



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Rotaxanos de Amidas Bencílicas:  
Estudio de la Conmutación del Movimiento de sus  
Componentes y su Organización en Sistemas  
Metal-Orgánicos

**D. Adrián Saura Sanmartín**

2021



El presente documento se encuentra incompleto, debido a que la Tesis Doctoral original se encuentra embargada hasta el 19 de febrero de 2022. Se han eliminado de este documento tres páginas del capítulo 1, así como los capítulos 6 y 7, el resumen extendido en inglés tras el apartado de conclusiones y el anexo de colección de espectros de RMN.



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA



UNIVERSIDAD DE MURCIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**Rotaxanos de Amidas Bencílicas:  
Estudio de la Conmutación del Movimiento de sus  
Componentes y su Organización en Sistemas  
Metal-Orgánicos**

*Adrián Saura Sanmartín*

**TESIS DOCTORAL**

---

*Murcia, 2021*





D. JOSÉ BERNÁ CÁNOVAS, Profesor Titular de Universidad del Área de Química Orgánica en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, y D. ALBERTO MARTÍNEZ CUEZVA, investigador doctor del Área de Química Orgánica en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Rotaxanos de amidas bencílicas: estudio de la conmutación del movimiento de sus componentes y su organización en sistemas metal-orgánicos”, realizada por D. Adrián Saura Sanmartín, bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials and a long horizontal stroke extending to the right.

Dr. José Berná Cánovas

A handwritten signature in blue ink, featuring a circular flourish at the top and several horizontal strokes below.

Dr. Alberto Martínez Cuezva

Murcia, a 3 de Noviembre de 2020





La presente Tesis Doctoral cumple el artículo 31 del Reglamento de Doctorado de la Universidad de Murcia, de conformidad con lo previsto en el artículo 15 del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, para poder optar a la Mención internacional del título de doctor. Por esto, se incluyen resúmenes de cada capítulo y un apartado de conclusiones generales escritos en inglés.





**f SéNeCa(+)**

Agencia de Ciencia y Tecnología  
Región de Murcia

Este trabajo es resultado de un contrato predoctoral de formación del personal investigador financiado por la Consejería de Empleo, Universidades y Empresas de la CARM, a través de la Fundación Séneca-Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia. Orden de 13 de octubre de 2017 y Resolución de 22 de diciembre de 2017, a través del “Subprograma Regional de Contratos de formación de personal investigador en Universidades y OPIS” dentro del “Programa Regional de Talento Investigador y su Empleabilidad”, integrado en el Programa Séneca 2017.

A continuación, se incluye un listado de los proyectos de investigación en los que se ha enmarcado el desarrollo de la investigación de esta Tesis Doctoral:

Fundación Séneca-CARM (Proyectos 19240/PI/14 y 20811/PI/18)

MINECO (Proyectos CTQ-2014-56887P y CTQ2017-87231-P)

MICINN (RYC-2017-22700)

*En memoria del profesor Ángel Vidal Gómez*

# AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

A los profesores D. José Berná Cánovas y D. Alberto Martínez-Cuezva, por su excelente labor en la dirección y supervisión de esta Tesis Doctoral y por transmitir e inculcar su interés, rigurosidad y tesón por la Ciencia, la investigación y la labor docente.

Mi director José Berná Cánovas, Pepe para los que lo conocen, fue la primera persona que fomentó mi interés por la investigación durante mis estudios de Grado en Química, haciendo que me familiarizase con el área de investigación de rotaxanos, que, sin duda, ha supuesto un antes y un después en mi vida. No solamente agradezco su labor profesional, también su humanidad, su buen trato y su preocupación por la gente a su cargo.

A mi codirector Alberto no solamente agradezco los numerosos consejos de laboratorio ni su inestimable ayuda en el desarrollo de mi Tesis Doctoral, también más de un momento vivido en el laboratorio y en congresos. Su perseverancia es una fuente de inspiración para continuar con la carrera científica, siempre sin dejar atrás la afabilidad que le caracteriza.

A mi tutor, el profesor D. Mateo Alajarín Cerón por demostrar que una trayectoria académica impecable siempre debe ir acompañada del trato amable y educado, por el trato respetuoso y por su interés hacia la gente que forma parte de su grupo de investigación.

A la profesora D<sup>a</sup>. Aurelia Pastor Vivero, le agradezco su inestimable ayuda en los estudios de difusión de Resonancia Magnética Nuclear y los numerosos momentos vividos en el laboratorio, incluyendo la música compartida que podía no ser del gusto del resto de personas del laboratorio. También más que una recomendación y su contribución para mejorar mi labor docente.

Siempre estaré agradecido a la profesora D<sup>a</sup>. Carmen López Leonardo por la estima que siempre me ha demostrado, que es recíproca. Un referente sobre el tesón que requiere la carrera investigadora y una de las personas más honestas que he conocido.

Aunque conocí más tarde a la profesora D<sup>a</sup>. Pilar Sánchez Andrada, no tardó en demostrarme que es una excelente persona. Su recorrido es el más fehaciente ejemplo de constancia y me alegro mucho de que consiguiese su meta.

A la profesora D<sup>a</sup>. Marta Marín Luna le agradezco su ayuda computacional y ese sentido del humor tan característico que ha propiciado más de un buen momento.

Al profesor D. Ángel Vidal Gómez, tristemente fallecido durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral, un ejemplo como persona, investigador y docente.

No puedo olvidarme de mis compañeros de laboratorio, Jorge López Sánchez, Jesús de María Pérez Martínez, Guillermo Cutillas Font y Julio Puigcerver Alarcón, gracias a los cuales ha sido más ameno el trabajo experimental.

También agradecer las contribuciones de las siguientes personas en los trabajos publicados de esta Tesis Doctoral: Dra. Delia Bautista Cerezo, Dr. Raúl Ángel Orenes Martínez, Dr. Juan Salvador Martínez Espín, D. Tomás Nicolás García, D. Cristian Navarro Vara, Dra. Mara Regina Bonini Marzari y profesor Marcos Antonio Pinto Martins.

My sincere gratitude to Professor Dr. Thorfinnur Gunnlaugsson and co-workers, from Trinity College Dublin (Ireland), for having received me pleasingly and for allowing me to collaborate with their studies during my 3-months research stay.

Agradezco su excelente labor como coordinadora del Programa de Doctorado en Química Básica y Aplicada a la profesora D<sup>a</sup>. María Dolores Santana Lario.

También expresar mi gratitud a la Universidad de Murcia y, en particular, a todos los miembros del Departamento de Química Orgánica, a la Facultad de Química y a la Escuela Internacional de Doctorado.

A los miembros del tribunal por el esfuerzo dedicado en evaluar esta Tesis Doctoral.

A la Fundación Séneca-Agencia de Ciencia y Tecnología de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia por la concesión de un contrato de formación predoctoral. Nombrar a Viviane Barelli Aragón por la resolución de todas las dudas planteadas acerca de mi contrato predoctoral.

Aunque las siguientes personas no están relacionadas con el desarrollo de la Tesis Doctoral, debo agradecer a Laura, Sergio, Nieves, María Victoria, Alejandro, Carmen, Encarni, Paqui y Lidia lo que cada uno de ellos sabe de sobra.

Y, por supuesto, esta Tesis Doctoral no habría sido posible sin el apoyo de mi familia, especialmente de mis padres.





***Resumen***

La investigación sobre máquinas moleculares sintéticas se encuentra todavía en sus primeros estadios. La mayoría de los sistemas preparados son relativamente básicos, incluyendo conmutadores o rotores moleculares. Teniendo en cuenta los antecedentes existentes sobre moléculas con componentes mecánicamente enlazados, los rotaxanos derivados de amidas, en los que los componentes se encuentran interconectados por enlaces de hidrógeno, parecen ser candidatos adecuados para el desarrollo de máquinas nanoescalares. Este proyecto pretende desarrollar nuevos enfoques y metodologías para controlar el movimiento molecular de rotación y de traslación en [2]rotaxanos, a través de la manipulación de interacciones por enlace de hidrógeno de forma reversible o mediante modificaciones químicas sencillas. Además, esta Tesis Doctoral persigue el avance sobre las investigaciones ya realizadas en el grupo de investigación mediante la organización de estos sistemas entrelazados en estructuras de naturaleza metal-orgánica.

***Abstract***

The research on synthetic molecular machines is still in its early stages. Most of the prepared systems are relatively basic, including molecular switches or rotors. Considering the existing background on molecules with mechanically interlocked components, amide-based rotaxanes have emerged as suitable candidates for the development of nanoscale machines. In this type of rotaxanes, the components are connected through hydrogen bonds. This project aims to develop new approaches and methodologies to control the rotational and translational motion of the intercomponents of rotaxanes, through reversible manipulation of hydrogen bonding interactions or through simple chemical modifications. In addition, this Doctoral Thesis seeks to advance the research already carried out in the research group through the organization of these intertwined systems in metal-organic structures.



MEM: molécula enlazada mecánicamente

ADN: ácido desoxirribonucleico

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: dimetilformamida

TFA: ácido trifluoroacético

MOF: red metal-orgánica (por sus siglas en inglés *Metal-Organic Framework*)

NBS: *N*-bromosuccinimida

Py: piridina

RMN: resonancia magnética nuclear

VT: temperatura variable (por sus siglas en inglés *Variable Temperature*)

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

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

P. f.: punto de fusión

IR: infrarrojo

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

Boc: grupo *tert*-butoxicarbonilo

DMAP: 4,4-dimetilaminopiridina

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

DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

THF: tetrahidrofurano

SBU: unidad de construcción secundaria (por sus siglas en inglés *Secondary Building Unit*)

MORF: red metal-orgánica con rotaxanos como ligandos (por sus siglas en inglés *Metal-Organic Rotaxane Framework*)

PMB: *para*-metoxibencilo

SEM: microscopía electrónica de barrido (por sus siglas en inglés *Scanning Electron Microscopy*)

TGA: análisis termogravimétrico (por sus siglas en inglés *ThermoGravimetric Analysis*)

XPRD: difracción de rayos-X en polvo (por sus siglas en inglés *X-Ray Powder Diffraction*)

UV-VIS: ultravioleta-visible

# CAPÍTULO 1:

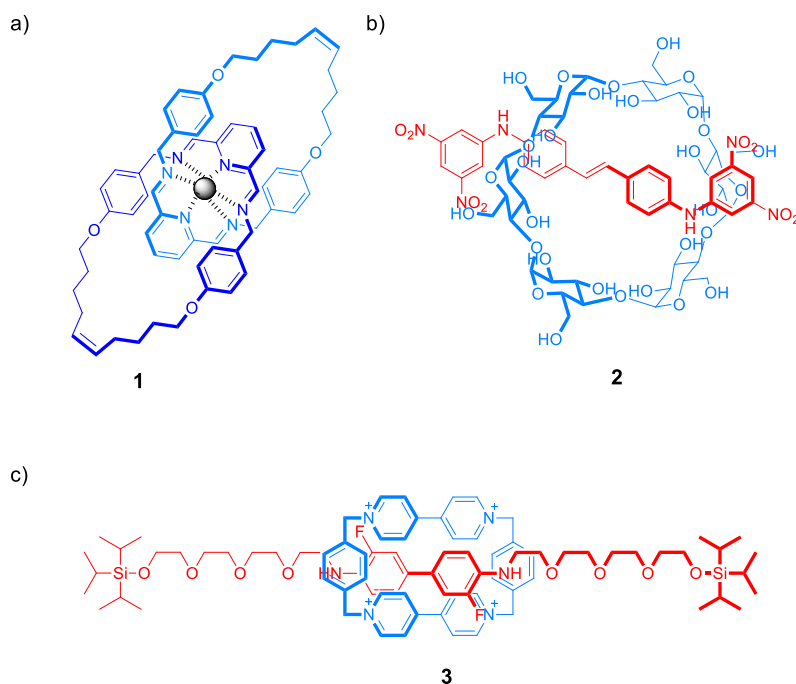
## INTRODUCCIÓN GENERAL



## 1. Conceptos generales

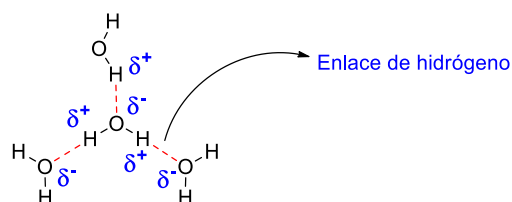
Las moléculas enlazadas mecánicamente (MEMs) poseen una estructura constituida por al menos dos componentes.<sup>1,2</sup> Estos componentes no se encuentran unidos covalentemente, sino que hay una unión física que los mantiene entrelazados entre sí. Esta unión singular entre los diferentes componentes de estas moléculas se conoce como *enlace mecánico*.<sup>3</sup>

La formación de un enlace mecánico requiere que los diferentes precursores se dispongan de una manera ortogonal mediante el establecimiento de interacciones no covalentes. De este modo, se forma un complejo supramolecular que, tras la formación de un enlace covalente conduce a la obtención de la MEM. Para conseguir una disposición adecuada entre las moléculas precursoras existen diferentes estrategias. El ensamblaje empleando metales de transición como plantillas permite que se establezca esta unión a través de la coordinación con iones metálicos. En la Figura 1.1a se muestra un catenano en el que sus dos componentes se encuentran unidos a un ion metálico a través de la coordinación de átomos de nitrógeno.<sup>4</sup> A través de interacciones hidrofóbicas también es posible mantener los componentes entrelazados. En la Figura 1.1b se muestra la estructura de un rotaxano de ciclodextrina en el que el componente cíclico y el lineal establecen interacciones hidrofóbicas.<sup>5</sup> Las interacciones huésped-receptor y las que se establecen entre aceptores y dadores aromáticos permiten la interconexión gracias a la atracción entre los componentes. La Figura 1.1c muestra la estructura de un rotaxano de ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) en el que sus componentes se mantienen interconectados mediante la atracción hebra-macro ciclo.<sup>6</sup>



**Figura 1.1.** Estructura de: (a) un catenano con los componentes coordinados a un ion metálico,<sup>4</sup> (b) de un rotaxano de ciclodextrina en el que los componentes interactúan por efecto hidrofóbico<sup>5</sup> y (c) de un rotaxano de ciclobis(paraquat-p-fenileno) en el que eje y macrociclo establecen interacciones entre dadores y aceptores aromáticos.<sup>6</sup>

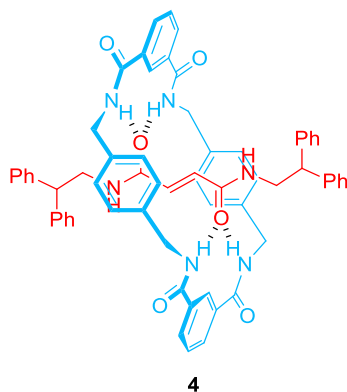
Otra estrategia empleada para la obtención de MEMs supone el establecimiento de enlaces de hidrógeno.<sup>7,8,9,10</sup> En esta Tesis Doctoral, las moléculas entrelazadas se obtuvieron a través del ensamblaje de amidas dirigido mediante enlaces de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno se caracterizan por su direccionalidad y su capacidad para actuar de forma cooperativa, formando asociaciones entre un grupo dador y otro aceptor (Figura 1.2). En este tipo de enlace, el grupo dador, el átomo de hidrógeno, y el grupo aceptor (generalmente un heteroátomo) se encuentran alineados. Estos enlaces presentan un carácter dipolar elevado.<sup>11,12</sup>



**Figura 1.2.** Enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua.



Los enlaces de hidrógeno entre amidas se han empleado para dirigir la síntesis de un gran número de MEMs. En la Figura 1.3 se muestra el rotaxano **4** que posee un anillo de amidas bencílicas que enhebra a un eje derivado de fumaramida. En este sistema, los grupos NH de las amidas de un componente interactúan con los grupos CO de otro componente formando enlaces de hidrógeno de tipo N-H...O.<sup>13</sup>

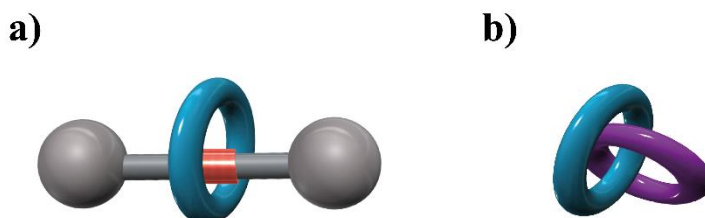


**Figura 1.3.** Estructura de un rotaxano en el que los componentes establecen enlaces de hidrógeno entre amidas.<sup>13</sup>

En la naturaleza, las MEMs juegan un papel fundamental en procesos que ocurren dentro del organismo. El establecimiento de este tipo de enlace es relevante en el desarrollo de numerosos procesos biológicos, tales como la escisión mitocondrial, el transporte selectivo de iones y la replicación del ADN, entre otros, que proceden a través de intermedios enlazados mecánicamente.<sup>1,14,15,16,17</sup> La Naturaleza es una importante fuente de inspiración para los científicos. Así, tratando de imitar a sistemas naturales se han realizado grandes avances científicos. Con ánimo de emular a las MEMs naturales, los químicos han dedicado un gran esfuerzo al desarrollo de la química del enlace mecánico, superando la dificultad inicial que supone lograr una disposición espacial adecuada de los diferentes precursores, indispensable para llevar a cabo la síntesis de sistemas que incorporan este tipo de enlaces.

Entre las MEMs sintéticas, cabe destacar dos grandes familias de compuestos: catenanos y rotaxanos (Figura 1.4). Los *catenanos* son compuestos que poseen una estructura con al menos dos macrociclos enlazados, de manera similar a los eslabones de una cadena.<sup>18</sup> En el caso particular de los *rotaxanos*, están involucrados dos tipos de componentes, uno lineal y otro cíclico. El ejemplo más simple de un rotaxano consiste en un componente lineal con grupos voluminosos en los extremos, enhebrado a través de un componente

cíclico. Estos grupos voluminosos, conocidos como *stoppers* o tapones, evitan el desenhebrado de los componentes.<sup>19</sup> En sentido figurado, se podría pensar que para lograr la síntesis de un rotaxano es necesario saber coser moléculas. El componente lineal, llamado *eje* o *hebra*, se debe introducir a través del componente cíclico o macrociclo. Este proceso podría asemejarse a la acción de pasar un hilo por el ojo de una aguja.



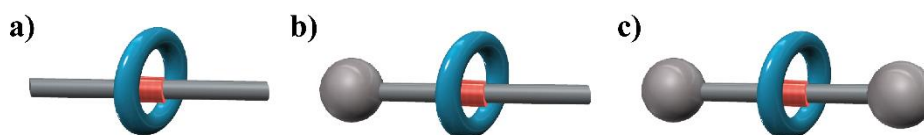
**Figura 1.4.** Representación esquemática de (a) un rotaxano y (b) un catenano.

En las secciones que se desarrollan a continuación se establecen los conceptos básicos sobre rotaxanos, presentando de forma anecdótica la aproximación estadística que permitió obtener los primeros ejemplos de este tipo de MEMs. Además, se describen los diferentes métodos sintéticos para la obtención de estos sistemas y sus propiedades más importantes, haciendo hincapié en los tipos de movimientos de los componentes y en cómo es posible controlarlos. Con el objeto de mostrar la situación actual de las investigaciones en el área, se presentan algunos ejemplos relevantes junto a una breve descripción. Para finalizar, se incluye un resumen de todos los conceptos explicados con el fin de resaltar la importancia de las MEMs en la Química Sintética, así como algunos hitos conseguidos y varios problemas por resolver, presentando una breve retrospectiva del rol de las MEMs en la química. Tras contextualizar este campo de estudio, los temas estudiados en esta Tesis Doctoral se presentan, indicando las publicaciones derivadas de la investigación.

## 1.2. Rotaxanos

Un rotaxano es un compuesto constituido por componentes cíclicos y lineales que se encuentran enlazados mecánicamente. Próximos a esta familia se encuentran dos especies entrelazadas similares a los rotaxanos (Figura 1.5). Los *pseudorotaxanos* consisten en un macrociclo enhebrado por un fragmento lineal que no posee *stoppers*. Por su parte, un *semirotaxano* posee únicamente un *stopper* en la hebra. A diferencia de los rotaxanos, la

estabilidad del enlace mecánico en estos sistemas solamente se mantiene en determinadas condiciones. La disociación de los componentes es posible evitando que se establezcan las interacciones entre el macrociclo y el sitio de unión de la hebra.<sup>19</sup>



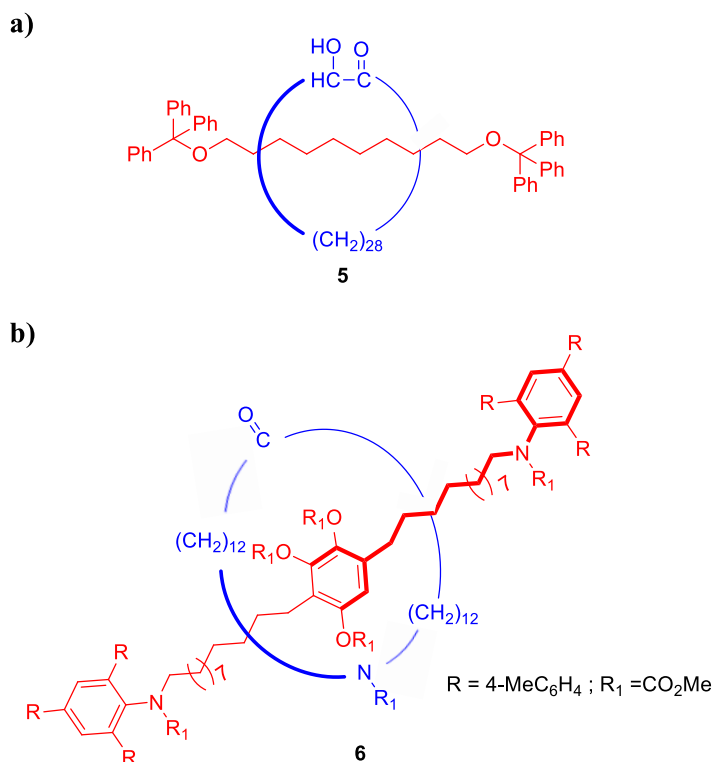
**Figura 1.5.** Representación esquemática de (a) un pseudorotaxano, (b) un semiorotaxano y (c) un rotaxano.

Dependiendo del número de constituyentes ( $n$ ), existen diferentes tipos de  $[n]$ rotaxanos, desde los más simples  $[1]$ rotaxanos<sup>20</sup> o  $[2]$ rotaxanos<sup>21</sup> hasta los oligorotaxanos<sup>22</sup> y poliorotaxanos.<sup>23</sup>

La modulación de las propiedades físicas y químicas del fragmento lineal tras su encapsulación en el interior de un macrociclo de un rotaxano ha permitido desarrollar un buen número de aplicaciones en el área de la maquinaria molecular. Estos avances han llevado a considerar a los rotaxanos como el tipo de MEMs de más interés.<sup>4</sup>

### 1.2.1. Métodos de obtención de rotaxanos

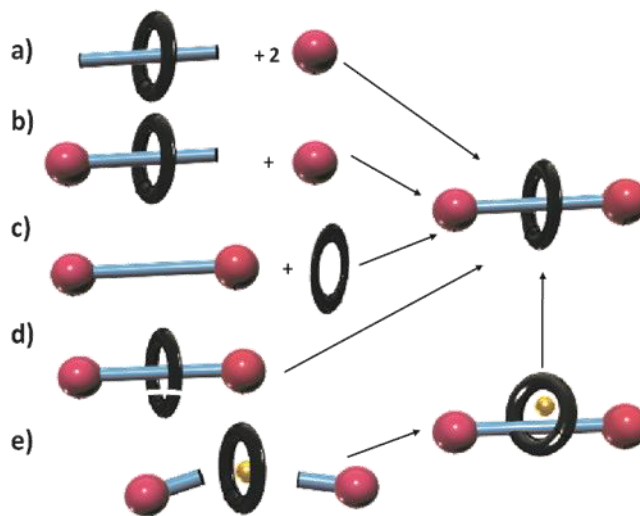
El primer rotaxano (**5**) fue sintetizado por Harrison y Harrison hace más de cinco décadas a través de una aproximación estadística (Figura 1.6a).<sup>24</sup> Este tipo de protocolo se caracteriza por una ausencia de interacciones entre los precursores que permita orientarlos de una manera eficiente. Este hecho provocó que el rendimiento de esta síntesis fuese muy bajo. Tras la preparación del primer rotaxano, el profesor Schill empleó una síntesis dirigida por enlaces covalentes para obtener el rotaxano **6** (Figura 1.6b). Aunque el producto se obtiene en mayor rendimiento, supone el desarrollo de una ruta sintética con un elevado número de etapas de reacción.<sup>25</sup>



**Figura 1.6.** Estructura de (a) un [2]rotaxano preparado a través de una síntesis estadística<sup>24</sup> y (b) un [2]rotaxano preparado a través de una síntesis dirigida por enlaces covalentes.<sup>25</sup>

Desde la publicación de estos primeros ejemplos, la síntesis de rotaxanos ha experimentado un notable desarrollo caracterizado por un aumento de la variedad de métodos disponibles y por un incremento significativo de los rendimientos de reacción. Entre los métodos de síntesis más destacados se encuentran aquellos que emplean una plantilla capaz de orientar de manera adecuada a los precursores. Estos métodos suponen la formación previa de un complejo supramolecular estabilizado mediante interacciones no covalentes.<sup>4,13</sup> Una modificación covalente posterior previene la disociación de los componentes. Los métodos de aplantillado para la obtención de rotaxanos pueden clasificarse, principalmente, en cinco tipos (Figura 1.7). La metodología de *capping* (Figura 1.7a), que implica la formación previa de un pseudorotaxano y su posterior taponado. En la metodología de *snapping* (Figura 1.7b), una vez que se ha formado un semirotaxano, tiene lugar el taponado del extremo que carece de *stopper*. En la metodología de *slipping* (Figura 1.7c), el componente cíclico se enhebra en un eje con *stoppers* en condiciones de alta temperatura. La metodología de *clipping* (Figura 1.7d) supone la ciclación de un ligando alrededor de una hebra provista de *stoppers*. En el

método de aplantillado activo con metales (Figura 1.7e), el metal desempeña un doble rol, orientando los ligandos en la geometría adecuada y como catalizador, para la formación del enlace covalente que captura la especie entrelazada.

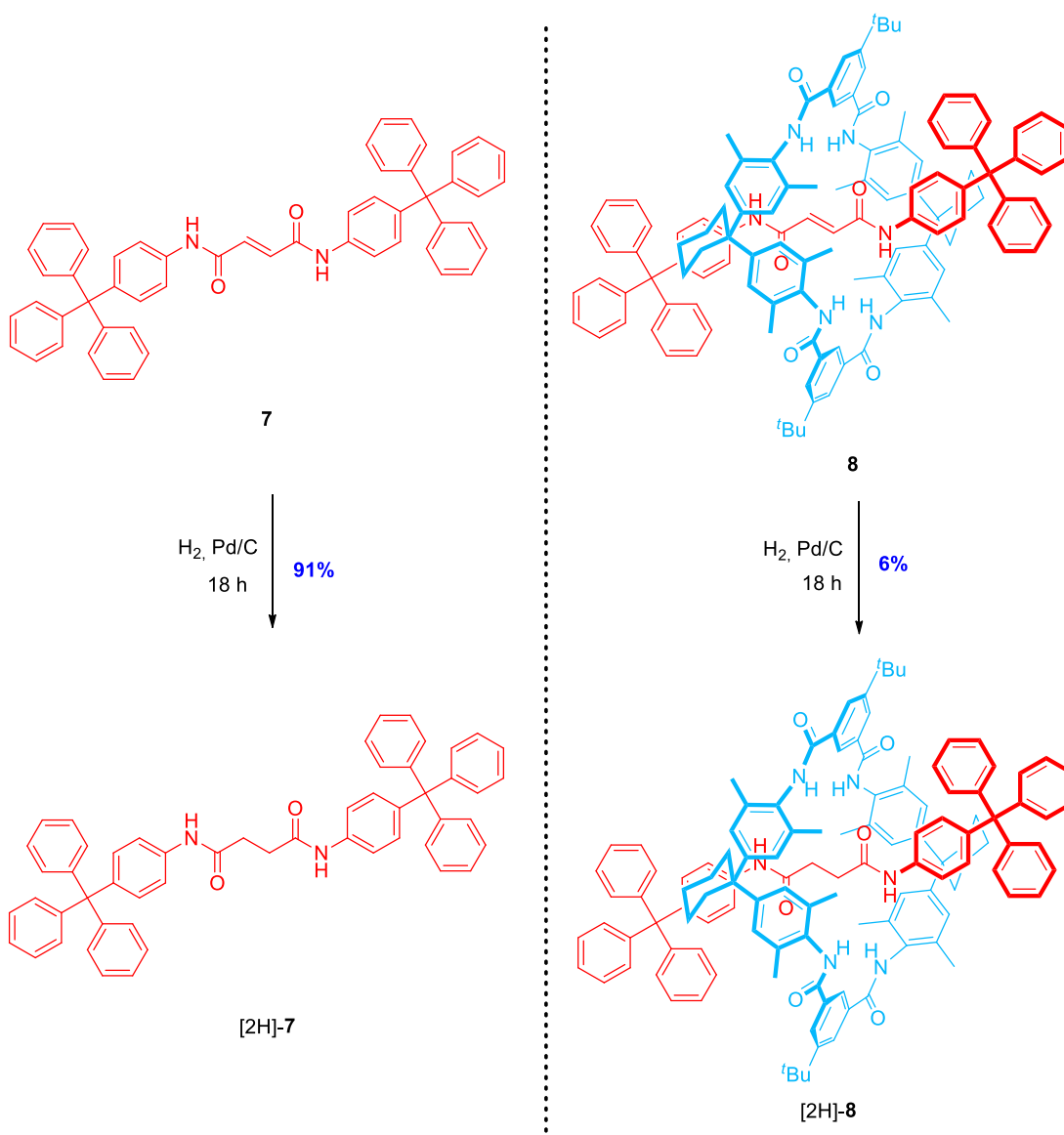


**Figura 1.7.** Principales métodos para la síntesis de [2]rotaxanos: (a) *capping*, (b) *snapping*, (c) *slipping*, (d) *clipping* y (e) *aplantillado activo con metales*.

La formación del producto enlazado mecánicamente se puede dirigir mediante una variedad de interacciones no covalentes, tales como enlaces de hidrógeno, plantillas de aniones, apilamiento  $\pi$ - $\pi$  o interacciones hidrofóbicas.<sup>4,12,13</sup>

### 1.2.2. Consecuencias del enlace mecánico: Efecto protector del componente cíclico

Vögtle y colaboradores investigaron la posibilidad de utilizar los macrociclos de los rotaxanos como grupos protectores de las funcionalidades presentes en las hebras, reduciendo significativamente la reactividad de dichos grupos localizados en el interior de la cavidad.<sup>26</sup> Para demostrar este concepto, se llevó a cabo la hidrogenación de un rotaxano con la hebra derivada de fumaramida **8** y de la fumaramida no entrelazada **7** (Figura 1.8). Para las mismas condiciones de reacción (tiempo, temperatura), se observó que la conversión disminuyó drásticamente en el caso del rotaxano.



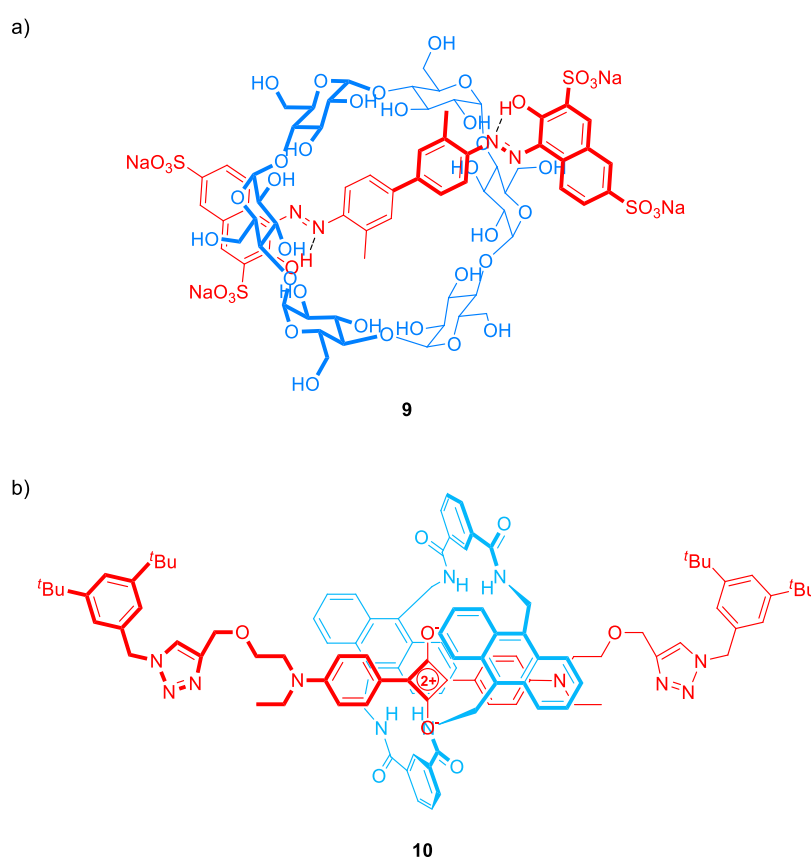
**Figura 1.8.** Reacciones de hidrogenación de la fumaramida **7** y el rotaxano derivado **8**.<sup>26</sup>

Este efecto protector del macrociclo supuso un hito para la aplicación de este tipo de moléculas entrelazadas, no solamente influyendo en la cinética de reacción, también permitiendo aislar especies muy inestables que no se pueden obtener de otra forma.<sup>27</sup>

Pronto apareció la primera aplicación centrada en este concepto, un macrociclo de ciclodextrina que actúa como un componente protector de moléculas cromóforas, cuando estas se encuentran encapsuladas en la cavidad del macrociclo (Figura 1.9a).<sup>28</sup> Los cromóforos enhebrados mostraron a su vez una mayor solubilidad en un mayor rango de disolventes, además de presentar una menor tendencia a la agregación en agua.<sup>29</sup> La encapsulación de cromóforos derivados de azoclorotriazinas mejora el tiempo de vida de

la tinta, incrementando su resistencia a la pérdida de color. Además del incremento de estabilidad, los rotaxanos derivados de compuestos azo, como el compuesto **9**, permiten una transferencia de carga entre sus componentes, lo que se ha empleado para el desarrollo de aislantes moleculares.<sup>30</sup>

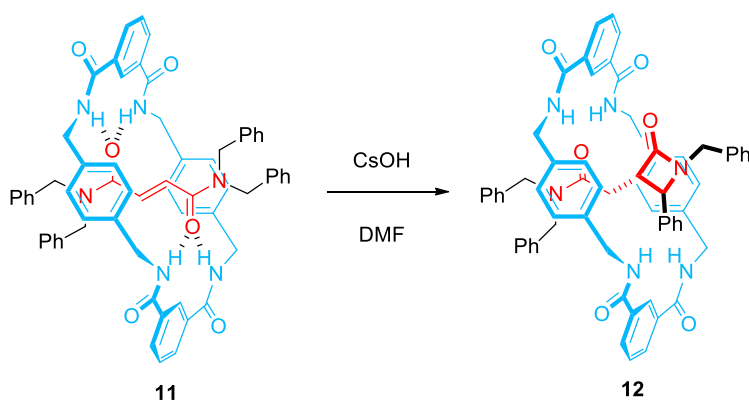
La encapsulación de cromóforos fluorescentes con macrociclos suele provocar un incremento en la intensidad de fluorescencia, una reducción en el tiempo de extinción de la fluorescencia y una mejora en la fotoestabilidad. Un ejemplo interesante de cromóforos entrelazados son los rotaxanos con ejes derivados de escuaraina como el compuesto **10** empleado en bioimagen y como sensores (Figura 1.9b).<sup>31</sup>



**Figura 1.9.** Estructuras de cromóforos entrelazados mecánicamente: (a) compuesto azo enhebrado a través de una ciclodextrina<sup>30</sup> y (b) una escuaraina enhebrada a través de un macrociclo de poliamidas.<sup>31</sup>

Un ejemplo publicado por el grupo de investigación de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia en el año 2016 demostró que la presencia de macrociclos tetralactámicos en [2]rotaxanos derivados de bencilfumaramida (**11**) permitía acelerar

una ciclación intramolecular de dichos ejes. Este proceso de ciclación catalizado por una base conduce a la formación de las  $\beta$ -lactamas entrelazadas **12** en alto rendimiento y de forma totalmente regio- y diastereoselectiva (Figura 1.10).<sup>32</sup> El efecto de activación del anillo del rotaxano **11** difiere de forma significativa con el efecto protector que el componente cíclico suele provocar sobre la hebra.

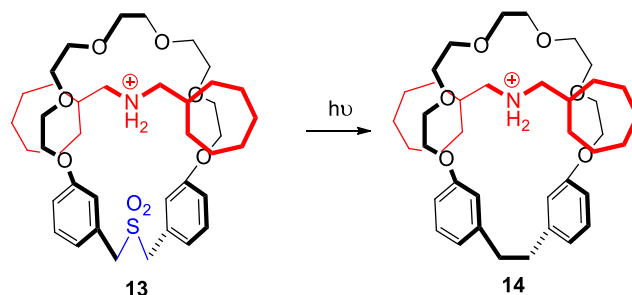


**Figura 1.10.** Síntesis estereocontrolada de  $\beta$ -lactamas entrelazadas.<sup>32</sup>

### 1.2.3 Reacciones de modificación de macrociclos en rotaxanos

Las reacciones sobre el componente macrocíclico de un rotaxano también son posibles. Con el objetivo de variar la estructura del macrociclo de un rotaxano es necesario asegurar que se mantiene el enlace mecánico para evitar que se produzca la disociación de los componentes durante la reacción química.<sup>19,33</sup>

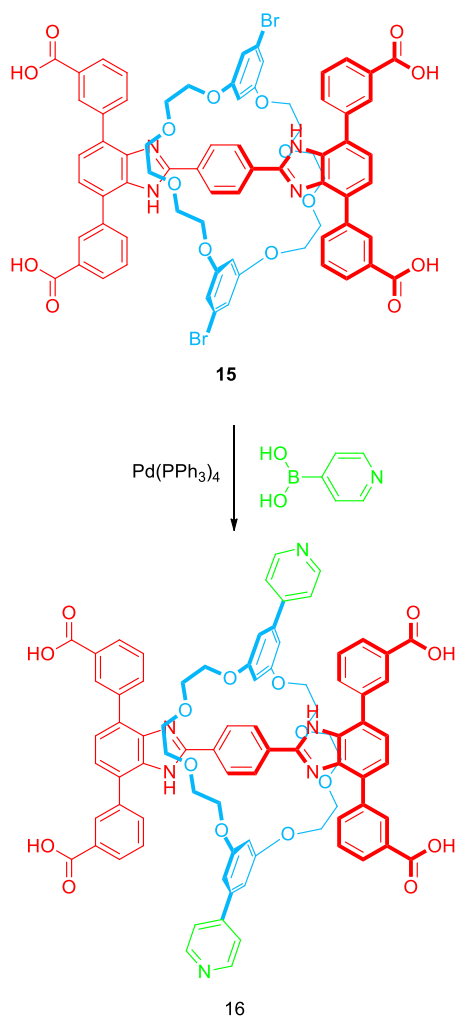
La disminución del tamaño del componente macrocíclico de un pseudorotaxano ha demostrado ser una estrategia excelente para incrementar la estabilidad del enlace mecánico. Chiu y sus colaboradores llevaron a cabo la contracción del macrociclo de éter corona de **13** mediante la fotoextrusión de  $\text{SO}_2$  de la función sulfona presente en su estructura, mejorando la estabilidad del enlace mecánico de **14** (Figura 1.11).<sup>34</sup>



**Figura 1.11.** Reacción de contracción del componente macrocíclico de **13** mediante la fotoextrusión de  $\text{SO}_2$ .<sup>34</sup>



Una elevada estabilidad del enlace mecánico puede permitir la funcionalización del macrociclo de un rotaxano para posteriores aplicaciones.<sup>35</sup> La funcionalización del macrociclo de éter corona del [2]rotaxano **15** permitió la incorporación de lugares de coordinación adicionales para su uso posterior como ligando en la construcción de redes metal-orgánicas a través de un acoplamiento de Suzuki con ácido 4-piridilborónico (Figura 1.12).<sup>36</sup>

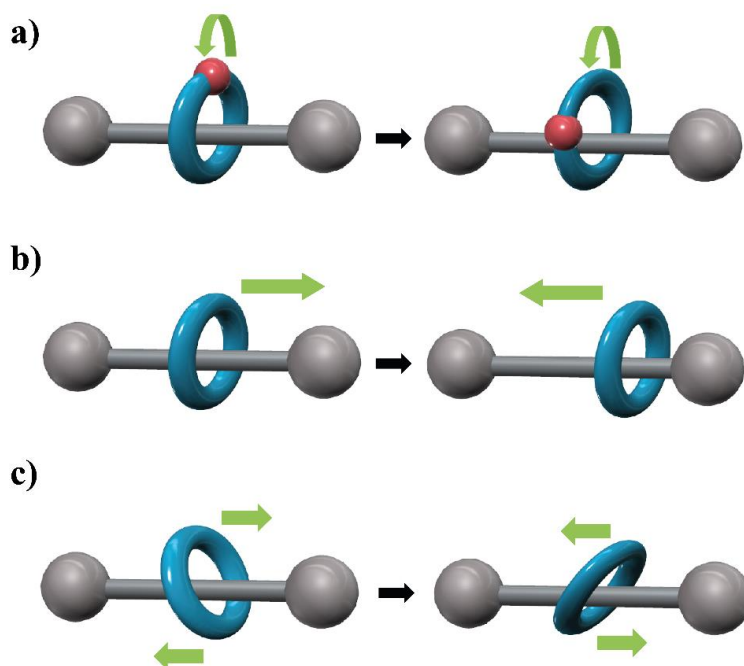


**Figura 1.12.** Doble reacción de acoplamiento de Suzuki sobre el macrociclo del [2]rotaxano **15**.<sup>36</sup>

#### 1.2.4. Movimientos de los componentes de un [2]rotaxano

Los componentes de un rotaxano están moviéndose continuamente uno con respecto a otro a través de un movimiento browniano.<sup>4</sup> En estos sistemas, el enlace mecánico restringe el grado de libertad de estos movimientos. Los rotaxanos presentan tres tipos de movimientos destacables (Figura 1.13).<sup>37,38</sup> En el movimiento de *rotación* (Figura 1.13a),

el macrociclo gira alrededor de la hebra.<sup>39,40</sup> En el movimiento de *traslación* (Figura 1.13b), el macrociclo se desplaza a lo largo del eje.<sup>41,42,43</sup> El movimiento de *balanceo* (Figura 1.13c) se refiere a un movimiento de vaivén del macrociclo.<sup>44,45</sup>



**Figura 1.13.** Tipos de movimientos internos presentes en un [2]rotaxano: (a) rotación, (b) traslación y (c) balanceo.

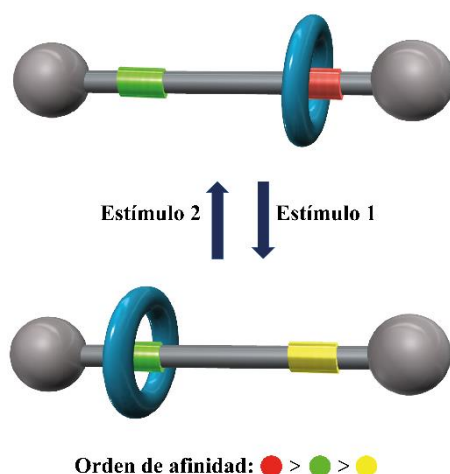
El control de estos movimientos ha dado lugar al desarrollo de sistemas conmutables capaces de expresar o reprimir una propiedad fisicoquímica determinada.<sup>4,12,13</sup>

Además de los avances sintéticos que han permitido aumentar la complejidad estructural de las moléculas entrelazadas, el control del movimiento ha permitido descubrir un buen número de aplicaciones interesantes en diferentes áreas, tales como las de catálisis,<sup>46</sup> ciencia de materiales<sup>47</sup> o maquinaria molecular.<sup>48</sup>

### 1.2.5. Lanzaderas moleculares

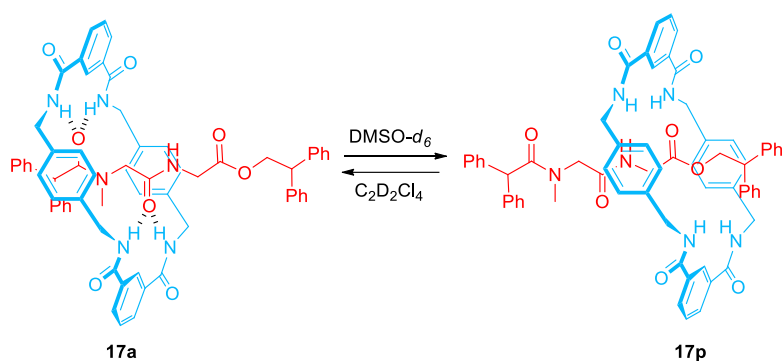
La conmutación del movimiento traslacional del anillo de rotaxanos ha derivado en el desarrollo de los sistemas conocidos como lanzaderas moleculares (Figura 1.14). Una *lanzadera molecular* es un sistema con estructura de rotaxano que posee dos sitios de unión en la hebra, conocidos como *estaciones*, por los que el macrociclo presenta distinta afinidad. Dicha afinidad se puede modular mediante la acción de estímulos externos.

Como respuesta, el macrociclo se mueve de manera controlada entre dichas estaciones.<sup>49,50,51</sup> El ejemplo más simple de lanzadera molecular consiste en un rotaxano con dos estaciones con diferente afinidad por el macrociclo. En la Figura 1.14 se muestra una representación esquemática de una lanzadera molecular. En el estado inicial, el macrociclo se encuentra sobre la estación roja, de mayor afinidad. La aplicación del estímulo 1 convierte la estación roja en la de menor afinidad del sistema, la de color amarillo. Esta transformación provoca el desplazamiento del macrociclo a la estación verde, de afinidad intermedia. La aplicación del estímulo 2 restaura las condiciones iniciales del sistema y el macrociclo encapsula de nuevo a la estación roja. Las distintas posiciones que ocupa el macrociclo dan lugar a los *isómeros co-conformacionales* de la lanzadera molecular.



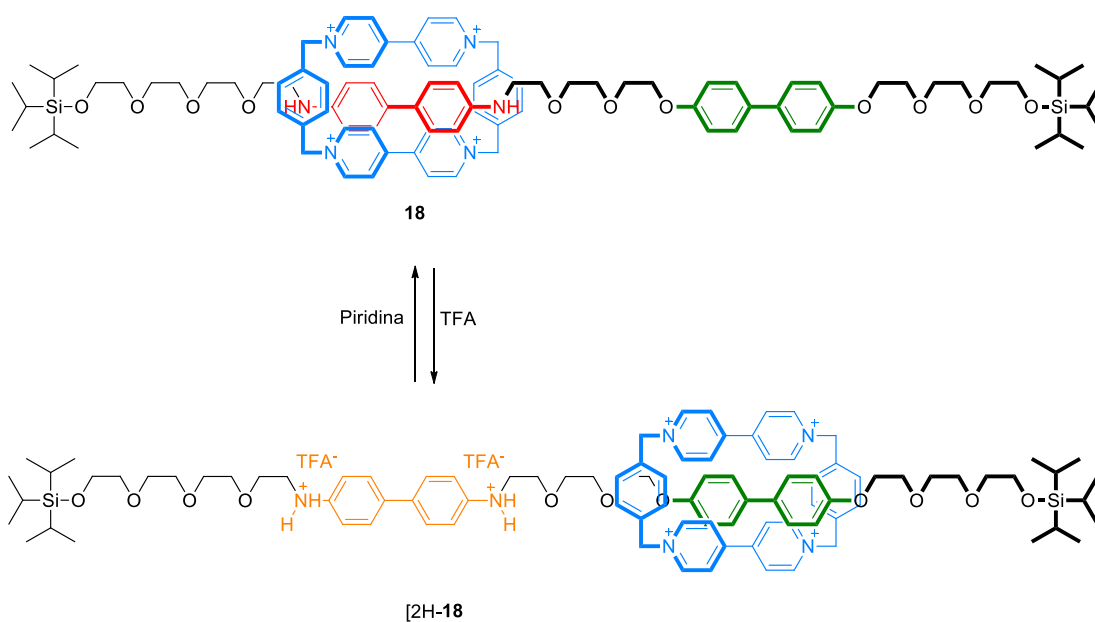
**Figura 1.14.** Representación del funcionamiento de una lanzadera molecular.

El control del movimiento traslacional se consigue aplicando diferentes estímulos, tales como una variación de pH o una irradiación con luz, entre otros. A través del cambio de disolventes se puede modificar la posición del componente macrocíclico de un sistema entrelazado. Por ejemplo, en los rotaxanos unidos por enlaces de hidrógeno es posible disminuir la interacción entre el macrociclo y la estación de la hebra empleando disolventes como DMSO o DMF que compiten por dichos enlaces, permitiendo el control de la posición del componente cíclico (Figura 1.15).<sup>52</sup>



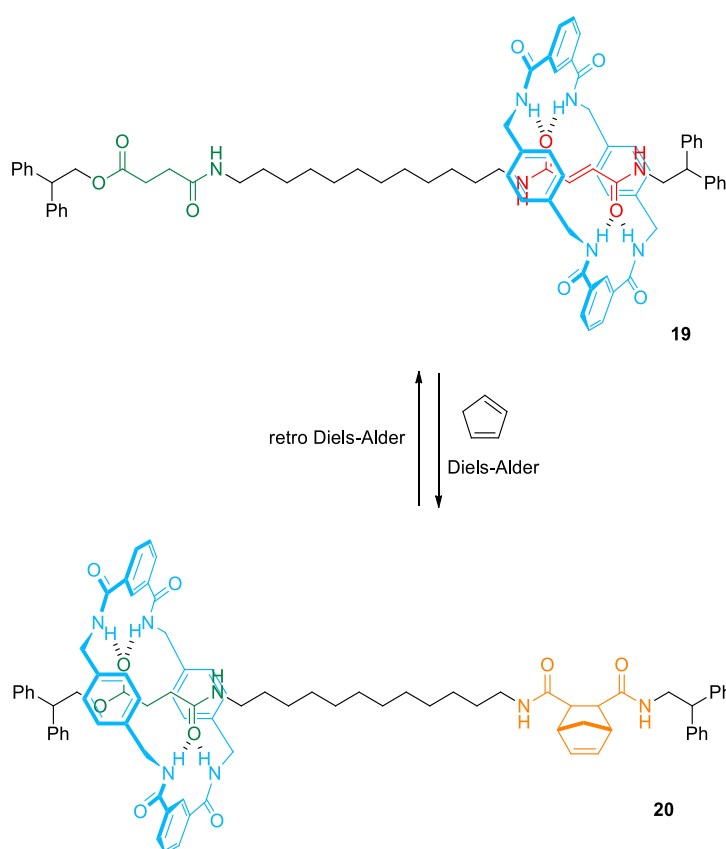
**Figura 1.15.** Lanzadera molecular **17** que funciona a través de un cambio de disolvente.<sup>52</sup>

Uno de los estímulos más empleados para la conmutación del movimiento de traslación del anillo es la variación del pH del medio.<sup>53</sup> El control de la posición relativa del macrociclo en una lanzadera molecular es posible mediante la protonación/desprotonación de las estaciones. El ejemplo de la Figura 1.16 muestra al rotaxano **18** formado por un macrociclo de ciclobis(paraquat-*p*-fenileno) y un eje con dos estaciones, una de ellas con dos grupos amino. Inicialmente, el componente cíclico se posiciona sobre la estación diamino. La protonación de los átomos de nitrógeno de dicha estación con ácido trifluoroacético (TFA) disminuye la afinidad de esta con el tetracación macrocíclico. De esta forma tiene lugar la traslación del macrociclo a la estación de bifenilo adyacente. La adición de piridina se emplea para restaurar las condiciones iniciales del sistema.



**Figura 1.16.** Lanzadera molecular que funciona a través de la protonación/desprotonación de una de sus estaciones.<sup>53</sup>

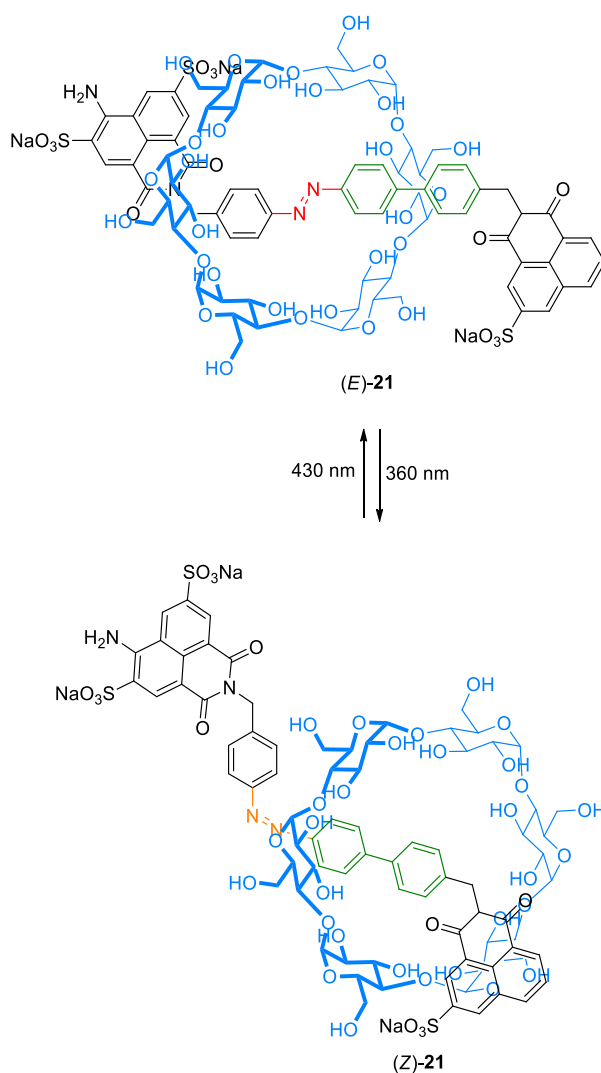
El control de la traslación del macrociclo a lo largo de la hebra también es posible mediante la formación de enlaces C-C de forma reversible. La Figura 1.17 muestra un ejemplo de una lanzadera molecular (**19**) desarrollada por el grupo del profesor Leigh, en la que el control traslacional es posible de este modo. Inicialmente, el macrociclo encapsula la estación de fumaramida, de mayor afinidad. A través de una reacción de Diels-Alder sobre esta estación con ciclopentadienilo se obtiene el aducto correspondiente (**20**). Esto provoca el desplazamiento del macrociclo a la estación con menor impedimento estérico, la de succinamida éster. El co-confórmero inicial se puede recuperar fácilmente mediante una reacción de retro Diels-Alder.<sup>54</sup>



**Figura 1.17.** Lanzadera molecular que funciona a través de la formación reversible de enlaces C-C.<sup>54</sup>

Un estímulo interesante para controlar el movimiento traslacional de los rotaxanos es el fotoquímico. La respuesta a este estímulo es, generalmente, rápida y precisa. Además, puede operar a distancia y no genera ninguna especie química como subproducto.<sup>55</sup> El ejemplo de la Figura 1.18 muestra la traslación de un macrociclo de ciclodextrina del

rotaxano **21** a lo largo de un eje con una unidad fotoactiva de azobenceno.<sup>56</sup> En su estado inicial, la ciclodextrina encapsula la estación de azobenceno con configuración *E*. La irradiación a una longitud de onda de 360 nm permite obtener el isómero *Z*. Esto provoca el desplazamiento del componente cíclico hacia una unidad de bifenilo presente en el eje. La utilización de una fuente de luz de 430 nm lleva de nuevo al isómero *E*, volviendo a encapsular la ciclodextrina a la unidad de azobenceno.



**Figura 1.18.** Lanzadera molecular de azobenceno que funciona a través de un estímulo fotoquímico.<sup>56</sup>

### 1.2.6. Aplicaciones de rotaxanos

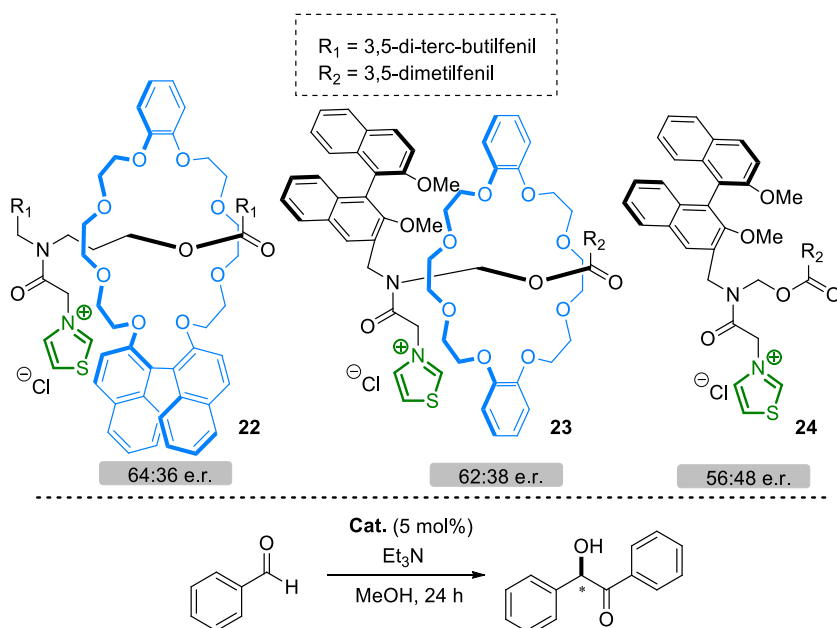
Gracias al desarrollo de metodologías sintéticas eficaces para la obtención de rotaxanos, junto con el incremento de su complejidad estructural, la investigación de nuevas aplicaciones de estos sistemas en diferentes campos de estudio ha evolucionado

considerablemente.<sup>1</sup> A continuación, se destacan algunos ejemplos seleccionados por su interés.

### 1.2.6.1 Rotaxanos como catalizadores

El progreso en la investigación de este tipo de MEMs incluye el desarrollo de su aplicación en el campo de la catálisis, destacando en particular la síntesis de compuestos quirales.<sup>57</sup>

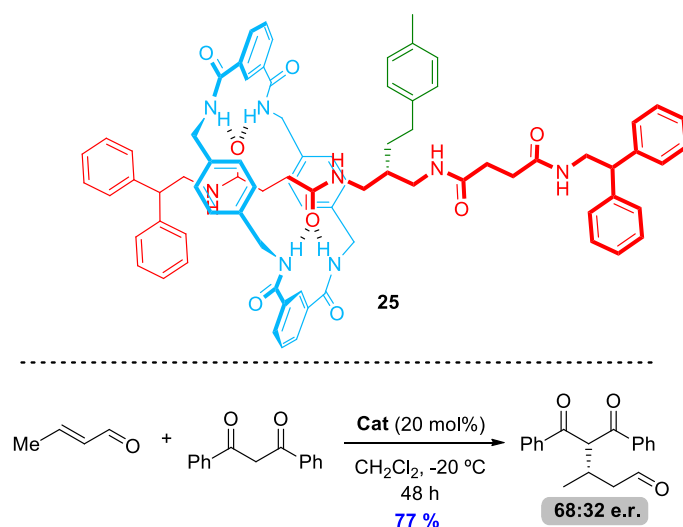
La incorporación de centros activos en las estructuras de los rotaxanos ha llevado a su utilización como catalizadores. Takata y sus colaboradores fueron pioneros en este campo publicando los primeros ejemplos de organocatalizadores derivados de rotaxanos (Figura 1.19).<sup>58</sup> En estos ejemplos, los rotaxanos **22-24** poseen una unidad de binaftilo, localizada en la hebra o el macrociclo, que aporta quiralidad axial al sistema. Estos rotaxanos son capaces de catalizar una condensación benzoínica asimétrica empleando benzaldehído como material de partida. Cabe resaltar que la inducción quiral obtenida con los rotaxanos es mayor que la obtenida con los correspondientes ejes no entrelazados.



**Figura 1.19.** Catalizadores diseñados por el grupo de investigación de Takata para la condensación benzoínica asimétrica de benzaldehído.<sup>58</sup>

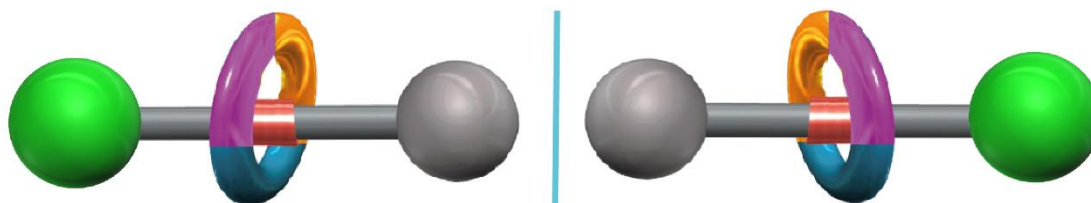
A partir de estos trabajos pioneros, numerosos avances en la preparación de catalizadores con estructura de rotaxanos se han desarrollado, tanto en el campo de la organocatálisis como en reacciones catalizadas por metales, donde estos sistemas se comportan como

ligandos.<sup>59</sup> En catálisis asimétrica, además de los catalizadores con estructura de rotaxano que presentan una quiralidad puntual o axial, hay que destacar el empleo de otros elementos de asimetría menos convencionales, tales como la quiralidad co-conformacional y topológica.<sup>60</sup> Un ejemplo de un rotaxano con quiralidad topológica fue descrito por el grupo del profesor Leigh. El rotaxano **25** está constituido por una hebra proquiral y un macrociclo enhebrado, el cual desimetriza el eje y genera la asimetría del sistema (Figura 1.20).<sup>61</sup> Este sistema entrelazado es capaz de catalizar una adición de Michael de 1,3-difenil-1,3-propanodiona a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados de manera enantioselectiva.



**Figura 1.20.** Organocatalizador entrelazado **25** con quiralidad topológica desarrollado por el grupo de investigación del profesor Leigh.<sup>61</sup>

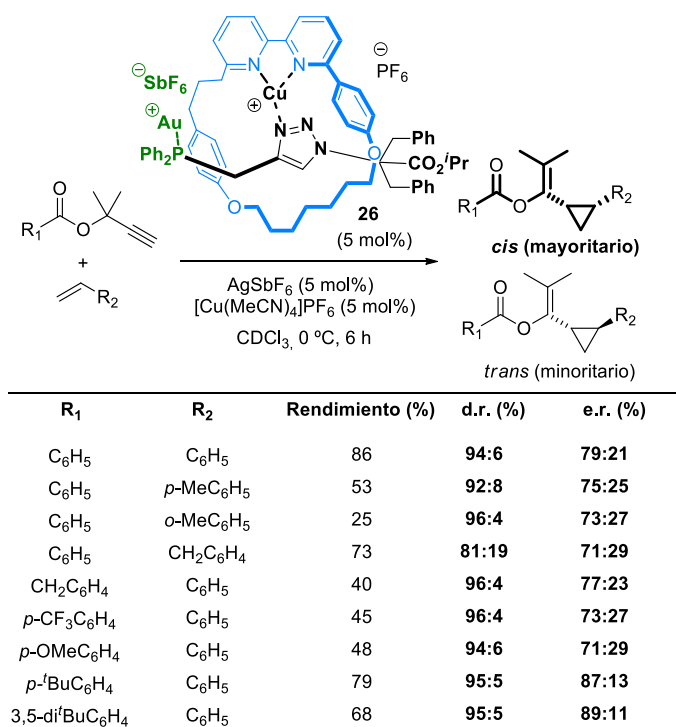
Otro tipo de quiralidad particular de los rotaxanos es la quiralidad mecánica. Esta se presenta cuando un macrociclo con tres partes diferentes enhebra un eje con dos fragmentos distintos (Figura 1.21).<sup>62</sup>



**Figura 1.21.** Pareja de enantiómeros de un [2]rotaxano con quiralidad mecánica.



El grupo de investigación del profesor Goldup empleó, por primera vez, la quiralidad proporcionada por el enlace mecánico de un [2]rotaxano en el campo de catálisis.<sup>63</sup> El sistema consiste en un rotaxano con quiralidad mecánicamente planar, que actúa como ligando de un catalizador de oro (I). Al emplearlo como catalizador en la ciclopropanación asimétrica de Ohe-Uemura de alquenos por ésteres propargílicos (Figura 1.22) se obtuvieron los correspondientes aductos con buenos excesos enantioméricos. La quiralidad inherente que establece el enlace mecánico en el catalizador entrelazado se transfiere a los productos de reacción.

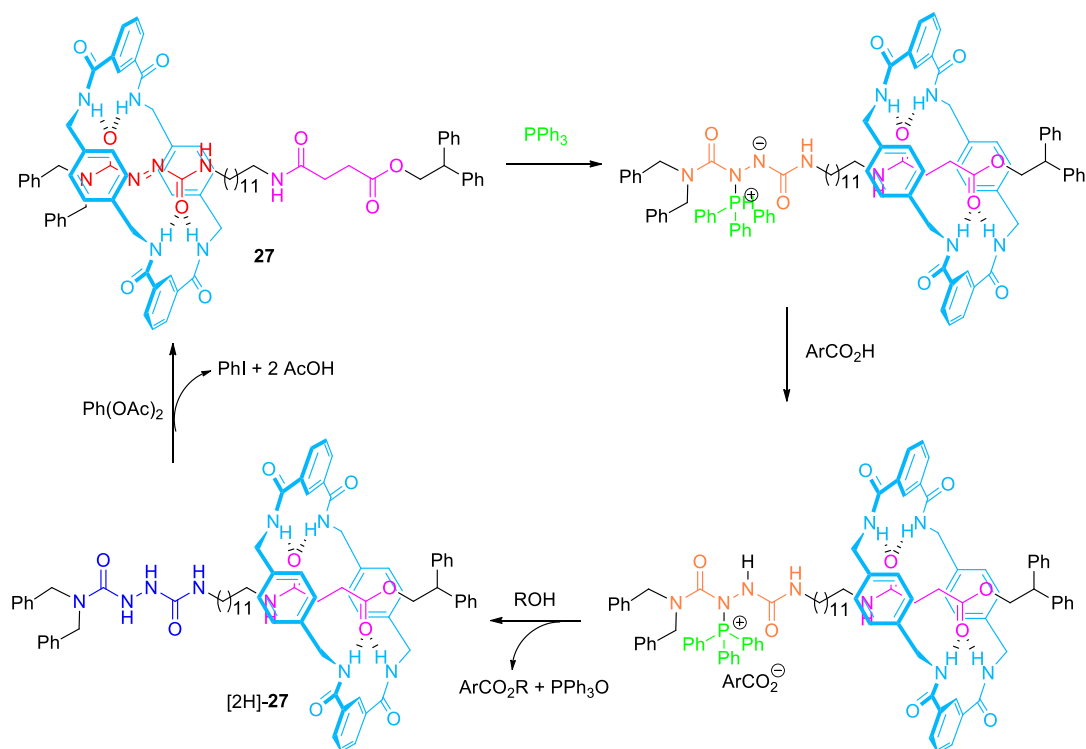


**Figura 1.22.** Reacción de ciclopropanación asimétrica de Ohe-Uemura catalizada por un rotaxano con quiralidad mecánica desarrollado por el profesor Goldup.<sup>63</sup>

La incorporación de centros activos en lanzaderas moleculares ha permitido emplear estructuras entrelazadas con capacidad para controlar su actividad en reacciones catalizadas.<sup>64</sup> A continuación, se describen algunos ejemplos de estos catalizadores enhebrados.

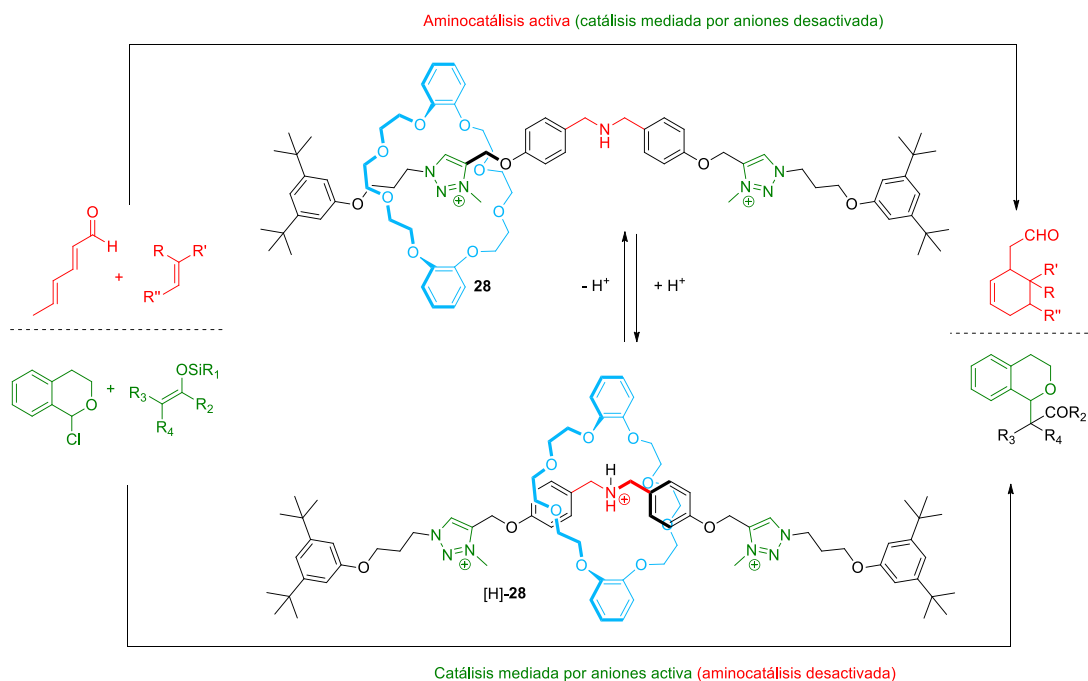
En 2010, el grupo de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia describió la lanzadera molecular **27** derivada de azodicarboxamida, capaz de actuar como organocatalizador en una reacción de formación de ésteres de Mitsunobu (Figura 1.23).<sup>65</sup> Este sistema funciona de forma cíclica formando nuevos enlaces covalentes hasta que

alguno de los sustratos se agota. Para conseguir que el sistema actúe de forma continua se emplea iodobenceno como oxidante estequiométrico de la unidad de hidrazodicarboxamida generada tras la adición de trifenilfosfina.



**Figura 1.23.** Lanzadera molecular 27 empleada como organocatalizador en una reacción de formación de ésteres de Mitsunobu.<sup>65</sup>

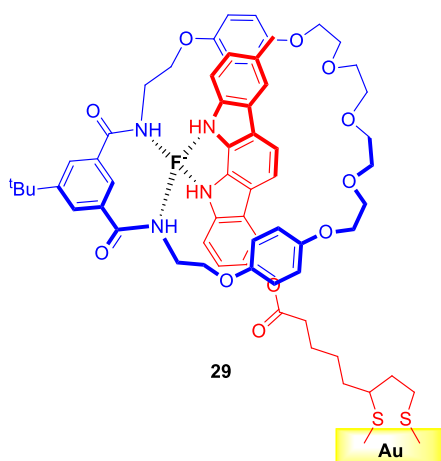
En 2017, el grupo de investigación del profesor Leigh describió la lanzadera molecular 28 que responde al cambio de pH (Figura 1.24). Este sistema presenta tres centros activos que, a su vez, actúan como sitios de unión del anillo. Esta estructuración permite que la lanzadera molecular sea capaz de catalizar distintas transformaciones químicas.<sup>66</sup> Cuando el macrociclo se encuentra sobre las estaciones de triazolío y la unidad de amina central se queda expuesta al medio de reacción, el sistema funciona como un aminocatalizador, formando un aducto entre un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado y un alqueno activado. Por otro lado, la protonación de la amina central provoca la traslación del macrociclo a la nueva estación de amonio generada. En este nuevo co-confórmere, las estaciones de triazolío se encuentran expuestas al medio de reacción y el sistema puede catalizar la reacción entre viniloxisilanos y 1-cloroisocromano.



**Figura 1.24.** Lanzadera molecular **28** capaz de catalizar de dos modos.<sup>66</sup>

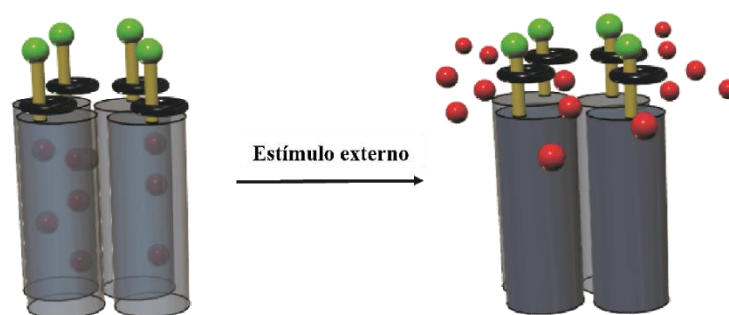
### 1.2.6.2 Rotaxanos soportados sobre superficies

La investigación sobre el control del movimiento de los componentes presentes en rotaxanos condujo a la integración de estos sistemas sobre superficies para buscar aplicaciones fuera del seno de una disolución. En este contexto, diferentes aproximaciones se han desarrollado para soportar rotaxanos sobre superficies. Por ejemplo, el profesor Davis empleó las interacciones oro-azufre para anclar el rotaxano **29** con una hebra de indolocarbazol a una superficie de oro (Figura 1.25).<sup>67</sup> La presencia de aniones fluoruro o sulfato da lugar a la formación de un semirotaxano mediante la formación de enlaces de hidrógeno con un macrociclo derivado de isoftalamida. Cuando el anión se elimina del medio se produce el desenhebrado del componente macrocíclico.



**Figura 1.25.** Semirotaxano **29** sobre una superficie de oro diseñado por el profesor Davis y sus colaboradores.<sup>67</sup>

El control del movimiento traslacional de sistemas entrelazados ha permitido el desarrollo de nanoválvulas con estructura de rotaxanos, aprovechando el control de la dinámica interna de estas estructuras. La preparación de estos materiales supone la funcionalización de superficies de nanopartículas mesoporosas de sílice con lanzaderas moleculares mediante la formación de enlaces oxígeno-silicio (Figura 1.26).<sup>68,69</sup> El funcionamiento de estos nanocontenedores requiere la carga inicial de un compuesto químico de las nanopartículas, seguido del cierre de los poros con los macrociclos. Mediante la aplicación de un estímulo adecuado, el macrociclo, que actúa de puerta, se aleja de la superficie porosa y permite la liberación de las moléculas encapsuladas a voluntad.



**Figura 1.26.** Funcionamiento de un nanodispensador de sílice empleando rotaxanos como válvulas para la liberación controlada de un compuesto químico.

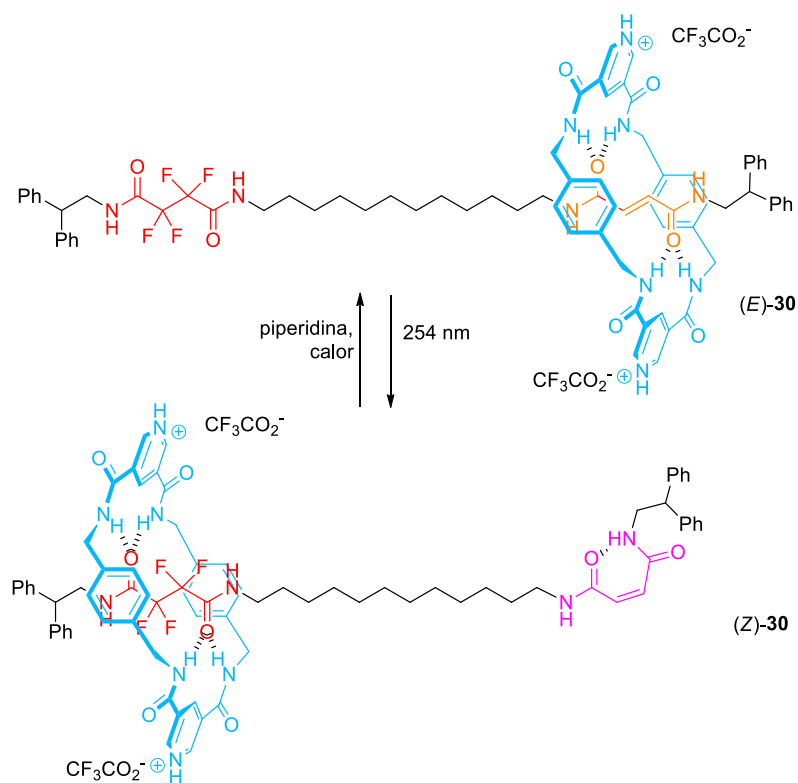
### 1.2.6.3. Rotaxanos como máquinas moleculares

El desarrollo de sistemas entrelazados ha llevado al diseño de estructuras de mayor complejidad, tales como los polímeros que contienen rotaxanos<sup>70</sup> o rotaxanos que emplean nanotubos de carbono como hebras.<sup>71</sup> Estas investigaciones, junto con otras, están revolucionando el campo de la maquinaria molecular.

Una máquina molecular es un sistema en el que el movimiento mecánico en una molécula genera un trabajo neto. Esto puede lograrse mediante la aplicación de un estímulo externo que genera un movimiento direccional de gran amplitud.<sup>4</sup>

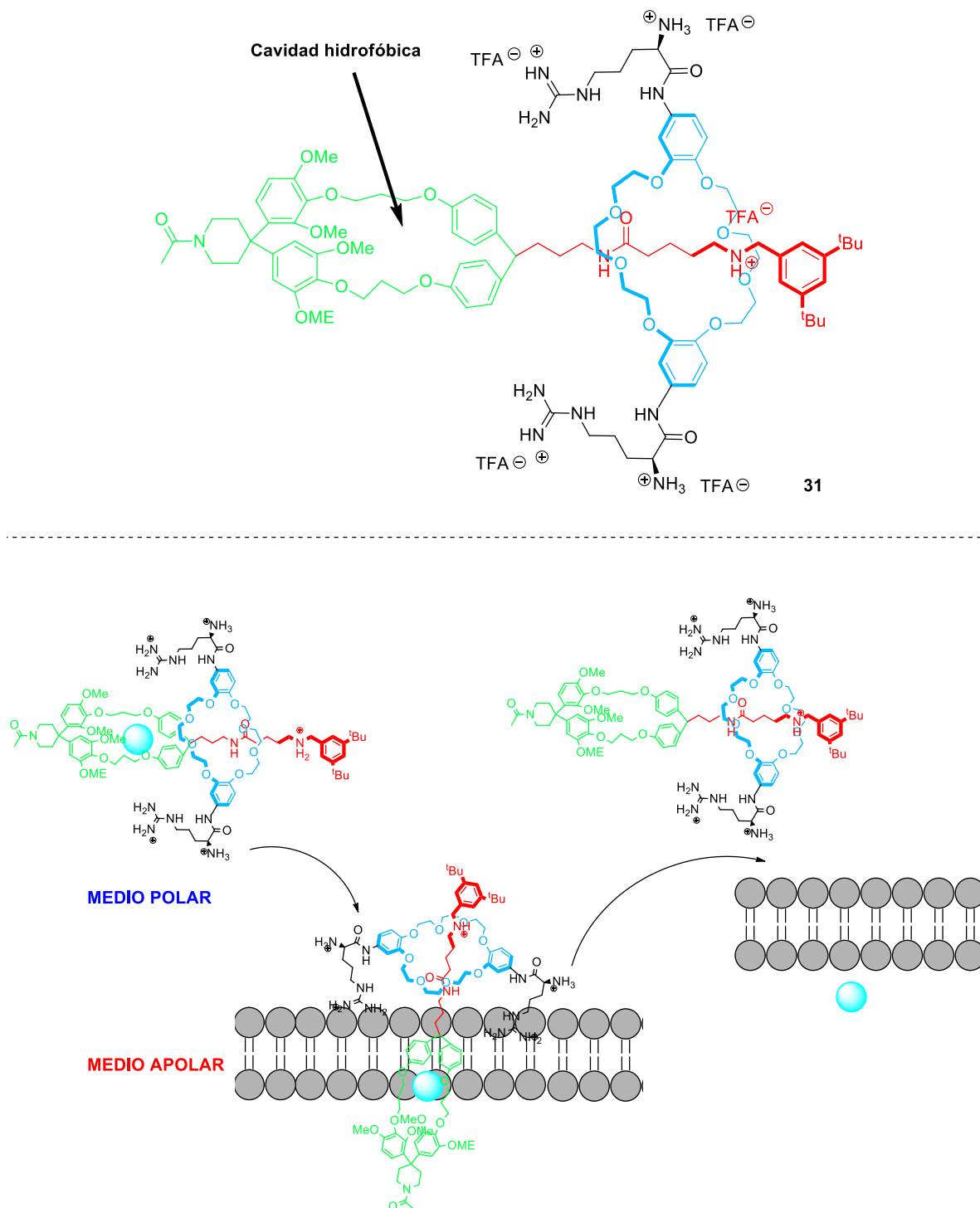
Las máquinas moleculares naturales intervienen en procesos biológicos de gran relevancia, tales como la escisión mitocondrial o la replicación del ADN,<sup>14,17</sup> sugiriendo que, si se superase la barrera entre los mundos macroscópico y molecular, podrían aparecer aplicaciones nuevas que ayuden a mejorar el conocimiento científico y faciliten la vida diaria de la gente. En estas últimas décadas, un gran número de ingeniosas máquinas moleculares artificiales se ha desarrollado, incluyendo nanocontenedores, bombas moleculares, trinquetes o transportadores.<sup>68,69,7</sup>

Otro de los hitos alcanzados mediante el uso de maquinaria molecular supone el transporte macroscópico de sustancias empleando las lanzaderas moleculares **30** con dominios perfluorados (Figura 1.27).<sup>72</sup> En este ejemplo, se describe el transporte de una gota de yodometano de forma ascendente sobre un plano inclinado debido al cambio de la polaridad de la superficie tras la aplicación de un estímulo fotoquímico. Este transporte se produce por el intercambio polarofóbico/polarofílico de la superficie de oro como consecuencia de la exposición o protección del fragmento perfluorado del sistema entrelazado **30**, que se encuentra soportado en dicho material.



**Figura 1.27.** Intercambio entre los isómeros co-conformacionales de la lanzadera molecular **30** con una estación perfluorada.<sup>72</sup>

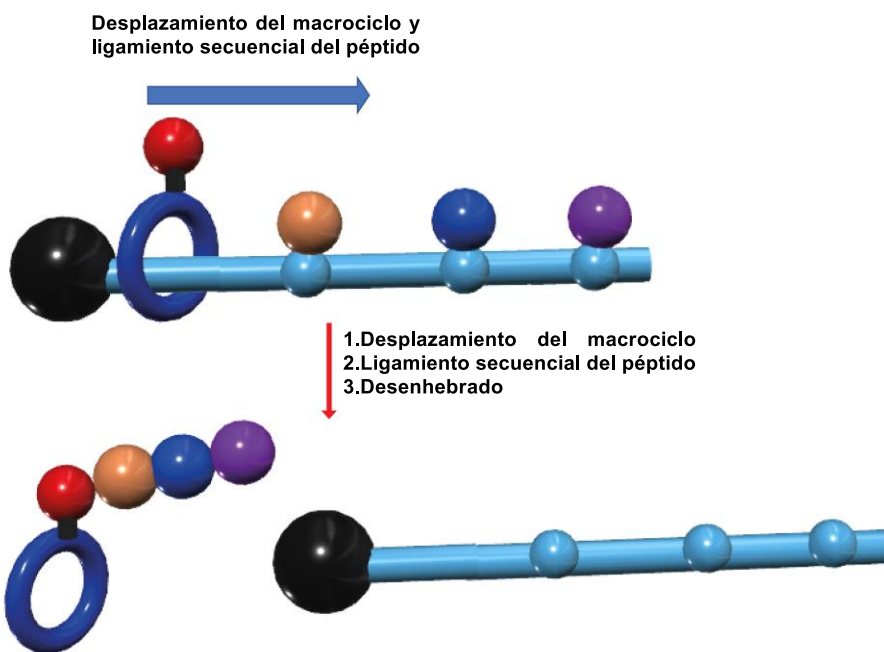
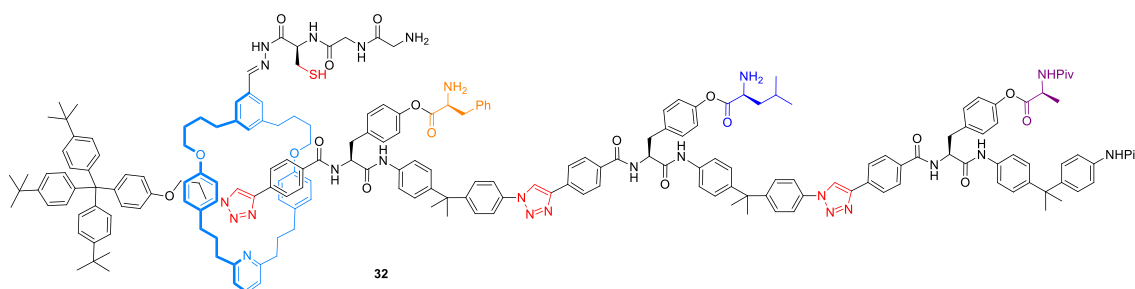
Smithrud y colaboradores diseñaron los [2]rotaxanos **31** con función receptora que actúan como transportadores a través de la membrana celular (Figura 1.28).<sup>73</sup> Estos sistemas entrelazados consisten en un macrociclo de éter corona funcionalizado con dos unidades de arginina que enhebra a un eje que posee una cavidad hidrofóbica de ciclofano como *stopper*. Esta cavidad interactúa favorablemente con fluoresceína y varios inhibidores de fluoresceína quinasa C. En medio acuoso, el macrociclo se aproxima al anillo de ciclofano, contribuyendo al encapsulamiento de la molécula huésped que interacciona en el interior de la cavidad hidrofóbica. En el medio no polar de la membrana celular, el anillo se mueve hacia el *stopper* de di(*terc*-butil)benzeno. Esto permite que la molécula de ciclofano traspase la membrana celular, liberando la carga dentro de la célula. De esta forma, se logra el transporte a través de la membrana celular de derivados de fluoresceína.



**Figura 1.28.** Transportador de membrana celular con estructura de rotaxano.<sup>73</sup>

El grupo de investigación del profesor Leigh desarrolló la primera nanomáquina molecular que sintetiza péptidos de manera secuencial (Figura 1.29).<sup>74,75</sup> Esta invención tiene la estructura del semirotaxano **32** que posee una hebra que incorpora tres aminoácidos (fenilalanina, leucina y alanina) a través de funciones éster. El sistema

funciona gracias a la presencia de un grupo de cisteína en el anillo que actúa como sitio activo. A través de la reacción del grupo tiol de la cisteína con el grupo éster se inicia el desplazamiento del anillo a lo largo de la hebra, transfiriendo el correspondiente aminoácido a la cadena peptídica presente en el macrociclo. Conforme el macrociclo se mueve a lo largo de la hebra, la cadena peptídica crece hasta que alcanza el extremo del eje desprovisto de *stopper*, teniendo lugar el desenhebrado. Finalmente, el tripéptido unido al macrociclo se disocia, obteniendo la cadena peptídica de Phe-Leu-Ala. Esta máquina molecular funciona de forma secuencial, con un alto nivel de control del movimiento, pero únicamente puede operar una vez. Este sistema solo permite obtener péptidos de unas pocas unidades de aminoácidos, bastante lejos de los procesos que tienen lugar en el ribosoma celular. La mejora de esta máquina molecular podría llevar a revolucionar la síntesis de proteínas, decidiendo a priori el orden que ocuparían los aminoácidos en la cadena peptídica.



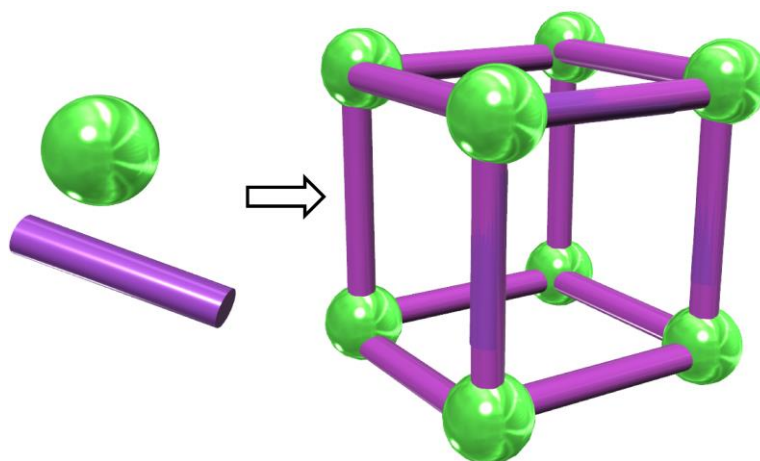
**Figura 1.29.** Representación del sintetizador de péptidos desarrollado por el grupo del profesor Leigh.<sup>74</sup>



En este apartado únicamente se han recogido algunos ejemplos significativos, con el objetivo de poner de manifiesto la importancia de este tipo de sistemas. Las contribuciones de los profesores Fraser Stoddart, Jean-Pierre Sauvage y Bernard Feringa en este área de investigación llevaron a la Real Academia de las Ciencias de Suecia a concederles el Premio Nobel de Química en 2016.

#### 1.2.6.4. Rotaxanos como ligandos en redes metal-orgánicas

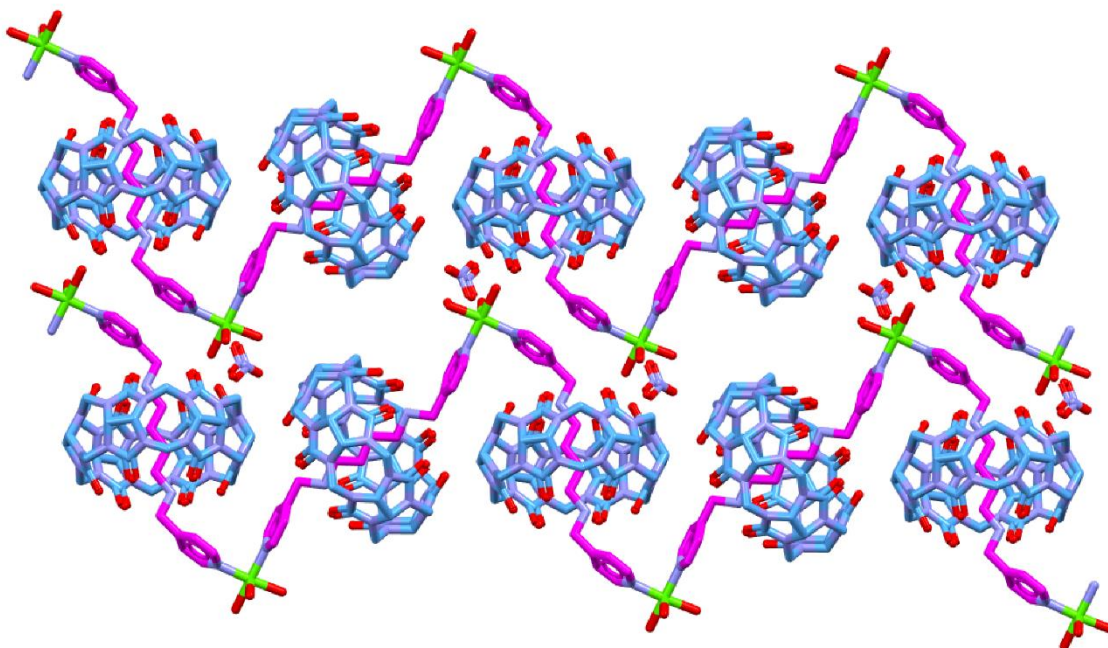
Las redes metal-orgánicas (MOFs; por sus siglas en inglés *Metal Organic Frameworks*) son un tipo de material poroso formado por ligandos orgánicos coordinados a iones metálicos (Figura 1.30). Estos materiales forman una red cristalina uniforme que puede ordenarse en las tres dimensiones.<sup>76</sup>



**Figura 1.30.** Esquema de formación de una red metal-orgánica.

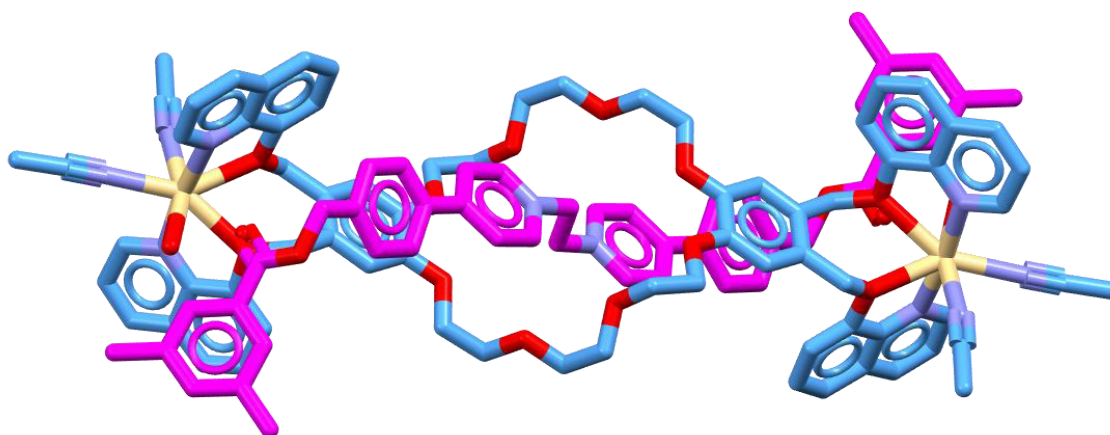
La incorporación de rotaxanos en MOFs permite la búsqueda de aplicaciones fuera del seno de la disolución. La estrategia principal de incorporación de estas moléculas entrelazadas en la red metal-orgánica supone la funcionalización de los *stoppers* con grupos que se coordinen a diferentes iones metálicos.<sup>77</sup>

El grupo del profesor Kim describió el primer ejemplo de una red metal-orgánica que incorporaba rotaxanos como ligandos (Figura 1.31).<sup>78</sup> El rotaxano empleado consiste en un macrociclo de cucurbiturilo que encapsula a una hebra de dihidrocloruro de *N,N'*-bis(4-piridilmetil)-1,4-diaminobutano. Los átomos de nitrógeno de los anillos de piridina de la hebra se coordinan a iones cobre(II), dando lugar a un polímero de coordinación metal-orgánico monodimensional.



**Figura 1.31.** Estructura de rayos X del primer MOF que incorpora rotaxanos como ligandos orgánicos.<sup>78</sup>

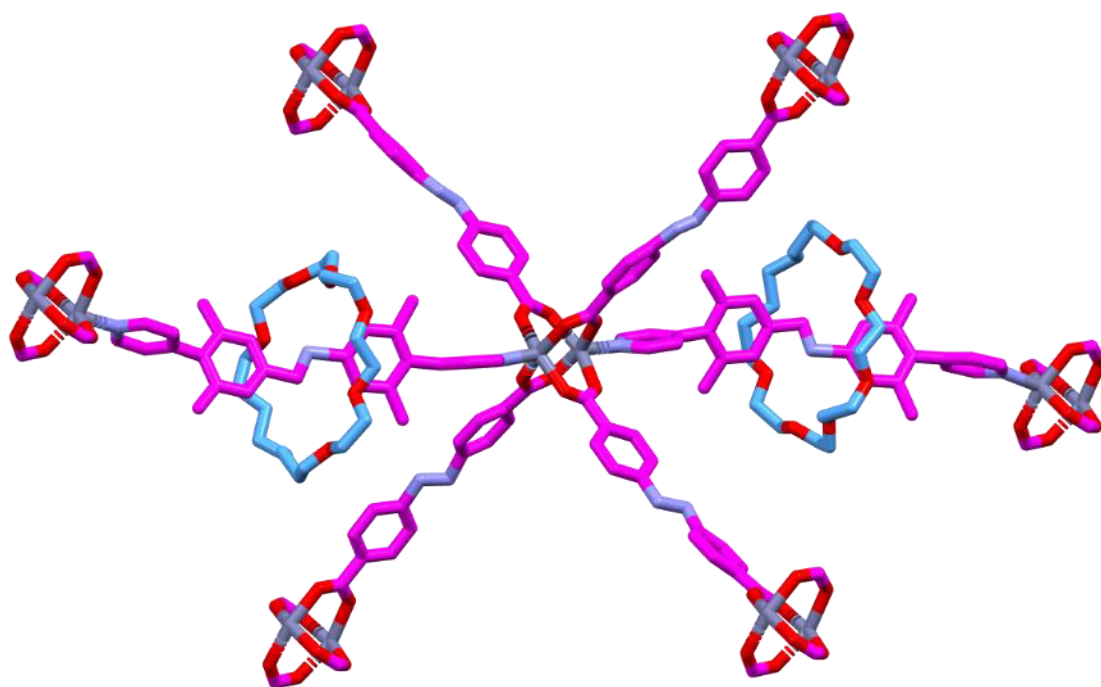
Otra estrategia menos empleada para la preparación de MOFs con rotaxanos como ligandos es la incorporación de sitios de unión a metales en el componente cíclico. El grupo del profesor Loeb preparó una red metal-orgánica empleando como ligando orgánico una sal de bis(piridinio) enhebrada a través de un macrociclo de éter corona (Figura 1.32).<sup>79</sup> Este macrociclo de éter corona contiene cuatro funcionalidades de alcoxiquinoleína que se coordinan con dos iones de cadmio(II).



**Figura 1.32.** Celdilla unidad de un MOF de éter corona coordinado a iones de cadmio(II) a través de alcoxiquinoleínas incorporadas en el macrociclo.<sup>79</sup>

La estructuración de rotaxanos en MOFs podría permitir que el movimiento interno de los rotaxanos ocurra de manera coherente y coordinada. El ordenamiento espacial de los rotaxanos en la red cristalina permite observar a nivel macroscópico la dinámica de sus componentes. Esto resulta esencial para el desarrollo de materiales “inteligentes” mediante la organización de máquinas moleculares.<sup>80</sup>

Varias contribuciones sobre el estudio de la dinámica interna de los componentes de rotaxanos incorporados en MOFs han aumentado el interés en el estudio de las propiedades del enlace mecánico en estado sólido.<sup>81</sup> El ejemplo de la Figura 1.33 muestra un MOF que emplea un rotaxano de éter corona como ligando.<sup>82</sup> La hebra de este rotaxano presenta una funcionalidad azo, encapsulada por el macrociclo, y anillos de piridina como *stoppers*. Los átomos de nitrógeno piridínicos del *stopper* se coordinan a un clúster dimérico de zinc(II). Mediante cambios de fase del material metal-orgánico se puede acelerar o decelerar la velocidad de rotación del macrociclo de éter corona posicionado entre dos nodos metálicos.



**Figura 1.33.** Celdilla unidad de un MOF con rotaxanos de éter corona con anillos de piridina en la hebra como ligandos orgánicos.<sup>82</sup>

---

## 1.5. Referencias

- <sup>1</sup> C. J. Bruns, J. F. Stoddart. *The Mechanical Bond: A Work of Art. Topics in Current Chemistry* **2011**, 323, 19-72.
- <sup>2</sup> C. J. Bruns, J. F. Stoddart. *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines. Wiley: New York* **2016**.
- <sup>3</sup> T. Ashirov, A. Coskun. *The Power of the Mechanical Bond. Chem* **2018**, 4, 2260-2262.
- <sup>4</sup> D. A. Leigh, P. J. Lusby, S. J. Teat, A. J. Wilson, J. K. Y. Wong. *Benzylic Imine Catenanes: Readily Accesible Octahedral Analogues of the Sauvage Catenanes. Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 1538-1543.
- <sup>5</sup> G. Wenz, B.-H. Han, A. Müller. *Cyclodextrin Rotaxanes and Polyrotaxanes. Chemical Reviews* **2006**, 106, 782-817.
- <sup>6</sup> T. Ikeda, I. Aprahamian, J. F. Stoddart. *Blue-Colored Donor-Acceptor [2]Rotaxanes. Organic Letters* **2007**, 9, 1481-1484.
- <sup>7</sup> S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan, A. L. Nussbaumer. *Artificial Molecular Machines. Chemical Reviews* **2015**, 115, 10081-10206.
- <sup>8</sup> D. B. Amabilino, J. F. Stoddart. *Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures. Chemical Reviews* **1995**, 95, 2725-2828.
- <sup>9</sup> F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt. *Catenanes and Rotaxanes of the Amide Type. Accounts of Chemical Research* **1996**, 29, 451-460.
- <sup>10</sup> N. H. Evans. *Recent Advances in the Synthesis and Application of Hydrogen Bond Templated Rotaxanes and Catenanes. European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 3320-3343.
- <sup>11</sup> L. Pauling. *The Structure and Entropy of Ice and of Other Crystals with Some Randomness of Atomic Arrangement. Journal of the American Chemical Society* **1935**, 57, 2680-2684.
- <sup>12</sup> P. A. Kollman, L. C. Allen. *The Theory of the Hydrogen Bond. Chemical Reviews* **1972**, 72, 283-303.

- <sup>13</sup> F. G. Gatti, D. A. Leigh, S. A. Nepogodiev, A. M. Z. Slawin, S. J. Teat, J. K. Y. Wong. *Stiff, and Sticky in the Right Places: The Dramatic Influence of Preorganizing Guest Binding Sites on the Hydrogen Bond-Directed Assembly of Rotaxanes*. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5983-5989.
- <sup>14</sup> J. A. Mears, L. L. Lackner, S. Fang, E. Ingerman, J. Numari, J. E. Hinshaw. *Conformational Changes in Dnm1 Support a Contractile Mechanism for Mitochondrial Fission*. *Nature Structural & Molecular Biology* **2011**, *18*, 20-26.
- <sup>15</sup> E. Gouaux, R. MacKinnon. *Principles of Selective Ion Transport in Channels and Pumps*. *Science* **2005**, *310*, 1461-1465.
- <sup>16</sup> A. Tonath. *Hibernating Bears, Antibiotics and the Evolving Ribosome*. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 4340-4354.
- <sup>17</sup> K. N. Kreuzer, N. R. Cozzarelli. *Formation and Resolution of DNA Catenanes by DNA Gyrase*. *Cell* **1980**, *20*, 245-254.
- <sup>18</sup> J. F. Stoddart. *The Chemistry of the Mechanical Bond*. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 1802-1820.
- <sup>19</sup> M. Xue, Y. Yang, X. Chi, X. Yan, F. Huang. *Development of Pseudorotaxanes and Rotaxanes: From Synthesis to Stimuli-Responsive Motions to Applications*. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 7398-7501.
- <sup>20</sup> Z. Xue, M. F. Mayer. *Actuator Prototype: Capture and Release of a Self-Entangled [1]Rotaxane*. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 3274-3276.
- <sup>21</sup> W. Clegg, C. Gimenez-Saiz, D. A. Leigh, A. Murphy, A. M. Z. Slawin, S. J. Teat. *“Smart” Rotaxanes: Shape Memory and Control in Tertiary Amide Peptido[2]Rotaxanes*. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 4124-4129.
- <sup>22</sup> M. E. Belowich, C. Valente, R. A. Smaldone, D. C. Friedman, J. Thiel, L. Cronin, J. F. Stoddart. *Positive Cooperativity in the Template-Directed Synthesis of Monodisperse Macromolecules*. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 5243-5261.
- <sup>23</sup> A. Harada, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, Y. Takashima. *Polymeric Rotaxanes*. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 5974-6023.
- <sup>24</sup> I. T. Harrison, S. Harrison. *Synthesis of a stable complex of a macrocycle and a threaded chain*. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 5723-5724.
- <sup>25</sup> G. Schill, H. Zollenkopf, *Rotaxan-Verbindungen, I*. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1969**, *721*, 53-74.

- <sup>26</sup> A. H. Parham, B. Windisch, F. Vögtle. *Chemical Reactions in the Axle of Rotaxanes – Steric Hindrance by the Wheel*. *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 1233-1238.
- <sup>27</sup> T. Oku, Y. Furusho, T. Takata. *Rotaxane-Stabilized Thiophosphonium Salt from Disulfide and Phosphine*. *Organic Letters* **2003**, 5, 12384-12385.
- <sup>28</sup> M. R. Craig, M. G. Hutchings, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson. *Rotaxane-Encapsulation Enhances the Stability of an Azo Dye, in Solution and when Bonded to Cellulose*. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 1071-1074.
- <sup>29</sup> S. Anderson, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson. *Azo-Dye Rotaxanes*. *Angewandte Chemie International Edition* **1997**, 36, 1310-1313.
- <sup>30</sup> S. A. Haque, J. S. Park, M. Srinivasarao, J. R. Durrant. *Molecular-Level Insulation: An Approach to Controlling Interfacial Charge Transfer*. *Advanced Materials* **2004**, 16, 1177-1181.
- <sup>31</sup> J. M. Baumes, J. J. Gassensmith, J. Giblin, J. J. Lee, A. G. White, W. J. Culligan, W. M. Leevy, M. Kuno, B. D. Smith. *Storable, Thermally Activated, Near-Infrared Chemiluminescent Dyes and Dye-Stained Microparticles for Optical Imaging*. *Nature Chemistry* **2010**, 2, 1025-1030.
- <sup>32</sup> A. Martinez-Cuezva, C. Lopez-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. *Stereocontrolled Synthesis of  $\beta$ -Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond*. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138, 8726-8729.
- <sup>33</sup> A. Martinez-Cuezva, L. V. Rodriguez, C. Navarro, F. Carro-Guillen, L. Buriol, C. P. Frizzo, M. A. P. Martins, M. Alajarin, J. Berna. *Detreading of Tetraalkylsuccinamide-Based [2]Rotaxanes for Preparing Benzylic Amide Macrocycles*. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80, 10049-10059.
- <sup>34</sup> S. Y. Hsueh, J. L. Ko, C. C. Lai, Y. H. Liu, S. M. Peng, S. H. Chiu. *A Metal-Free “Threading-Followed-by-Shrinking” Protocol for Rotaxane Synthesis*. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, 50, 6643-6646.

- <sup>35</sup> E. A. Wilson, N. A. Vermeulen, P. R. McGonigal, A.-J. Avestro, A. A. Sarjeant, C. L. Stern, J. F. Stoddart. *Formation of a Hetero[3]Rotaxane by a Dynamic Component-Swapping Strategy. Chemical Communications* **2014**, 50, 9665-9668.
- <sup>36</sup> G. Gholami, G. Baggi, K. Zhu, S. J. Loeb. *Metal–Organic Frameworks Utilising an Interlocked, Hexadentate Linker Containing a Tetra-carboxylate Axle and a Bis(pyridine) Wheel. Dalton Transactions* **2017**, 46, 2462-2470.
- <sup>37</sup> A. Martinez-Cuezva, A. Pastor, G. Cioncoloni, R. A. Orenes, M. Alajarin, M. D. Symes, J. Berna. *Versatile Control of the Submolecular Motion of Di(acylamino)pyridine-based [2]Rotaxanes. Chemical Science* **2015**, 6, 3087-3094.
- <sup>38</sup> D. C. Jagesar, P. G. Wiering, E. R. Kay, D. A. Leigh, A. M. Brouwe. *Successive Translocation of the Rings in a [3]Rotaxane. ChemPhysChem* **2016**, 17, 1902-1912.
- <sup>39</sup> V. Bermudez, N. Capron, T. Gase, F. G. Gatti, F. Kajzar, D. A. Leigh, F. Zerbetto, S. Zhang. *Influencing Intramolecular Motion with an Alternating Electric Field. Nature* **2000**, 406, 608-611.
- <sup>40</sup> J. Berna, M. Alajarin, J. S. Martinez-Espin, L. Buriol, M. A. P. Martins, R. A. Orenes. *Dampened Circumrotation by CH $\cdots$  $\pi$  Interactions in Hydrogen Bonded [2]Rotaxanes. Chemical Communications* **2012**, 48, 5677-5679.
- <sup>41</sup> J. S. Hannam, S. M. Lacy, D. A. Leigh, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, S. G. SticHELL. *Controlled Submolecular Translational Motion in Synthesis: A Mechanically Interlocking Auxiliary. Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43, 3260-3264.
- <sup>42</sup> V. N. Vukotic, K. Zhu, G. Baggi, S. J. Loeb. *Optical Distinction between “Slow” and “Fast” Translational Motion in Degenerate Molecular Shuttles. Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56, 6136-6141.
- <sup>43</sup> A. Martinez-Cuezva, J. Berna, R. A. Orenes, A. Pastor, M. Alajarin. *Small-Molecule Recognition for Controlling Molecular Motion in Hydrogen-Bond-Assembled Rotaxanes. Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53, 6762-6767.
- <sup>44</sup> K. Hirose, K. Ishibashi, Y. Shiba, Y. Doi, Y. Tobe. *Highly Effective and Reversible Control of the Rocking Rates of Rotaxanes by Changes to the Size of Stimulus-Responsive Ring Components. Chemistry A European Journal* **2008**, 14, 5803-5811.

- 
- <sup>45</sup> I. Murgu, J. M. Baumes, J. Eberhard, J. J. Gassensmith, E. Arunkumar, B. D. Smith. *Macrocyclic Breathing in [2]Rotaxanes with Tetralactam Macrocycles*. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 688-691.
- <sup>46</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, M. R. Wilson. *Rotaxane Catalysts*. *ACS Catalysis* **2014**, 4, 4490-4497.
- <sup>47</sup> Q. Chen, J. Sun, P. Li, I. Hod, P. Z. Moghadam, Z. S. Kean, R. Q. Snurr, J. T. Hupp, O. K. Farha, J. F. Stoddart. *A Redox-Active Bistable Molecular Switch Mounted inside a Metal–Organic Framework*. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138, 14242-14245.
- <sup>48</sup> C. Cheng, P. R. McGonigal, S. T. Schneebeli, H. Li, N. A. Vermeulen, C. Ke, J. F. Stoddart. *An artificial molecular pump*. *Nature Nanotechnology* **2015**, 10, 547-553.
- <sup>49</sup> P. Waelès, K. Fournel-Marotte, F. Coutrot. *Distinguishing Two Ammonium and Triazolium Sites of Interaction in a Three-Station [2]Rotaxane Molecular Shuttle*. *Chemistry A European Journal* **2017**, 23, 1-12.
- <sup>50</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, T. Nalbantoglu, I. Vitorica-Yrezabal, F. T. Yasar, X. Zhu. *Pyridyl-Acyl Hydrazone Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, 139, 7104-7109.
- <sup>51</sup> J. Berna, M. Alajarin, C. Marin-Rodriguez, C. Franco-Pujante. *Redox Divergent Conversion of a [2]Rotaxane into two Distinct Degenerate Partners with Different Shuttling Dynamics*. *Chemical Science*, **2012**, 3, 2314-2320.
- <sup>52</sup> W. Clegg, C. Gimenez-Saiz, D. A. Leigh, A. Murphy, A. M. Z. Slawin, S. J. Teat. *“Smart” Rotaxanes: Shape Memory and Control in Tertiary Amide Peptido[2]rotaxanes*. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 4124-4129.
- <sup>53</sup> R. A. Bisell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart. *A Chemically and Electrochemically Switchable Molecular Shuttle*. *Nature* **1994**, 369, 133-137.
- <sup>54</sup> D. A. Leigh, E. M. Perez. *Shuttling through Reversible Covalent Chemistry*. *Chemical Communications* **2004**, 2262-2263.



- <sup>55</sup> H. Murakami, A. Kawabuchi, K. Kotoo, M. Kunitake, N. Nakashima. *A Light-Driven Molecular Shuttle Based on a Rotaxane*. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 7605-7606.
- <sup>56</sup> D.-H. Qu, Q.-C. Wang, J. Ren, H. Tian. *A Light-Driven Rotaxane Molecular Shuttle with Dual Fluorescence Addresses*. *Organic Letters* **2004**, *6*, 2085-2088.
- <sup>57</sup> A. Martinez-Cuezva, A. Saura-Sanmartin, M. Alajarin, J. Berna. *Mechanically Interlocked Catalysts for Asymmetric Synthesis*. *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 7719-7733.
- <sup>58</sup> Y. Tachibana, N. Kihara, T. Takata. *Rotaxanes Incorporating Two Different Coordinating Units in Their Thread: Synthesis and Electrochemically and Photochemically Induced Molecular Motions*. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 3438-3439.
- <sup>59</sup> K. Xu, K. Nakazono, T. Takata. *Design of Rotaxane Catalyst for O-Acylative Asymmetric Desymmetrization of meso-1,2-Diol Utilizing the Cooperative Effect of the Components*. *Chemistry Letters* **2016**, *45*, 1274-1276.
- <sup>60</sup> S. M. Goldup. *A Chiral Catalyst with a Ring to It*. *Nature Chemistry* **2016**, *8*, 404-406.
- <sup>61</sup> Y. Cakmak, S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh. *Asymmetric Catalysis with a Mechanically Point-Chiral Rotaxane*. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 1749-1751.
- <sup>62</sup> E. M. G. Jamieson, F. Modicom, S. M. Goldup. *Chirality in Rotaxanes and Catenanes*. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47*, 5266-5311.
- <sup>63</sup> A. W. Heard, S. M. Goldup. *Synthesis of a Mechanically Planar Chiral Rotaxane Ligand for Enantioselective Catalysis*. *Chem* **2020**, *6*, 1-13.
- <sup>64</sup> V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nussbaumer. *A Switchable [2]Rotaxane Asymmetric Organocatalyst That Utilizes an Acyclic Chiral Secondary Amine*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 4905-4908.
- <sup>65</sup> J. Berna, M. Alajarin, R. A. Orenes. *Azodicarboxamides as Template Binding Motifs for the Building of Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles*. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 10741-10747.

- <sup>66</sup> K. Eichstaedt, J. Jaramillo-Garcia, D. A. Leigh, V. Marcos, S. Pisano, T. A. Singleton. *Switching between Anion-Binding Catalysis and Aminocatalysis with a Rotaxane Dual-Function Catalyst. Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 9376-9381.
- <sup>67</sup> L. Zhao, J. J. Davis, K. M. Mullen, M. J. Chmielewski, R. M. J. Jacobs, A. Brown, P. D. Beer. *Anion Templated Formation of Pseudorotaxane and Rotaxane Monolayers on Gold from Neutral Components. Langmuir* **2009**, *25*, 2935-2940.
- <sup>68</sup> K. K. Cotí, M. E. Belowich, M. Liong, M. W. Ambrogio, Y. A. Lau, H. A. Khatib, J. I. Zink, N. M. Khashab, J. F. Stoddart. *Mechanised nanoparticles for drug delivery. Nanoscale* **2009**, *1*, 16-39.
- <sup>69</sup> A. Martinez-Cuezva, S. Valero-Moya, M. Alajarin, J. Berna. *Light-Responsive Peptide [2]Rotaxanes as Gatekeepers of Mechanised Nanocontainers. Chemical Communications* **2015**, *51*, 14501-14504.
- <sup>70</sup> D. Aoki, G. Aibara, S. Uchida, T. Takata. *A Rational Entry to Cyclic Polymers via Selective Cyclization by Self-Assembly and Topology Transformation of Linear Polymers. Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 6791-6794.
- <sup>71</sup> A. de Juan, Y. Pouillon, L. Ruiz-González, A. Torres-Pardo, S. Casado, N. Martín, A. Rubio, E. M. Pérez. *Mechanically Interlocked Single-Wall Carbon Nanotubes. Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 5394-5400.
- <sup>72</sup> J. Berna, D. A. Leigh, M. Lubomska, S. M. Mendoza, E. M. Pérez, P. Rudolf, G. Teobaldi, F. Zerbetto. *Macroscopic Transport by Synthetic Molecular Machines. Nature Materials* **2005**, *4*, 704-710.
- <sup>73</sup> V. Dvornikovs, B. E. House, M. Kaetzel, J. R. Dedman, D. B. Smithrud. *Host-[2]Rotaxanes as Cellular Transport Agents. Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 8290-8301.
- <sup>74</sup> B. Lewandowski, G. De Bo, J. W. Ward, M. Papmeyer, S. Kuschel, M. J. Aldegunde, P. M. E. Gramlich, D. Heckmann, S. M. Goldup, D. M. D'Souza, A. E. Fernandes, D. A. Leigh. *Sequence-specific Peptide Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine. Science* **2013**, *339*, 189-194.

- <sup>75</sup> G. De Bo, M. A. Y. Gall, M. O. Kitching, S. Kuschel, D. A. Leigh, D. J. Tetlow, J. W. Ward. *Sequence-Specific  $\beta$ -Peptide Synthesis by a Rotaxane-Based Molecular Machine*. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 10875-10879.
- <sup>76</sup> H.-C. Zhou, J. R. Long, O. M. Yaghi. *Introduction to Metal-Organic Frameworks*. *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 673-674.
- <sup>77</sup> S. J. Loeb. *Metal-Organic Rotaxane Frameworks; MORFs*. *Chemical Communications* **2005**, 1511-1518.
- <sup>78</sup> D. Whang, Y.-M. Jeon, J. Heo, K. Kim. *Self-Assembly of Polyrotaxane Containing a Cyclic “Bead” in Every Structural Unit in the Solid State: Cucurbituril Molecules Threaded on a One-Dimensional Coordination Polymer*. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 11333-11334.
- <sup>79</sup> D. J. Mercer, V. N. Vukotic, S. J. Loeb. *Linking [2]Rotaxane Wheels to Create a New Type of Metal-Organic Rotaxane Framework*. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 896-898.
- <sup>80</sup> B. H. Wilson, S. J. Loeb. *Integrating the Mechanical Bond into Metal-Organic Frameworks*. *Chem* **2020**, *6*, 1604-1612.
- <sup>81</sup> S. J. Loeb. *Rotaxanes as Ligands: from Molecules to Materials*. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36*, 226-235.
- <sup>82</sup> K. Zhu, V. N. Vukotic, C. A. O’Keefe, R. W. Schurko, S. J. Loeb. *Metal–Organic Frameworks with Mechanically Interlocked Pillars: Controlling Ring Dynamics in the Solid-State via a Reversible Phase Change*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 7403-7409.

# CAPÍTULO 2:

## CONMUTACIÓN DE LA CINÉTICA DE ROTACIÓN DE DERIVADOS DE AZO- E HIDRAZODICARBOXAMIDA ENTRELAZADOS

Parte del contenido de este capítulo ha sido publicado en el siguiente artículo:

---

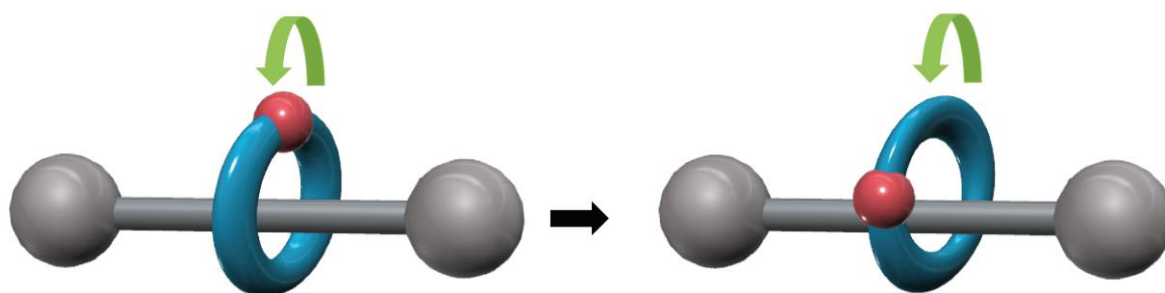
A. Saura-Sanmartin, J. S. Martinez-Espin, A. Martinez-Cuezva, M. Alajarin, J. Berna. *Effects on Rotational Dynamics of Azo and Hydrazodicarboxamide-Based Rotaxanes. Molecules* **2017**, 22, 1078-1089.

DOI: [10.3390/molecules22071078](https://doi.org/10.3390/molecules22071078)



## 2.1. Introducción

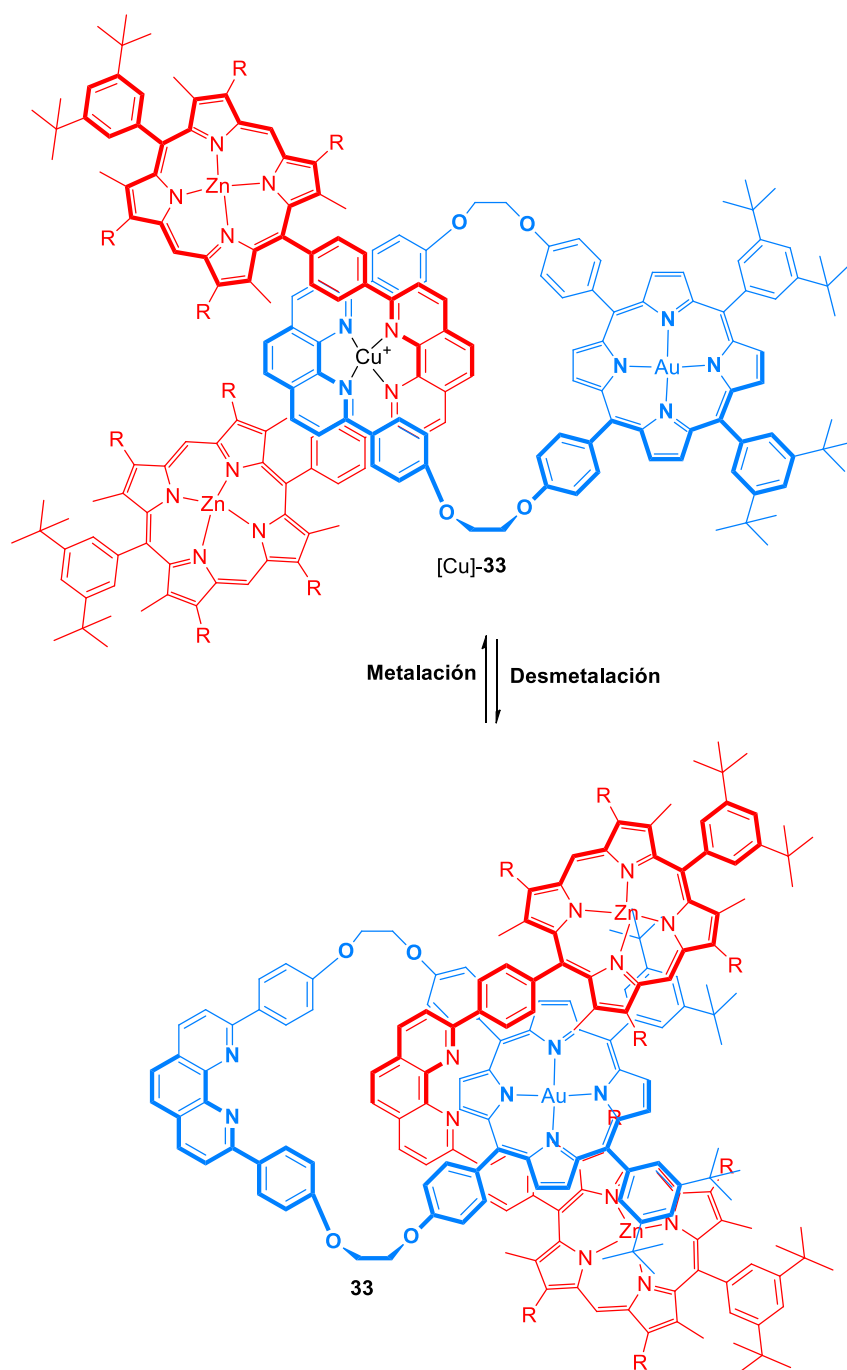
El movimiento de rotación en rotaxanos (Figura 2.1), que implica el giro del macrociclo alrededor de la hebra, ha sido estudiado exhaustivamente. Diferentes métodos se han desarrollado para controlar dicho movimiento, ya sea para regular su activación o desactivación, o para modular su velocidad.<sup>1</sup>



*Figura 2.1. Movimiento de rotación en un [2]rotaxano.*

Sauvage y colaboradores desarrollaron un método para controlar la rotación del componente cíclico del rotaxano **33**, el cual incorpora un anillo de porfirina coordinado a oro(III) en el macrociclo, y dos anillos de metaloporfirinas de zinc(II) en el eje (Esquema 2.1).<sup>2</sup> Tanto la hebra como el componente cíclico incorporan una unidad de fenantrolina, capaz de formar complejos de coordinación con cobre. Mediante un protocolo de metalación/desmetalación con cobre(I), es posible dirigir el movimiento de rotación. La coordinación de las dos unidades de fenantrolina con cobre(I) fija a los dos componentes en una geometría espacial determinada que dispone a los anillos de porfirina en posiciones opuestas. La desmetalación del ion de cobre permite el giro del eje, disponiendo los anillos de porfirina de eje y macrociclo en la misma parte de la molécula, estableciéndose interacciones electrostáticas entre dichas porfirinas.

Otras estrategias para el control del movimiento rotacional implican la aplicación de un estímulo electroquímico capaz de variar el estado de oxidación del ion central de rotaxanos metalados,<sup>3</sup> la aplicación alterna de campos eléctricos<sup>4</sup> o la fotoisomerización de olefinas,<sup>5</sup> entre otros.



**Esquema 2.1.** Control del movimiento de rotación en un rotaxano de metaloporfirinas desarrollado por el grupo del profesor Sauvage.<sup>2</sup>

La diferente afinidad existente entre los sitios de unión (plantillas) y el macrociclo, además del establecimiento de interacciones no covalentes entre los componentes, tiene un efecto muy importante en el comportamiento dinámico de los rotaxanos. Una de las interacciones no covalentes ampliamente utilizadas en la preparación de rotaxanos es el establecimiento de enlaces de hidrógeno.<sup>6</sup>

El grupo de investigación de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia empleó por primera vez plantillas de azodicarboxamida para la síntesis de [2]rotaxanos gracias al establecimiento de enlaces de hidrógeno.<sup>7</sup> La estación de azodicarboxamida puede interconvertirse fácilmente a su forma hidrazo mediante una reacción de reducción empleando  $N_2H_4$ . El posterior tratamiento oxidante con *N*-bromosuccinimida (NBS) en piridina puede utilizarse para recuperar la unidad de azodicarboxamida.

Utilizando este ejemplo como fuente de inspiración, en este capítulo se aborda la conversión reversible de las formas azo/hidrazo de [2]rotaxanos ensamblados por enlaces de hidrógeno para conmutar la velocidad de circunrotación, a la vez que se estudia el efecto que provoca la incorporación de distintas modificaciones estructurales en el macrociclo de poliamidas.

## 2.2. Objetivos

Los objetivos de este Capítulo son los siguientes:

- Síntesis de [2]rotaxanos que incorporan dos anillos de piridina en el macrociclo y plantillas de azo- e hidrazodicarboxamida en el eje.
- Evaluación del movimiento de circunrotación mediante la interconversión de las formas azo e hidrazo de los [2]rotaxanos sintetizados.
- Estudio de la influencia de la funcionalización de los átomos de nitrógeno de los anillos de piridina del macrociclo de los derivados azo en la dinámica de rotación.

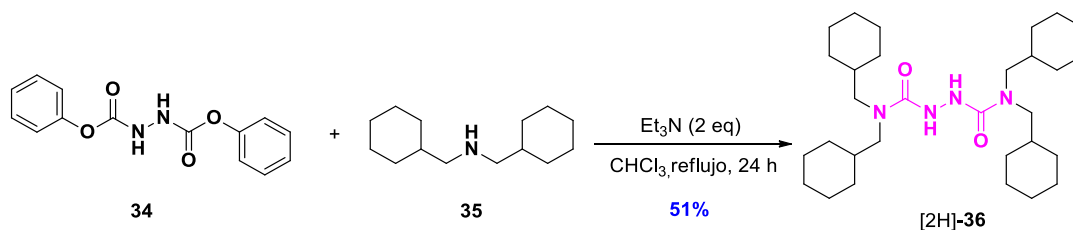
## 2.3. Resultados y discusión

En este capítulo se investiga el efecto de la utilización del fragmento dicitclohexilmetilo como grupo terminal en una hebra de azodicarboxamida para la preparación de [2]rotaxanos con dos anillos de piridina en el macrociclo, así como su conversión a los correspondientes derivados de hidrazodicarboxamida análogos. Diferentes modificaciones químicas en las posiciones nitrogenadas de los anillos de piridina de una serie de azodicarboxamidas entrelazadas se han llevado a cabo. El estudio del movimiento de rotación de los macrociclos de las especies enlazadas mecánicamente sintetizadas se ha realizado mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a temperatura variable.



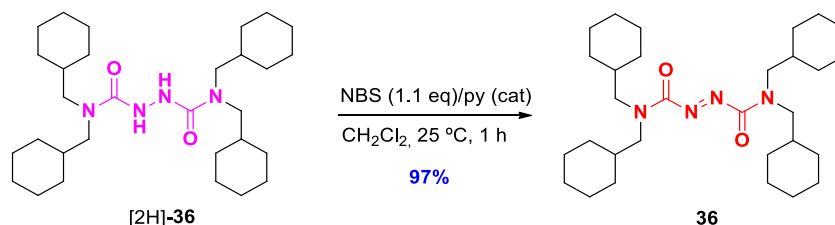
### 2.3.1. Síntesis de las hebras [2H]-36 y 36

Para alcanzar los objetivos fijados, el primer paso fue la síntesis de los ejes de hidrazo- y azodicarboxamida. La ruta de síntesis comenzó con la reacción de hidrazodicarboxilato de difenilo (**34**) con bis(ciclohexilmetil)amina (**35**) en presencia de dos equivalentes de trietilamina, proporcionando el hidrazocompuesto [2H]-**36** en un rendimiento del 51% (Esquema 2.2).



*Esquema 2.2. Síntesis de la plantilla de hidrazodicarboxamida [2H]-36.*

La posterior oxidación de la hebra [2H]-**36**, usando NBS en presencia de piridina, permitió obtener la hebra derivada de azodicarboxamida **36** en alto rendimiento (97%) (Esquema 2.3).

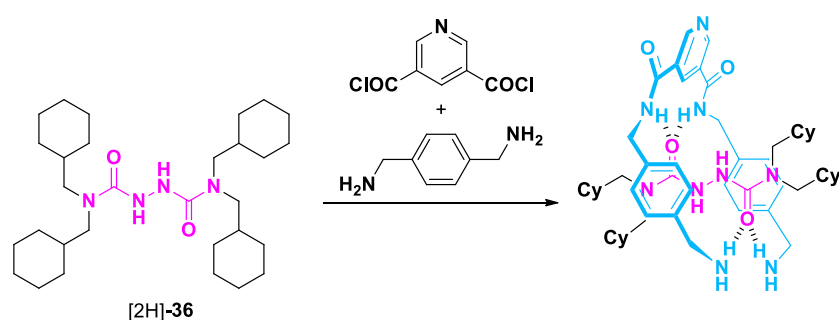


*Esquema 2.3. Obtención del azocompuesto 36.*

El transcurso de esta oxidación puede seguirse fácilmente mediante espectroscopía de infrarrojo (IR) ya que al finalizar la reacción se observa la desaparición de la banda de absorción a  $3397\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los grupos NH del derivado de hidrazodicarboxamida [2H]-**36** y un desplazamiento de la banda de absorción del grupo CO de  $1653\text{ cm}^{-1}$  a  $1699\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la nueva función azodicarboxamida.

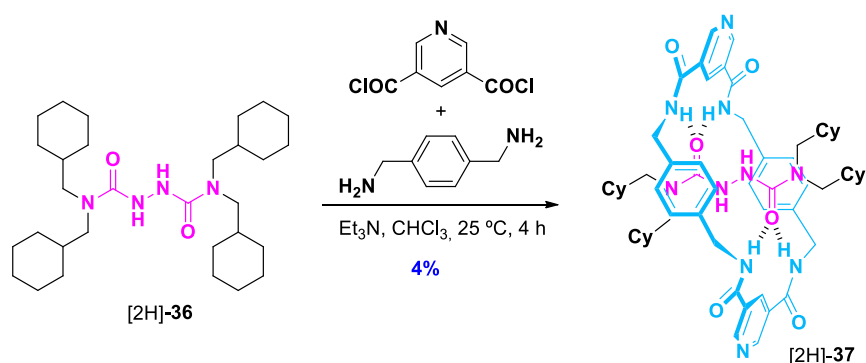
### 2.3.2. Síntesis de los rotaxanos [2H]-37 y 37

Para la obtención de los correspondientes derivados de hidrazo- y azodicarboxamida entrelazados se llevó a cabo una reacción de acoplamiento de cinco componentes siguiendo una metodología de *clipping*. El mecanismo por el que transcurre este proceso (Esquema 2.4) supone la formación previa de un intermedio con conformación de “U” que deriva de la reacción de dos moléculas de *p*-xililendiamina y una molécula de dicloruro de 3,5-piridincarbonilo. Los grupos NH de este intermedio establecen enlaces de hidrógeno con los grupos carbonilo de la hebra correspondiente ([2H]-36 y 36). Tras la formación de este complejo supramolecular, se produce el cierre de anillo con otra molécula de dicloruro de 3,5-piridincarbonilo, obteniendo las estructuras entrelazadas deseadas.



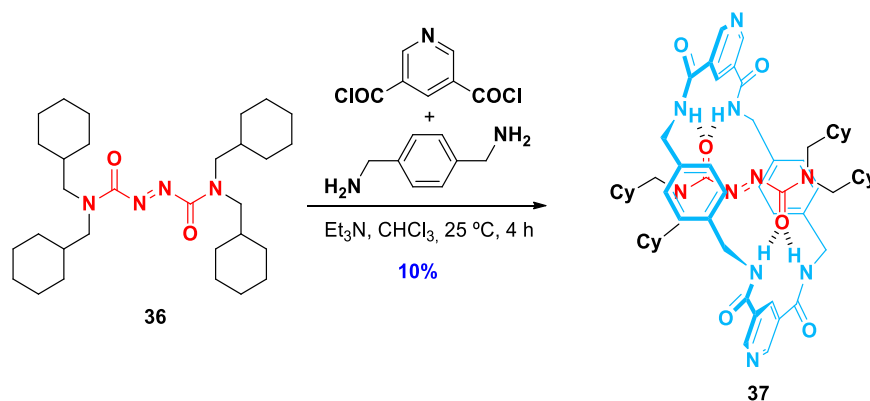
**Esquema 2.4.** Formación del complejo supramolecular previo a la formación del [2]rotaxano [2H]-37.

La utilización del hidrazocompuesto [2H]-36 como plantilla en esta reacción permite obtener el [2]rotaxano [2H]-37 en un modesto rendimiento del 4% (Esquema 2.5).



**Esquema 2.5.** Preparación de la hidrazodicarboxamida entrelazada [2H]-37.

El empleo de la hebra **36** en la reacción de *clipping* conduce a la formación del azocompuesto entrelazado **37** en un rendimiento del 10% (Esquema 2.6). Estos resultados demuestran que los azocompuestos son mejores plantillas para la formación de rotaxanos de amidas bencílicas en comparación con sus análogos hidrazo.

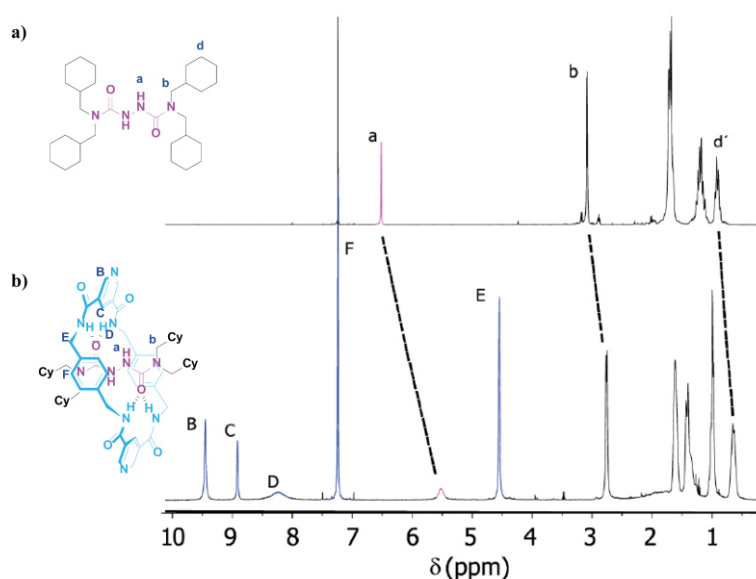


**Esquema 2.6.** Síntesis del rotaxano derivado de azodicarboxamida **37**.

La observación realizada en base a los rendimientos obtenidos es consistente con el ejemplo publicado con derivados de *N*-bencilhidrazodicarboxamida y *N*-bencilazodicarboxamida.<sup>7</sup> Estos resultados parecen indicar que los ejes de hidrazodicarboxamida no adoptan una conformación complementaria adecuada para permitir el establecimiento de enlaces de hidrógeno entre los grupos carbonilo de la hebra y los grupos NH del precursor del macrociclo.<sup>8</sup> Además, la incorporación de los anillos de piridina en el macrociclo tetralactámico provoca un importante descenso en el rendimiento, lo que se asocia a la menor estabilidad del complejo supramolecular entre el precursor de poliamida con conformación de “U” y la plantilla.<sup>9</sup>

La formación de las especies entrelazadas es fácilmente apreciable por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H. Comparando los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los derivados de hidrazodicarboxamida no entrelazado [2H]-**36** y entrelazado [2H]-**37** (Figura 2.2), puede apreciarse la aparición de un singlete ancho a 4.56 que corresponde a los protones metilénicos del macrociclo (H<sub>E</sub>) de la especie entrelazada. La señal del protón de los grupos NH de la hebra (H<sub>a</sub>) aparece a un desplazamiento químico de 6.54 ppm, mientras que esa misma señal en el caso del rotaxano tiene un desplazamiento químico de 5.53 ppm. Esta variación notable del desplazamiento químico de esta señal ( $\Delta\delta = 1.01$  ppm) se debe al apantallamiento diamagnético provocado por el macrociclo, que se encuentra sobre la estación de hidrazodicarboxamida. Las señales correspondientes a los protones metilénicos de la hebra (H<sub>b</sub>) también se encuentran

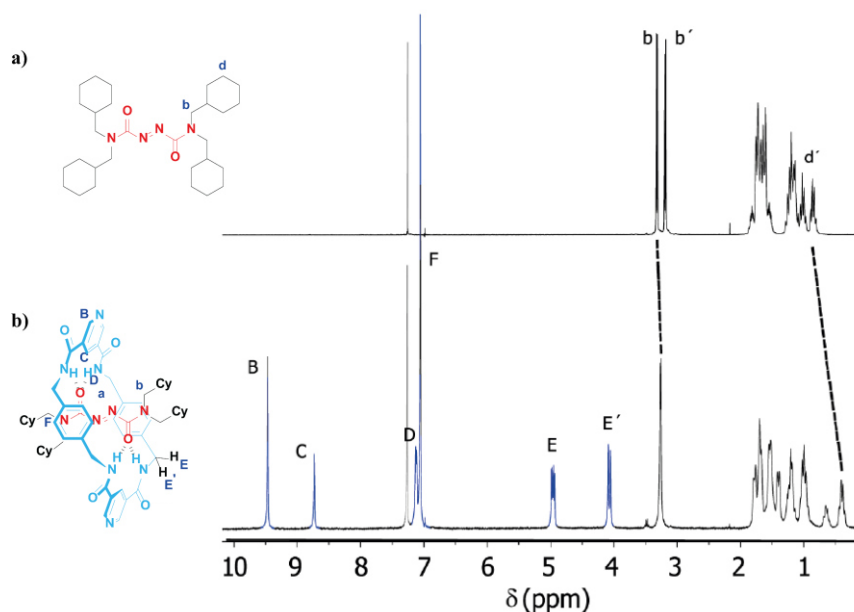
ligeramente apantalladas en la especie enhebrada ( $\Delta\delta = 0.33$  ppm) debido a la proximidad de estos núcleos con el macrociclo.



**Figura 2.2.** Espectros apilados de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) de: (a) la hebra [2H]-**36** y (b) el rotaxano [2H]-**37**.

De manera similar, al comparar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H del eje **36** y el rotaxano **37** (Figura 2.3) se observa que las dos señales de los hidrógenos metilénicos de la azodicarboxamida **36** (H<sub>b</sub> y H<sub>b'</sub>), asociadas a un movimiento de rotación lento del enlace CO-N amida, convergen en una señal única en el caso del rotaxano **37**. Además, el apantallamiento diamagnético que experimentan los protones metilénicos de uno de los anillos de ciclohexano en la especie entrelazada (H<sub>d'</sub>), con un  $\Delta\delta = 0.50$  ppm, revela el establecimiento de interacciones estabilizantes CH $\cdots\pi$ ,<sup>10,11</sup> responsables de un descenso de la velocidad del movimiento de rotación.<sup>9</sup> Los protones metilénicos del macrociclo del azocompuesto entrelazado **37** aparecen como señales diferenciadas (H<sub>E</sub> y H<sub>E'</sub>), en contraste con la única señal observada en el caso de su análogo hidrazo [2H]-**37**. Los macrociclos de sistemas enhebrados que contienen amidas bencílicas en su estructura adoptan una conformación de silla al interactuar con una plantilla que dispone de grupos aceptores de enlaces de hidrógeno. En dicha conformación, los protones metilénicos del macrociclo pueden adoptar dos posiciones: una pseudoaxial y otra pseudoecuatorial. Estas señales correspondientes a los protones metilénicos de **37** se deben a los diferentes entornos magnéticos de las posiciones pseudoaxiales (H<sub>E</sub>) y

pseudoecuatoriales ( $H_{E'}$ ) del macrociclo. La señal de los protones metilénicos pseudoaxiales aparece como un doblete de dobletes ( ${}^2J_{(HE,HE')} = 14.3$  Hz,  ${}^3J_{(HE,HD)} = 7.3$  Hz) a 4.96 ppm y la señal de los equivalentes pseudoecuatoriales es un doblete ( $J_{(HE,HE')} = 14.1$  Hz) a un desplazamiento químico de 4.06 ppm. Esta diferencia del patrón de las señales se asocia con el movimiento de rotación del anillo en rotaxanos de amidas bencílicas,<sup>12,13,14,15</sup> que ocurre con una mayor velocidad de giro en el caso de la hidrazodicarboxamida entrelazada [2H]-**37** que en la azodicarboxamida enlazada mecánicamente **37**.

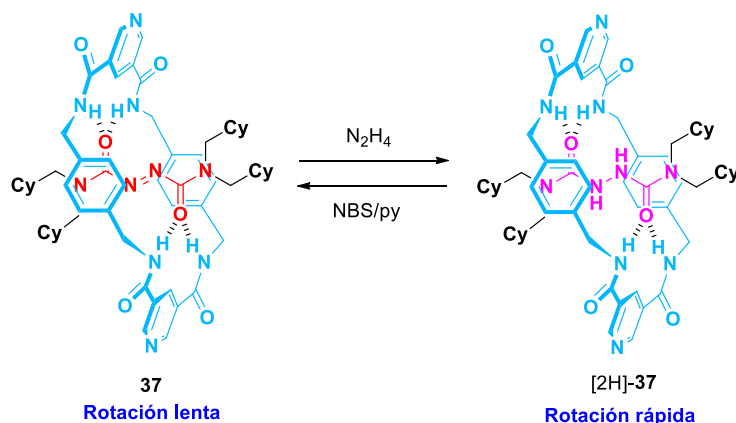


**Figura 2.3.** Espectros apilados de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) de: (a) la hebra **36** y (b) el rotaxano **37**.

### 2.3.3. Interconversión entre los rotaxanos [2H]-**37** y **37**

Partiendo de las consideraciones mencionadas anteriormente sobre la velocidad de rotación del macrociclo en los sistemas entrelazados, se pensó utilizar un estímulo de oxidación/reducción de la hebra<sup>16</sup> para intercambiar dos estados dinámicos diferentes.

La reducción del azo-rotaxano **37** con hidracina proporciona el rotaxano hidrazo [2H]-**37** de forma cuantitativa (Esquema 2.7). En el sentido inverso, es posible oxidar la hidrazodicarboxamida entrelazada [2H]-**37** empleando NBS en presencia de piridina. Estas reacciones de oxidación y reducción eficientes permiten modificar el movimiento del anillo con facilidad para acelerar y decelerar este proceso a voluntad.



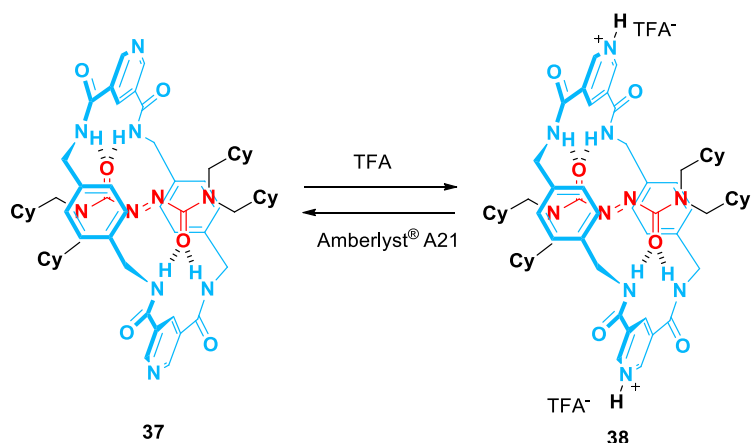
**Esquema 2.7.** Interconversión entre los rotaxanos azo e hidrazo **37** y **[2H]-37**.

### 2.3.4. Funcionalización química del macrociclo del rotaxano **37**

En rotaxanos con estructuras de poliamida, es posible modular la interacción entre la hebra y el componente cíclico a través de la variación de los sustituyentes del macrociclo. La presencia de sustituyentes electroaceptores o electrodonadores puede fortalecer o debilitar los enlaces de hidrógeno entre hebra y macrociclo, provocando como respuesta una variación en la velocidad del movimiento de rotación del macrociclo.<sup>17</sup> En la bibliografía se ha descrito la posibilidad de acelerar o frenar el movimiento de rotación de macrociclos que contienen unidades de piridina a través de variaciones químicas sobre el nitrógeno de dichos heterociclos.<sup>13</sup>

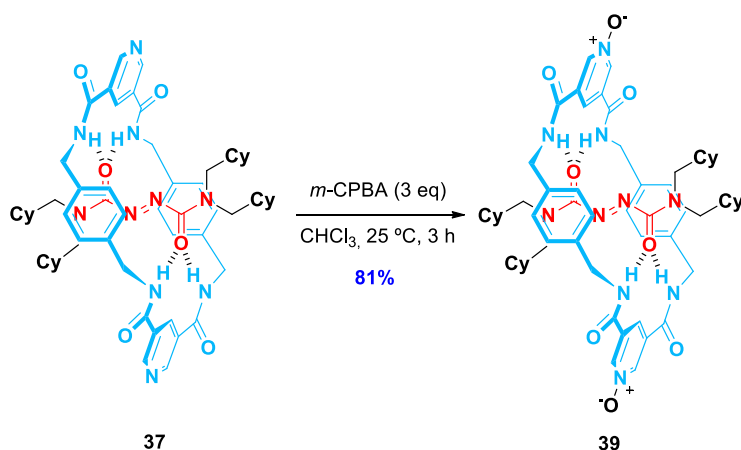
Con estos precedentes en mente, se decidió estudiar el efecto que tiene la funcionalización de los nitrógenos piridínicos del rotaxano **37** en la velocidad de giro del macrociclo.

La basicidad de los anillos de piridina del macrociclo permite que tenga lugar la protonación del anillo.<sup>18</sup> La reacción del rotaxano **37** con un exceso de ácido trifluoroacético (TFA) permite obtener el bis(trifluoroacetato) de piridinio **38** de manera cuantitativa (Esquema 2.8). La especie entrelazada inicial se puede recuperar a través de una reacción de desprotonación empleando la resina Amberlyst® A21, que posee grupos amino terciarios libres capaces de secuestrar el ácido presente en el medio.



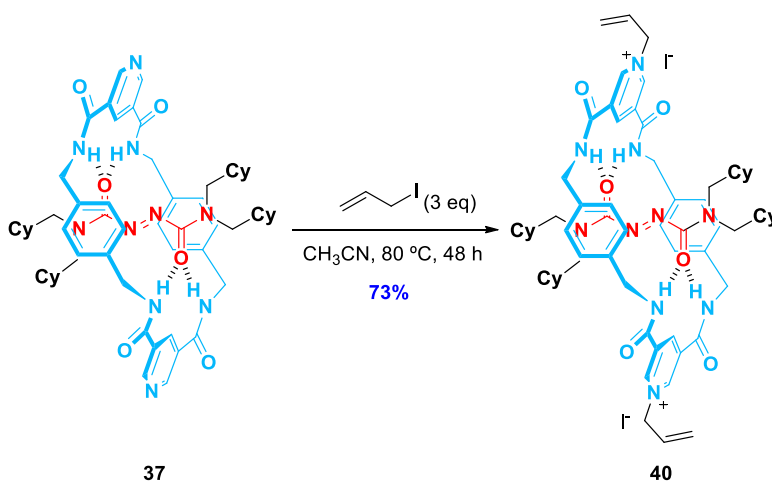
**Esquema 2.8.** Síntesis reversible de la sal de piridinio entrelazada **38**.

Por otro lado, la reacción del azocompuesto enhebrado **37** con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) llevó a la obtención del [2]rotaxano **39**, provisto con dos unidades de *N*-óxido de piridina en el macrociclo, en alto rendimiento (81%) (Esquema 2.9).



**Esquema 2.9.** Preparación del [2]rotaxano oxidado **39**.

Otra posible modificación estructural supone la *N*-alquilación de los anillos de piridina con diferentes electrófilos alifáticos tales como los haluros de alquilo.<sup>19</sup> La reacción del rotaxano **37** con yoduro de alilo (Esquema 2.10) proporciona el rotaxano **40** en un rendimiento del 73%. Este compuesto entrelazado es insoluble en disolventes clorados. El intercambio del contraión por  $\text{SbF}_6^-$  y  $\text{PF}_6^-$  se ensayó con el objeto de mejorar su solubilidad. No obstante, estos intentos condujeron a mezclas complejas difíciles de resolver.



**Esquema 2.10.** Preparación de la sal de dipiridinio entrelazada **40**.

### 2.3.5. Cálculo de la barrera de energía rotacional de los rotaxanos 37-39 y [2H]-37

La rotación del macrociclo alrededor de la hebra tiene asociada una barrera energética que ha de superarse y que, en el caso de [2]rotaxanos de amidas bencílicas, puede calcularse a partir de los datos derivados de experimentos de RMN de temperatura variable (VT-RMN). Para el cálculo de esta energía de rotación se emplea el método de coalescencia, que se sustenta en el hecho de que la distancia entre picos, así como su anchura, varían con la temperatura de la medida. Estas variaciones están asociadas a la velocidad de rotación, pudiéndose asignar una energía al proceso. El método de coalescencia en RMN fue estudiado por primera vez en 1956, analizando el RMN de  $^1\text{H}$  de la *N,N*-dimetilformamida (DMF) con respecto a la temperatura.<sup>20</sup> A 25 °C, se observan dos señales asociadas a los dos grupos metilo en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Con el aumento de la temperatura, se puede superar la barrera energética rotacional del enlace amida, incrementándose la velocidad de intercambio de los dos metilos hasta que los entornos magnéticos de ambos se hacen equivalentes, lo que se traduce en la aparición de una señal única, a una posición intermedia entre las dos señales observadas a 25 °C.

Esta temperatura en la que las dos señales se unen se conoce como *temperatura de coalescencia* ( $T_c$ ). Dicha temperatura tiene asociada una constante de velocidad ( $k_c$ ), que se mide en  $\text{s}^{-1}$  y se calcula empleando la Ecuación 2.1.<sup>20</sup> En dicha ecuación,  $\Delta\nu$  es la separación entre las dos señales en ausencia de intercambio, medida en Hz.

$$k_c = \frac{\Delta\nu \cdot \pi}{\sqrt{2}} \quad (\text{Ecuación 2.1})$$



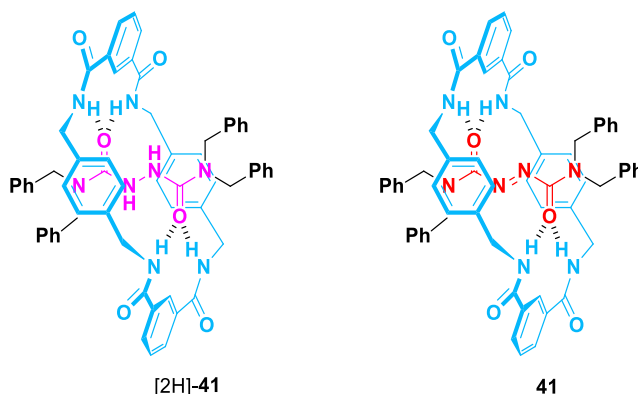
Cuando en el proceso de intercambio intervienen dos núcleos (A y B) que tienen asociada una constante de acoplamiento  $J_{AB}$ , el cálculo de la  $k_c$  se ve modificado, de acuerdo con la ecuación 2.2.<sup>20</sup>

$$k_c = \frac{\pi \cdot \sqrt{\Delta v^2 + J_{AB}^2}}{\sqrt{2}} \quad (\text{Ecuación 2.2})$$

Utilizando la constante de velocidad rotacional determinada, se puede calcular la energía libre para el intercambio ( $\Delta G^\ddagger$ ) a través de la ecuación de Eyring (Ecuación 2.3).<sup>21</sup> En esta ecuación  $h$  representa la constante de Plank,  $k_B$  es la constante de Boltzmann y  $R$  es la constante de los gases.

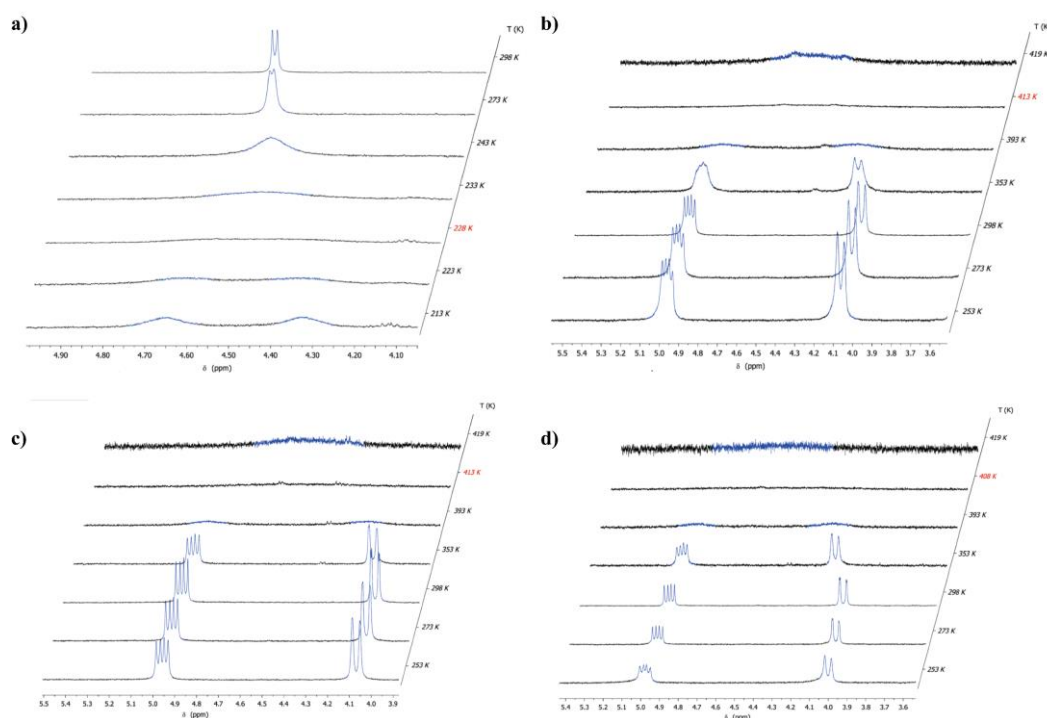
$$\Delta G^\ddagger = -R \cdot T_c \cdot \ln \frac{k_c \cdot h}{k_B \cdot T_c} \quad (\text{Ecuación 2.3})$$

En [2]rotaxanos de poliamidas bencílicas, la energía asociada a la barrera rotacional del macrociclo alrededor del eje se correlaciona de forma directa con la afinidad existente entre los componentes.<sup>9,13,22</sup> Siguiendo esta metodología,<sup>20</sup> se realizaron experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  de temperatura variable de los [2]rotaxanos [2H]-**37**, **37**, **38** y **39**. El [2]rotaxano **40** es insoluble en disolventes halogenados en los que los enlaces de hidrógeno intercomponentes se mantienen, lo que impidió el estudio de la cinética de rotación. Con el objeto de comparar los nuevos sistemas sintetizados con los publicados anteriormente por el grupo de investigación, se incluyeron los valores obtenidos empleando la metodología de coalescencia de los [2]rotaxanos [2H]-**41** y **41** (Figura 2.4).<sup>23</sup>



**Figura 2.4.** Tetrabencilhidrazodicarboxamida enlazada mecánicamente [2H]-**41** y tetrabencilazodicarboxamida enhebrada **41**.

Los experimentos de RMN de temperatura variable se realizaron empleando  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  como disolventes, en el rango de temperatura de 213 a 419 K (Figura 2.5).



**Figura 2.5.** Ampliación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  apilados, realizados a distintas temperaturas a una frecuencia de 400 MHz, de los [2]rotaxanos: (a) [2H]-37, (b) 37, (c) 38 y (d) 39. Las señales correspondientes a los protones metilénicos del macrociclo ( $H_E$  y  $H_{E'}$ ) están marcadas en azul. La temperatura de coalescencia se señala en rojo.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del rotaxano [2H]-37 a 298 K (temperatura ambiente) se observa una única señal correspondiente a los protones  $H_E$  y  $H_{E'}$ , lo que indica que los entornos magnéticos de estos núcleos son equivalentes debido a la rotación rápida del macrociclo. Esto difiere considerablemente con los espectros de los rotaxanos 37-39, en los que es necesario incrementar la temperatura para observar la coalescencia de dichas señales. La rotación del anillo del [2]rotaxano [2H]-37, cuyo eje es un hidrazocompuesto, es superior a la del azorotaxano 37 (Tabla 2.1; entradas 1 y 2). La hidrazodicarboxamida [2H]-37 presenta una barrera de energía rotacional de 10.7 kcal/mol, similar a la publicada para el rotaxano [2H]-41,<sup>23</sup> que es de 10.4 kcal/mol (Tabla 2.1; entradas 1 y 5). Cuando se comparan los derivados azo análogos, 37 y 41, los valores determinados son de 19.1 kcal/mol y 14.8 kcal/mol, respectivamente (Tabla 2.1; entradas 2 y 6). Este incremento en la barrera energética para el proceso de rotación en el caso de 37 podría deberse a dos

motivos: a) el establecimiento de interacciones cooperativas  $\text{CH}\cdots\pi$  entre el macrociclo y los anillos de ciclohexilo de la hebra, y b) el mayor impedimento estérico de los grupos ciclohexilo en comparación con los anillos planos de fenilo presentes en los *stoppers* de **41**. Esto provoca la disminución de la velocidad de rotación en el caso del [2]rotaxano **37**. Merece la pena resaltar que la diferencia energética entre los procesos de rotación de [2H]-**37** y **37** (8.4 kcal/mol) es la mayor publicada hasta ahora para sistemas en los que se puede conmutar su velocidad de circunrotación. En el caso de la sal de bis(trifluoroacetato) de bis(piridinio) **38**, el macrociclo tiene una velocidad de rotación similar a la observada en el rotaxano neutro **37**, con una energía de rotación de 19 kcal/mol (Tabla 2.1; entrada 3). La formación de los *N*-óxidos de piridina en el rotaxano **39** hace que su componente cíclico rote a una velocidad ligeramente superior en comparación con el azocompuesto entrelazado de partida **37**, con un valor de energía rotacional asociado de 18.6 kcal/mol (Tabla 2.1; entrada 4), evidenciando que la oxidación de los nitrógenos piridínicos induce un aumento en la velocidad de rotación.

**Tabla 2.1.** *Parámetros cinéticos y termodinámicos del movimiento de rotación del macrociclo alrededor de la hebra obtenidos mediante los datos de RMN de  $^1\text{H}$  de temperatura variable.*

Entrada	Rotaxano	$\delta(\text{H}_E); \delta(\text{H}_{E'})/\text{ppm}$	$k_c/s^{-1}$	$T_c/\text{K}$	$\Delta G^\ddagger/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	[2H]- <b>37</b>	4.64; 4.33	290	228	10.7
2	<b>37</b>	4.96; 4.06	802	413	19.1
3	<b>38</b>	4.96; 4.07	793	413	19.0
4	<b>39</b>	4.98; 4.00	873	408	18.6
5	[2H]- <b>41</b> <sup>23</sup>	4.78; 4.22	527	228	10.4
6	<b>41</b> <sup>23</sup>	5.14; 3.67	1245	333	14.8

## 2.4. Conclusiones

- La síntesis de dos [2]rotaxanos de amidas bencílicas empleando hebras con estaciones de azo- e hidrazodicarboxamida, presentando dos anillos de piridina en el macrociclo se ha llevado a cabo empleando una metodología de *clipping*.

- La interconversión entre las formas azo e hidrazo de los [2]rotaxanos obtenidos permite modificar a voluntad la velocidad de rotación del macrociclo.
- La velocidad de circunrotación del macrociclo del azorotaxano sintetizado es inferior a la del hidrazorotaxano análogo.
- La funcionalización de los nitrógenos piridínicos del macrociclo permite variar la dinámica rotacional de estos nuevos sistemas entrelazados.

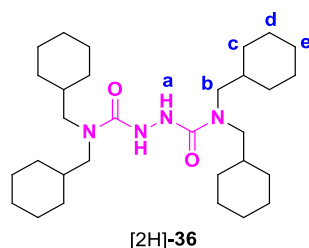
## 2.5. Experimental

Todos los reactivos han sido adquiridos de *Merck* y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes utilizados de grado HPLC han sido adquiridos en *Scharlab*. Las columnas de cromatografía se han llevado a cabo utilizando gel de sílice (60 Å, 70-200 µm, SDS) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo utilizando láminas de aluminio con gel de sílice depositada (grosor 0.25 mm, indicador fluorescente de 254 nm, *Fluka Chemie AG*) y observadas bajo luz ultravioleta. Los puntos de fusión se han medido utilizando un aparato Kofler de placa caliente y no se encuentran corregidos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{19}\text{F}$  y de  $^{13}\text{C}$  se han realizado en equipos *Bruker Avance* 300 y 400 MHz, medidos a temperaturas de 298 K. Las señales de RMN de  $^1\text{H}$  se han referenciado respecto a la señal de protón de los disolventes deuterados, del mismo modo que las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  lo han sido respecto a las señales de carbono de los disolventes deuterados.<sup>24</sup> Las señales de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, HMQC y HMBC). Las abreviaciones de los patrones de acoplamiento son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron empleando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) *Agilent 6220*, equipado con ionización por electrospray (ESI). Los espectros IR se registraron usando un espectrofotómetro *Nicolet Avatar 360 FTIR*.

### 2.5.1. Síntesis de los compuestos orgánicos

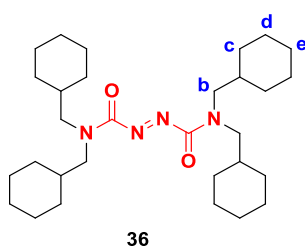
En este apartado se recogen los procedimientos seguidos para la síntesis de los compuestos presentados en este capítulo, además de los datos físicos y espectroscópicos necesarios para su caracterización.

### Hidrazodicarboxamida [2H]-36



A una disolución de hidrazodicarboxilato de difenilo **34** (1.65 g, 6.06 mmol) en cloroformo (50 mL) se adiciona bis(ciclohexilmetil)amina **35** (2.80 g, 13.37 mmol) y trietilamina (1.69 mL, 12.16 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura de reflujo durante 15 horas. Tras ese tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (99/1), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ([2H]-**36**, 1.53 g, 51%). P. f. 249–251 °C; IR (Nujol): 3627 (w), 3575 (w), 3397 (w), 3019 (w), 2925 (w), 1653 (w), 1449 (w), 1215 (vs), 1046 (w), 758 (vs), 699 (s); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.54 (s, 2H, NH<sub>a</sub>), 3.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 8H, H<sub>b</sub>), 1.82–1.53 (m, 24H, H<sub>c</sub>), 1.34–1.05 (m, 12H, H<sub>c</sub>), 1.02–0.75 (m, 8H, H<sub>c</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159.2 (CO), 54.5 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>30</sub>H<sub>55</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 503.4325, encontrada 503.4329.

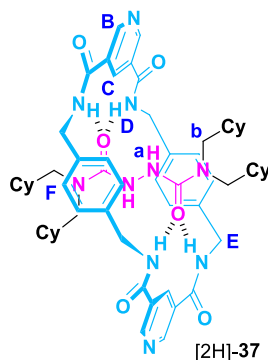
### Azodicarboxamida **36**



A una disolución de hidrazodicarboxamida [2H]-**36** (2.87 g, 5.71 mmol) en diclorometano (50 mL) se adiciona piridina (0.6 mL, 6.85 mmol) y NBS (1.12 g, 6.28 mmol). La disolución naranja resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (100 mL) y se lava de forma secuencial con agua (100 mL), una solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% (75 mL) y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 75 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se

purifica utilizando cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (98/2), obteniendo el producto como un sólido naranja (**36**, 2.77 g, 97%). P. f. 187–189 °C; IR (Nujol): 3019 (m), 2928 (w), 1699 (m), 1450 (w), 1216 (vs), 1047 (w), 759 (vs), 699 (m); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.32 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H,  $\text{H}_b$ ), 3.19 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H,  $\text{H}_b$ '), 1.89–1.48 (m, 22H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.31–0.95 (m, 18H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 0.92–0.78 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.6 (CO), 53.4 ( $\text{CH}_2$ ), 53.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 (CH), 36.0 (CH), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  501.4169, encontrada 501.4170.

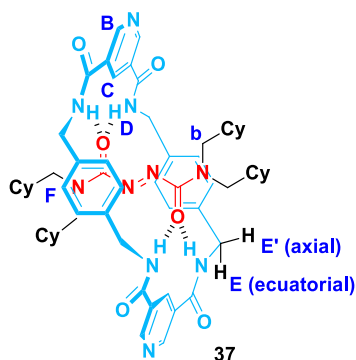
### [2]Rotaxano [2H]-37



Una disolución de la hebra [2H]-**36** (0.50 g, 1.00 mmol) y trietilamina (3.4 mL, 24 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (250 mL) se mantiene en agitación, mientras se adicionan de forma simultánea disoluciones de *p*-xililendiamina (1.63 g, 12 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) y dicloruro de 3,5-piridincarbonilo (2.54 g, 12 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) durante un periodo de 3.5 horas, usando una bomba de adición para jeringas. Tras este tiempo, la suspensión resultante se filtra a través de Celita<sup>®</sup> y se lava con HCl 1M (2 x 100 mL), una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 100 mL) y una disolución saturada de NaCl (150 mL). La fase orgánica se deseca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (98/2), obteniendo el [2]rotaxano de interés como un sólido blanco ([2H]-**37**, 41.5 mg, 4%). P. f. > 300 °C; IR (Nujol): 3579 (w), 3354 (w), 3019 (s), 2921 (w), 1658 (m), 1527 (m), 1429 (w), 1215 (vs), 1045 (w), 758 (vs), 699 (s); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.48 (s, 4H,  $\text{H}_B$ ), 8.95 (s, 2H,  $\text{H}_C$ ), 8.28 (s, 4H,  $\text{NH}_D$ ), 7.26 (s, 8H,  $\text{H}_F$ ), 5.53 (s, 2H,  $\text{NH}_a$ ), 4.56 (s, 8H,  $\text{H}_E$ ), 2.76 (d,  $J = 5.7$  Hz, 8H,  $\text{H}_b$ ), 1.67–1.54 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.46–1.31 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.04–0.93 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 0.70–0.57 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ : 165.2 (CO), 157.8 (CO),

152.6 (C), 137.8 (C), 131.1 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (C), 55.1 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>60</sub>H<sub>81</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1037.6341, encontrada 1037.6344.

### [2]Rotaxano 37



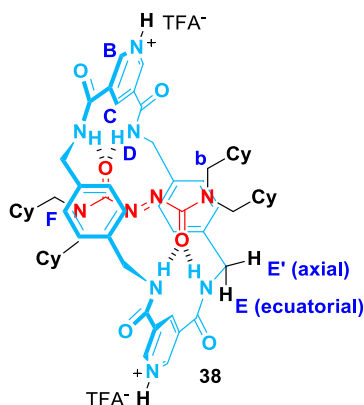
Una disolución de la hebra **36** (0.50 g, 1.00 mmol) y trietilamina (3.4 mL, 24 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (250 mL) se mantiene en agitación mientras se adicionan de forma simultánea disoluciones de *p*-xililendiamina (1.63 g, 12 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) y dicloruro de 3,5-piridincarbonilo (2.54 g, 12 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) durante un periodo de 3.5 horas, usando una bomba de adición para jeringas. Tras este tiempo, la suspensión resultante se filtra a través de Celita y se lava con HCl 1M (2 x 100 mL), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL) y una disolución saturada de NaCl (150 mL). La fase orgánica se deseca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98/2), obteniendo el [2]rotaxano de interés como un sólido naranja (**37**, 103.8 mg, 4%). P. f. > 300 °C; IR (Nujol): 3385 (m), 3022 (m), 2933 (s), 2850 (m), 2118 (m), 1670 (s), 1545 (m), 1445 (m), 1296 (m), 1224 (s), 1145 (w), 1121 (w), 765 (vs), 672 (vs). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.47 (s, 4H, H<sub>B</sub>), 8.73 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 7.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H, NH<sub>D</sub>), 7.06 (s, 8H, CH<sub>F</sub>), 4.96 (dd, *J* = 14.2 Hz, 7.3 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 4.06 (d, *J* = 14.2 Hz, 4H, H<sub>E'</sub>), 3.29–3.22 (m, 8H, H<sub>b</sub>), 1.85–1.47 (m, 22H, H<sub>Cy</sub>), 1.22–1.14 (m, 8H, H<sub>Cy</sub>), 1.07–0.84 (m, 8H, H<sub>Cy</sub>), 0.71–0.59 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>), 0.47–0.30 (m, 4H, H<sub>Cy</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.1 (CO<sub>hebra</sub>), 159.4 (CO<sub>macrocielo</sub>), 153.1, 136.9 (C), 130.9, 129.2, 128.0 (C), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH), 37.3 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>60</sub>H<sub>79</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1035.6184, encontrada 1035.6189.

**Reacción de oxidación del [2]rotaxano [2H]-37 al [2]rotaxano 37**

A una disolución del [2]rotaxano [2H]-**37** (39 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (5 mL) se adiciona piridina (4  $\mu$ L) y NBS (7 mg, 0.04 mmol). La disolución naranja resultante se agita a 25 °C durante 30 minutos. Tras ese tiempo, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (10 mL) y se lava de forma secuencial con agua (25 mL), una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% (20 mL) y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL). La fase orgánica se deseca empleando MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo el [2]rotaxano **37** en rendimiento cuantitativo (37 mg, 0.04 mmol) como un sólido naranja.

**Reacción de reducción del [2]rotaxano 37 al [2]rotaxano [2H]-37**

A una disolución del [2]rotaxano **37** (55 mg, 0.05 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (5 mL) se adiciona hidracina monohidrato (5  $\mu$ L). Se produce un cambio de coloración de la disolución de naranja a transparente en un tiempo de 5 minutos. Cuando el cambio de coloración se ha completado, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo el [2]rotaxano [2H]-**37** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo (54 mg, 0.05 mmol).

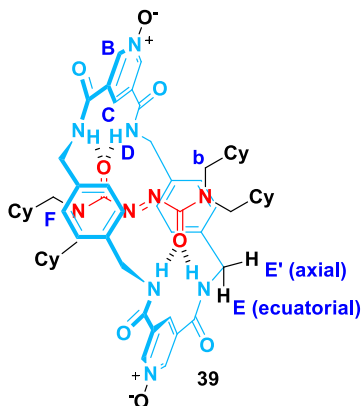
**[2]Rotaxano 38**

A una disolución del [2]rotaxano **37** (10 mg, 0.01 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (0.5 mL) se adiciona TFA (2.2  $\mu$ L, 0.03 mmol). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 25 °C. Tras este tiempo, el disolvente y el exceso de TFA se eliminan a vacío, proporcionando el [2]rotaxano **38** como un sólido marrón (11 mg, 93%). P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.47 (dd,  $J$  = 1.8 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 8.78 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 2H, H<sub>C</sub>), 7.14 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 4H, NH<sub>D</sub>), 7.06 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 4.96 (dd,  $J$  = 14.3 Hz,  $J$  = 7.4 Hz, 4H, H<sub>E'</sub>), 4.08 (dd,  $J$  = 14.2 Hz, 2.0 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 3.29-3.24 (m, 8H, H<sub>b</sub>), 1.85-1.47 (m, 18H, H<sub>Cy</sub>), 1.42-0.88

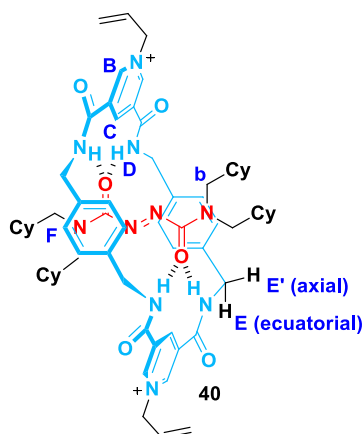


(m, 20H, H<sub>Cy</sub>), 0.71–0.59 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>), 0.47–0.32 (m, 4H, H<sub>Cy</sub>); RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 75.87.

**[2]Rotaxano 39**



A una disolución del [2]rotaxano **37** (15 mg, 0.014 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (0.5 mL) se adiciona *m*-CPBA (7.5 mg, 0.042 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 25 °C. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con CHCl<sub>3</sub> (5 mL) y se lava secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL). La fase orgánica se deseca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo el [2]rotaxano **39** como un sólido naranja (12 mg, 81%). P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.97 (d, *J* = 1.0 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 8.30 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 7.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H, NHD), 7.05 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 4.96 (dd, *J* = 14.3 Hz, 7.6 Hz, 4H, H<sub>E'</sub>), 4.03 (dd, *J* = 14.3 Hz, 1.8 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 3.32–3.27 (m, 8H, H<sub>b</sub>), 1.85–1.55 (m, 18H, H<sub>Cy</sub>), 1.16–0.98 (m, 20H, H<sub>Cy</sub>), 0.71–0.65 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>), 0.54–0.43 (m, 4H, H<sub>Cy</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.6 (CO), 159.4 (CO), 142.3 ©, 136.6 (C), 132.4 (CH), 129.2 (CH), 119.2 (C), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 37.7 (CH), 37.3 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>60</sub>H<sub>79</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1067.6077, encontrada 1067.6045.

**[2]Rotaxano 40**

A una disolución de [2]rotaxano **37** (15 mg, 0.014 mmol) en acetonitrilo (0.5 mL) se le adiciona yoduro de alilo (7.3 mg, 0.042 mmol). La disolución resultante se agita a 70 °C durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se lava con éter y cloroformo, proporcionando el [2]rotaxano **40** como un sólido marrón (14 mg, 73%). P. f. > 300 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.67 (d,  $J = 1.3$  Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 8.939 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.87 (t,  $J = 5.2$  Hz, 4H, NH<sub>D</sub>), 7.04 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 6.24–6.11 (m, 2H, H<sub>alilo</sub>), 5.66–5.42 (m, 4H, H<sub>alilo</sub>), 4.45 (s, 8H, H<sub>E</sub>), 3.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H, H<sub>b</sub>), 3.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H, CH<sub>b'</sub>), 1.80–0.88 (m, 38H, H<sub>Cy</sub>), 0.71–0.62 (m, 2H, H<sub>Cy</sub>), 0.20–0.05 (m, 4H, H<sub>Cy</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160.7 (CO), 158.5 (CO), 146.2 (C), 141.4 (C), 136.2 (CH), 134.3 (CH), 131.1 (C), 128.0 (CH), 123.1 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH), 29.7 (CH), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>66</sub>H<sub>87</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1115.6805, encontrada 1115.6777.

## 2.6. Referencias

- <sup>1</sup> M. Xue, Y. Yang, X. Chi, X. Yan, F. Huang. *Development of Pseudorotaxanes and Rotaxanes: From Synthesis to Stimuli-Responsive Motions to Applications*. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 7398-7501.
- <sup>2</sup> M. Linke, J.-C. Chambron, V. Heitz, J.-P. Sauvage, V. Semetey. *Complete Rearrangement of a Multi-Porphyrinic Rotaxane by Metallation–Demetallation of the Central Coordination Site*. *Chemical Communications* **1998**, 2469-2470.

- <sup>3</sup> L. Raehm, J.-M. Kern, J.-P. Sauvage. *A Transition Metal Containing Rotaxane in Motion: Electrochemically Induced Pirouetting of the Ring on the Threaded Dumbbell. Chemistry A European Journal* **1999**, *5*, 3310-3317.
- <sup>4</sup> K. C. Lim, A. Kapitulnik, R. Zacher, A. J. Heeger. *Conformation of Polydiacetylene Macromolecules in Solution: Field Induced Birefringence and Rotational Diffusion Constant. The Journal of Chemical Physics* **1985**, *82*, 516-521.
- <sup>5</sup> F. G. Gatti, S. Leon, J. K. Y. Wong, G. Bottari, A. Altieri, M A. F. Morales, S. J. Teat, C. Frochot, D. A. Leigh, A. M. Brouwer, F. Zerbetto. *Photoisomerization of a Rotaxane Hydrogen Bonding Template: Light-Induced Acceleration of a Large Amplitude Rotational Motion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2003**, *100*, 10-14.
- <sup>6</sup> N. H. Evans. *Recent Advances in the Synthesis and Application of Hydrogen Bond Templated Rotaxanes and Catenanes. European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 3320-3343.
- <sup>7</sup> J. Berna, M. Alajarin, R.-A. Orenes. *Azodicarboxamides as Template Binding Motifs for the Building of Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles. Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 10741–10747.
- <sup>8</sup> D. A. Leigh, A. Venturini, A. J. Wilson, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto. *The Mechanism of Formation of Amide-Based Interlocked Compounds Prediction of a New Rotaxane-Forming Motif. Chemistry A European Journal* **2004**, *10*, 4960-4969.
- <sup>9</sup> J. Berna, M. Alajarin, J. S. Martinez-Espin, L. Buriol, M. A. P. Martins, R.-A. Orenes. *Dampened Circumrotation by CH $\cdots$  $\pi$  Interactions in Hydrogen Bonded [2]Rotaxanes. Chemical Communications* **2012**, *48*, 5677-5679.
- <sup>10</sup> M. Nishio, Y. Umezawa, J. Fantini, M. S. Weiss, P. Chakrabarti. *CH– $\pi$  Hydrogen Bonds in Biological Macromolecules. Physical Chemistry Chemical Physics* **2014**, *16*, 12648-12683.
- <sup>11</sup> Z. Zhang, Y. Luo, J. Chen, S. Dong, Y. Yu, Z. Ma, F. Huang. *Formation of Linear Supramolecular Polymers That Is Driven by CH $\cdots$  $\pi$  Interactions in Solution and in the Solid State. Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 1397-1401.

- 
- <sup>12</sup> D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, A. M. Z. Slawin. *Glycylglycine Rotaxanes—The Hydrogen Bond Directed Assembly of Synthetic Peptide Rotaxanes*. *Angewandte Chemie International Edition* **1997**, *36*, 728-732.
- <sup>13</sup> P. Farras, E. C. Escudero-Adan, C. Viñas, F. Teixidor. *Controlling the Pirouetting Motion in Rotaxanes by Counterion Exchange*. *Inorganic Chemistry* **2014**, *53*, 8654-8661.
- <sup>14</sup> D. M. D'Souza, D. A. Leigh, L. Mottier, K. M. Mullen, F. Paolucci, S. J. Teat, S. Zhang. *Nitrone [2]Rotaxanes: Simultaneous Chemical Protection and Electrochemical Activation of a Functional Group*. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 9465-9470.
- <sup>15</sup> V. Bermudez, N. Capron, T. Gase, F. G. Gatti, F. Kajzar, D. A. Leigh, F. Zerbetto, S. Zhang. *Influencing Intramolecular Motion with an Alternating Electric Field*. *Nature* **2000**, *406*, 608-611.
- <sup>16</sup> J. Berna, M. Alajarin, C. Franco-Pujante. *Competitive Binding for Triggering a Fluorescence Response in a Hydrazodicarboxamide-based [2]Rotaxane*. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 474-478.
- <sup>17</sup> S.-Y. Chang, H. S. Kim, K.-J. Chang, K.-S. Jeong. *Efficient Modulation of Hydrogen-Bonding Interactions by Remote Substituents*. *Organic Letters* **2004**, *6*, 181-184.
- <sup>18</sup> A. Gero, J. J. Markham. *Studies on Pyridines: I. The Basicity of Pyridine Bases*. *Journal of Organic Chemistry* **1951**, *16*, 1835-1838.
- <sup>19</sup> N. Kostenko, J. Gottfriedsen, L. Hilfert, F. T. Edelman. *A Synthetic Route to Quaternary Pyridinium Salt-Functionalized Silsesquioxanes*. *International Journal of Polymer Science* **2012**, 586594.
- <sup>20</sup> H. S. Gutowsky, C. H. Holm. *Rate Processes and Nuclear Magnetic Resonance Spectra. II. Hindered Internal Rotation of Amides*. *The Journal of Chemical Physics* **1956**, *25*, 1228-1234.
- <sup>21</sup> H. Eyring. *The Activated Complex in Chemical Reactions*. *The Journal of Chemical Physics* **1935**, *3*, 107-115.

<sup>22</sup> F. G. Gatti, D. A. Leigh, S. A. Nepogodiev, A. M. Z. Slawin, S. J. Teat, J. K. Y. Wong. *Stiff, and Sticky in the Right Places: The Dramatic Influence of Preorganizing Guest Binding Sites on the Hydrogen Bond-directed Assembly of Rotaxanes. Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 5983–5989.

<sup>23</sup> J. Berna, M. Alajarin, C. Marin-Rodriguez, C. Franco-Pujante. *Redox Divergent Conversion of a [2]Rotaxane into two Distinct Degenerate Partners with Different Shuttling Dynamics. Chemical Science* **2012**, 3, 2314-2320.

<sup>24</sup> G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg. *NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179.

# CAPÍTULO 3:

## INTERCONVERSIÓN ENTRE LAS FORMAS CONTRAÍDA Y EXTENDIDA DE LAZOS MOLECULARES DE AMIDAS BENCÍLICAS

Parte del contenido de este capítulo ha sido publicado en el siguiente artículo:

---

A. Saura-Sanmartin, A. Martinez-Cuezva, A. Pastor, D. Bautista, J. Berna. *Light-driven Exchange between extended and contracted lasso-like isomers of a bistable [1]rotaxane. Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 6980-6987.

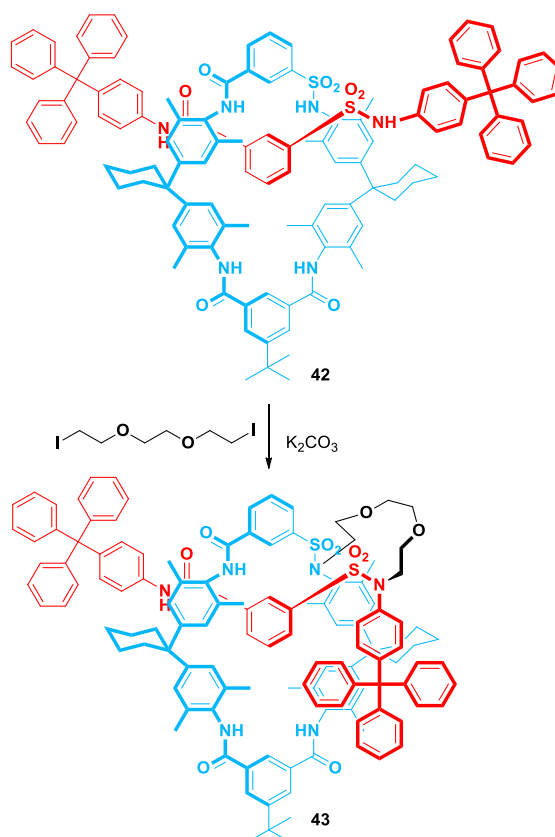
DOI: [10.1039/C8OB02234H](https://doi.org/10.1039/C8OB02234H)



### 3.1. Introducción

Los [1]rotaxanos, aunque no son moléculas entrelazadas mecánicamente propiamente dichas, se les puede considerar un tipo especial de rotaxano. Dichas estructuras presentan un eje directamente unido al macrociclo, de forma que los sitios de unión presentes en el primero pueden estabilizarse dentro de la cavidad macrocíclica mediante el establecimiento de diferentes interacciones.<sup>1</sup> Los sistemas con estructura de lanzadera molecular de [1]rotaxanos, que permiten el movimiento traslacional del macrociclo, provocando su contracción y expansión, se conocen como lazos moleculares.<sup>1</sup>

El grupo de investigación del profesor Vögtle llevó a cabo varios trabajos de investigación enfocados en la obtención de [1]rotaxanos a partir de la unión covalente de los componentes de [2]rotaxanos previamente ensamblados.<sup>2,3,4</sup> El Esquema 3.1 muestra la preparación de un [1]rotaxano empleando el [2]rotaxano **42** que posee dos unidades de sulfonamida, una en el eje y otra en el macrociclo, como material de partida. Una doble reacción de alquilación con un derivado de diyoduro forma un puente de bisulfonamida que conecta la hebra y el macrociclo de manera covalente, generando el [1]rotaxano **43**.<sup>1</sup>



Esquema 3.1. Síntesis de un [1]rotaxano a partir de un [2]rotaxano.<sup>1</sup>



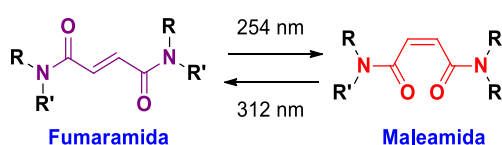
Desde la aparición de estos primeros ejemplos en la bibliografía, diversas metodologías de aplantillado para la preparación de [1]rotaxanos estables que implican la utilización de un precursor cíclico se han publicado.<sup>5,6,7,8,9,10,11</sup> En cambio, la síntesis de [1]rotaxanos partiendo de precursores acíclicos, a través de una metodología de *clipping*, apenas ha sido explorada.<sup>12</sup>

Las lanzaderas moleculares (Figura 3.1),<sup>13,14,15</sup> sistemas capaces de controlar la posición que ocupa el componente cíclico en sitios de distinta afinidad, son compuestos de interés que presentan diversas aplicaciones, destacando ejemplos en el campo de la catálisis.<sup>16,17,18</sup> Aunque existen numerosos sistemas publicados acerca de la utilización de [2]rotaxanos y derivados con mayor número de componentes para la preparación de lanzaderas moleculares, apenas se pueden encontrar ejemplos en los que se empleen [1]rotaxanos con más de una estación, que funcionen de manera conmutable a través de variaciones de pH<sup>10,19,20,21</sup> o procesos redox.<sup>11</sup>



**Figura 3.1.** Representación esquemática del funcionamiento de una lanzadera molecular.

La irradiación con luz como estímulo se ha empleado ampliamente para la conmutación del movimiento intramolecular de lanzaderas moleculares de [2]rotaxanos de amidas bencílicas.<sup>22,23</sup> Para que estos sistemas operen en respuesta a un estímulo fotoquímico, es necesario incorporar unidades fotoactivas como estaciones. La incorporación de una estación de fumaramida en lanzaderas moleculares ha demostrado ser una herramienta eficaz para promover la traslación del macrociclo a lo largo de la hebra, ya que esta isomeriza a la correspondiente maleamida (Esquema 3.2), con menor afinidad eje-macrociclo. La fumaramida de partida se puede recuperar irradiando a una longitud de onda diferente.<sup>24,25</sup>



**Esquema 3.2.** Fotoisomerización reversible fumaramida/maleamida.

En este Capítulo se describe la síntesis de [1]rotaxanos que incorporan dos estaciones, una de ellas fotoactiva, a través de una reacción de autoensamblado empleando un precursor acíclico. La incorporación de la estación fotoactiva ha permitido el estudio de la conmutación del movimiento de estos sistemas como respuesta a una irradiación con luz.

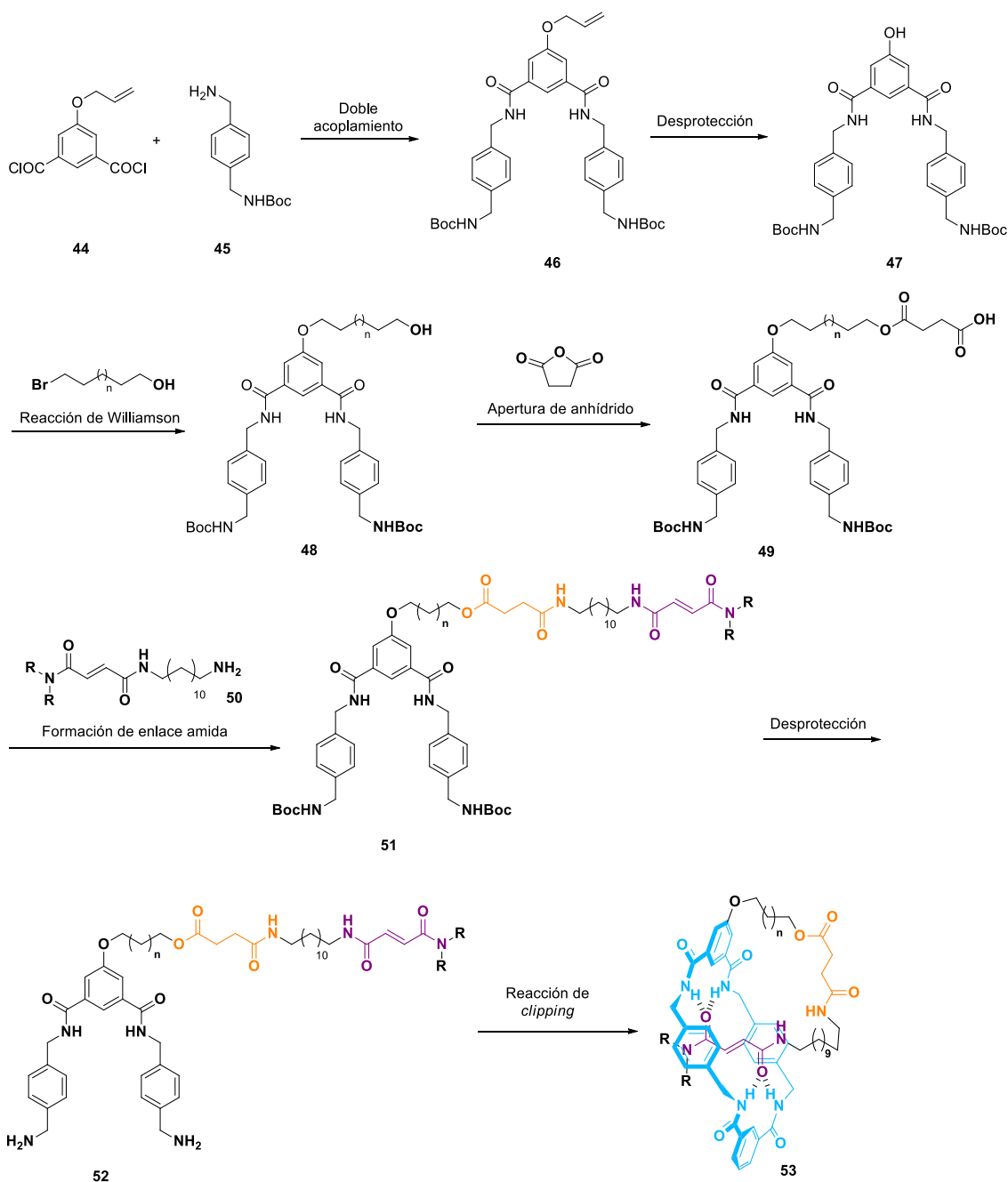
### 3.2. Objetivos

Los objetivos de este Capítulo son los siguientes:

- Síntesis de [1]rotaxanos y [1]pseudorotaxanos que incorporan dos estaciones en su estructura, una de fumaramida y otra de succinamida éster, con menor afinidad.
- Estudio de la reacción de desenhebrado térmico de los [1]pseudorotaxanos sintetizados.
- Conmutación del movimiento traslacional para promover la extensión/contracción de los isómeros de tipo lazo de los [1]rotaxanos preparados.

### 3.3. Resultados y discusión

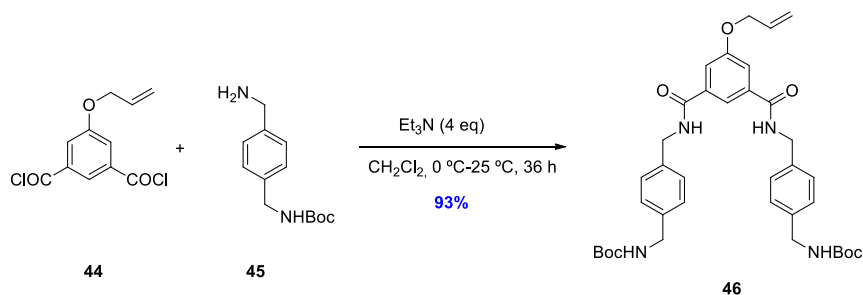
Para llevar a cabo la síntesis de los [1]rotaxanos de amidas bencílicas empleando precursores acíclicos, es necesario conectar un eje, que contiene las dos estaciones deseadas, a un precursor del macrociclo con conformación de “U”. Con el objeto de controlar el movimiento de traslación del macrociclo, se decidió utilizar una estación de fumaramida, con gran afinidad eje-macrosciclo, y otra de succinamida éster, con menor afinidad. En el esquema 3.3 se muestra la ruta sintética planteada para la síntesis de los [1]rotaxanos. Esta síntesis empezaría con la reacción de cloruro de 5-aliloxi-isoftaloilo (**44**) con 1-(*N*-Boc-aminometil)-4-(aminometil)benceno (**45**) que daría lugar al compuesto **46**. La reacción de desprotección del grupo alilo conduciría al fenol **47**. Mediante una reacción de Williamson entre este compuesto (**47**) y un derivado de bromoalcohol se obtendría el alcohol **48**. Una reacción de apertura de anhídrido succínico posterior generaría el ácido carboxílico **49**. La formación de un enlace amida entre la amina **50** y el ácido carboxílico **49** llevaría a la preparación del compuesto **51**. La desprotección de los grupos carbamato generaría la amina **52**, que se emplearía en la reacción de *clipping* que forma el [1]rotaxano **53**.



Esquema 3.3. Ruta sintética planteada para la obtención de los [1]rotaxanos de interés.

### 3.3.1. Síntesis del compuesto 46

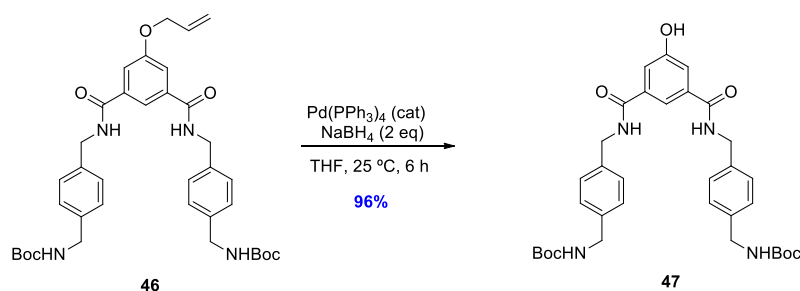
Para sintetizar el precursor necesario para la preparación de los [1]rotaxanos de interés, se comenzó con la síntesis del compuesto **46**, a partir de la reacción de dos moléculas de 1-(*N*-Boc-aminometil)-4-(aminometil)benceno con una molécula de cloruro de 5-aliloxiisofthaloylo, obteniendo el producto de interés en un rendimiento del 93% (Esquema 3.4).



**Esquema 3.4.** Preparación del compuesto **46** mediante una doble formación de enlace amida.

### 3.3.2. Preparación del fenol **47**

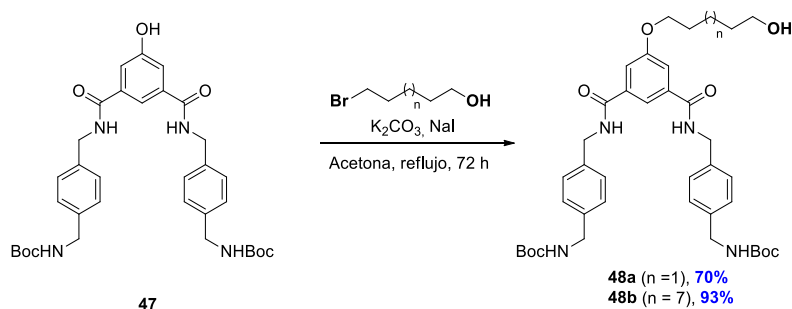
La desprotección del grupo protector alilo del compuesto **46**, empleando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y  $\text{NaBH}_4$ , permitió obtener el compuesto fenólico **47** en un rendimiento del 96% (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5.** Síntesis del fenol **47** mediante una reacción de desprotección de los grupos aliloxi.

### 3.3.3. Síntesis de los compuestos **48a,b**

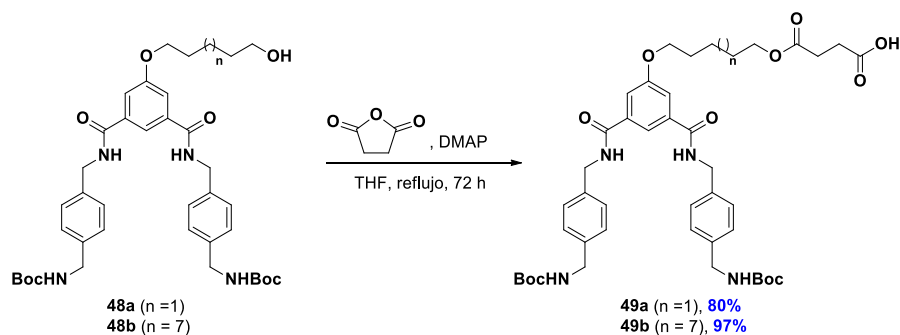
La reacción de alquilación del fenol **47** con 5-bromopentan-1-ol y 11-bromopentan-1-ol generó los alcoholes **48a** y **48b**, respectivamente (Esquema 3.6), que difieren entre sí en la longitud de la cadena que conecta el grupo ftalamida con la función hidroxilo. Los rendimientos obtenidos fueron elevados en ambos casos.



**Esquema 3.6.** Síntesis de los alcoholes **48a,b** mediante una esterificación de Williamson.

### 3.3.4. Preparación de los ácidos carboxílicos 49a,b

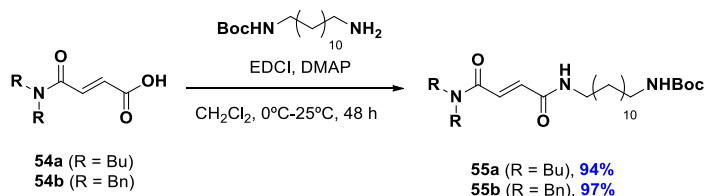
La reacción de apertura de anhídrido succínico con los alcoholes **48a,b** en presencia de DMAP condujo a los derivados de ácido carboxílico **49a,b** en rendimientos superiores al 80% (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Preparación de los derivados de ácido carboxílico **49a,b**.

### 3.3.5. Síntesis de los derivados de fumaramida **55a,b**

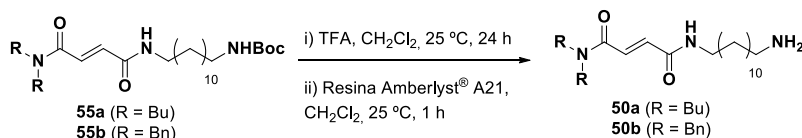
De manera paralela, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento de 12-aminododecilcarbamato de *tert*-butilo con los ácidos (*E*)-4-(dibutilamino)-4-oxobut-2-enoico (**54a**) y (*E*)-4-(dibencilamino)-4-oxobut-2-enoico (**54b**), utilizando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) como agente acoplante, obteniendo las fumaramidas **55a** y **55b**, respectivamente en rendimientos elevados (Esquema 3.8).



Esquema 3.8. Preparación de las fumaramidas **55a,b**.

### 3.3.6. Síntesis de las aminas **50a,b**

El tratamiento secuencial de los carbamatos **55a,b** con ácido trifluoroacético y, posteriormente, con la resina básica Amberlyst<sup>®</sup> A21 permitió la obtención de las correspondientes aminas **50a,b** de manera cuantitativa (Esquema 3.9). Estos fragmentos están provistos de grupos voluminosos en uno de los extremos y de la estación de fumaramida fotoactiva necesaria para el estudio propuesto.

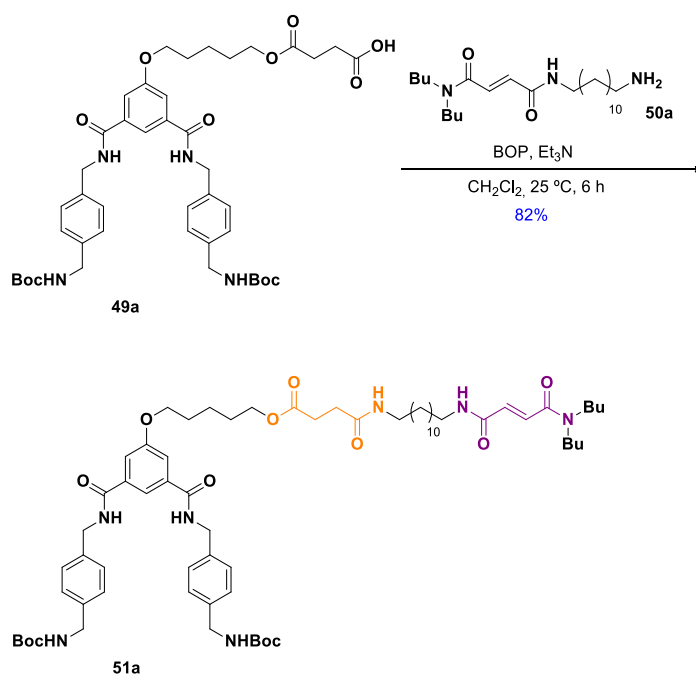


**Esquema 3.9.** Desprotección y neutralización de los carbamatos **55a,b**.

### 3.3.7. Preparación de los precursores **51a-c**

#### Compuesto **51a**

La reacción de formación de enlace amida entre el ácido carboxílico **49a** y la amina **50a** utilizando hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) como agente acoplante, permitió obtener el compuesto **51a** en un rendimiento del 82% (Esquema 3.10). Merece la pena mencionar que aunque se emplearon otros agentes acoplantes (EDCI, DCC, HOBt) en esta reacción, todos ellos condujeron a rendimientos inferiores al 10%.

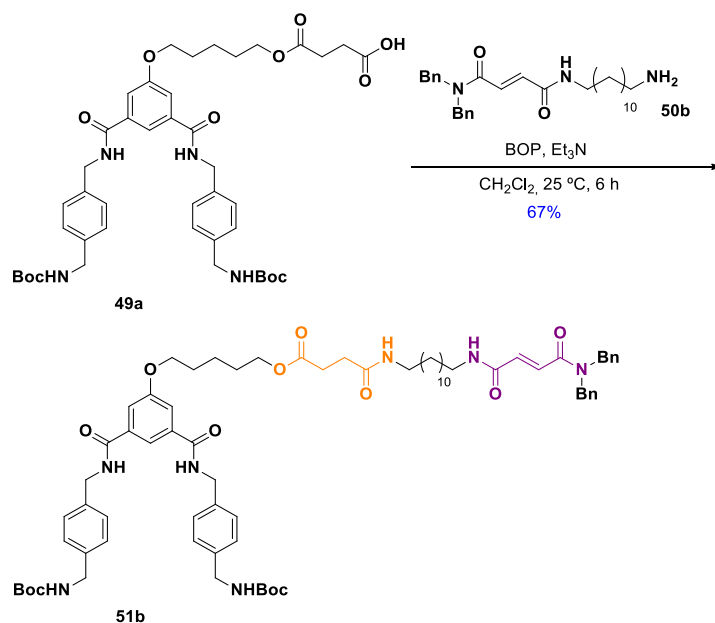


**Esquema 3.10.** Síntesis del compuesto **51a**.

#### Compuesto **51b**

Siguiendo un procedimiento análogo al del compuesto **51a**, la preparación del precursor protegido **51b**, incorporando las dos estaciones en la estructura, se llevó a cabo mediante

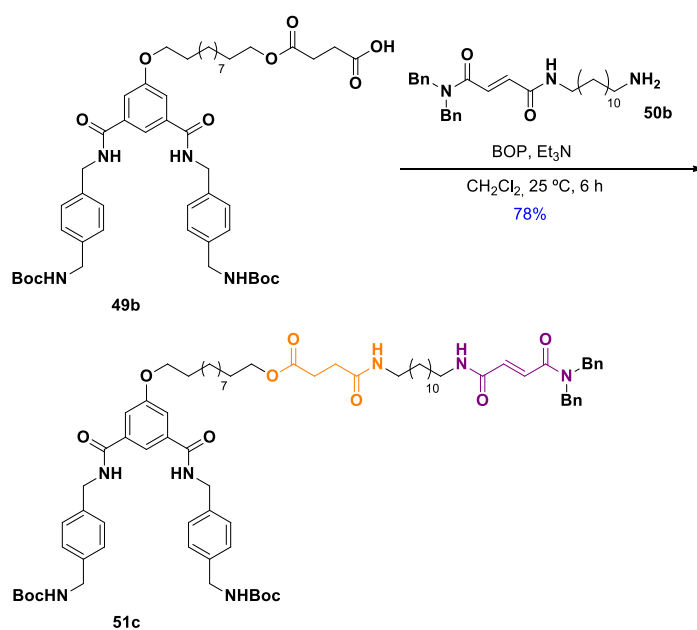
la reacción del ácido carboxílico **49a** y la amina **50b** empleando BOP como agente acoplante (Esquema 3.11), obteniéndose un rendimiento relativamente menor (67%).



Esquema 3.11. Obtención del compuesto **51b**.

### Compuesto **51c**

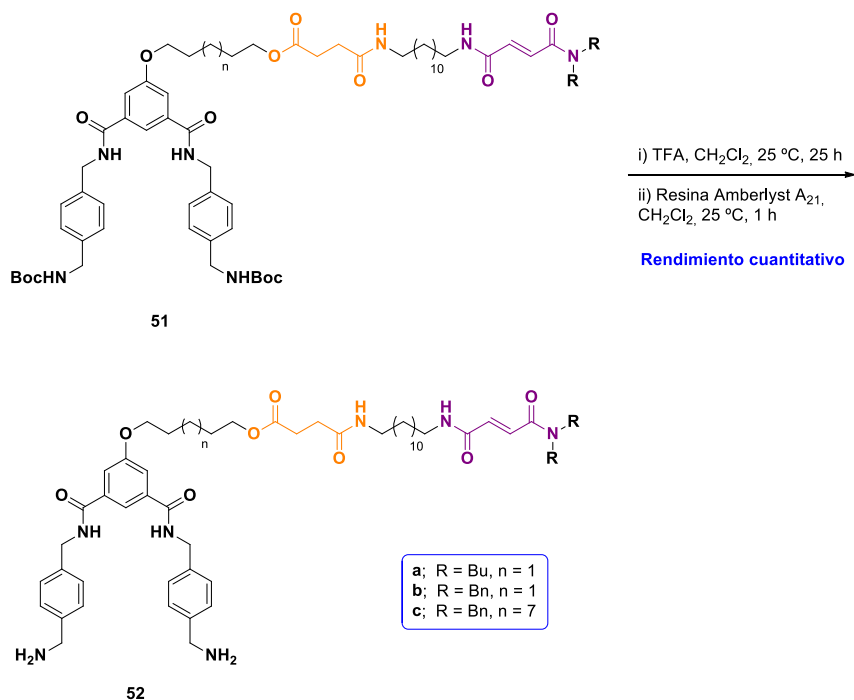
El dicarbamato **51c** se obtuvo mediante la reacción de acoplamiento del ácido carboxílico **49b** con la amina **50b** (Esquema 3.12).



Esquema 3.12. Preparación del compuesto **51c**.

### 3.3.8. Desprotección de los compuestos 51a-c

La desprotección de los grupos amino de los compuestos **51a-c**, utilizando TFA y su posterior neutralización con resina básica Amberlyst® A21, llevó a la obtención de las diaminas precursoras **52a-c** de manera cuantitativa (Esquema 3.13).



*Esquema 3.13. Desprotección de los carbamatos 51a-c.*

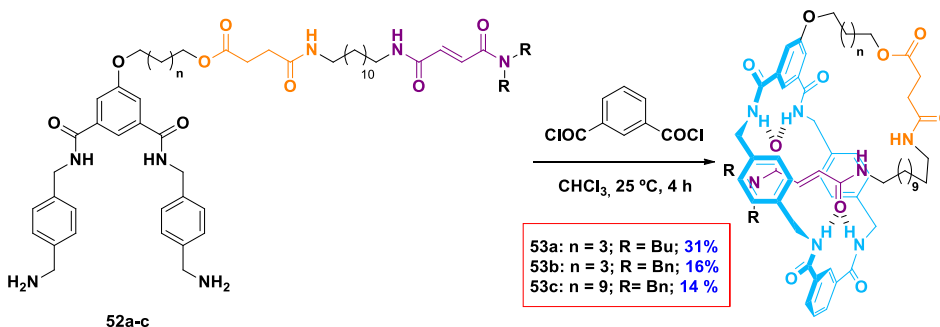
### 3.3.9. Síntesis de los (pseudo)[1]rotaxanos 53a-c

La incorporación de dos plantillas en el fragmento lineal de las diaminas **52a-c**, una de ellas fotoisomerizable y de mayor afinidad por el macrociclo, daría acceso a lanzaderas moleculares no degeneradas (el macrociclo se posiciona en la estación de mayor afinidad).

La estación de fumaramida de las diaminas **52a-c** interacciona con los grupos NH del fragmento de isoftalamida, estableciendo enlaces de hidrógeno que estabilizan una conformación plegada, que preorganiza el sistema para dar el [1]rotaxano. Mediante una reacción de acoplamiento de dos componentes, entre las diaminas **52a-c** y cloruro de isoftaloilo se obtuvieron los [1]rotaxanos (*E*)-**53a-c** (Esquema 3.14). Siguiendo esta metodología se sintetizaron tres sistemas que difieren en la longitud de la cadena alquílica que une la unidad de isoftalamida y la estación de succinamida éster, y en la

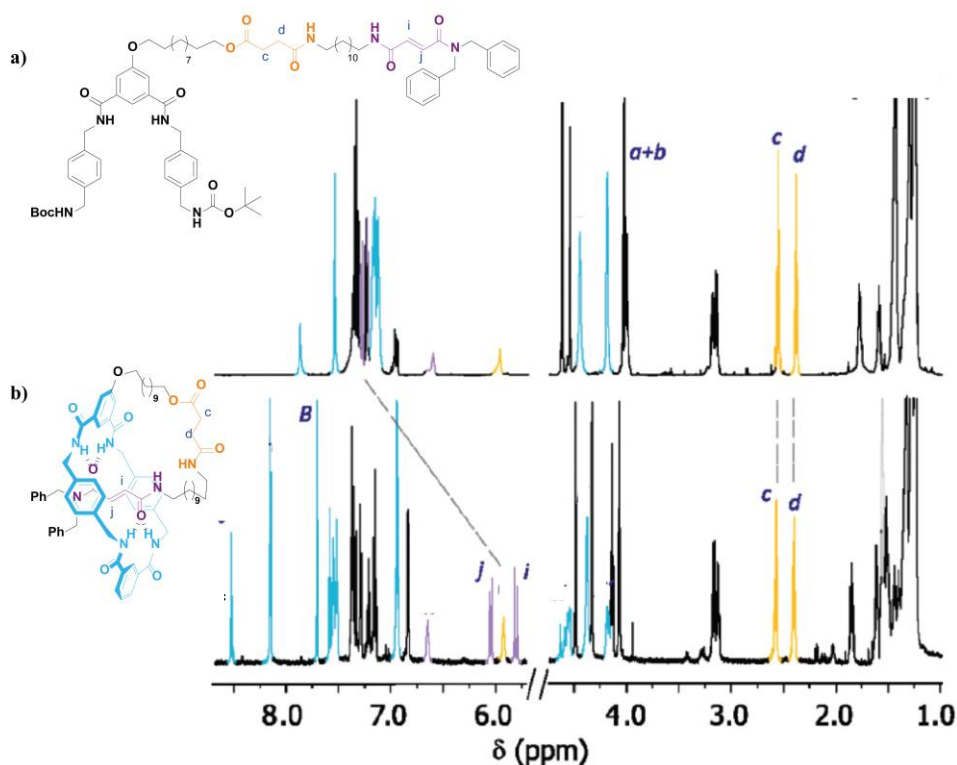


voluminosidad de los grupos terminales de la cadena (*stoppers*). El compuesto **53a** es un [1]pseudorotaxano cinéticamente estabilizado, ya que los grupos dibutilamino permiten el deslizamiento del anillo. La presencia de grupos dibutilamino en [2]rotaxanos análogos ha permitido el desenhebrado de sus componentes en distintas condiciones de polaridad del medio o temperatura.<sup>26,27</sup>



Esquema 3.14. Síntesis de los (pseudo)[1]rotaxanos (*E*)-**53a-c**.

La comparación del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del dicarbamato **51c**, con una estructura próxima a la del producto final y el del [1]rotaxano (*E*)-**53c** (Figura 3.2) es crucial para establecer qué estación (fumaramida o succinamida éster) se sitúa en la cavidad del nuevo macrociclo. Este análisis revela que (a) las señales correspondientes a los protones metilénicos de la estación de succinamida éster (H<sub>c</sub> y H<sub>d</sub>) aparecen a un desplazamiento químico similar, y (b) las señales de los protones metínicos de la estación de fumaramida (H<sub>i</sub> y H<sub>j</sub>) se encuentran apantalladas notablemente ( $\Delta\delta = 1.21$  ppm) en el [1]rotaxano cuando se compara con su precursor no enhebrado **51c**. Ambas observaciones ponen de manifiesto que el macrociclo se sitúa sobre la estación de fumaramida, tal y como se esperaba debido a su mayor afinidad por el anillo.



**Figura 3.2.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) de (a) el dicarbamato **51c** y (b) el [1]rotaxano (E)-**53c**.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del resto de los sistemas sintetizados (**53a,b**) muestran desplazamientos químicos similares de las señales de los protones de las estaciones (fumaramida y succinamida éster).

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de otras especies entrelazadas, tales como dímeros y trímeros enhebrados, que podrían formarse en el proceso de ensamblado serían muy similares a los obtenidos para los [1]rotaxanos **53**. Para confirmar la estructura propuesta para los productos **53** se decidió estudiar de forma exhaustiva estos sistemas enhebrados. Con este propósito, se consideró que los coeficientes de difusión obtenidos mediante experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  proporcionan una información muy valiosa y ayudarían a corroborar la estructura de los monómeros enlazados mecánicamente. Las medidas de difusión mediante experimentos DOSY permitieron determinar valores de coeficiente de difusión ( $D$ ) en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K de 5.67, 5.31 y  $5.10 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  (Tabla 3.1) para los [1]rotaxanos (E)-**53a-c**, respectivamente. Estos valores se determinaron usando la Ecuación 3.1, donde  $I/I_0$  es el cociente de intensidades con gradiente y sin gradiente,  $G$  es la fuerza del gradiente,  $\Delta$  es el retardo entre los puntos medios de los gradientes,  $D$  es

el coeficiente de difusión,  $\delta$  es la longitud del pulso del gradiente y  $\gamma$  es el radio magnetogónico.<sup>28,29</sup>

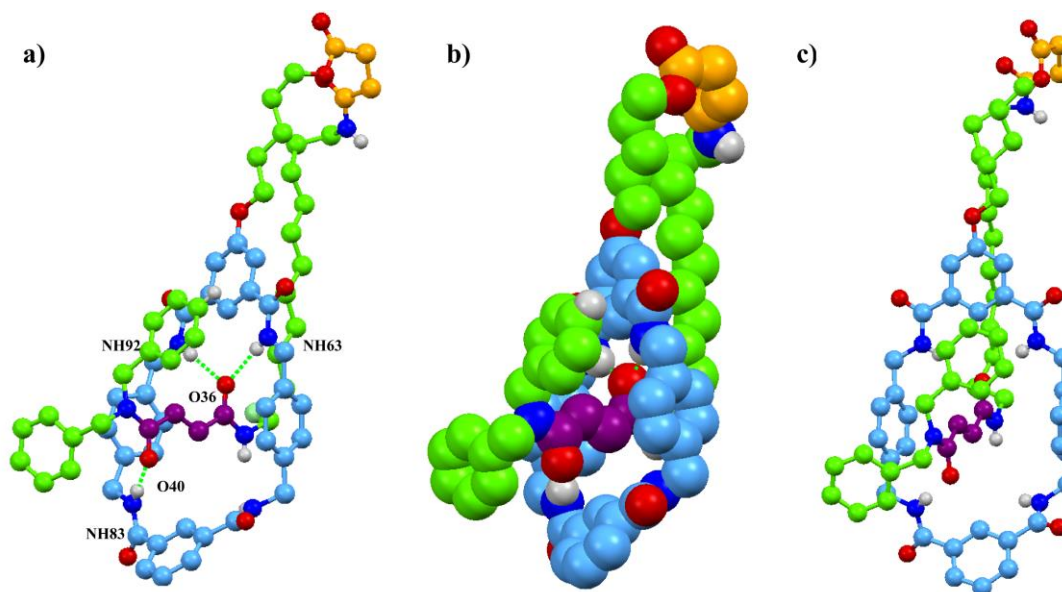
$$\ln I/I_0 = -(\gamma \cdot \delta)^2 \cdot G^2 \cdot \left(\Delta - \delta/3\right) \cdot D \quad (\text{Ecuación 3.1})$$

Empleando la ecuación de Stokes-Einstein<sup>30</sup> se determinaron los radios hidrodinámicos para los sistemas (E)-**53a-c**, siendo estos valores consistentes con el tamaño estimado mediante modelos moleculares computacionales.<sup>31</sup>

**Tabla 3.1.** Coeficientes de difusión,  $D$  ( $m^2/s$ ); radio hidrodinámico,  $r_H$  ( $\text{\AA}$ ); radio de van der Waals,  $r_{vdw}$  ( $\text{\AA}$ ); y peso molecular, P.M. (g/mol) de los [1]rotaxanos disueltos en  $CDCl_3$  ( $2 \cdot 10^{-3} M$ ) a 298 K.

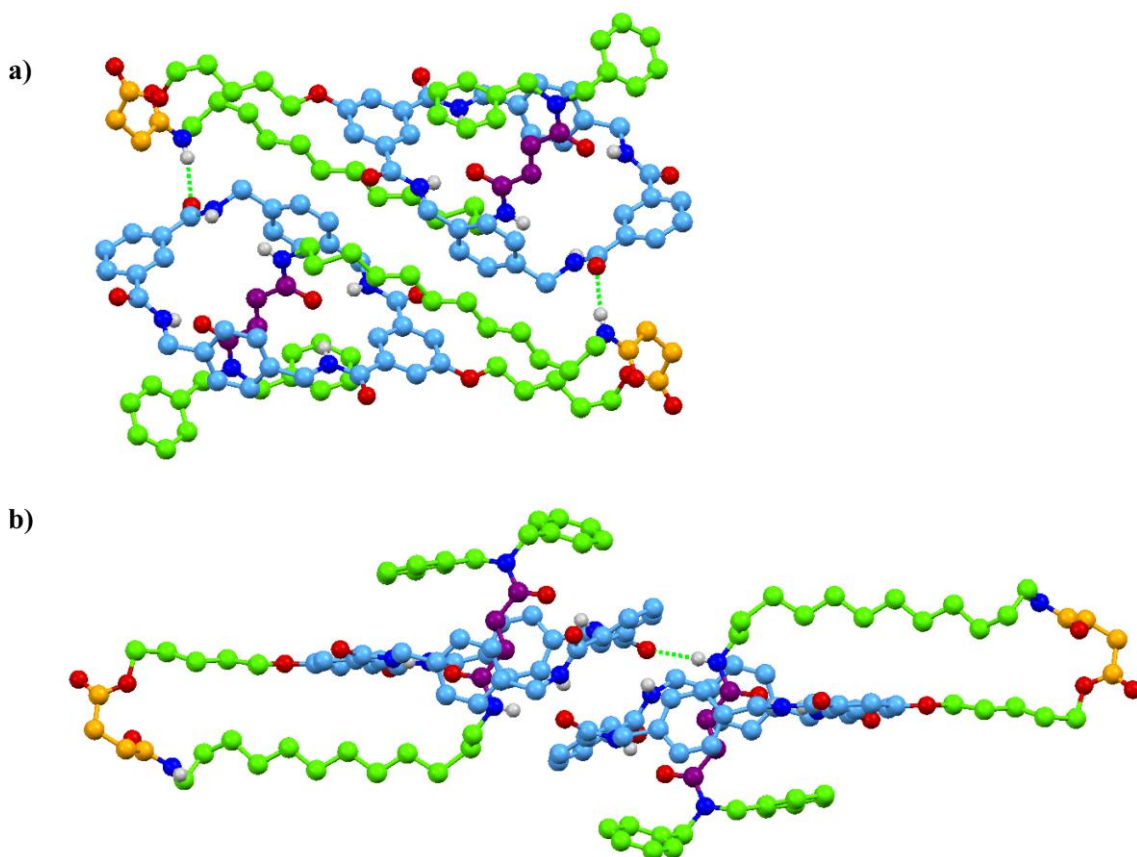
Entrada	Compuesto	$D/10^{-10}$	$r_H$	$r_{vdw}$	P.M.
1	(E)- <b>53a</b>	5.67	6.9	6.6	1133.5
2	(E)- <b>53b</b>	5.31	7.4	6.7	1193.6
3	(E)- <b>53c</b>	5.10	7.7	6.9	1277.8

Además de las evidencias observadas por técnicas espectroscópicas y de espectrometría de masas que indicaban la obtención de los [1]rotaxanos, se estudió la estructura de uno de los sistemas por difracción de rayos X de monocristal. Los monocristales del [1]rotaxano (E)-**53b** para este estudio se obtuvieron por difusión lenta de éter en una disolución del producto en diclorometano. Este análisis confirmó la estructura de [1]rotaxano (Figura 3.3), revelando que la estación de fumaramida interacciona con el macrociclo a través de la formación de enlaces de hidrógeno entre tres grupos NH del macrociclo y los dos grupos carbonilo de la fumaramida.



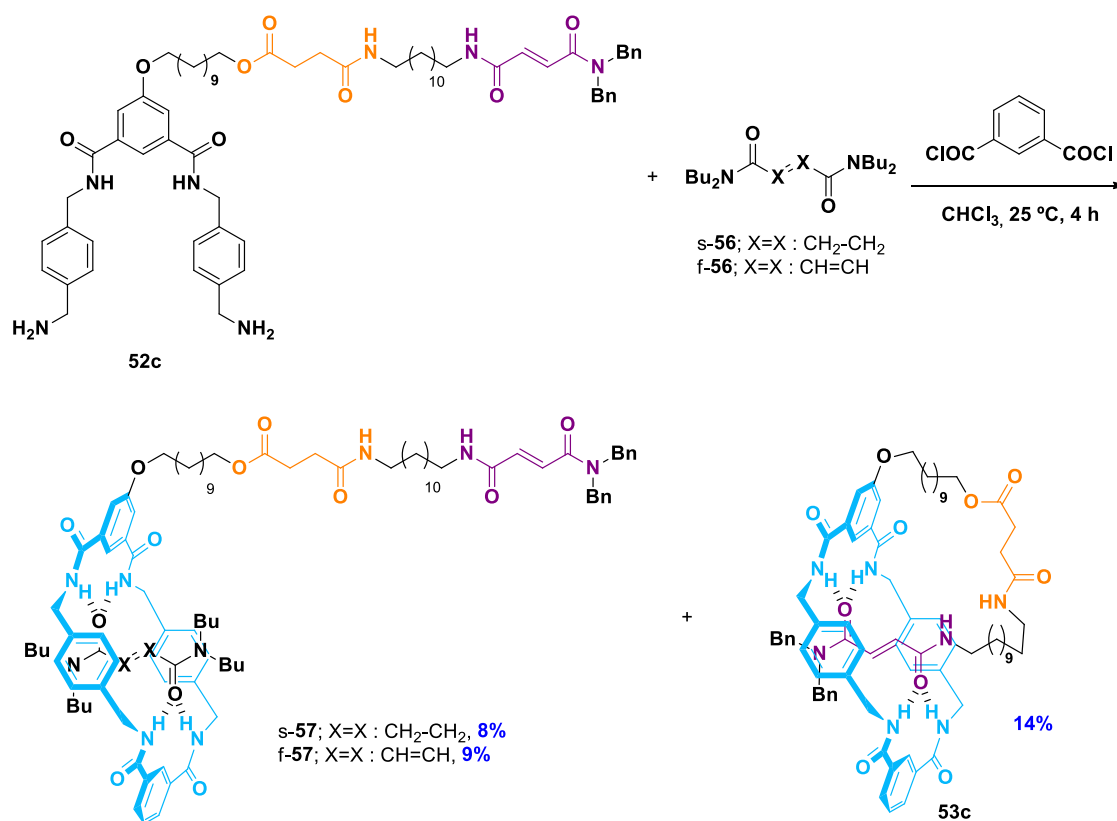
**Figura 3.3.** (a y b) Vista laterales y (c) vista frontal de la estructura de rayos X del [1]rotaxano (*E*)-**53b**. Los hidrógenos no polares, así como las moléculas de disolvente y el desorden se han omitido para mayor claridad. Se sigue el siguiente código de colores:  $C_{eje}$ , verde;  $C_{macrociclo}$ , azul claro;  $C_{fumaramida}$ , violeta;  $C_{succinamida\ éster}$ , naranja; N, azul oscuro; H, blanco. Longitud de enlaces de hidrógeno intramoleculares [Å] (y ángulos [°]): O36HN63 2.400 (177.9); O36NH92 2.220 (171.3); O40HN83 2.054 (179.4).

La estructura cristalina de (*E*)-**53b** revela la disposición extendida de este lazo molecular. Esta disposición se encuentra estabilizada en estado sólido mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno intermoleculares (2.902 Å, 169.3°) entre los protones del grupo amida (NH) de la estación de succinamida con los grupos CO de los macrociclos de moléculas de [1]rotaxanos adyacentes (Figura 3.4a). Además, se observa la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares (3.069 Å, 178.5°) entre un grupo NH del macrociclo y un grupo carbonilo de una estación de fumaramida de otra molécula (Figura 3.4b). De esta forma se genera un empaquetamiento cristalino más compacto.



**Figura 3.4.** Interacción por enlaces de hidrógeno entre dos moléculas vecinas de [1]rotaxano (*E*)-**53b** observadas en su red cristalina.

Con objeto de evaluar la robustez del procedimiento de autoensamblado siguiendo esta metodología de *clipping*, se decidió realizar la reacción de acoplamiento de la diamina **52c** en presencia de hebras capaces de competir en el aplantillado del macrociclo. Las hebras seleccionadas, *N,N,N',N'*-tetrabutilsuccinamida (**s-56**) y *N,N,N',N'*-tetrabutylfumaramida (**f-56**), fueron elegidas por la efectividad de este tipo de derivados en la formación de [2]rotaxanos de amidas bencílicas.<sup>32,33</sup> La utilización de ambos ejes llevó a la obtención de los [2]pseudorotaxanos **s-57** y **f-57** en bajo rendimiento (Esquema 3.15), formándose mayoritariamente el [1]rotaxano (*E*)-**53c**, confirmando que la formación del producto de acoplamiento de dos componentes está entrópicamente favorecida frente a la de acoplamiento de tres componentes.



**Esquema 3.15.** Estudio de competición entre la reacción de clipping intramolecular e intermolecular que proporciona los productos de acoplamiento de dos y de tres componentes, respectivamente.

### 3.3.10. Evaluación de la estabilidad de los [1]rotaxanos sintetizados

La presencia de *stoppers* muy voluminosos en los ejes de un rotaxano estabiliza el enlace mecánico, evitando el desenhebrado de sus componentes. En cambio, si el tamaño del *stopper* no es el adecuado, se pueden observar reacciones de desenhebrado.<sup>26,27</sup> El incremento de la polaridad del medio o de la temperatura puede desembocar en este tipo de proceso. En el caso de [1]rotaxanos, este proceso de desenhebrado daría lugar a los correspondientes isómeros no entrelazados. El desenhebrado de estas especies también podría conseguirse a través de un proceso de volteo (Figura 3.5),<sup>34</sup> que implica el giro de la cadena a través de la cavidad macrocíclica, lo que permitiría pasar a la forma desenhebrada en los ejemplos con *stoppers* suficientemente voluminosos.

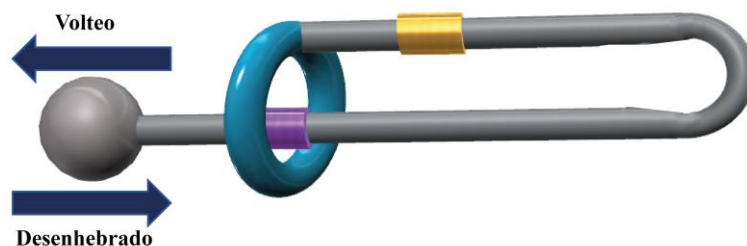
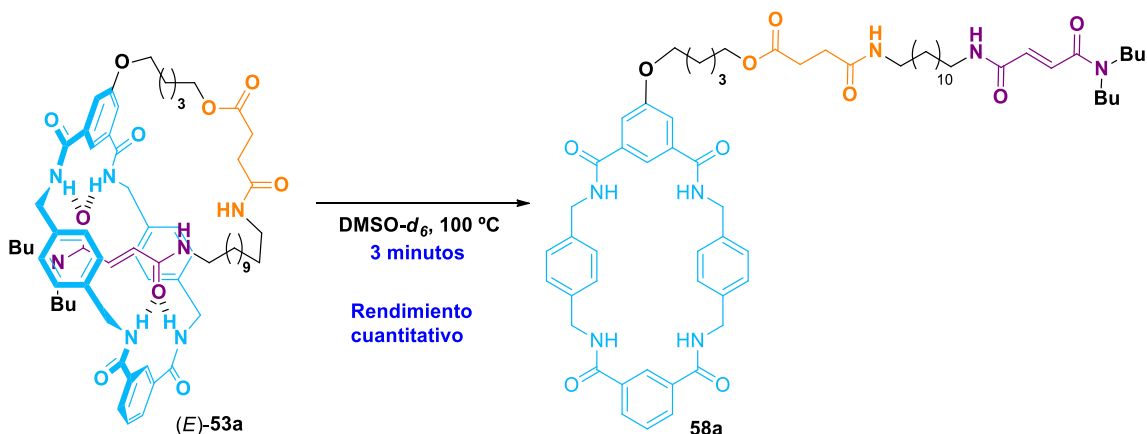


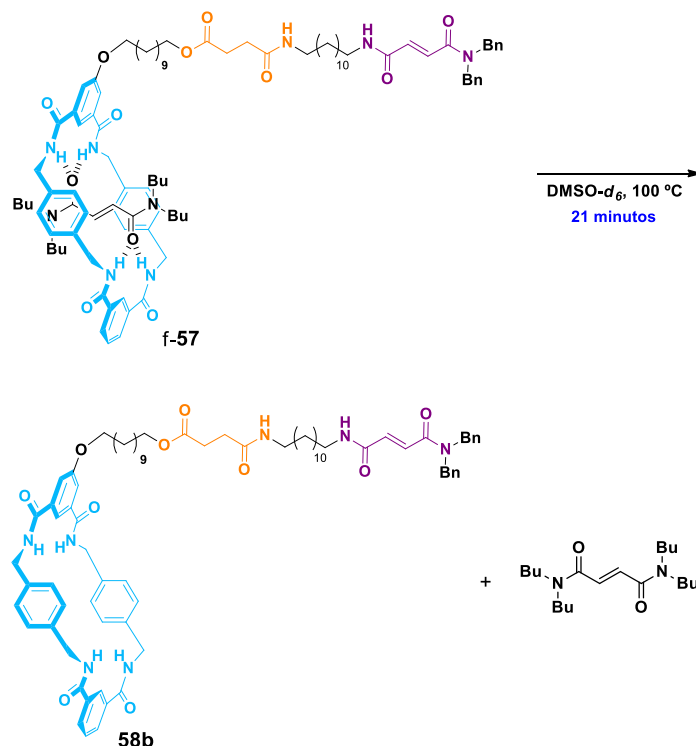
Figura 3.5. Direccionalidad de los procesos de desenhebrado y volteo de un [1]rotaxano.

Los [1]rotaxanos con *stoppers* menos voluminosos, como el **53a**, con grupos dibutilamino pueden experimentar procesos de desenhebrado. Para llevar a cabo este análisis se utilizó la metodología establecida previamente en el grupo de investigación de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia.<sup>26,27</sup> Esta metodología implica la disociación de los componentes entrelazados de pseudorotaxanos cinéticamente estabilizados a altas temperaturas, lo que se favorece en presencia de disolventes muy polares que compiten por los enlaces de hidrógeno, como dimetilsulfóxido o dimetilformamida. La estabilidad del enlace mecánico del compuesto entrelazado (*E*)-**53a** es elevada en C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> a temperatura ambiente. De hecho, tras calentar una disolución de este sistema a 120 °C durante 24 horas, no se observó aparición de nuevas señales en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H que puedan indicar modificación estructural alguna. Sin embargo, cuando se empleó DMSO-*d*<sub>6</sub> como disolvente y se calentó a 100 °C, (*E*)-**53a** se transformó en el sistema no entrelazado **58a** (Esquema 3.16) de forma cuantitativa en un tiempo inferior a 3 minutos. Este proceso se observó incluso a temperatura ambiente, aunque en estas condiciones requiere al menos 24 horas para alcanzar una conversión completa.



Esquema 3.16. Proceso de desenhebrado del [1]rotaxano (*E*)-**53a**.

El mismo proceso de desenhebrado térmico del [2]pseudorotaxano **f-57**, que lleva a la obtención del sistema **58b**, se completó en las mismas condiciones empleadas anteriormente tras 21 minutos de calentamiento (Esquema 3.17).



**Esquema 3.17.** Desenhebrado térmico del [2]rotaxano **f-57**.

La diferencia observada en los tiempos de desenhebrado entre el [1]rotaxano **53a** y el [2]rotaxano **f-57** se puede explicar en base a la tensión presente en el lazo, que reduce la estabilidad del enlace mecánico, acelerando el proceso.

A diferencia de otros sistemas entrelazados publicados en la bibliografía,<sup>35,36</sup> el proceso de desenhebrado descrito aquí es irreversible y, por tanto, no es posible obtener los [1]rotaxanos de interés a partir de los correspondientes macrociclos **58**.

Además del proceso de desenhebrado, se evaluó la posibilidad del volteo del brazo del [1]rotaxano (*E*)-**53c**, que daría como resultado a la especie no entrelazada **58b**. En este caso, la presencia del grupo dibencilamino como *stopper* impide el desenhebrado del sistema **53c**, por lo que la formación de **58b** sería un indicador de que el proceso de volteo también es una posible vía para desenredar la estructura. Con este fin, se llevó a cabo la monitorización por RMN de una disolución de este [1]rotaxano en C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> a 130 °C y en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 150 °C durante 12 horas, observándose que la estructura permanecía



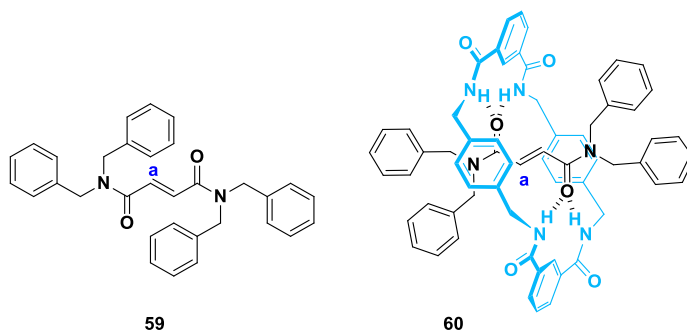
inalterada, siendo los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  idénticos antes y después de este proceso. Este experimento fue indicativo de la gran estabilidad de la estructura entrelazada en un amplio rango de condiciones experimentales. Merece la pena destacar que el giro completo del lazo sí ocurre en otros macrociclos que incorporan anillos de benceno 1,3,5-trisustituídos en su estructura.<sup>34</sup>

### 3.3.11. Estudio de la integridad posicional del [1]rotaxano (*E*)-53c

La integridad posicional en una lanzadera molecular es una medida para estimar el nivel poblacional de ocupación de cada una de las estaciones por el macrociclo.<sup>14,37,38</sup> Este valor se puede determinar empleando la ecuación 3.2. En esta ecuación  $\delta_{\text{H}_{\text{A},1}}$  entrelazado es el desplazamiento químico de una señal de la estación de estudio en el rotaxano;  $\delta_{\text{H}_{\text{A},1}}$  no entrelazado, el desplazamiento químico de la misma estación en la hebra no entrelazada;  $\delta_{\text{H}_{\text{A},2}}$  entrelazado, el desplazamiento químico de la misma señal en un rotaxano de referencia en el que el macrociclo únicamente puede posicionarse sobre dicha estación (integridad posicional del 100%); y  $\delta_{\text{H}_{\text{A},2}}$  no entrelazado, el desplazamiento químico de la misma señal en el eje correspondiente.

$$\text{Integridad posicional} = \frac{\delta_{\text{H}_{\text{A},1} \text{ no entrelazado}} - \delta_{\text{H}_{\text{A},1} \text{ entrelazado}}}{\delta_{\text{H}_{\text{A},2} \text{ no entrelazado}} - \delta_{\text{H}_{\text{A},2} \text{ entrelazado}}} \times 100 \text{ (Ecuación 3.2)}$$

Como sistema de estudio se decidió utilizar el [1]rotaxano (*E*)-53c, debido a su mayor estabilidad. Para la evaluación de la integridad posicional de (*E*)-53c, se eligió como análogo no entrelazado el [2]pseudorotaxano s-57. Para calcular este valor, se emplearon la hebra 59 y el [2]rotaxano 60 (Figura 3.6), sintetizados previamente por el grupo de investigación,<sup>39</sup> como sistemas de referencia, observando en todo momento los desplazamientos químicos de la señal de los protones metínicos de la fumaramida ( $\text{H}_a$  en 59 y 60 y  $\text{H}_i$  y  $\text{H}_j$  en 53c y s-57; ver Tabla 3.2)



**Figura 3.6.** Sistemas de referencia para el cálculo de la integridad posicional.

El valor de la integridad posicional de (*E*)-**53c** en CDCl<sub>3</sub> fue del 94%, similar al observado en el seno de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (93%), y comparable con otros sistemas de [2]rotaxanos análogos.<sup>37</sup> En cambio, se observa la disminución de este valor con el aumento de la polaridad de los disolventes deuterados y, por tanto, de la capacidad de estos para establecer enlaces de hidrógeno con las distintas partes de los sistemas estudiados, determinándose valores de 82%, 66% y 20% en THF-*d*<sub>8</sub>, DMF-*d*<sub>7</sub> y DMSO-*d*<sub>6</sub>, respectivamente (Tabla 3.2).

**Tabla 3.2.** Estudio de la integridad posicional de (*E*)-**53c** mediante espectroscopia RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, 298 K). Nota: Los valores de δ se expresan en ppm.

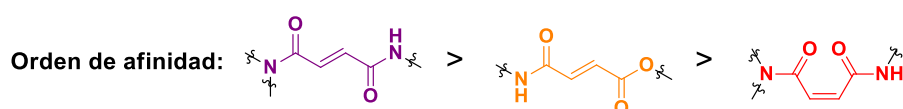
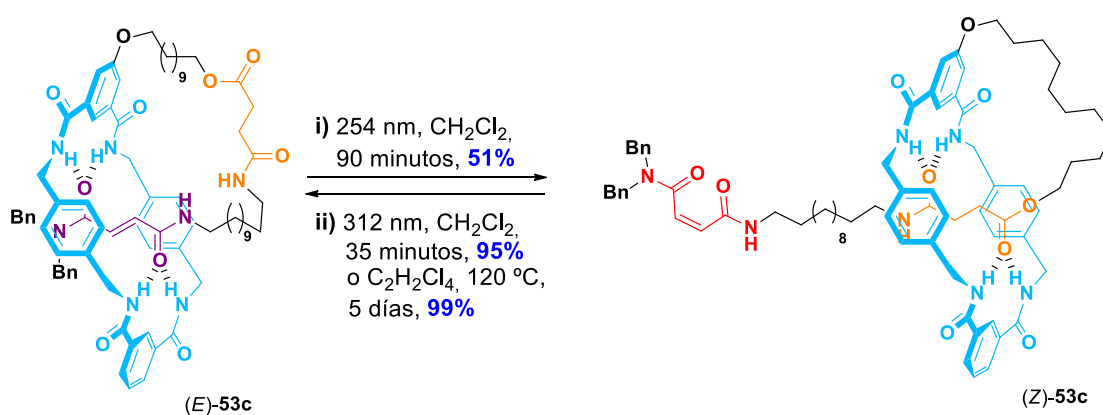
Disolvente	δH <sub>a,59</sub>	δH <sub>a,60</sub>	δH <sub>i+j,s-57</sub>	δH <sub>i,j,(E)-53c</sub>	Integridad posicional ( <i>E</i> )- <b>53c</b> (%)
CDCl <sub>3</sub>	7.59	6.05	7.43	5.99	<b>94</b>
CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7.49	6.07	7.36	6.04	<b>93</b>
THF- <i>d</i> <sub>8</sub>	7.65	6.12	7.38	6.12	<b>82</b>
DMF- <i>d</i> <sub>7</sub>	7.50	6.19	7.40	6.54	<b>66</b>
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	7.26	6.04	7.22	6.97	<b>20</b>

Estos resultados muestran que se produce una disminución considerable de la integridad posicional del componente cíclico sobre la estación de fumaramida en presencia de disolventes competidores en la formación de enlaces de hidrógeno.

### 3.3.12. Fotoconmutación del movimiento traslacional del [1]rotaxano **53c**

El diseño del rotaxano (*E*)-**53c**, que incorpora una estación de fumaramida con gran afinidad por el macrociclo de amidas bencílicas, hace que este se encuentre interaccionando con el macrociclo en el estado inicial (isómero extendido del lazo molecular). La fumaramida es una unidad fotoactiva,<sup>24</sup> que se puede convertir en su correspondiente isómero geométrico (maleamida) mediante un proceso de fotoisomerización. Con este propósito, se llevó a cabo la irradiación con luz de 254 nm de una disolución de (*E*)-**53c** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Esquema 3.18), dando lugar a la correspondiente isomerización. La estación de succinamida éster tiene ahora mayor afinidad con el

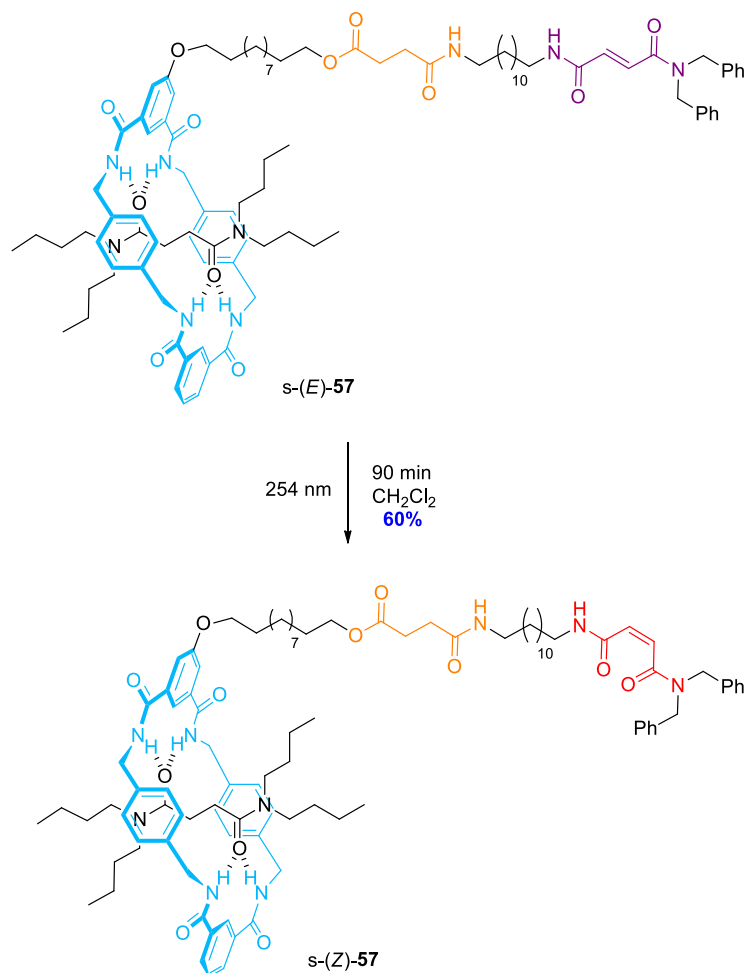
componente cíclico en comparación con la nueva estación de maleamida generada. Esto provoca la traslación del macrociclo a la unidad de succinamida éster, consiguiendo, de esta forma, el cambio del lazo molecular extendido al contraído (isómero *Z*) en un rendimiento del 51%. Este proceso es reversible, pudiéndose recuperar el isómero extendido (*E*). Esto se consiguió de maneras diferentes. Una de estas aproximaciones supone la irradiación a una longitud de onda de 312 nm, lo que permite recuperar el isómero *E* en un rendimiento del 95%. La segunda manera supone el calentamiento de una disolución de [1]rotaxano (*Z*)-**53c** en C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> a 120 °C, obteniendo el [1]rotaxano (*E*)-**53c** en un rendimiento del 99%. Los intentos de fotoisomerización de los [1]rotaxanos **53a,b** no tuvieron éxito, obteniéndose una mezcla de subproductos. La inspección de modelos moleculares parece indicar que la cadena alquílica que separa la unidad de isoftalamida del macrociclo de la estación de succinamida éster no tiene una longitud adecuada para estabilizar el isómero contraído en estos ejemplos.



**Esquema 3.18.** Conversión reversible de los isómeros con conformación de lazo contraído y extendido en el [1]rotaxano **53c**.

Con el objeto de confirmar la formación de este isómero se llevó a cabo un estudio comparativo de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los dos isómeros de conformación tipo lazo de **53c**, empleando el [2]rotaxano *s*-(*E*)-**57** como modelo del equivalente no enhebrado de (*E*)-**53c**, ya que el correspondiente sistema **58b** no entrelazado es insoluble en disolventes halogenados. Para completar el estudio, se realizó la fotoisomerización de la unidad de fumaramida presente en *s*-(*E*)-**57**, irradiando a una longitud de onda de 254

nm. La maleamida de interés *s*-(*Z*)-**57** se aisló en un rendimiento del 60% tras 90 minutos de irradiación (Esquema 3.19). Este isómero se empleó como modelo no enhebrado del sistema (*Z*)-**53c**.



**Esquema 3.19.** Síntesis del compuesto *s*-(*Z*)-**57**.

La Figura 3.7 muestra los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 298 K) del [2]rotaxano *s*-(*E*)-**57**, el [1]rotaxano (*E*)-**53c**, el [2]rotaxano *s*-(*Z*)-**57** y el [1]rotaxano (*Z*)-**53c**. Las señales correspondientes a la estación de fumaramida ( $\text{H}_i$  y  $\text{H}_j$ ) se encuentran apantalladas ( $\Delta\delta = 1.2$  y  $1.3$  ppm, respectivamente) en (*E*)-**53c** (Figura 2.9b), con respecto a las mismas señales en *s*-(*E*)-**57** (Figura 2.9a). Este apantallamiento se debe al posicionamiento del macrociclo sobre la estación de fumaramida. Las señales correspondientes a la estación de succinamida de ambas especies aparecen a desplazamientos químicos similares. En cambio, las señales correspondientes a la estación de succinamida éster ( $\text{H}_c$  y  $\text{H}_d$ ) aparecen a mayor campo en (*Z*)-**53c** ( $\Delta\delta = 1.4$  ppm) en comparación con *s*-(*Z*)-**57** (Figura 2.9c-d), mientras que las señales de

maleamida aparecen a desplazamiento químico similar. Este análisis evidencia el éxito en la fotoconmutación en el movimiento de traslación.

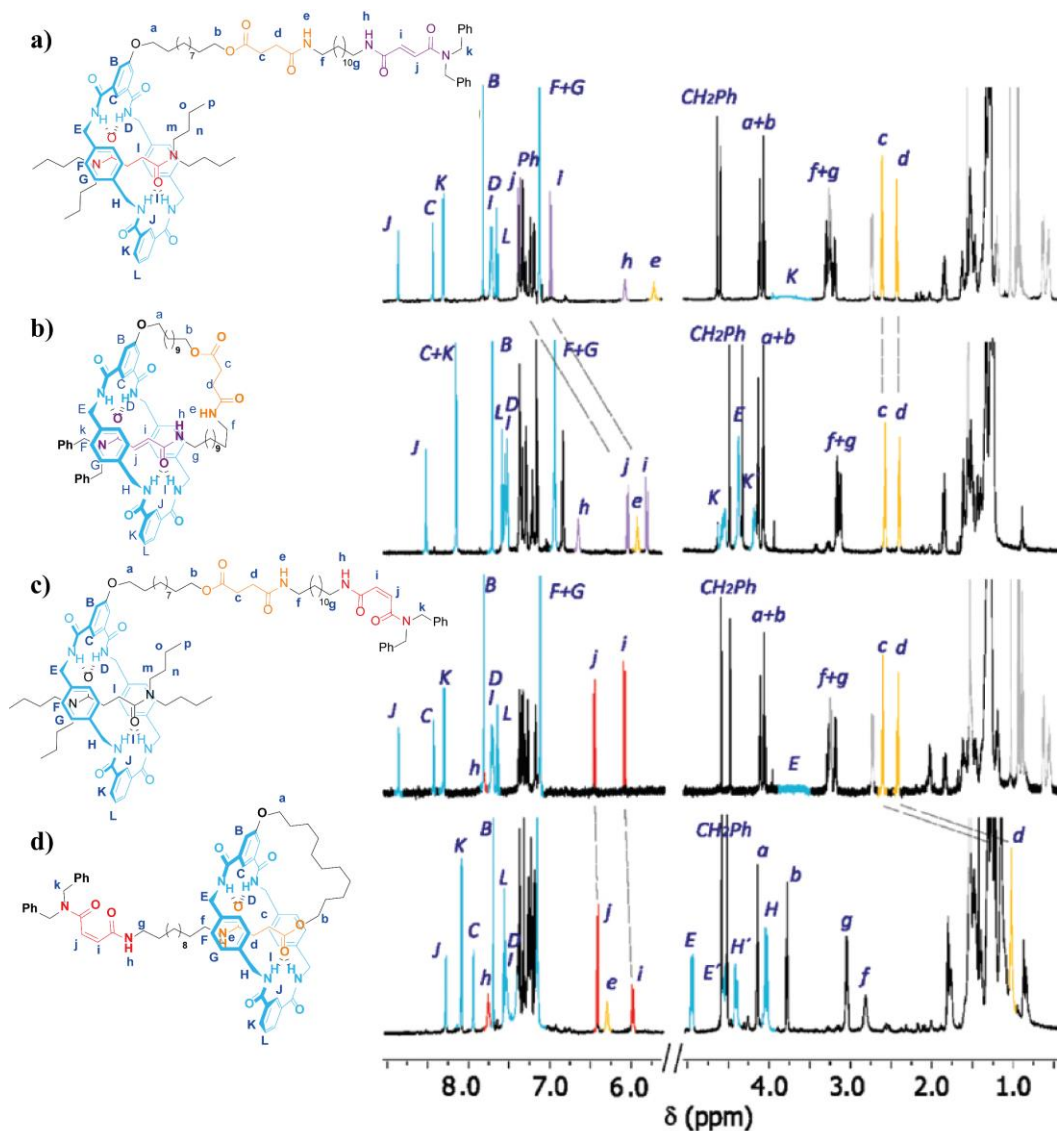


Figura 3.7. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 298 K) de *s*-(*E*)-57 (a), (*E*)-53c (b), *s*-(*Z*)-57 (c) y (*Z*)-53c (d).

### 3.4. Conclusiones

- La síntesis de una serie de [1]rotaxanos de amidas bencílicas fotoactivos se ha llevado a cabo mediante una metodología de *clipping*.
- El estudio de las propiedades solvatocrómicas de uno de estos compuestos ha permitido observar una disminución de la integridad posicional con el incremento de la polaridad del disolvente.

- Mediante la aplicación de luz como estímulo externo, estos sistemas son capaces de actuar como lanzaderas moleculares, pudiéndose obtener dos confórmers de tipo lazo extendido y contraído.
- Este ejemplo muestra por primera vez la utilización de luz para promover la traslación del macrociclo en un [1]rotaxano de poliamidas biestable.

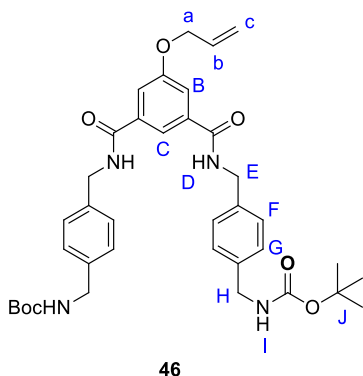
### 3.5. Experimental

Todos los reactivos han sido adquiridos de *Merck* y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes utilizados de grado HPLC han sido adquiridos en *Scharlab*. Las columnas de cromatografía se han llevado a cabo utilizando gel de sílice (60 Å, 70-200 µm, SDS) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo utilizando láminas de aluminio con gel de sílice depositada (grosor 0.25 mm, indicador fluorescente de 254 nm, *Fluka Chemie AG*) y observadas bajo luz ultravioleta. Los puntos de fusión se han medido utilizando un aparato Kofler de placa caliente y no se encuentran corregidos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  se han realizado en equipos *Bruker Avance* 300, 400 y 600 MHz, medidos a temperaturas de 298 K. Las señales de RMN de  $^1\text{H}$  se han referenciado respecto a la señal de protón de los disolventes deuterados, del mismo modo que las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  lo han sido respecto a las señales de carbono de los disolventes deuterados.<sup>40</sup> Las señales de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, HMQC, HMBC y NOESY). Las abreviaciones de los patrones de acoplamiento son los siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, múltiplete. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron empleando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) *Agilent 6220*, equipado con ionización por electrospray (ESI). Los experimentos de fotoisomerización se llevaron a cabo en un reactor fotoquímico *Luzchem LCZ-ORG* empleando irradiaciones de 312 nm (56 W/m<sup>2</sup>) y de 254 nm (62 W/m<sup>2</sup>). Los datos de rayos X fueron medidos en un equipo *Bruker D8 QUEST* equipado con un monocromador multicapa empleando cobre como material anódico ( $K\alpha = 1.541 \text{ \AA}$ ;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

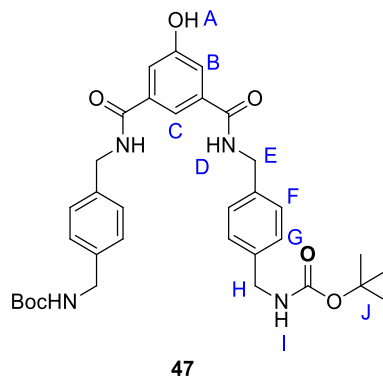
### 3.5.1. Síntesis de los compuestos orgánicos

En este apartado se recogen los procedimientos seguidos para la síntesis de los compuestos presentados en este capítulo, además de los datos físicos y espectroscópicos necesarios para su caracterización.

#### Compuesto 46



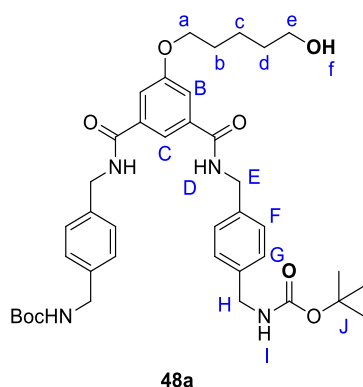
A una disolución de 1-(*N*-Boc-aminometil)-4-(aminometil)benceno **45** (2.60 g, 11.25 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2.50 mL, 18.00 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (100 mL), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona lentamente una disolución de dicloruro de ácido **44** (1.18 g, 4.50 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (50 mL). La reacción se mantiene a 25 °C durante 36 horas y, tras este tiempo, se lava con una disolución de HCl 1 M (2 x 100 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se lava abundantemente con éter y hexano, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (**46**, 2.72 g, 93%). P. f. 202-204 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 7.75 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 7.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, H<sub>B</sub>), 7.21-7.12 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 6.78 (bs, 2H, H<sub>D</sub>), 6.03-5.96 (m, 1H, H<sub>b</sub>), 5.43-5.25 (m, 2H, H<sub>c</sub>), 4.96 (bs, 2H, H<sub>I</sub>), 4.56 (dt, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 4.47 (bd, *J* = 4.9 Hz, 4H, H<sub>H</sub>), 4.20 (bd, *J* = 6.1 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 1.42 (s, 18H, H<sub>J</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 166.9 (CO), 159.6 (CO), 156.9 (C), 138.8 (C), 137.4 (C), 136.0 (C), 133.1 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 118.7 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (CH), 117.6 (CH), 80.2 (C), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 659.3439, encontrada 659.3466.

Fenol **47**

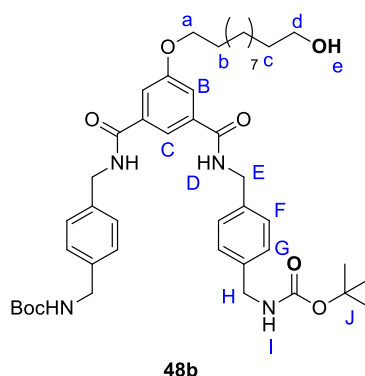
A una disolución del compuesto **46** (2.80 g, 4.34 mmol) en THF anhidro (50 mL) se adiciona  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05 g, 0.04 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 5 minutos y se adiciona  $\text{NaBH}_4$  (0.37 g, 9.72 mmol). La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La suspensión resultante se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica empleando cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (95/5) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido gris claro (**47**, 2.52 g, 96%). P. f. 240-242 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 9.47 (s, 1H,  $\text{H}_A$ ), 8.32 (bs, 2H,  $\text{H}_D$ ), 7.77 (s, 1H,  $\text{H}_C$ ), 7.46 (s, 2H,  $\text{H}_B$ ), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H,  $\text{H}_F$ ), 7.15 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H,  $\text{H}_G$ ), 6.32 (bs, 2H,  $\text{H}_I$ ), 4.47 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 4H,  $\text{H}_E$ ), 4.15 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 4H,  $\text{H}_H$ ), 1.37 (s, 18H,  $\text{H}_J$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 166.8 (CO), 158.2 (CO), 156.6 (C), 139.6 (C), 138.8 (C), 136.9 (C), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 117.8 (CH), 117.7 (CH), 78.6 (C), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_7$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  617.2981, encontrada 617.2987.



**Compuesto 48a**

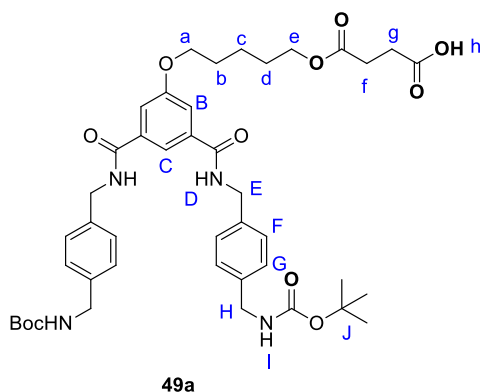


A una disolución de compuesto **47** (2.0 g, 3.31 mmol) en acetona (50 mL) se adiciona 5-bromopentanol (1.9 g, 11.5 mmol),  $K_2CO_3$  (9.0 g, 65.22 mmol) y NaI (1.6 g, 10.67 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantiene en agitación a temperatura de reflujo durante 48 horas. La suspensión se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla  $CHCl_3$ /Acetona (97/3) como eluyente, obteniendo el producto esperado como un sólido amarillo claro (**48a**, 1.63 g, 70%). P. f. 140-142 °C; RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K)  $\delta$  = 7.73 (s, 1H,  $H_C$ ), 7.44 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H,  $H_B$ ), 7.19 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H,  $H_F$ ), 7.14 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H,  $H_G$ ), 6.86 (bs, 2H,  $H_D$ ), 4.98 (bs, 2H,  $H_I$ ), 4.48 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 4H,  $H_E$ ), 4.20 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 4H,  $H_H$ ), 3.96 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H,  $H_a$ ), 3.63 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H,  $H_e$ ), 1.85-1.75 (m, 2H,  $H_b$ ), 1.65-1.45 (m, 4H,  $H_{c+d}$ ), 1.42 (s, 18H,  $H_j$ ); RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K)  $\delta$  = 167.2 (CO), 159.9 (CO), 156.9 (C), 138.7 (C), 137.5 (C), 135.9 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 117.7 (CH), 117.3 (CH), 80.1 (C), 68.7 ( $CH_2$ ), 62.8 ( $CH_2$ ), 44.7 ( $CH_2$ ), 44.2 ( $CH_2$ ), 32.8 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 28.9 ( $CH_3$ ), 22.9 ( $CH_2$ ); HRMS (ESI) calculada para  $C_{39}H_{51}N_4O_8$  [M - H] $^-$  703.3712, encontrada 703.3712.

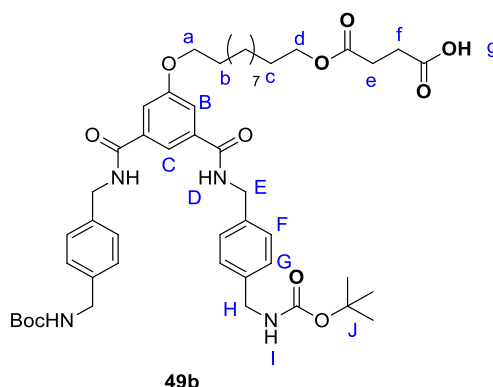
**Compuesto 48b**

A una disolución de compuesto **47** (4.0 g, 6.62 mmol) en acetona (50 mL) se adiciona 11-bromoundecanol (2.5 g, 9.93 mmol),  $K_2CO_3$  (9.0 g, 65.22 mmol) y NaI (1.5 g, 9.93 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantiene en agitación a temperatura de reflujo durante 72 horas. La suspensión se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla  $CHCl_3$ /Acetona (97/3) como eluyente, obteniendo el producto como un sólido amarillo claro (**48b**, 4.85 g, 93%). P. f. 72-74 °C; RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K)  $\delta$  = 7.79 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 7.48 (s, 2H, H<sub>B</sub>), 7.36 (bs, 2H, H<sub>D</sub>), 7.08-6.96 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 5.24 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H, H<sub>I</sub>), 4.31 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 4.08 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 4H, H<sub>H</sub>), 3.90 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H<sub>A</sub>), 3.56 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 2.08 (bs, 1H, H<sub>e</sub>), 1.75-1.68 (m, 2H, H<sub>b</sub>), 1.54-1.47 (m, 2H, H<sub>c</sub>), 1.38 (s, 18H, H<sub>J</sub>), 1.35-1.20 (m, 14H, H<sub>cadena alquílica</sub>); RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K)  $\delta$  = 166.9 (CO), 160.0 (CO), 156.8 (C), 138.7 (C), 137.3 (C), 135.8 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 117.4 (CH), 117.2 (CH), 80.1 (C), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para  $C_{45}H_{68}N_5O_8$   $[M + NH_4]^+$  806.5062, encontrada 806.5039.

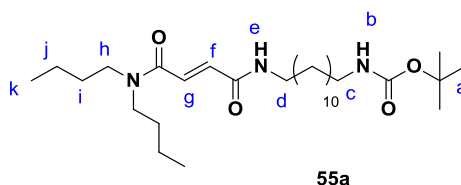
Ácido carboxílico **49a**



A una disolución del alcohol **48a** (1.4 g, 1.98 mmol) en THF anhidro (25 mL) se adiciona anhídrido succínico (0.21 g, 2.10 mmol) y DMAP (0.27 g, 2.21 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 48 horas. Tras este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (50 mL). Dicha disolución se lava con una disolución de HCl 1 M (2 x 60 mL) y una disolución saturada de NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se obtiene como un sólido blanco (**49a**, 1.27 g, 80%). P. f. 201-203 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) δ = 12.20 (bs, 1H, H<sub>h</sub>), 9.08 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H<sub>D</sub>), 7.96 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 7.55 (s, 2H, H<sub>B</sub>), 7.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H<sub>I</sub>), 7.28-7.14 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 4.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 4.06 (m, 8H, H<sub>H+a+e</sub>), 2.55-2.45 (m, 4H, H<sub>f+g</sub>), 1.77-1.73 (m, 2H, H<sub>b</sub>), 1.68-1.59 (m, 2H, H<sub>d</sub>) 1.49-1.37 (m, 20H, H<sub>c+j</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) = 174.3 (CO), 172.9 (CO), 166.3 (CO), 159.4 (CO), 156.6 (C), 139.6 (C), 138.7 (C), 136.7 (C), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 119.5 (CH), 116.6 (CH), 78.6 (C), 68.6 (CH<sub>2</sub>), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>43</sub>H<sub>55</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> [M - H]<sup>-</sup> 803.3873, encontrada 803.3872.

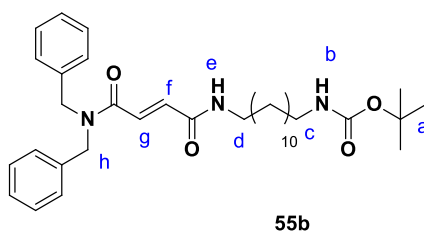
**Ácido carboxílico 49b**

A una disolución del alcohol **48b** (4.00 g, 5.08 mmol) en THF anhidro (50 mL) se adiciona anhídrido succínico (0.56 g, 5.6 mmol) y DMAP (0.96 g, 7.87 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 48 horas. Tras este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (50 mL). La disolución resultante se lava con una disolución de HCl 1 M (2 x 60 mL) y una disolución saturada de NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto esperado se obtiene como un sólido blanco (**49b**, 4.37 g, 97%). P. f. 152-154°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) δ = 12.18 (s, 1H, H<sub>g</sub>), 9.08 (s, 2H, H<sub>D</sub>), 7.95 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 7.54 (s, 2H, H<sub>B</sub>), 7.35 (s, 2H, H<sub>I</sub>), 7.26-7.14 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 4.42 (s, 4H, H<sub>E</sub>), 4.06-3.96 (m, 8H, H<sub>H+a+d</sub>), 2.48-2.43 (m, 4H, H<sub>e+f</sub>), 1.75-1.70 (m, 2H, H<sub>b</sub>), 1.55-1.49 (m, 2H, H<sub>c</sub>), 1.45-1.20 (m, 32H, H<sub>cadena alquílica+J</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) = 174.1 (CO), 172.8 (CO), 166.1 (CO), 159.2 (C), 156.4 (CO), 139.4 (C), 138.5 (C), 136.5 (C), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 119.3 (CH), 116.4 (CH), 78.4 (C), 68.6 (CH<sub>2</sub>), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>49</sub>H<sub>69</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> [M + H]<sup>+</sup> 889.4957, encontrada 889.4986.

**Fumaramida 55a**

A una suspensión de ácido (*E*)-4-(dibutilamino)-4-oxobut-2-enoico **54a** (2.11 g, 9.5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 mL) se adiciona 12-aminododecilcarbamato de *tert*-butilo (4.31 g, 14.3 mmol), DMAP (1.74 g, 14.3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2.7 mL, 12.9 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a esa temperatura y, entonces, se adiciona EDCI (2.19 g, 11.4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a 25 °C y, tras este tiempo, se lava con HCl 1 M (2 x 100 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un aceite amarillo (**55a**, 4.51 g, 94%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 7.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH<sub>e</sub>), 7.28 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>g</sub>), 7.07 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>f</sub>), 4.54 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 3.33-3.23 (m, 6H, H<sub>d+th</sub>), 3.04-3.00 (m, 2H, H<sub>c</sub>), 1.55-1.18 (m, 37H, H<sub>a+i+j+acadena alquilica</sub>), 0.89-0.84 (m, 6H, H<sub>k</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) = 165.5 (CO), 165.0 (CO), 156.4 (CO), 135.7 (CH), 129.8 (CH), 79.3 (C), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>29</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 510.4265, encontrada 510.4255.

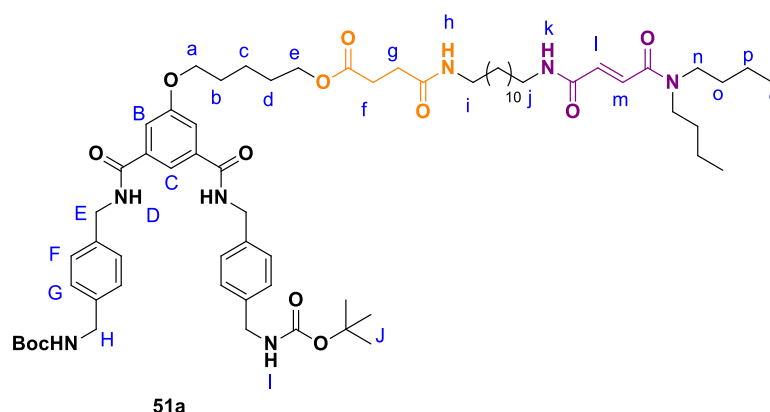
### *Fumaramida 55b*



A una suspensión de ácido carboxílico **54b** (2.50 g, 8.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 mL) se adiciona 12-aminododecilcarbamato de *tert*-butilo (1.73 g, 5.75 mmol), DMAP (1.07 g, 8.7 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3.0 mL, 14.36 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a esa temperatura y, a continuación, se adiciona EDCI (2.19 g, 11.4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a 25 °C y, tras ese tiempo, se lava con HCl 1 M (2 x 100 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se

purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (97/3) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (**55b**, 4.82 g, 97%). P. f. 81-83 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta = 7.45$  (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_g$ ), 7.36-7.23 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.21-7.18 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.14-7.09 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{f+Ph}}$ ), 6.36 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_e$ ), 4.63 (s, 2H,  $\text{H}_h$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{H}_{h'}$ ), 4.47 (s, 1H,  $\text{H}_b$ ), 3.25 (dd,  $J = 13.3, 6.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_d$ ), 3.07 (dd,  $J = 10.7, 6.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_c$ ), 1.50-1.40 (m, 13H,  $\text{H}_{\text{a+cadena alquílica}}$ ), 1.30-1.16 (m, 16H,  $\text{H}_{\text{cadena alquílica}}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta = 166.6$  (CO), 164.7 (CO), 156.6 (CO), 137.2 (C), 136.6 (C), 136.5 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 79.7 (C), 50.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  578.3952, encontrada 578.3956.

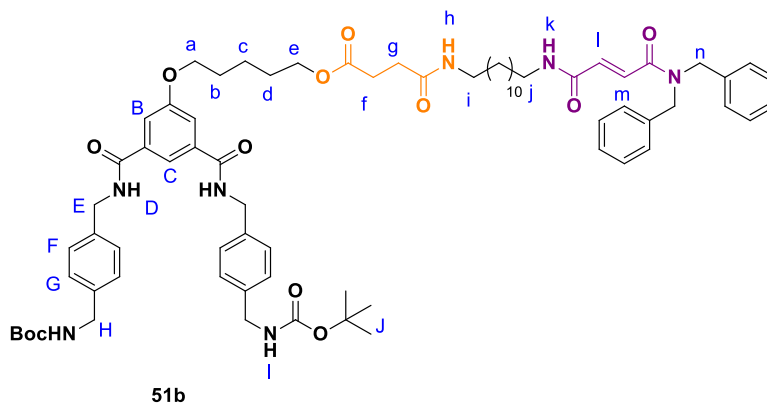
### Compuesto 51a



A una disolución de la fumaramida **55a** (2.00 g, 4.94 mmol) en diclorometano (50 mL) se adiciona TFA (4.47 mL, 49.38 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 25 °C. La sal resultante se neutraliza con resina básica Amberlyst® A21, generando la amina **50a** de forma cuantitativa. A una disolución de la amina resultante **50a** (1.40 g, 3.46 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se adiciona ácido carboxílico **49a** (2.30 g, 2.86 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.70 mL, 4.34 mmol) y BOP (1.93 g, 4.37 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 25 °C durante 6 horas y, tras este tiempo, se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 75 mL) y disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 75 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{Acetona}$  (9/1) como eluyente, aislándose el producto de interés como un sólido

blanco (**51a**, 2.33 g, 82%). P. f. 65-67 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  = 7.86 (s, 1H,  $\text{H}_\text{C}$ ), 7.53 (s, 2H,  $\text{H}_\text{B}$ ), 7.40 (bs, 2H,  $\text{H}_\text{D}$ ), 7.20-7.10 (m, 9H,  $\text{H}_{\text{m}+\text{F}+\text{G}}$ ), 6.82 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_\text{I}$ ), 6.62 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{h}$ ), 6.09 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{k}$ ), 5.14 (s, 2H,  $\text{H}_\text{I}$ ), 4.46 (d,  $J = 4.7$  Hz, 4H,  $\text{H}_\text{E}$ ), 4.19 (d,  $J = 5.8$  Hz, 4H,  $\text{H}_\text{H}$ ), 4.06 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_\text{e}$ ), 3.96 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_\text{a}$ ), 3.34-3.10 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{i}+\text{j}+\text{n}}$ ), 2.57 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_\text{f}$ ), 2.36 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_\text{g}$ ), 1.77-1.71 (m, 2H,  $\text{H}_\text{d}$ ), 1.67-1.61 (m, 2H,  $\text{H}_\text{b}$ ), 1.55-1.35 (m, 28H,  $\text{H}_{\text{cadena alquílica+c+o+j}}$ ), 1.30-1.15 (m, 20H,  $\text{H}_{\text{cadena alquílica+p}}$ ), 0.92-0.84 (m, 6H,  $\text{H}_\text{q}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) = 173.7 (CO), 172.0 (CO), 166.9 (CO), 165.3 (CO), 165.0 (CO), 159.9 (CO), 156.7 (C), 138.8 (C), 137.5 (C), 136.1 (CH), 134.8 (C), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 117.6 (CH), 117.3 (CH), 80.1 (C), 77.8 ( $\text{CH}_2$ ), 68.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.6 ( $\text{CH}_2$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.7 ( $\text{CH}_2$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{67}\text{H}_{102}\text{N}_7\text{O}_{12}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  1196.7581, encontrada 1196.7598.

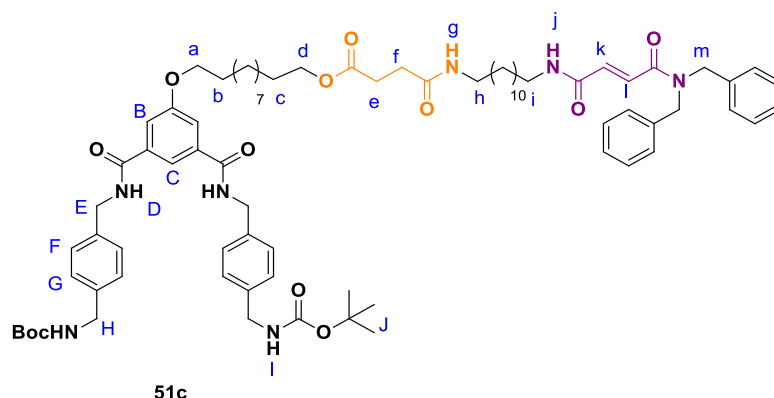
### Compuesto 51b



A una disolución de la fumaramida **55b** (2.60 g, 4.42 mmol) en diclorometano (50 mL) se adiciona TFA (4.00 mL, 44.20 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 25 °C. La sal resultante se neutraliza con resina básica Amberlyst<sup>®</sup> A21, generando la amina **50b** de forma cuantitativa. A una disolución de la amina resultante **50b** (2.00 g, 4.14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adiciona ácido carboxílico **49a** (2.80 g, 3.45 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.80 mL, 5.18 mmol) y BOP (2.30 g, 5.18 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 25 °C durante 6 horas y, tras este tiempo, se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 75 mL) y disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2

x 75 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/Acetona (9/1) como eluyente, aislándose el producto de interés como un sólido blanco (**51b**, 2.94 g, 67%). P. f. 83-85 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 7.83 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 7.51 (s, 2H, H<sub>B</sub>), 7.41 (s, 2H, H<sub>D</sub>), 7.31-7.22 (m, 8H, H<sub>Ph</sub>), 7.18-7.05 (m, 11H, H<sub>Ph+F+G+m</sub>), 6.97 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>I</sub>), 6.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH<sub>h</sub>), 6.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH<sub>k</sub>), 5.15 (bs, 2H, H<sub>I</sub>), 4.57 (s, 2H, H<sub>n</sub>), 4.46-4.41 (m, 6H, H<sub>E+n</sub>), 4.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H, H<sub>H</sub>), 4.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>e</sub>), 3.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 3.15-3.07 (m, 4H, H<sub>i+j</sub>), 2.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>f</sub>), 2.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>g</sub>), 1.76-1.70 (m, 2H, H<sub>d</sub>), 1.66-1.58 (m, 2H, H<sub>b</sub>), 1.48-1.36 (m, 24H, H<sub>C+cadena alquímica+J</sub>), 1.24-1.12 (m, 16H, H<sub>cadena alquímica</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 173.7 (CO), 172.0 (CO), 166.9 (CO), 166.5 (CO), 164.8 (CO), 159.9 (CO), 156.7 (C), 138.8 (C), 137.5 (C), 137.0 (C), 136.4 (CH), 136.3 (C), 136.1 (C), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 117.5 (CH), 117.3 (CH), 80.0 (C), 77.8 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>73</sub>H<sub>98</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1264.7268, encontrada 1264.7322.

### Compuesto 51c

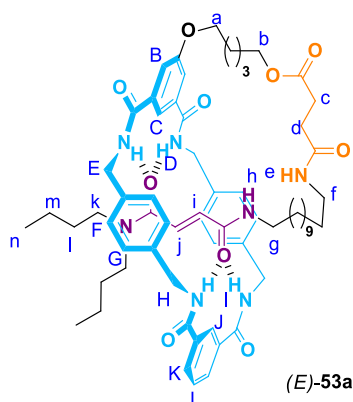


A una disolución de la amina **50b** (1.95 g, 4.05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adiciona ácido carboxílico **49b** (3.00 g, 3.38 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.70 mL, 54.34 mmol) y BOP (2.24 g, 5.07 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 25 °C durante 6 horas y, tras este tiempo, se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 75 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 75 mL) y NaCl (100 mL). La fase



orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/Acetona (9/1) como eluyente, aislándose el producto de interés como un sólido blanco (**51c**, 3.02 g, 78%). P f. 71-73 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 7.82 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 7.53 (s, 2H, H<sub>B</sub>), 7.36-7.26 (m, 8H, H<sub>D+Ph+I</sub>), 7.21-7.09 (m, 13H, H<sub>F+G+Ph</sub>), 7.01 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H<sub>K</sub>), 6.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH<sub>g</sub>), 5.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH<sub>j</sub>), 5.13 (s, 2H, NH<sub>I</sub>), 4.61 (s, 2H, H<sub>m</sub>), 4.50 (s, 2H, H<sub>m'</sub>), 4.44 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 4.19 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H, H<sub>H</sub>), 4.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 3.23-3.15 (m, 4H, H<sub>h+i</sub>), 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>e</sub>), 2.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>f</sub>), 1.80-1.72 (m, 2H, H<sub>c</sub>), 1.62-1.55 (m, 2H, H<sub>b</sub>), 1.50-1.19 (m, 52H, H<sub>cadena alquílica + J</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 173.8 (CO), 171.9 (CO), 166.9 (CO), 166.5 (CO), 164.7 (CO), 160.1 (CO), 156.7 (C), 138.8 (C), 137.5 (C), 137.1 (C), 136.4 (CH), 136.1 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 117.3 (CH), 80.1 (C), 77.8 (CH<sub>2</sub>), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>79</sub>H<sub>110</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1348.8207, encontrada 1348.8213.

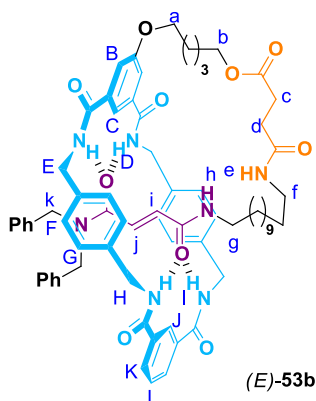
**[1]Rotaxano (E)-53a**



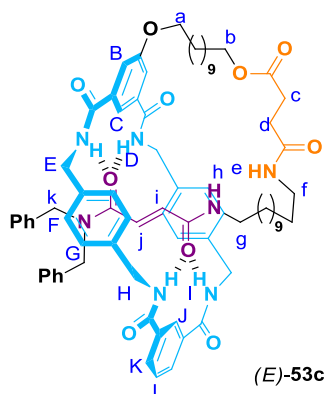
A una disolución del compuesto **51a** (0.31 g, 0.24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se adiciona TFA (2.20 mL, 24.00 mmol) y la reacción se agita durante 24 horas. La sal resultante se neutraliza empleando resina básica Amberlyst<sup>®</sup> A21, generando la diamina **52a** de forma cuantitativa. A una disolución de la diamina resultante **52a** en CHCl<sub>3</sub> (200 mL) se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.20 mL, 1.45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Una disolución de

cloruro de isoftaloilo (0.10 g, 0.48 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) se adiciona gota a gota durante 4 horas, usando una bomba de adición automática. La suspensión resultante se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 150 mL) y disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 150 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla  $\text{CHCl}_3$ /Acetona (9/1) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-**53a**, 84 mg, 31%). P. f. > 300 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  = 8.63 (s, 1H, H<sub>I</sub>), 8.25 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 8.12 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, H<sub>K</sub>+NH<sub>h</sub>), 7.85-7.75 (m, 4H, NH<sub>D+i</sub>), 7.69 (s, 2H, H<sub>B</sub>), 7.56 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H<sub>L</sub>), 7.09 (s, 8H, H<sub>F+G</sub>), 6.72 (s, 1H, NH<sub>e</sub>), 5.96-5.91 (m, 2H, H<sub>i+j</sub>), 4.70-4.32 (m, 8H, H<sub>E+H</sub>), 4.13-4.07 (m, 4H, H<sub>a+b</sub>), 3.37 (dd,  $J$  = 12.2, 6.2 Hz, 2H, H<sub>f</sub>), 3.21 (dd,  $J$  = 12.7, 6.7 Hz, 2H, H<sub>g</sub>), 3.17-3.13 (m, 2H, H<sub>k</sub>), 2.89-2.84 (m, 2H, H<sub>k'</sub>), 2.69 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 2.57 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 1.84-1.05 (m, 32H, H<sub>cadena alquímica+l+m</sub>), 0.82 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H<sub>n</sub>), 0.66-0.58 (m, 5H, H<sub>m'+n'</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  = 173.3 (CO), 171.9 (CO), 166.4 (CO), 166.3 (CO), 166.1 (CO), 165.2 (CO), 160.3 (C), 137.9 (C), 137.8 (C), 135.3 (C), 133.6 (C), 133.0 (CH), 132.1 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 125.9 (CH), 123.9 (CH), 118.0 (CH), 116.3 (CH), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{65}\text{H}_{88}\text{N}_7\text{O}_{10}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 1126.6587, encontrada 1126.6614.

**[1]Rotaxano (*E*)-53b**



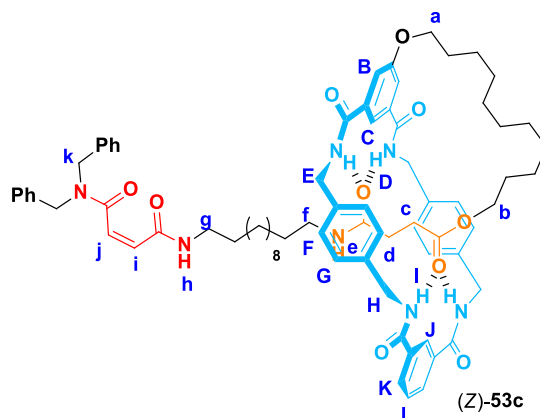
A una disolución del compuesto **51b** (1.24 g, 0.94 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se adiciona TFA (8.60 mL, 94.00 mmol) y la reacción se agita durante 24 horas. La sal resultante se neutraliza empleando resina básica Amberlyst<sup>®</sup> A21, dando lugar a la amina **52b** cuantitativamente. A una disolución de la diamina resultante **52b** en CHCl<sub>3</sub> (800 mL) se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.80 mL, 5.70 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Una disolución de cloruro de isoftaloilo (0.41 g, 1.98 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) se adiciona gota a gota durante 4 horas, usando una bomba de adición automática. El crudo resultante se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y el filtrado se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 150 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/Acetona (9/1) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-**53b**, 180 mg, 16%). P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.42 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 8.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>B</sub>), 8.04 (s, 1H, H<sub>I</sub>), 7.66 (s, 2H, H<sub>K</sub>), 7.64-7.39 (m, 6H, NH<sub>D+I+h</sub> + H<sub>L</sub>), 7.35-7.25 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.21-7.05 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>), 6.95-9.92 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>Ph</sub>), 6.48 (s, 1H, NH<sub>e</sub>), 5.99 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>j</sub>), 5.89 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>i</sub>), 4.51-4.18 (m, 12H, H<sub>E+H+k</sub>), 4.18-4.05 (m, 4H, H<sub>a+b</sub>), 3.25-3.15 (m, 4H, H<sub>f+g</sub>), 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 2.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 1.89-1.04 (m, 26H, H<sub>cadena alquímica</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 173.5 (CO), 172.1 (CO), 166.5 (2 x CO), 166.4 (CO), 165.9 (CO), 160.3 (C), 137.9 (C), 136.4 (C), 135.7 (C), 135.2 (CH), 133.9 (C), 132.2 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 123.9 (CH), 118.1 (CH), 116.8 (CH), 68.8 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>71</sub>H<sub>84</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1194.6274, encontrada 1194.6298.

**[1]Rotaxano (E)-53c**

A una disolución del compuesto **51c** (1.21 g, 0.87 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) se adiciona TFA (7.90 mL, 87.00 mmol) y la reacción se agita durante 24 horas. La sal resultante se neutraliza empleando resina Amberlyst® A21, dando lugar a la diamina **52c** de forma cuantitativa. A una disolución de la diamina **52c** en  $\text{CHCl}_3$  (800 mL) se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.73 mL, 5.22 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Una disolución de cloruro de isoftaloilo (0.35 g, 1.74 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) se adiciona gota a gota durante 4 horas, usando una bomba de adición automática. El crudo resultante se filtra sobre Celita® y el filtrado se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 150 mL) y disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 150 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{Acetona}$  (9/1) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((E)-**53c**, 150 mg, 14%). P. f. > 300 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  8.36 (s, 1H,  $\text{H}_j$ ), 8.11 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_k$ ), 8.03 (s, 1H,  $\text{H}_c$ ), 7.68 (s, 2H,  $\text{H}_b$ ), 7.57-7.59 (m, 5H,  $\text{H}_l + \text{NH}_{d+i}$ ), 7.37-7.25 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ph}} + \text{NH}_h$ ), 7.20-7.05 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.95-6.87 (m, 8H,  $\text{H}_{f+g}$ ), 6.74 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.05-5.95 (m, 2H,  $\text{H}_j + \text{NH}_e$ ), 5.86 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_i$ ), 4.60-4.20 (m, 12H,  $\text{H}_{e+h+k}$ ), 4.11-4.02 (m, 4H,  $\text{H}_{a+b}$ ), 3.19-3.12 (m, 4H,  $\text{H}_{f+g}$ ), 2.59 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_c$ ), 2.40 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_d$ ), 1.87-1.11 (m, 38H,  $\text{H}_{\text{cadena alquílica}}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 298 K)  $\delta$  = 8.52 (s, 1H,  $\text{H}_j$ ), 8.16-8.14 (m, 3H,  $\text{H}_{c+k}$ ), 7.71 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_b$ ), 7.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_l$ ), 7.55 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H,  $\text{NH}_d$ ), 7.52 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H,  $\text{NH}_i$ ), 7.38-7.14 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.96-6.92 (m, 8H,  $\text{H}_f + \text{G}$ ), 6.84 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.65 (s, 1H,  $\text{NH}_h$ ), 6.04 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_j$ ), 5.92 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{NH}_e$ ), 5.81 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_i$ ), 4.58-4.52 (m, 2H,  $\text{H}_e$ ), 4.49 (s, 2H,

H<sub>k</sub>), 4.41-4.36 (m, 4H, H<sub>E+H</sub>), 4.33 (s, 2H, H<sub>k'</sub>), 4.20-4.16 (m, 2H, H<sub>H</sub>), 4.13 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 4.07 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 3.18-3.10 (m, 4H, H<sub>f+g</sub>), 2.57 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 2.40 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 1.90-1.80 (m, 2H, H<sub>cadena alquílica</sub>), 1.67-1.20 (m, 36H, H<sub>cadena alquílica</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)  $\delta = 173.7$  (CO), 172.0 (CO), 166.6 (CO), 166.5 (CO), 166.4 (CO), 165.7 (CO), 160.4 (C), 137.9 (C), 137.8 (C), 136.4 (C), 135.5 (CH), 135.2 (C), 134.0 (C), 133.9 (C), 132.1 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 126.3 (CH), 118.1 (CH), 116.4 (CH), 68.8 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>77</sub>H<sub>96</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1278.7213, encontrada 1278.7212.

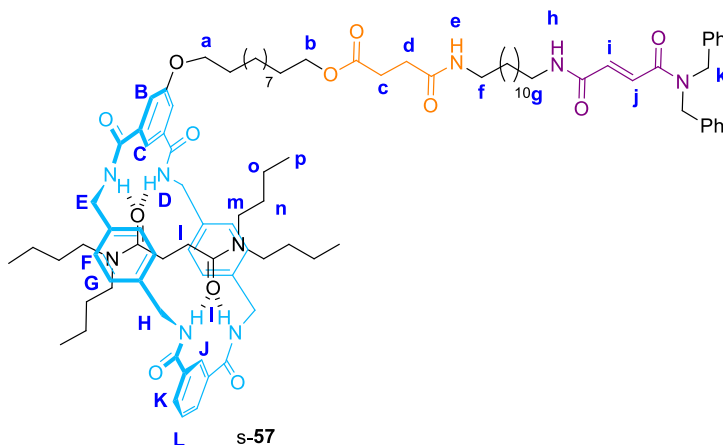
**[1]Rotaxano (Z)-53c**



Una disolución del [1]rotaxano (*E*)-**53c** (5 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se irradia a 254 nm durante 90 minutos. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se purifica empleando placas de cromatografía en capa fina preparativas, usando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (95/5), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*Z*)-**53c**, 2.6 mg, 51%). P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298 K)  $\delta$  8.29 (s, 1H, H<sub>J</sub>), 8.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H<sub>K</sub>), 7.95 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 7.77 (s, 1H, NH<sub>h</sub>), 7.71 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H, H<sub>B</sub>), 7.58 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>L</sub>), 7.55 (s, 2H, NH<sub>D</sub>), 7.42 (s, 2H, NH<sub>I</sub>), 7.41-7.37 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.36-7.15 (m, 15H, H<sub>Ph+F+G</sub>), 6.43 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, H<sub>j</sub>), 6.31 (s, 1H, NH<sub>e</sub>), 6.00 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, H<sub>i</sub>), 4.97 (dd,  $J = 14.1, 7.6$  Hz, 2H, H<sub>E</sub>), 4.62-4.50 (m, 6H, H<sub>E+k</sub>), 4.42 (dd,  $J = 14.0, 4.9$  Hz, 2H, H<sub>H</sub>), 4.16 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 4.05 (dd,  $J = 14.2, 3.4$  Hz, 2H, H<sub>H</sub>), 3.80 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 3.06 (dd,  $J = 13.3, 6.8$  Hz, 3H, H<sub>g</sub>), 2.84 (s, 2H, H<sub>f</sub>), 1.85-1.75 (m, 4H, H<sub>cadena alquílica</sub>), 1.50-1.10 (m, 38H, H<sub>cadena alquílica+c+d</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)  $\delta = 173.3$  (CO), 171.7 (CO), 167.9 (CO), 166.7 (CO), 166.2 (CO), 164.9 (CO), 159.9 (C), 155.8 (C), 138.3 (C), 138.3 (C), 138.2 (C), 137.8 (CH),

135.4 (C), 134.2 (C), 131.5 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.0 (CH), 124.6 (CH), 118.7 (CH), 118.6 (CH), 117.8 (CH), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>77</sub>H<sub>96</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1278.7213, encontrada 1278.7241. Nota: durante la etapa de purificación se recuperó (*E*)-**53c** sin reaccionar (43%), siendo utilizado para repetir la reacción.

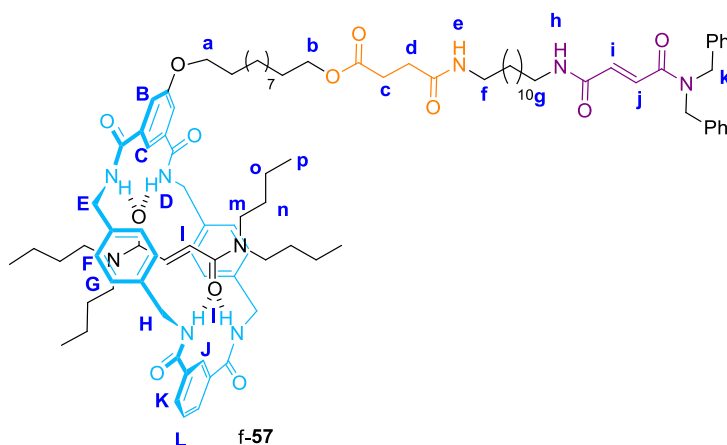
**[2]Rotaxano *s*-(*E*)-57**



A una disolución del compuesto **51c** (0.28 g, 0.24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se adiciona TFA (1.80 mL, 24.00 mmol) y la reacción se agita durante 24 horas. La sal resultante se neutraliza empleando resina Amberlyst® A21, dando lugar a la diamina **52c** de forma cuantitativa. A una disolución de la diamina **52c** y la succinamida *s*-**56** (0.32 g, 1.22 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (300 mL) se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.73 mL, 5.22 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Una disolución de cloruro de isoftaloilo (0.10 g, 0.49 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) se adiciona gota a gota durante 4 horas, usando una bomba de adición automática. El residuo resultante se filtra sobre Celita® y el filtrado se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 150 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/Acetona (9/1) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (*s*-(*E*)-**57**, 29 mg, 8%), junto con el [1]rotaxano (*E*)-**53c** en un 14% de rendimiento. P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298

K)  $\delta = 8.84$  (s, 1H, H<sub>J</sub>), 8.42 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 8.29 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 2H, H<sub>K</sub>), 7.8 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H, H<sub>B</sub>), 7.73-7.67 (m, 4H, NH<sub>D+I</sub>), 7.63 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>L</sub>), 7.38-7.26 (m, 7H, H<sub>Ph+j</sub>), 7.24-7.16 (m, 4H, H<sub>Ph</sub>), 7.13-7.10 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 6.97 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, H<sub>i</sub>), 6.06 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, NH<sub>h</sub>), 5.70 (s, 1H, NH<sub>e</sub>), 5.50-5.20 (bm, 4H, H<sub>E</sub>), 4.62 (d, 2H, H<sub>k</sub>), 4.58 (s, 2H, H<sub>k'</sub>), 4.10 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 4.05 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 3.76 (bs, 4H, H<sub>H</sub>), 3.30-3.16 (m, 8H, H<sub>m+f+g</sub>), 2.74-2.70 (m, 4H, H<sub>m'</sub>), 2.60 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 2.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 1.85-1.79 (m, 2H, H<sub>cadena alquiflica</sub>), 1.64-1.60 (m, 2H, H<sub>cadena alquiflica</sub>), 1.54-1.24 (m, 46H, H<sub>n+n'+o+cadena alquiflica</sub>), 1.02 (s, 4H, H<sub>I</sub>), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H, H<sub>p</sub>), 0.62 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, H<sub>p'</sub>), 0.58-0.52 (m, 4H, H<sub>o'</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)  $\delta = 173.7$  (CO), 173.2 (CO), 171.9 (CO), 166.5 (CO), 165.8 (CO), 165.7 (CO), 164.6 (CO), 160.8 (C), 139.2 (C), 139.1 (C), 137.1 (C), 136.5 (CH), 136.4 (C), 135.3 (C), 133.8 (C), 132.7 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 122.9 (CH), 118.7 (CH), 115.1 (CH), 69.1 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>97</sub>H<sub>136</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1619.0303, encontrada 1619.0325.

### [2]Rotaxano f-57

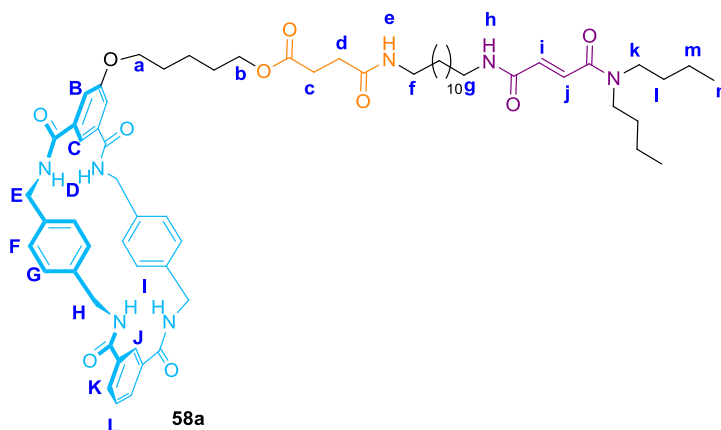


A una disolución de la diamina **52c** (0.28 g, 0.24 mmol) y la fumaramida f-**56** (0.33 g, 1.22 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (300 mL) se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.73 mL, 5.22 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Una disolución de cloruro de isoftaloilo (0.10 g, 0.49 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) se adiciona gota a gota durante 4 horas, usando una bomba de adición automática.

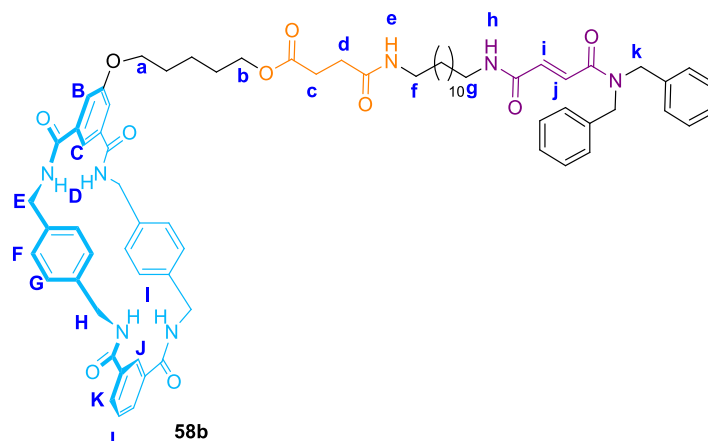
La suspensión resultante se filtra sobre Celita® y se lava con una disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 150 mL) y disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/Acetona (9/1) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (f-57, 31 mg, 9%) y [1]rotaxano (*E*)-53c en un 14% de rendimiento. P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ 8.87 (s, 1H, H<sub>J</sub>), 8.44 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 8.34 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H, H<sub>K</sub>), 7.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, H<sub>B</sub>), 7.78-7.71 (m, 4H, NH<sub>D+I</sub>), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>L</sub>), 7.45 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>J</sub>), 7.37-7.27 (m, 6H, H<sub>Ph</sub>), 7.23-7.18 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.09 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>I</sub>), 7.02-6.98 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 6.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH<sub>h</sub>), 5.97 (s, 2H, H<sub>i</sub>), 5.80 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH<sub>e</sub>), 5.27 (dd, *J* = 14.2, 9.1 Hz, 4H, H<sub>E</sub>), 4.64 (s, 2H, H<sub>k</sub>), 4.55 (s, 2H, H<sub>k'</sub>), 4.11-4.05 (m, 4H, H<sub>a+b</sub>), 3.77-3.65 (m, 4H, H<sub>H</sub>), 3.35-3.18 (m, 8H, H<sub>f+g+m</sub>), 2.98-2.86 (m, 4H, H<sub>m'</sub>), 2.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 2.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 1.88-1.58 (m, 2H, H<sub>cadena alquílica</sub>), 1.65-1.45 (m, 12H, H<sub>n+n'+o+cadena alquílica</sub>), 1.35-1.20 (m, 38H, H<sub>cadena alquílica</sub>), 0.97-0.91 (m, 6H, H<sub>p</sub>), 0.64-0.56 (m, 10H, H<sub>o'+p'</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 173.8 (CO), 173.9 (CO), 166.5 (CO), 165.9 (CO), 165.8 (CO), 165.6 (CO), 165.5 (CO), 164.6 (CO), 160.9 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 137.1 (C), 136.4 (C), 136.3 (CH), 135.4 (C), 133.8 (C), 132.7 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.8(CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 123.2 (CH), 118.6 (CH), 115.3 (CH), 69.1 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 14.6 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>97</sub>H<sub>134</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1617.0146, encontrada 1617.0190.



**Macrociclo 58a**

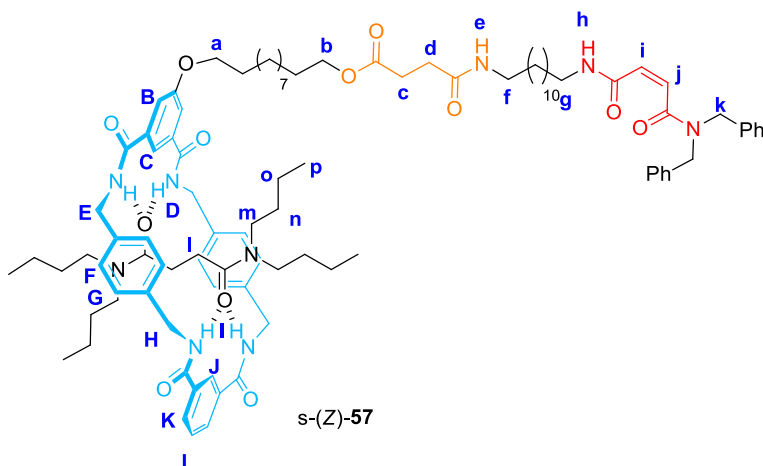


Una disolución del [1]rotaxano (*E*)-**53a** (5 mg) en DMSO (0.3 mL) se calienta a 100 °C durante 3 minutos. Se adiciona agua destilada (1 mL), precipitando un sólido, que se filtra y se lava abundantemente con éter, dando lugar al producto de interés (**58a**) como un sólido blanco en un 98% de rendimiento. P. f. > 300 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 9.02-8.95 (m, 4H,  $\text{NH}_{\text{D+I}}$ ), 8.39 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H,  $\text{NH}_{\text{h}}$ ), 8.13 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{j}}$ ), 7.96 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{k}}$ ), 7.83 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H,  $\text{NH}_{\text{e}}$ ), 7.70 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{c}}$ ), 7.57 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{l}}$ ), 7.49 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{b}}$ ), 7.27-7.22 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{F+G}}$ ), 7.15 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{j}}$ ), 6.83 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{i}}$ ), 4.46-4.34 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{E+H}}$ ), 4.10-4.00 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{a+b}}$ ), 3.44-3.25 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{k}}$ ), 3.13 (dd,  $J$  = 12.5, 6.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{f}}$ ), 3.01 (dd,  $J$  = 12.6, 6.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{g}}$ ), 2.50-2.47 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{c}}$ ), 2.38-2.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{d}}$ ), 1.83-1.20 (m, 34H,  $\text{H}_{\text{cadena alquídica+I+m}}$ ), 0.93-0.85 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{n}}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 173.2 (CO), 171.2 (CO), 166.7 (CO), 166.4 (CO), 164.8 (CO), 164.7 (CO), 164.4 (C), 164.3 (C), 159.3 (C), 138.9 (C), 138.9 (C), 136.9 (C), 135.5 (C), 135.2 (CH), 130.7 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 118.9 (CH), 116.5 (CH), 64.4 (CH $_2$ ), 47.9 (CH $_2$ ), 46.3 (CH $_2$ ), 43.5 (CH $_2$ ), 41.25 (CH $_2$ ), 39.3 (CH $_2$ ), 32.3 (CH $_2$ ), 30.7 (CH $_2$ ), 30.3 (CH $_2$ ), 29.9 (CH $_2$ ), 29.8 (CH $_2$ ), 29.7 (CH $_2$ ), 29.5 (CH $_2$ ), 29.5 (CH $_2$ ), 29.0 (CH $_2$ ), 28.7 (CH $_2$ ), 27.2 (CH $_2$ ), 22.8 (CH $_2$ ), 20.4 (CH $_2$ ), 20.2 (CH $_2$ ), 14.5 (CH $_3$ ), 14.4 (CH $_3$ ); HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{65}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  1126.6587, encontrada 1126.6605.

**Macrociclo 58b**

Una disolución del [2]rotaxano f-**57** (5 mg) en DMSO (0.3 mL) se calienta a 100 °C durante 20 minutos. Se adiciona agua destilada (1 mL), precipitando un sólido, que se filtra y se lava abundantemente con éter, dando lugar al producto de interés (**58b**) como un sólido blanco en un 98% de rendimiento. P. f. > 300 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 9.25-9.00 (m, 4H,  $\text{NH}_{\text{D+I}}$ ), 8.52-8.34 (m, 1H,  $\text{NH}_{\text{h}}$ ), 8.23 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{j}}$ ), 7.97 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{k}}$ ), 7.86-7.80 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{c}}$  +  $\text{NH}_{\text{e}}$ ), 7.61 – 7.48 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{B+L}}$ ), 7.40-7.19 (m, 18H,  $\text{H}_{\text{F+G+Ph+j}}$ ), 6.98 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{i}}$ ), 4.66 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{k}}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{k}}$ ), 4.50-4.30 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{E+H}}$ ), 4.10-3.95 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{a+b}}$ ), 3.16-2.96 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{f+g}}$ ), 2.50-2.45 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{c}}$ ), 2.35-2.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{d}}$ ), 1.79-1.20 (m, 26H,  $\text{H}_{\text{cadena alquímica}}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 178.4 (CO), 172.9 (CO), 171.0 (CO), 166.5 (CO), 166.2 (CO), 165.9 (CO), 164.2 (CO), 163.9 (C), 159.2 (C), 138.7 (C), 137.9 (C), 137.8 (C), 136.7 (C), 136.4 (C), 135.2 (CH), 133.2 (CH), 130.6 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 118.7 (CH), 116.4 (CH), 68.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ), 58.2 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{77}\text{H}_{96}\text{N}_7\text{O}_{10}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  1278.7213, encontrada 1278.7224.

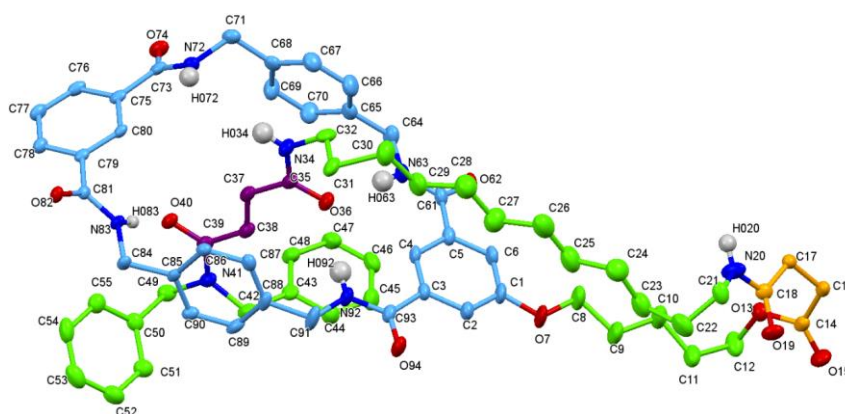
[2]Rotaxano s-(Z)-57



Una disolución del [2]rotaxano s-(E)-57 (40 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 mL) se irradia a 254 nm durante 90 minutos. La mezcla resultante se purifica empleando cromatografía en capa fina preparativa, con una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (95/5) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (s-(Z)-57, 24 mg, 60%). P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298 K) δ = 8.85 (s, 1H, H<sub>J</sub>), 8.42 (s, 1H, H<sub>C</sub>), 8.30 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H, H<sub>K</sub>), 7.84-7.78 (m, 3H, H<sub>B</sub> + NH<sub>h</sub>), 7.72-7.70 (m, 4H, NH<sub>D+I</sub>), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>L</sub>), 7.41-7.25 (m, 8H, H<sub>Ph</sub>), 7.19-7.16 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.15-7.10 (m, 8H, H<sub>F+G</sub>), 6.45 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H<sub>j</sub>), 6.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H<sub>i</sub>), 5.31-5.25 (m, 1H, NH<sub>e</sub>), 5.20-5.14 (m, 4H, H<sub>E</sub>), 4.59 (s, 2H, H<sub>k</sub>), 4.47 (s, 2H, H<sub>k'</sub>), 4.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 4.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 3.72-3.50 (m, 4H, H<sub>H</sub>), 3.30-3.17 (m, 8H, H<sub>f+g+m</sub>), 2.78-2.69 (m, 4H, H<sub>m'</sub>), 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 2.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 2.05-2.00 (m, 2H, H<sub>cadena alquílica</sub>), 1.88 – 1.80 (m, 2H, H<sub>cadena alquílica</sub>), 1.66-1.14 (m, 46H, H<sub>cadena alquílica</sub>), 1.03 (s, 4H, H<sub>i</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H<sub>p</sub>), 0.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H<sub>p'</sub>), 0.59 – 0.51 (m, 4H, H<sub>o</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 173.7 (CO), 173.2 (CO), 171.9 (CO), 168.3 (CO), 165.8 (CO), 165.7 (CO), 165.3 (CO), 160.8 (C), 139.3 (C), 139.2 (C), 135.3 (C), 133.8 (C), 132.8 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 123.0 (CH), 118.7 (CH), 115.1 (CH), 69.1 (CH), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>97</sub>H<sub>136</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1619.0303, encontrada 1619.0280. Nota: se recuperó s-57 sin reaccionar (32%), siendo utilizado en sucesivas reacciones.

### 3.5.2. Datos de difracción rayos-X de monocristal del [1]rotaxano (*E*)-53b

Un prisma incoloro de dimensiones aproximadas 0.050 mm x 0.150 mm x 0.420 mm se utilizó para el análisis cristalográfico de rayos X. Los datos de intensidad de rayos X se midieron en un equipo Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un microfoco Incoated Cu K $\alpha$  de tubo sellado ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Los datos se refinaron usando el software Bruker SAINT, corrigiendo los datos de absorción con el método SADABS.



**Tabla 3.3.** Datos de rayos-X y refinamiento de la estructura de (*E*)-53b.

Fórmula empírica	C <sub>73</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>7</sub> O <sub>10</sub>
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a	13.0946(10) Å
$\alpha$	79.233(4)°
b	15.5628(13) Å
$\beta$	72.605(4)°
c	18.5598(15) Å
$\gamma$	72.961(4)°
Volumen	3430.4(5) Å <sup>3</sup>

Z	2
$\rho$	1.321 Mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de absorción	0.237 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1444
Tamaño cristalino	0.420 x 0.150 x 0.050 mm <sup>3</sup>
Rango de $\theta$ para la medida	1.881 a 26.708°
<i>h</i>	-16 a 16
<i>k</i>	-19 a 19
<i>l</i>	-23 a 23
Número de reflexiones	381084
Reflexiones independientes	14343
R(int)	0.1020
Integridad para $\theta = 25.242^\circ$	99.9%
Corrección de la absorción	Semi-empírica
Transmisiones máxima y mínima	0.7454 y 0.5907
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	14343 / 1162 / 989
Adecuación de ajuste en F <sup>2</sup>	1.016
Índices finales de R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0775, wR2 = 0.2158
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.1042, wR2 = 0.2408

---

---

### 3.6. Referencias

<sup>1</sup> H. Li, J.-N. Zhang, W. Zhou, H. Zhang, Q. Zhang, D.-H. Qu, H. Tian. *Dual-Mode Operation of a Bistable [1]Rotaxane with a Fluorescence Signal. Organic Letters* **2013**, *15*, 3070-3073.

- 
- <sup>2</sup> R. Jäger, M. Händel, J. Harren, K. Rissanen, F. Vögtle. *Chemistry with Rotaxanes: Intra- and Intermolecularly Covalently Linked Rotaxanes*. *Liebigs Annalen* **1996**, 1201-1207.
- <sup>3</sup> C. Reuter, A. Mohry, A. Sobanski, F. Vögtle. *[1]Rotaxanes and Pretzelanes: Synthesis, Chirality, and Absolute Configuration*. *Chemistry A European Journal* **2000**, 6, 1674-1682.
- <sup>4</sup> C. Reuter, C. Seel, M. Nieger, F. Vögtle. *Chiral [1]Rotaxanes: X-Ray Structures and Chiroptical Properties*. *Helvetica Chimica Acta* **2000**, 83, 630-650.
- <sup>5</sup> P. Waelès, C. Claven, K. Fournel-Marotte, F. Coutrot. *Synthesis of Triazolium-based Mono- and Trisbranched [1]Rotaxanes Using a Molecular Transporter of Dibenzo-24-crown-8*. *Chemical Science* **2015**, 6, 4828-4836.
- <sup>6</sup> X. Ma, Q. Wang, H. Tian. *Disparate Orientation of [1]Rotaxanes*. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7112-7116.
- <sup>7</sup> Y. Inoue, M. Miyauchi, H. Nakajima, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada. *Self-Threading of a Poly(ethylene glycol) Chain in a Cyclodextrin-Ring: Control of the Exchange Dynamics by Chain Length*. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 8994-8995.
- <sup>8</sup> A. Miyawaki, P. Kuad, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada. *Molecular Puzzle Ring: Pseudo[1]Rotaxane from a Flexible Cyclodextrin Derivative*. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 17062-17069.
- <sup>9</sup> C. Gao, X. Ma, Q. Zhang, Q. Wang, D. Qu, H. Tian. *A Light-Powered Stretch-Contraction Supramolecular System Based on Cobalt Coordinated [1]Rotaxane*. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 1126-1132.
- <sup>10</sup> Q.-W. Zhang, J. Zajicek, B. D. Smith. *Cyclodextrin Rotaxane with Switchable Pirouetting*. *Organic Letters* **2018**, 20, 2096-2099.
- <sup>11</sup> C. Clavel, K. Fournel-Marotte, F. Coutrot. *A pH-Sensitive Peptide-Containing Lasso Molecular Switch*. *Molecules* **2013**, 18, 11553-11575.
- <sup>12</sup> Y. Liu, S. Saha, S. A. Vignon, A. H. Flood, J. F. Stoddart. *Template-Directed Syntheses of Configurable and Reconfigurable Molecular Switches*. *Synthesis* **2005**, 3437-3445.

- <sup>13</sup> J. Berna, G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Perez. *Amide-Based Molecular Shuttles (2001-2006)*. *Pure and Applied Chemistry* **2007**, 79, 39-54.
- <sup>14</sup> A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy. *Peptide-Based Molecular Shuttles*. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, 11092-11093.
- <sup>15</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, T. Nalbantoglu, I. J. Vitorica-Yrezabal, F. T. Yasar, X. Zhu. *Pyridyl-Acyl Hydrazone Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, 139, 7104-7109.
- <sup>16</sup> V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nussbaumer. *A Switchable [2]Rotaxane Asymmetric Organocatalyst That Utilizes an Acyclic Chiral Secondary Amine*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, 136, 4905-4908.
- <sup>17</sup> V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski. *A Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst*. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51, 5166-5169.
- <sup>18</sup> V. Blanco, D. A. Leigh, U. Lewandowska, B. Lewandowski, V. Marcos. *Exploring the Activation Modes of a Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, 136, 15775-15780.
- <sup>19</sup> H. Li, X. Li, H. Agren, D.-H. Qu. *Two Switchable Star-Shaped [1](n)Rotaxanes with Different Multibranched Cores*. *Organic Letters* **2014**, 16, 4940-4943.
- <sup>20</sup> H. Li, X. Li, Z.-Q. Cao, D.-H. Qu, H. Agren, H. Tian. *A Switchable bis-Branched [1]Rotaxane featuring Dual-Mode Molecular Motions and Tunable Molecular Aggregation*. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2014**, 6, 18921-18929.
- <sup>21</sup> P. Waeles, C. Clavel, K. Fournel-Marotte, F. Coutrot. *Synthesis of Triazolium-Based Mono- and Tris-Branched [1]Rotaxanes Using a Molecular Transporter of Dibenzo-24-Crown-8*. *Chemical Science* **2015**, 6, 4828-4836.
- <sup>22</sup> F. B. Schwarz, T. Heinrich, A. Lippitz, W. E. S. Unger, C. A. Schalley. *A Photoswitchable Rotaxane Operating in Monolayers on Solid Support*. *Chemical Communications* **2016**, 52, 14458-14461.
- <sup>23</sup> C. Gao, Z.-L. Luan, Q. Zhang, S. Yang, S.-J. Rao, D.-H. Qu, H. Tian. *Triggering a [2]Rotaxane Molecular Shuttle by a Photochemical Bond-Cleavage Strategy*. *Organic Letters* **2017**, 19, 1618-1621.

- <sup>24</sup> E. M. Perez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto. *A Generic Basis for Some Simple Light-Operated Mechanical Molecular Machines*. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12210-12211.
- <sup>25</sup> P. Altoe, N. Haraszkiwicz, F. G. Gatti, P. G. Wiering, C. Frochot, A. M. Brouwer, G. Balkowski, D. Shaw, S. Woutersen, W. J. Buma, F. Zerbetto, G. Orlandi, D. A. Leigh, M. Garavelli. *Multistate Photo-Induced Relaxation and Photoisomerization Ability of Fumaramide Threads: A Computational and Experimental Study*. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 104-117.
- <sup>26</sup> A. Martinez-Cuezva, L. V. Rodrigues, C. Navarro, F. Carro-Guillen, L. Buriol, C. P. Frizzo, M. A. P. Martins, M. Alajarin. J. Berna. *Dethreading of Tetraalkylsuccinamide-Based [2]Rotaxanes for Preparing Benzylic Amide Macrocycles*. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 10049-10059.
- <sup>27</sup> A. Martinez-Cuezva, F. Morales, G. R. Marley, A. Lopez-Lopez, C. Martinez-Costa, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. *Thermally and Photochemically Induced Dethreading of Fumaramide-Based Kinetically Stable Pseudo[2]rotaxanes*. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 3480-3488.
- <sup>28</sup> M. Holz, H. Weingartner. *Calibration in Accurate Spin-echo Self-diffusion Measurements Using <sup>1</sup>H and Less-common Nuclei*. *Journal of Magnetic Resonance* **1991**, *92*, 115-125.
- <sup>29</sup> U. B. Kadam, A. P. Hiray, A. B. Sawant, M. Hasan. *Densities, Viscosities, and Ultrasonic Velocity Studies of Binary Mixtures of Trichloromethane with Methanol, Ethanol, Propan-1-ol, and Butan-1-ol at T = (298.15 and 308.15) K*. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **2006**, *38*, 1675-1683.
- <sup>30</sup> C. C. Miller. *The Stokes-Einstein Law for Diffusion in Solution*. *Proceedings of the Royal Society A* **1924**, *106*, 724-749
- <sup>31</sup> A. Macchioni, G. Ciancaleoni, C. Zuccaccia, D. Zuccaccia. *Determining Accurate Molecular Sizes in Solution through NMR Diffusion Spectroscopy*. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 479-489.



- <sup>32</sup> A. Altieri, V. Aucagne, R. Carrillo, G. J. Clarkson, D. M. D'Souza, J. A. Dunnett, D. A. Leigh, K. M. Mullen. *Sulfur-Containing Amide-based [2]Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *Chemical Science* **2011**, 2, 1922-1928.
- <sup>33</sup> C. Lopez-Leonardo, A. Martinez-Cuezva, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. *Homo and Heteroassembly of Amide-based [2]Rotaxanes using  $\alpha$ - $\alpha'$ -dimethyl-p-xylylenediamines*. *Chemical Communications* **2019**, 55, 6787-6790.
- <sup>34</sup> Z. Xue, M. F. Mayer. *Actuator Prototype: Capture and Release of a Self-Entangled [1]Rotaxane*. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 3274,3276.
- <sup>35</sup> Y. Takashi, F. Gaku, K Takahiro. "Molecular Magic". *Formation of a Self-inclusion Complex from a Dumbbell-shaped Permethylated  $\beta$ -Cyclodextrin Derivative*. *Chemistry Letters* **2003**, 32, 534-555.
- <sup>36</sup> Y. Liu, Z.-X. Yang, Y. Chen. *Syntheses and Self-Assembly Behaviors of the Azobenzene Modified  $\beta$ -Cyclodextrins Isomers*. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 5298-5304.
- <sup>37</sup> A. Altieri, G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto. *Remarkable Positional Discrimination in Bistable Light- and Heat-Switchable Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles*. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, 42, 2296-2300.
- <sup>38</sup> T. A. Barendt, S. W. Robinson, P. D. Beer. *Superior Anion Induced Shuttling Behaviour Exhibited by a Halogen Bonding Two Station Rotaxane*. *Chemical Science* **2016**, 7, 5171-5180.
- <sup>39</sup> A. Martinez-Cuezva, C. Lopez-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. *Stereocontrolled Synthesis of  $\beta$ -Lactams within [2]Rotaxanes: Showcasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond*. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138, 8726-8729.
- <sup>40</sup> G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg. *NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist*. *Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179.

# CAPÍTULO 4:

## FOTOCONMUTACIÓN DEL MOVIMIENTO TRASLACIONAL DE [2]ROTAXANOS CON UNIDADES ACTIVAS DE AZUFRE COMO ESTACIONES Y SU UTILIZACIÓN EN CATÁLISIS

Parte del contenido de este capítulo ha sido publicado en el siguiente artículo:

---

A. Martinez-Cuezva, A. Saura-Sanmartin, T. Nicolas-Garcia, C. Navarro, R.-A. Orenes, M. Alajarin, J. Berna. *Photoswitchable Interlocked Thiodiglycolamide as a Cocatalyst of a Chalcogeno-Baylis-Hillman Reaction. Chemical Science* **2017**, 8, 3775-3780.

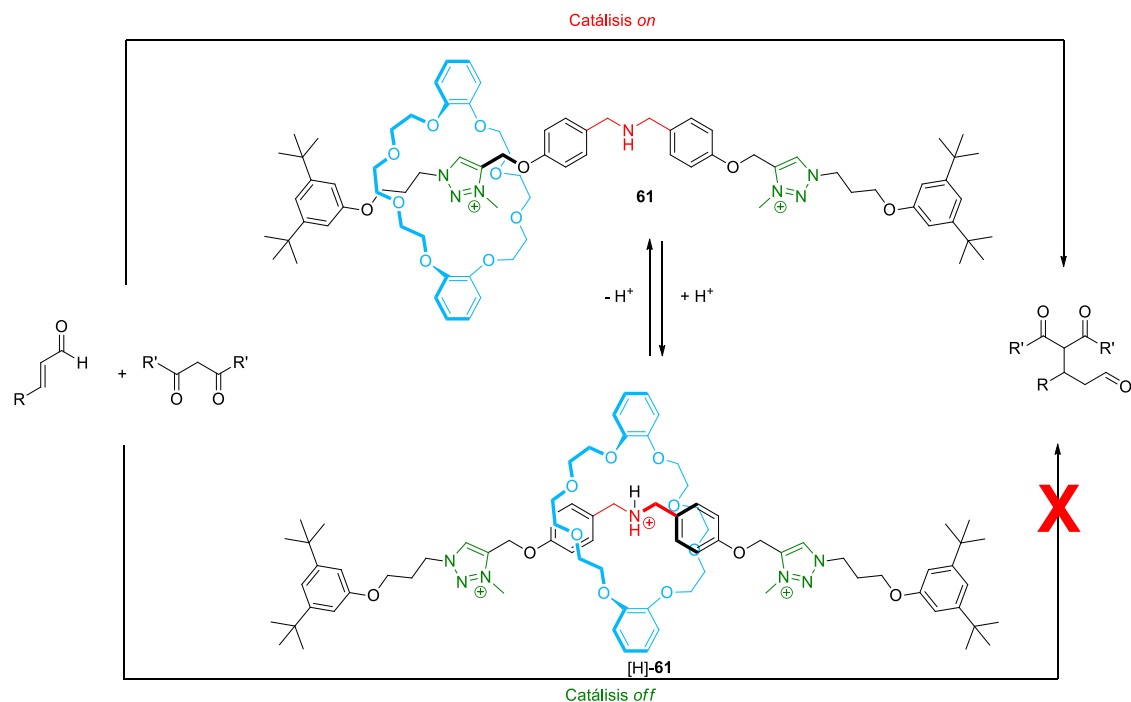
DOI: [10.1039/C7SC00724H](https://doi.org/10.1039/C7SC00724H)



## 4.1. Introducción

Una de las aplicaciones más destacadas de los rotaxanos es su empleo en catálisis.<sup>1,2,3,4</sup> Las estrategias utilizadas para la preparación de catalizadores con estructura de rotaxano implican (a) la incorporación de sitios catalíticamente activos en la hebra o el macrociclo,<sup>5,6,7</sup> o (b) la formación de complejos entre los componentes del rotaxano y un centro activo.<sup>8,9</sup>

El uso de lanzaderas moleculares como catalizadores ha resultado en ingeniosas formas de catálisis.<sup>10,11,12</sup> Gracias a la conmutación del movimiento traslacional del macrociclo en estos sistemas se puede promover o impedir la actividad catalítica del mismo (catálisis *on/off*). Para ello, el diseño de la estructura de estos catalizadores requiere la incorporación de una estación que contenga el sitio catalíticamente activo. Mediante la aplicación de un estímulo externo, es posible controlar la posición que ocupa el macrociclo, logrando la encapsulación de dicho sitio activo por el componente cíclico. De esta forma, se inhibe o reduce la actividad catalítica. Un ejemplo representativo desarrollado por el grupo del profesor Leigh, emplea un rotaxano con un macrociclo de éter corona y una hebra con una estación de dibencilamina/dibencilamonio central (sitio catalíticamente activo) y dos con estructura de triazolío (Figura 4.1).<sup>11</sup> Cuando la estación central se encuentra en su forma protonada (amonio), el macrociclo de éter corona la encapsula, debido a la gran afinidad por el componente cíclico. Mediante una reacción de desprotonación, es posible convertir la estación de dibencilamonio en dibencilamina, de menor afinidad con el macrociclo. Esto provoca el desplazamiento del anillo de éter corona a las estaciones de triazolío, quedando el sitio catalíticamente activo expuesto. Esta interconversión dibencilamina/dibencilamonio provoca la activación o desactivación del catalizador. Este sistema se testó en una reacción de adición de Michael de dicetonas a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>13</sup> La utilización del catalizador en su forma activa (estación de amina central expuesta) lleva a la obtención de aldehídos  $\beta$ -sustituídos en conversiones en el rango de 23-98 % (catálisis *on*; el centro catalíticamente activo participa en la reacción). Cuando se utiliza el catalizador protonado en la reacción (estación central encapsulada), no se obtiene el producto de reacción (catálisis *off*; el centro activo no puede intervenir en la reacción).



**Figura 4.1.** Ejemplo de catálisis on/off empleando un organocatalizador entrelazado desarrollado por el grupo del profesor Leigh.<sup>11</sup>

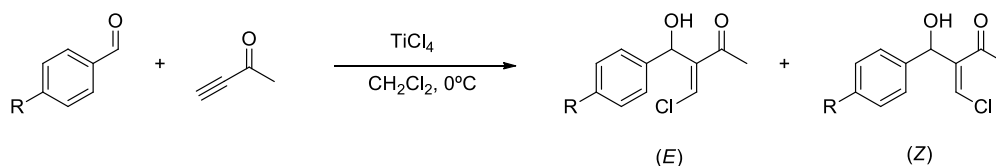
Para el avance de la investigación de la catálisis *on/off* empleando lanzaderas moleculares como catalizadores resulta fundamental el descubrimiento de nuevas plantillas<sup>14,15</sup> de rotaxanos que presenten, además, actividad catalítica.<sup>10,16</sup>

El grupo de investigación de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Murcia tiene experiencia en la utilización de [2]rotaxanos que incorporan sitios catalíticamente activos en su estructura, capaces de llevar a cabo diferentes reacciones catalíticas.<sup>10,17,18</sup>

La utilización de compuestos derivados de azufre en catálisis,<sup>19,20,21,22,23</sup> así como el aplantillado de rotaxanos con hebras que poseen estaciones derivadas de azufre,<sup>24</sup> se utilizó como punto de partida para el diseño de lanzaderas moleculares con una estación de azufre y otra fotoconmutable, que presenten actividad catalítica.

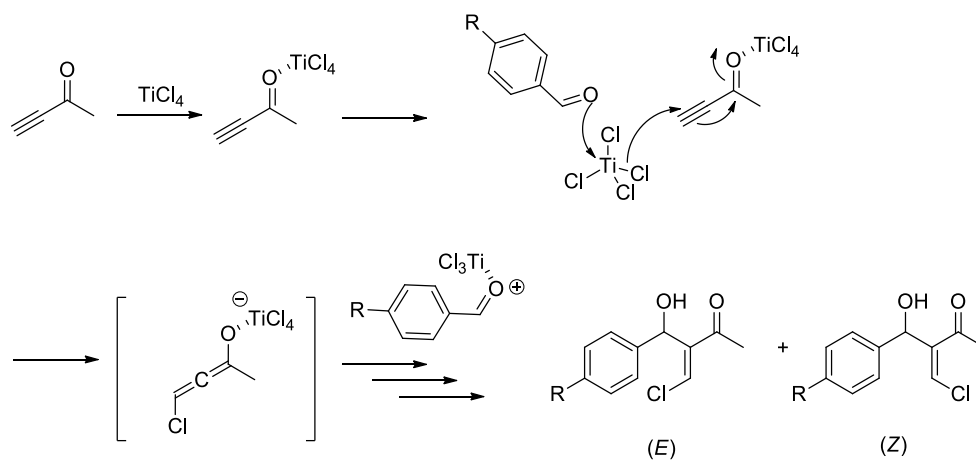
Como modelo de estudio se eligió una variante de la reacción de Morita-Baylis-Hillman desarrollada por el grupo de investigación del profesor Kataoka (Esquema 4.1).<sup>18,19,20</sup> Esta reacción, promovida por TiCl<sub>4</sub>, implica la formación de un enlace C-C entre un aldehído aromático y un alquino activado, obteniendo una mezcla de aldoles *E/Z* en proporción 1/1. Este grupo de investigación demostró que la presencia de cantidades catalíticas de derivados de azufre o selenio permite el control de la estereoquímica de la reacción,

obteniendo mayoritariamente el aducto *E* a bajas temperaturas y tiempos cortos de reacción.



**Esquema 4.1.** Reacción de formación de  $\alpha$ -clorometilen aldoles.

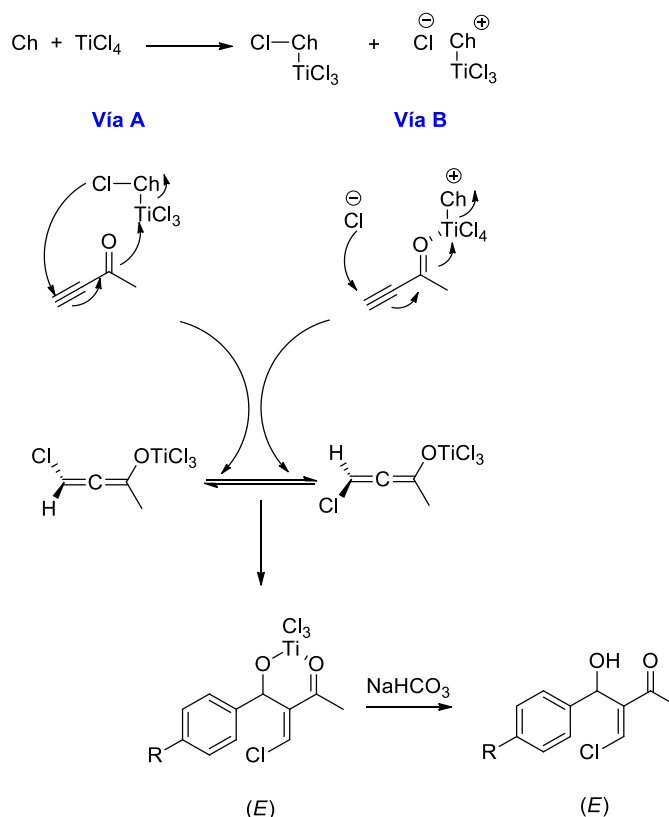
El mecanismo de esta reacción en ausencia de un derivado de calcógeno (Esquema 4.2) comienza con la activación del átomo de carbono electrófilo del carbonilo presente en el alquino activado mediada por  $\text{TiCl}_4$ . Tras esta activación, se produce la coordinación del átomo de oxígeno del aldehído al átomo de titanio de  $\text{TiCl}_4$ , produciéndose la liberación de un ión  $\text{Cl}^-$  que ataca al alquino activado. Este proceso conduce a la formación de un intermedio con estructura de aleno (entre corchetes en el esquema 4.2), que reaccionaría con el derivado de aldehído, para dar el correspondiente aducto Baylis-Hillman.



**Esquema 4.2.** Mecanismo propuesto para la formación del aducto Baylis-Hillman catalizado por  $\text{TiCl}_4$ .

Cuando la reacción se realiza en presencia de cantidades catalíticas de calcógenos (Ch), como sulfuro de dimetilo, el mecanismo varía respecto al propuesto en ausencia de estos compuestos. Dicho mecanismo (Esquema 4.3) comienza con la formación de dos especies intermedias entre el calcógeno y el  $\text{TiCl}_4$ . Estos intermedios pueden reaccionar a través de dos vías con el alquino activado, para dar intermedios de tipo cumuleno, que se encontrarían en equilibrio configuracional. La reacción de estos intermedios cumulénicos

con el derivado de aldehído y la posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> al medio de reacción, permitiría obtener mayoritariamente el isómero *E* del α-clorometilén aldol.



**Esquema 4.3.** Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de Morita-Baylis-Hillman catalizada por un calcógeno.

En este capítulo se evalúa la conmutación del movimiento traslacional del macrociclo en sistemas de lanzadera molecular para su aplicación en el control del curso estereoquímico de la reacción de Morita-Baylis-Hillman.

## 4.2. Objetivos

Los objetivos de este Capítulo son los siguientes:

- Evaluación de la incorporación de una unidad de tiodiglicolamida en la hebra como plantilla para la formación de [2]rotaxanos.
- Incorporación de la nueva estación de tiodiglicolamida en sistemas de lanzadera molecular que poseen otra estación fotoconmutable.
- Estudio de la funcionalidad de estos sistemas fotoconmutables como co-catalizadores de una reacción de Morita-Baylis-Hillman.

### 4.3. Resultados y discusión

Con la finalidad de sintetizar lanzaderas moleculares para ser empleadas como catalizadores capaces de controlar la estereoquímica de los productos obtenidos en la reacción seleccionada como modelo, el primer paso fue el diseño de una hebra que incorpore en su estructura una funcionalidad con un doble propósito: ser una plantilla eficaz, aunque de poca afinidad por el macrociclo, y presentar actividad catalítica. Como se ha indicado en los Esquemas 4.2 y 4.3, Kataoka y colaboradores demostraron que la presencia de cantidades catalíticas de compuestos de azufre en la reacción de Morita-Baylis-Hillman permite obtener de forma mayoritaria el aducto *E*.<sup>18</sup> Por este motivo, se diseñó como plantilla una hebra que incorpora un átomo de azufre, en concreto, un derivado de tiodiglicolamida (Figura 4.2). La tiodiglicolamida presenta grupos aceptores de enlaces de hidrógeno (dos grupos CO y el átomo de azufre central) que pueden aplantillar la formación del macrociclo de amidas bencílicas. Además, la presencia del átomo de azufre haría que dicha funcionalidad fuera catalíticamente activa.

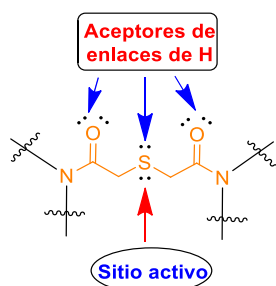
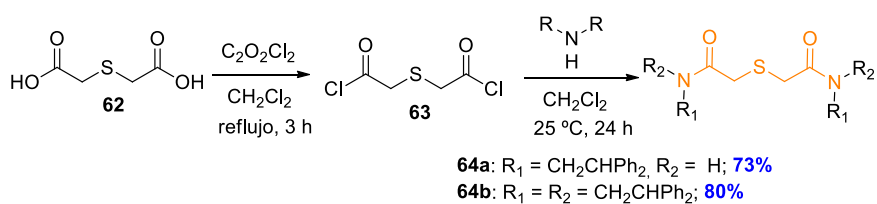


Figura 4.2. Plantilla de tiodiglicolamida diseñada.

#### 4.3.1. Síntesis de los derivados de tiodiglicolamida 64a,b

La ruta sintética para la obtención de los ejes diseñados, con una estación de tiodiglicolamida, empezó con la reacción del ácido 2,2'-tiodiacético (**62**) con cloruro de oxalilo, obteniéndose el dicloruro de ácido **63**. Este dicloruro de ácido forma enlaces amida con dos moléculas de 2,2-difeniletanamina o de dibencilamina, obteniendo las tiodiglicolamidas **64a** y **64b**, respectivamente en alto rendimiento (Esquema 4.2).

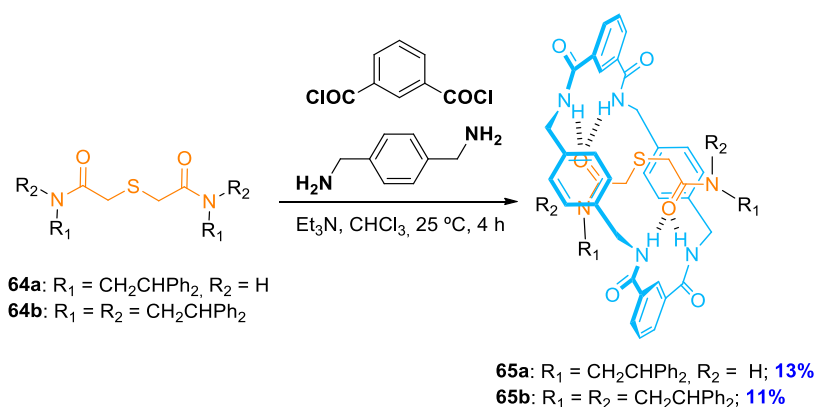


Esquema 4.2. Síntesis de las tiodiglicolamidas **64a,b**.



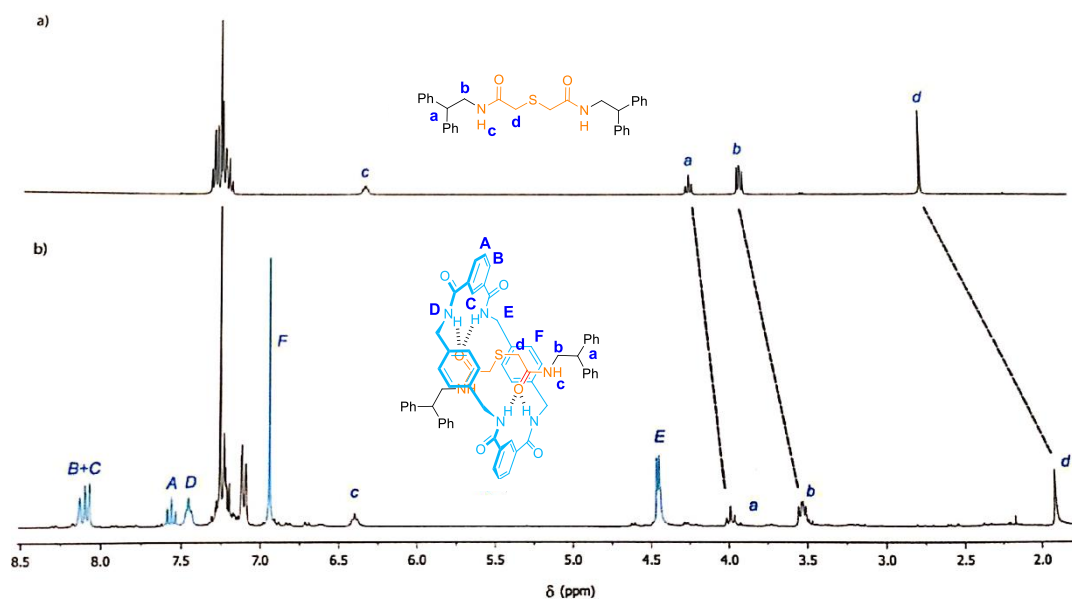
### 4.3.2. Síntesis de los [2]rotaxanos **65a,b**.

Para evaluar la capacidad de las hebras de tiodiglicolamida **64a,b** como plantillas en la formación de [2]rotaxanos de amidas bencílicas, se llevó a cabo una reacción de acoplamiento de cinco componentes (metodología de *clipping*) entre dos moléculas de *p*-xililendiamina, dos moléculas de cloruro de isoftaloilo y una molécula de la correspondiente hebra (**64a** o **64b**) (Esquema 4.3). El aislamiento de los [2]rotaxanos **65a** y **65b** en bajos rendimientos (13 y 11%, respectivamente) reveló una afinidad moderada entre la estación de tiodiglicolamida y el nuevo macrociclo formado.



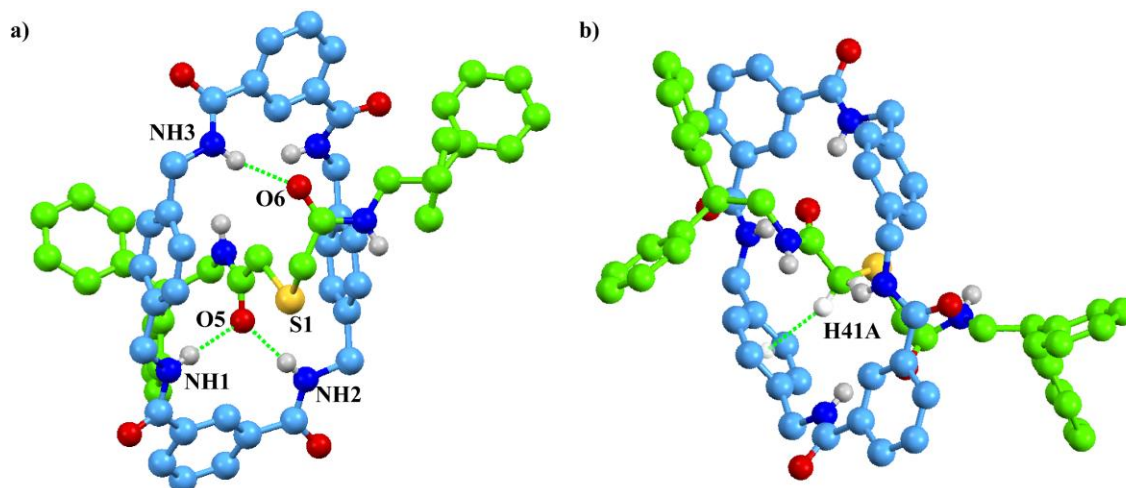
**Esquema 4.3.** Preparación de los [2]rotaxanos **65a,b**.

La comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) de la hebra **64a** y el [2]rotaxano **65a** (Figura 4.3) muestra el apantallamiento diamagnético característico de las señales de la hebra al encontrarse enlazada mecánicamente con el anillo. La señal correspondiente a los hidrógenos metilénicos adyacentes al átomo de azufre ( $\text{H}_d$ ) presenta un desplazamiento químico de 2.7 ppm en el sistema no enhebrado **64a**, mientras que en la tiodiglicolamida entrelazada **65a** su desplazamiento disminuye 0.84 ppm. Además, se observa un apantallamiento diamagnético menor para las señales atribuidas a los protones metínicos ( $\text{H}_a$ ) y metilénicos ( $\text{H}_b$ ) de los *stoppers*, observándose variaciones de desplazamiento químico de 0.23 ppm y 0.37 ppm, respectivamente. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la tiodiglicolamida enhebrada **65b** también confirma su naturaleza entrelazada.



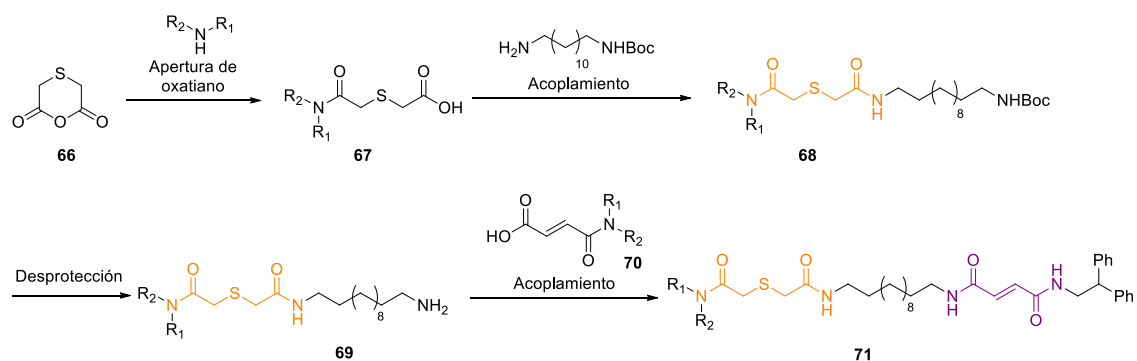
**Figura 4.3.** Superposición de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **64a** y **65a**.

La estructura entrelazada del [2]rotaxano **65a** fue confirmada mediante su elucidación por espectroscopia de rayos-X de monocristal (Figura 4.4). Los cristales para este estudio se obtuvieron mediante evaporación lenta de una disolución del mismo en acetonitrilo. La estructura en estado sólido posee dos enlaces de hidrógeno bifurcados entre dos grupos NH macrocíclicos y un grupo CO de la tiodiglicolamida ( $\text{O5HN1}$  2.204 Å, 176.8°;  $\text{O5HN2}$  2.096 Å, 177.5°) y un único enlace de hidrógeno entre el otro grupo CO de la estación de tiodiglicolamida y otro NH del macrociclo ( $\text{O6HN3}$  2.096 Å, 152.6°) (Figura 4.4a). La estación de tiodiglicolamida adopta una conformación plegada, estableciéndose interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  entre uno de sus hidrógenos metilénicos y uno de los anillos aromáticos de *p*-xililendiamina del macrociclo (2.526 Å, 86°) (Figura 4.4b). A diferencia de otros rotaxanos publicados con otras estaciones de azufre<sup>23</sup>, el átomo de azufre de la estación de tiodiglicolamida no parece interactuar con el macrociclo formado, al menos en estado sólido. La estructura en estado sólido de **65a** muestra que la función sulfuro se encuentra encapsulada por el macrociclo, lo que resulta de utilidad para la aplicación deseada, ya que se podría impedir su participación en una reacción catalítica cuando este se encuentra dentro de la cavidad del anillo.



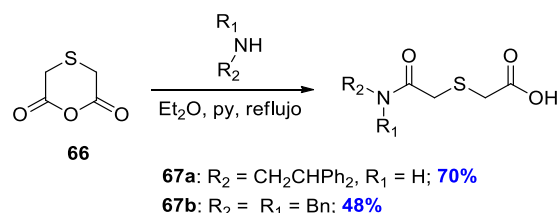
### 4.3.3. Síntesis de los ácidos carboxílicos **67a,b**

Una vez comprobado que el aplantillado de rotaxanos de poliamidas empleando hebras derivadas de tiodiglicolamida es viable, se inició la ruta sintética para obtener hebras que incorporen dos estaciones en su estructura (Esquema 4.4). Con el fin de obtener lanzaderas moleculares, además de la estación de tiodiglicolamida, con actividad catalítica, se decidió incorporar una segunda estación de fumaramida capaz de fotoconvertirse en su isómero geométrico de maleamida.<sup>25,26</sup> La ruta sintética planteada para la preparación de las hebras de dos estaciones comenzaría con la apertura del oxatiano **66** con una amina, dando lugar a los ácidos carboxílicos **67**. La formación de un enlace amida entre los compuestos **67** y 12-aminododecilcarbamato de *terc*-butilo generaría los carbamatos **68**. La desprotección del grupo amino de los compuestos **68** llevaría a las aminas **69**. La reacción de acoplamiento entre las aminas **69** y los ácidos carboxílicos **70** conduciría a la obtención de los ejes de interés **71**.



**Esquema 4.4.** Ruta sintética planteada para la preparación de las hebras **71**.

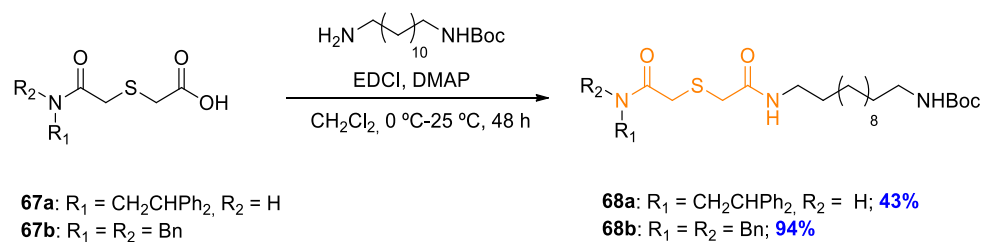
La primera reacción de esta ruta sintética fue la apertura del derivado de oxatiano **66** con 2,2-difeniletanamina o dibencilamina, obteniéndose los correspondientes ácidos carboxílicos **67a** y **67b** en un rendimiento del 70% y 48%, respectivamente (Esquema 4.5).



**Esquema 4.5.** Síntesis de los ácidos carboxílicos **67a,b**.

#### 4.3.4. Síntesis de los carbamatos **68a,b**

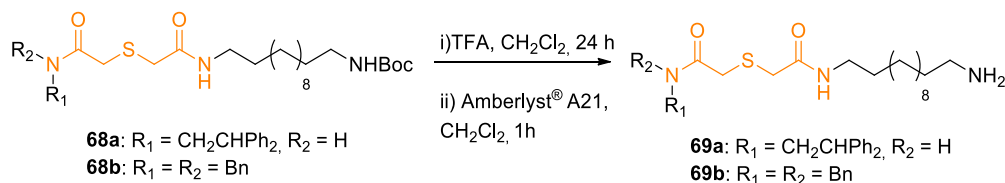
La siguiente reacción fue la formación de un enlace amida entre los ácidos carboxílicos **67a**<sup>27</sup> o **67b**, y 12-aminododecilcarbamato de *tert*-butilo, usando EDCI como agente acoplante en presencia de DMAP. Tras la purificación del crudo de reacción se obtuvieron los carbamatos **68a** y **68b** en rendimientos del 43% y 94%, respectivamente (Esquema 4.6).



**Esquema 4.6.** Obtención de los carbamatos **68a,b**.

#### 4.3.5. Desprotección de los carbamatos 68a,b

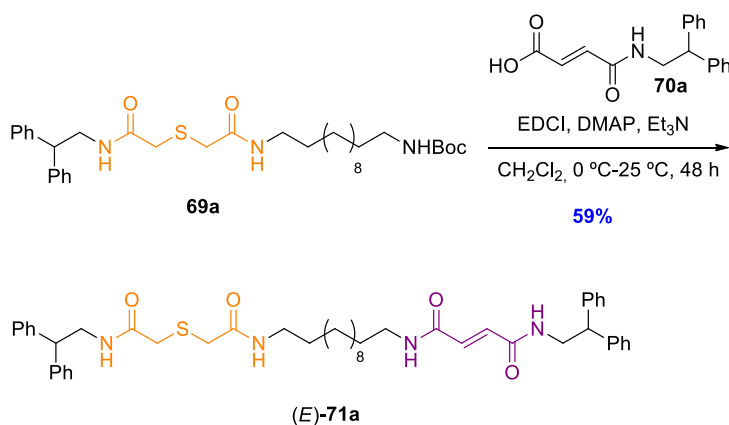
El tratamiento de los carbamatos **68a,b** con ácido trifluoroacético, seguido de la neutralización con resina Amberlyst® A21 condujo a las aminas primarias **69a,b** que se emplearon sin purificación adicional en la siguiente reacción de la ruta sintética (Esquema 4.7)



Esquema 4.7. Desprotección del grupo Boc de **68a,b** y neutralización de las aminas **69**.

#### 4.3.6. Síntesis de la hebra (E)-71a

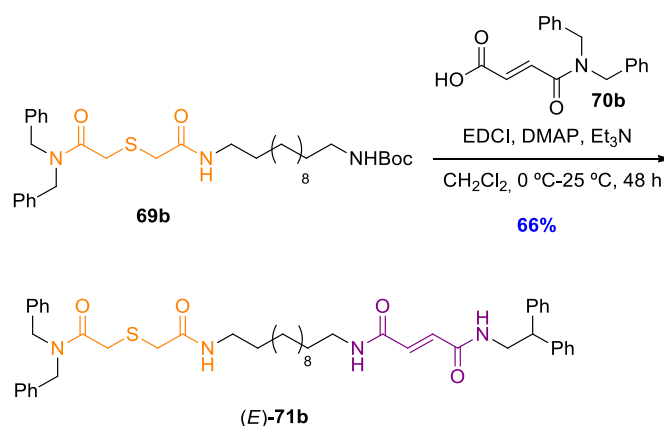
La reacción de formación de enlace amida entre la amina **69a** y el ácido carboxílico **70a**,<sup>28</sup> usando EDCI como agente acoplante, permitió obtener el eje (E)-**71a** con un rendimiento del 59% (Esquema 4.8).



Esquema 4.8. Síntesis del eje (E)-**71a**.

#### 4.3.7. Síntesis de la hebra (E)-71b

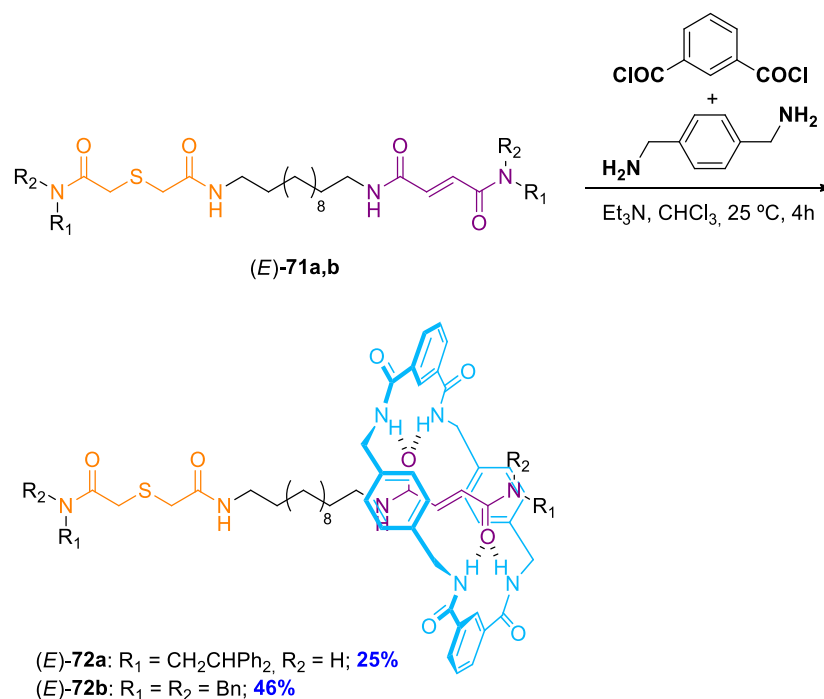
Por otro lado, la reacción de acoplamiento de la amina **69b** y el ácido carboxílico **70b**,<sup>29</sup> empleando EDCI como agente acoplante, llevó a la formación del eje correspondiente (E)-**71b** con un rendimiento del 66% (Esquema 4.9).



**Esquema 4.9.** Síntesis del eje (E)-71b.

#### 4.3.8. Síntesis de las lanzaderas moleculares (E)-72a,b

A través de una metodología de *clipping*, que implica la formación de un macrociclo, por el acoplamiento de dos moléculas de *p*-xililendiamina y dos moléculas de cloruro de isoftaloilo, alrededor de la estación de fumaramida de las hebras (E)-71a,b (Esquema 4.10), se obtuvieron los [2]rotaxanos (E)-72a,b en rendimiento moderado (25-46%). El menor rendimiento obtenido para el sistema 72a se debe probablemente a la mayor insolubilidad de la hebra 71a en disolventes halogenados.

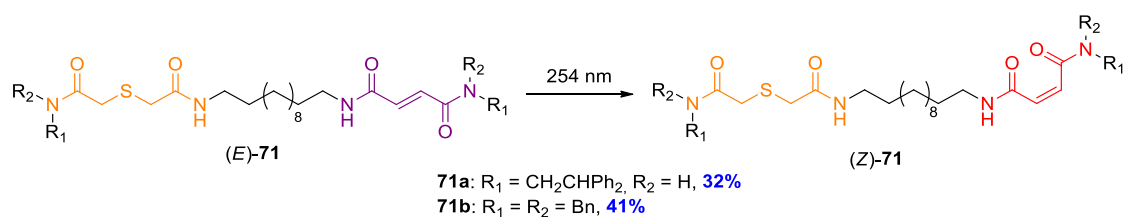


**Esquema 4.10.** Síntesis de las lanzaderas moleculares (E)-72a,b.

Como se explicará detalladamente en el siguiente apartado, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  muestran que, en disolventes halogenados (a 25 °C), el macrociclo se encuentra encapsulando preferentemente la estación de fumaramida, quedando la estación de tiodiglicolamida expuesta al medio.

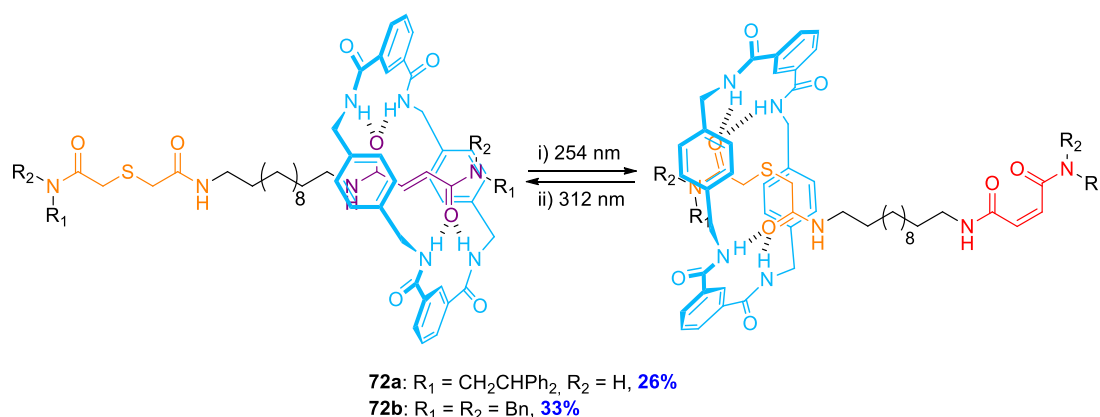
#### 4.3.9. Reacción de fotoisomerización de (E)-72a,b

Previo a la isomerización fotoquímica de los [2]rotaxanos sintetizados, se llevó a cabo la irradiación de las hebras (E)-71a,b (Esquema 4.11). Para ello se probaron dos longitudes de onda diferentes (254 nm y 312 nm), observándose que la irradiación a 254 nm generaba las correspondientes maleamidas (Z)-71, aunque en conversiones moderadas (32-41%). También se comprobó que, bajo estas condiciones de reacción, la estación de tiodiglicolamida no sufría ninguna alteración, no observándose su posible oxidación a sulfona o sulfóxido.<sup>30</sup>



#### Esquema 4.11. Reacción de fotoisomerización de los ejes (E)-71a,b.

La fotoisomerización de la unidad de fumaramida a maleamida mediante la irradiación a una longitud de onda de 254 nm permitió obtener también los isómeros conformacionales entrelazados (Z)-72a,b en conversiones en el rango 26-33% (Esquema 4.12). Esta isomerización provoca que el macrociclo se desplace sobre la estación de tiodiglicolamida, protegiéndola del medio de reacción. El sistema inicial (isómero E) se recupera de manera cuantitativa mediante la irradiación a una longitud de onda de 312 nm del isómero Z. De nuevo, no se observó la posible oxidación del átomo de azufre.



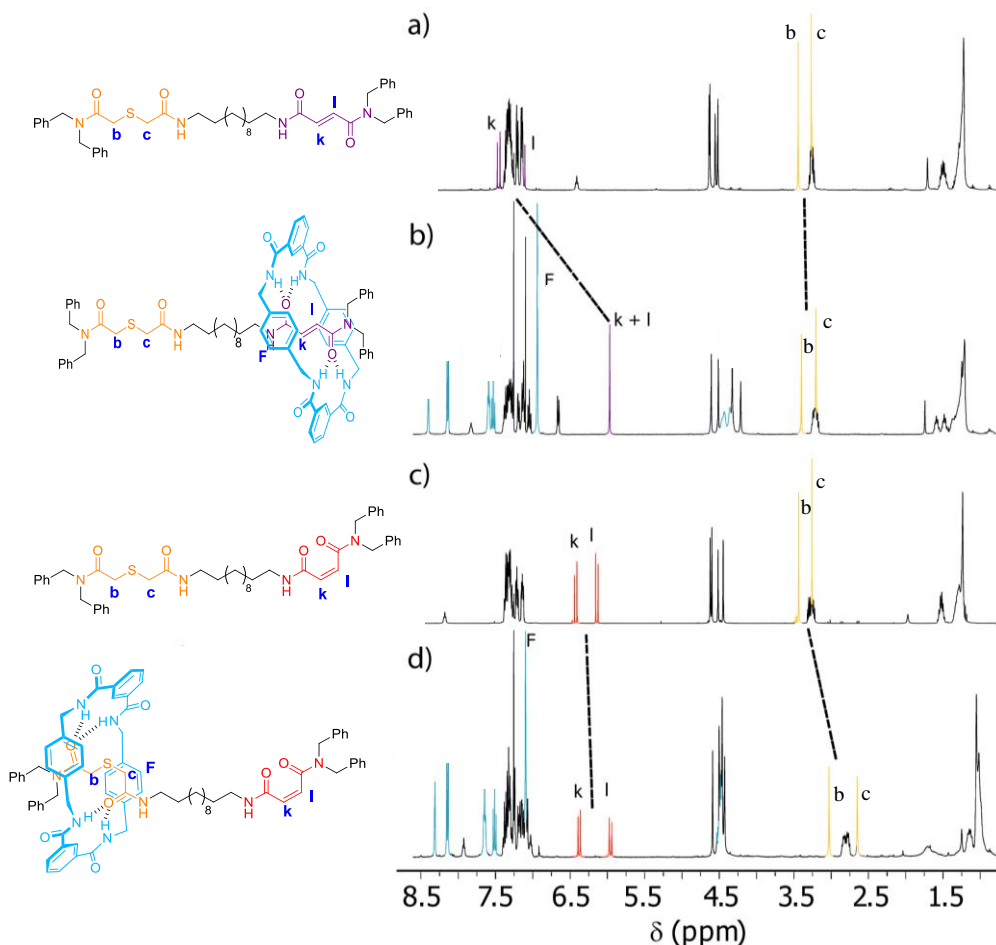
**Esquema 4.12.** Interconversión de los isómeros co-conformacionales de **72a,b**.

El éxito en el control del movimiento de traslación del macrociclo en los sistemas entrelazados **72** como respuesta a la fotoisomerización se comprobó de forma inequívoca por espectroscopia de RMN. En la Figura 4.5 se muestran los espectros apilados de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) de los isómeros de la hebra **71b** y de los correspondientes isómeros del rotaxano **72b**. La comparación de estos espectros permite determinar la posición relativa que ocupa el macrociclo a lo largo del eje. Las señales correspondientes a la estación de fumaramida (H<sub>k</sub> y H<sub>l</sub>) se encuentran apantalladas en el isómero entrelazado (*E*)-**72b** en comparación con la hebra no entrelazada (*E*)-**71b** ( $\Delta\delta = 1.33$  ppm), lo que se asocia a la encapsulación de esta estación por el macrociclo. Sin embargo, las señales asociadas a la estación de tiodiglicolamida (H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub>) aparecen a desplazamientos químicos similares en ambos sistemas. Al comparar las mismas señales de los protones metilénicos de la estación de azufre (H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub>) en (*Z*)-**71b** y (*Z*)-**72b** (especies obtenidas tras isomerización de las correspondientes fumaramidas) se observa que esta señal aparece a campo más alto en el caso del compuesto entrelazado ( $\Delta\delta = 0.40$  y  $0.65$  ppm, respectivamente), indicando que el macrociclo se encuentra, preferentemente, sobre la estación de tiodiglicolamida. En este caso, la señal atribuida a la maleamida (H<sub>k</sub> y H<sub>l</sub>) en (*Z*)-**72b** aparece en el mismo desplazamiento químico que en (*Z*)-**71b**.

Estos resultados demuestran que la fumaramida es la estación con mayor afinidad por el macrociclo, seguido de la estación de tiodiglicolamida. De hecho, se llevó a cabo el estudio de integridad posicional<sup>31</sup> del [2]rotaxano (*E*)-**72a**, tal y como se describe en el Capítulo 2, determinándose una ocupación de la estación de fumaramida del 97% y un modesto valor del 3% para la estación de tiodiglicolamida. La ausencia de afinidad del



macrociclo por la estación de maleamida permite asumir que en el isómero (Z)-**72a**, la estación de tiodiglicolamida se encuentra ocupada casi en su totalidad.



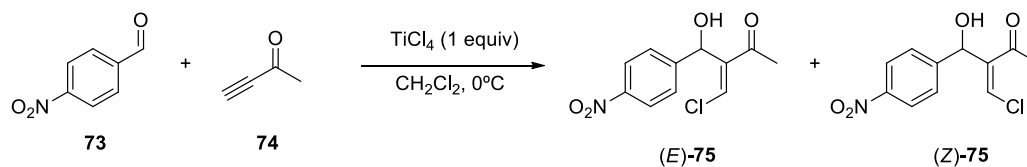
**Figura 4.5.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) apilados de (a) (E)-**71b**, (b) (E)-**72b**, (c) (Z)-**71b** y (d) (Z)-**72b**.

#### 4.3.10. Reacción de Morita-Baylis-Hilman catalizada por los [2]rotaxanos **72**

Una vez demostrada la eficiencia del control del movimiento del anillo en las lanzaderas moleculares **72** por un estímulo fotoquímico, se procedió a su utilización como catalizador en la reacción modificada de Morita-Baylis-Hilman tomada como modelo.<sup>18,19,20</sup>

Teniendo en cuenta los antecedentes en bibliografía sobre este tipo de reacción promovida por sulfuros, se evaluó la eficiencia de los sistemas sintetizados que integran esta función. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción sin utilizar sistemas que contienen azufre en su estructura. La reacción entre *p*-nitrobenzaldehído (**73**, 1 equivalente) y 3-butin-2-ona (**74**, 3 equivalentes) en presencia de 1 equivalente de  $\text{TiCl}_4$ , usando diclorometano como

disolvente, a una temperatura de 0 °C y un tiempo de reacción de 3 horas, condujo a la obtención de los  $\alpha$ -clorometilen aldoles **75**, *E* y *Z*, en un 92% de conversión (Esquema 4.13) y en una proporción 50:50 (*E*:*Z*) (Tabla 4.1, entrada 1).



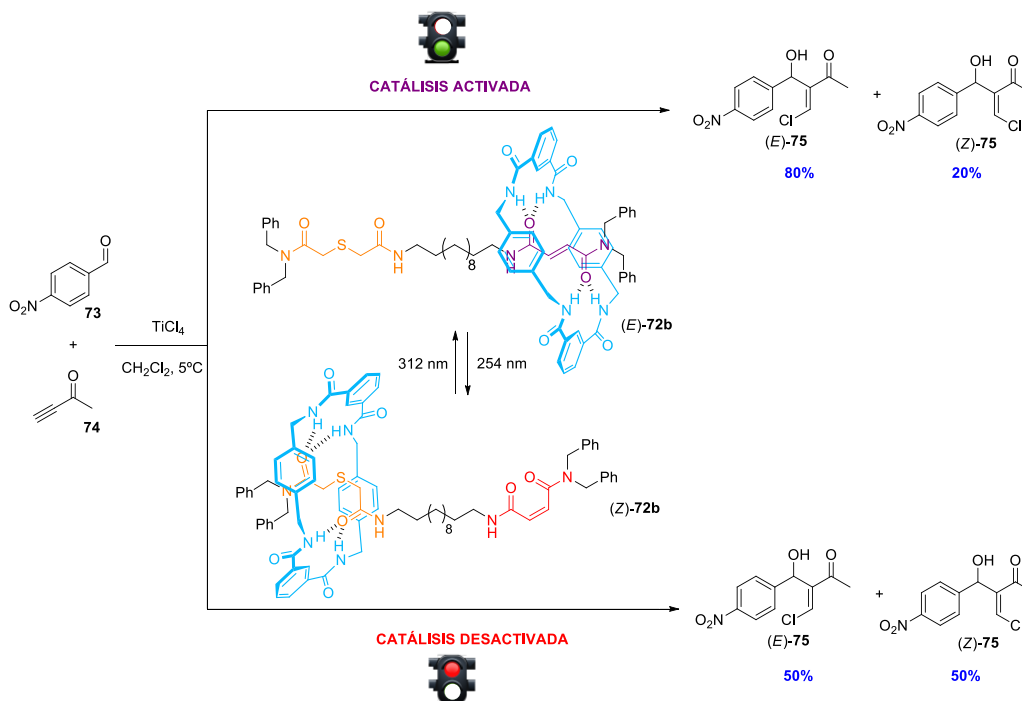
**Esquema 4.13.** Reacción de formación de  $\alpha$ -clorometilen aldoles **75** en presencia de  $\text{TiCl}_4$ .

Cuando esta reacción se llevó a cabo en presencia de 0.1 equivalentes de las hebras **64a,b** (Tabla 4.1, entradas 2 y 3), se obtuvo mayoritariamente el aducto *E* en conversiones superiores al 90%. La estereoselectividad observada se atribuye a la participación de la fuente de azufre en la reacción. En cambio, cuando se emplearon los [2]rotaxanos **65a,b** (Tabla 4.1, entradas 4 y 5), cuya función sulfuro se encuentra encapsulada por el macrociclo, los aldoles **75** se obtuvieron con una buena conversión, pero la reacción no transcurrió de forma estereoselectiva ( $\approx$  50:50, *E*:*Z*), tal y como ocurre en ausencia de sulfuro. En el caso del [2]rotaxano (*E*)-**72a** (Tabla 4.1, entrada 6) no se observó un estereocontrol, obteniendo una mezcla de aldoles *E*:*Z*/56:44. En este caso particular el rotaxano resultó ser insoluble en el medio de reacción, por lo cual no podía participar como co-catalizador en el proceso. Finalmente, la utilización del [2]rotaxano (*E*)-**72b**, (Tabla 3.1, entrada 7), sistema completamente soluble en diclorometano, como co-catalizador llevó a la obtención de los aldoles **75** como mezcla 80:20 (*E*:*Z*). Al emplear su isómero co-conformacional (*Z*)-**72b** (Tabla 3.1, entrada 8), con el átomo de azufre protegido por el macrociclo, se perdió dicha estereoselección. Estos resultados se pueden explicar en función del grado de exposición del átomo de azufre al medio de reacción. En el isómero (*E*)-**72b**, la estación de tiodiglicolamida se encuentra totalmente accesible, ya que el macrociclo rodea la unidad de fumaramida, permitiendo que el átomo de azufre pueda participar en el proceso catalítico. Por el contrario, la utilización del isómero *Z* como co-catalizador lleva a la pérdida del estereocontrol del proceso, de manera similar a cuando no hay ningún sulfuro en el medio de reacción. Esto se debe a que la estación de tiodiglicolamida se encuentra totalmente encapsulada dentro de la cavidad del macrociclo, y su efecto protector impide su participación como co-catalizador en la transformación química.

**Tabla 4.1.** Reacción de Morita-Baylis-Hillman mediada por  $TiCl_4$  y co-catalizada por derivados de tioglicolamida. (Nota: la conversión y la relación entre isómeros se determinaron mediante espectroscopía de RMN de  $^1H$ ).

Entrada	Sulfuro (S)	Equivalentes S	Conversión (%)	E:Z
1	-	-	92	50:50
2	<b>64a</b>	0.1	94	85:15
3	<b>64b</b>	0.1	92	91:9
4	<b>65a</b>	0.1	90	55:45
5	<b>65b</b>	0.1	85	50:50
6	(E)-72a	0.1	70	56:44
7	(E)-72b	0.1	71	80:20
8	(Z)-72b	0.1	54	50:50

Este trabajo muestra, por primera vez, el empleo de una lanzadera molecular fotoconmutable como catalizador capaz de controlar el curso estereoquímico de una reacción (Figura 4.6). El catalizador puede activarse (utilización de isómero E de **72b**) o desactivarse (utilización de isómero Z de **72b**) como respuesta a un estímulo fotoquímico.



**Figura 4.6.** Funcionamiento del catalizador fotoconmutable **72b**.

#### 4.4. Conclusiones

- Las tiodiglicolamidas son plantillas efectivas para la preparación de rotaxanos de amidas bencílicas.
- La preparación de lanzaderas moleculares con una estación de tiodiglicolamida y otra estación fotoactiva de fumaramida, que difieren en su solubilidad en cloroformo, se ha llevado a cabo mediante una metodología de *clipping*. La irradiación a una longitud de onda de 254 nm provoca la isomerización de la unidad fotoactiva, promoviendo la traslación del macrociclo a la unidad de tiodiglicolamida. El proceso inverso se consigue irradiando a una longitud de onda de 312 nm.
- La utilización de la lanzadera molecular optimizada *E* (con una estación de fumaramida y el átomo de azufre expuesto) permite controlar el curso estereoquímico de una reacción de Morita-Baylis-Hillman entre *p*-nitrobenzaldehído y 3-butin-2-ona, obteniendo mayoritariamente el aldol *E*. Por el contrario, el empleo del isómero análogo *Z* (con una estación de maleamida y átomo de azufre encapsulado) como co-catalizador de esta reacción lleva a la pérdida de la estereoselección.

#### 4.5. Experimental

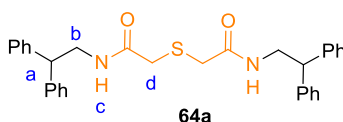
Todos los reactivos han sido adquiridos de *Merck* y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes utilizados de grado HPLC han sido adquiridos en *Scharlab*. Las columnas de cromatografía se han llevado a cabo utilizando gel de sílice (60 Å, 70-200 µm, SDS) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo utilizando láminas de aluminio con gel de sílice depositada (grosor 0.25 mm, indicador fluorescente de 254 nm, Fluka Chemie AG) y observadas bajo luz ultravioleta. Los puntos de fusión se han medido utilizando un aparato Kofler de placa caliente y no se encuentran corregidos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  se han realizado en equipos Bruker Avance 200, 300 y 400 MHz, medidos a temperaturas de 298 K. Las señales de RMN de  $^1\text{H}$  se han referenciado respecto a la señal de protón de los disolventes deuterados, del mismo modo que las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  lo han sido respecto a las señales de carbono de los disolventes deuterados.<sup>32</sup> Las señales de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, HMQC y HMBC). Las abreviaciones de los patrones de acoplamiento son los siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Las constantes

de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron empleando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) Agilent 6220, equipado con ionización por electrospray (ESI). Los datos de rayos X fueron medidos en un equipo Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa empleando cobre como material anódico ( $K\alpha = 1.541 \text{ \AA}$ ;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

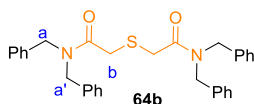
#### 4.5.1. Síntesis de los compuestos orgánicos

En este apartado se recogen los procedimientos seguidos para la síntesis de los compuestos presentados en este capítulo, además de los datos físicos y espectroscópicos necesarios para su caracterización.

##### *Tiodiglicolamida 29a*



A una suspensión de ácido 2,2'-tiodiacético **62** (1.5 g, 10.00 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (40 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona cloruro de oxalilo (3.81 g, 30.00 mmol) y DMF (4 gotas). La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura de reflujo. Tras este tiempo, se elimina el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo a presión reducida. El residuo resultante (**63**) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de 2,2-difeniletanamina (2.30 g, 11.70 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.25 mL, 16.00 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (60 mL) se adiciona gota a gota durante 1 hora una disolución del dicloruro de ácido **63** (1.00 g, 5.35 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (10 mL). Tras agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora, se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 100 mL), y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 100 mL), de NaOH 1 M (2 x 100 mL) y de NaCl saturada (2 x 100 mL). La fase orgánica se deseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se lava abundantemente con éter, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (**64a**, 1.98 g, 73%). P. f. 128-130 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta = 7.32\text{-}7.18$  (m, 20H, Ph), 6.32 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{NH}_c$ ), 4.21 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_a$ ), 3.88 (dd,  $J = 5.5, 8.2$  Hz, 4H,  $\text{H}_b$ ), 2.71 (s, 4H,  $\text{H}_d$ ) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta = 168.2$  (CO), 141.7 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 50.6 (CH), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  509.2257, encontrada 509.2271.

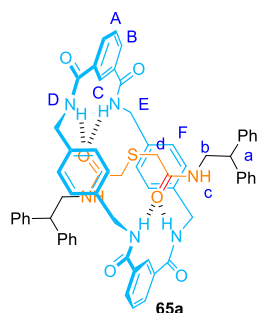
**Tiodiglicolamida 29b**

A una disolución de dibencilamina (4.23 mL, 22.00 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4.18 mL, 30 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (60 mL) se adiciona gota a gota durante 1 hora una disolución del dicloruro de ácido **63** (1.82 g, 10.00 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (10 mL). Tras agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora, se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL), y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 100 mL), de NaOH 1 M (2 x 100 mL) y NaCl saturada (2 x 100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica empleando cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (99/1), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (**64b**, 3.98 g, 80%). P. f. 97-99 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 7.40-7.12 (m, 20H, Ph), 4.62 (s, 4H, H<sub>a</sub>), 4.53 (s, 4H, H<sub>a'</sub>), 3.62 (s, 4H, H<sub>b</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 169.5 (CO), 137.1 (C), 136.2 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 509.2257, encontrada 509.2267.

**Método general de formación de rotaxanos**

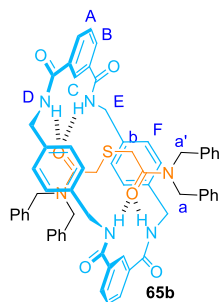
El método general de preparación de rotaxanos derivados de amidas mediante una metodología de *clipping* implica la adición de disoluciones independientes de *p*-xililendiamina (8 equivalentes) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) y cloruro de isoftaloilo (8 equivalentes) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL), durante un periodo de 4 horas, empleando una bomba de adición automática, a una disolución del correspondiente eje (1 equivalente) y Et<sub>3</sub>N (24 equivalentes) en CHCl<sub>3</sub> (250 mL). Tras ese tiempo, la suspensión resultante se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 50 mL), saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL) y NaCl saturada (2 x 50 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida.

[2]Rotaxano **65a**



Para obtener el [2]rotaxano **65a**, se emplea este método general usando la hebra **64a** (1.00 g, 1.96 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3), se obtiene el producto de interés como un sólido blanco (**65a**, 264 mg, 13%). P. f. 115-117 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.13-8.07 (m, 6H, H<sub>B+C</sub>), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>A</sub>), 7.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H, H<sub>D</sub>), 7.31-7.10 (m, 20H, Ph), 6.94 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 6.40 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, NH<sub>c</sub>), 4.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 8H, H<sub>E</sub>), 3.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 3.53 (t, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 4H, H<sub>b</sub>), 1.91 (s, 4H, H<sub>d</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 169.4 (CO), 167.1 (CO), 141.8 (C), 137.6 (C), 134.6 (C), 131.0 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 125.5 (CH), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) calculada para C<sub>64</sub>H<sub>61</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 1041.4368, encontrada 1041.4372.

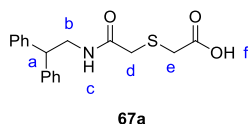
[2]Rotaxano **65b**



Para la síntesis del rotaxano **65b** se lleva a cabo el procedimiento general descrito, empleando la hebra **64b** (1.00 g, 1.96 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3), se obtiene el producto de interés como un sólido blanco (**65b**, 224 mg, 11%). P. f. 165-167 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.38 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 7.52-7.43 (m, 6H, H<sub>A+D</sub>), 7.32-7.23 (m, 12H, Ph), 7.18-7.14 (m, 4H, Ph), 6.95 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 6.83-6.77 (m, 4H, Ph), 4.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 8H, H<sub>E</sub>), 4.41 (s, 4H, H<sub>a</sub>), 4.17 (s,

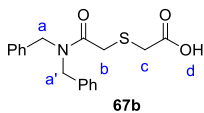
4H, H<sub>a'</sub>), 2.55 (s, 4H, H<sub>d</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 170.8 (CO), 166.2 (CO), 137.9 (C), 136.2 (C), 134.9 (C), 134.0 (C), 131.8 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 123.8 (CH), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>64</sub>H<sub>61</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 1041.4368, encontrada 1041.4353.

### Ácido carboxílico 67a



A una disolución de 1,4-oxatiano-2,6-diona **66** (500 mg, 3.80 mmol) en éter anhidro (20 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 2,2-difeniletanamina (820 mg, 4.16 mmol) y piridina (15.8 mg, 0.20 mmol). Se agita la mezcla a temperatura reflujo durante 12 horas y, tras este tiempo, la mezcla de reacción se neutraliza con una disolución acuosa de HCl 1 M hasta alcanzar pH 4. La fase acuosa se lava con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (**67a**, 875 mg, 70%). P. f. 94-96 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 7.35-7.20 (m, 10H, Ph), 6.64 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH<sub>c</sub>), 4.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 3.94 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 3.28 (s, 2H, H<sub>e</sub>), 2.96 (s, 2H, H<sub>d</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 172.5 (CO), 169.4 (CO), 141.5 (C), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 50.4 (CH), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S [M - H]<sup>-</sup> 328.1013, encontrada 328.1003.

### Ácido carboxílico 67b

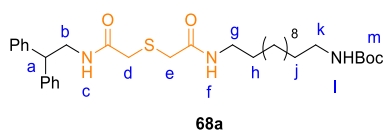


Se sigue el mismo procedimiento descrito para la síntesis del ácido **67a** usando las siguientes cantidades de reactivos: **66** (500 mg, 3.80 mmol), dibencilamina (0.80 mL, 4.16 mmol) y piridina (0.3 mL, 4.16 mmol). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (**67b**, 1.70 g, 48%). P. f. 106-

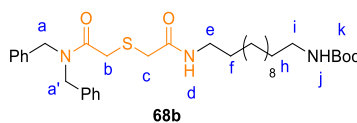


108 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 12.6 (s, OH<sub>d</sub>, 1H), 7.44-7.16 (m, 10H, Ph), 4.56 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 4.46 (s, 2H, H<sub>a'</sub>), 3.64 (s, 2H, H<sub>c</sub>), 3.39 (s, 2H, H<sub>b</sub>) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K)  $\delta$  = 171.1 (CO), 168.9 (CO), 137.4 (C), 136.9 (C), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 50.4 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 330.1158, encontrada 330.1146.

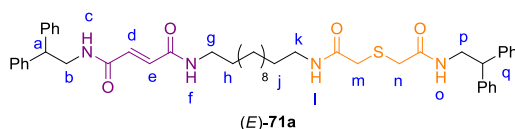
### Carbamato 68a



A una suspensión de ácido carboxílico **67a** (1.64 g, 5.00 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (40 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona 12-aminododecilcarbamato de *tert*-butilo (1.00 g, 3.32 mmol) y DMAP (0.49 g, 3.98 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos. Tras este tiempo, se adiciona EDCI (0.96 g, 5.00 mmol) y se mantiene en agitación a 25 °C durante 48 horas. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 100 mL), de NaOH 1 M (2 x 100 mL) y NaCl saturada (2 x 100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se lava abundantemente con éter, obteniéndose el producto de interés como un sólido blanco (**68a**, 872 mg, 43%). P. f. 71-73 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)  $\delta$  = 7.33-7.18 (m, 10H, Ph), 6.97 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, NH<sub>f</sub>), 6.69 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, NH<sub>c</sub>), 4.57 (bs, 1H, NH<sub>i</sub>), 4.26 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 3.91 (dd,  $J$  = 8.1, 5.6 Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 3.23-3.19 (m, 2H, H<sub>g</sub>), 3.10-3.07 (m, 4H, H<sub>d+k</sub>), 2.81 (s, 2H, H<sub>e</sub>), 1.47-1.44 (m, 13H, H<sub>m+j+h</sub>), 1.28-1.22 (m, 16H, H<sub>cadena alquímica</sub>) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)  $\delta$  = 168.6 (CO), 168.4 (CO), 156.1 (CO), 141.8 (C), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 79.1 (C), 50.6 (CH), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 30.11 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>35</sub>H<sub>54</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 612.3830, encontrada 612.3849.

**Carbamato 68b**

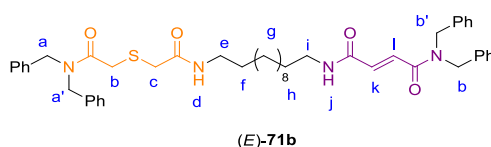
A una suspensión de ácido carboxílico **67b** (1.37 g, 4.20 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (40 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona 12-aminododecilcarbamato de *tert*-butilo (1.50 g, 5.00 mmol) y DMAP (0.61 g, 5.00 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos. Tras este tiempo, se adiciona EDCI (0.96 g, 5.00 mmol) y se mantiene en agitación a 25 °C durante 48 horas. Finalizado dicho tiempo, la mezcla de reacción se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 100 mL) y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 100 mL), de NaOH 1 M (2 x 100 mL) y saturada de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se deseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (40/1), obteniéndose el producto de interés como un aceite amarillo (**68b**, 2.4 g, 94%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  = 7.46-7.10 (m, 11H, Ph+ $\text{NH}_d$ ), 4.62 (s, 2H,  $\text{H}_a$ ), 4.56-4.47 (m, 3H,  $\text{H}_{a'}$ + $\text{NH}_j$ ), 3.44 (s, 2H,  $\text{H}_b$ ), 3.30-3.20 (m, 4H,  $\text{H}_{c+e}$ ), 3.08 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H,  $\text{H}_i$ ), 1.55-1.40 (m, 13H,  $\text{H}_{k+f+h}$ ), 1.30-1.20 (m, 16H,  $\text{H}_{\text{cadena alquílica}}$ ) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  = 169.7 (CO), 168.4 (CO), 156.1 (CO), 136.6 (C), 135.7 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 79.1 (C), 50.8 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  612.3830, encontrada 612.3821.

**Hebra (E)-71a**

A una disolución del carbamato **68a** (1.41 g, 2.31 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (30 mL) se adiciona TFA (1.37 mL, 23.10 mmol) y se mantiene en agitación a 25 °C durante 12 horas. Tras este tiempo, se elimina el disolvente y el exceso de TFA a presión reducida y la sal resultante se neutraliza con resina básica Amberlyst<sup>®</sup> A21. La amina resultante (**69a**) se

emplea en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de la amina **69a** (0.82 g, 1.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (35 mL) se adiciona ácido carboxílico **70a** (0.60 g, 2.04 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.56 mL, 4.05 mmol) y DMAP (0.20 g, 2.04 mmol). La disolución se agita a 0 °C durante 15 minutos y, entonces, se adiciona EDCI (0.392 g, 2.04 mmol). La reacción se agita a 25 °C durante 48 horas. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en una mezcla CHCl<sub>3</sub>/*i*PrOH (3:1) (150 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 100 mL), de NaOH 1 M (2 x 100 mL) y saturada de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica lavando abundantemente con éter, obteniéndose el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-**71a**, 627 mg, 59%). P. f. 151-153 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> + MeOD, 298 K) δ = 7.31-7.16 (m, 20H, Ph), 6.76 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H<sub>e</sub>), 6.66 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H<sub>d</sub>), 4.28-4.22 (m, 2H, H<sub>a+q</sub>), 3.95-3.85 (m, 4H, H<sub>b+p</sub>), 3.28-3.11 (m, 4H, H<sub>g+k</sub>), 3.09 (s, 2H, H<sub>m</sub>), 2.84 (s, 2H, H<sub>n</sub>), 1.55-1.43 (m, 4H, H<sub>h+j</sub>), 1.34-1.19 (m, 16H, H<sub>cadena alquímica</sub>) ppm; las señales de los hidrógenos de los NH no se observan; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + MeOD) δ = 169.6 (CO), 169.5 (CO), 165.3 (CO), 165.0 (CO), 141.8 (C), 141.7 (C), 132.8 (CH), 132.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 50.3 (CH), 50.2 (CH), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 789.4408, encontrada 789.4413.

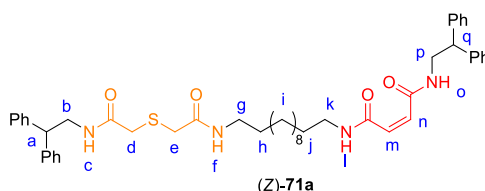
### Hebra (*E*)-**71b**



A una disolución del carbamato **68b** (2.40 g, 3.90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 mL) se adiciona TFA (1.50 mL, 19.50 mmol) y se mantiene en agitación a 25 °C durante 12 horas. Tras este tiempo, se elimina el disolvente y el exceso de TFA a presión reducida y la sal resultante se neutraliza con resina básica Amberlyst<sup>®</sup> A21. La amina resultante (**69b**) se emplea en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de la amina obtenida **69b** (0.82 g, 1.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (35 mL) se adiciona ácido carboxílico **70b** (0.95 g, 1.85 mmol) y DMAP (225 mg, 1.85 mmol). La disolución se agita a 0 °C durante 15 minutos y, entonces, se adiciona EDCI (355 mg, 1.85 mmol). La

reacción se agita a 25 °C durante 48 horas. Tras este tiempo, se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 100 mL), de NaOH 1 M (2 x 100 mL) y saturada de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (40/1), obteniendo el producto de interés como un aceite amarillo ((*E*)-**72b**, 956 mg, 66%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 7.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>l</sub>), 7.40-7.0 (m, 22H, Ph+H<sub>k</sub>+NH<sub>d</sub>), 6.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH<sub>j</sub>), 4.64 (s, 2H, H<sub>m</sub>), 4.63 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 4.56 (s, 2H, H<sub>m'</sub>), 4.53 (s, 2H, H<sub>a'</sub>), 3.45 (s, 2H, H<sub>b</sub>), 3.32-3.20 (m, 6H, H<sub>c+e+i</sub>), 1.58-1.43 (m, 4H, H<sub>f+h</sub>), 1.38-1.19 (m, 16H, H<sub>cadena alquílica</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.7 (CO), 168.4 (CO), 166.1 (CO), 164.2 (CO), 136.7 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 135.8 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 789.4408, encontrada 789.4397.

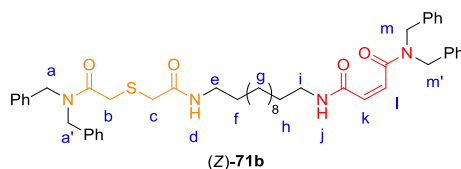
### *Hebra (Z)-71a*



Una disolución de (*E*)-**71a** (100 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) se irradia a 254 nm durante 90 minutos. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98/2), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*Z*)-**71a**, 32%). P. f. 125-127 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.70 (bs, 1H, NH<sub>o</sub>), 8.18 (bs, 1H, NH<sub>l</sub>), 7.33-7.18 (m, 20H, Ph), 6.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH<sub>c</sub>), 6.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH<sub>f</sub>), 6.01-5.90 (m, 2H, H<sub>m+n</sub>), 4.26-4.23 (m, 2H, H<sub>a+q</sub>), 3.94-3.88 (m, 4H, H<sub>b+p</sub>), 3.26-3.16 (m, 4H, H<sub>g+k</sub>), 3.08 (s, 2H, H<sub>e</sub>), 2.79 (s, 2H, H<sub>d</sub>), 1.53-1.46 (m, 4H, H<sub>h+j</sub>), 1.33-1.22 (m, 16H, H<sub>cadena alquílica</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.5 (CO), 168.4 (CO), 165.1 (CO), 164.7 (CO), 141.9 (C), 141.7 (C), 133.5 (CH), 131.5 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 50.5

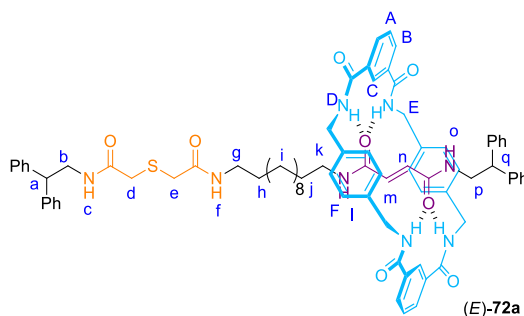
(CH), 50.3 (CH), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 789.4408, encontrada 789.4428. NOTA: se recupera un 61% del isómero (*E*)-**71a**.

### Hebra (*Z*)-**71b**



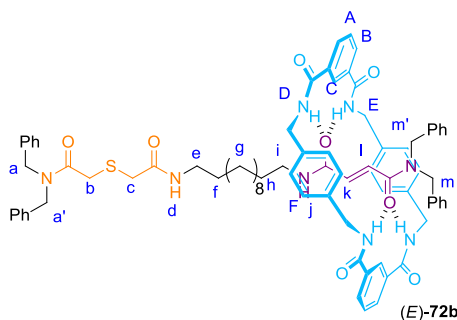
Una disolución de (*E*)-**71b** (100 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) se irradia a 254 nm durante 90 minutos. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98/2), obteniendo el producto de interés como un aceite amarillo ((*Z*)-**71b**, 41%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.19 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH<sub>j</sub>), 7.40-7.10 (m, 21H, Ph+NH<sub>d</sub>), 6.43 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H<sub>l</sub>), 6.15 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H<sub>k</sub>), 4.63 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 4.61 (s, 2H, H<sub>m</sub>), 4.52 (s, 2H, H<sub>a'</sub>), 4.46 (s, 2H, H<sub>m'</sub>), 3.44 (s, 2H, H<sub>b</sub>), 3.33-3.202 (m, 6H, H<sub>c+e+i</sub>), 1.60-1.45 (m, 4H, H<sub>f+h</sub>), 1.38-1.23 (m, 16H, H<sub>cadena alquílica</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.6 (CO), 168.3 (CO), 167.9 (CO), 164.8 (CO), 136.6 (C), 136.1 (C), 135.7 (C), 135.4 (C), 133.1 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 50.78 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 789.4408, encontrada 789.4387. NOTA: se recupera un 56% del isómero (*E*)-**71b**.

### [2]Rotaxano (*E*)-**72a**



Se sigue el procedimiento general descrito para la síntesis de rotaxanos usando la hebra (*E*)-**71a** (0.40 g, 0.51 mmol) y una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeCN (10/1) como disolvente debido a la baja solubilidad de la hebra en cloroformo puro. Tras tratamiento de la reacción, el residuo obtenido resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-**72a**, 168 mg, 25%). P. f. 103-105 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.29 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.15 (bs, 2H, NH<sub>D</sub>), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 7.86 (bs, 2H, NH<sub>D</sub>), 7.54 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>A</sub>), 7.31-7.14 (m, 24H, Ph + NH<sub>c+f+l+o</sub>), 6.97 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 5.83 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>m</sub>), 5.74 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>n</sub>), 4.41 (s, 8H, H<sub>E</sub>), 4.30-4.21 (m, 2H, H<sub>a+q</sub>), 3.89-3.85 (m, 4H, H<sub>b+p</sub>), 3.24-3.07 (m, 6H, H<sub>e+g+k</sub>), 2.89 (s, 2H, H<sub>d</sub>), 1.53-1.41 (m, 4H, H<sub>h+j</sub>), 1.25-1.14 (m, 16H, H<sub>cadena alquílica</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 168.8 (CO), 168.7 (CO), 166.9 (CO), 166.1 (CO), 165.7 (CO), 141.8 (C), 141.7 (C), 136.9 (C), 133.6 (C), 131.4 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 125.0 (CH), 50.7 (CH), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>80</sub>H<sub>89</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 1321.6519, encontrada 1321.6500.

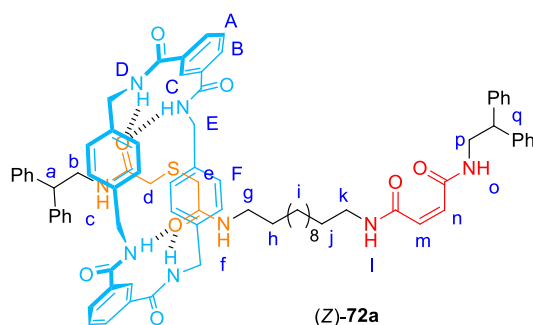
### [2]Rotaxano (*E*)-**72b**



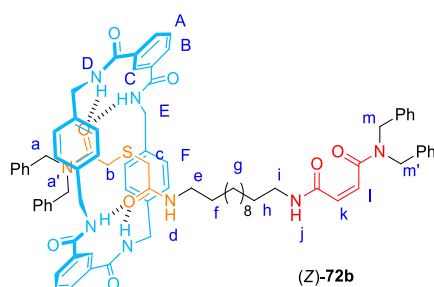
Se sigue el procedimiento general descrito para la síntesis de rotaxanos usando la hebra (*E*)-**71b** (950 mg, 1.20 mmol). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1/1) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-**72b**, 733 mg, 46%). P. f. 78-80 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.40 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 7.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH<sub>j</sub>), 7.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, NH<sub>D</sub>), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>A</sub>), 7.40-7.28 (m, 10H, Ph), 7.23-7.03 (m, 9H, Ph+NH<sub>d</sub>), 6.94 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 6.69-6.63 (m, 2H, Ph), 5.99-5.97 (m, 2H, H<sub>k+l</sub>), 4.61 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 4.52 (s, 2H, H<sub>a'</sub>), 4.33 (s, 2H,

H<sub>m</sub>), 4.22 (s, 2H, H<sub>m'</sub>), 4.50-4.30 (m, 8H, H<sub>E</sub>), 3.40 (s, 2H, H<sub>b</sub>), 3.28-3.16 (m, 6H, H<sub>c+e+i</sub>), 1.62-1.46 (m, 4H, H<sub>f+h</sub>), 1.38-1.19 (m, 16H, H<sub>cadena alquílica</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 169.7 (CO), 168.6 (CO), 166.3 (CO), 165.9 (CO), 165.5 (CO), 137.5 (C), 136.7 (C), 136.0 (C), 135.8 (C), 134.6 (C), 133.7 (C), 133.6 (CH), 131.7 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 123.9 (CH), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>80</sub>H<sub>89</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 1321.6519, encontrada 1321.6542.

[2]Rotaxano (*Z*)-72a



Una disolución de (*E*)-72a (100 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) se irradia a 254 nm durante 120 minutos. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*Z*)-72a, 26 mg, 26%). P. f. 106-108 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.92 (bs, 1H, NH), 8.42 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.20-8.08 (m, 5H, H<sub>B</sub> + NH), 7.72 (bs, 4H, H<sub>D</sub>), 7.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>A</sub>), 7.27-7.14 (m, 20H, Ph), 7.10-7.00 (m, 9H, H<sub>F</sub> + NH), 6.81 (s, 1H, NH), 5.85-5.81 (s, 2H, H<sub>m+n</sub>), 4.66-4.25 (m, 8H, H<sub>E</sub>), 4.18-4.13 (m, 2H, H<sub>a+q</sub>), 3.78-3.73 (m, 4H, H<sub>b+p</sub>), 2.98-2.96 (m, 2H, H<sub>k</sub>), 2.70-2.51 (m, 6H, H<sub>d+e+g</sub>), 1.34-1.10 (m, 20H, H<sub>h+j</sub>cadena alquílica) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 169.1 (CO), 166.6 (CO), 165.9 (CO), 164.6 (CO), 141.9 (C), 141.3 (C), 137.4 (C), 133.9 (C), 131.7 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 50.5 (CH), 50.3 (CH), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>80</sub>H<sub>89</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 1321.6519, encontrada 1321.6501. NOTA: se recupera un 61% del isómero (*E*)-72a.

**[2]Rotaxano (Z)-72b**

Una disolución de (*E*)-**72b** (100 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) se irradia a 254 nm durante 120 minutos. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (97/3), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*Z*)-**72b**, 26 mg, 33%). P. f. 99-101°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 8.32 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 7.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH<sub>J</sub>), 7.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, NH<sub>D</sub>), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>A</sub>), 7.40-7.07 (m, 28H, Ph+H<sub>F</sub>), 5.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH<sub>d</sub>), 6.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H<sub>I</sub>), 5.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H<sub>K</sub>), 4.60 (s, 2H, H<sub>m</sub>), 4.55-4.40 (m, 14H, H<sub>a+a'+m'+E</sub>), 3.04 (s, 2H, H<sub>b</sub>), 2.88-2.64 (m, H, H<sub>e+i</sub>), 2.66 (s, 2H, H<sub>c</sub>), 1.20-0.95 (m, 20H, H<sub>f+h</sub>+cadena alquílica) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) δ = 170.2 (CO), 169.4 (CO), 168.1 (CO), 166.3 (CO), 164.6 (CO), 138.0 (C), 136.6 (C), 136.0 (C), 135.5 (C), 135.4 (C), 134.1 (C), 132.4 (CH), 131.4 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 124.4 (CH), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>80</sub>H<sub>89</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 1321.6519, encontrada 1321.6561. NOTA: se recupera un 62% del isómero (*E*)-**72b**.

**4.5.2. Datos de difracción de rayos X de monocristal del [2]rotaxano 65a**

Un prisma incoloro de dimensiones aproximadas 0.040 mm x 0.170 mm x 0.220 mm se utilizó para el análisis cristalográfico de rayos X. Los datos de intensidad de rayos X se midieron en un equipo Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un microfoco Incoated Cu K/α de tubo sellado (λ = 1.54178 Å). Los datos se refinaron usando el software Bruker SAINT, corrigiendo los datos de absorción con el método SADABS.



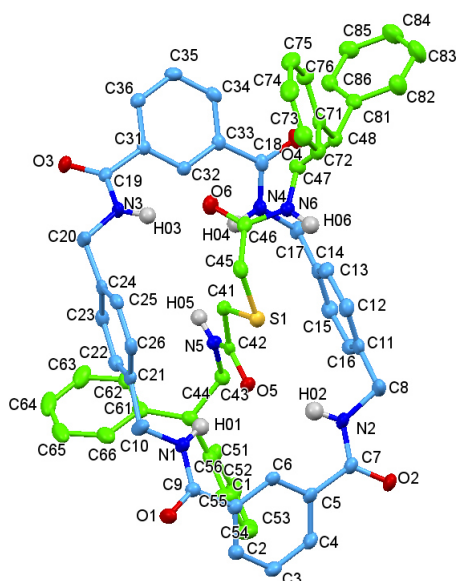


Tabla 4.2. Datos de rayos-X y refinamiento de la estructura de **65a**.

Fórmula empírica	C <sub>66</sub> H <sub>62</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub> S
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P(-1)
a	10.2417(8) Å
b	17.4702(14) Å
c	18.1698(15) Å
α	117.240(3)°
β	90.580(3)°
γ	92.649(3)°
Volumen	2885.6(4) Å <sup>3</sup>
Z	2
ρ	1.263 Mg·cm <sup>-3</sup>

---

Coefficiente de absorción	0.990 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1158
Tamaño cristalino	0.22 x 0.17 x 0.04 mm <sup>3</sup>
Rango de $\theta$ para la medida	2.740 a 66.670°
$h$	-12 a 12
$k$	-20 a 20
$l$	-21 a 21
Número de reflexiones	88755
R(int)	0.0363
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$RI = 0.0446$ , $wR2 = 0.1443$
Índices R (conjunto de datos)	$RI = 0.0497$ , $wR2 = 0.1477$

---

---

## 4.6. Referencias

- <sup>1</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, M. R. Wilson. *Rotaxane Catalysts*. *ACS Catalysis* **2014**, *4*, 4490-4497.
- <sup>2</sup> N. Pairault, J. Niemeyer. *Chiral Mechanically Interlocked Molecules-Applications of Rotaxanes, Catenanes and Molecular Knots in Stereoselective Chemosensing and Catalysis*. *Synlett* **2018**, *29*, 689-698.
- <sup>3</sup> N. H. Evans. *Chiral Catenanes and Rotaxanes: Fundamentals and Emerging Applications*. *Chemistry A European Journal* **2018**, *24*, 3101-3112.
- <sup>4</sup> A. Martinez-Cuezva, A. Saura-Sanmartin, M. Alajarin, J. Berna. *Mechanically Interlocked Catalysts for Asymmetric Synthesis*. *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 7719-7733.
- <sup>5</sup> Y. Cakmak, S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh. *Asymmetric Catalysis with a Mechanically Point-Chiral Rotaxane*. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 1749-1751.

- <sup>6</sup> M. Dommaschk, J. Echavarren, D. A. Leigh, V. Marcos, T. A. Singleton. *Dynamic Control of Chiral Space Through Local Symmetry Breaking in a Rotaxane Organocatalyst*. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, 58, 14955-14958.
- <sup>7</sup> Y. Takashima, M. Osaki, Y. Ishimaru, H. Yamaguchi, A. Harada. *Artificial Molecular Clamp: A Novel Device for Synthetic Polymerase*. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, 50, 7524-7528.
- <sup>8</sup> G. Hattori, T. Hori, Y. Miyake, Y. Nishibayashi. *Design and Preparation of a Chiral Ligand Based on a Pseudorotaxane Skeleton: Application to Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Enamides*. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 12930-12931.
- <sup>9</sup> Y. Li, Y. Feng, Y.-M. He, F. Chen, J. Pan, Q.-H. Fan. *Supramolecular Chiral Phosphorous Ligands Based on a [2]Pseudorotaxane Complex for Asymmetric Hydrogenation*. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 2878-2881.
- <sup>10</sup> J. Berna, M. Alajarin, R.-A. Orenes. *Azodicarboxamides as Template Binding Motifs for the Building of Hydrogen-Bonded Molecular Shuttles*. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 10741-10747.
- <sup>11</sup> V. Blanco, D. A. Leigh, U. Lewandowska, B. Lewandowski, V. Marcos. *Exploring the Activation Modes of a Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, 136, 15775-15780.
- <sup>12</sup> V. Blanco, A. Carlone, K. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski. *A Rotaxane-Based Switchable Organocatalyst*. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51, 5166-5169.
- <sup>13</sup> S. Brandau, A. Landa, J. Franzen, M. Marigo, K. A. Jorgensen. *Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes: Asymmetric Forman Synthesis of (-)-Paroxetine, Chiral Lactams, and Lactones*. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, 4305-4209.
- <sup>14</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, T. Nalbantoglu, I. J. Vitorica-Yrezabal, F. T. Yasar, X. Zhu. *Pyridyl-Acyl Hydrazone Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, 139, 7104-7109.

- <sup>15</sup> A. Martínez-Cuezva, J. Berna, R.-A. Orenes, A. Pastor, M. Alajarin. *Small-Molecule Recognition for Controlling Molecular Motion in Hydrogen-Bond-Assembled Rotaxanes*. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 6762-6767.
- <sup>16</sup> V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, J. A. Morales-Serna, A. L. Nussbaumer. *A Switchable [2]Rotaxane Asymmetric Organocatalyst That Utilizes an Acyclic Chiral Secondary Amine*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 4905-4908.
- <sup>17</sup> M. Calles, J. Puigcerver, D. A. Alonso, M. Alajarin, A. Martínez-Cuezva, J. Berna. *Enhancing the Selectivity of Prolinamide Organocatalysts Using the Mechanical Bond in [2]Rotaxanes*. *Chemical Science* **2020**, *11*, 3629-3635.
- <sup>18</sup> A. Martínez-Cuezva, M. Marin-Luna, D. A. Alonso, D. Ros-Ñíguez, M. Alajarin, J. Berna. *Interlocking the Catalyst: Thread versus Rotaxane-Mediated Enantiodivergent Michael Addition of Ketones to  $\beta$ -Nitrostyrene*. *Organic Letters* **2019**, *21*, 5192-5196.
- <sup>19</sup> T. Kataoka, H. Kinoshita, S. Kinoshita, T. Iwamura, S. Watanabe. *A Convenient Synthesis of  $\alpha$ -Halomethylene Aldols or  $\beta$ -Halo- $\alpha$ -(hydroxyalkyl)acrylates Using the Chalcogeno-Baylis–Hillman Reaction*. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 2358-2360.
- <sup>20</sup> S. Kinoshita, H. Kinoshita, T. Iwamura, S. Watanabe, T. Kataoka. *Chalcogenide-Lewis Acid Mediated Reactions of Electron-Deficient Alkynes with Aldehydes*. *Chemistry A European Journal* **2003**, *9*, 1496-1502.
- <sup>21</sup> H. Kinoshita, S. Kinoshita, Y. Munechika, T. Iwamura, S. Watanabe, T. Kataoka. *Chalcogeno Morita–Baylis–Hillman Reaction of 2-(Methylchalcogeno)phenyl Vinyl Ketones with Aldehydes, Ketones, and  $\alpha$ -Dicarbonyl Compounds*. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 4852-4861.
- <sup>22</sup> T. Kataoka, T. Iwama, S. Tsujiyama. *The Chalcogeno-Baylis–Hillman Reaction: the First Examples Catalysed by Chalcogenides in the Presence of Lewis Acids*. *Chemical Communications* **1998**, 197-198.
- <sup>23</sup> T. Iwama, H. Kinoshita, T. Kataoka. *2,6-Diphenyl-4H-chalcogenopyran-4-ones and 2,6-diphenyl-4H-chalcogenopyran-4-thiones: a New Catalyst for the Baylis-Hillman Reaction*. *Tetrahedron Letter* **1999**, *40*, 3741-3744.

- <sup>24</sup> A. Altieri, V. Aucagne, R. Carrillo, G. J. Clarkson, D. M. D'Souza, J. A. Dunnett, D. A. Leigh, K. M. Mullen. *Sulfur-containing Amide-based [2]Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *Chemical Science* **2011**, 2, 1922-1928.
- <sup>25</sup> E. M. Perez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto. *A Generic Basis for Some Simple Light-Operated Mechanical Molecular Machines*. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 12210-12211.
- <sup>26</sup> P. Altoe, N. Haraszkiwicz, F. G. Gatti, P. G. Wiering, C. Frochot, A. M. Brouwer, G. Balkowski, D. Shaw, S. Woutersen, W. J. Buma, F. Zerbetto, G. Orlandi, D. A. Leigh, M. Garavelli. *Multistate Photo-Induced Relaxation and Photoisomerization Ability of Fumaramide Threads: A Computational and Experimental Study*. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131, 104-117.
- <sup>27</sup> La síntesis de **67a** se realizó tal y como se describe en el artículo siguiente, coincidiendo los datos espectroscópicos con los publicados: A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, A. Wilson. *A Three-Compartment Chemically-Driven Molecular Information Ratchet*. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, 8321-8323.
- <sup>28</sup> La síntesis del compuesto **70a** se realizó tal y como se indica en el siguiente artículo, coincidiendo los datos espectroscópicos con los publicados: A. Martínez-Cuezva, S. Valero-Moya, M. Alajarin, J. Berna. *Light-Responsive Peptide [2]Rotaxanes as Gatekeepers of Mechanised Nanocontainers*. *Chemical Communications* **2015**, 51, 14501-14504.
- <sup>29</sup> La síntesis del compuesto **70b** se realizó tal y como se indica en el siguiente artículo, coincidiendo los datos espectroscópicos con los publicados: A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, A. Wilson. *A Three-Compartment Chemically-Driven Molecular Information Ratchet*. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, 8321-8323.
- <sup>30</sup> B. L. Miller, T. D. Williams, C. Schöneich. *Mechanism of Sulfoxide Formation through Reaction of Sulfur Radical Cation Complexes with Superoxide or Hydroxide Ion in Oxygenated Aqueous Solution*. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 11014-11025.

<sup>31</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, T. Nalbantoglu, I. J. Vitorica-Yrezabal, F. T. Yasar, X. Zhu. *Pyridyl-Acyl Hydrazone Rotaxanes and Molecular Shuttles. Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 7104-7109.

<sup>32</sup> G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg. *NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.



# CAPÍTULO 5:

## REDES METAL-ORGÁNICAS FOTOACTIVAS DE COBRE UTILIZANDO [2]ROTAXANOS DE POLIAMIDAS BENCÍLICAS COMO LIGANDOS

Parte del contenido de este capítulo ha sido publicado en el siguiente artículo:

---

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

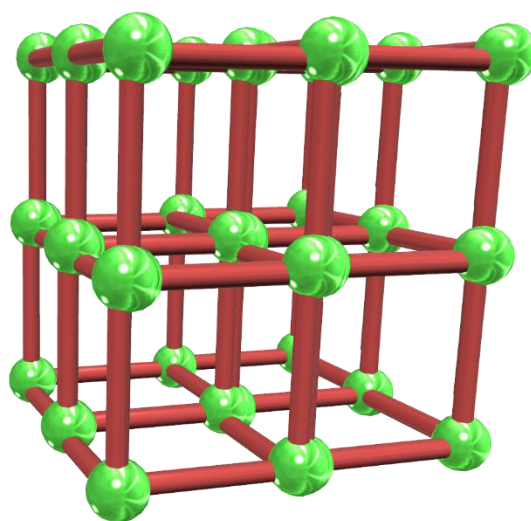
DOI: [10.1021/jacs.0c04477](https://doi.org/10.1021/jacs.0c04477)





## 5.1. Introducción

Los sistemas porosos funcionales han supuesto una revolución en el área de investigación de materiales sólidos por sus potenciales aplicaciones.<sup>1</sup> Las zeolitas,<sup>2</sup> materiales microporosos totalmente inorgánicos, han sido ampliamente estudiadas por su facilidad de síntesis y su empleo en distintos campos, tales como catálisis,<sup>3</sup> intercambio iónico<sup>4</sup> o adsorción de moléculas.<sup>5</sup> Sin embargo, las zeolitas presentan determinadas limitaciones, tales como la restricción de las dimensiones de sus poros o cavidades a tamaños inferiores a 1 nm,<sup>6</sup> su escasa funcionalización<sup>7</sup> o su composición estructural limitada.<sup>8</sup> Las redes metal-orgánicas (MOFs) son un tipo de material poroso que presenta diversas ventajas respecto a los materiales microporosos convencionales, siendo de especial relevancia la gran versatilidad de su diseño, pudiéndose controlar el tamaño de poro de manera relativamente sencilla.<sup>9,10</sup> Los MOFs están formados por iones metálicos unidos a ligandos orgánicos, estableciendo una red cristalina uniforme, que puede repetirse en cualquiera de las tres dimensiones (Figura 5.1).

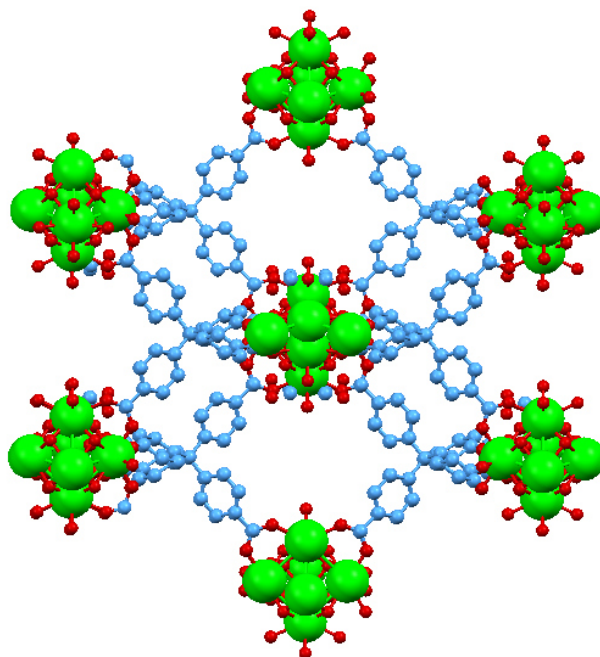


**Figura 5.1.** Representación esquemática de un MOF. Los cilindros rojos representan los ligandos orgánicos y las esferas verdes, los iones metálicos.

La química de los MOFs está siendo investigada en profundidad en la actualidad. La posibilidad de generar infinitas estructuras a partir de numerosos precursores metálicos disponibles comercialmente y un inmenso abanico de ligandos orgánicos, tanto comerciales como sintetizados en el laboratorio, hace que el interés por estos sistemas aumente exponencialmente.<sup>11,12,13</sup> La tendencia de los iones metálicos a tener números de coordinación y geometrías variables, salvo en excepciones como los complejos plano

cuadrados de platino,<sup>14</sup> supone un reto en la preparación de MOFs en los que los iones metálicos y ligandos orgánicos se unen en geometrías específicas.<sup>15,16</sup> Para bloquear los iones metálicos en posiciones determinadas y, de esta forma, facilitar el control en la preparación de estructuras específicas, se suelen emplear complejos polinucleares llamados unidades de construcción secundarias (SBU; por sus siglas en inglés: *Secondary Building Units*). Los ligandos orgánicos tienen normalmente grupos de unión multiatómicos, lo que determina la geometría de coordinación con el complejo polinuclear y, de esta forma, existe la posibilidad de diseñar y controlar la morfología del material resultante.<sup>17,18,19,20</sup> El diseño de la morfología de la estructura, así como la modulación del tamaño de poro, ha redundado en numerosas aplicaciones, tales como la adsorción de gases,<sup>21,22</sup> la catálisis heterogénea<sup>23,24</sup> o la separación selectiva de moléculas de interés.<sup>25,26</sup>

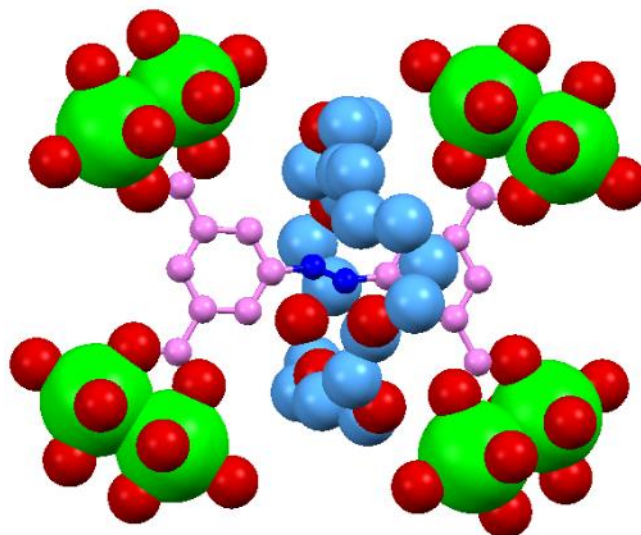
El grupo de investigación del profesor Yaghi ha contribuido considerablemente al desarrollo de la investigación sobre MOFs con multitud de publicaciones y encontrando algunas aplicaciones directas, entre las que destacan las relacionadas con la captación y purificación de agua.<sup>27,28,29,30,31</sup> En la Figura 5.2. se muestra la estructura de rayos X del **MOF-841** desarrollado por Yaghi y sus colaboradores,<sup>32</sup> empleado para la adsorción/desorción de agua.



**Figura 5.2.** Estructura de rayos X del **MOF-841** desarrollado por el grupo de investigación del profesor Yaghi.<sup>32</sup>

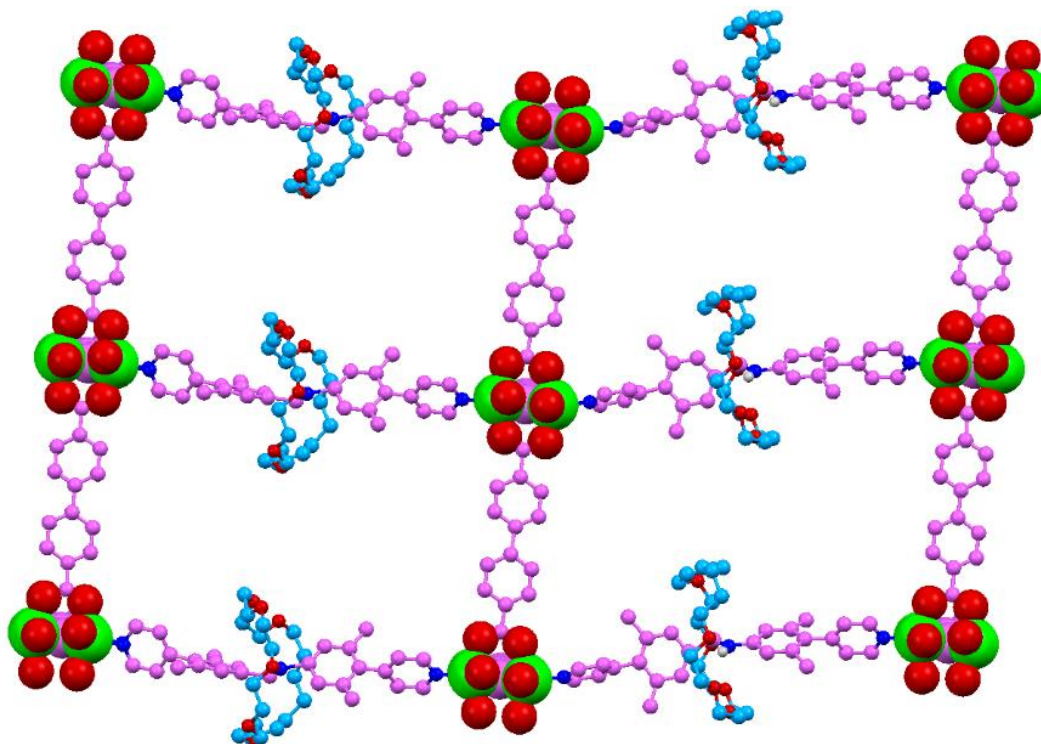
Una de las fuerzas impulsoras en la investigación sobre MOFs es la de encontrar funcionalidades más complejas, llegando, incluso, a conseguir materiales “inteligentes”, capaces de cambiar una determinada propiedad como respuesta a un estímulo externo.<sup>33,34</sup> Con este fin, la incorporación de moléculas enlazadas mecánicamente en las redes metal-orgánicas<sup>35,36,37,38</sup> puede permitir observar la respuesta a nivel macroscópico de los movimientos intercomponentes. De este modo, al estar estas moléculas entrelazadas ordenadas en el espacio, se evita el movimiento aleatorio de las moléculas en disolución que dificulta el control del movimiento de los componentes. Esto resulta fundamental para el desarrollo de materiales “inteligentes”.<sup>39,40,41,42</sup>

El grupo de investigación del profesor Loeb ha contribuido ampliamente a la investigación de redes metal-orgánicas que incorporan rotaxanos como ligandos (MORFs; por sus siglas en inglés: *Metal Organic Rotaxane Frameworks*).<sup>43,44,45</sup> En el año 2012, este grupo publicó el MORF **UWDM-1** con unidades binucleares de cobre(II) y [2]rotaxanos como ligandos.<sup>46</sup> Estos rotaxanos tienen un macrociclo de éter corona entrelazado a una hebra de bencilanilina, con *stoppers* funcionalizados con grupos ácido carboxílico capaces de unirse a los iones de cobre (Figura 5.3). A través de estudios de RMN de temperatura variable en estado sólido, se pudo observar la rotación del macrociclo dentro de la red cristalina.



**Figura 5.3.** Unidad de repetición del MORF **UWDM-1**. Representados en rojo los átomos de oxígeno; en azul oscuro, los átomos de nitrógeno; en rosa, los carbonos de la hebra; en azul claro, los átomos de carbono del macrociclo; y en verde, los átomos de cobre.<sup>46</sup>

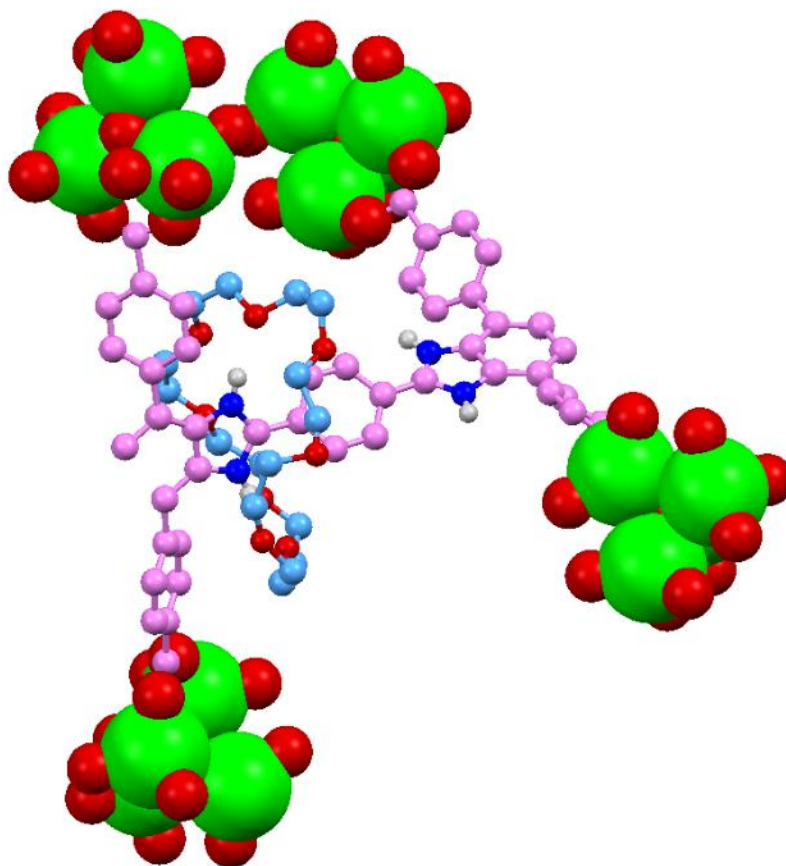
El mismo grupo de investigación consiguió controlar el movimiento de rotación de un macrociclo de éter corona alrededor de una hebra de anilina, que incorpora *stoppers* derivados de piridina, en una estructura metal-orgánica de zinc (**UWDM-3**; Figura 5.4) a través de un cambio de fase reversible provocado por la solvatación/desolvatación de la red cristalina.<sup>47</sup>



**Figura 5.4.** Estructura de rayos-X de una lámina del MORF **UWDM-3**. Las esferas en verde representan los átomos de zinc; en rojo, los átomos de oxígeno; en azul oscuro, los átomos de nitrógeno; en rosa, los átomos de carbono de la hebra y de las unidades de ácido 4,4'-azodifenildicarboxílico; y en azul claro, los átomos de carbono del macrociclo de éter corona.<sup>47</sup>

Motivados por sus avances en el estudio del movimiento de rotación de macrociclos de rotaxanos incorporados a una red cristalina, Loeb y sus colaboradores no tardaron en extender su investigación, incorporando lanzaderas moleculares como ligandos, abriéndose la puerta a los estudios del movimiento traslacional de estos sistemas en estado sólido.<sup>48</sup> El diseño del MORF **UWDM-4** obtenido consistió en la utilización de una lanzadera molecular que presenta un macrociclo de éter corona entrelazado a una hebra con dos estaciones de bencimidazol, separadas entre sí por un anillo de benceno rígido. Los *stoppers* presentan grupos carboxilato capaces de unirse a iones de zinc(II) (Figura

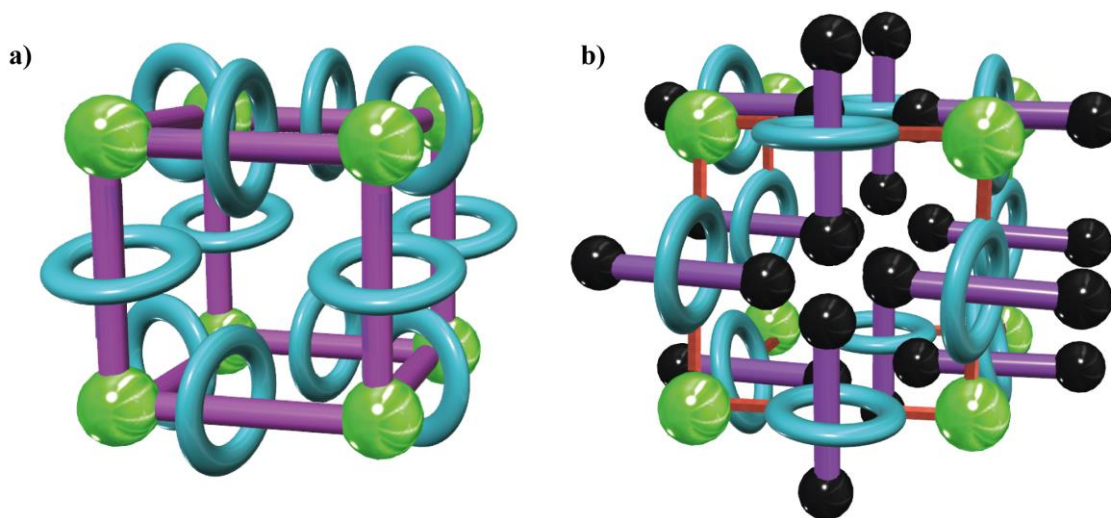
5.5). Mediante experimentos de RMN de temperatura variable en estado sólido, así como por experimentos bidimensionales (EXSY), se observó un movimiento de traslación rápido del anillo a lo largo del eje rígido presente.



**Figura 5.5.** Unidad de repetición del MORF UWDM-4. Las esferas en verde representan los átomos de zinc; en rojo, los átomos de oxígeno; en azul oscuro, los átomos de nitrógeno; en rosa, los átomos de carbono de la hebra de la lanzadera molecular; y en azul claro, los átomos de carbono del macrociclo de éter corona.<sup>48</sup>

Tomando como punto de partida los trabajos realizados sobre la incorporación de rotaxanos como ligandos en redes metal-orgánicas porosas, así como la propia experiencia en preparación de rotaxanos de amidas bencílicas, se decidió incorporar [2]rotaxanos con unidades fotoactivas como ligandos para la preparación de MORFs. A diferencia de la mayoría de los ejemplos publicados, en los que el rotaxano se une a los nodos metálicos por grupos funcionales ubicados en los *stoppers* (Figura 5.6a), se decidió localizar estos puntos de unión en extremos opuestos del macrociclo, de forma que es el componente cíclico el que establece el enlace de coordinación con el metal (Figura 5.6b). Con este fin, se han diseñado ligandos que incorporan funcionalidades ácido carboxílico

en las unidades de isoftalamida de macrociclos de [2]rotaxanos de amidas bencílicas, presentando además una estación de fumaramida o maleamida, susceptibles de fotoisomerizarse, como plantillas en el eje.



**Figura 5.6.** Representación esquemática de (a) un MORF en el que los rotaxanos se unen a los nodos metálicos a través de los stoppers y (b) de un MORF en el que dichas uniones se hacen mediante funcionalidades presentes en el macrociclo.

## 5.2. Objetivos

Los objetivos de este Capítulo son los siguientes:

- Preparación de redes metal-orgánicas de cobre con [2]rotaxanos con ejes de fumaramida como ligandos orgánicos.
- Estudio del movimiento rotacional del eje en la red cristalina.
- Evaluación de la fotoisomerización en estado sólido de estos materiales.
- Incorporación de moléculas huésped y estudios de carga y liberación controlada.

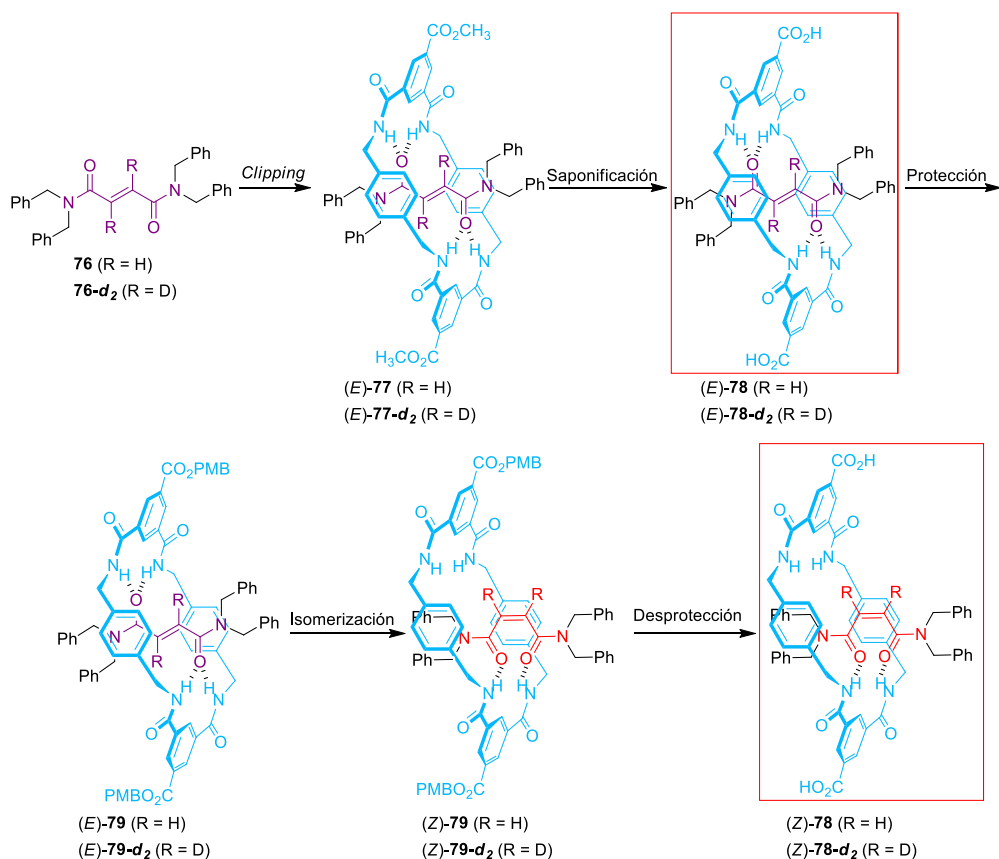
## 5.3. Resultados y discusión

Previo a la preparación de las redes metal-orgánicas de interés y al estudio de su dinámica interna, se llevó a cabo la síntesis de los ligandos entrelazados, obtenidos a partir de una reacción de *clipping* de cinco componentes.<sup>49,50</sup>

### 5.3.1. Preparación de los ligandos orgánicos

En el esquema 5.1 se muestra la ruta sintética planeada para la síntesis de los ligandos orgánicos de interés. Esta se iniciaría con una reacción de *clipping*, empleando como ejes la tetrabencilfumaramida (**76**) y su derivado deuterado (**76-d<sub>2</sub>**), para la obtención de los [2]rotaxanos funcionalizados con grupos metoxicarbonilo, (*E*)-**77** y (*E*)-**77-d<sub>2</sub>**.<sup>51</sup> Los ligandos deuterados se emplearán para los correspondientes estudios sobre los movimientos de rotación presentes en el material obtenido. Una posterior reacción de saponificación conduciría a los correspondientes derivados de ácido carboxílico, ligandos empleados para la formación de MORFs, con conformación *E*, (*E*)-**78** y (*E*)-**78-d<sub>2</sub>**. Para tener los isómeros geométricos *Z* funcionalizados con ácidos carboxílicos, (*Z*)-**78** y (*Z*)-**78-d<sub>2</sub>**, se requeriría llevar a cabo la isomerización de la estación de fumaramida a maleamida. La isomerización de los [2]rotaxanos (*E*)-**77** y (*E*)-**77-d<sub>2</sub>** conduciría directamente a las respectivas maleamidas; sin embargo, la reacción de saponificación del grupo metoxicarbonilo de estos [2]rotaxanos se llevaría a cabo en medio básico, lo que provocaría la conversión de la estación a su conformero más estable, el isómero *E*. Tampoco es posible emplear los [2]rotaxanos (*E*)-**78** y (*E*)-**78-d<sub>2</sub>**, debido a su insolubilidad en los disolventes normalmente empleados en la reacción de fotoisomerización. Por esto, se planteó la protección de las funcionalidades ácido carboxílico presentes en los sistemas **78** con bromuro de *p*-metoxibencilo (PMB), cuya desprotección se realiza en condiciones ácidas, no afectando a la estabilidad de la correspondiente maleamida. Tras esta protección con PMB, que lleva a la obtención de los [2]rotaxanos (*E*)-**79** y (*E*)-**79-d<sub>2</sub>**, se realizaría una reacción de isomerización fotoquímica, permitiendo obtener los análogos *Z*, (*Z*)-**79** y (*Z*)-**79-d<sub>2</sub>**. Finalmente, la desprotección de este grupo PMB daría lugar a los [2]rotaxanos (*Z*)-**78** y (*Z*)-**78-d<sub>2</sub>**, ligandos precursores necesarios para la construcción de las redes metal-orgánicas de interés.

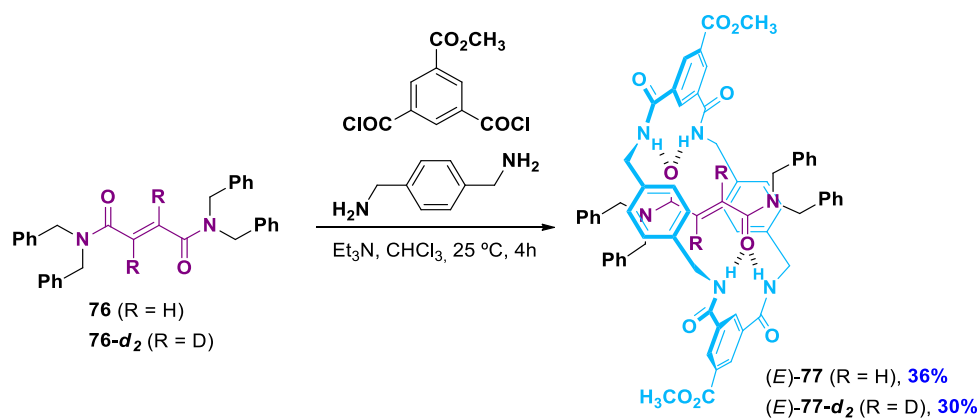




**Esquema 5.1.** Ruta sintética planteada para la obtención de los ligandos orgánicos empleados en la construcción de los MORFs de interés.

### Síntesis de [2]rotaxanos (E)-77 y (E)-77-d<sub>2</sub>

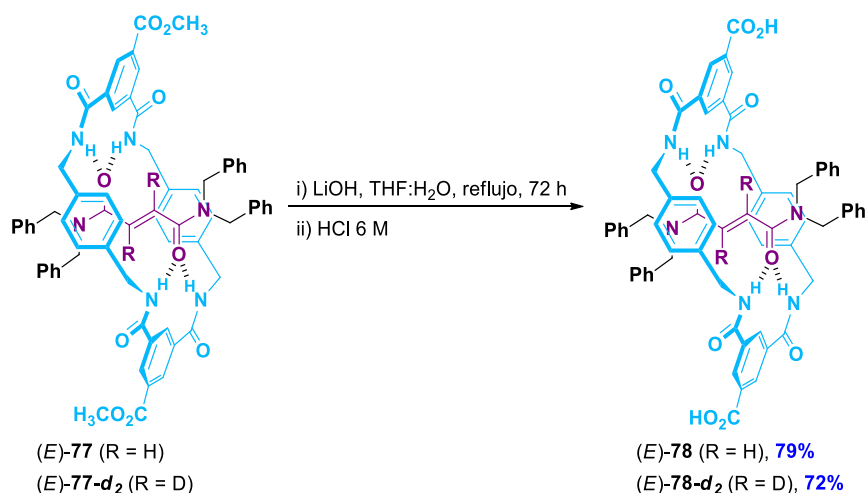
La reacción de acoplamiento de cinco componentes entre *p*-xililendiamina, cloruro de 5-metoxicarbonilisoftaloilo y la hebra correspondiente (**76** y **76-d<sub>2</sub>**) llevó a la obtención de los [2]rotaxanos (E)-77 y (E)-77-d<sub>2</sub> en rendimientos del 36% y 30%, respectivamente (Esquema 5.2).



**Esquema 5.2.** Obtención de los [2]rotaxanos (E)-77 y (E)-77-d<sub>2</sub>.

### Saponificación de los [2]rotaxanos (E)-77 y (E)-77-d<sub>2</sub>

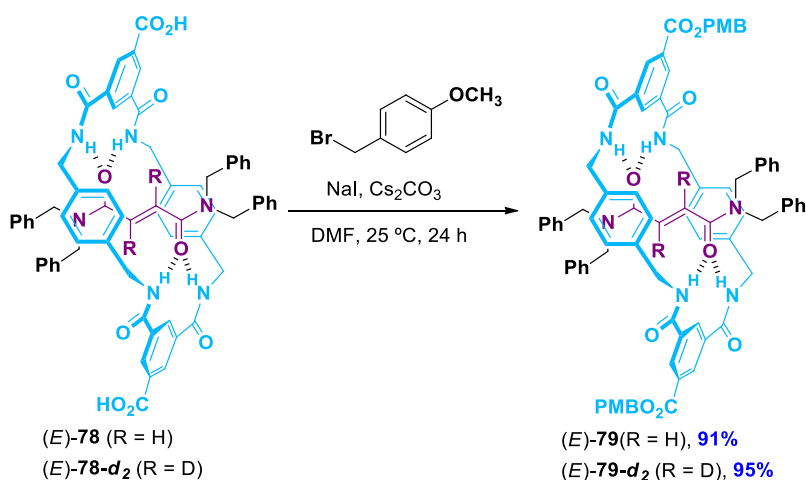
La saponificación de los grupos metoxicarbonilo con LiOH generó los correspondientes carboxilatos de litio que, después de una neutralización con HCl 6 M, permitió aislar los ácidos carboxílicos entrelazados (E)-78 y (E)-78-d<sub>2</sub> en rendimientos superiores al 70% (Esquema 5.3). Estos sistemas serán empleados para la construcción de las redes metal-orgánicas de interés.



**Esquema 5.3.** Reacción de saponificación (E)-78 y (E)-78-d<sub>2</sub>.

### Preparación de los [2]rotaxanos protegidos (E)-79 y (E)-79-d<sub>2</sub>

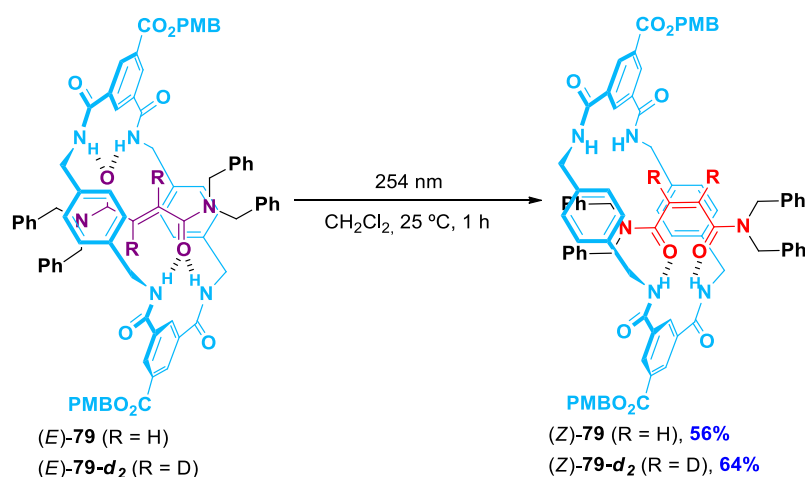
La reacción de esterificación de los derivados de ácido carboxílico (E)-78 y (E)-78-d<sub>2</sub> con bromuro de *p*-metoxibencilo en medio básico y en presencia de NaI llevó a la obtención de los [2]rotaxanos protegidos (E)-79 y (E)-79-d<sub>2</sub> en rendimientos del 91% y 95%, respectivamente (Esquema 5.4).



**Esquema 5.4.** Reacción de protección de las funcionalidades ácido carboxílico con PMB de los rotaxanos (E)-78.

### Fotoisomerización de (E)-79 y (E)-79-d<sub>2</sub>

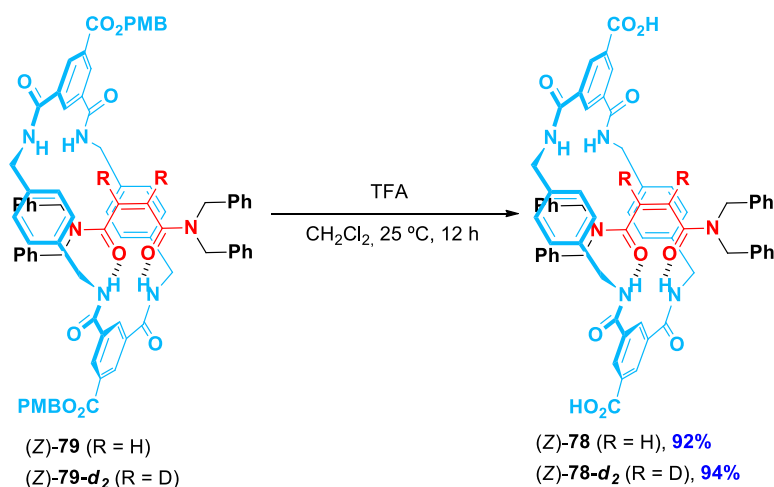
La irradiación de una disolución de (E)-79 y (E)-79-d<sub>2</sub> a una longitud de onda de 254 nm permitió obtener los [2]rotaxanos (Z)-79 y (Z)-79-d<sub>2</sub> en rendimientos del 56% y 64%, respectivamente (Esquema 5.5).



Esquema 5.5. Fotoisomerización de los [2]rotaxanos E en sus isómeros Z.

### Reacción de desprotección del grupo PMB de (Z)-79 y (Z)-79-d<sub>2</sub>

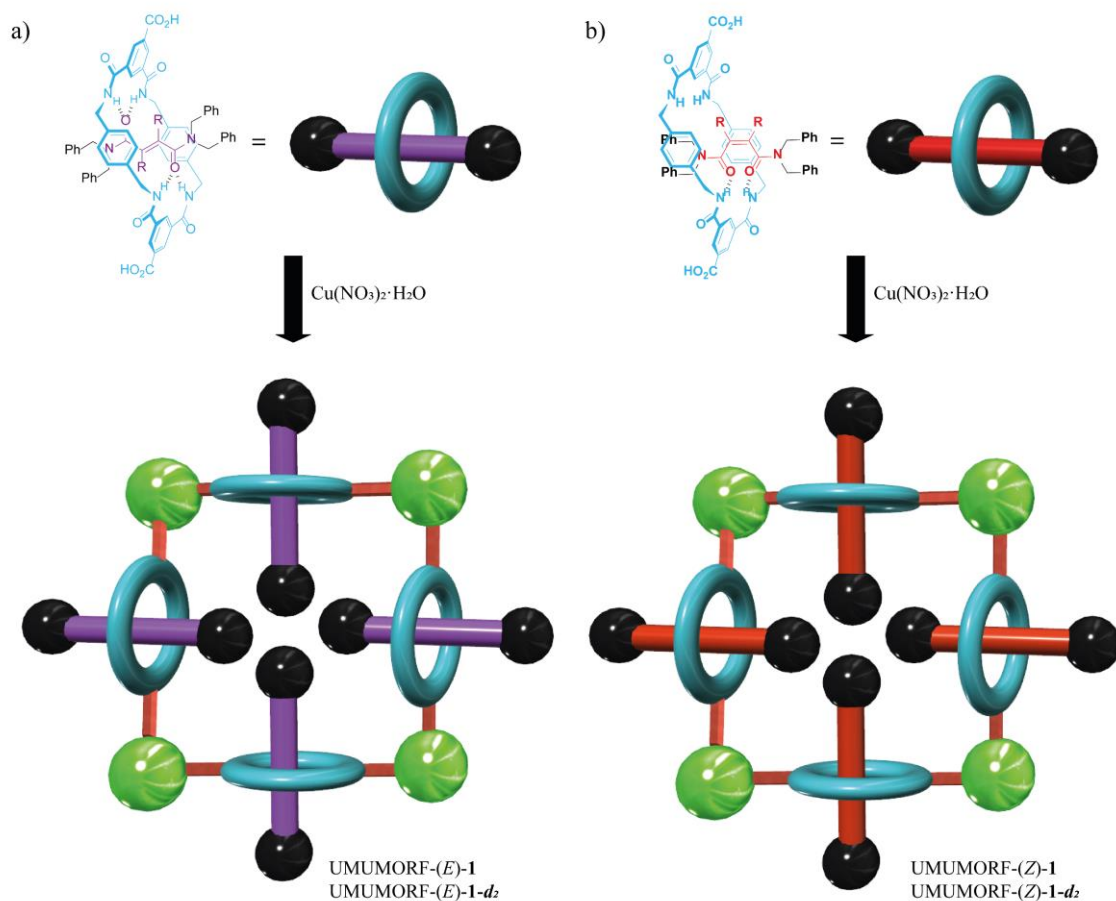
El tratamiento de los [2]rotaxanos protegidos (Z)-79 y (Z)-79-d<sub>2</sub> con ácido trifluoroacético llevó a la obtención de los ácidos dicarboxílicos entrelazados (Z)-78 y (Z)-78-d<sub>2</sub> en rendimientos superiores al 90% (Esquema 5.6). De manera importante, y tal y como se había planeado inicialmente, no se observó la presencia de los derivados de fumaramida (E)-78 tras la desprotección.



Esquema 5.6. Obtención de los [2]rotaxanos (Z)-78 y (Z)-78-d<sub>2</sub>.

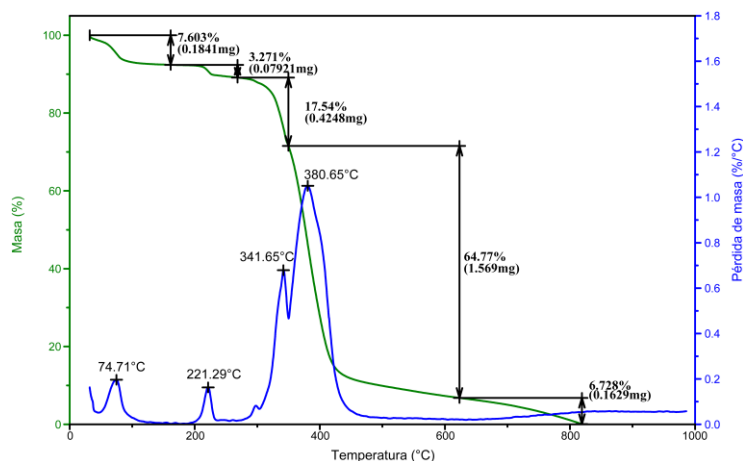
### 5.3.2. Preparación de las redes metal-orgánicas con [2]rotaxanos como ligandos

Los [2]rotaxanos **78** y **78-d<sub>2</sub>**, derivados de ácido carboxílico, se emplearon como ligandos orgánicos ditópicos en la preparación de MORFs en condiciones solvotérmicas, a través de la reacción de los mismos con Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Tras optimizar las condiciones de reacción (disolventes, tiempo, temperatura, sales metálicas, aditivos) se decidió emplear una mezcla de disolventes DMF/EtOH/H<sub>2</sub>O (3/3/2) calentando a 80 °C durante 48 horas (Figura 5.7). Tras este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente a una velocidad de enfriamiento de 0.05 °C/minuto, obteniéndose cristales uniformes de color azul en rendimientos cercanos al 60% en el caso de los ligandos *E* y en rendimientos inferiores al 30% cuando se utilizaron los isómeros *Z* como ligandos. El establecimiento de los enlaces de coordinación carboxilato-cobre fue confirmado mediante espectroscopía de infrarrojo (ver el listado de señales en la parte experimental de este capítulo). Además de emplear la espectroscopía IR, estos nuevos materiales fueron caracterizados mediante análisis elemental, microscopía electrónica de barrido (SEM; por sus siglas en inglés: *Scanning Electron Microscopy*), análisis termogravimétricos (TGA; por sus siglas en inglés: *Thermogravimetric Analysis*) y difracción de rayos X en polvo (XPRD; por sus siglas en inglés: *X-Ray Powder Diffraction*). Adicionalmente, se resolvió la estructura de rayos X del UMUMORF-(*E*)-**1**, material metal-orgánico en el que el ligando incorporado es el [2]rotaxano (*E*)-**78**.



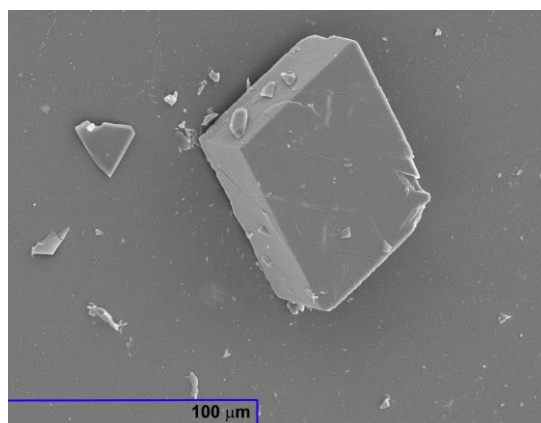
**Figura 5.7.** Preparación de los UMUMORFs de cobre empleando los [2]rotaxanos 78.

El UMUMORF-(E)-1 presenta una buena estabilidad térmica, produciéndose el colapso de la red cristalina a 340 °C, como puede observarse en el análisis termogravimétrico realizado (Figura 5.8). Las primeras pérdidas de peso observadas, que ocurren a temperaturas inferiores a 200 °C, se deben a la evaporación de las moléculas de distintos disolventes presentes en las cavidades de la red metal-orgánica. A temperaturas superiores se pierde una gran cantidad de masa debida al colapso de la red cristalina.



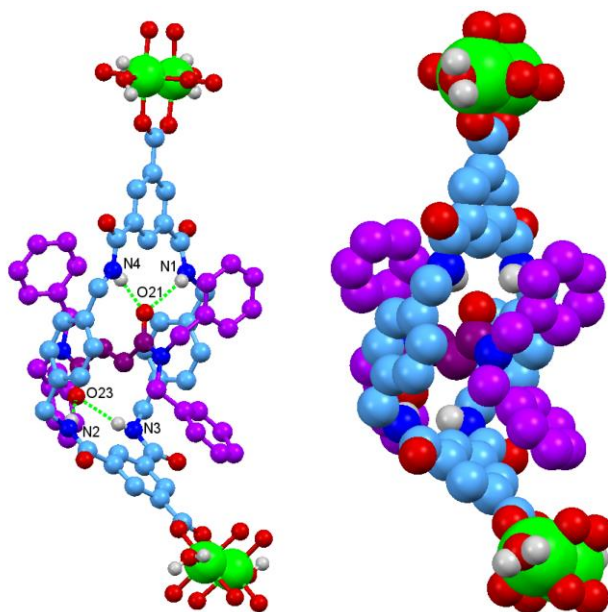
**Figura 5.8.** Análisis termogravimétrico de UMUMORF-(E)-1 (5 °C/minuto, flujo de N<sub>2</sub>).

Las micrografías SEM de los cristales obtenidos de UMUMORF-(E)-1 revelaron una morfología regular prismática de longitudes comprendidas entre 80-100 μm (Figura 5.9).



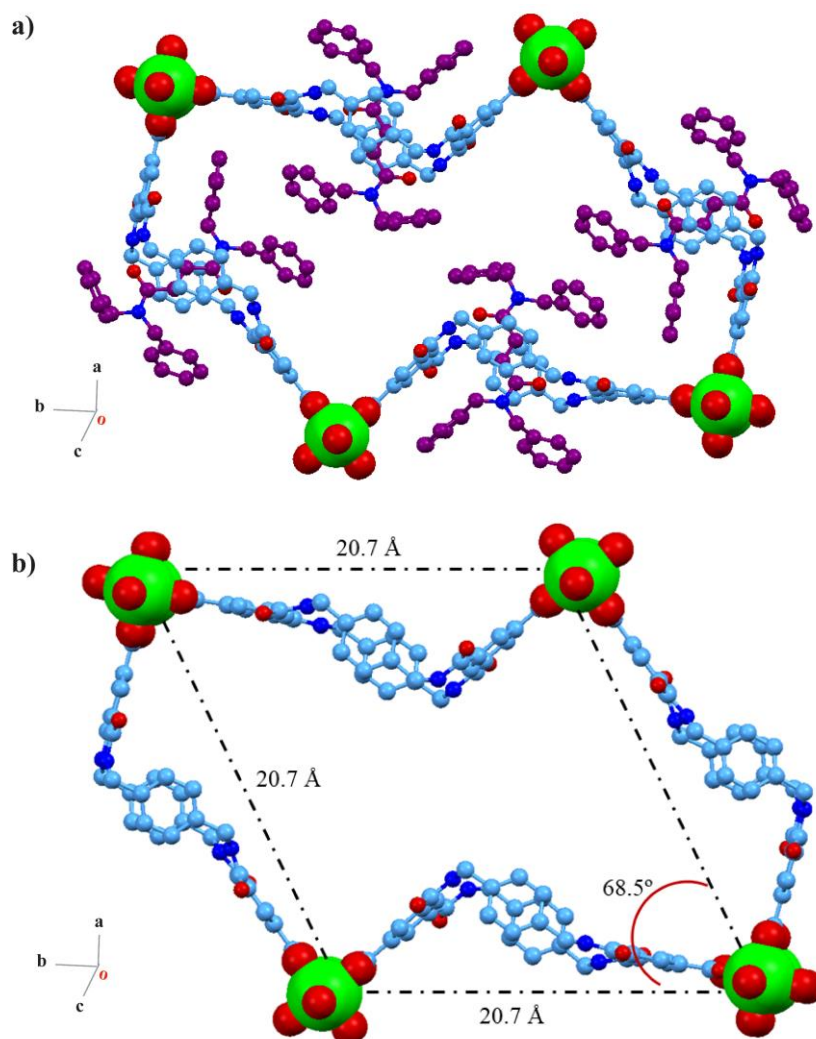
**Figura 5.9.** Micrografía obtenida por microscopía electrónica de barrido (SEM) de un cristal de UMUMORF-(E)-1.

El análisis de los cristales de UMUMORF-(E)-1 mediante difracción de rayos-X de monocristal mostró un material con fórmula  $[\text{Cu}_2((E)\text{-78})_2(\text{DMF})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot n \text{H}_2\text{O}$ . En la Figura 5.10 se muestra el ligando orgánico coordinado a unidades diméricas de cobre(II) a través de las funcionalidades carboxilato. Se puede observar el establecimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre macrociclo y hebra (O21HN1 2.45 Å, 153.0°; O21HN4 2.20 Å, 168.9°; O23HN2 2.28 Å, 173.7°; O23HN3 2.36 Å, 169.2°).



**Figura 5.10.** Estructura de rayos-X del ligando entrelazado conectado a dos unidades diméricas de cobre del UMUMORF-(E)-1. Las esferas en violeta representan los átomos de carbono de la estación de fumaramida; las azules claras, los átomos de carbono macrocíclicos; las azules oscuras, los átomos de nitrógeno; las rojas, los átomos de oxígeno; las blancas, los átomos de hidrógeno; y las verdes, los átomos de cobre. Las moléculas de disolvente y los hidrógenos no polares se han omitido por simplicidad.

Las unidades diméricas de cobre de la estructura de UMUMORF-(E)-1 se encuentran unidas a cuatro ligandos orgánicos y dos moléculas de agua en posiciones axiales, proporcionando una topología cristalina basada en una red *sql* 2-periódica de romboedros  $4^4$  no interpenetrados. Las dimensiones del romboedro son de  $20.7 \times 20.7 \text{ \AA}^2$ , formando un ángulo de  $68.5^\circ$  entre los rotaxanos que actúan como ligandos (Figura 5.11).

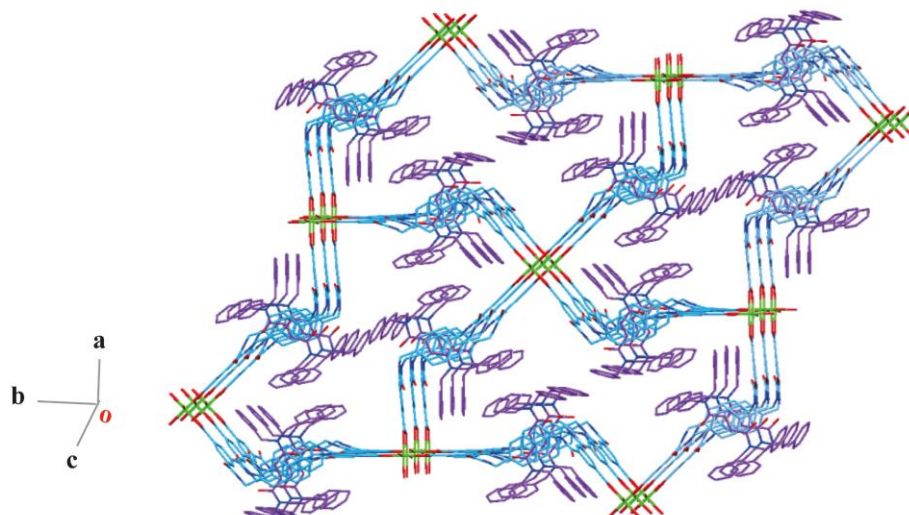


**Figura 5.11.** (a) Celdilla romboédrica de la estructura de rayos-X de UMUMORF-(E)-1 y (b) misma figura omitiendo las hebras e incluyendo distancia entre nodos y ángulo entre ligandos.

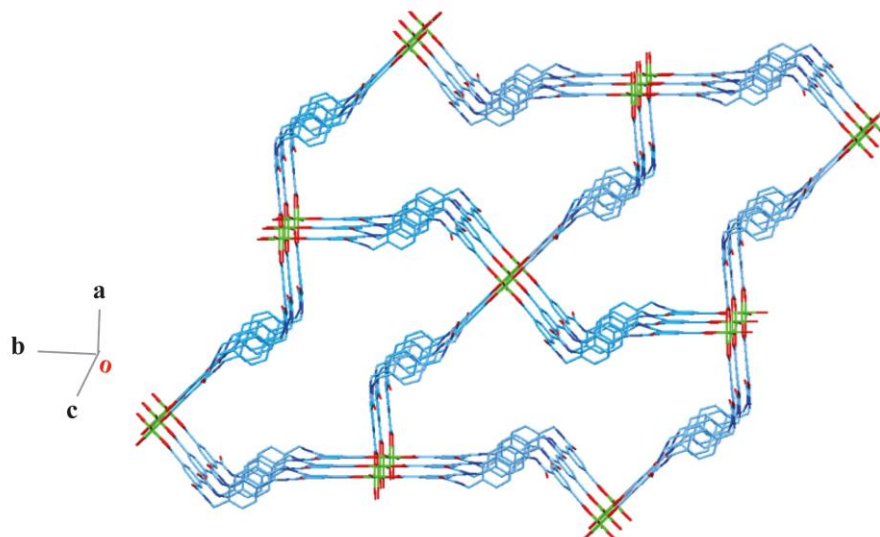
Las celdillas romboédricas de esta red metal-orgánica se apilan formando láminas corrugadas cada 10.8 Å, estabilizadas por interacciones de enlace de hidrógeno (1.931 Å) entre uno de los átomos de oxígeno del macrociclo de una lámina y uno de los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua apicales del nodo de cobre dimérico de la lámina adyacente. Esta disposición de las láminas forma canales a lo largo del eje c, funcionalizados únicamente por las olefinas entrelazadas, en los que se puede estimar un volumen accesible para el disolvente próximo al 20% del volumen total empleando el software Olex2 (Figura 5.12).<sup>52</sup>



a)

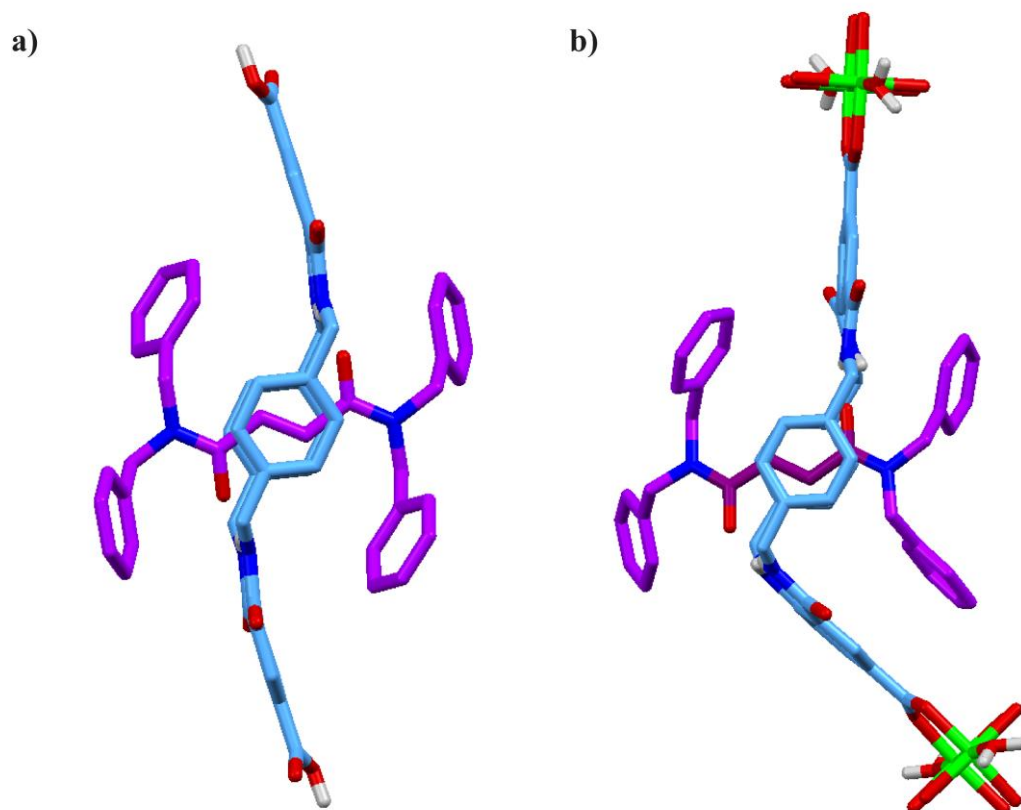


b)



**Figura 5.12.** (a) Figura de canales a través de los romboedros en UMUMORF-(E)-1 y (b) misma figura omitiendo las moléculas de hebra.

La incorporación de estas unidades ditópicas enhebradas en la estructura metal-orgánica afecta a la conformación que adopta el macrociclo, causando una distorsión de 33° del plano de una de las unidades de isoftalamida con respecto a la posición relativa a los metilenos macrocíclicos, en comparación con la estructura en estado sólido del ligando libre (E)-78 (Figura 5.13), cuyo macrociclo adopta una conformación de silla, comúnmente observada en este tipo de sistemas.<sup>50</sup>



**Figura 5.13.** Comparación de la conformación de silla de (a) el macrociclo de (E)-78 y (b) el macrociclo del mismo ligando en la red polimérica del UMUMORF-(E)-1.

La comparación de los patrones de XPRD experimental y teórico (determinado usando el software Mercury 2020.1 a partir de la estructura de monocristal) revela la homogeneidad de la fase del material cristalino obtenido (Figura 5.14a). Además, el XPRD del material desolvatado muestra que la cristalinidad se retiene tras un tratamiento de activación térmica a presión reducida (Figura 5.14b). El desplazamiento y el aumento de intensidad de algunos de los picos es indicativo del cierre de los poros como se puede esperar de una red metal-orgánica flexible.<sup>53</sup>

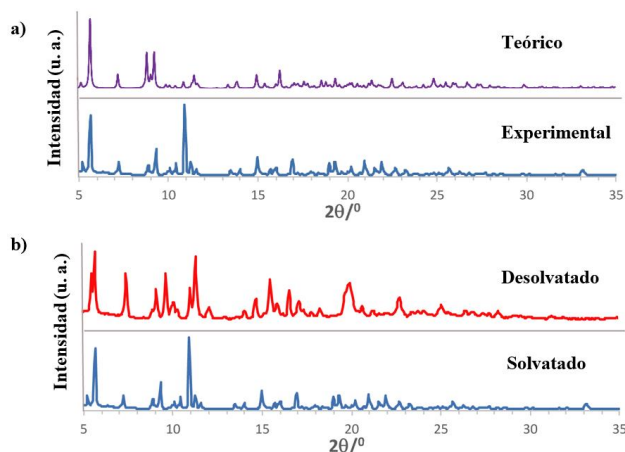


Figura 5.14. Análisis XPRD de UMUMORF-(E)-1 (a) teórico vs experimental y (b) desolvatado vs solvatado.

La preparación del UMUMORF-(Z)-1 se llevó a cabo empleando el compuesto (Z)-78 como ligando, bajo las mismas condiciones usadas para la síntesis del UMUMORF-(E)-1. El análisis termogravimétrico muestra múltiples picos, asociados a disolventes y a la isomerización de la hebra durante el proceso de calentamiento (Figura 5.15a). Su análisis de XPRD revela un cambio de patrón tras el proceso de desolvatación del material, lo que podría ser indicativo de una gran flexibilidad (Figura 5.15b).

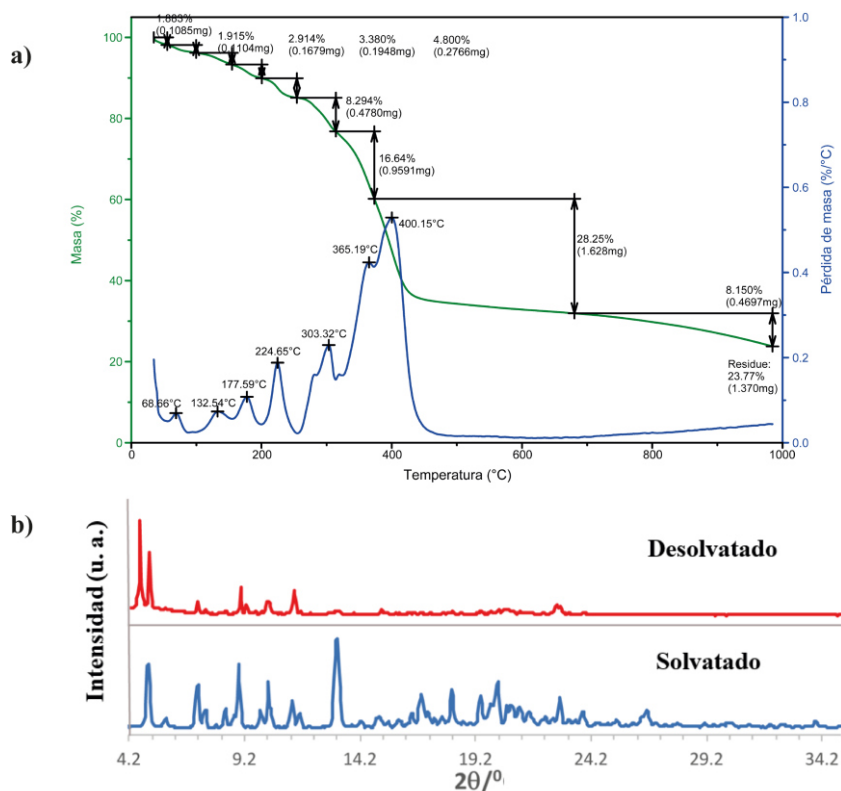
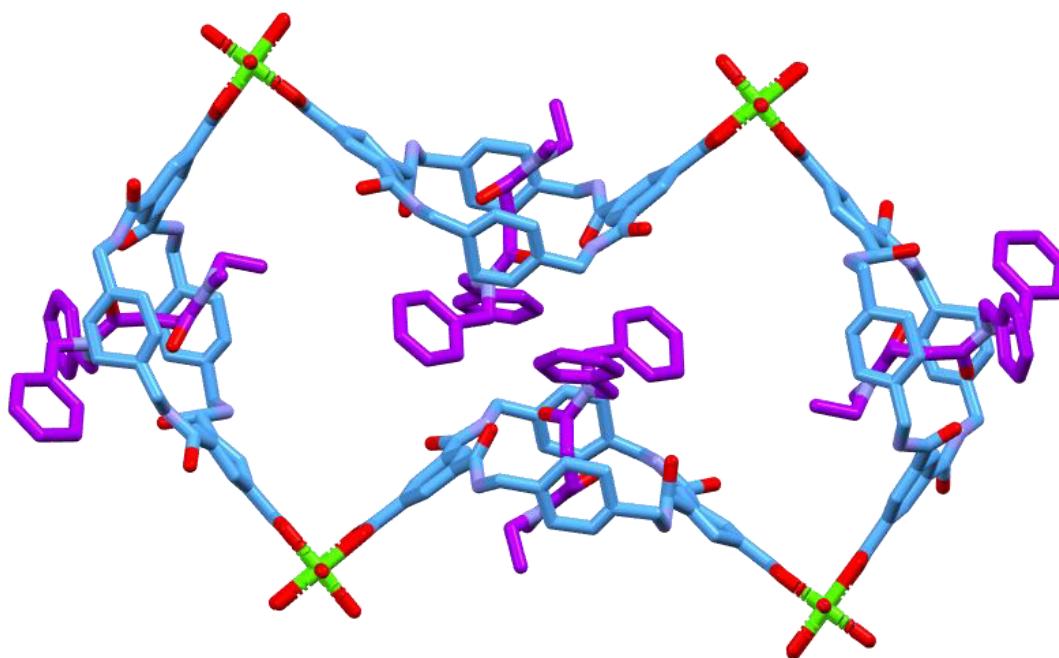


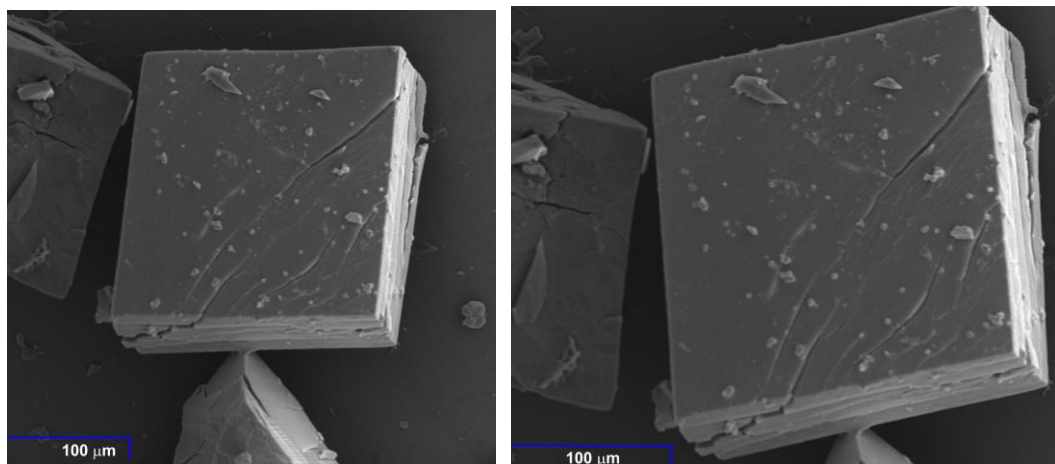
Figura 5.15. (a) Análisis termogravimétrico y (b) XPRD de UMUMORF-(Z)-1.

Aunque se obtuvieron cristales prismáticos regulares, no fue posible resolver su estructura en estado sólido debido a que las reflexiones obtenidas en el difractómetro de rayos-X, e incluso en un sincrotrón, fueron demasiado débiles. Probablemente, la mayor movilidad del eje entrelazado de maleamida del [2]rotaxano (*Z*)-**78**, que establece dos enlaces de hidrógeno con el macrociclo, en lugar de los cuatro enlaces de hidrógeno presentes en el [2]rotaxano (*E*)-**78**, impide la adquisición de mejores datos de difracción de rayos-X.<sup>54</sup> La estructura en estado sólido del material UMUMORF-(*Z*)-**1** se consiguió resolver parcialmente (Figura 5.16), resultando en una red *sql* 2-periódica de cuadrículas romboédricas no interpenetradas, de forma análoga a la del material con configuración *E*. En este caso, los macrociclos de los rotaxanos del material *Z* adquieren una conformación de bote, a diferencia de la conformación de silla distorsionada del derivado *E*.



**Figura 5.16.** Estructura de rayos X parcialmente resuelta de UMUMORF-(*Z*)-**1**.

Las micrografías obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) de los cristales obtenidos de UMUMORF-(*Z*)-**1** revelaron una morfología regular prismática de longitudes comprendidas entre 80-200  $\mu\text{m}$ , en las que pueden observarse láminas romboédricas apiladas bien definidas cuyas dimensiones laterales se encuentran en el rango de 5-10  $\mu\text{m}$  (Figura 5.17).



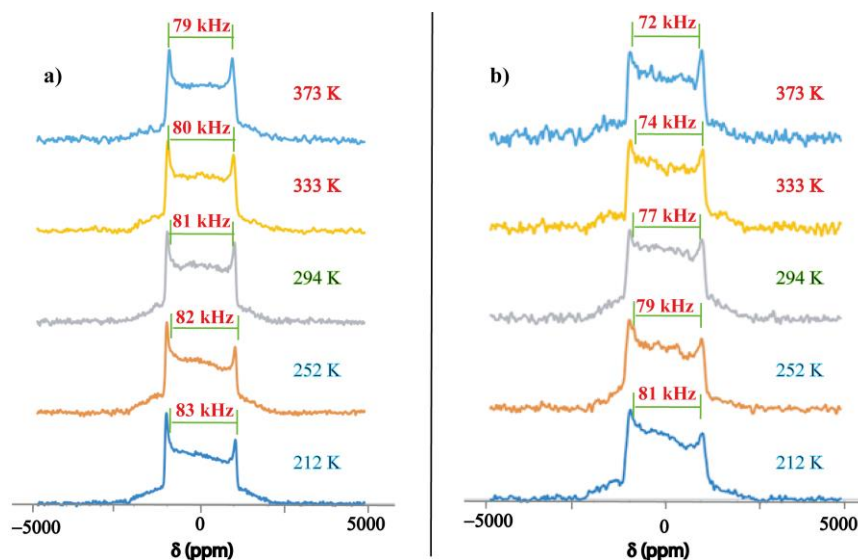
**Figura 5.17.** Micrografía SEM de un cristal de UMUMORF-(Z)-1.

### 5.3.3. Estudios de RMN de $^2\text{H}$ en estado sólido

Estudios previos de la dinámica de rotación de [2]rotaxanos de amidas bencílicas con hebras de fumaramida en disolución han permitido demostrar un aumento de la velocidad de rotación cuando se lleva a cabo la fotoisomerización para obtener las correspondientes maleamidas enhebradas.<sup>54</sup> Este aumento en la cinética rotacional del macrociclo se asocia a la disminución del número de enlaces de hidrógeno intercomponentes en el caso de las maleamidas entrelazadas (dos enlaces de hidrógeno en el caso de los [2]rotaxanos *Z* frente a cuatro enlaces de hidrógeno para los isómeros *E* análogos). En base a estos estudios, se pensó en evaluar si esta dinámica rotacional particular podía ocurrir también en estado sólido en los sistemas **1**, ya que el espacio delimitado por la topología cristalina podría ser suficiente para permitir la rotación de las olefinas en el interior de las cavidades de los macrociclos conectados a los nodos metálicos.

Con este objetivo en mente, se prepararon los UMUMORF-(*E*)-**1-d**<sub>2</sub> y el análogo UMUMORF-(*Z*)-**1-d**<sub>2</sub>, tal y como se describió en el subapartado anterior. Los experimentos de RMN de  $^2\text{H}$  de temperatura variable de ambos materiales, en el rango de temperatura de 212-373 K revelaron pequeñas variaciones en la anchura de los dobletes de Pake (Figura 5.18).<sup>55</sup> La presencia del patrón de Pake, incluso en las temperaturas más altas, indica un movimiento de rotación muy lento de los ejes contenidos en el interior de las cavidades macrocíclicas. La disminución de la intensidad de las señales a 373 K para UMUMORF-(*E*)-**1-d**<sub>2</sub> y a 333 K para el UMUMORF-(*Z*)-**1-d**<sub>2</sub> son indicativos del cambio de régimen de movimiento rotacional intermedio, permitiendo atribuir de forma cualitativa una energía de barrera rotacional menor en el caso del material *Z* en

comparación con su análogo *E*. Tal y como se había planeado inicialmente, la disminución de enlaces de hidrógeno en los ligandos del UMUMORF-(*Z*)-**1-d**<sub>2</sub> supone un aumento de la velocidad de rotación, tal y como ocurre en disolución para sistemas con ejes de maleamida *versus* fumaramida.



**Figura 5.18.** Experimentos de RMN de  $^2\text{H}$  de temperatura variable de (a) UMUMORF-(*E*)-**1** y (b) UMUMORF-(*Z*)-**1**.

### 5.3.4. Fotoisomerización en estado sólido

Una vez evaluada la dinámica de rotación, se decidió llevar a cabo la conversión fotoquímica fumaramida/maleamida de las hebras presentes en los polímeros **1** mediante la aplicación de radiación ultravioleta. Teniendo en cuenta que el espacio delimitado por la topología cristalina de estos materiales permite en cierta medida la rotación de las hebras, se razonó que esto sería suficiente para lograr un cambio configuracional de las estaciones olefínicas presentes dentro de los macrociclos.

Con este fin, se irradió una suspensión del correspondiente MORF en diclorometano anhidro a distintas longitudes de onda y diferentes tiempos de irradiación. A través de la digestión del material irradiado con ácido sulfúrico, se pudo determinar la proporción de hebras *E/Z* presentes en la red metal-orgánica mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ , integrando las señales correspondientes a los protones metínicos de las olefinas.

La irradiación de una suspensión del UMUMORF-(*E*)-**1** a 312 nm durante 8 horas llevó a la conversión de las estaciones de fumaramida a maleamida en un 20%, generando el

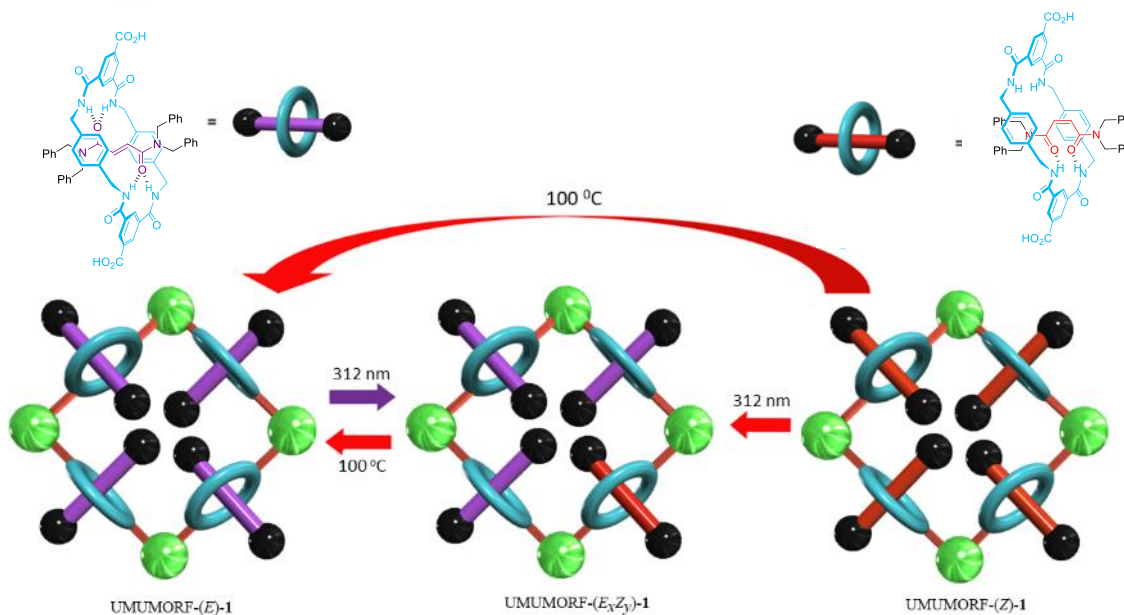
material UMUMORF-( $E_{80}Z_{20}$ )-1 (Tabla 5.1; entrada 1). El incremento del tiempo de irradiación a 24 horas permitió obtener una relación  $E/Z$  de 70/30 en el nuevo material (Tabla 5.1; entrada 2). La utilización de una longitud de onda más energética (254 nm) durante 8 horas (Tabla 5.1; entrada 3) permitió obtener los mismos resultados que irradiando la suspensión del material  $E$  a 312 nm. Sin embargo, bajo estas condiciones, al incrementar el tiempo de reacción a 24 horas (Tabla 5.1; entrada 4), no se logró aumentar la conversión de unidades de fumaramida a maleamida, observándose además una alta descomposición de la red polimérica. Curiosamente, cuando se irradió una suspensión del análogo  $Z$  a 312 nm durante 8 horas (Tabla 5.1; entrada 5) se llegó también a un 20% de conversión de las estaciones de maleamida a fumaramida, consiguiendo de esta forma el UMUMORF-( $E_{20}Z_{80}$ )-1. El material  $Z$  resultó más inestable que su análogo  $E$ , observándose una descomposición parcial de la red metal-orgánica al incrementar el tiempo de irradiación a 24 horas, manteniendo la longitud de onda de 312 nm (Tabla 5.1; entrada 6). Las pruebas de irradiación de suspensiones de UMUMORF-( $Z$ )-1 a una longitud de onda de 254 nm (Tabla 5.1; entradas 7 y 8) no condujeron a mejores resultados, observándose la descomposición del material.

**Tabla 5.1.** Reacción de fotoisomerización de los UMUMORFs-1.

Entrada	UMUMORF	Longitud de onda (nm)	Tiempo (h)	Relación $E/Z$	Descomposición
1	( $E$ )-1	312	8	80/20	-
2	( $E$ )-1	312	24	70/30	-
3	( $E$ )-1	254	8	80/20	-
4	( $E$ )-1	254	24	80/20	Alta
5	( $Z$ )-1	312	8	20/80	-
6	( $Z$ )-1	312	24	20/80	Parcial
7	( $Z$ )-1	254	8	10/90	Baja
8	( $Z$ )-1	254	24	15/85	Alta

De manera interesante, el tratamiento térmico, calentando a 140 °C, de todos los materiales que contienen unidades de maleamida (incluido el material original UMUMORF-( $Z$ )-1) lleva a la configuración  $E$  de todas las olefinas entrelazadas (Figura

5.20). En cambio, no es posible recuperar el material UMUMORF-(Z)-1 una vez que se ha isomerizado.



**Figura 5.20.** Interconversión de las unidades de fumaramida y maleamida de los UMUMORFs-(E)-1 y (Z)-1.

Con el objetivo de evaluar si el tamaño cristalino afectaba a la reacción de isomerización, se molturaron cristales de las redes metal-orgánicas sintetizadas y se llevó a cabo la reacción de fotoisomerización en las mismas condiciones empleadas para los cristales de partida, obteniéndose los mismos valores de conversión cuando se empleó el UMUMORF-(E)-1 (Tabla 5.2; entradas 1-3). Sin embargo, la irradiación de una suspensión de cristales finamente molturados de UMUMORF-(Z)-1 a 312 nm durante 8 horas, llevó a la obtención de un nuevo material con una relación E/Z de 40/60 (Tabla 5.2; entrada 4). La utilización de una fuente de luz de 254 nm provocó la descomposición parcial del material Z.

Este estudio permitió establecer que la longitud de onda óptima para llevar a cabo la isomerización de las olefinas del polímero en estado sólido es de 312 nm. Además, para el material Z parece haber una relación entre el tamaño cristalino y la eficiencia de la isomerización, debida seguramente a la dificultad de penetración de la luz en las capas más internas de la red cristalina.



**Tabla 5.2.** Reacción de fotoisomerización de los UMUMORFs-1 molturados.

Entrada	UMUMORF	Longitud de onda (nm)	Tiempo (h)	Relación E/Z	Descomposición
1	(E)-1	312	8	80/20	-
2	(E)-1	254	8	80/20	-
3	(E)-1	312	24	70/30	-
4	(Z)-1	312	8	40/60	-
5	(Z)-1	254	8	15/85	Baja

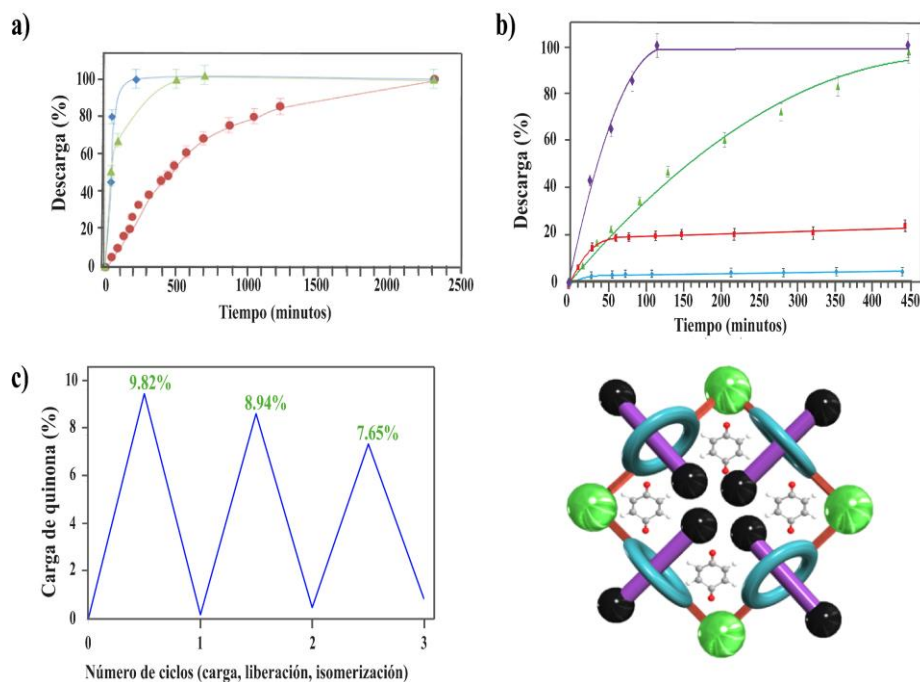
De esta forma, mediante la irradiación fotoquímica del sistema (E)-1, podría acelerarse la velocidad de rotación de las hebras, junto con un incremento en el tamaño de los poros, aumentando a medida que se va incrementando el número de unidades de maleamida. La posibilidad de experimentar cambios configuracionales en las olefinas enhebradas en estado sólido, junto a varios estudios publicados sobre la incorporación de moléculas huésped en el interior de redes metal-orgánicas,<sup>56,57,58</sup> sirvió como fuente de inspiración para decidir emplear estos materiales como dispensadores moleculares.

### 5.3.5. Aplicación del UMUMORF-(E)-1 como dispensador molecular

Una consecuencia importante del cambio configuracional que experimentan las olefinas en la red cristalina es la variación del volumen disponible en el interior de los canales. Para estudiar esta variación estructural, así como la potencial aplicación de los polímeros 1 como dispensadores moleculares, se decidió evaluar la carga y la liberación de un analito (*p*-benzoquinona como modelo) como respuesta a un estímulo fotoquímico. Con este fin, el correspondiente MORF se sumergió en una disolución saturada de *p*-benzoquinona en cloroformo durante 8 horas. Tras un proceso de filtrado y lavado, se obtuvieron los correspondientes materiales Q@UMUMORF-(E)-1 (con una carga de quinona del 9.82% w/w) y Q@UMUMORF-(Z)-1 (12.34% w/w). Estos valores de carga se determinaron, tras la digestión ácida del material correspondiente, empleando espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H, integrando las señales correspondientes al analito y al ligando orgánico.

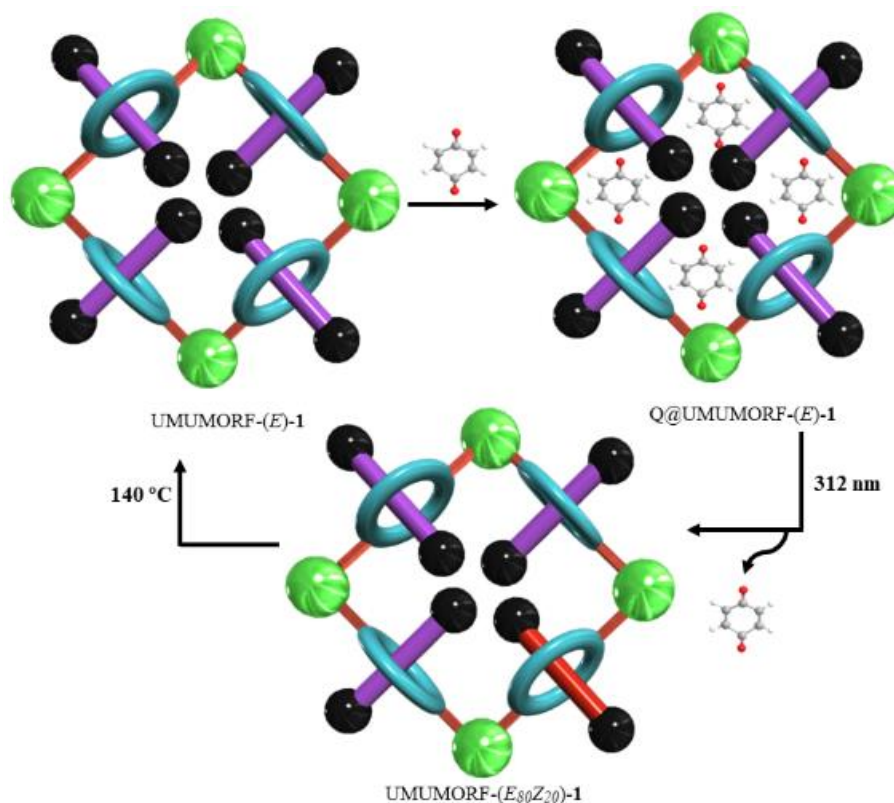
Los estudios de liberación de *p*-benzoquinona, seguidos por cromatografía de gases, para el material Q@UMUMORF-(E)-1 en diferentes disolventes revelaron un fuerte efecto de

la polaridad del disolvente en la velocidad de liberación (Figura 5.21a). Empleando dimetilformamida, la quinona se descargó completamente en menos de 1 hora, mientras que el mismo proceso en metanol requirió de 8 horas. La descarga de *p*-benzoquinona en tetrahidrofurano necesitó un tiempo cercano a 1.5 días. Este estudio revela que la presencia de disolventes que compiten fuertemente por los enlaces de hidrógeno promueve una liberación más rápida de *p*-benzoquinona. Siguiendo esta tendencia, la carga se retuvo de forma considerable cuando se suspendió este material en diclorometano a 25 °C, observándose una liberación de menos del 5% de esta molécula (Figura 5.21b). En cambio, el calentamiento a 40 °C de esta suspensión llevó a una liberación del 20% de la carga tras 8 horas. De manera importante, la irradiación a una longitud de onda de 312 nm de la suspensión de Q@UMUMORF-(*E*)-1 en diclorometano a 25 °C llevó a una descarga completa tras 8 horas. En cambio, el comportamiento del sistema Q@UMUMORF-(*Z*)-1 fue totalmente distinto. Una suspensión del mismo en diclorometano a 25 °C llevó a una descarga completa en un tiempo de 2 horas, hecho que resalta la importancia de la variación de la dinámica de rotación y del hueco disponible entre los sistemas *E* y *Z*. La eficiencia del UMUMORF-(*E*)-1 como dispensador se evaluó mediante un estudio de iterabilidad, realizando ciclos que comprenden la carga de la quinona, su liberación fotoquímica y su reisomerización térmica (Figura 5.21c). Este estudio reveló una buena reusabilidad del sistema, el cual retiene una capacidad de carga cercana al 80% tras tres ciclos completos.



**Figura 5.21.** (a) Gráficas de liberación de *p*-benzoquinona en  $Q@UMUMORF-(E)-1$  a 25 °C suspendidos en DMF (azul), MeOH (verde) y THF (rojo). (b) Gráficas de liberación de *p*-benzoquinona suspendidas en diclorometano para  $Q@UMUMORF-(E)-1$  a 25 °C (azul), a 40 °C (rojo) e irradiando a 312 nm (verde). Para comparar, se incluyó la gráfica de liberación de *p*-benzoquinona de una suspensión de  $Q@UMUMORF-(Z)-1$  en diclorometano a 25 °C (violeta). (c) Estudio de iterabilidad de  $Q@UMUMORF-(E)-1$ .

Tras esta serie de experimentos se puede afirmar que se ha preparado un material metal-orgánico usando [2]rotaxanos de amidas bencílicas como ligandos y cobre(II) como nodos metálicos, que funciona de forma efectiva como dispensador molecular fotoquímico para la liberación, en este caso, de un derivado de quinona (Figura 5.22).



**Figura 5.22.** Representación esquemática del funcionamiento de la red metal-orgánica de fumaramida UMUMORF-(E)-1 como dispensador molecular (carga de *p*-benzoquinona, liberación fotoquímica y reisolomerización térmica).

#### 5.4. Conclusiones

- La utilización de [2]rotaxanos de amidas bencílicas como ligandos y cobre(II) como nodo metálico ha llevado a la preparación de redes metal-orgánicas fotoactivas.
- El estudio del movimiento de rotación de la hebra dentro del macrociclo en estado sólido ha permitido determinar que las redes metal-orgánicas con estaciones de maleamida presentan una cinética rotacional más rápida que sus análogos con fumaramida entrelazada, tal y como ocurre en disolución.
- La irradiación a una longitud de onda de 312 nm permite cambios configuracionales de las olefinas presentes en las cavidades de los macrociclos conectados a los nodos metálicos.
- La carga de estos materiales con moléculas de *p*-benzoquinona y la fotoisomerización fumaramida-maleamida se ha empleado en el desarrollo de estos sistemas como dispensadores moleculares.

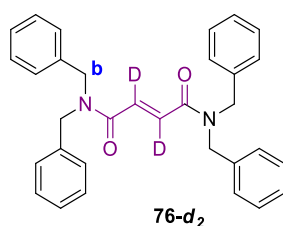
## 5.5. Experimental

Todos los reactivos han sido adquiridos de *Merck* y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes utilizados de grado HPLC han sido adquiridos en *Scharlab*. Las columnas de cromatografía se han llevado a cabo utilizando gel de sílice (60 Å, 70-200 µm, SDS) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se ha llevado a cabo utilizando láminas de aluminio con gel de sílice depositada (grosor 0.25 mm, indicador fluorescente de 254 nm, Fluka Chemie AG) y observadas bajo luz ultravioleta. Los puntos de fusión se han medido utilizando un aparato Kofler de placa caliente y no se encuentran corregidos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  se han realizado en equipos Bruker Avance 300 y 400 MHz, medidos a temperaturas de 298 K. Las señales de RMN de  $^1\text{H}$  se han referenciado respecto a la señal de protón de los disolventes deuterados, del mismo modo que las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$  lo han sido respecto a las señales de carbono de los disolventes deuterados.<sup>59</sup> Las señales de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se han asignado con la ayuda de experimentos DEPT, APT y bidimensionales (COSY, NOESY, HMQC y HMBC). Los experimentos de RMN de  $^2\text{H}$  se realizaron en un espectrómetro Bruker AV400 operando a una frecuencia de 61.42 MHz usando una sonda de línea ancha MAS de 4 nm. Las abreviaciones de los patrones de acoplamiento son los siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron empleando un instrumento de tiempo de vuelo (TOF) Agilent 6220, equipado con ionización por electrospray (ESI). Los datos de rayos X de [2]rotaxano (*E*)-**78** y UMUMORF-(*E*)-**1** fueron medidos en un equipo Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa empleando cobre como material anódico ( $K\alpha = 1.541 \text{ \AA}$ ;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Las reflexiones de los cristales de UMUMORF-(*Z*)-**1** fueron medidas en el mismo equipo, además de en el sincrotrón ESRF (energía: 6 GeV; corriente interna: 200 mA; líneas de luz operacionales: 44; emitancia horizontal: 1.510-10.000 mrad; emitancia vertical: 5.0 pm rad). Los análisis TGA se realizaron en un analizador DTA-TGA simultáneo SDT 2960. Los patrones de XPRD se registraron en un difractor de rayos-X en polvo Bruker D8 ADVANCE. Los espectros de infrarrojo de los diferentes compuestos se midieron preparando pastillas de KBr usando un espectrofotómetro Nicolet Avatar 360 FTIR o un JASCO ATR FTIR-4700. Los análisis elementales se llevaron a cabo en un analizador elemental Leco CHNS-932. Las micrografías de microscopía electrónica de barrido se obtuvieron con un Microscopio de

Barrido JEOL JSM-6100 operando a 200 kV. Los experimentos de fotoisomerización se llevaron a cabo usando un reactor fotoquímico Luzchem LCZ-ORG bajo irradiación de 312 nm. Los experimentos de liberación de *p*-benzoquinona se llevaron a cabo utilizando un cromatógrafo de gases Agilent 6890N con una columna C18 y empleando 1,4-dibromobenceno como estándar interno.

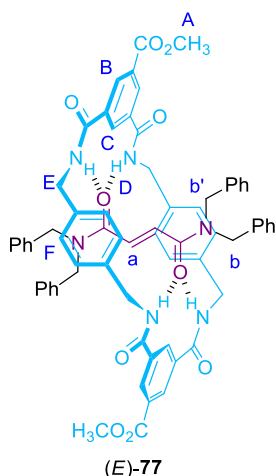
### 5.5.1. Síntesis de los ligandos orgánicos

#### *Hebra 76-d<sub>2</sub>*

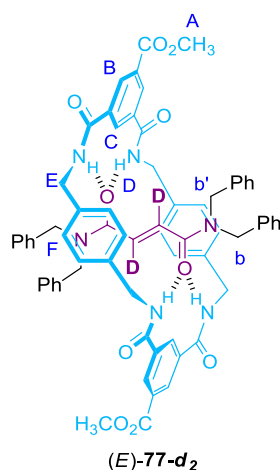


A una suspensión de ácido fumárico 2,3-*d*<sub>2</sub> (1.00 g, 8.46 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (100 mL), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adicionan dibencilamina (1.81 g, 16.92 mmol) y DMAP (2.05 g, 16.92 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 15 minutos antes de adicionar EDCI (3.64 g, 18.95 mmol). Tras ese tiempo, la reacción se mantiene en agitación a 25 °C durante 48 horas. La disolución resultante se lava con disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 150 mL) y saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 mL) y NaCl (100 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (99/1), obteniendo el producto de interés como un sólido blanco (**76-d<sub>2</sub>**, 3.98 g, 99%). P. f. 141-143 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.40 – 7.10 (m, 20 H, H<sub>Ph</sub>), 4.63 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.56 (s, 4H, H<sub>b'</sub>) ppm; RMN de <sup>2</sup>H (92 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ = 7.58 ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.2 (CO), 137.2 (C), 136.5 (C), 132.5 (t, *J* = 25.1 Hz, C-D), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>D<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 477.2537, encontrada 477.2530.

[2]Rotaxano (E)-77



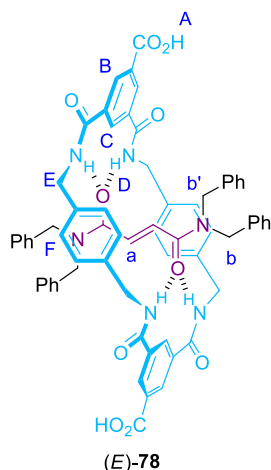
Una disolución de fumaramida **76** (0.79 g, 1.66 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.5 mL, 38.89 mmol) en CHCl<sub>3</sub> anhidro (300 mL) se agita de forma vigorosa mientras se adicionan simultáneamente disoluciones de *p*-xililendiamina (1.82 g, 13.30 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) y cloruro de 5-metoxicarbonilisoftaloilo (3.10 g, 13.30 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) durante 5 horas empleando una bomba de adición automática. Tras 4 horas de agitación adicional, la suspensión resultante se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 50 mL) y saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL) y NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98/2) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-**77**, 0.67 g, 36%). P. f. > 300°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 8.51 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 7.27 (s, 14H, H<sub>Ph</sub>+ NH<sub>D</sub>), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>Ph</sub>), 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, H<sub>Ph</sub>), 6.67 (m, 12H, H<sub>Ph</sub>+F), 5.94 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 5.05 (s, 4H, H<sub>E</sub>), 4.40 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.21 (s, 4H, H<sub>b'</sub>), 3.95 (s, 6H, H<sub>A</sub>), 3.40 (s, 4H, H<sub>E'</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.1 (CO), 165.9 (CO), 164.4 (CO), 137.9 (C), 135.6 (C), 134.2 (C), 133.9 (C), 133.2 (C), 131.9 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>68</sub>H<sub>63</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1123.4606, encontrada para 1123.4549.

**[2]Rotaxano (E)-77-d<sub>2</sub>**

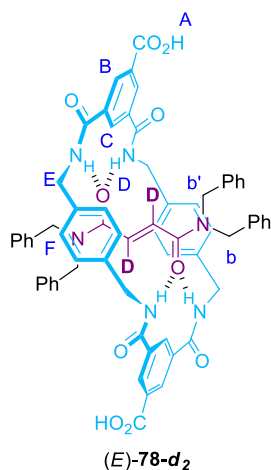
Una disolución de fumaramida **76-d<sub>2</sub>** (0.79 g, 1.66 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.5 mL, 38.89 mmol) en CHCl<sub>3</sub> anhidro (300 mL) se agita de forma vigorosa mientras se adicionan simultáneamente disoluciones de *p*-xililendiamina (1.82 g, 13.30 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) y cloruro de 5-metoxicarbonilisoftaloilo (3.10 g, 13.30 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) durante 5 horas empleando una bomba de adición automática. Tras 4 horas de agitación adicional, la suspensión resultante se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) y disoluciones acuosas de HCl 1 M (2 x 50 mL) y saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL) y NaCl (2 x 50 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98/2) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((E)-**77-d<sub>2</sub>**, 0.56 g, 30%). P. f. > 300°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 8.58 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 7.37 – 7.27 (m, 14H, H<sub>Ph</sub>), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H<sub>D</sub>), 6.80 – 6.70 (m, 12H, H<sub>F+Ph</sub>), 5.11 (bs, 4H, H<sub>E</sub>), 4.46 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.27 (s, 4H, H<sub>b'</sub>), 4.02 (s, 6H, H<sub>A</sub>), 3.47 (s, 4H, H<sub>E'</sub>) ppm; RMN de <sup>2</sup>H (92 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.94 ppm; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.1 (CO), 165.9 (CO), 164.4 (CO), 137.9 (C), 135.6 (C), 134.2 (C), 133.9 (C), 132.2 (C), 131.9 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>) ppm, no se observó el triplete C-D; HRMS (ESI) calculada C<sub>68</sub>H<sub>61</sub>D<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1125.4757, encontrada 1125.4740.



[2]Rotaxano (E)-78

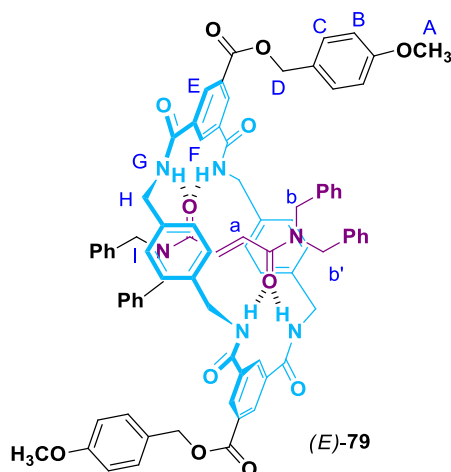


A una suspensión del [2]rotaxano (E)-77 (0.33 g, 0.29 mmol) en THF (22.0 mL) se adiciona LiOH·H<sub>2</sub>O (0.124 g, 2.90 mmol) y H<sub>2</sub>O (2.6 mL). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 72 horas. Tras este tiempo, se diluye con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se añade HCl 6 M hasta pH 3. El precipitado resultante se filtra, se lava con H<sub>2</sub>O (3 x 1 mL) y CHCl<sub>3</sub> (3 x 1 mL), y se seca a presión reducida, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((E)-78, 0.25 g, 79%). P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 13.18 (s, 2H, H<sub>A</sub>), 8.60 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.44 (d, *J* = 1.3 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 7.96 (s, 4H, H<sub>D</sub>), 7.26 – 7.19 (m, 6H, H<sub>Ph</sub>), 7.18 – 7.12 (m, 4H, Ph), 7.07 – 6.92 (m, 6H, H<sub>Ph</sub>), 6.85 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 6.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H, H<sub>Ph</sub>), 5.98 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 4.37 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 8H, H<sub>E</sub>), 4.13 (s, 4H, H<sub>b'</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 165.8 (CO), 164.9 (CO), 163.4 (CO), 136.9 (C), 135.8 (C), 134.7 (C), 133.5 (C), 130.7 (C), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>66</sub>H<sub>57</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> [M - H]<sup>-</sup> 1093.4136, encontrada 1093.4120.

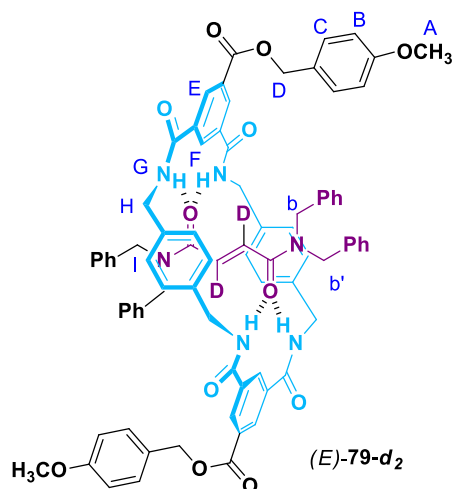
**[2]Rotaxano (E)-78-d<sub>2</sub>**

A una suspensión del [2]rotaxano (E)-77-d<sub>2</sub> (0.33 g, 0.29 mmol) en THF (22.0 mL) se adiciona LiOH·H<sub>2</sub>O (0.124 g, 2.90 mmol) y H<sub>2</sub>O (2.6 mL). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 72 horas. Tras este tiempo, se diluye con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se añade HCl 6 M hasta pH 3. El precipitado resultante se filtra, se lava con H<sub>2</sub>O (3 x 1 mL) y CHCl<sub>3</sub> (3 x 1 mL), y se seca a presión reducida, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((E)-78-d<sub>2</sub>, 0.23 g, 72%). P. f. > 300 °C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.64 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 8.47 (s, 4H, H<sub>B</sub>), 8.06 (bs, 4H, NH<sub>D</sub>), 7.31 – 7.15 (m, 10H, H, H<sub>Ph</sub>), 7.12 – 6.96 (m, 6H, H<sub>Ph</sub>), 6.86 (s, 8H, H<sub>F</sub>), 6.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H, H<sub>Ph</sub>), 4.40 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.25 (d, 8H, *J* = 4.3 Hz, H<sub>E</sub>), 4.14 (s, 4H, H<sub>b'</sub>) ppm, no se observa la señal del protón de los grupos COOH; RMN de <sup>2</sup>H (92 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 5.98 ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 166.3 (CO), 165.4 (CO), 163.9 (CO), 137.4 (C), 136.3 (C), 135.2 (C), 134.1 (C), 131.7 (C), 131.3 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.2 (CH), 51.1 (CH<sub>2</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>) ppm, no se observa el triplete C-D; HRMS (ESI) calculada para C<sub>66</sub>H<sub>57</sub>D<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1097.4444, encontrada 1097.4477.

[2]Rotaxano (*E*)-79



A una disolución del [2]rotaxano (*E*)-78 (50 mg, 0.046 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se adiciona Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89 mg, 0.274 mmol), NaI (15 mg, 0.101 mmol) y bromuro de 4-metoxibencilo (20 mg, 0.101 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 25 °C. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt (5 mL) y se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 10 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se tritura añadiendo éter dietílico (5 mL), se filtra empleando un filtro de placa porosa y se lava con pentano (3 x 5 mL). Tras secar a presión reducida, se obtiene el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-79, 46 mg, 91%). P. f. > 300°C; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.83 (s, 4H, H<sub>E</sub>), 8.56 (s, 2H, H<sub>F</sub>), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 7.37 – 7.19 (m, 14H, H<sub>Ph</sub> + NH<sub>G</sub>), 7.10 – 7.04 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.00 – 6.91 (m, 8H, H<sub>C+Ph</sub>), 6.78 – 6.62 (m, 12H, H<sub>I+Ph</sub>), 5.99 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 5.39 (s, 4H, H<sub>D</sub>), 5.10 (s, 4H, H<sub>H</sub>), 4.43 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.23 (s, 4H, H<sub>b'</sub>), 3.83 (s, 6H, H<sub>A</sub>), 3.44 (s, 4H, H<sub>H'</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.1 (CO), 165.3 (CO), 164.4 (CO), 160.0 (C), 138.0 (C), 135.5 (C), 134.1 (C), 133.8 (C), 133.3 (C), 132.1 (C), 130.6 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (C), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 114.2 (CH), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>82</sub>H<sub>75</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1335.5437, encontrada 1335.5437.

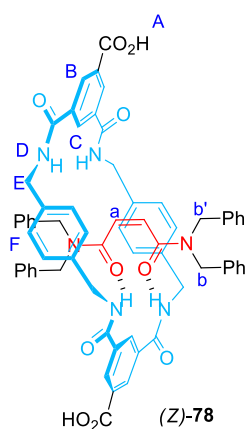
**[2]Rotaxano (E)-79-d<sub>2</sub>**

A una disolución del [2]rotaxano (*E*)-**78-d<sub>2</sub>** (50 mg, 0.046 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se adiciona Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89 mg, 0.274 mmol), NaI (15 mg, 0.101 mmol) y bromuro de 4-metoxibencilo (20 mg, 0.101 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 25 °C. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt (5 mL) y se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 10 mL). La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se tritura añadiendo éter dietílico (5 mL), se filtra empleando un filtro de placa porosa y se lava con pentano (3 x 5 mL). Tras secar a presión reducida, se obtiene el producto de interés como un sólido blanco ((*E*)-**79-d<sub>2</sub>**, 48 mg, 95%). P. f. > 300°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.83 (s, 4H, H<sub>E</sub>), 8.57 (s, 2H, H<sub>F</sub>), 7.59 – 7.04 (m, 20H, H<sub>B</sub> + Ph + NHG), 6.98 – 6.91 (m, 8H, H<sub>B+C</sub>), 6.80 – 6.64 (m, 12H, H<sub>I+Ph</sub>), 5.39 (s, 4H, H<sub>D</sub>), 5.11 (bs, 4H, H<sub>H</sub>), 4.43 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.23 (s, 2H, H<sub>b'</sub>), 3.84 (s, 6H, H<sub>A</sub>), 3.45 (bs, 4H, H<sub>H'</sub>) ppm; RMN de <sup>2</sup>H (92 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.99 ppm; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.1 (CO), 165.3 (CO), 164.4 (CO), 160.0 (C), 138.0 (C), 135.6 (C), 134.1 (C), 133.9 (C), 133.3 (C), 132.2 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (C), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 114.2 (CH), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>) ppm, no se observa el triplete C-D; HRMS (ESI) calculada para C<sub>82</sub>H<sub>73</sub>D<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1337.5594, encontrada 1337.5586.



Una disolución de [2]rotaxano (*E*)-**79-d<sub>2</sub>** (125 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se irradia a 254 nm durante 60 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa, usando una mezcla CHCl<sub>3</sub>/MeOH (99/1) como eluyente, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*Z*)-**79-d<sub>2</sub>**, 80 mg, 64%). P. f. > 300°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.59 (bs, 4H, H<sub>E</sub>), 8.05 (s, 2H, H<sub>F</sub>), 7.72 (s, 4H, NH<sub>G</sub>), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H<sub>B</sub>), 7.24 – 7.12 (m, 13H, H<sub>Ph+C</sub>), 6.96 – 6.87 (m, 17H, H<sub>I+Ph</sub>), 6.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H, H<sub>Ph</sub>), 5.33 (s, 4H, H<sub>D</sub>), 4.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 8H, H<sub>H+H'</sub>), 4.23 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 4.06 (s, 4H, H<sub>b'</sub>), 3.82 (s, 6H, H<sub>A</sub>) ppm; RMN de <sup>2</sup>H (92 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.97 ppm; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.0 (CO), 165.4 (CO), 160.0 (CO), 137.2 (C), 135.9 (C), 135.8 (C), 135.4 (C), 131.5 (C), 131.0 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (C), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 114.2 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 50.4 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>) ppm, no se observa el triplete C-D; HRMS (ESI) calculada para C<sub>82</sub>H<sub>73</sub>D<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1337.5594, encontrada 1337.5558. Nota: se recuperó (*E*)-**79-d<sub>2</sub>** sin reaccionar (32%), siendo utilizado para repetir la reacción.

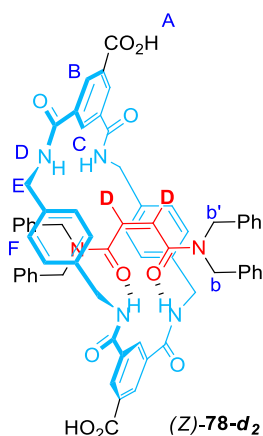
### [2]Rotaxano (*Z*)-**78**



A una disolución de rotaxano (*Z*)-**79** (160 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -10 °C se adiciona TFA (3 mL). La reacción se mantiene en agitación a esa temperatura durante 12 horas. Tras este tiempo, se mantiene en agitación 18 horas adicionales a 25 °C. El disolvente se elimina a presión reducida y el sólido resultante se lava abundantemente con H<sub>2</sub>O, hexano y CHCl<sub>3</sub>, obteniendo el producto de interés como un sólido blanco ((*Z*)-**78**, 121 mg, 92%). P. f. > 300°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 13.35 (s, 2H, H<sub>A</sub>), 9.11 (s, 4H, NH<sub>D</sub>), 8.50 (s, 4H, H<sub>B</sub>), 8.32 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 7.33 – 7.13 (m, 12H, H<sub>Ph</sub>), 6.91 – 6.79 (m, 16H, H<sub>F+Ph</sub>), 5.08 (s, 2H, H<sub>a</sub>), 4.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 8H,

H<sub>E</sub>), 4.14 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 3.82 (s, 4H, H<sub>b'</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 166.4 (CO), 165.3 (CO), 164.8 (CO), 137.3 (C), 136.2 (C), 135.7 (C), 135.1 (C), 130.9 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>66</sub>H<sub>57</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub> [M - H]<sup>-</sup> 1093.4136, encontrada 1093.4160.

**[2]rotaxano (Z)-78-d<sub>2</sub>**



A una disolución de rotaxano (Z)-79-d<sub>2</sub> (160 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -10 °C se adiciona TFA (3 mL). La reacción se mantiene en agitación a esa temperatura durante 12 horas. Tras este tiempo, se mantiene en agitación 18 horas adicionales a 25 °C. El disolvente se elimina a presión reducida y el sólido resultante se lava abundantemente con H<sub>2</sub>O, hexano y CHCl<sub>3</sub>, obteniéndose el producto de interés como un sólido blanco ((Z)-78-d<sub>2</sub>, 124 mg, 94%). P. f. > 300°C; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9.09 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H, NH<sub>D</sub>), 8.50 (s, 4H, H<sub>B</sub>), 8.32 (s, 2H, H<sub>C</sub>), 7.31 – 7.24 (m, 6H, H<sub>Ph</sub>), 7.17 – 7.12 (m, 6H, H<sub>Ph</sub>), 6.90 – 6.82 (m, 16H, H<sub>F + Ph</sub>), 4.29 (s, 8H, H<sub>E</sub>), 4.14 (s, 4H, H<sub>b</sub>), 3.82 (s, 4H, H<sub>b'</sub>) ppm, no se observa la señal de los protones de los grupos COOH; RMN de <sup>2</sup>H (92 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 5.79 ppm; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 166.3 (CO) 165.1 (CO), 164.6 (CO), 137.1 (C), 136.0 (C), 135.5 (C), 134.9 (C), 130.8 (C), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI) calculada para C<sub>66</sub>H<sub>57</sub>D<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 1097.4444, encontrada 1097.4438.

### 5.5.2. Preparación de MORFs

El correspondiente ligando ácido carboxílico **78** se combina con  $\text{Cu}(\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$  en una mezcla DMF/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:3:2) en presencia de 1 gota de  $\text{HNO}_3$ . La disolución resultante se filtra a través de filtros de jeringa estériles EMD Milipore Millex™ con un diámetro de poro de 0.45  $\mu\text{m}$  y se distribuye en viales de vidrio de borosilicato con tapones de rosca GL18. Los viales se calientan usando la siguiente rampa de calentamiento: incremento de la temperatura de 25 °C a 80 °C durante 15 minutos, calentamiento a 80 °C durante 48 horas, enfriamiento lento (-0.05 °C/min) hasta 25 °C. Tras este tiempo, los cristales obtenidos se filtran y se lavan con DMF y  $\text{CHCl}_3$ , secando a vacío.

#### *UMUMORF-(E)-1*

A una disolución del [2]rotaxano (*E*)-**78** (20.0 mg, 0.016 mmol) en DMF (2.0 mL) se adiciona una disolución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$  (7.7 mg, 0.032 mmol) y 1 gota de  $\text{HNO}_3$  en una disolución de EtOH (2.0 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1.3 mL). Se sigue el procedimiento general, obteniendo cristales azules del material (*UMUMORF-(E)-1*, 32 mg, 61%). Análisis elemental ( $\text{C}_{69}\text{H}_{65}\text{CuN}_7\text{O}_{12}\cdot 2.15 \text{CHCl}_3\cdot 0.3 \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ , %) calculado (encontrado): C 56.76 (56.75), H 4.58 (4.44), N 6.46 (6.33). FTIR (sólido, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu = 3392$  (w, NH), 1659 (vs, C-OCu), 1296 (s, ArC-O), 481 (s, O-Cu).

#### *UMUMORF-(E)-1-d<sub>2</sub>*

A una disolución del [2]rotaxano (*E*)-**78-d<sub>2</sub>** (60.0 mg, 0.048 mmol) en DMF (2.0 mL) se adiciona una disolución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$  (23.1 mg, 0.083 mmol) y 1 gota de  $\text{HNO}_3$  en una disolución de EtOH (2.0 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1.3 mL). Se sigue el procedimiento general, obteniendo cristales azules del material (*UMUMORF-(E)-1-d<sub>2</sub>*, 89 mg, 57%). Análisis elemental ( $\text{C}_{69}\text{H}_{67}\text{CuN}_7\text{O}_{12}\cdot 2.7 \text{CHCl}_3\cdot 0.5 \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ , %) calculado (encontrado): C 54.75 (54.74), H 4.53 (4.59), N 6.09 (6.15). FTIR (sólido, ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu = 3332$  (vw, NH), 1644 (s, C-OCu), 1304 (s, ArC-O).

#### *UMUMORF-(Z)-1*

A una disolución del [2]rotaxano (*Z*)-**78** (20.0 mg, 0.016 mmol) en DMF (2.0 mL) se adiciona una disolución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$  (7.8 mg, 0.031 mmol) y 1 gota de  $\text{HNO}_3$  en una disolución de EtOH (2.0 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1.3 mL). Se sigue el procedimiento general, obteniendo cristales azules del material (*UMUMORF-(Z)-1*, 12 mg, 22%). Análisis elemental ( $\text{C}_{69}\text{H}_{65}\text{CuN}_7\text{O}_{12}\cdot 0.7 \text{CHCl}_3\cdot 0.2 \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ , %) calculado (encontrado): C 62.8



(63.1), H 5.03 (4.59), N 7.31 (6.86). FTIR (sólido, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu = 3311$  (w, NH), 1660 (s, C-OCu), 1299 (s, ArC-O), 486 (s, O-Cu).

#### **UMUMORF-(Z)-1-d<sub>2</sub>**

A una disolución del [2]rotaxano (Z)-**78-d<sub>2</sub>** (60.0 mg, 0.048 mmol) en DMF (2.0 mL) se adiciona una disolución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$  (23.4 mg, 0.093 mmol) y 1 gota de  $\text{HNO}_3$  en una disolución de EtOH (2.0 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1.3 mL). Se sigue el procedimiento general, obteniendo cristales azules de la red metal-orgánica (UMUMORF-(Z)-**1-d<sub>2</sub>**, 89 mg, 57%). Análisis elemental ( $\text{C}_{69}\text{H}_{67}\text{CuN}_7\text{O}_{12}\cdot 6.05 \text{CHCl}_3$ , %) calculado (encontrado): C 44.95 (45.71), H 3.8 (3.73), N 5.72 (4.97). FTIR (sólido, ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu = 3284$  (w, NH), 1624 (s, C-OCu), 1299 (ArC-O).

#### **5.5.3. Procedimiento de carga de *p*-benzoquinona**

El correspondiente UMUMORF-1 (80 mg) se suspende en una disolución de *p*-benzoquinona (250 mg) en  $\text{CHCl}_3$  (2 mL), manteniéndose en suspensión durante 24 horas a 25 °C. Tras este tiempo, el sólido cargado se filtra a vacío y se lava abundantemente con  $\text{CHCl}_3$  (hasta que deja de observarse *p*-benzoquinona en la disolución filtrada empleando TLC). Para determinar la carga de quinona en el material, se realizó la digestión ácida de 5 mg del material resultante en 0.4 mL de  $\text{DMSO}-d_6$  y dos gotas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La disolución resultante se analizó mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

#### **5.5.4. Procedimiento de liberación de *p*-benzoquinona**

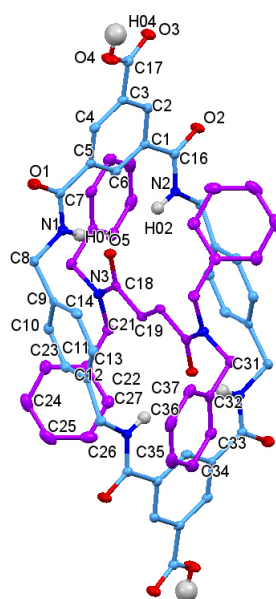
Para medir la liberación de quinona, se siguió la cinética de liberación midiendo concentración de quinona de una suspensión del correspondiente Q@UMUMORF-1 en el disolvente de interés. El seguimiento de la concentración de *p*-benzoquinona se realizó mediante cromatografía de gases, utilizando 1,4-dibromobenceno como patrón interno.

#### **5.5.5. Reacción de fotoisomerización de los UMUMORFs-1**

Una suspensión del correspondiente UMUMORF-1 en diclorometano se irradió con luz ultravioleta durante 8-24 horas. La conversión se determinó mediante el análisis de RMN de  $^1\text{H}$  de la digestión ácida de 5 mg del material resultante en 0.4 mL de  $\text{DMSO}-d_6$  y dos gotas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

### 5.5.6. Datos de difracción de rayos-X de monocristal del [2]rotaxano (*E*)-78

Los monocristales de (*E*)-78 se obtuvieron mediante el enfriamiento lento de una disolución de dicho compuesto en DMF. Un prisma incoloro de dimensiones aproximadas 0.110 mm x 0.080 mm x 0.040 mm se utilizó para el análisis cristalográfico de rayos X. Los datos de intensidad de rayos X se midieron en un equipo Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un microfoco Incoated Cu K $\alpha$  de tubo sellado ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Los datos se refinaron usando el software Bruker SAINT, corrigiendo los datos de absorción con el método SADABS.



**Tabla 5.3.** Datos de rayos-X y refinamiento de la estructura de (*E*)-78.

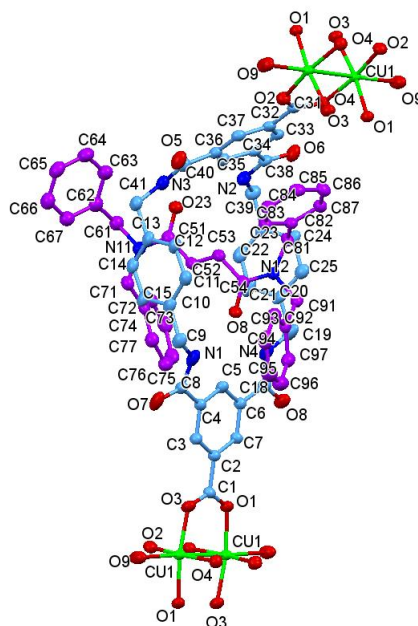
Fórmula empírica	C <sub>72</sub> H <sub>76</sub> N <sub>8</sub> O <sub>14</sub>
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
a	14.9544(13) Å
$\alpha$	90.0000(0)°
b	11.2833(11) Å

$\beta$	92.3410(3)°
c	18.8903(17) Å
$\gamma$	90.0000(0)°
Volumen	3184.8(5) Å <sup>3</sup>
Z	2
$\rho$	1.322 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.093 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1352
Tamaño cristalino	0.110 x 0.080 x 0.040 mm <sup>3</sup>
Rango de $\theta$ para la medida	2.103 a 28.280°
<i>h</i>	-19 a 19
<i>k</i>	-15 a 15
<i>l</i>	-25 a 25
Número de reflexiones	92969
Reflexiones independientes	14343
R(int)	0.0852
Integridad para $\theta = 25.242^\circ$	99.9%
Corrección de la absorción	Semi-empírica
Transmisiones máxima y mínima	0.7417 y 0.7178
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	7883 / 2 / 446
Índices finales de R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0522, wR2 = 0.1052
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0838, wR2 = 0.1177

---

### 5.5.7. Datos de difracción de rayos-X de monocristal de UMUMORF-(E)-1

Un prisma azul de dimensiones aproximadas 0.250 mm x 0.140 mm x 0.130 mm se utilizó para el análisis cristalográfico de rayos X. Los datos de intensidad de rayos X se midieron en un equipo Bruker D8 QUEST equipado con un monocromador multicapa y un microfoco Incoated Cu K/a de tubo sellado ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Los datos se refinaron usando el software Bruker SAINT, corrigiendo los datos de absorción con el método SADABS.



**Tabla 5.4.** Datos de rayos-X y refinamiento de la estructura de UMUMORF-(E)-1.

Fórmula empírica	$C_{69}H_{65}CuN_7O_{12}$
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 $\text{\AA}$
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a	10.801(2) $\text{\AA}$
$\alpha$	90.000(0) $^\circ$
b	34.193(7) $\text{\AA}$
$\beta$	104.586(4) $^\circ$

<i>c</i>	18.067(4) Å
$\gamma$	90.000(0)°
Volumen	6457(2) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	4
$\rho$	1.284 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.405 mm <sup>-1</sup>
F(000)	2612
Tamaño cristalino	0.250 x 0.140 x 0.130 mm <sup>3</sup>
Rango de $\theta$ para la medida	1.666 a 26.372°
<i>h</i>	-13 a 13
<i>k</i>	-42 a 42
<i>l</i>	-22 a 22
Número de reflexiones	92969
Reflexiones independientes	13209
R(int)	0.0453
Integridad para $\theta = 25.242^\circ$	99.9%
Corrección de la absorción	Semi-empírica
Transmisiones máxima y mínima	0.9490 y 0.7756
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	13209 / 7 / 826
Índices finales de R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0471, wR2 = 0.1169
Índices R (conjunto de datos)	R1 = 0.0609, wR2 = 0.1247

---

---

## 5.6. Referencias

- <sup>1</sup> M. A. Little, A. I. Cooper. *The Chemistry of Porous Organic Molecular Materials. Advanced Functional Materials* **2020**, 1909842.
- <sup>2</sup> H. E. Mgbemere, I. C. Ekpe, G. I. Lawal. *Zeolite Synthesis, Characterization and Application Areas: A Review. International Research Journal of Environmental Sciences* **2017**, 6, 45-59.
- <sup>3</sup> J. Weitkamp. *Zeolites and Catalysis. Solid States Ionics* **2000**, 131, 175-188.
- <sup>4</sup> V. J. Inglezakis. *The Concept of “Capacity” in Zeolite Ion-Exchange Systems. Journal of Colloid and Interface Science* **2005**, 281, 68-79.
- <sup>5</sup> N. Jiang, R. Shang, S. G. J. Heijman, L. C. Rietveld. *High-Silica Zeolites for Adsorption of Organic Micro-Pollutants in Water Treatment: A Review. Water Research* **2018**, 144, 145-161.
- <sup>6</sup> J. L. Paillaud, B. Harbuzaru, J. Patarin, N. Bats. *Extra-Large-Pore Zeolites with Two-Dimensional Channels Formed by 14 and 12 Rings. Science* **2004**, 304, 990-992.
- <sup>7</sup> K. Yamamoto, Y. Sakata, Y. Nohara, Y. Takahashi, T. Tatsumi. *Organic-Inorganic Hybrid Zeolites Containing Organic Frameworks. Science* **2003**, 300, 470-472.
- <sup>8</sup> A. K. Cheetham, G. Férey, T. Loiseau. *Open-Framework Inorganic Materials. Angewandte Chemie International Edition* **1999**, 38, 3268-3292.
- <sup>9</sup> H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi. *The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. Science* **2013**, 341, 1230444.
- <sup>10</sup> S. Yuan, L. Feng, K. Wang, J. Pang, M. Bosch, C. Lollar, Y. Sun, J. Qin, X. Yang, P. Zhang, Q. Wang, L. Zou, Y. Zhang, Y. Fang, J. Li, H.-C. Zhou. *Stable Metal–Organic Frameworks: Design, Synthesis, and Applications. Advanced Materials* **2018**, 30, 1704303.
- <sup>11</sup> H. Li, M. Eddaoudi, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi. *Design and Synthesis of an Exceptionally Stable and Highly Porous Metal-Organic Framework. Nature* **1999**, 402, 276-279.
- <sup>12</sup> S. L. James. *Metal-Organic Frameworks. Chemical Society Reviews* **2003**, 32, 276-288.
- <sup>13</sup> M. J. Van Vleet, T. Weng, X. Li, J. R. Schmidt. *In Situ, Time-Resolved, and Mechanistic Studies of Metal-Organic Framework Nucleation and Growth. Chemical Reviews* **2018**, 118, 3681-3721.

- <sup>14</sup> A. Vivancos, D. Bautista, P. Gonzalez-Herrero. *Luminescent Platinum(IV) Complexes Bearing Cyclometalated 1,2,3-Triazolylidene and Bi- or Tridentate 2,6-Diarylpyridine Ligands. Chemistry A European Journal* **2019**, 25, 6014-6025.
- <sup>15</sup> J. Hwang, A. Ejsmont, R. Freund, J. Goscianska, B. V. K. J. Schmidt, S. Wuttke. *Controlling the Morphology of Metal–Organic Frameworks and Porous Carbon Materials: Metal Oxides as Primary Architecture-Directing Agents. Chemical Society Reviews* **2020**, 49, 3348-3422.
- <sup>16</sup> O. M. Yaghi, M. J. Kalmutzki, C. S. Diercks. *Introduction to Reticular Chemistry: Metal–Organic Frameworks and Covalent Organic Frameworks, 1<sup>st</sup> ed; Wiley* **2019**.
- <sup>17</sup> M. Eddaoudi, D. B. Moler, H. Li, B. Chen, T. M. Reineke, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi. *Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for the Design of Highly Porous and Robust-Metal–Organic Carboxylate Frameworks. Accounts of Chemical Research* **2001**, 34, 319-330.
- <sup>18</sup> J. Ha, J. H. Lee, H. R. Moon. *Alterations to Secondary Building Units of Metal–Organic Frameworks for the Development of New Functions. Inorganic Chemistry Frontiers* **2020**, 7, 12-27.
- <sup>19</sup> M. J. Kalmutzki, N. Hanikel, O. M. Yaghi. *Secondary Building Units as the Turning Point in the Development of the Reticular Chemistry of MOFs. Science Advances* **2018**, 4, eaat9180.
- <sup>20</sup> O. M. Yaghi. *Reticular Chemistry—Construction, Properties, and Precision Reactions of Frameworks. Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138, 15507-15509.
- <sup>21</sup> E. Barea, C. Montoro, J. A. R. Navarro. *Toxic Gas Removal-Metal–Organic Frameworks for the Capture and Degradation of Toxic Gases and Bapours. Chemical Society Reviews* **2014**, 43, 5419-5430
- <sup>22</sup> B. M. Connolly, M. Aragoes-Anglada, J. Gandara-Loe, N. A. Danaf, D. C. Lamb, J. P. Mehta, D. Vulpe, S. Wuttke, J. Silvestre-Albero, P. Z. Moghadam, A. E. H. Wheatley, D. Fairen-Jimenez. *Tuning Porosity in Macroscopic Monolithic Metal–Organic Frameworks for Exceptional Natural Gas Storage. Nature Communications* **2019**, 10, 2345.
- <sup>23</sup> F. G. Cirujano, E. Lopez-May, M. Rodriguez-Albelo, E. Barea, J. A. R. Navarro, D. E. De Vos. *Selective One-Pot Two-Step C–C Bond Formation using Metal–Organic Frameworks with Mild Basicity as Heterogeneous Catalysts. ChemCatChem* **2017**, 9, 4019-4023.

- <sup>24</sup> D. Yang, B. C. Gates. *Catalysis by Metal Organic Frameworks: Perspective and Suggestions for Future Research*. *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 1779-1798.
- <sup>25</sup> J. Navarro-Sanchez, A. I. Argente-Garcia, Y. Moliner-Martinez, D. Roca-Sanjuan, D. Antypov, P. Campins-Falco, M. J. Rosseinsky, C. Marti-Gastaldo. *Peptide Metal-Organic Frameworks for Enantioselective Separation of Chiral Drugs*. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 4294-4297.
- <sup>26</sup> Z. Cui, X. Zhang, S. Liu, L. Zhou, W. Li, J. Zhang. *Anionic Lanthanide Metal–Organic Frameworks: Selective Separation of Cationic Dyes, Solvatochromic Behavior, and Luminescent Sensing of Co(II) Ion*. *Inorganic Chemistry* **2018**, *57*, 11463-11473.
- <sup>27</sup> Y. Liu, Y. Ma, J. Yang, C. S. Diercks, N. Tamura, F. Jin, O. M. Yaghi. *Molecular Weaving of Covalent Organic Frameworks for Adaptive Guest Inclusion*. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 16015-16019.
- <sup>28</sup> J. Baek, B. Rungtaweeworant, X. Pei, M. Park, S. C. Fakra, Y.-S. Liu, R. Matheu, S. A. Alshimri, S. Alshehri, C. A. Trickett, G. A. Somorjai, O. M. Yaghi. *Bioinspired Metal–Organic Framework Catalysts for Selective Methane Oxidation to Methanol*. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 18208-18216.
- <sup>29</sup> M. Ding, R. W. Flaig, H.-L. Jiang, O. M. Yaghi. *Carbon Capture and Conversion Using Metal–Organic Frameworks and MOF-based Materials*. *Chemical Society Reviews* **2019**, *48*, 2783-2828.
- <sup>30</sup> H. Kim, S. Yang, S. R. Rao, S. Narayanan, E. A. Kapustin, H. Furukawa, A. S. Umans, O. M. Yaghi, E. N. Wang. *Water Harvesting from Air with Metal-Organic Frameworks Powered by Natural Sunlight*. *Science* **2017**, *356*, 430-434.
- <sup>31</sup> H. L. Nguyen, N. Hanikel, S. J. Lyle, C. Zhu, D. M. Proserpio, O. M. Yaghi. *A Porous Covalent Organic Framework with Voided Square Grid Topology for Atmospheric Water Harvesting*. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 2218-2221.
- <sup>32</sup> H. Furukawa, F. Gándara, Y.-B. Zhang, J. Jiang, W. L. Queen, M. R. Hudson, O. M. Yaghi. *Water Adsorption in Porous Metal–Organic Frameworks and Related Materials*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 4369-4381.
- <sup>33</sup> C. S. Vogelsberg, M. A. Garcia-Garibay. *Crystalline Molecular Machines: Function, Phase Order, Dimensionality, and Composition*. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1892-1910.



- <sup>34</sup> W. Danowski, T. Van Leeuwen, S. Abdolazadeh, D. Roke, W. R. Browne, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa. *Unidirectional Rotary Motion in a Metal-Organic Framework*. *Nature Nanotechnology* **2019**, *14*, 488-494.
- <sup>35</sup> Q. Li, W. Zhang, O. S. Miljanic, C. B. Knobler, J. F. Stoddart, O. M. Yaghi. *A Metal-Organic Framework Replete with Ordered Donor-Acceptor Catenanes*. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 380-382.
- <sup>36</sup> Y.-L. Zhao, L. Liu, W. Zhang, C.-H. Sue, Q. Li, O. S. Miljanic, O. M. Yaghi, J. F. Stoddart. *Rigid-Strut-Containing Crown Ethers and [2]Catenanes for Incorporation into Metal-Organic Frameworks*. *Chemistry A European Journal* **2009**, *14*, 13356-13380.
- <sup>37</sup> Y.-D. Yang, C.-C. Fan, B. M. Rambo, H.-Y. Gong, L.-J. Xu, J.-F. Xiang, J. L. Sessler. *Multicomponent Self-Assembled Metal-Organic [3]Rotaxanes*. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 12966-12976.
- <sup>38</sup> D. J. Mercer, V. N. Vukotic, S. J. Loeb. *Linking [2]Rotaxane Wheels to Create a New Type of Metal Organic Rotaxane Framework*. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 896-898.
- <sup>39</sup> J. M. Abendroth, O. S. Bushuveb, P. S. Weiss, C. J. Barret. *Controlling Motion at the Nanoscale: Rise of the Molecular Machines*. *ACS Nano* **2015**, *9*, 7746-7768.
- <sup>40</sup> S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan, A. L. Nussbaumer. *Artificial Molecular Machines*. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 10081-10206.
- <sup>41</sup> J. F. Stoddart. *Mechanically Interlocked Molecules (MIMs)-Molecular Shuttles, Switches, and Machines (Nobel Lecture)*. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 11094-11125.
- <sup>42</sup> J.-P. Sauvage. *From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture)*. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 11080-11093.
- <sup>43</sup> S. J. Loeb. *Metal-Organic Rotaxanes Frameworks; MORFs*. *Chemical Communications* **2005**, *12*, 1511-1518.
- <sup>44</sup> G. Gholami, B. H. Wilson, K. Zhu, C. A. O'Keefe, R. W. Schurko, S. J. Loeb. *Exploring the Dynamics of Zr-Based Metal-organic Frameworks Containing Mechanically Interlocked Molecular Shuttles*. *Faraday Discussions* **2020**. DOI: 10.1039/D0FD00004C
- <sup>45</sup> V. N. Vukotic, C. A. O'Keefe, K. Zhu, K. J. Harris, C. To, R. W. Schurko, S. K. Loeb. *Mechanically Interlocked Linkers inside Metal-Organic Frameworks: Effect of Ring Size*

---

on Rotational Dynamics. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 9643-9651.

<sup>46</sup> V. N. Vukotic, K. J. Harris, J. Zhu, R. W. Schurko, S. J. Loeb. *Metal-Organic Frameworks with Dynamic Interlocked Components*. *Nature Chemistry* **2012**, *4*, 456-460.

<sup>47</sup> K. Zhu, V. N. Vukotic, C. A. O'Keefe, R. W. Schurko, S. J. Loeb. *Metal-Organic Frameworks with Mechanically Interlocked Pillars: Controlling Ring Dynamics in the Solid-State via a Reversible Phase Change*. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 7403-7409.

<sup>48</sup> K. Zhu, C. A. O'Keefe, V. N. Vukotic, R. W. Schurko, S. J. Loeb. *A Molecular Shuttle that Operates inside a Metal-Organic Framework*. *Nature Chemistry* **2015**, *7*, 514-519.

<sup>49</sup> C. Lopez-Leonardo, A. Martinez-Cuezva, D. Bautista, M. Alajarin, J. Berna. *Homo and Heteroassembly of Amide-based [2]Rotaxanes using  $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-*p*-xylylenediamines*. *Chemical Communications* **2019**, *55*, 6787-6790.

<sup>50</sup> D. A. Leigh, V. Marcos, T. Nalbantoglu, I. J. Vitorica-Yrezabal, F. T. Yasar, X. Zhu. *Pyridyl-Acyl Hydrazone Rotaxanes and Molecular Shuttles*. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 7104-7109.

<sup>51</sup> La hebra **41** se sintetizó siguiendo el artículo indicado a continuación, coincidiendo los datos espectroscópicos con los descritos: A. Martinez-Cuezva, C. Lopez-Leonardo, D. Bautista, M. Alajarin. *Stereocontrolled Synthesis of  $\beta$ -Lactams within [2]Rotaxanes: Shocasing the Chemical Consequences of the Mechanical Bond*. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 8726-8729.

<sup>52</sup> G. M. Sheldrick. *Crystal Structure Refinement with SHELXL*. *Acta Crystallographica Section C* **2015**, *C71*, 3-8.

<sup>53</sup> S. Henke, A. Schneemann, A. Wütscher, R. Fischer. *Directing the Breathing Behavior of Pillared-Layered Metal-Organic Frameworks via a Systematic Library of Functionalized Linkers Bearing Flexible Substituents*. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 9464-9474.

<sup>54</sup> F. G. Gatti, S. Leon, J. K. Y. Wong, G. Bottari, A. Altieri, M. A. Farran-Morales, S. J. Teat, C. Frochot, D. A. Leigh, A. M. Brouwer, F. Zerbetto. *Photoisomerization of a Rotaxane Hydrogen Bonding Template: Light-induced Acceleration of a Large Amplitude Rotational Motion*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2003**, *100*, 10-14.

<sup>55</sup> M. J. Duer. *Introduction to Solid-State NMR Spectroscopy*, Blackwell, Oxford, United Kingdom **2004**.

<sup>56</sup> S. Amirjalayer, R. Schmid. *Influence of Pore Dimension on the Host–Guest Interaction in Metal–Organic Frameworks*. *The Journal of Physical Chemistry C* **2016**, *120*, 27319-27327.

<sup>57</sup> Z. Xu, J. Zhang, T. Pan, H. Li, F. Huo, B. Zheng, W. Zhang. *Encapsulation of Hydrophobic Guests within Metal–Organic Framework Capsules for Regulating Host–Guest Interaction*. *Chemistry of Materials* **2020**, *32*, 3553-3560.

<sup>58</sup> T. Wittmann, C. B. L. Tschense, L. Zappe, C. Koschnick, R. Siegel, R. Stäglich, B. V. Lotsch, J. Senker. *Selective Host–Guest Interactions in Metal–Organic Frameworks via Multiple Hydrogen Bond Donor–Acceptor Recognition Sites*. *Journal of Materials Chemistry A* **2019**, *7*, 10379-10388.

<sup>59</sup> G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg. *NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist*. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.