

## TALLER Y LABORATORIO

## SÍNTESIS DE [2]CATENANOS Y [2] ROTAXANOS POR EFECTO PLANTILLA MEDIANTE ENLACES DE HIDRÓGENO

## INTRODUCCIÓN

El premio Nobel de Química del año 2016 fue otorgado a Sir Fraser Stoddart, Jean-Pierre Sauvage y Bernard L. Feringa (Figura 1) por su contribución al desarrollo, diseño y síntesis de las llamadas máquinas moleculares [1].

Estas máquinas están formadas por moléculas combinadas entre ellas de manera que pueden generar trabajo mediante un estímulo externo. Sus dimensiones son como es lógico pensar, moleculares, es decir nanoscópicas ( $10^{-9}$  m). Los ganadores del premio Nobel se inspiraron en las máquinas moleculares que existen en la naturaleza, tales como puede ser uno de los músculos de nuestro cuerpo o la maquinaria de la ATP sintasa [2]. La ATP sintasa es un complejo enzimático que se encuentra en la membrana mitocondrial interna y se compone de dos subunidades  $F_0$  y  $F_1$ . La subunidad  $F_0$  está integrada en la membrana y la  $F_1$  se proyecta hacia la matriz mi-

tocondrial. Se podría pensar que macroscópicamente parece una bola colocada sobre un palo. La subunidad  $F_1$  consta de 6 cadenas proteicas dispuestas de forma alterna formando una subunidad hexamérica mientras que la unidad  $F_0$  es un segmento hidrofóbico que contiene el canal de protones del complejo.

Ambas subunidades están unidas por un tallo central y una columna externa (Figura 2). Las partes móviles de este rotor son la subunidad  $F_0$  y el tallo que une ambas subunidades, siendo el resto de la molécula estática. La fuerza protón motriz es la que impulsa el motor y las moléculas de ADP y fosfato son captadas por la parte estacionaria de la molécula ( $F_1$ ) cuyas subunidades se abren y cierran para dejar pasar y salir las moléculas de ADP, fosfato y ATP.

A finales de los años cincuenta el premio Nobel de Física, Richard P. Feynman, se planteó la posibilidad de poder diseñar y fabricar nanomáquinas, cuando dijo en su conferencia en la Asociación de Física Americana “There is plenty of room at the bottom: Now let us talk about the possibility of making machines with movable parts, which are very tiny” [3]. Ya en los años 80, con la llegada de la química supramolecular, es decir, la química más allá de la molécula, tal y como la definió el Premio Nobel de Química en 1988, Jean-Marie Lehn, la li-



Figura 1. Premios Nobel de Química 2016. Sir Fraser Stoddart (izquierda), Jean Pierre Sauvage (centro) y Bernard L. Feringa (derecha). Fuente: [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2016](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016).

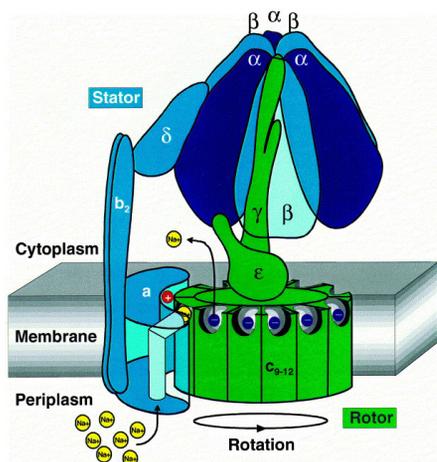


Figura 2. Representación de la ATP sintasa. Fuente: *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Bioenergetics* © 2000 Elsevier Science B.V.

temperatura química comenzó a llenarse de ejemplos de supramoléculas o agregados moleculares, unidos bien por enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones hidrofóbicas o electrostáticas [4].

Los rotaxanos y catenanos [5] son moléculas mecánicamente entrelazadas como se puede ver en la Figura 3. Los catenanos tienen una topología similar a la de los eslabones de una cadena mientras que los rotaxanos son parecidos a una mancuerna, en la que se ha insertado una anilla, que a nivel molecular es un macrociclo entrelazado con una molécula lineal o hilo molecular con dos grupos voluminosos en sus extremos de manera que el macrociclo no pueda deslizarse a través de ellos.

En la naturaleza podemos encontrar ejemplos de moléculas con esta topología. En 1967, se observó mediante microscopía electrónica un catenano formado por ADN circular que se aisló de las mitocondrias de células HeLa y de leucocitos de leucemia humana (Figura 4). Estas topologías se forman por acción de las enzimas telomerasas.

Los primeros ejemplos de moléculas con esta topología datan de los años 60 cuando el grupo de Wasserman [6] describió el primer catenano sintético mediante la

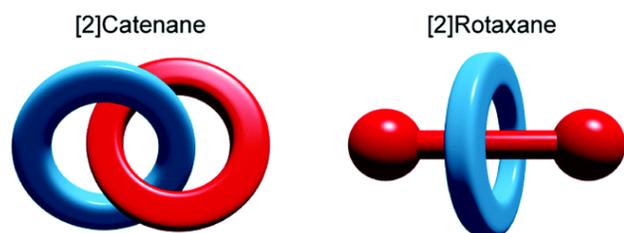


Figura 3. Representaciones gráficas de los catenanos (izquierda) y rotaxanos (derecha). Adaptada de: *Chem. Soc. Rev.* 46, 2577 © The Royal Society of Chemistry 2017.

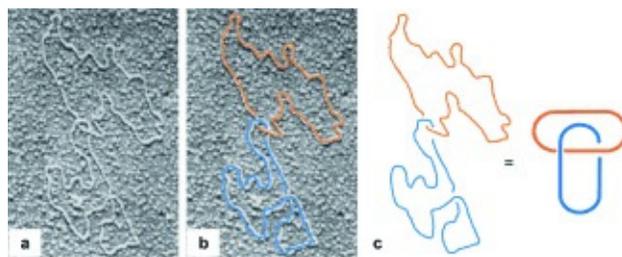


Figura 4. Imagen de microscopía electrónica del ADN circular con la topología del catenano. Fuente: *Angew. Chem. Int. Ed. English* 54, 6110-6150 Copyright © 2015 Wiley-VCH.

formación de compuestos de cadenas alquílicas de 34 átomos de carbono. Y más tarde en 1967, Harrison *et al.* [7] describieron el primer rotaxano simplemente deslizando una molécula lineal por un macrociclo similar al de Wasserman (Figura 5).

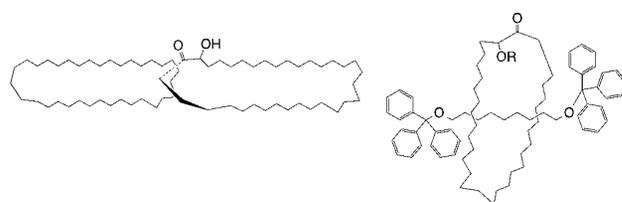


Figura 5. Catenano de Wasserman (izquierda) y rotaxano de Harrison (derecha).

Ya en los años ochenta varios grupos sintetizaron los primeros catenanos y rotaxanos sintéticos que constituyen la base química de las máquinas moleculares más avanzadas.

Uno de los primeros ejemplos de catenanos y mediante autoensamblaje con efecto plantilla usando interacciones no covalentes fue el catenano sintetizado por

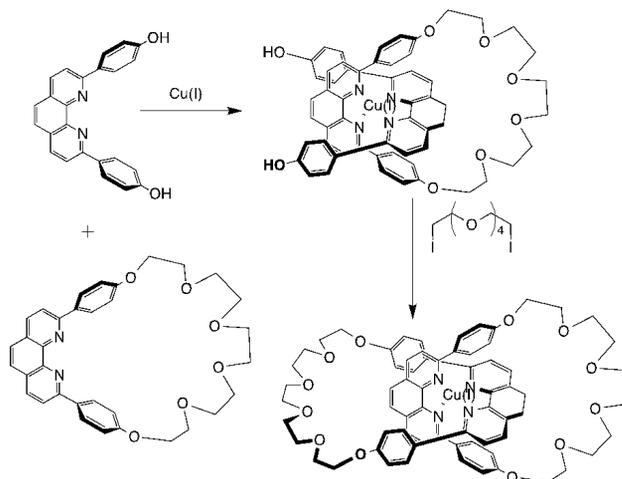


Figura 6. Catenano de J.-P. Sauvage. Síntesis por efecto plantilla mediante la complejación de Cu(I) formando un complejo de coordinación tetrahédrico que se somete posteriormente a una macrociclación mediante formación de éteres. Adaptado de: *Tet. Lett.* ©1983 Copyright Elsevier.

el grupo de J.-P. Sauvage [8]. Para su síntesis se partió de un ligando de 2,9-bis(4-hidroxifenil)-1,10-fenantrolina (dpp) y el macrociclo que forma un complejo de coordinación tetraédrico con un catión Cu(I). Con este complejo se lleva a cabo una reacción de formación de dos enlaces éter para formar el [2]catenano con un rendimiento del 42%. El catión Cu(I) puede eliminarse con cianato para obtener el catenano libre de metal (Figura 6).

El grupo del profesor Stoddart [9] sintetizó un catenano por efecto plantilla utilizando interacciones tipo dador-aceptor con sistemas en los que un macrociclo deficiente en electrones (Figura 7 azul) se entrelaza con un macrociclo con unidades de dialcoxibenceno, dadoras de electrones (en negro).

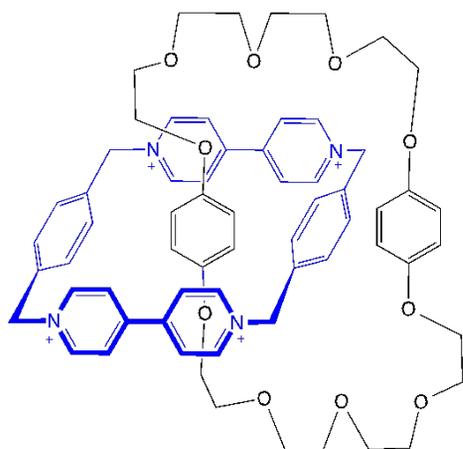


Figura 7. Catenano dador-aceptor de Stoddart. Adaptado de: *Angew. Chem. Int. Ed. English Copyright* © 1989 Wiley-VCH Verlag.

Uno de los primeros ejemplos de rotaxanos formados por efecto plantilla es el que se muestra en la Figura 8, sintetizado en el grupo del profesor Vögtle [10]. En este caso se sintetizó el macrociclo tetraamídico en dos pasos para después mediante la adición lenta de cloruro de

isofaltoilo y p-tritilanilina a una disolución del macrociclo (Figura 8).

En esta práctica de laboratorio se sintetizarán un catenano y un rotaxano por efecto plantilla mediante el autoensamblaje de dos o tres moléculas por formación de enlaces de hidrógeno. Este [2]-catenano fue descubierto por el grupo del profesor David Leigh [11] en 1995 al intentar sintetizar un macrociclo tetrabenzamídico mediante la condensación de cloruro de isofaltoilo y 1,4-bis(aminometil)-benceno. En 2001, el mismo grupo sintetizó el rotaxano usando como plantilla un hilo de fumaramida [12] con un rendimiento del 97%.

## PRÁCTICAS DE LABORATORIO

Reactivos	Material de Laboratorio
Trietilamina	Matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL
Cloruro de isofaltoilo	Vasos de precipitados de 150 mL
Cloruro de fumarilo	Dos jeringuillas de vidrio de 50 mL
2,2-difenil-1-etanamina	Dos motores eléctricos
1,4-bis(aminometil)-benceno	Una pieza de agitación
Cloroformo estabilizado con amilenos	Un embudo de separación de 500 mL
Dimetilformamida	Dos tubos de RMN
Cloroformo deuterado (CDCl <sub>3</sub> )	Pipetas Pasteur
Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d <sub>6</sub> )	Dos matraces de fondo redondo 250 mL

### Síntesis del catenano de amidas benzílicas por efecto plantilla y autoensamblaje

Se prepara una disolución de trietilamina (1.19 g, 11.8 mmol) en cloroformo anhidro estabilizado con amileno (130 mL) a la cual se añaden simultáneamente durante 30 minutos bajo atmósfera de argón, 0.87 g (4.3 mmol)

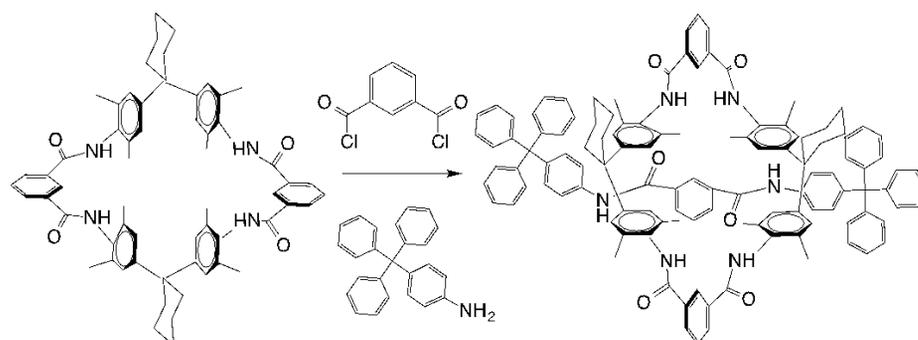


Figura 8. Rotaxano de Vögtle. Adaptado de: *Liebigs Annalen Copyright* ©1995 John Wiley & Sons.

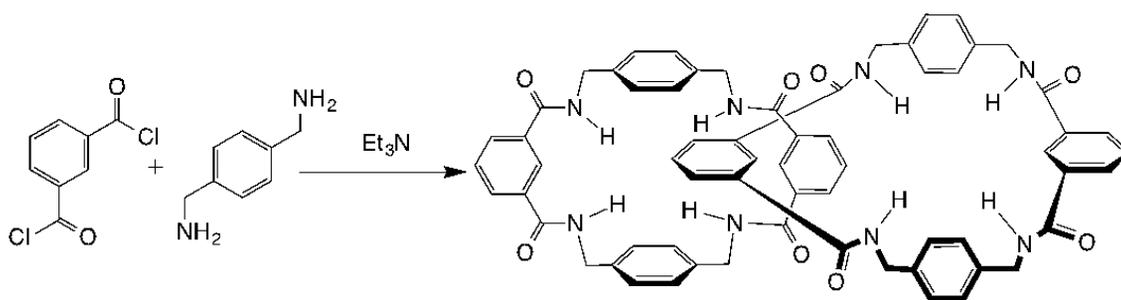


Figura 9. Esquema sintético para la síntesis del catenano tetrabenzamídico.

de cloruro de isoftaloilo en 130 mL de cloroformo anhidro y 0.58 g (4.3 mmol) de 1,4-bis(aminometil)-benceno en 130 mL de cloroformo anhidro usando jeringuillas con émbolos acoplados a un motor eléctrico. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se deja agitando toda la noche y se filtra el residuo sobrenadante. La disolución obtenida se lava con 3 x 200 mL de una disolución de ácido clorhídrico 1 M y agua (3 x 200 mL). Se combinan las fracciones orgánicas y se secan sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se obtienen 0.23 g (20.1%) del catenano (Figura 9). Se recrystaliza en *N,N*-dimetilformamida (DMF) / agua p.f. 315 °C (descompone).

### Caracterización del catenano

En un tubo de RMN se disuelven 10 mg del catenano en 0,6 mL de DMSO- $d_6$ . En la Figura 10 se muestra el espectro obtenido

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (8H, s, H-d), 8.05 (4H, d, J) 1 Hz, H-c), 7.88 (8H, dd, J) 8, 1 Hz, H-b), 7.50 (4H, t, J) 8 Hz, H-a), 6.75 (16H, bs, H-f), 4.01 (16H, bs, H-e) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.9, 141.3, 138.4, 133.7, 132.4, 130.8, 130.0, 46.9 ppm.

### Método de preparación de los rotaxanos con macrociclos de bencilamida basados en el hilo molecular de fumaramida

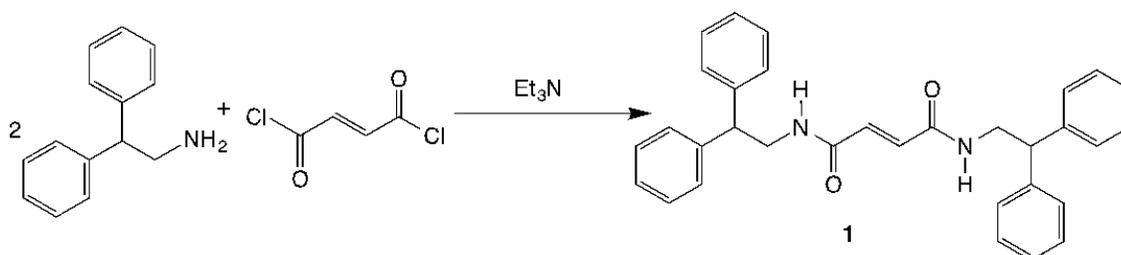


Figura 11. Esquema sintético para la síntesis del hilo molecular 1.

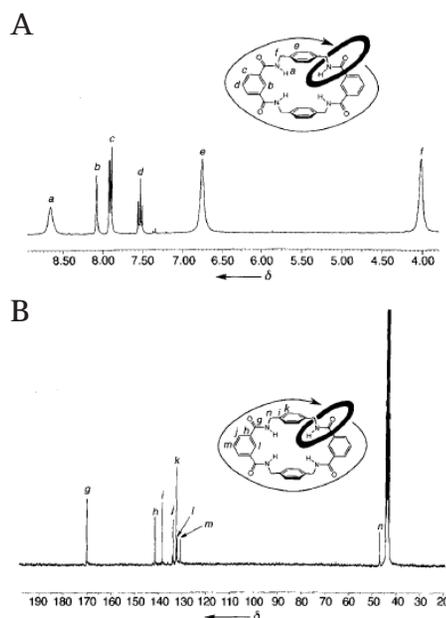


Figura 10. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN del catenano tetrabenzamídico (A) y  $^{13}\text{C}$  (B) Fuente: *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995 Copyright VCH Weinheim.

### Preparación del hilo molecular (1)

En un matraz de fondo redondo se disuelven 1.0 g de 2,2-difenil-1-etanamina (5 mmol) en cloroformo (60 mL) y se añade gota a gota mediante un embudo de adición controlada durante 90 minutos una disolución de cloruro de fumarilo (0.27 mL, 0.4 g, 2.5 mmol) en 40 mL de cloroformo. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se deja agitando 30 minutos adicio-

nales, después se elimina el disolvente por destilación a presión reducida hasta que la disolución se vuelva turbia. Se calienta hasta que el residuo vuelva a estar en disolución y se coloca en el congelador 24 horas. Un sólido blanco cristalino, el hilo molecular 1, precipita y se recoge por filtración con un rendimiento del 50% (0.6 g).

p.f.: >250 °C; IR. ;  $\text{cm}^{-1}$ : 3265, 3075, 1630, 1555, 1195, 695;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 7.4–7.2 (m, 20 H, ArH), 6.7 (s, 2 H, CHR), 5.7–5.6 (br s, 2 H, NH), 4.2 (m, 2H,  $\text{CHAr}_2$ ), 4.0 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

### Síntesis del Rotaxano de fumaramida (2)

0.474 g de la molécula hilo 1 (1 mmol) y 2.1 mL (15.7 mmol) de trietilamina se disuelven en 100 mL de acetonitrilo: cloroformo (1:9) estabilizado con amileno y se coloca en una matraz de fondo redondo. Se coloca una pieza de agitación magnética y se agita vigorosamente. Por otro lado, se preparan dos disoluciones, una de 1,4-bis(aminometil)-benceno (1.09 g, 4 equivalente) en 45 mL de cloroformo y otra de cloruro de isoftaloilo (1.62 g, 4 equivalentes) en 45 mL de cloroformo. Cada disolución se coloca en una jeringuilla que se colocará en un motor, y a través de una cánula de teflón se acopla a la boca del matraz de fondo redondo mediante un septum perforado y se tapa la tercera boca con un tubo desecante con cloruro de calcio, en un montaje similar al que se muestra en la Figura 13. La adición tiene lugar en dos horas.

Después de que se haya completado la adición, se detiene la agitación y se elimina el disolvente mediante destilación a presión reducida utilizando un rotavapor. El producto crudo se disuelve en la mínima cantidad de DMF y se añade una pequeña cantidad de agua, calentando si la disolución muestra turbidez. Se deja reposar



Figura 13. Montaje Experimental: jeringuillas con un motor que empuja los émbolos para la adición lenta de las disoluciones de 1,4-fenilendimetamina y cloruro de isoftaloilo. Fuente: *Org. Synth.* 2015, 92, 38-57 2015. Copyright American Chemical Society.

a temperatura ambiente y se obtienen cristales del rotaxano 2 con un rendimiento del 97% p.f. 355-356 °C (DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ ).

### Caracterización del Rotaxano de fumaramida (2)

El rotaxano se caracterizó mediante  $^1\text{H}$  RMN y su espectro se comparó con el del hilo 1 Para ello se disuelven en dos tubos de RMN, 10 mg de hilo 1 y de rotaxano 2 en dimetilsulfóxido. En la Figura 14 puede verse como los protones del doble enlace se encuentran apantallados por los anillos bencénicos del macrociclo y su desplazamiento químico varía.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.67 (dd, J) 7.9, 5.9 Hz, 4H,  $\text{CHCH}_2\text{NH}$ ), 4.11 (t, J) 7.9 Hz, 2H, CH), 4.22 (d, J) 5.0 Hz, 8H, HE), 5.66 (s, 2H, CH-d), 6.66 (s, 8H, ArH-F), 7.12- 7.35 (m, 20H, ArH), 7.73 (t, J) 7.8 Hz, 2H, ArH-A), 8.01 (dd, J) 7.8, 1.4 Hz, 4H, ArHB), 8.15 (t, J) 5.0 Hz, 4H, NH-D), 8.53 (t, J) 5.9 Hz, 2H, NH), and 8.63 (s, b, 2H, ArHC) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  43.6, 44.0,

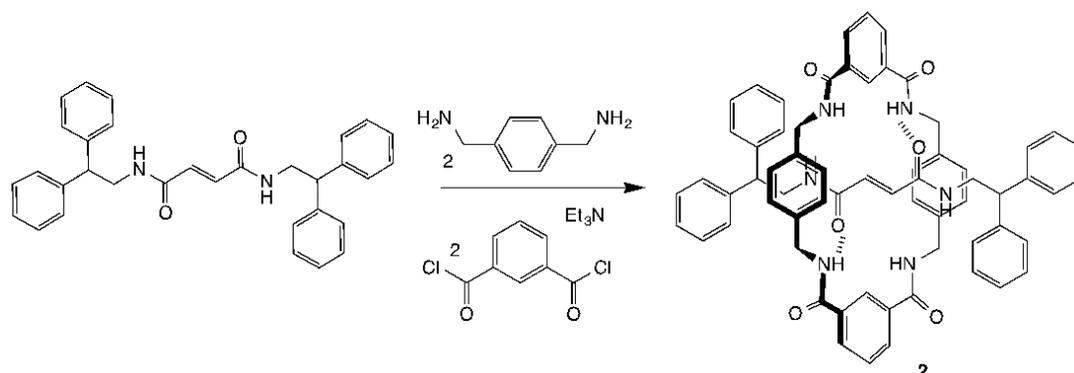


Figura 12. Esquema sintético para la síntesis del rotaxano 2.

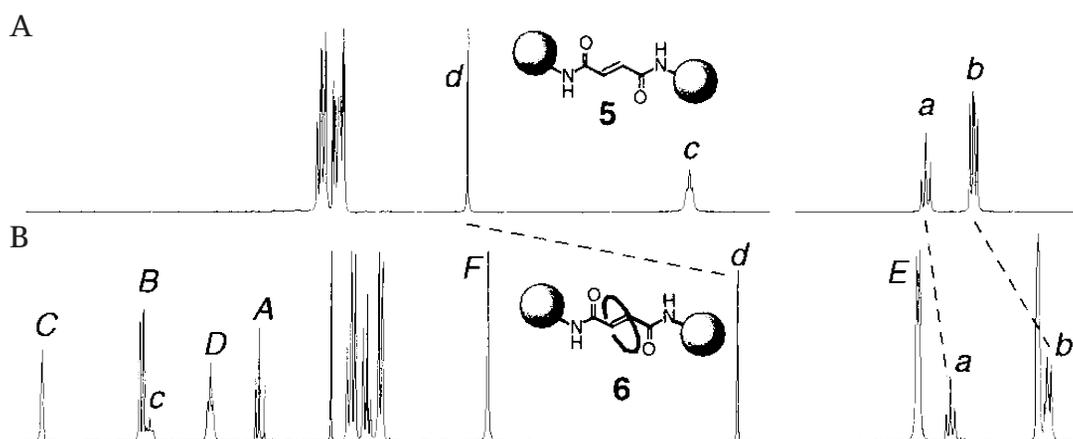


Figura 14. Espectro de  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz del hilo 1 (a) y el rotaxano 2 (b) en  $\text{DMSO-d}_6$  Fuente: Copyright © 2001 American Chemical Society.

50.3, 125.7, 126.9, 128.1, 128.77, 128.89, 129.45, 129.6, 131.1, 134.6, 136.7, 143.0, 165.7, 166.1 ppm.

## CONCLUSIONES

En esta práctica de laboratorio, el estudiante entrará en contacto con las moléculas entrelazadas mecánicamente que son la base de muchas de las máquinas moleculares.

Los conceptos químicos asociados a los experimentos aquí descritos son los siguientes:

1. Química supramolecular
2. Enlace topológico
3. Autoensamblaje molecular
4. Enlaces de hidrógeno
5. Efecto plantilla
6. Máquinas moleculares

Por otro lado, con estos experimentos se iniciará a los estudiantes en el uso de las siguientes técnicas:

1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
2. Espectroscopía de Infrarrojos

Con la realización de estos dos experimentos de laboratorio se pretende iniciar a los estudiantes al estudio de una rama de la química, pluridisciplinar, la química supramolecular, de gran importancia en el diseño de nuevos materiales, y en las industrias farmacéutica y del medio ambiente.

## REFERENCIAS

- [1] [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2016](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016) (consultada 12/09/2017).
- [2] Dimroth P (2000). Operation of the F0 motor of the ATP synthase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1458, 374–386.

- [3] Feynman RP (1960). There's Plenty of Room at the Bottom. *Engineering and Science* 23, 22–36.
- [4] Lehn J-M (2011). *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
- [5] Gil-Ramirez G, Leigh DA, Stephens AJ (2015). *Angewandte Chemie International Edition in English* 54, 6110–6150; Erbas-Cakmak S, Leigh DA, McLennan CT, Nussbaumer AL (2015). *Chemical Reviews*, 115, 10081–10206.
- [6] Wasserman E (1960). *Journal of the American Chemical Society* 82, 4433–4434.
- [7] Harrison T, Harrison S (1967). *Journal of the American Chemical Society* 89, 5723–5724.
- [8] Dietrich-Buchecker C, Sauvage J-P, Kintzinger J-P (1983). *Tetrahedron Letters* 24, 5095–5098.
- [9] Ashton PR, Brown CL, Chrystal EJT, Goodnow T, Kaifer AE, Parry KP, Philp D, Slawin AMZ, Spencer N, Stoddart JF, Williams DJ (1991). *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 9, 634–639.
- [10] Vogtle E, Handel M, Meier S, Ottens-Hildebrandt S, Ott E, Schmidt T (1995). *Liebigs Annalen* 739–743.
- [11] Leigh DA, Pritchard RJ, Deegan MD (1995). *Angewandte Chemie, International Edition in English*, 34, 1209–1212.
- [12] Gatti FG, Leigh DA, Nepogodiev SA, Slawin AMZ, Teat SJ, Wong JKY (2001). *Journal of the American Chemical Society* 123, 5983–5989.

María de los Ángeles Farrán Morales  
Dpto. de Química Orgánica y Bio-Orgánica