

# Síntesis de rotaxanos mediante aplantillado activo con metales: catálisis para enhebrar anillos

José Berná

**Resumen:** La preparación de moléculas enlazadas mecánicamente mediante aplantillado activo con metales es una estrategia muy eficaz. La principal característica de este nuevo procedimiento reside en el doble papel que juega el metal durante la formación de la molécula entrelazada, por un lado como una plantilla enhebrando los componentes submoleculares, y por otro como catalizador capturando el producto final entrelazado mediante la formación de un enlace covalente. En este artículo se revisa la síntesis de rotaxanos mediante aplantillado activo con metales.

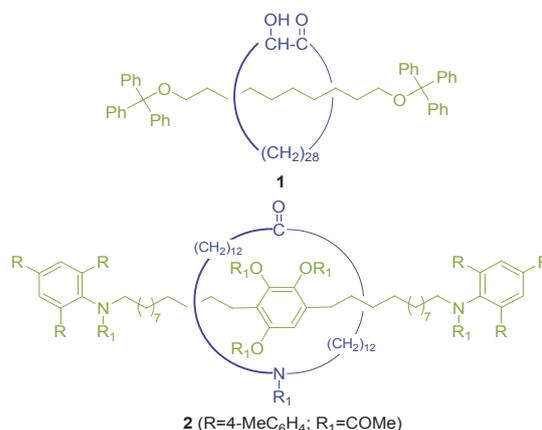
**Palabras clave:** Rotaxanos, síntesis con plantillas, catálisis, metales, química click.

**Abstract:** Active metal template synthesis is an efficient strategy for the preparation of mechanically interlocked molecules. The main feature of this new procedure is that the metal plays a dual role during the formation of the interlocked molecule, acting as both a template for threading the submolecular components and as a catalyst for capturing the interlocked product by covalent bond formation. In this paper, active metal template synthesis of rotaxanes is reviewed.

**Keywords:** Rotaxanes, templated synthesis, catalysis, metals, click chemistry.

## Introducción

Hace ya más de cuarenta años que Ian Harrison y Shuyen Harrison publicaron la primera síntesis de un [2] rotaxano, **1** (Figura 1).<sup>[1]</sup> Los rotaxanos están constituidos por dos componentes submoleculares: uno cíclico y otro lineal que enhebra al anterior y que, además, posee grupos voluminosos en sus extremos con el fin de mantener ambos componentes entrelazados.<sup>[2,3]</sup> La preparación de esta exótica molécula se llevó a cabo, en un 6% de rendimiento, mediante una síntesis estadística,<sup>[4]</sup> en la que ambos componentes no establecían ningún tipo de interacción que pudiera favorecer su enhebrado. Por aquel entonces, el Prof. Schill en la Universidad de Friburgo aplicó una metodología de síntesis dirigida<sup>[5]</sup> mediante enlaces covalentes que él y su equipo habían desarrollado para preparar catenanos<sup>[6,7]</sup> a la síntesis del rotaxano **2** (Figura 1).<sup>[8]</sup> Este tipo de aproximación, aun siendo muy ingeniosa, requería de un buen número de etapas, algunas de ellas complicadas, lo que limitaba la posibilidad de estudiar estos compuestos en profundidad.



**Figura 1.** Los primeros ejemplos sintetizados. El [2]rotaxano **1** se obtuvo por *síntesis estadística* y **2** se preparó a través de una *síntesis dirigida* mediante enlaces covalentes.

Con posterioridad, el advenimiento de la Química Supramolecular<sup>[9]</sup> y el aumento de nuestros conocimientos dentro del campo del reconocimiento molecular<sup>[10]</sup> propiciaron el empleo de plantillas<sup>[11]</sup> basadas en interacciones no covalentes en la síntesis de este tipo de compuestos, permitiendo incrementar los rendimientos hasta niveles casi cuantitativos en algunos casos. En este contexto, el Prof. Leigh y colaboradores publicaron<sup>[12]</sup> en 2006 la primera síntesis de [2]rotaxanos empleando metales como plantillas “activas” inspirada en la cicloadición catalizada por cobre(I) de azidas y alquinos terminales (reacción “click”).<sup>[13]</sup> Desde entonces el concepto ya se ha extendido a varias reacciones catalizadas por diversos metales de transición y se ha aplicado a la síntesis de lanzaderas moleculares<sup>[14,15]</sup> y catenanos.<sup>[7,15]</sup> En este trabajo se revisan algunas de estas nuevas aproximaciones sintéticas centrándose en la preparación de rotaxanos mediante aplantillado activo con metales. Sin lugar a dudas, los avances en la preparación de este tipo de moléculas han permitido que se las considere candidatas excelentes



J. Berná

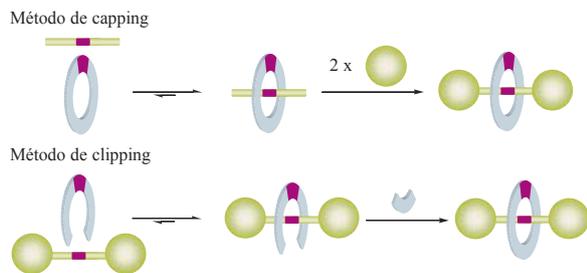
Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química, Universidad de Murcia  
Campus de Espinardo, 30100 Murcia  
C-e: [ppberna@um.es](mailto:ppberna@um.es)

Recibido: 09/07/2010. Aceptado 16/09/2010

a presentar un amplio número de aplicaciones que van desde la modificación de propiedades físico-químicas,<sup>[2]</sup> encapsulación reversible<sup>[16]</sup> y fabricación de materiales inteligentes<sup>[17]</sup> hasta la elaboración de máquinas moleculares.<sup>[18]</sup> Entre los ejemplos que han marcado un avance significativo en este campo se encuentran aquellos rotaxanos que integrados o depositados en distintos soportes sólidos son capaces de expresar, de manera reversible, una determinada propiedad física merced a un cambio controlado de la posición relativa de sus componentes submoleculares. De entre estos ejemplos<sup>[17c]</sup> cabe destacar, por su gran repercusión dentro y fuera de la comunidad científica, los músculos artificiales diseñados por Stoddart,<sup>[17c]</sup> capaces de contraerse reversiblemente mediante un estímulo electroquímico y las lanzaderas moleculares ideadas por Leigh capaces de trasladar un líquido por irradiación con luz ultravioleta.<sup>[17b]</sup>

### Métodos generales de síntesis de rotaxanos mediante el uso de plantillas

Las metodologías generales para la preparación de rotaxanos suponen la formación previa de un complejo supramolecular mediante el establecimiento de interacciones no covalentes<sup>[19]</sup> tales como puentes de hidrógeno, enlaces de coordinación con iones metálicos e interacciones  $\pi$ - $\pi$  aromáticas, entre otras. Posteriormente, una modificación covalente impide, de forma permanente, que sus componentes se disocien. De manera general, los métodos sintéticos<sup>[18b]</sup> utilizados con mayor frecuencia en la preparación de rotaxanos son los métodos de *capping* y de *clipping* (Esquema 1):



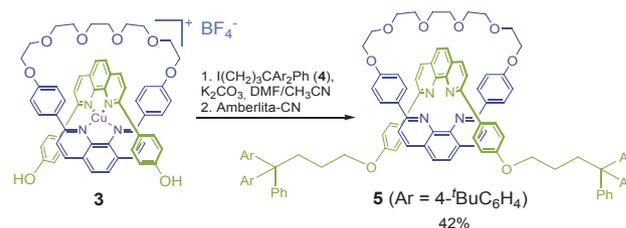
**Esquema 1.** Estrategias sintéticas de *capping* y *clipping* para la preparación de [2]rotaxanos mediante aplantillado.

- El método de *capping* (o de enhebrado y taponado) supone la captura covalente de un complejo supramolecular enhebrado o *pseudorotaxano* mediante la unión de dos grupos voluminosos a los extremos de la hebra lineal para dar el correspondiente rotaxano. Los grupos voluminosos, que actúan de taponeros, evitan la disociación (o desenhebrado) del macrociclo. Esta disociación sólo es posible si ocurre la ruptura de un enlace covalente.
- El método de *clipping* supone la ciclación de un ligando situado alrededor de la plantilla de una hebra lineal que ya dispone de grupos voluminosos en sus extremos.

### Síntesis de rotaxanos mediante aplantillado con metales. Una perspectiva general

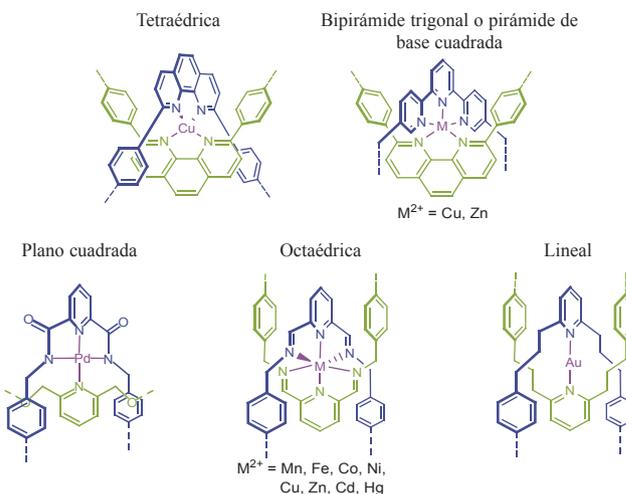
La coordinación con metales es una de las interacciones más fuertes que se han empleado en la preparación de moléculas enla-

zadas mecánicamente. Con frecuencia, el objeto de la coordinación es mantener unidos ciertos fragmentos estructurales en una orientación específica para que, tras una reacción de formación de enlace covalente, pueda generarse un enlace mecánico entre los ligandos. El grupo de investigación del Prof. Sauvage<sup>[20]</sup> fue el primero en aplicar esta estrategia a la síntesis de un catenano tras observar que la disposición ortogonal de ligandos de fenantrolina 1,10-disustituidos en un complejo tetraédrico de Cu(I) podrían generar los puntos de cruce necesarios para su formación. Años más tarde, el Prof. Gibson<sup>[21]</sup> adoptó la estrategia del grupo de Estrasburgo para preparar el [2]rotaxano **5** mediante una doble reacción de Williamson entre el complejo de cobre **3** y el yoduro de alquilo **4** seguido de una reacción de desmetalación para eliminar el metal (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntesis de un [2]rotaxano empleando Cu(I) como plantilla.

Desde su aparición, esta estrategia se ha aplicado con éxito a la síntesis de [n]catenanos, [n]rotaxanos, nudos, lanzaderas moleculares y otros tipos de estructuras mecánicamente entrelazadas.<sup>[18b,22]</sup> Estos métodos sintéticos involucran la asistencia de metales con diferentes geometrías de coordinación (octaédrica, bipiramidal trigonal, plano cuadrada y lineal, Figura 2).<sup>[11e,23]</sup>

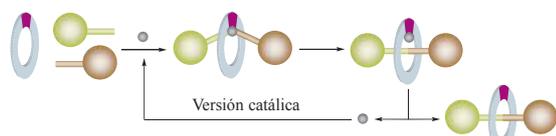


**Figura 2.** Diferentes geometrías de coordinación empleadas para la síntesis de rotaxanos y catenanos usando metales como plantillas.

### Síntesis de rotaxanos mediante aplantillado activo con metales

Hasta no hace mucho, todos los sistemas de aplantillado con metales se caracterizaban por: a) precisar de una cantidad estequiométrica de metal y b) necesitar de una coordinación permanente sobre cada uno de los componentes para

ensamblar la estructura. Recientemente, el Prof. Leigh de la Universidad de Edimburgo, ha introducido una nueva síntesis de aplantillado en la que el metal juega un papel activo promoviendo la reacción final de formación de enlace covalente en la que se captura la estructura entrelazada.<sup>[15]</sup> En esta estrategia, el metal tiene una doble función: actúa como plantilla para el enhebrado de los precursores y cataliza o facilita la formación de enlace covalente entre los reactantes. En el Esquema 3 se muestra de manera general esta nueva metodología sintética aplicada a la preparación de [2]rotaxanos. La formación de un enlace covalente entre las dos semi-hebras, verde y marrón, que genera la hebra del rotaxano es catalizada por un metal (de color gris) y orientada hacia el interior de la cavidad de un macrociclo (de color azul) por la geometría de coordinación del metal. Esta estrategia posee dos variantes, una estequiométrica, que precisa de un equivalente de metal y otra catalítica, en la que el metal se regenera durante la reacción.

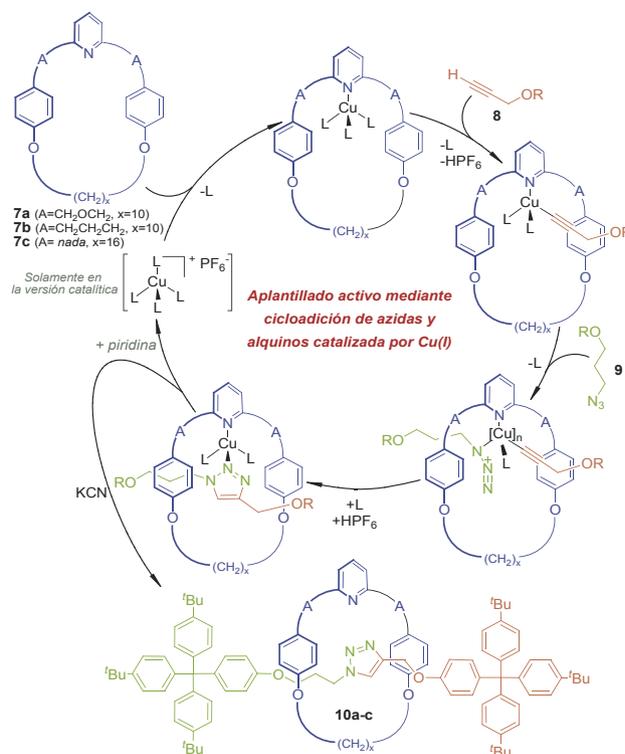


**Esquema 3.** Estrategia sintética para la preparación de [2]rotaxanos mediante aplantillado activo basado en reacciones catalizadas por metales.

### Reacciones “click” para la síntesis de rotaxanos mediante aplantillado activo con metales

La cicloadición catalizada por Cu(I) de azidas y alquinos terminales (reacción “click”) es capaz de transcurrir en unas condiciones de reacción extremadamente suaves proporcionando excelentes resultados.<sup>[13]</sup> Por ello, no es de extrañar que fuese la primera candidata para demostrar el concepto de aplantillado activo.<sup>[12]</sup> En este sentido, se pensó que la coordinación de un catión tetraédrico como Cu(I) a una posición endotópica de un macrociclo, como **7**, podría forzar que la coordinación del alquino terminal **8** y la azida **9** al cobre ocurriesen en caras opuestas del macrociclo (Esquema 4). A continuación, una reacción “click” capturaría covalentemente al [2]rotaxano **10**. Tras optimizar las condiciones de reacción y la estequiometría de los reactantes, el rendimiento del [2]rotaxano **10a** llegó hasta un 94% para la versión estequiométrica, empleando  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{PF}_6)$  como fuente de cobre(I). La incorporación en la reacción de piridina como ligando competidor permitió que el catalizador se reciclase para obtener **10a** en un 82% de rendimiento usando sólo un 4% de catalizador respecto a las semihebras **8** y **9**. Ambas variantes de la reacción precisan de una etapa posterior de desmetalación con KCN para liberar el rotaxano del metal empleado.

Una investigación exhaustiva de esta metodología de síntesis, incluyendo estudios cinéticos así como el empleo de más de una docena de macrociclos monodentados (como, por ejemplo, **7a-c**), bidentados y tridentados, la variación de la estequiometría de los reactantes y las condiciones de reacción, ha conducido al esclarecimiento de alguno de los detalles del mecanismo de esta reacción lo que supone un valor añadido excepcional para este tipo de metodología.<sup>[24]</sup> Otra característica que hace especialmente interesante esta aproximación es la posibilidad



**Esquema 4.** Síntesis de un [2]rotaxano mediante un aplantillado activo basado en la cicloadición de alquinos y azidas catalizada por cobre. R =  $(4\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3\text{CC}_6\text{H}_4$  y L puede ser  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , alquino, azida, piridina (en la versión catalítica) o un átomo dador del macrociclo, la hebra o el rotaxano.



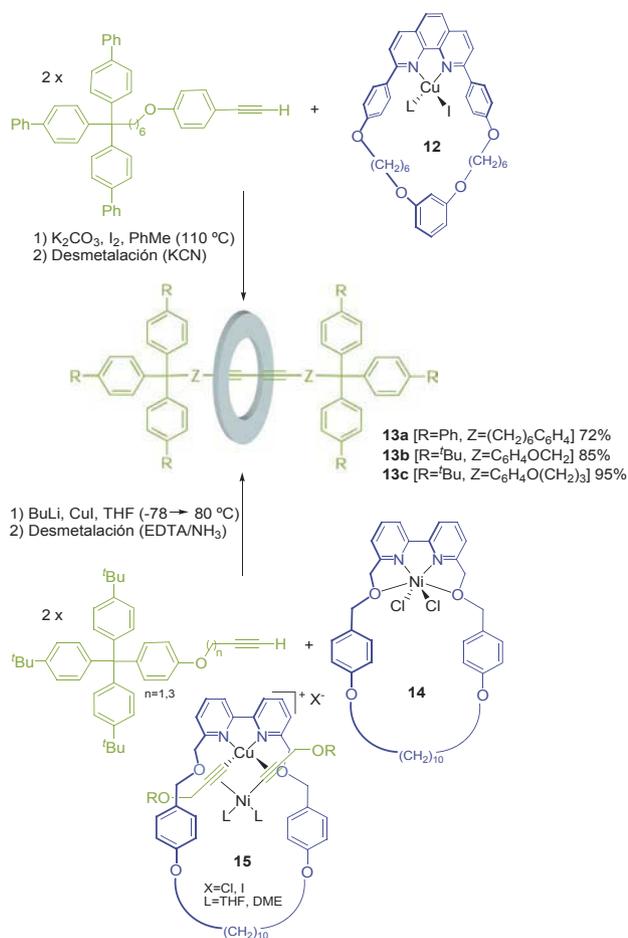
**Figura 3.** Ejemplo de [3]rotaxano con dos macrociclos y una hebra, obtenido mediante un aplantillado activo basado en reacción click de alquinos y azidas catalizada por cobre.

de obtener [3]rotaxanos, en rendimientos aceptables, cuando se aumenta el número de equivalentes del macrociclo **7c** respecto al de cobre (por ejemplo, **11** (Figura 3) se obtuvo en un 33%). Probablemente estos compuestos procedan de un complejo intermedio homobimetálico de cobre en el que cada macrociclo se uniría a un átomo de metal.

### Otras síntesis de rotaxanos mediante aplantillado activo con cobre, níquel y zinc

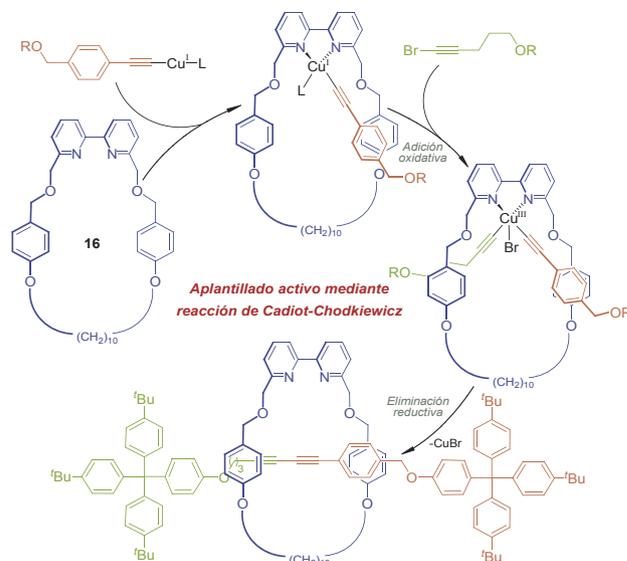
También se ha publicado la síntesis de rotaxanos mediante aplantillado activo con diversos metales que promueven el acoplamiento de alquinos terminales. En este sentido, Saito<sup>[25]</sup> y colaboradores describen el uso estequiométrico del complejo tetra-

drico de cobre(I) y un macrociclo de fenantrolina **12** para conseguir el homoacoplamiento Glaser de alquinos terminales a través de la cavidad macrocíclica. La formación del correspondiente rotaxano **13a** tiene lugar en un 72% de rendimiento (Esquema 5). En esta misma línea, recientemente se ha publicado<sup>[26]</sup> otro caso excepcional en el que un sistema bimetalico de cobre y níquel promueve un acoplamiento de alquinos a través de la cavidad de un macrociclo de bipyridina permitiendo la formación de los [2]rotaxanos **13b,c** en rendimientos de hasta un 95% (Esquema 5). En este caso, esta reacción de aplantillado activo hace uso del complejo octaédrico de níquel(II) y un macrociclo bipyridínico, **14**, en cantidades estequiométricas. El estudio experimental llevado a cabo con este sistema ha permitido conocer detalles muy interesantes sobre el mecanismo con el que funcionan estas reacciones catalizadas por dos centros metálicos diferentes. Así, los autores del trabajo han postulado que el complejo intermedio de cobre y níquel **15** sufre una eliminación reductiva de níquel para atrapar la estructura entrelazada **13** por formación de un enlace  $C_{sp}-C_{sp}$ . En otro caso, Leigh<sup>[27]</sup> y colaboradores han desarrollado un sistema de aplantillado activo basado en un heteroacoplamiento Cadiot-Chodkiewicz de alquinos promovido por cobre para dar rotaxanos con hebras no simétricas en rendimientos de hasta el 85% empleando una cantidad estequiométrica de metal y el macrociclo bipyridínico **16** (Esquema 6).

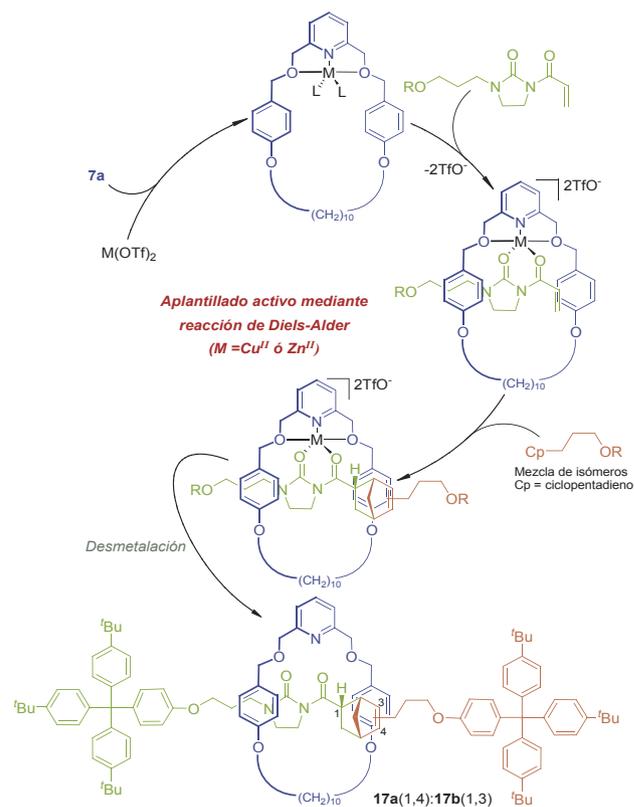


**Esquema 5.** Síntesis de [2]rotaxanos mediante acoplamiento de alquinos promovido por metales.

La excelente selectividad con la que transcurre esta reacción ha permitido que esta metodología se haya usado en la preparación de una lanzadera molecular capaz de operar con un *input* de energía mucho más pequeño del que se venía necesitando para controlar las lanzaderas sintetizadas por otros métodos.<sup>[18]</sup>



**Esquema 6.** Síntesis de un [2]rotaxano mediante un aplantillado activo basado en un heteroacoplamiento Cadiot-Chodkiewicz de alquinos. R = (4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, L = I, THF.



**Esquema 7.** Síntesis de un [2]rotaxano mediante un aplantillado activo basado en una reacción de Diels-Alder catalizada por cobre y zinc<sup>[29]</sup> R = (4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, L = OTf, M = Cu, Zn.

Mediante una aproximación diferente, se ha descrito<sup>[28]</sup> la síntesis de [2]rotaxanos en la que triflatos de Cu(II) o Zn(II) catalizan una reacción de Diels-Alder para formar el subcomponente lineal al tiempo que actúan de plantilla para su ensamblaje a través de la cavidad de un macrociclo. La reacción transcurre con una excelente estereo- y regioselectividad obteniéndose el rotaxano **17** como una mezcla de isómeros **17a**(1,4):**17b**(1,3) en proporción 9:1 si se emplea el macrociclo **7a** (Esquema 7) que mejora hasta 99:1 si se emplea el macrociclo **16**. El rendimiento de la reacción varía según el ácido de Lewis que se emplee. Así, **17** se obtiene en un 42% si se usa Zn(OTf)<sub>2</sub> o en un 83% con Cu(OTf)<sub>2</sub>. Estos rendimientos pueden mejorarse hasta un 91% si se utiliza un macrociclo bidentado, como el macrociclo bipyridínico **16**, y el triflato de cobre. A diferencia de otras síntesis de rotaxanos descritas mediante aplantillado activo,<sup>[15]</sup> en esta aproximación el lugar de enlace con el metal sobrevive en el rotaxano producto de la síntesis lo que ha sido aprovechado por los autores para diseñar una lanzadera molecular en la que la posición del anillo se puede intercambiar por complejación con diferentes iones metálicos.<sup>[28]</sup>

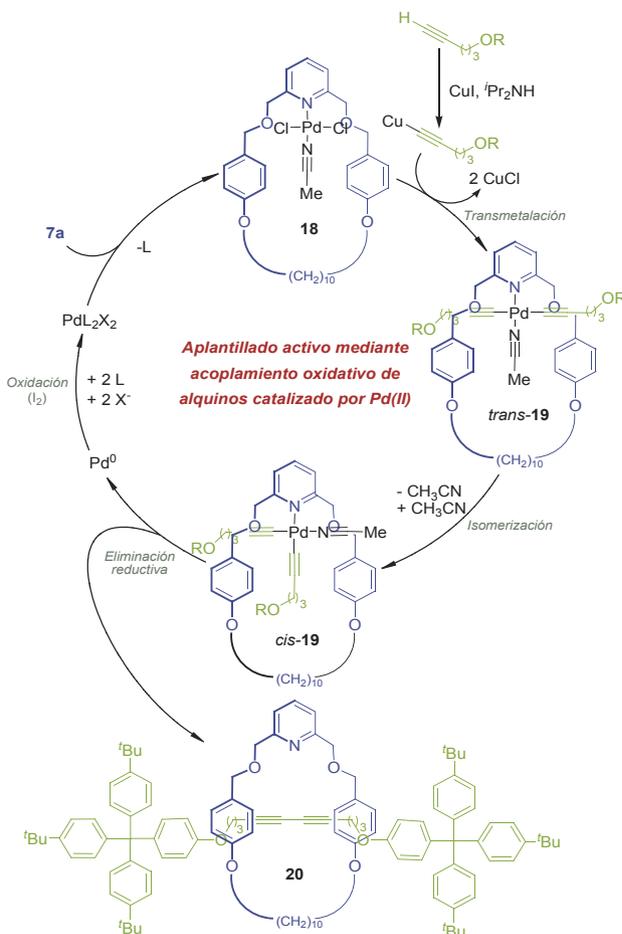
Recientemente, se ha publicado la síntesis de un [2] rotaxano con hebra alifática totalmente saturada mediante un aplantillado activo con níquel basado en el homoacoplamiento de bromuros de alquilo desactivados a través de un macrociclo derivado de 2,6-bis(oxazolin-2'-il)piridina.<sup>[30]</sup>

### Síntesis de rotaxanos mediante aplantillado activo con paladio

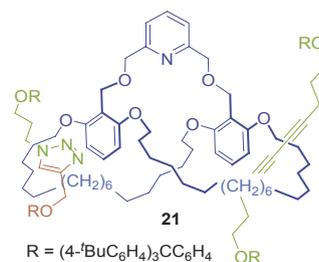
Las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio son herramientas de un gran valor en síntesis orgánica para llevar a cabo la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>[31]</sup> La incorporación de este tipo de reacciones a las estrategias de aplantillado activo ha dado lugar a protocolos de síntesis de indudable valor en el campo de las moléculas enlazadas mecánicamente permitiendo la preparación de rotaxanos funcionalizados, hasta ahora inaccesibles, y de sistemas biestables.

El primero de los métodos desarrollado en este contexto fue el aplantillado activo basado en un homoacoplamiento de alquinos terminal catalizada por paladio(II) para rendir [2] rotaxanos (Esquema 8).<sup>[32]</sup> El proceso se inicia con la sustitución de los dos átomos de cloro en *trans* del complejo de Pd(II) y el macrociclo de piridina **18** por aniones acetiluro para formar el complejo **19** en el que los ligandos, que ya poseen los grupos voluminosos que actuarán de tapones en el rotaxano, se encuentran coordinados a un Pd(II), con geometría plano cuadrada, a través de la cavidad del ligando macrocíclico. Una isomerización *cis-trans* seguida de una eliminación reductiva conducen al correspondiente rotaxano y Pd(0). El empleo de una cantidad estequiométrica de Pd(II) proporcionó el rotaxano **20** en un 61% de rendimiento. En su versión catalítica, la reacción se lleva cabo en presencia de I<sub>2</sub>, capaz de oxidar el Pd(0) a Pd(II) *in situ*, rindiendo el rotaxano en un 90% de rendimiento empleando únicamente un 5% de paladio.<sup>[32,33]</sup>

Combinando este método con el de aplantillado activo basado en reacciones click se han logrado sintetizar [3]rotaxanos (Figura 4) empleando macrobíclicos con el único lugar de enlace, capaces de favorecer la formación de dos hebras a través de su cavidad.<sup>[34,35]</sup>



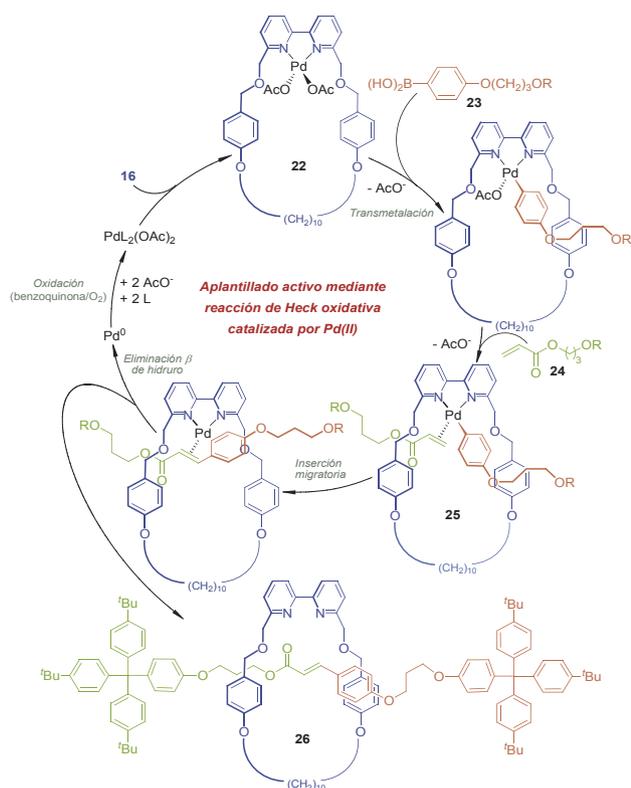
**Esquema 8.** Síntesis de un [2]rotaxano mediante un aplantillado activo basado en un homoacoplamiento de alquinos catalizado por paladio. R = (4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, L = CH<sub>3</sub>CN, <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NH y X = Cl, I.



**Figura 4.** Ejemplo de [3]rotaxano con un macrobíclico y dos hebras, una con un triazol y la otra con un diino, obtenido mediante un aplantillado activo secuencial.

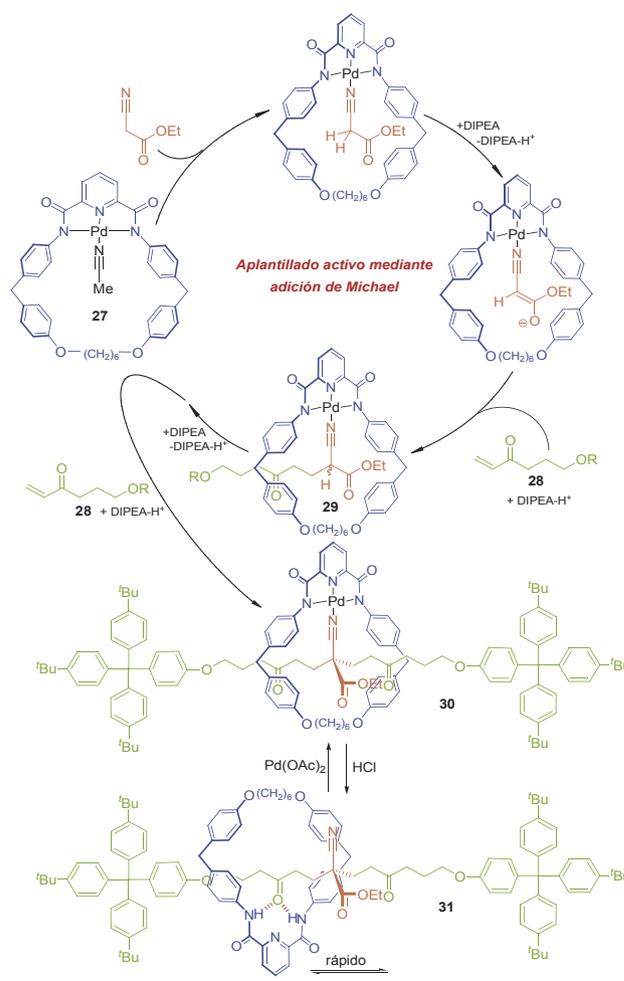
No obstante, el aplantillado activo basado en el acoplamiento oxidativo de alquinos catalizado por paladio sólo permite producir rotaxanos con hebras simétricas lo que limita, en cierto modo, su aplicación a la preparación de lanzaderas moleculares y otros sistemas entrelazados más complejos. Para conseguir extraer todo el potencial que puede ofrecer, esta metodología se extendió a procesos de acoplamiento cruzado como la reacción oxidativa de Heck catalizada por Pd(II).<sup>[36]</sup> El proceso comienza con la transmetalación del complejo de Pd(II) y el macrociclo

de bipyridina **22** con el ácido borónico **23** (Esquema 9). A continuación, la sustitución del acetato restante por la olefina desactivada **24** da lugar a la formación del complejo de Pd(II) **25**. La geometría plano cuadrada del metal junto con la ditopicidad del ligando macrocíclico obligan a que los dos ligandos introducidos se orienten hacia caras opuestas del plano promedio del macrociclo. Una inserción migratoria del alqueno en el enlace Pd-aryl (o alquénil) promueve la formación del enlace carbono-carbono a través de la cavidad del macrociclo, encarcerando así a la hebra resultante. Seguidamente, una eliminación  $\beta$  de hidruro conduce a la formación del correspondiente rotaxano y Pd(0). La re-oxidación *in situ* del metal con el sistema benzoquinona/O<sub>2</sub> permitió la obtención del rotaxano **26** en un 73% empleando un 10% de paladio (o un notable 66% si se usa únicamente 1% de Pd).



**Esquema 9.** Síntesis de un [2]rotaxano mediante un aplantillado activo basado en una reacción oxidativa de Heck catalizada por paladio. R = (4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, L = CH<sub>3</sub>CN, <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NH.

También se han desarrollado síntesis muy eficientes de rotaxanos mediante aplantillado activo con paladio mediante procesos multicomponente basados en adiciones Michael de  $\alpha$ -ciano esterés a cetonas vinílicas.<sup>[37]</sup> El proceso se inicia con la sustitución del acetonitrilo coordinado al átomo de paladio del complejo **27** con ciano acetato de etilo (Esquema 10). A continuación, en presencia de base se produce un anión enolato que se adiciona al compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$  insaturado **28** bloqueando, de este modo, una de las caras del complejo **29**. Una segunda adición de Michael por la cara posterior da lugar a la formación del producto entrelazado, **30**, en un rendimiento casi cuantitativo.



**Esquema 10.** Ensamblaje de cuatro componentes de un [2]rotaxano mediante un aplantillado activo basado en una adición de Michael promovida por paladio. R = (4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, DIPEA = <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt. La desmetalación de **30** y complejación de **31** modifican la velocidad de traslación del anillo a lo largo de la hebra.

La desmetalación de **30** provoca que el macrociclo del rotaxano **31** se mueva muy rápidamente, en CDCl<sub>3</sub>, entre los carbonilos cetónicos de la hebra en la escala de tiempo de la RMN. La complejación de **31** con Pd(OAc)<sub>2</sub> recupera el producto de la doble adición de Michael **30** al tiempo que detiene el movimiento del macrociclo a lo largo de la hebra. Como en el caso de aplantillado activo mediante reacción de Diels-Alder, el lugar de enlace con el metal sobrevive en el rotaxano producto de la síntesis lo que se ha aprovechado para diseñar una lanzadera molecular degenerada controlada por coordinación con paladio.<sup>[37]</sup>

## Conclusiones

En definitiva, esta nueva metodología sintética permite un acceso fácil a una gran variedad de rotaxanos con una eficiencia inimaginable para los pioneros en la síntesis de moléculas enlazadas mecánicamente. Entre las particularidades más notables que caracterizan a esta técnica están: (a) la eficiencia y flexibilidad inherente a tener un complejo

macrociclo-metal que desempeña diversas funciones durante la reacción, (b) no precisar de un reconocimiento constante de cada uno de los componentes del producto entrelazado, lo que incrementa la diversidad estructural de rotaxanos que se pueden obtener, (c) en algunos casos, únicamente son necesarias cantidades sub-estequiométricas del metal que actúa de plantilla, (d) la estrategia podría aplicarse a muchos tipos diferentes de reacciones catalizadas por metales de transición (e incluso organocatalíticas), (e) reacciones que transcurren únicamente a través de un intermedio enhebrado podrían dar acceso a construcciones macromoleculares mecánicamente entrelazadas que actualmente son inaccesible por otras vías, y (f) los requisitos geométricos de la coordinación del metal durante las etapas claves del ciclo catalítico de las reacciones de aplantillado activo con metales podrían dar idea del mecanismo por el que transcurren ciertas reacciones catalizadas por metales.

### Agradecimientos

Gracias al Prof. David A. Leigh y a su grupo por su continuo apoyo y estima. Gracias al Prof. Mateo Alajarín y a la Dra. Aurelia Pastor por la misma razón y por sus comentarios sobre el manuscrito original. Agradezco a la Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia (Proyecto 08661/PI/08) y al Ministerio de Ciencia e Innovación (Proyecto CTQ2009-12216/BQU) por la financiación, y a éste último, también, por mi contrato Ramón y Cajal.

### Referencias

- I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723–5724.
- Molecular Catenanes, Rotaxanes, and Knots: A Journey through the World of Molecular Topology (Eds.: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- Cuando se nombra un rotaxano se le suele anteponer un número, *n*, entre corchetes que indica que su estructura esta constituida por *n* componentes entrelazados.
- a) E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433–4434; b) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795–810.
- G. Schill en *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, **1971**.
- G. Schill, A. Lüttringhaus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 546–547.
- Los *catenanos* son moléculas enlazadas mecánicamente que están constituidas por dos o más componentes macrocíclicos anillados entre si como los eslabones de una cadena. Se les suele anteponer un número, *n*, entre corchetes para indicar que la molécula contiene *n* anillos entrelazados.
- G. Schill, H. Zollenkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53–74.
- a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304–1319; b) J.-M. Lehn en *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**; c) Para una edición especial sobre Química Supramolecular léase: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 4763–5206.
- a) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1996**; b) Para una edición especial sobre reconocimiento molecular (Ed.: S. H. Gellman) léase: *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231–1734.
- a) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725–2828; b) *Templated Organic Synthesis* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; c) D. H. Busch, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 1–65; d) F. Aricó, J. D. Badjic, S. J. Cantrill, A. H. Flood, K. C. F. Leung, Y. Liu, J. F. Stoddart, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 203–259; e) P. Gaviña, S. Tatay, *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 24–43.
- V. Aucagne, K. D. Haenni, D. A. Leigh, P. J. Lusby, D. B. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186–2187.
- a) R. Huisgen, en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**; b) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; c) D. Díaz-Díaz, M. G. Finn, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, C. J. Hawker, *An. Quim.* **2008**, *104*(3), 173–180; d) Para una edición especial sobre aplicaciones de la química *click* (Eds.: M. G. Finn, V. V. Fokin) léase: *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221–1407; e) Para una revisión reciente sobre la aplicación de la química *click* a la síntesis de rotaxanos y catenanos léase: K. D. Hänni, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240–1251.
- Una *lanzadera o satélite molecular* es un tipo de rotaxano en el que el macrociclo puede ser trasladado a voluntad entre ciertas partes de la hebra, llamadas *estaciones*, que son capaces de establecer una interacción atractiva con el macrociclo. Léase referencia 18c.
- J. D. Crowley, S. M. Goldup, A.-L. Lee, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1530–1541.
- a) M. R. Craig, M. G. Hutchings, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1071–1074; b) A. Fernandes, A. Viterisi, F. Coutrot, S. Potok, D. A. Leigh, V. Aucagne, S. Papot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6443–6447.
- a) T. J. Huang, B. Brough, C. M. Ho, Y. Liu, A. H. Flood, P. A. Bonvallet, H. R. Tseng, J. F. Stoddart, M. Baller, S. Magonov, *Appl. Phys. Lett.* **2004**, *85*, 5391–5393; b) J. Berná, D. A. Leigh, M. Lubomska, S. M. Mendoza, E. M. Pérez, P. Rudolf, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 704–710; *An. Quim.* **2005**, *101*(3), 80; c) T. D. Nguyen, H. R. Tseng, P. C. Celestre, A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 10029–10034; d) G. Fioravanti, N. Haraszkiwicz, E. R. Kay, S. M. Mendoza, C. Bruno, M. Marcaccio, P. G. Wiering, F. Paolucci, P. Rudolf, A. M. Brouwer, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2593–2601. e) Para una revisión reciente léase: E. Coronado, P. Gaviña, S. Tatay, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1674–1689.
- a) X. Grabuleda, C. Jaime, *An. Quim.* **2001**, *97*(3), 3–13; b) Para una edición especial sobre máquinas moleculares (Ed.: T. R. Kelly) léase: *Top. Curr. Chem.* **2005**, *262*, 1–236; c) E. M. Pérez, *An. Quim.* **2006**, *102*(3), 5–12; d) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191; e) J. Berná, G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Pérez, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 39–54; f) A. Rescifina, C. Zagni, D. Iannazzo, P. Merino, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 448–481.
- J. W. Steed, J. L. Atwood en *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**, pp. 19–30.
- C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095–5098.
- C. Wu, P. R. Lecavalier, Y. X. Shen, H. W. Gibson, *Chem. Mater.* **1991**, *3*, 569–572.
- a) J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 319–327; b) J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 611–619; c) J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jiménez-Moleró, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477–487; d) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, B. X. Colasson, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 261–283; e) J. A. Faiz, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 422–442.

23. S. M. Goldup, D. A. Leigh, P. J. Lusby, R. T. McBurney, A. M. Z. Slawin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6999–7003 y referencias citadas.
24. V. Aucagne, J. Berná, J. D. Crowley, S. M. Goldup, K. D. Haenni, D. A. Leigh, P. J. Lusby, V. E. Ronaldson, A. M. Z. Slawin, A. Viterisi, D. B. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11950–11963.
25. S. Saito, E. Takahashi, K. Nakazono, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5133–5136.
26. J. Berná, S. M. Goldup, A.-L. Lee, D. A. Leigh, M. D. Symes, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4392–4396.
27. J. D. Crowley, S. M. Goldup, N. D. Gowans, D. A. Leigh, V. E. Ronaldson, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6243–6248.
28. J. D. Crowley, K. D. Haenni, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5309–5314.
29. El dieno empleado en esta reacción es una mezcla, aproximadamente 1:1, de los isómeros sustituidos en las posiciones 1 y 2 del ciclopentadieno. Ambos isómeros se encuentran en equilibrio en las condiciones de reacción pero sólo el isómero sustituido en la posición 2 es el que reacciona con el dienófilo.
30. S. M. Goldup, D. A. Leigh, R. T. McBurney, P. R. McGonigal, A. Plant, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 383–386.
31. a) J. Tsuji en *Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21<sup>st</sup> Century*, Wiley, Chichester, **2004**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
32. J. Berná, J. D. Crowley, S. M. Goldup, K. D. Haenni, A.-L. Lee, D. A. Leigh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5709–5713.
33. T. M. Swager, R. M. Moslin, *Synfacts* **2007**, 1158.
34. S. M. Goldup, D. A. Leigh, P. R. McGonigal, V. E. Ronaldson, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 315–320.
35. T. M. Swager, B. Esser, *Synfacts* **2010**, 301.
36. J. D. Crowley, K. D. Haenni, A.-L. Lee, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12092–12093.
37. S. M. Goldup, D. A. Leigh, P. J. Lusby, R. T. McBurney, A. M. Z. Slawin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3381–3384.

**WATOC**  
SANTIAGO DE COMPOSTELA 2011

Ninth Triennial Congress of the  
**WORLD ASSOCIATION  
OF THEORETICAL AND  
COMPUTATIONAL  
CHEMISTS**

Santiago de Compostela (Spain)  
17-22 July, 2011

[www.watoc2011.com](http://www.watoc2011.com)

[watoc2011@uam.es](mailto:watoc2011@uam.es)

Deadline for abstracts: March 1, 2011  
Deadline for early registration: April 1, 2011