

DE CATENANOS Y ROTAXANOS A INTERRUPTORES, SENSORES Y COCHES MOLECULARES



From catenanes and rotaxanes to molecular switches, sensors and cars.

ANTONIO TSUNESHIGE ¹



De izq. A der.
Jean-Pierre Sauvage, Sir James Fraser Stoddart y Bernard (Ben) L. Feringa

RESUMEN

Por varias décadas, entrelazar mecánicamente dos moléculas circulares de manera consistente no había sido nada simple. Mucho menos el ensartar de manera estable una molécula lineal en una circular. Fueron hechos fortuitos los que llevaron a dos pioneros a descubrir independientemente la manera de realizar eficientemente estas hazañas. De esta manera fueron creados el catenano y el rotaxano. Pronto se pudo vislumbrar la aplicación de estos en el diseño de interruptores, sensores, válvulas, canales, todos de escala molecular. La máxima proeza la llevó a cabo un tercer científico construyendo un nanocoche móvil con tracción en las cuatro ruedas.

Palabras claves: Catenanos, rotaxanos, nanopartículas.

ABSTRACT

Over several decades, linking mechanically two circular molecules together had proven to be no easy task. Even less the insertion and stabilization of a linear molecule into a circular one. It was by mere chance how two scientists discovered independently the solutions to these feats. Thus the rotaxane and the catenane were created. Soon it was realized the possibility of designing switches, sensors, valves, channels, all of molecular scale. A third scientist came with the achievement of building a four-wheel drive molecular car that moved forward.

Key words: Catenanos, rotaxanes, nanoparticles.

El Premio Nóbel de Química del año 2016 fue conferido por la Real Academia Sueca de Ciencias de manera equitativa a tres científicos: Jean-Pierre Sauvage, Sir James Fraser Stoddart y Bernard (Ben) L. Feringa, por el diseño y síntesis de máquinas moleculares¹.

Todavía algunos recordarán la película de ciencia ficción *Fantastic Voyage* (1966). En ella, un científico americano que habría descubierto la manera de miniaturizar la materia de manera permanente, es rescatado de la Unión

¹ Ph.D. Egresado del Departamento de Química, Facultad de Ciencias y Filosofía, UPCH. Profesor principal de la Universidad Hosei, Tokio, Japón.

Soviética de manera bastante accidentada y sufre un trauma cerebral, quedando en estado comatoso.

Para salvarlo es necesario que se le realice una operación quirúrgica interna con urgencia. Es entonces que se recurre a una tripulación de cinco profesionales que a bordo del submarino Proteus son miniaturizados al tamaño de un micrón (es decir, una millonésima parte de un metro, o 10^{-6} m) e inyectados en el paciente. Esta sinopsis puede parecer en la actualidad totalmente irrisoria. Pero el sueño de construir máquinas a escalas submicroscópicas, o en su defecto, miniaturizarlas mediante el empleo de un rayo fantástico, pese a que era sólo posible en el mundo de la ciencia ficción, no se ha desvanecido con el paso de los años. Ejemplos encontrados en la naturaleza: máquinas supramoleculares protéicas y muy complejas

La gran inspiración, fuente de ideas para nuestros plagios, la encontramos en la naturaleza. Lo biológico siempre nos implica misterio, movimiento y espontaneidad. Cada célula es un conglomerado de maquinarias protéicas que funcionan en total sincronización, participando activamente en todos los procesos funcionales de la célula². Máquinas tales como la ATP sintetasa³, con un diámetro aproximado de 8 nanómetros (un nanómetro o nm representa una mil millonésima parte de un metro, 10^{-9} m), es el complejo enzimático que sintetiza ATP (trifosfato de adenosina). Estructuralmente, este es un motor rotatorio que se le encuentra en abundancia anclada en la membrana interna de las mitocondrias.

Otro ejemplo lo encontramos en el aparato flagelar de las bacterias que provee de propulsión a microorganismos como la bacteria E. coli y es otro ejemplo de motor rotatorio⁴. Éste es más complejo y grande que

el anterior, de alrededor 30 nm de diámetro. Tanto la ATP sintetasa como el motor flagelar funcionan gracias a fuerzas eléctricas y entrópicas producidas por la disipación de una diferencia de potencial de protones a través de una membrana.

La RNA polimerasa es una fábrica macromolecular de más de 10 nm de diámetro que se adhiere a las cadenas de DNA y realiza la transcripción del código genético en formato RNA⁵.

Todos estos ejemplos existentes en la naturaleza son tanto elegantes como complejos, al punto de hacer conceder gratuitamente a algunos la posibilidad de existencia de una inteligencia superior que las haya diseñado con un propósito supremo. Pero es claro que la naturaleza ha escogido proteínas como material primario de construcción. Estamos todavía en la fase de estudio tratando de entender cómo las proteínas funcionan, y bastante lejos del nivel de poder diseñarlas con una funcionalidad específica y controlable. Además, carecemos de la capacidad de reproducir y controlar a discreción la energía motriz que impulse estas maquinarias. Es por esto que la empresa de fabricar mecanismos estructurales debió de empezar por niveles más básicos.

El problema de cómo entrelazar dos eslabones moleculares y el nacimiento del catenano.

Conocemos moléculas circulares como la valinomicina o la ciclodextrina. Pero nadie se hubiese imaginado que la gran proeza inicial sería crear una estructura en la que dos eslabones conformados por dos moléculas circulares estuviesen entrelazadas. Desde mediados del siglo XX hubo intentos, pero con pobre rendimiento. En química son conocidos

los enlaces covalentes en los que elementos se unen compartiendo electrones y, excepto los compuestos iónicos (como la sal de mesa), forman todos los compuestos conocidos: proteínas, grasas, azúcares, ácidos nucleicos, plásticos; todos están formados por enlaces covalentes. De producirse este nuevo tipo de estructura se estaría creando un nuevo tipo de enlace: el enlace mecánico. Jean-Pierre Sauvage, francés, actualmente profesor emérito de la Universidad de Estrasburgo, Francia, descubrió que en uno de sus compuestos obtenidos cuando realizaba experimentos fotoquímicos, halló lo que parecía ser dos moléculas circulares, ambas entrelazadas alrededor de un ion de cobre⁴. Esto le precipitó a idear la manera de reproducir esa estructura. Utilizó una estructura molecular macrocíclica con dos nitrógenos adecuadamente posicionados y dirigidos hacia la parte central (esta porción fue una fenantrolina) y a los que coordinó un metal de transición, cobre Cu(I) (Figura 1). A esta estructura añadió otra semicircular que contenía también una fenantrolina y que con sus nitrógenos adecuadamente posicionados formaban los otros dos enlaces de coordinación planar del cobre. Esta porción semicircular, forzada por la presencia del metal de transición se posicionaba así en la parte interna de la estructura macrocíclica. Habiendo dotado de grupos funcionales en ambos extremos de la molécula semicircular sólo restaba hacer reaccionar estos con otra molécula semicircular complementaria con grupos funcionales adecuados en sus extremos que reaccionarían con los anteriores para así sellar y completar otra estructura circular. Finalmente, el ión cuproso inicialmente incorporado podía removerse mediante el empleo de un agente quelante⁵. Así se habría creado la primera estructura con enlace mecánico de manera simple y directa, el catenano, y con ella habría

nacido el campo de la topología química⁴.

La fabricación de una mancuerna molecular: el fortuito romance entre un herbicida y una corona de éter.

Al mismo tiempo que se trataba de hallar una solución al problema de cómo entrelazar dos moléculas macrocíclicas, se intentaba resolver el problema de cómo estabilizar una molécula lineal que atravesase una molécula cíclica sin que ésta se le separase. Ésta sería estructuralmente análoga a una mancuerna. Para ello era necesario encontrar una molécula lineal, una molécula cíclica que permitiese físicamente la inserción de la molécula lineal, y la colocación de grupos voluminosos a ambos extremos de ésta a manera de toques para impedir que la molécula cíclica se desenlazara. Fue así como nació el concepto

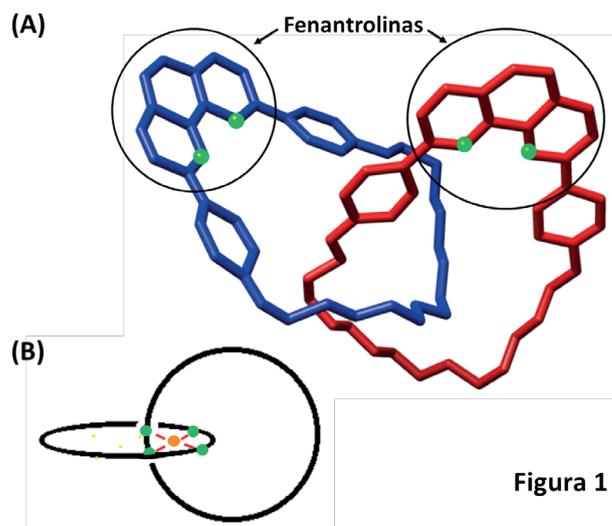


Figura 1

Figura 1. (A) Ejemplo de un catenano. Ésta molécula está basada en el protocolo de Jean-Pierre Sauvage en el que utiliza fenantrolinas (en círculos) en dos moléculas independientes. La segunda molécula se unirá a la circular a modo de eslabón, la cual luego sería cerrada por la condensación de sus extremos libres. Los nitrógenos en ambas fenantrolinas (esferas verdes), forman un complejo de coordinación planar en presencia de un ión cuproso Cu (I) (no mostrado). (B) Bosquejo inicial de Sauvage en el que describe sucintamente el efecto creado por la formación de complejo con el ión metálico (esfera naranja) con los cuatro nitrógenos (esferas verdes) de las dos porciones de fenantrolina.

de rotaxano, palabra derivada de la imagen física de una rueda a la que le atravesaba un eje, pero de dimensiones nanométricas. Los primeros intentos para lograr esta proeza en la segunda mitad del siglo XX fueron pobres; el rendimiento era alrededor de 5 por ciento. Fue Fraser Stoddart, químico de origen escocés y posteriormente naturalizado norteamericano, quien solucionó el problema de síntesis de rotaxanos, y por si fuera poco, de catenanos, mediante el empleo de plantillas.

Fue a finales de los 80s, cuando trabajaba en el Imperial Chemical Industries, que se topó con un detalle curioso. En ese entonces Stoddart trabajaba en cómo inactivar uno de los productos que se producían, un herbicida cuyo uso está actualmente prohibido en muchas partes del mundo: el paraquat⁶. Este compuesto es una doble piridina covalentemente unida en posición para que posee ambos nitrógenos cuaternarios metilados y por lo tanto electropositivos. Paraquat es también conocido por ser un agente de óxido-reducción muy potente y por lo tanto generador de radicales de oxígeno. Mientras buscaba una manera de neutralizar esta molécula, Stoddart se dio cuenta que esta molécula se posicionaba dentro de éteres de corona. Estos compuestos, cuyos métodos de síntesis y caracterización le valieron a Charles J. Pedersen⁷ el premio Nóbel de Química en 1987, son moléculas cíclicas conformadas por varias unidades de óxido de etileno. Los oxígenos apuntando hacia el centro de la corona expondrían su carácter electronegativo, interactuando favorablemente con los nitrógenos cuaternarios de la molécula de paraquat. Los topes los compondrían átomos de silicio saturados de sec-propilos.

No pasó mucho tiempo hasta que Stoddart y su grupo consiguieran invertir la química de estos compuestos, es decir, lograr ensartar una cadena lineal de unidades de óxido de

etileno en un anillo formado por unidades de paraquat. Con esto sería posible insertar grupos funcionales en esta cadena lineal. Fue a comienzos de los 90s cuando Stoddart publicó un artículo revolucionario. Mediante la inclusión de grupos ricos y pobres en electrones en extremos opuestos de la cadena lineal, él pudo hacer oscilar este anillo de un extremo al otro de esta cadena lineal como resultado de cambiar las condiciones del medio (Figura 2). Con esto se habría creado el primer interruptor y sensor molecular⁸.

Al haberse logrado un movimiento a nivel molecular que es controlable, de altas precisión y reproducibilidad, no era difícil alterar la mecánica de este dispositivo y aplicarlas a la de máquinas moleculares nunca antes vistas. El mismo Stoddart fue el que inició el empleo de la palabra meccano (homónimo del juguete educativo) para referirse al empleo de moléculas a modo de piezas para construir artificios moleculares⁹. Así claramente

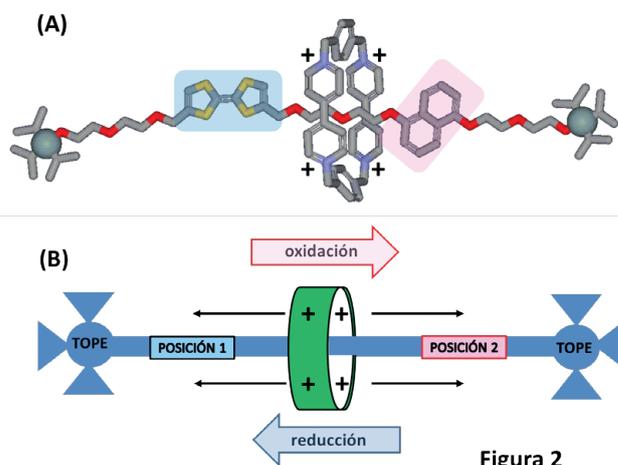


Figura 2. (A) Rotaxano a modo de interruptor redox de dos posiciones. El rotaxano está formado por una cadena lineal (eje) de unidades de éter con dos inclusiones (cuadrados azul y rojo) y un anillo que contiene dos moléculas de paraquat (cada amino cuaternario posee carga positiva) con topes de sílice saturado con sec-propilos en ambos extremos. (B) Esquema de lo mostrado en (A). El anillo de paraquat puede oscilar entre dos posiciones, las cuales se definen por el estado de oxidación de cada posición.

podemos visualizar dispositivos biológicos, como músculos en contracción, o válvulas que funcionarían a manera de dispositivos de secreción controlada, o portadores de drogas dirigidas hacia células específicas, o canales que se abrirían o cerrarían en reacción a cierto agente^{10,11}. Inclusive, la creación de un sistema sintetizador directo de proteínas, prescindiendo del RNA¹². A modo de comparación, según este sistema, la adición de un amino ácido tardaría 12 horas, mientras que el ribosoma añadiría entre 15 a 20 aminoácidos por cada segundo.

Movimiento direccional de una molécula de cuatro ruedas con propulsión eléctrica sobre una superficie metálica.

Así fue como el tercer recipiente del Nóbel de Química de 2016, Ben Feringa, de la Universidad de Groningen, Holanda, tituló su artículo publicado en 2011¹³ En él expone los fundamentos del diseño de un móvil molecular montado sobre cuatro elementos rotatorios. En simples palabras, la construcción de un nanocoche con tracción en las cuatro ruedas. Cualquier automotor requiere de una fuente de energía que le provea el movimiento: luz (como en el sistema fotosintético de las plantas), o el obtenido mediante una reacción bioquímica (como la hidrólisis de ATP), un campo magnético variable, o de la común y corriente electricidad. Feringa armó una estructura química a manera de chasis, al que adicionó perpendicularmente mediante enlaces dobles y en ambos extremos dos grupos macrocíclicos, cada uno formado por un ciclopentano intermedio a dos grupos bencénicos a manera de “ruedas”. La unión de estos elementos al chasis se realizaba a través de otro ciclopentano posicionado de manera conveniente uno a cada lado en ambos extremos del chasis. Así, el enlace entre el ciclopentano existente en cada

rueda y el respectivo ciclopentano del chasis, debido a que era doble no permitía a éstas rotar libremente, pero sí podría hacerse variar la forma isomérica de un carbono quiral crítico del ciclopentano ligado al chasis. Este doble enlace podría alterarse a uno simple mediante excitación eléctrica. Si al mismo tiempo se aplicaba una excitación vibracional, ocurriría una inversión estérica (isomerización R-S) de este carbono, lo cual produciría un aparente giro de la “rueda” (inversión helicoidal). La fuente energética se proveería mediante la sonda de un microscopio de barrido de efecto túnel. Esto suponía que el nanocoche se desplazaría sobre una superficie metálica, además que por la misma técnica podía visualizarse lo que ocurría, aunque de manera estática. La inversión helicoidal, es decir, la que proveía de rotación a las “ruedas” producía un 60 por ciento de eventos éxitosos si el voltaje de polarización aplicado era de alrededor de 280 milivoltios. Se midió la traslación de éste

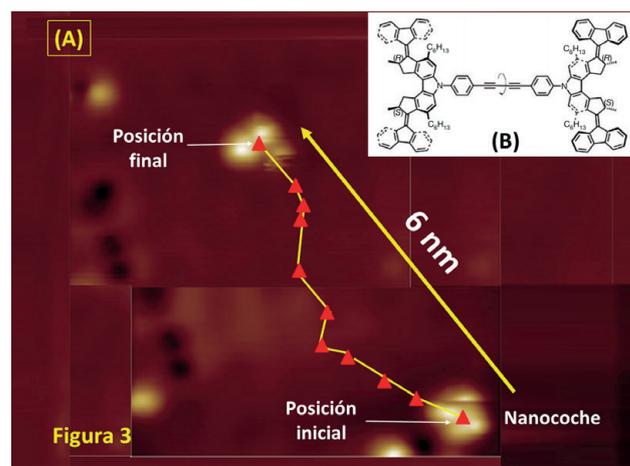


Figura 3. (A) Trayectoria del desplazamiento del nanocoche creado por Feringa et al. Imagen compuesta por dos fotografías obtenidas mediante el microscopio de barrido de efecto túnel, que muestran las posiciones inicial y final del nanocoche, al cabo de 10 excitaciones electrónicas. La posición de cada paso se indica por un triángulo rojo, y el segmento que las une, la trayectoria de cada paso. La distancia recorrida después de 10 pasos fue de 6 nm. (B) Estructura molecular del nanocoche. Cada porción localizada en cada esquina unida por un enlace doble constituye una “rueda” del nanocoche (basado en referencia 13).

en respuesta al voltaje. Se concluyó que la aplicación de unos 800 milivoltios resultaba en un 90 por ciento de eventos exitosos. Así, conociéndose las condiciones ideales se activó el nanocoche. Éste recorrió una trayectoria casi lineal de 6 nanómetros al cabo de 10 excitaciones eléctricas (Figura 3). Cada estímulo eléctrico correspondía a un “paso” del nanocoche. Ésta era la prueba definitiva que probaba que se había podido dirigir una estructura molecular a disposición. Aquí podemos notar claramente el diminuto tamaño de estos dispositivos moleculares en comparación a la maquinaria basada en proteínas, como se citó arriba.

Con esto se demostraba contundentemente que el sueño de antaño podía hacerse realidad. Éste es el impacto que el Premio Nóbel de Química del presente año tendrá en las décadas venideras, con el nacimiento de arquitectos moleculares, diseñadores de nanomecanismos, la creación de nuevos materiales inimaginables con nanoestructura nunca antes vista. Un ejemplo de cómo esta tecnología ya se aplica lo vemos en el estuche protector¹⁵ para el iPhone producido por Nissan Scratch Shield, (subsidiaria de la compañía automotriz japonesa) Para esto se creó una cobertura hecha de un tejido de estructura nanoscópica de fibras de polímero ensartadas de manera intercalada a través de barriles de ciclodextrinas. Normalmente, la simple presión física rompería estos polímeros

creándose así un rasguño en la superficie. Los barriles de ciclodextrina proveían de la flexibilidad necesaria para que las fibras de polímero no se quebrasen. Esta tecnología ya se aplicaba en la pintura “auto-reparable” de los coches de lujo de la compañía automotriz original.¹⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/
2. van den Heuvel M.G. & Dekker, C. Motor proteins at work for nanotechnology. *Science*. 2007;317, 333-336.
3. <http://pdb101.rcsb.org/motm/72;>
4. [http://materialsviews.com/pinnacle-evolutionary-bionanotechnology-bacterial-flagellar-motor/;](http://materialsviews.com/pinnacle-evolutionary-bionanotechnology-bacterial-flagellar-motor/)
5. <http://pdb101.rcsb.org/motm/40>
6. Stoddart, J.F. The master of chemical topology. *Chem Soc Rev*. 2009;38, 1521-1529.
7. Chambron, JC et al. Interlacing molecular threads on transition metals. *Pure & Appl. Chem*. 1990;62, 1027-1034. *Science Watch*. 2005; 16(5). UCLA's J. Fraser Stoddart on switching to molecular electronics. (entrevista)
8. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/pedersen-facts.html
9. Bissell RS, Córdova E, Kaifer AE & Stoddart JF. A chemically and electrochemically switchable molecular shuttle. *Nature* 1994;369, 133-137.
10. Fang, LF. et al. Mechanically bonded macromolecules. *Chem Soc Rev*. 2010;9, 17-29.
11. Browne, WR. & Feringa, BL. Making molecular machines work. *Nature*. 2006;1, 25-35.
12. Peplow, M. March of the machines. *Nature*. 2015; 525, 18-21.
13. Peplow, M. Molecular robot mimics life's protein-builder. *Nature News*. 2013; Jan 10.
14. Kudernac T et al. Electrically driven directional motion on a four-wheeled molecule on a metal surface. *Nature*. 2011; 479, 208-211.
15. http://www.nissan-global.com/EN/NEWS/2012/_STORY/120116-01-e.html
16. <http://www.nissan-global.com/EN/TECHNOLOGY/OVERVIEW/scratch.html>