

Máquinas moleculares artificiales

Resumen: La casi profética alocución del premio Nobel Richard Feynman a la American Physical Society "There's plenty of room at the bottom" dio el pistoletazo de salida a la aproximación ascendente ("bottom up") a la nanociencia. En este artículo se ilustra con algunos ejemplos -escogidos más en función de su relevancia que de su actualidad- cómo hoy, apenas medio siglo después y como resultado de un tremendo esfuerzo multidisciplinar, algunas de las primeras máquinas moleculares artificiales salen de los laboratorios y empiezan a cumplir las grandes expectativas que Feynman puso en ellas en 1959.

"Basta crear nuevos nombres y opiniones y probabilidades para, a la larga, crear cosas nuevas".

F. Nietzsche. La Gaya Ciencia.

Introducción. Por qué y para qué hacer máquinas moleculares.

Desde la F_0-F_1 -ATPasa a la miosina, la Naturaleza está llena de ejemplos de maquinaria molecular^[1] y no es exagerado decir que, en gran medida, la vida misma depende del correcto funcionamiento de estos minúsculos artilugios. La construcción de modelos artificiales, más sencillos y estructuralmente mejor caracterizados, nos ayudaría a comprender en profundidad los mecanismos mediante los que actúan.

Además, la maquinaria molecular –de dimensiones del orden de nanómetros– es necesariamente el siguiente paso hacia adelante (o si se prefiere, hacia abajo) en el esfuerzo de miniaturización en el que está sumida la tecnología actual. Cuando aprendamos a crear motores y máquinas moleculares capaces, de manera individual o cooperativa, de producir un efecto útil en el mundo macroscópico estaremos ante una nueva era en el campo de la ciencia de materiales.

Maquinaria molecular: una definición.

Hasta ahora, ha sido frecuente encontrar el término máquina molecular utilizado de manera icónica; es decir, se ha llamado "máquina" a cualquier molécula cuya estructura se asemeja a una máquina o a una pieza de una máquina macroscópica. Por ejemplo, muchos de los sistemas químicos que se compararon inicialmente con pistones u otras máquinas no son sino complejos en los que la asociación o disociación de receptor y huésped puede ser controlada mediante un estímulo externo. A pesar del indudable valor que tienen estos y otros estudios en cuanto que pioneros, para continuar progresando la comunidad científica ha de tender hacia un uso de la expresión "máquina molecular" más restringido. Así, podemos definir máquina molecular como *un sistema molecular en el que el movimiento controlado de un componente del sistema con respecto al resto (o de un sustrato con respecto a la máquina), provocado por un estímulo externo, permite el desarrollo de una función específica.*^[2, 3] Dos son, pues, los objetivos actuales del diseño y síntesis de máquinas moleculares: 1) obtener sistemas en los que el movimiento



Emilio M. Pérez

submolecular pueda ser controlado a voluntad y 2) en los que ese movimiento se pueda emplear para *hacer algo* potencialmente útil.

Movimiento controlado a nivel molecular.

En primer lugar quizá sea conveniente, a modo de repaso, describir brevemente la física que gobierna el movimiento a nivel

molecular, destacando las diferencias con respecto a la que domina en el mundo macroscópico.

Tanto las moléculas como sus partes se mueven de manera continua a cualquier temperatura superior a 0 K. Este movimiento caótico se conoce como movimiento Browniano, en referencia al botánico escocés Robert Brown, que lo observó por primera vez al mirar al microscopio una muestra de partículas de polen suspendidas en agua, en 1827. Como consecuencia de este fenómeno, cualquier intento de "empujar" o "tirar de" una molécula en una dirección concreta mediante la aplicación de una fuerza (de no ser que se aplique de forma continua o se trate de moléculas discretas en el vacío) pierde sentido, ya que esa fuerza inicial se verá inmediatamente contrarrestada por el movimiento Browniano de las moléculas del entorno. Estaríamos, en cierta forma, intentando jugar al billar en una mesa sobre la que hubiera cientos de bolas moviéndose y chocando de manera constante. Tan pronto como atacamos la bola blanca ésta es golpeada por las otras y procede siguiendo una trayectoria aleatoria, que nada tiene que ver con la dirección en la que la golpeamos inicialmente.

En el mundo macroscópico las ecuaciones del movimiento están dominadas por los términos de inercia, proporcionales a la masa. Las fuerzas viscosas, proporcionales a la superficie, se oponen al movimiento convirtiendo la energía cinética en calor. Al descender en masa y dimensiones, los términos inerciales pierden importancia y las fuerzas viscosas empiezan a dominar. Este efecto de la escala es notable mucho antes de llegar al nivel molecular.^[4] Por ejemplo, el movimiento de las bacterias ($\sim 10^{-5}$ m en longitud) ya está dominado por las fuerzas viscosas. Una vez llegados a la escala nanométrica, el momento de inercia pierde toda relevancia, de manera que la trayectoria de una partícula está determinada exclusivamente por las fuerzas que actúan sobre ella en un momento concreto.

Evidentemente, este cambio en la física tiene implicaciones en el diseño de maquinaria molecular. En primer lugar, para cumplir nuestro objetivo de obtener movimiento controlado, necesitaremos aprender a *domar* el movimiento Browniano, ya presente, en lugar de provocar el desplazamiento mediante la aplicación de una fuerza, como haríamos en el mundo macroscópico.^[5, 6] Digamos que, a nivel molecular, producir

Grupo de Materiales Moleculares Orgánicos, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Complutense, E-28040 Madrid,
C-e: emilioperez@quim.ucm.es

movimiento controlado tiene mucho de *controlar* y poco de *producir*.

Atendiendo a los números, esta tarea de doma del movimiento Browniano podría bien haber sido el decimotercer trabajo de Hércules. Veamos: una proteína-motor típica consume ATP a un ritmo aproximado de 100–1.000 moléculas por segundo, lo que corresponde a una potencia máxima de 10^{-16} - 10^{-17} W por proteína, que palidecen cuando se comparan con los $\sim 10^{-8}$ W con los que el disolvente la abofetea constantemente en todas direcciones a temperatura ambiente. Entonces, ¿cómo consigue la Naturaleza que sus motores moleculares funcionen? Para empezar, todas las proteínas-motor conocidas hasta la fecha siguen una "vía", a la manera de un tren. Por ejemplo, la miosina utiliza los filamentos de actina como vía, y las kinesinas los microtúbulos. Las vías reducen los grados de libertad de la proteína, de manera que su movimiento no tiene que ser controlado en las tres dimensiones, sino sólo en una. Análogamente, nuestras máquinas moleculares deberán incluir algún tipo de restricción de los grados de libertad con que sus partes pueden moverse entre sí. O, dicho de otra manera, un punto de referencia respecto al cual definir el movimiento.

En segundo lugar, si queremos utilizar ese movimiento controlado para realizar trabajo mecánico, debemos cumplir con otro requerimiento: incluir un suministro externo de energía. Esta condición viene impuesta por la Segunda Ley de la Termodinámica, que nos indica que no se puede construir una máquina que funcione de manera continua utilizando como única fuente de energía el baño térmico.

Restricción del movimiento submolecular alrededor de enlaces covalentes.

El perfil energético de rotación alrededor de un enlace C-C sencillo presenta tres mínimos, derivados directamente de la geometría tetraédrica del carbono saturado.^[7] En la práctica, la barrera energética de rotación alrededor de un enlace sencillo C-C es lo suficientemente baja (~ 3 kcal mol⁻¹) como para que éste sea considerado un proceso libre a temperatura ambiente. Por lo tanto, si queremos ejercer algún tipo de control sobre la rotación debemos incrementar esa barrera. Tradicionalmente, esto se ha conseguido aumentando la demanda estérica de los grupos funcionales próximos al enlace cuya rotación queremos controlar (o mejor, restringir).

Kwart y Alekman observaron por primera vez la rotación restringida alrededor de un carbono central en el ión de mesitil carbonio, **1**, y su precursor, **2**, mediante RMN en 1968 (Figura 1).^[8]

En este caso, los metilos se interdigitan de manera que, aunque los dos anillos aromáticos pueden girar de manera independiente, su rotación concertada está favorecida. Así, la rotación de un grupo mesitilo en el sentido de las agujas del reloj induce la rotación del otro en sentido contrario, o viceversa.

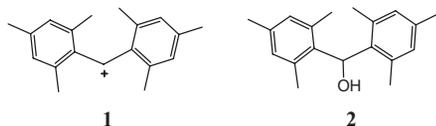


Figura 1. Ion de mesitil carbonio, **1**, y su precursor tetraédrico, **2**, estudiados por Kwart y Alekman.^[8]

Este primer ejemplo fue seguido por otros muchos de diseño más sofisticado, pero conceptualmente muy parecidos, en los que no nos vamos a detener, como los famosos "engranajes moleculares" investigados independientemente por Mislow e Iwamura,^[9] o los "tornos moleculares" de Bedard y Moore.^[10]

Quizá más interesante sea la "rueda de trinquete molecular", **3**, diseñada por Kelly en un intento de obtener movimiento unidireccional (Figura 2).^[11, 12]

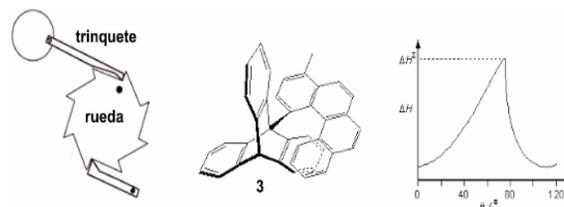


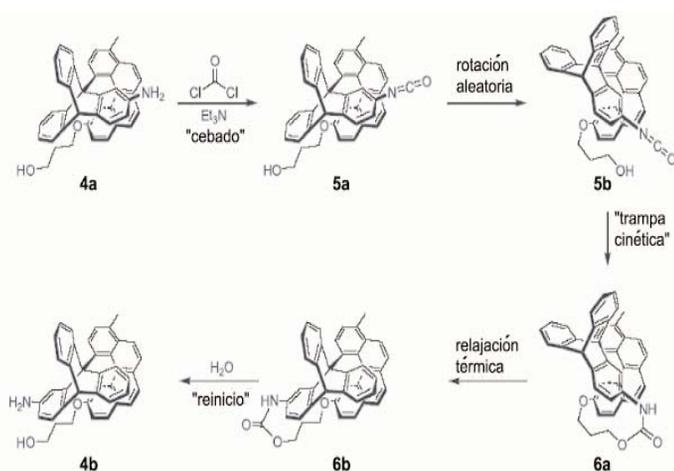
Figura 2. De izquierda a derecha: esquema de una rueda de trinquete macroscópica; estructura de la versión molecular, **3**, y variación de entalpía calculada para la rotación de la "rueda" de tripteceno alrededor del "trinquete" de heliceno.

Las características estructurales de **3** son idénticas a las de una rueda de trinquete macroscópica; la quiralidad del fragmento de heliceno, que actúa de trinquete, genera un perfil energético asimétrico para la rotación de la rueda de tripteceno, como vemos en la figura 2, que podría hacer creer que la rotación en una dirección está favorecida. Sin embargo, experimentos de RMN demostraron que la rotación en ambas direcciones tiene lugar con la misma frecuencia. En palabras de los autores "*In contrast to mountain climbing, [in the molecular-level world] it is only the height of the summit, not the steepness of the terrain that matters*" (Al contrario que en la escalada, en el mundo molecular sólo importa la altura de la cima, y no la pendiente del terreno).^[11] De hecho, este resultado ya había sido predicho de manera teórica por Feynman más de 30 años antes.^[13] Desde el punto de vista de la termodinámica más elemental, el número de moléculas que se hallan en un estado energético concreto depende exclusivamente de sus funciones de estado y no del camino que hayan seguido para llegar a él.

En una extensión de este trabajo, Kelly marcó un hito en la breve historia de la maquinaria molecular, consiguiendo por primera vez movimiento submolecular unidireccional.^[14] Para ello, Kelly introdujo una reacción química en su diseño original, en este caso la formación y ruptura de un uretano, como fuente de energía para evitar entrar en conflicto con la Segunda Ley (esquema 1).

Si ignoramos el grupo amino, las tres posiciones posibles del heliceno con respecto al tripteceno son idénticas, con lo que el diagrama de energía para una rotación de 360° presentaría tres mínimos, separados por barreras iguales y lo suficientemente grandes como para impedir la rotación rápida a temperatura ambiente (~ 25 kcal mol⁻¹). La reacción de **4a** con fosgeno genera el isocianato **5a**. Con el isocianato formado, la oscilación aleatoria del heliceno dentro de su "pozo" termodinámico acerca el alcohol al isocianato lo suficiente como para que reaccionen y formen el uretano **6a**, atrapando el sistema en una posición termodinámica desfavorable respecto a la rotación. Así pues, la rotación en un sentido para formar **6b** se convierte en un proceso exoérgico, mientras que en el otro sentido sería imposible sin provocar la ruptura del

Máquinas moleculares artificiales

Esquema 1. Rotor unidireccional descrito por Kelly en 1999.^[14]

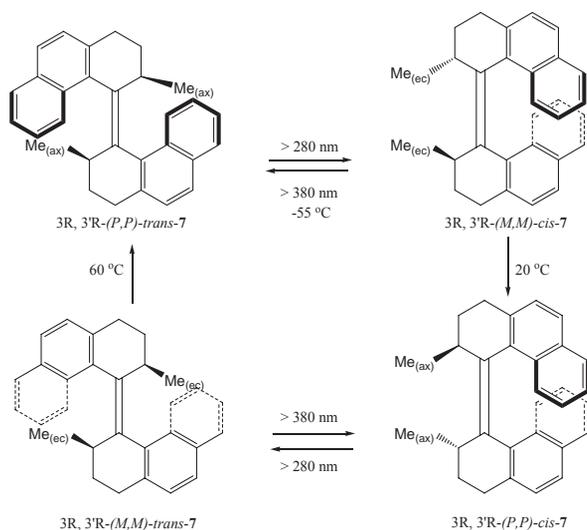
uretano. Por último, la hidrólisis nos devuelve el sistema inicial, pero girado 120°.

Más recientemente, el grupo de Ben Feringa ha descrito un rotor unidireccional reversible basado también en un mecanismo químico.^[15]

Los dobles enlaces C-C tienen una barrera energética de rotación mucho más alta (25–65 kcal mol⁻¹), lo que, en general, confiere estabilidad cinética a sus dos posibles isómeros, *cis* y *trans*. Esta estabilidad, junto con la posibilidad de convertir los isómeros entre sí fotoquímicamente, se ha utilizado en la construcción de un gran número de rotores moleculares, e incluso de algún motor unidireccional. Los sistemas de alquenos impedidos desarrollados por Feringa en Groningen desde 1977^[16] representan quizá la contribución más abundante y sin duda la más significativa a esta área.^[17]

En 1999, simultáneamente con el rotor de Kelly, Feringa combinó las fotoisomerizaciones *cis-trans* de una olefina impedida e interconversiones térmicas de helicidad para construir el primer rotor molecular capaz de realizar giros completos de 360° de forma unidireccional y repetitiva, 7.^[18]

La irradiación directa de (3*R*,3'*R*)-(P,P)-*trans*-7 a longitudes de onda superiores a 280 nm induce la rotación en el

Esquema 2. Rotor unidireccional de Feringa.^[18] Los giros se llevan a cabo mediante una combinación de fotoisomerizaciones *cis-trans* e interconversiones térmicas de helicidad.

sentido de las agujas del reloj de la parte superior respecto a la inferior (esquema 2), mediante la fotoisomerización de la olefina a su isómero *cis* y una inversión de helicidad, para dar (3*R*,3'*R*)-(M,M)-*cis*-7. La unidireccionalidad de esta rotación, y de las siguientes, procede directamente de la quiralidad helicoidal de ambas partes de la molécula.^[19] En (3*R*,3'*R*)-(M,M)-*cis*-7, los metilos se encuentran en disposición ecuatorial, que en este caso es desfavorable energéticamente, con lo que a temperaturas superiores a -55 °C la parte superior sigue rotando en la misma dirección y causa una nueva inversión de la helicidad para poder acomodar los metilos en posición axial. La irradiación de (3*R*,3'*R*)-(P,P)-*cis*-7 a $\lambda > 280$ nm produce su transformación en (3*R*,3'*R*)-(M,M)-*trans*-7, mediante fotoisomerización e inversión de helicidad. En esta nueva especie, los metilos se hallan de nuevo en posición ecuatorial, y por tanto, desfavorable. Con la energía térmica suficiente (60 °C) el rotor completa el giro y vuelve a su estado inicial. Feringa ha continuado desarrollando este tipo de rotor unidireccional, obteniendo rotores más rápidos mediante modificación estructural.^[20-22]

En el motor molecular 8 (figura 3) el movimiento submolecular unidireccional es utilizado para realizar una tarea útil, en este caso trabajo mecánico.^[23]

Figura 3. Estructura del motor molecular 8, descrito recientemente por Feringa,^[23] y fotografías de la varilla de vidrio (tomadas a intervalos de 15 s) rotando al irradiar la superficie del cristal líquido con luz ultravioleta.

El motor 8 tiene la propiedad de inducir la organización helicoidal de una película de cristal líquido, produciendo una textura alineada como la que se ve en el fondo de las fotografías (figura 3). Al irradiar con luz ultravioleta ($\lambda = 365$ nm) una película de cristal líquido dopada con 8 (1 % en peso), la rotación unidireccional del motor molecular provoca el cambio de orientación de la textura del cristal líquido, lo que a su vez causa el giro de la varilla de vidrio. De esta manera, el motor molecular es capaz de utilizar la energía de la luz para, de forma colectiva, hacer girar un objeto unas 10.000 veces mayor que él.

Restricción del movimiento mediante enlace mecánico. Satélites moleculares.

Un catenano (del latín *catena*: cadena) es una especie química en la que dos o más macrociclos están entrelazados. En los rotaxanos (del latín *rota*: rueda, y *axis*: eje) un macrociclo se encuentra atrapado cinéticamente a una parte lineal o "hebra" mediante dos grupos lo suficientemente voluminosos (figura 4). A pesar de que sus constituyentes no están unidos covalentemente, tanto catenanos como rotaxanos son especies moleculares y no complejos supramoleculares, como a

menudo aparecen descritos en la bibliografía, ya que es necesario romper enlaces covalentes para separar sus componentes submoleculares.

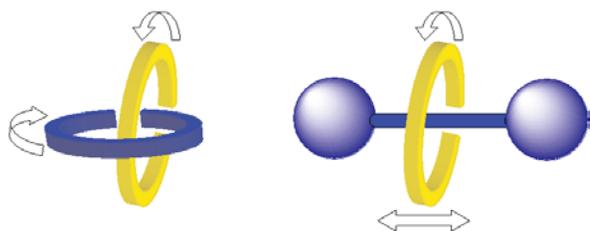


Figura 4. Representación esquemática de un [2]catenano y un [2]rotaxano; los números entre corchetes indican el número de componentes submoleculares. Las flechas indican los dos tipos de movimiento submolecular de gran amplitud: circumrotación ("pirouetting", flechas curvadas) y traslación ("shuttling", flecha doble).

El enlace mecánico mantiene los subcomponentes unidos cinéticamente y sirve de restricción de sus grados de libertad de movimiento, pero permite movimientos de gran amplitud a lo largo de determinados vectores, lo que convierte a este tipo de estructuras en candidatos idóneos para la construcción de maquinaria molecular.^[2, 24–27] En la figura 4 se muestran los dos tipos de movimiento submolecular de gran amplitud de estas especies químicas: 1) circumrotación ("pirouetting"), en la que un macrociclo se mueve *alrededor* de otro en un catenano, o de la hebra en un rotaxano, y 2) traslación ("shuttling") en el que el macrociclo de un rotaxano se desplaza a lo *largo* de la hebra. Aquí hablaremos sólo del control de la traslación en rotaxanos y de cómo utilizarlo para construir máquinas moleculares.

Los requisitos mínimos para obtener traslación controlada en un satélite molecular (rotaxanos en los que el macrociclo puede ser trasladado a voluntad entre distintas partes a lo largo de la hebra) de dos estaciones (partes de la hebra capaces de establecer una interacción positiva con el macrociclo) se indican esquemáticamente en la figura 5.

En primer lugar, necesitamos una estación cuya afinidad por el macrociclo pueda ser modificada entre un estado de alta afinidad (verde) y uno de baja afinidad (rosa) en respuesta a un estímulo externo. Además, necesitamos una estación de

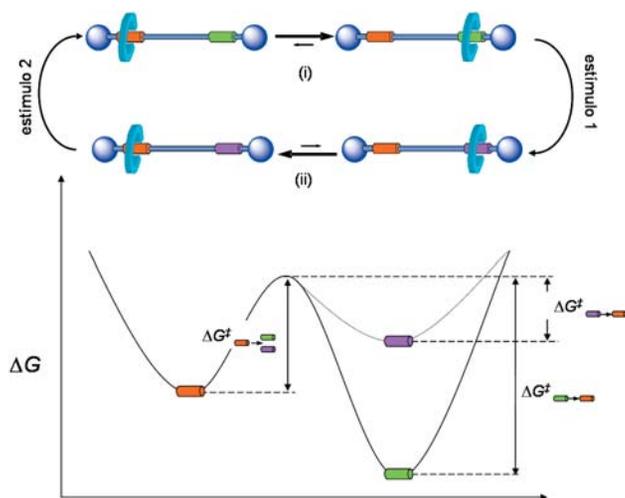


Figura 5. Perfiles energéticos ideales de un satélite molecular.

afinidad intermedia entre los dos estados de la estación modulable (naranja). En ausencia de barreras cinéticas significativas, el macrociclo poblará las estaciones disponibles de acuerdo con la diferencia de afinidades, siguiendo una distribución de Boltzmann. Así, en el primer estado (i) el macrociclo pasa la mayor parte del tiempo sobre la estación verde, de mayor afinidad que la naranja. Al aplicar el estímulo 1, transformamos la estación verde en la rosa. En este nuevo estado (ii) la estación de mayor afinidad es la no modulable (naranja), con lo que el macrociclo la poblará preferentemente. En el caso ideal, el sistema debe ser reversible mediante la aplicación del estímulo 2.

La figura 5 también explica cómo se produce el flujo de macrociclos de una estación a la otra. En el estado (i) la energía de activación de traslación de la estación verde a la naranja es mayor que la del proceso inverso, de manera que el macrociclo se desplaza más "despacio" en esa dirección, con lo que permanece sobre la estación verde la mayor parte del tiempo. Al aplicar el estímulo 1 la diferencia de energías de activación se invierte, de manera que es más "barato" para el macrociclo trasladarse de la estación rosa a la naranja que al revés y se produce un flujo neto de macrociclos hacia la estación naranja, hasta alcanzar el equilibrio co-conformacional. Es decir, el estímulo externo no provoca directamente el movimiento del macrociclo, sino que al desestabilizar la estación verde (estímulo 1) y/o incrementar la afinidad de la estación menos poblada (estímulo 2) saca al sistema del equilibrio co-conformacional. La relajación hacia el nuevo mínimo de energía ocurre mediante movimiento Browniano condicionado.

El primer ejemplo de satélite molecular modulable de este tipo fue descrito por Stoddart en 1994 (figura 6).^[28] Tanto la bencidina (verde) como el bifenol (naranja) pueden establecer interacciones de transferencia de carga con el macrociclo. En 9^{4+} el ciclofano prefiere asociarse a la bencidina, mientras que al protonar la bencidina, $9 \cdot 2H^{6+}$, las repulsiones electrostáticas entre el macrociclo y la estación protonada hacen que éste se desplace para encapsular al bifenol. El tratamiento de $9 \cdot 2H^{6+}$ con una base (piridina) restablece el sistema inicial.

En la actualidad, se conocen satélites moleculares que responden a cambios de pH^[28–30], electroquímica^[31, 32], naturaleza del medio^[33], fotoquímica^[34, 35], temperatura (traslación debida a la entropía)^[36] y formación reversible de enlaces covalentes.^[37] Digamos que la obtención de movimiento submolecular controlado en este tipo de sistemas puede considerarse un objetivo cumplido. Nos encontramos de nuevo ante el desafío de hacer algo útil con él.

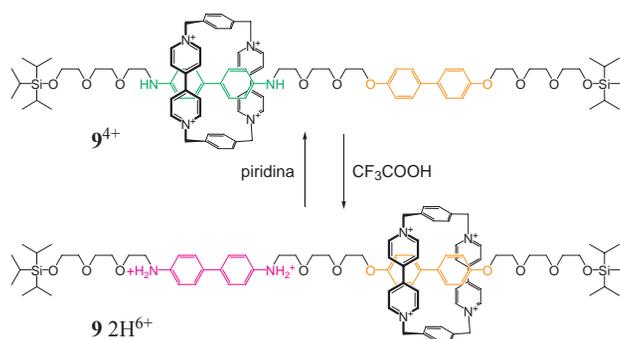


Figura 6. El primer satélite molecular, descrito por J. F. Stoddart.^[28]

Máquinas moleculares artificiales

Rotaxanos como máquinas moleculares.

Hace apenas dos años, el grupo de David A. Leigh, en la Universidad de Edimburgo, diseñó una estrategia general y sorprendentemente sencilla para construir satélites moleculares en los que la traslación controlada del macrociclo produce un cambio físico potencialmente útil (figura 7).^[38]

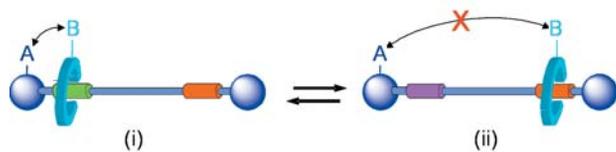


Figura 7. Diseño general para máquinas basadas en satélites moleculares. (i) A y B interactúan para producir una respuesta física (momento magnético o dipolar, propiedades de óptica no lineal, color, creación de sitios de enlace, etc.). (ii) Al separar A y B la respuesta física se "apaga" mecánicamente.

Funcionalizando el macrociclo y uno de los grupos voluminosos adecuadamente podemos conseguir que en uno de los estados, (i), los grupos funcionales A y B estén lo suficientemente cerca como para interactuar y producir una respuesta física. En (ii) la interacción entre A y B no es posible, y la respuesta se cancela. Conviene destacar que este diseño ofrece la posibilidad de "encender" o "apagar" mecánicamente *cualquier propiedad física* que dependa (o que se pueda hacer depender) de la distancia entre dos grupos funcionales, por ejemplo momentos magnéticos o dipolares, propiedades de óptica no lineal, cambios de color, etc. Quizá el ejemplo más inmediato para poner a prueba este modelo sea la desactivación de la fluorescencia. Es conocido que la efectividad de la desactivación depende en gran medida de la distancia y orientación entre el grupo desactivador y el fluoróforo.

En el satélite molecular *E/Z-10*^[38] (figura 8) uno de los grupos voluminosos es el antraceno, mientras que el macrociclo está decorado con grupos piridinio, capaces de desactivar la fluorescencia del antraceno mediante transferencia de electrones. En *E-10*, la fumaramida (estación verde) tiene sus dos carbonilos perfectamente preorganizados para formar cuatro enlaces de hidrógeno fuertes con el macrociclo, debido a la disposición *trans* del doble enlace, mientras que el fragmento peptídico (estación naranja) carece de preorganización. Consecuentemente, el macrociclo pasa la mayor parte de su tiempo sobre la fumaramida, lejos del antraceno, de manera que la desactivación no es eficiente y el antraceno fluoresce intensamente (figura 8, derecha).

La fotoisomerización de la fumaramida ($\lambda = 312$ nm) a maleamida conlleva la pérdida de la geometría adecuada para enlazar al macrociclo, de manera que este se desplaza a la estación peptídica (naranja) cerca del

antraceno, donde los grupos piridinio pueden desactivar la fluorescencia del antraceno muy eficientemente. Mediante un desplazamiento mecánico, se obtiene una diferencia en la luminiscencia de 200:1, cambio que se puede incluso apreciar a simple vista (figura 8). Sistemas fluorescentes similares fueron publicados casi al mismo tiempo por el grupo de He Tian, en China.^[39,40] Basándose en el mismo diseño, el grupo de Leigh consiguió también obtener una respuesta en el espectro de dicroísmo circular de un satélite molecular quiral.^[41]

Todos los sistemas de los que hemos hablado hasta ahora funcionan en disolución, pero si verdaderamente pretendemos dar el salto del laboratorio al mundo real, de la ciencia a la tecnología, es necesario trasladarlos a otros medios, como el estado sólido o superficies.

El satélite molecular **11** responde a cambios de polaridad del medio (esquema 3).^[42] En medios apolares, el macrociclo prefiere residir sobre la parte peptídica, con la que establece enlaces de hidrógeno, mientras que en medios polares las interacciones solvofóbicas hacen que se desplace para encapsular la cadena alquílica.^[43]

Una pequeña modificación en la síntesis –ventajas de la aproximación ascendente– permitió obtener **12**, en el que el grupo voluminoso no fluorescente sirve como precursor del polímero **13** (esquema 3) mediante un proceso radicalario, utilizando metil-metacrilato como monómero. El polímero contiene aproximadamente un 10 % en peso del rotaxano. Por medio de técnicas convencionales se construyeron películas finas del polímero **13**. Las películas del polímero **13** en su estado inicial fluorescen intensamente en el azul al irradiarlas con luz ultravioleta. Al exponerlas a vapores de ácido trifluoroacético, los grupos piridina del macrociclo se protonan, convirtiéndose en buenos desactivadores, y las películas pier-

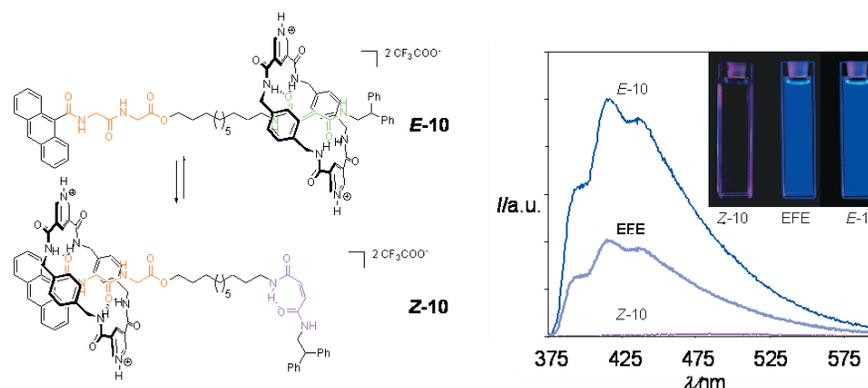
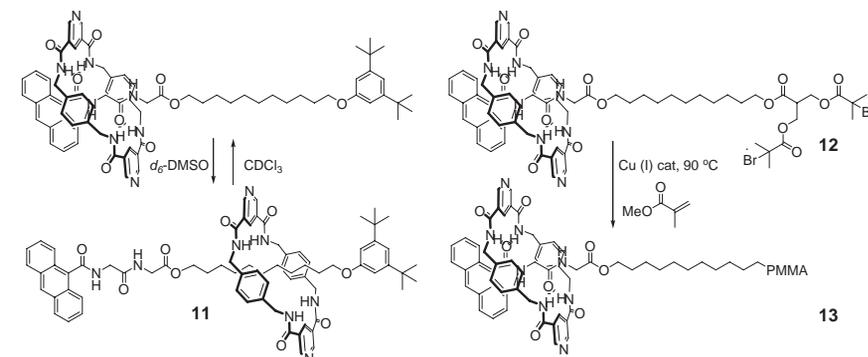
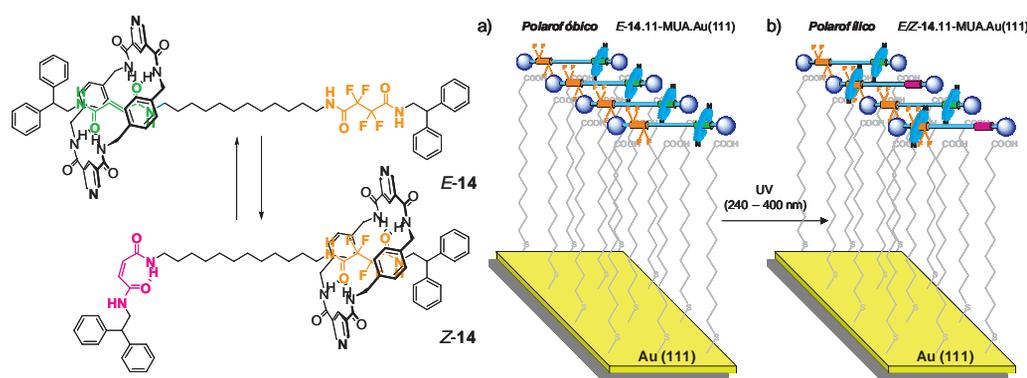


Figura 8. Máquina molecular *E/Z-10*.^[38] Espectros de fluorescencia y fotografías bajo luz ultravioleta de las cubetas correspondientes (EFE = estado fotoestacionario).



Esquema 3. Estructuras químicas del satélite molecular **11**, el precursor **12** y síntesis del polímero **13**.^[42]



Esquema 4. Estructura de la máquina molecular *E/Z-14* y representación esquemática de la superficie de rotaxanos que responde a la fotoestimulación.

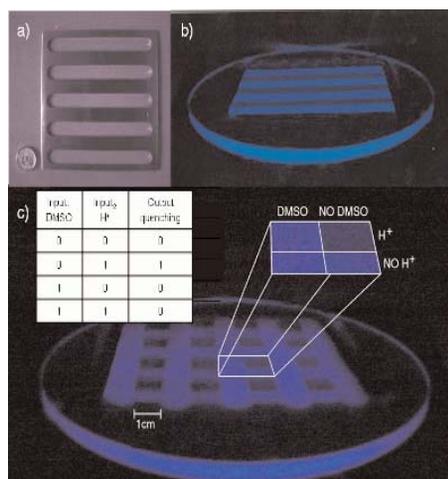


Figura 9. a) Rejilla utilizada en el experimento. La moneda que sirve de escala es de 5 peniques británicos. b) Fotografía de la película del polímero (iluminado con luz UV) después de exponerlo a vapores de CF_3COOH a través de la rejilla durante 5 minutos. c) Cuadrícula que se obtiene al girar la rejilla 90° y exponer la película de **13** a vapores de DMSO durante otros 5 minutos. Sólo las regiones expuestas a CF_3COOH y no a DMSO sufren desactivación de la fluorescencia. También se muestra la tabla de verdad del operador INHIBIT.

den su fluorescencia. Si, además de a ácido trifluoroacético, exponemos las películas de **13** a vapores de dimetilsulfóxido (DMSO), el macrociclo protonado se aleja del antraceno (exactamente igual que en disolución) con lo que el polímero vuelve a ser fluorescente. Solamente las regiones que han sido expuestas a CF_3COOH pero no a DMSO muestran desactivación de la fluorescencia. La combinación de estos dos estímulos condujo a la construcción de una puerta lógica de tipo INHIBIT (figura 9). El sistema es perfectamente reversible, ya que las moléculas de CF_3COOH y de DMSO introducidas en la matriz polimérica se pueden eliminar mediante tratamiento térmico a baja presión (70°C , 15 min).

La obtención de trabajo mecánico a partir del movimiento Browniano ha sido tradicionalmente uno de los objetivos que más interés ha despertado en la comunidad científica, particularmente entre los físicos. Con esa intención se diseñaron de forma puramente teórica varios ingenios diminutos a finales del siglo XIX y principios del XX, las famosas "Gedanken-maschinen" (literalmente, máquinas pensadas).^[44] Aunque en la actualidad se conocen varios motores moleculares basados en rotaxanos^[45,46] y catenanos^[47,48] con capacidad, al menos en teoría, de realizar trabajo mecánico de forma individual –como moléculas discretas– aquí vamos a describir sólo sistemas que funcionan de forma colectiva y que ya han demostrado su capacidad de interactuar con el

mundo macroscópico.

En el satélite molecular *E/Z-14*,^[49] la traslación del macrociclo mediante fotoisomerización de la fumaramida (*E-14* \rightarrow *Z-14*) implica ocultar el residuo de alcano perfluorado (naranja, esquema 4).

En este caso, las piridinas del macrociclo sirven como anclaje a una monocapa de ácido 11-mercaptoundecanoico (11-MUA) sobre oro. La irradiación de la superficie con luz UV ($\lambda = 240\text{--}400\text{ nm}$) provoca la isomerización de una parte de los satélites moleculares, con lo que el número de átomos de fluor expuestos disminuye y la polaridad de la superficie aumenta (esquema 4). Irradiando de forma selectiva uno de los lados y el área adyacente de una gota de CH_2I_2 depositada sobre una superficie de *E-14.11-MUA.Au(111)*, se provoca un gradiente en la tensión superficial de la gota que resulta en su transporte direccional a nivel macroscópico ($\sim 1\text{ mm}$, figura 10 izquierda). El cambio en la polaridad de la superficie es lo suficientemente significativo como para conseguir el transporte incluso en contra de una pendiente de 12° (figura 10 derecha). Para hacer subir la gota, cada una de las máquinas moleculares contribuye con aproximadamente $\sim 1,5 \times 10^{-20}\text{ J}$ (unos 9 kJ mol^{-1}) lo que supone una eficiencia de alrededor del 50 %.

Inspirándose en la interdigitación de los filamentos de actina y miosina en el músculo esquelético, Ho y Stoddart cons-

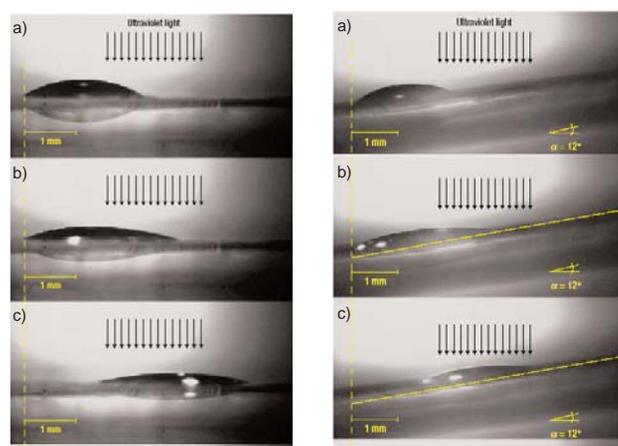


Figura 10. Izquierda: fotografías laterales de una gota de $1,25\ \mu\text{l}$ de CH_2I_2 depositada sobre *E-14.11-MUA.Au(111)*. a) Antes de la irradiación. b) Después de 160 s de irradiación. c) Después de 370 s de irradiación, justo después de ser transportada. Derecha: fotografías laterales de una gota de $1,25\ \mu\text{l}$ CH_2I_2 depositada sobre *E-14.11-MUA.Au(111)* con una inclinación de 12° . a) Antes de la irradiación. b) Después de 160 s de irradiación, justo antes del transporte. c) Después de 245 s de irradiación, justo después del transporte.^[49]

Máquinas moleculares artificiales

truyeron un "músculo artificial", **15**.^[50] Se trata de un [3]rotaxano palindrómico en el que la distancia entre los dos macrociclos se puede reducir de 4,2 a 1,4 nm en respuesta a la oxidación de las unidades de TTF. Trabajando colectivamente, estos músculos artificiales son capaces de doblar la superficie a la que están unidos (figura 11).

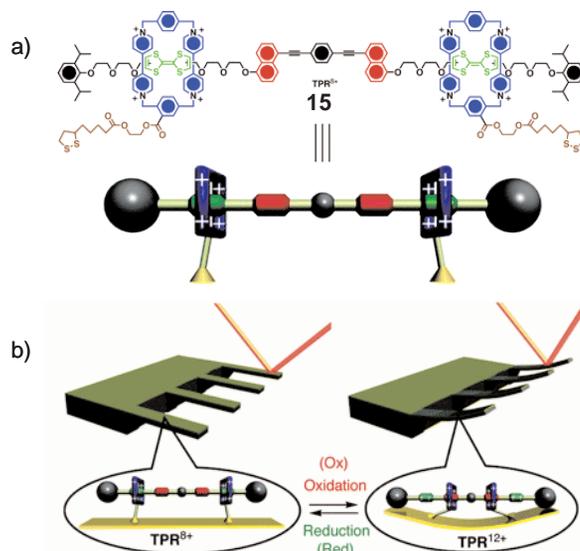


Figura 11. a) Estructura química del "músculo artificial" **15**, y su representación esquemática. b) Mecanismo de acción de **15**.

Conclusiones y reflexiones sobre el futuro.

"What would be the utility of such machines? Who knows? I cannot see exactly what should happen, but I can hardly doubt that when we have some control of the arrangement of things on a molecular scale we will get an enormously greater range of possible properties that substances can have, and of the different things we can do." Son parte de las palabras de Richard Feynman a la American Physical Society en 1959. Volviendo la vista a ellas podemos darnos cuenta del increíble progreso que desde entonces ha experimentado el campo de la maquinaria molecular. Como hemos visto, hoy somos capaces de crear sistemas moleculares en los que las posiciones de sus componentes pueden ser controladas a voluntad. Incluso podemos afirmar que estamos dando los primeros pasos hacia un nuevo tipo de materiales.

Sin embargo, aún queda mucho por hacer antes de que las máquinas moleculares artificiales puedan ser consideradas verdaderamente útiles. En concreto, es necesario continuar trasladando las extraordinarias propiedades que ya han mostrado en disolución –donde están condenadas a ser curiosidades de laboratorio– a medios como el estado sólido, superficies o interfases líquido–líquido, mucho más conciliables con posibles aplicaciones tecnológicas. Además, deberíamos buscar inspiración en las máquinas moleculares que encontramos en la Naturaleza, en lugar de en las máquinas macroscópicas, ya que la física que domina los mundos nano y macroscópico es esencialmente distinta. Es el momento de dejar de hacer "hélices" y "carretillas" moleculares y empezar a construir rotores, bombas de iones y sistemas fotosintéticos artificiales.

Aun así, con el esfuerzo conjunto de químicos, físicos, ingenieros, biólogos, etc., algunas de las primeras aplicaciones reales quizá estén más cerca de lo que pensamos.

Recordemos que incluso las mentes más privilegiadas tienden a equivocarse cuando se muestran demasiado precavidas

"Los rayos X son un bulo" Lord Kelvin.

"El hombre no será capaz de volar ni dentro de mil años" Max Wright a su hermano Wilburn, después de un intento de vuelo fallido.

"Quizá la energía atómica pueda ser tan buena como nuestros explosivos actuales, pero no creo que produzca nada mucho más peligroso" Winston Churchill.

y atrevámonos a ser optimistas.

Agradecimientos

Gracias a David A. Leigh (www.catenane.net) por su apoyo y motivación continuos y por su ejemplo como científico. Gracias a Nazario Martín, Luis Sánchez y Gustavo Fernández por sus comentarios sobre el manuscrito original. El autor agradece al comité editorial de Anales, en especial a M^a Ángeles Herranz, la invitación para escribir este artículo.

Referencias

- [1] M. Schliwa, *Molecular Motors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] E. R. Kay, D. A. Leigh, in *Functional Artificial Receptors* (Eds.: A. D. Schrader, A. D. Hamilton), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [3] D. A. Leigh, E. M. Pérez, in *Supramolecular Chirality* (Eds. M. Crego-Calama and D. N. Reinhoudt), *Topics Curr. Chem.* **2006**, *265*, 185–208.
- [4] En: E. M. Purcell, *Am. J. Phys.* **1977**, *45*, 3–11. se discuten los efectos de la escala sobre el movimiento.
- [5] R. D. Astumian, *Science* **1997**, *276*, 917–922.
- [6] R. D. Astumian, P. Hänggi, *Phys. Today* **2002**, *55*, 33–39.
- [7] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1994**.
- [8] H. Kwart, S. Alekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4482–4483.
- [9] H. Iwamura, K. Mislow, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 175–182 y referencias incluídas.
- [10] T. C. Bedard, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10662–10671.
- [11] T. R. Kelly, I. Tellitu, J. P. Sestelo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1866–1868.
- [12] T. R. Kelly, J. P. Sestelo, I. Tellitu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3655–3665.
- [13] R. P. Feynman, R. B. Leighton and M. Sands, 1963, *The Feynman Lectures on Physics*, vol 1 (cap. 46). Addison-Wesley, Reading, EEUU.
- [14] T. R. Kelly, H. De Silva, R. A. Silva, *Nature* **1999**, *401*, 150–152.
- [15] S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science* **2005**, *310*, 80–82.
- [16] B. L. Feringa, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 602.
- [17] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 504–513.
- [18] N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. Van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152–155.
- [19] Sin estar siempre necesariamente conectados, quiralidad y movimiento submolecular tienen una relación cuando menos compleja. El tema está más desarrollado en la referencia 3.
- [20] N. Koumura, E. M. Geertsema, M. B. van Gelder, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5037–5051.

- [21] M. K. J. Ter Wiel, R. A. Van Delden, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15076–15086.
- [22] J. Vicario, M. Walko, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5127–5135.
- [23] R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, *440*, 163.
- [24] M. Venturi, A. Credi, V. Balzani, *Molecular Devices and Machines - A Journey into the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, Weinheim, **2003**.
- [25] C. A. Schalley, K. Beizai, F. Voegtle, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 465–476.
- [26] J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jimenez-Molero, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477–487.
- [27] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348–3391.
- [28] R. A. Bissell, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133–137.
- [29] M. V. Martínez-Díaz, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1904–1907.
- [30] C. M. Keaveney, D. A. Leigh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1222–1224.
- [31] A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Wurpel, *Science* **2001**, *291*, 2124–2128.
- [32] A. Altieri, F. G. Gatti, E. R. Kay, D. A. Leigh, D. Martel, F. Paolucci, A. M. Z. Slawin, J. K. Y. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8644–8654.
- [33] A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11092–11093.
- [34] A. Altieri, G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2296–2300.
- [35] F. G. Gatti, S. León, 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, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 10–14.
- [36] G. Bottari, F. Dehez, D. A. Leigh, P. J. Nash, E. M. Pérez, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5886–5889.
- [37] D. A. Leigh, E. M. Pérez, *Chem. Commun.* **2004**, 2262–2263.
- [38] E. M. Pérez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12210–12211.
- [39] Q.-C. Wang, D.-H. Qu, J. Ren, K. Chen, H. Tian, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2661–2665.
- [40] D.-H. Qu, Q.-C. Wang, J. Ren, H. Tian, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2085–2088.
- [41] G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13360–13361.
- [42] D. A. Leigh, M. A. F. Morales, E. M. Pérez, J. K. Y. Wong, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, A. J. Carmichael, D. M. Haddleton, A. M. Brouwer, W. J. Buma, G. W. H. Wurpel, S. León, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3063–3067.
- [43] En este caso, el diagrama energético para la traslación del macrociclo sería más complicado que el presentado en la figura 5, ya que el estímulo empleado (cambio de polaridad del medio) influye en la afinidad de las dos estaciones.
- [44] Estos no son ni el lugar ni el autor adecuados para discutir las "Gedankenmaschinen". El lector interesado puede encontrar un breve análisis del demonio de Maxwell, la trampa de Smoluchowsky y el motor de Slizard en la referencia 45. En la misma publicación se indica cómo aplicar los principios físicos en los que se basan las "Gedankenmaschinen" al diseño de máquinas moleculares y se establece el vocabulario necesario para describirlas. No puedo dejar pasar la ocasión de recomendar su lectura detenida a todos aquellos interesados en la maquinaria molecular.
- [45] M. N. Chatterjee, E. R. Kay, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4058–4073.
- [46] J. D. Badjic, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, *303*, 1845–1849.
- [47] J. V. Hernández, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Science* **2004**, *306*, 1532–1537.
- [48] D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto, *Nature* **2003**, *424*, 174–179.
- [49] J. Berná, D. A. Leigh, M. Lubomska, S. Mendoza, E. M. Pérez, P. Rudolf, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Nature Mat.* **2005**, *4*, 704–710.
- [50] Y. Liu, A. H. Flood, P. A. Bonvallet, S. A. Vignon, B. H. Northrop, H.-R. Tseng, J. O. Jeppesen, T. J. Huang, B. Brough, M. Baller, S. Magonov, S. D. Solares, W. A. Goddard, C.-M. Ho, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9745–9759.

III Bienal del GERMN
(Grupo Especializado de RMN de la Real Sociedad de Química Española)



Sant Joan (Alicante)
15-18 de Octubre, 2006

Organiza:


Conferenciantes invitados

Pablo J. Alonso	ICMA, CSIC.
Jesús Angulo	U. Luebeck
Juan L. Asensio	IQOG, CSIC.
Lucía Banci	U. Florencia
Angela Bernabeu	U. Miguel Hernández
Marta Bruix	IQF Rocasolano
Bernardo Celda	U. Valencia
Rosa Claramunt	UNED
Claudio Dalvit	Nerviano Med.Sciences
Nuria Esturau	Lilly S.A.
Ignacio Fernández	ETHZ
Antonio Herrera	U. Comp. Madrid
Beatriz Jiménez	U. Florencia
M. Luisa Jimeno	CQO M. Lora Tamayo
Peter Morris	U. Nottingham
Antonio Pineda	CI Príncipe Felipe
Emilio Quiñoa	U. Santiago
Víctor Sánchez	U. Santiago
Jorge Santoro	IQF Rocasolano
Helena Santos	U. Nova de Lisboa
Jesús Sanz	I.C.M.
Anthony Watts	U. Oxford

Página web:<http://bienalgermn.umh.es>**Contacto**bienalgermn@umh.es