserpio, D. M. Polycatenation Weaves a 3D Web. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 435-436.

(49) Kuang, X.; Wu, X.; Yu, R.; Donahue, J. P.; Huang, J.; Lu, C.-Z. Assembly of a Metal–Organic Framework by Sextuple Intercatenation of Discrete Adamantane-like Cages. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 461-465.

(50) Chianelli, D.; Rucker, P. V.; Roland, J.; Tully, D. C.; Nelson, J.; Liu, X.; Bursulaya, B.; Hernandez, E. D.; Wu, J.; Prashad, M.; Schlama, T.; Liu, Y.; Chu, A.; Schmeits, J.; Huang, D. J.; Hill, R.; Bao, D.; Zoll, J.; Kim, Y.; Groessl, T.; McNamara, P.; Liu, B.; Richmond, W.; Sancho-Martinez, I.; Phimister, A.; Seidel, H. M.; Badman, M. K.; Joseph, S. B.; Laffitte, B.; Molteni, V. Nidufexor (LMB763), a Novel FXR Modulator for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 3868-3880.

(51) Martinez-Cuezva, A.; Lopez-Leonardo, C.; Bautista, D.; Alajarin, M.; Berna, J. Stereocontrolled Synthesis of β-Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8726-8729.

(52) Meng, W.; Kondo, S.; Ito, T.; Komatsu, K.; Pirillo, J.; Hijikata, Y.; Ikuhara, Y.; Aida, T.; Sato, H. An Elastic Metal–Organic Crystal with a Densely Catenated Backbone. *Nature.* **2021**, *598*, 298-303.

(53) Yang, J.-X.; Zhang, X.; Cheng, J.-K.; Zhang, J.; Yao, Y.-G. PH Influence on the Structural Variations of 4,4′-Oxydiphthalate Coordination Polymers. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 333-345.

(54) Makal, T. A.; Wang, X.; Zhou, H.-C. Tuning the Moisture and Thermal Stability of Metal–Organic Frameworks through Incorporation of Pendant Hydrophobic Groups. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 4760-4768.

(55) Chauhan, A. Powder XRD Technique and Its Applications in Science and Technology. *J. Anal. Bioanal. Tech.* **2014**, *5*, 212.

(56) Bates, S.; Zografi, G.; Engers, D.; Morris, K.; Crowley, K.; Newman, A. Analysis of Amorphous and Nanocrystalline Solids from Their X-Ray Diffraction Patterns. *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 2333-2349.

(57) Harris, K. D. M.; Tremayne, M.; Kariuki, B. M. Contemporary Advances in the Use of Powder X-Ray Diffraction for Structure Determination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1626-1651.

(58) van der Sluis, P.; Spek, A. L. BYPASS: An Effective Method for the Refinement of Crystal Structures Containing Disordered Solvent Regions. *Acta Crystallogr. A* **1990**, *46*, 194-201.

(59) Millange, F.; Serre, C.; Guillou, N.; Férey, G.; Walton, R. I. Structural Effects of Solvents on the Breathing of Metal–Organic Frameworks: An In Situ Diffraction Study. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4100-4105.

(60) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.

(61) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. Completion and Refinement of Crystal Structures with SIR92. *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 343-350.

(62) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta. Crystallogr. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3-8.

Conclusiones generales

1) Las dilactamas aza-Pechmann actúan como plantillas en la síntesis de los correspondientes [2]rotaxanos con macrociclos de amidas bencílicas, siempre que la longitud de la cadena alquílica unida a los átomos de nitrógeno del cromóforo sea mayor de dos átomos. La rigidez y el impedimento estérico provocados por la presencia de los dos anillos de cinco miembros del cromóforo genera una de las barreras de energía más altas para la rotación del macrociclo. El enlace mecánico entre ambos componentes incrementa notablemente la estabilidad térmica del cromóforo enhebrado, tanto en disolución como en estado sólido, y permite modular sus propiedades optoelectrónicas y redox.

3) Mediante el diseño racional de las posiciones de coordinación de un [2]rotaxano tetratópico de amidas bencílicas, ha sido posible controlar la dimensionalidad de dos redes metal-orgánicas con nodos de Cu(II) y Co(II). La naturaleza entrelazada del rotaxano induce la policatenación de capas bidimensionales, dando lugar a la formación de redes metal-orgánicas tridimensionales intrincadas que anulan la dinámica interna de los [2]rotaxanos. Las cavidades de estos materiales permanecen inalteradas al introducir determinados disolventes, lo que demuestra que, a pesar del carácter flexible del ligando tetratópico, poseen una rigidez excepcional.