



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

Máquinas moleculares y sus aplicaciones

Autor: Javier Larrubia Fernández

Fecha: Julio 2020

Tutor: Prof. Emilio Fidel Llama Hurtado

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
2.1 Antecedentes históricos.....	4
2.2 Especies moleculares entrecruzadas.....	5
2.2.1 Catenanos.....	5
2.2.2 Rotaxanos.....	6
2.2.3 Pseudorrotaxanos.....	8
2.2.4 Polímeros supramoleculares.....	8
3. Objetivos.....	9
4. Material y métodos.....	9
5. Resultados y discusión.....	10
5.1 Transbordadores moleculares.....	10
5.2 Músculos moleculares.....	12
5.3 Motores moleculares.....	12
5.4 Automóvil molecular.....	16
5.5 Autoensamblaje y nanotecnología.....	17
6. Conclusión.....	20
7. Bibliografía.....	21

1 Resumen.

Una máquina molecular es el ensamble de un número determinado de componentes moleculares que son diseñados para llevar a cabo movimientos observados en maquinarias macroscópicas, como resultado del estímulo externo adecuado. Dentro de las éstas encontramos ascensores, tijeras, bisagras, interruptores, músculos y hasta automóviles moleculares, los cuales, no habrían sido una realidad actual sin las aportaciones de científicos como Bernard Feringa, Fraser Stoddart y Jean-Pierre Sauvage. Gracias a sus estudios sobre catenanos, rotaxanos y pseudorrotaxanos, han aportado un conocimiento fundamental sobre el control del movimiento a nivel molecular y su aplicación al desarrollo de máquinas moleculares.

El futuro inmediato de estas máquinas y sus aplicaciones están aún por descubrir, condicionados por fenómenos como el autoensamblado, aunque, por otra parte, a pesar del carácter de ciencia-ficción de los nano-robots, el diseño de materiales nanoestructurados se encuentra muy avanzado suponiendo en un futuro cercano una mejora sustancial de la calidad de vida.

Palabras clave: Química Supramolecular, Catenano, Rotaxano, Máquina Molecular, Autoensamble.

➤ **Abstract:**

A molecular machine is the set of a specific number of molecular components that are specific to carry out the movements observed in macroscopic machines, as a result of the appropriate external stimulus. Within the devices found elevators, scissors, hinges, switches, muscles and even molecular automobiles, which, we would not have been a current reality without the contributions of scientists such as Bernard Feringa, Fraser Stoddart and Jean-Pierre Sauvage. Thanks to their studies on catenanes, rotaxanes and pseudo-rotaxanes, they have provided fundamental knowledge on the control of movement at the molecular level and its application to the development of molecular machines.

The immediate future of these machines and their applications are yet to be discovered, conditioned by phenomena such as self-assembly, although, on the other hand, despite the science-fiction nature of nano-robots, the Design of nanostructured materials is very advanced, assuming in the near future a substantial improvement in the quality of life.

Keywords: Molecular Chemistry, Catenane, Rotaxane, Molecular Machines, Self-assembly.

2 Introducción

2.1 Antecedentes históricos

Una máquina molecular puede definirse como un dispositivo formado a partir del ensamblaje de diversos componentes moleculares que son capaces de realizar movimientos mecánicos (output) como respuesta a un estímulo externo adecuado (input), permitiendo el desarrollo de una función específica (1).

La idea de poder construir máquinas moleculares en un laboratorio fue sugerida por primera vez en el año 1959 por R. Feynman. En su conferencia, "There is plenty of room at the bottom", Feynman planteaba la posibilidad de sintetizar moléculas mediante la manipulación y el ensamblaje de los correspondientes átomos (2). La situación que Feynman exponía corresponde a la miniaturización de componentes utilizados en la construcción de dispositivos mecánicos que se había llevado a cabo mediante la fabricación de partes gran tamaño hacia abajo (top-down). Ésta tenía como limitación intrínseca que obligaba a los físicos e ingenieros electrónicos a manipular piezas de materia cada vez más pequeñas. El enfoque alternativo que planteó era la fabricación de las partes de menor tamaño hacia arriba (bottom-up), que comienza con las composiciones más pequeñas de materia que tienen formas distintas y propiedades únicas, es decir, las moléculas. En el contexto de este desafío particular, los químicos han estado extendiendo el concepto de una máquina macroscópica al nivel molecular (1). Cuando Feynman, finalmente, recoge sus notas, se dirige a la audiencia y dice maliciosamente: "... se requerirá un tiempo en el rediseño de las máquinas actuales, habrá que ver si es posible hacerlo. Y pasarán 25-30 años, para hacer algún uso práctico de esto. ¿Cuál?, no lo sé" (2).

Más tarde, en 1987, fue otorgado el Premio Nobel a los norteamericanos Donald J. Cram y Charles J. Pedersen y al francés Jean-Marie Lehn "por el desarrollo y uso de moléculas con interacciones estructurales específicas de alta selectividad". Éstos describieron las bases experimentales del enlace que en la química supramolecular se produce entre las moléculas para formar agregados complejos o supramoléculas. Fue Jean-Marie Lehn quien dijo: "...más allá de la Química Molecular, basada en el enlace covalente, existe el campo de la Química Supramolecular, la química de la unión entre las moléculas a través del enlace intermolecular" (3). La química supramolecular o la química más allá de la molécula, como definió Lehn, está basada en el estudio de las interacciones intermoleculares no covalentes y cubre tanto aspectos estáticos, como el reconocimiento molecular, como dinámicos, por ejemplo, los fenómenos de extracción y transporte selectivo a través de membranas. En la química molecular se buscaban enlaces relativamente fuertes, mientras que en la supramolecular interesan los débiles y flexibles, como puentes de hidrógenos, enlaces de coordinación, fuerzas de van der Waals o London. Estos enlaces débiles dan lugar a que los conjuntos moleculares adopten geometrías interesantes que de alguna forma cambian las características intrínsecas del sistema (4).

Aunque ya antes, en 1983, fue cuando Jean-Pierre Sauvage consiguió los primeros ensamblajes de moléculas a las que llamó catenanos. En 1994, Sauvage y su equipo logró

producir un catenano con un anillo móvil, pero no fue el primero en lugar un motor molecular. El escocés J. Fraser Stoddart en 1991 desarrolló el primer rotaxano.

Posteriormente, sería a Bernard L. Feringa (Países Bajos), Sir J. Fraser Stoddart (Gran Bretaña) y Jean-Pierre Sauvage (Francia) a quienes se les concedería el Premio Nobel de Química 2016 “por el diseño de síntesis de máquina moleculares” (5).

2.2 Especies moleculares entrecruzadas

2.2.1 Catenanos

Un catenano (del latín: catena (cadena)) es una especie supramolecular en la que hay moléculas cíclicas (anillos) unidas como eslabones de una cadena.

En 1983 Jean-Pierre Sauvage desarrolló una técnica para formar catenanos, cadenas de moléculas circulares entrelazadas. Experto en fotoquímica, su objetivo era diseñar moléculas capaces de usar la luz solar para inducir reacciones químicas. construyó un modelo de uno de estos compuestos con actividad fotoquímica, se dio cuenta de su similitud con una cadena molecular: dos moléculas se entrelazan alrededor de un ion central de cobre.

Este descubrimiento condujo a un giro significativo en la dirección de la investigación de Sauvage. Usando el complejo fotoquímico como modelo, su grupo de investigación construyó una molécula en forma de anillo con un ión de cobre en su interior y otra con forma de media luna que era atraída por el ión de cobre (Figura 1). El ión de cobre proporciona la fuerza que mantiene las moléculas juntas. En un segundo paso, el grupo utilizó la química para soldar la molécula en forma de media luna con una tercera molécula de modo que se formó un nuevo anillo, creando de ese modo el primer eslabón de una cadena. Luego, los investigadores removían el ión de cobre, una vez cumplida su misión.

Los químicos definen el rendimiento de una reacción como el porcentaje de las moléculas iniciales que forman la molécula buscada. En intentos anteriores para crear moléculas enlazadas, los investigadores habían logrado, un rendimiento muy bajo. Gracias a los iones de cobre, Sauvage fue capaz de aumentar el rendimiento a un impresionante 42%. El enfoque de usar iones metálicos como plantillas ha proporcionado vías accesibles a moléculas entrelazadas topológicamente complejas que serían imposibles de obtener por los métodos de química clásicos. En ausencia de una plantilla de metal, tales reacciones generalmente dan como resultado la formación de oligómeros y/o macrociclos de varios tamaños con un enroscado insignificante de un componente a través de otro. Los temas clave en la construcción de estructuras interconectadas son la generación de puntos de cruce y cómo se pueden vincular de manera controlada para formar moléculas unidas mecánicamente. Una característica de diseño crucial para la preparación de estructuras unidas mecánicamente es la creación de puntos de cruce (cross-over points) (Figura 2), los puntos donde los ligandos se superponen físicamente. En el enfoque de plantilla de iones metálicos, el ión metálico actúa para reunir y organizar los ligandos (que son cíclicos o incorporan “giros” que acercan los grupos finales de ligandos particulares en el espacio) en

una geometría bien definida para generar el punto de cruce. Las reacciones posteriores de cierre o detención del anillo (“captura covalente”) forman el enlace mecánico (6).

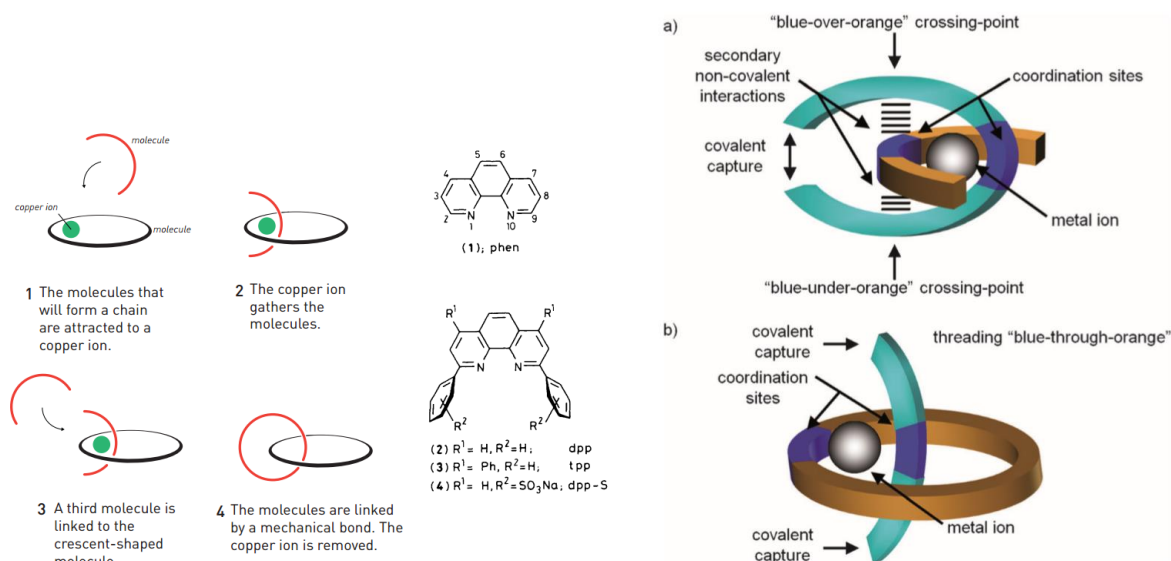


Figura 1: Jean-Pierre Sauvage usó un ion de cobre para entrelazar moléculas mediante un enlace mecánico.

Figura 2: Usando un ion metálico para entrelazar o enhebrar. La plantilla de iones metálicos (esfera gris) mantiene los ligandos (azul y naranja) en posiciones determinadas por la geometría de coordinación preferida del ion metálico; los ligandos se cruzan físicamente para producir un “giro” alrededor del centro de metal. a) Las interacciones no covalentes entre los ligandos se pueden utilizar para controlar sus orientaciones relativas para generar puntos de cruce y promover el enclavamiento. b) El enhebrado forma puntos cruzados sin la necesidad de interacciones estabilizadoras adicionales.

2.2.2 Rotaxanos

Un rotaxano (del latín: rota (rueda) y axis (eje)) consiste en una molécula lineal (eje), la cual se encuentra dentro de una molécula cíclica (rueda), con los extremos de la molécula lineal taponados por grupos voluminosos, de tal manera que se previene la disociación de la estructura (12).

El siguiente paso era controlar el movimiento de los anillos en los catenanos. En 1994, Jean-Pierre Sauvage y su equipo logró producir un catenano con un anillo móvil, pero no fue el primero en lugar un motor molecular. Cuando Fraser Stoddart desarrolló una de las creaciones moleculares por las que ahora se le concede el Premio Nobel de Química de 2016, utilizó el potencial de la química para el diseño de moléculas que se atraerán entre sí. En 1991 su grupo de investigación construyó un anillo abierto que carecía de electrones, y una larga varilla o eje, que tenía estructuras ricas en electrones en dos posiciones (Figura 3). Cuando las dos moléculas se unieron, las zonas con un defecto de electrones fueron atraídas por aquellas con un exceso de electrones y el anillo avanza sobre el eje con un movimiento de roscado. En el paso siguiente cerraron la abertura del anillo de manera que se mantuvo en el eje molecular. Había creado, con un alto rendimiento, un rotaxano: una molécula en forma de anillo unida mecánicamente a un eje. Fraser Stoddart utilizó a continuación la libertad del anillo de moverse a lo largo del eje. Cuando el anillo se calienta salta hacia delante y atrás -

como una pequeña lanzadera - entre las dos partes ricas en electrones del eje (Figura 3). En 1994 se pudo controlar por completo este movimiento, rompiendo la aleatoriedad que regula los movimientos en sistemas químicos.

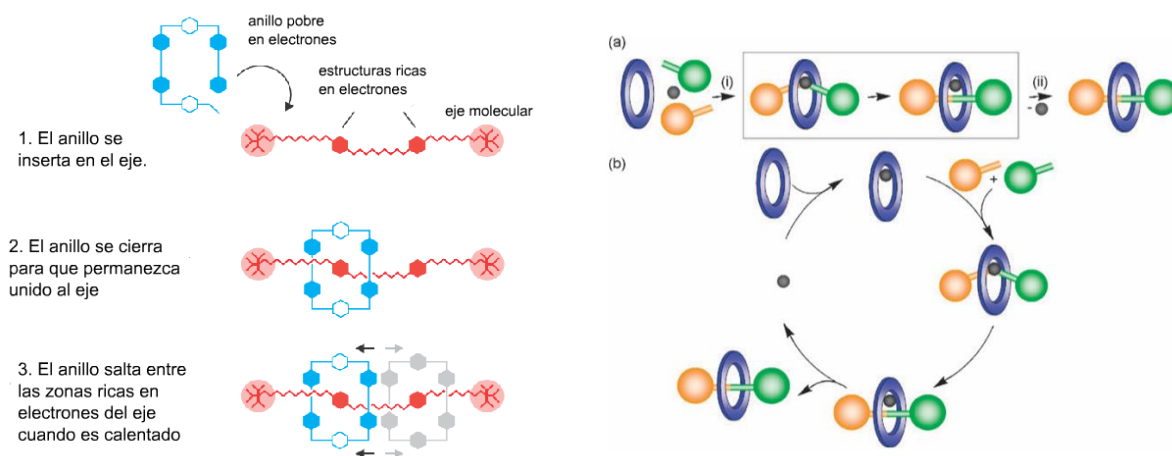


Figura 3: Fraser Stoddart logra crear una forma de transporte molecular que puede ser movido a lo largo de un eje de forma controlada.

Figura 4: Ilustración esquemática de los principios de la síntesis activa de plantillas metálicas. La formación de un enlace covalente entre las unidades de “medio hilo” naranja y verde para generar el hilo de rotaxano es promovida por un catalizador de metal (mostrado en gris) y dirigido a través de la cavidad del macrociclo (mostrado en azul) por los requisitos de coordinación de iones metálicos. (a) Síntesis de plantilla metálica activa estequiométrica de un [2] rotaxano: (i) ensamblaje de plantilla y catálisis de formación de enlace covalente; (ii) desmetalización posterior. (b) Síntesis de plantilla metálica catalíticamente activa de un [2] rotaxano (solo se requiere una cantidad subestequiométrica de la plantilla a medida que gira durante la reacción).

La síntesis activa de plantillas metálicas es una nueva y poderosa estrategia para la construcción de rotaxanos, catenanos y otras estructuras moleculares entrelazadas mecánicamente. La característica clave es que el metal juega un doble papel durante el ensamblaje de la arquitectura entrelazada, actuando como una plantilla para entrelazar o enroscar los componentes y como un catalizador para capturar el producto final mediante la formación de enlaces covalentes. A diferencia de los métodos tradicionales de plantilla de metal “pasivo” para rotaxanos y catenanos, no se requieren motivos de reconocimiento permanentes en cada uno de los componentes que se enclavarán (es decir, el ensamblaje puede no tener trazas) y la plantilla a menudo se puede usar en cantidades subestequiométricas (7).

El enfoque de plantilla metálica activa se basa en el uso de un macrociclo que puede unir un ion metálico dentro de su cavidad. El ión metálico se elige de tal manera que sea capaz de promover la formación de enlaces covalentes entre dos unidades de “medio hilo” funcionalmente adecuadas (síntesis de rotaxano) o para efectuar el cierre del anillo de un precursor a un macrociclo (síntesis de catenos). A medida que la especie catalítica se

inmoviliza dentro de la cavidad del macrociclo, el ión metálico media selectivamente la formación de nuevos enlaces covalentes a través del anillo, lo que conduce a la formación de un nuevo enlace mecánico. Este proceso de plantilla metálica activa se muestra esquemáticamente en la Figura 4 tanto en variantes estequiométricas (se requiere un equivalente de la plantilla) como catalíticas (la plantilla activa se da vuelta durante la reacción) (7).

La primera reacción de síntesis activa de plantilla metálica se informó en 2006 utilizando el terminal alquilado-azida 1,3-cycditiondion (CuAAC) catalizado con cobre (I) para ensamblar un [2] rotaxano. Desde entonces, el concepto ya se ha extendido a media docena de otras reacciones mediadas por metales de transición, así como a la síntesis de lanzaderas y otras máquinas moleculares (7).

2.2.3 Pseudorrotaxanos

Un pseudorrotaxano se forma cuando por interacciones no covalentes una molécula lineal (eje) queda dentro de un macrociclo sin la ayuda de grupos voluminosos que prevengan su deslizamiento, manteniéndose en un equilibrio de asociación/disociación.

Actualmente existen varias estrategias de plantillas para la preparación de moléculas mecánicamente entrelazadas, como rotaxanos y catenanos. La metodología sintética más común, “enhebrado” seguido de “taponamiento”, requiere la identificación de dos componentes, un eje lineal y una rueda cíclica, los cuales pueden interpenetrarse y formar un par estable de anfitrión-huésped conocido como [2] pseudorrotaxano. Esto se puede convertir en un rotaxano permanentemente enclavado al tapar con grupos voluminosos o en una catenano uniendo los dos extremos del eje lineal (9). De esta manera, los rotaxanos contienen estructuras llamadas “stoppers”, las cuales no permitirán la salida del eje de la molécula de su rueda cíclica y así serán diferenciados de los pseudorrotaxanos (10).

Cabe destacar el hecho de que la transformación de un pseudorrotaxano en un rotaxano es progresiva, e implica que algunos pseudorrotaxanos poseen un carácter más rotaxano que otros. Por otra parte, el concepto de un pseudorrotaxano es inherentemente vago y se describe mejor utilizando conjuntos borrosos, en el que el conjunto de pseudorrotaxanos pertenece, en cierta medida, al conjunto de rotaxanos enclavados mecánicamente junto con el conjunto de dos entidades químicas aisladas, es decir, una descripción que proporciona mucho más significado que aquella que en la que existe una diferencia definida entre rotaxanos y pseudorrotaxanos. (10)

2.2.4 Polímeros supramoleculares

Los materiales avanzados han tenido un gran impacto en nuestra vida. Entre ellos, los polímeros convencionales, formados principalmente por largas cadenas moleculares, han sido ampliamente utilizados en las tecnologías e industrias contemporáneas debido a sus

propiedades mecánicas, térmicas y/o electrónicas. Sin embargo, en tales sistemas casi todos los polímeros se mantienen unidos por enlaces covalentes irreversibles, que llevan a los materiales a ser no reciclables y hacer un cambio indeseable de las propiedades de los materiales sobre estímulos externos. En cambio, los materiales supramoleculares son aquellos cuyos componentes se unen mediante conexiones reversibles y se someten a procesos espontáneos y continuos de montaje/desmontaje bajo condiciones específicas. Debido a la naturaleza dinámica y reversible de las interacciones no covalentes, los polímeros supramoleculares tienen la capacidad de adaptarse a su entorno y poseen una amplia gama de propiedades intrigantes, como capacidad de degradarse o reciclarse, memoria de forma, respuesta a estímulos y auto-reparación (11).

En vista de la naturaleza dinámica y reversible de las interacciones no covalentes, polímeros supramoleculares, una elegante combinación de química supramolecular y ciencia de polímeros, no sólo muestran propiedades poliméricas tradicionales, sino también poseen nuevas estructuras y funciones, por lo que son candidatos únicos para los materiales supramoleculares. Además, debido al espectacular crecimiento del interés en la fabricación y funcionalidad de los polímeros supramoleculares en los últimos años, los materiales poliméricos supramoleculares han tenido un fuerte impacto en la ciencia de los materiales en consecuencia (11).

3 Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una rigurosa revisión bibliográfica para abordar posibles aplicaciones de las máquinas moleculares conseguidas hasta la actualidad. Para ello, procedemos al estudio de dichas máquinas y su desarrollo con el fin de:

- Analizar la evolución de especies moleculares entrelazadas hasta máquinas moleculares.
- Describir la metodología química adecuada para la obtención de máquinas moleculares.
- Informar de las máquinas moleculares actuales: posibles beneficios y peligrosidad de motores nanométricos auto-replicantes.

4 Material y métodos

Se ha empleado como base de datos para este estudio: Pubmed, Royal Society of Chemistry, y diversos buscadores de artículos online; permitiendo seleccionar artículos atendiendo a fecha de publicación, índice de impacto e idioma, inglés o español y biblioteca virtual de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, así como webs oficiales e informes de organismos oficiales y sociedades Científicas.

5 Resultados y discusión

Una máquina molecular es el ensamble de un número determinado de componentes moleculares que son diseñados para llevar a cabo movimientos observados en maquinarias macroscópicas, como resultado del estímulo externo adecuado. Consideraciones para el diseño de una máquina molecular:

- Tipo de energía suministrada para realizar el trabajo.
- Naturaleza de los movimientos de los componentes.
- Monitoreo y control de las operaciones realizadas.
- Lograr la repetitividad de la operación realizada (operaciones cíclicas).
- Escala de tiempo adecuada para completar un ciclo de movimiento.
- Establecer el propósito de la operación.

En la Figura 5 se muestra un esquema general del funcionamiento de dispositivos y máquinas de base molecular. Comenzamos con una especie X, cuyas propiedades pueden ser monitorizadas (leídas) por una entrada adecuada, $I_r(X)$, que genera una salida, $O_r(X)$. Luego escribimos información en X por una entrada de energía $I_w(X \rightarrow Y)$ que convierte X en Y. Leyendo el sistema con $I_r(Y)$ después de la aplicación de $I_w(X \rightarrow Y)$ produce una salida $O_r(Y)$, que revela el nuevo estado del sistema. En una máquina molecular, I_w es responsable de inducir el movimiento, mientras que I_r y O_r controlan el movimiento de la máquina. Los aportes de energía más importantes para inducir movimientos moleculares son electrónicos (I_w^e), fotónicos (I_w^p) y químicos (I_w^c). Las entradas de lectura I_r son varias; de hecho, se puede usar cualquier tipo de señal, pero, por diversas razones, se prefieren las técnicas espectroscópicas (12).

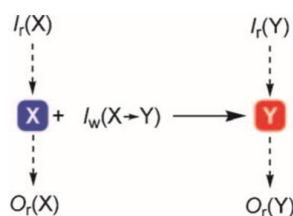


Figura 5: Esquema general para el funcionamiento de dispositivos y máquinas basados en moléculas. I_r y O_r están leyendo entradas y salidas que revelan el estado del sistema. $I_w(X \rightarrow Y)$ es una entrada de escritura que convierte X en Y. I_w puede ser una entrada electrónica (I_w^e), fotónica (I_w^p) o química (I_w^c).

5.1 Transbordadores moleculares

Los fenómenos que controlan la forma y la función de los sistemas vivos, como el autoensamblaje, el reconocimiento molecular y la multivalencia, se han empleado en química supramolecular y síntesis dirigida por plantilla para construir dispositivos moleculares funcionales. Los intentos de extender el concepto de máquina al nivel molecular, aprovechando la biomimética, han arrojado una gran cantidad de interruptores, pinzas, lanzaderas, e incluso músculos moleculares, andadores, y motores rotativos (13).

El concepto de multivalencia se ejemplifica en muchos sistemas vivos. El reconocimiento de ligandos de carbohidratos por lectinas bacterianas y de mamíferos es solo un ejemplo de este fenómeno. La inhibición específica de los eventos de reconocimiento de este tipo se ha propuesto como modalidades terapéuticas para la neutralización de toxinas bacterianas, la prevención de infecciones virales y bacterianas y el tratamiento del cáncer. La transferencia de este concepto de entornos naturales a uno antinatural y totalmente sintético ya se ha investigado durante la preparación de algunos conjuntos supramoleculares intrincados. Estimulados por el potencial de la multivalencia en la construcción de conjuntos moleculares estables y complejos, recientemente se han construido, utilizando un enfoque “bottom-up”, un ascensor molecular a escala nanométrica que incorpora y expresa multivalencia en su estructura y operación. Este ascensor molecular se deriva de un [2] rotaxano conmutable que comprende un componente de anillo que rodea un componente en forma de mancuerna con dos centros de reconocimiento diferentes. Los elevadores moleculares que se han investigado en detalle se pueden comparar con una combinación de tres [2] rotaxanos biestables incorporados dentro de una molécula en cada caso. Curiosamente, cuando se trata de investigar cómo se mueven los componentes de la plataforma y la plataforma entre sí en estas moléculas bajo estímulos químicos, los sitios de reconocimiento operan no al unísono, sino uno tras otro. De esta manera, la fuerza potencialmente generada durante tales movimientos no es insignificante en comparación con la generada por los motores biológicos (13).

Se han informado varios interruptores moleculares basados en el concepto de lanzadera o transbordador molecular. El diseño del rotaxano biestable requiere dos sitios de reconocimiento diferentes en el eje y un método para controlar la posición del componente de la rueda. Idealmente, esta situación de equilibrio se puede ajustar de modo que cada una de las dos posiciones posibles de la rueda se pueda estabilizar casi exclusivamente, lo que resulta en la observación aparente de dos estados distintos; encendido y apagado. La conversión entre los dos estados puede inducirse alterando la posición del equilibrio mediante algún tipo de perturbación externa. Además, una característica de gran interés sería la capacidad de observar esta conmutación molecular de ENCENDIDO/APAGADO mediante alguna señal óptica fácilmente detectable como un cambio de color o intensidad de fluorescencia (14). Se utiliza el ^1H RMN y espectroscopía ultravioleta/visible para caracterizar la dinámica del movimiento del cordón a lo largo del hilo antes y después del cambio (15).

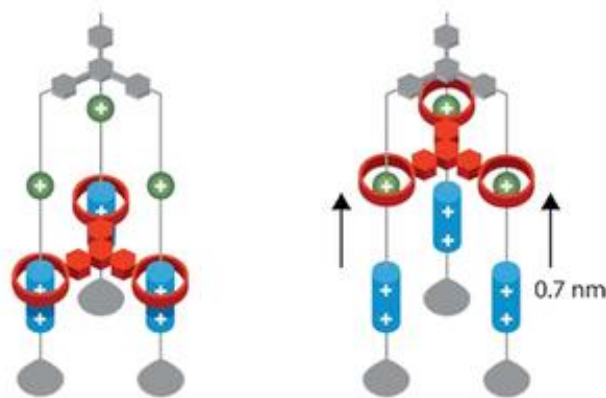


Figura 6: Esquema general para el funcionamiento de dispositivos.

5.2 Músculos moleculares

El rápido desarrollo del campo está relacionado con el descubrimiento y el estudio de numerosos sistemas biológicos que se comportan como máquinas. Los movimientos de estos sistemas naturales corresponden a funciones biológicas esenciales. Los ejemplos más clásicos son la ATP sintasa, un motor rotatorio universal responsable de la síntesis de ATP o el complejo actinmiosina de los músculos estriados. Estos fascinantes motores biológicos son una fuente de inspiración para los químicos sintéticos (17).

El hecho de que los sistemas biológicos utilicen el autoensamblaje de interacción múltiple para proporcionar sistemas jerárquicos y multifuncionales ha inspirado el desarrollo de los códigos supramoleculares artificiales de código múltiple. En particular, se han ensamblado polímeros supramoleculares dinámicos que tienen topologías lineales o reticuladas utilizando motivos de reconocimiento bimodales no covalentes, interacciones huésped-anfitrión y metal-ligando (18).

Por analogía con los músculos reales, se diseñó un ensamblaje molecular en el que dos filamentos pueden deslizarse entre sí. Este es el proceso que tiene lugar en el sarcómero, en el cual el filamento grueso (que contiene miosina) se mueve a lo largo del filamento delgado (polímero de actina) en una dirección u otra para inducir la contracción o el estiramiento. En el complejo doblemente roscado por un dímero de pseudo-rotaxano dispuesto linealmente, el movimiento de alargamiento-contracción es fácil de visualizar. Ambas cuerdas (que imitan los filamentos musculares) se mueven una a la otra, pero permanecen juntas gracias a la naturaleza de rotaxano del sistema. El compuesto contiene Cu (I) como metal para ensamblar y moldear. El movimiento es inducido por una reacción química, correspondiente al intercambio de metales. El compuesto doblemente roscado puede unir simultáneamente dos centros metálicos, ya sea en geometría de coordinación de cuatro (Cu(I)) o de cinco (Cu(II) o Zn(II)). El presente dímero de rotaxano representa el primer ejemplo de una matriz lineal unimolecular capaz de estirarse y contraerse a voluntad bajo la acción de un estímulo químico. Según las estimaciones del modelo Corey-Pauling-Koltun (CPK), la longitud del compuesto cambia de 83 a 65 Å entre ambas situaciones, que es aproximadamente la misma cantidad relativa que los músculos naturales (alrededor del 27%) (17).

5.3 Motores moleculares

A lo largo de esta última década se han sintetizados nuevas moléculas con función de motor molecular, ya sea un rotor, un transportador, una bisagra o incluso caminantes o tijeras moleculares entre otros.

Se han empleado varios cambios de configuración (en particular, la fotoisomerización del azobenceno) para alterar las estructuras peptídicas, creando así biomateriales semisintéticos cuya actividad se puede controlar fotónicamente. Estos sistemas amplifican el pequeño cambio de configuración de la unidad sintética para causar un cambio significativo en la estructura secundaria del péptido. En sistemas de molécula pequeña, la conversión de un cambio de configuración alrededor de un doble enlace en un movimiento mecánico

significativo requiere un ingenio considerable. Combinando la fotoisomerización reversible de un azobenceno con los atributos "portadores moleculares" de los complejos de metalloceno se han creado un par de "tijeras moleculares" (Figura 7). El cambio activado ópticamente en la configuración de doble enlace provoca un cambio angular de posición sobre el "pivote" ferroceno (verde) y da como resultado una apertura y cierre de las "cuchillas" de fenilo (rojo). La conmutación reversible es posible durante varios ciclos, con el ángulo de mordida entre las cuchillas alterado de aproximadamente 9° cuando está cerrado a más de 58° cuando está abierto. La acción concertada de dos interruptores configuracionales de azobenceno se ha utilizado para alterar el ángulo entre dos restos planos en una llamada "bisagra molecular" (Figura 7). En el caso del isómero *trans,trans*, las dos unidades de xanteno son prácticamente coplanares. La fotoisomerización en el isómero *cis,cis* se produce tras la irradiación a 366 nm, lo que da como resultado un ángulo de casi 90° entre los dos sistemas de anillos aromáticos. La alta energía de la forma *trans,cis* deformada hace que *cis,cis* sea notablemente estable térmicamente, pero la reisomerización se puede lograr mediante irradiación a 436 nm (19).

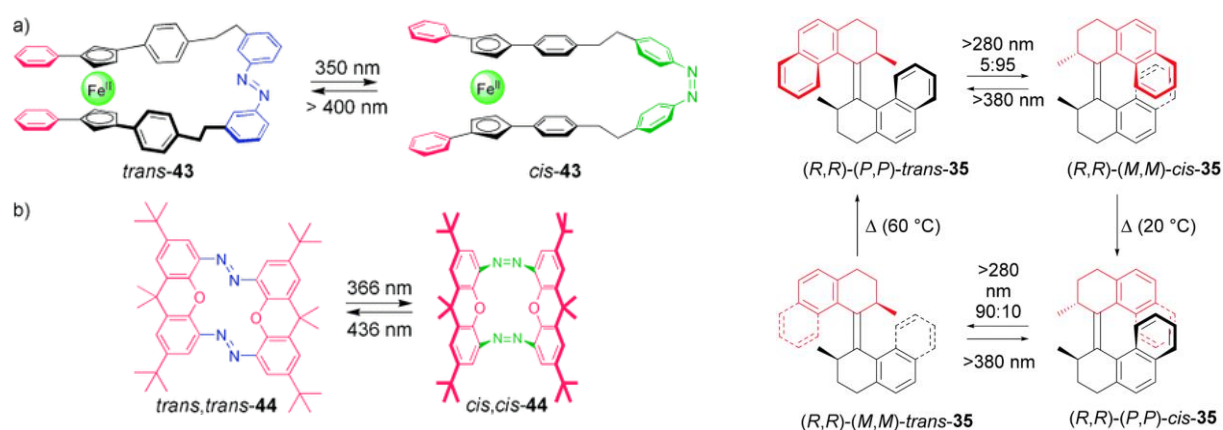


Figura 7: "Tijeras moleculares", en las que la fotoisomerización de un azobenceno se convierte en un movimiento giratorio 49° alrededor de un cojinete de metalloceno. b) "Bisagra molecular", en la que el cambio de configuración concertada de las dos unidades de azobenceno da como resultado un cambio de aproximadamente 90° en el ángulo entre las unidades de xanteno planas.

Figura 8: La luz UV hace que las palas del rotor giren 180°, creando una tensión en la molécula. La tensión se libera cuando las palas del rotor chocan con la estructura fija, impidiendo que la rotación siga. La luz UV provoca un giro de 180° en dirección contraria. La temperatura se eleva, lo que provoca que los grupos metilo choquen contra las palas deteniendo la rotación en sentido contrario.

Mientras investigaba el uso de alquenos superpoblados como interruptores moleculares quirópticos, Feringa creó un freno molecular, en el que la velocidad de rotación alrededor de un enlace simple puede variar cambiando la configuración de alquenos (Figura 8). Contraintuitivamente a partir de las representaciones bidimensionales en la Figura 8, la velocidad de rotación alrededor del enlace indicado es en realidad más rápida en *cis*-45 que en *trans*-45 (demostrado por la espectroscopía de ¹H NMR): la unidad de naftaleno es lo suficientemente flexible como para doblarse más allá de la unidad de rotador de fenilo, mientras que los protones de metileno en el otro lado del doble enlace se mantienen rígidamente en las posiciones ecuatorial y axial, y presentan una significativa barrera estérica al rotor. Desafortunadamente, la interconversión fotoquímica entre las formas *cis* y *trans* no

es eficiente para esta molécula, aunque el sistema es una prueba de que un cambio en la configuración puede alterar no solo las propiedades ópticas u orientaciones generales, sino que también puede controlar aspectos de gran amplitud de movimientos submoleculares. La helicidad quiral en moléculas como ésta, hace que la isomerización *trans-cis* inducida fotoquímicamente se produzca de forma unidireccional según el sentido de la hélice. En consecuencia, este sistema ya posee algunas de las características necesarias para un rotor unidireccional y, de hecho, la incorporación de un elemento quiral adicional permitió la estabilización del primer rotor molecular sintético capaz de lograr una rotación unidireccional 360° completa y repetitiva (19).

Las líneas de montaje de fábrica modernas a menudo cuentan con robots que recogen, reposicionan y conectan componentes de manera programada. Hasta la fecha, la idea de manipular fragmentos moleculares de una manera similar sólo se ha explorado utilizando bloques de construcción biológicos (específicamente ADN). Se sintetizó un brazo robótico de molécula pequeña totalmente artificial capaz de transportar selectivamente una carga molecular en cualquier dirección entre dos sitios espacialmente distintos, químicamente similares, en una plataforma molecular. El brazo recoge-libera una carga de 3-mercaptopropanohidrazida mediante la formación-ruptura de un enlace disulfuro, mientras que la química dinámica de hidrazona controla la unión de la carga a la plataforma. El transporte se controla mediante la inducción selectiva de cambios conformacionales y de configuración dentro de un interruptor giratorio de hidrazona incorporado que dirige el brazo robótico. En una operación de tres etapas, el 79-85% de las moléculas de 3-mercaptopropanohidrazida se transportan en cualquier dirección (elegida) entre los dos sitios de la plataforma, sin que la carga en ningún momento se disocie por completo de la máquina ni se intercambie por otras moléculas (20).

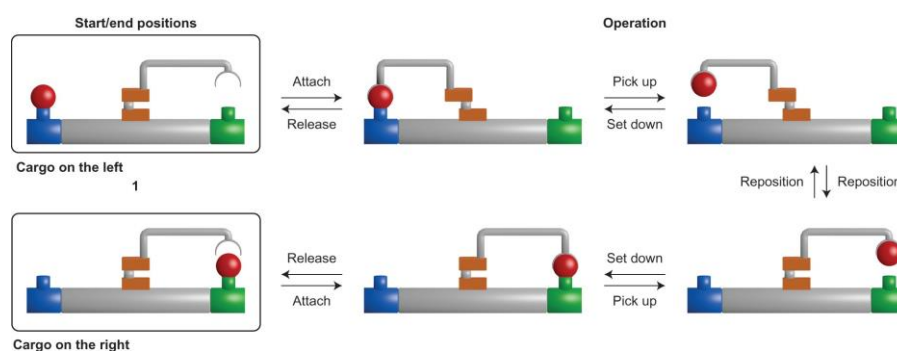


Figura 9: Operación en varias etapas de un sistema transportador bidireccional de pequeñas moléculas, que utiliza un interruptor giratorio para controlar un brazo robótico molecular. Etapa 1 (adjuntar): alternar el interruptor (naranja) de su estado inicial, si es necesario, dirige el brazo para que esté cerca de la carga (bola roja), lo que le permite unirse al sustrato mediante la formación de enlaces covalentes reversibles. Etapa 2 (levantar, reposicionar, colocar): las condiciones se cambian para que la carga ya no pueda separarse del brazo y el mecanismo del interruptor provoca la rotación de la unión, lo que resulta en el transporte del sustrato entre los dos sitios de la plataforma (azul y verde; los enlaces carga-plataforma deben ser dinámicos en estas condiciones). Etapa 3 (liberación): la escisión de la unión del brazo de carga libera el sustrato en el nuevo sitio y el interruptor (y el brazo robótico) se pueden restablecer a las posiciones originales.

Después de haber desarrollado condiciones generales para el transporte hacia adelante y hacia atrás, se demostró que la operación de la máquina robótica se puede realizar sin aislar los intermedios después de cada operación, es decir, en respuesta a una secuencia

programada de entradas químicas. Se sintetizó y operó con un nuevo dispositivo molecular capaz de transportar selectivamente una carga de molécula pequeña en cualquier dirección entre dos sitios separados por 2 nm en una plataforma molecular. Una operación eficiente de tres etapas utiliza un interruptor giratorio sensible al pH para dirigir un brazo robótico molecular que puede agarrar o liberar una carga a través de la formación de enlaces disulfuro, junto con un enlace dinámico de hidrazona utilizado para unir la carga a los sitios de la plataforma. Se prevé que tales sistemas serán útiles para el desarrollo de máquinas de tamaño molecular que puedan manipular sustratos para controlar la construcción molecular, de una manera que recuerde lo observado en las líneas de ensamblaje de fábricas y síntesis de ácidos grasos (20).

Aunque los químicos han fabricado pequeños motores rotativos moleculares, no ha habido motores lineales moleculares hasta la publicación sobre la síntesis y el funcionamiento de una unidad molecular de dos patas y 21 átomos que puede subir y bajar una pista molecular de cuatro puntos de apoyo. Se confiere una alta procesividad al diseñar las interacciones de unión de pista de los dos pies para que sean lábiles bajo diferentes conjuntos de condiciones de modo que cada pie pueda actuar como un pivote fijo temporalmente para el otro. El caminante de forma aleatoria y procesalmente da un paso o ninguno a lo largo de la pista usando una marcha de "zancada" cada vez que el entorno cambia entre ácido y base. Reemplazar el paso básico con una reacción de intercambio de disulfuro mediada por redox transporta direccionalmente las moléculas bípedas lejos de la distribución de energía mínima mediante un mecanismo de trinquete browniano. El objetivo final es producir motores moleculares lineales artificiales que se muevan direccionalmente a lo largo de pistas poliméricas para transportar cargas y realizar tareas de una manera que recuerde a las proteínas motoras biológicas (21).

Se describió un sistema en el que un andador molecular de 21 átomos se mueve hacia arriba y hacia abajo por una pista de cuatro puntos de apoyo principalmente a través de un mecanismo de marcha de paso, cada paso inducido por una oscilación ácido-base. Las interacciones pies-pista presentan enlaces covalentes que son dinámicos en condiciones mutuamente excluyentes y aseguran un nivel de procesividad que es del 20 al 50% del de las kinesinas de tipo salvaje. Reemplazar una de las reacciones con una operación redox controlada cinéticamente sesga la direccionalidad de uno de los pasos. Esto es suficiente para transportar el andador direccionalmente lejos de su distribución de energía mínima en la pista de cuatro puntos de apoyo. Los dos pasos de zancada de la pierna que pasa el caminante para ir de un extremo de la pista de cuatro puntos de apoyo al otro son el ciclo completo de repetición necesario para que la molécula camine por una pista polimérica hipotética hecha de puntos de apoyo de benzaldehído y disulfuro bencílico alternantes. Estas pistas extendidas, y los caminantes que pueden transportar cargas a lo largo de ellos, están actualmente en construcción (21).

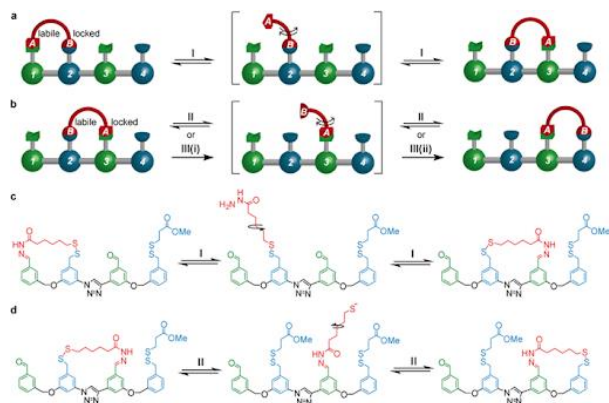


Figura 10: Requisitos de unión para la migración procesiva de una molécula caminante de dos patas (roja) a lo largo de una pista que presenta dos posibles sitios de unión (verde y azul) para cada pie. Para que la acción de caminar sea procesiva, los dos pies del andador (A y B) no deben desconectarse de la pista al mismo tiempo (en los dos estados intermedios clave, mostrados entre corchetes, uno u otro pie está desconectado de la pista). Una forma de lograr esto es diseñar los eventos de formación y ruptura de enlaces pie-huella para que ocurran bajo diferentes conjuntos de condiciones (I y II o III) para cada pie. Si se utilizan condiciones en las que la reacción química que genera uno de los dos pasos avanza con una relación diferente hacia adelante y hacia atrás con respecto al otro paso (vía I+III), se produce el transporte direccional del andador a lo largo de la pista.

5.4 Automóvil molecular

Impulsar moléculas individuales de manera controlada a lo largo de una superficie no modificada sigue siendo extremadamente desafiante porque requiere moléculas que puedan utilizar luz, energía química o eléctrica para modular su interacción con la superficie de manera que genere movimiento. Aunque se ha informado de un movimiento controlado de moléculas individuales a lo largo de una superficie, algunas nuevas moléculas actúan como elementos pasivos que difunden o dirigen la dirección diferencial con la probabilidad adecuada de movimiento hacia adelante y hacia atrás o son arrastrados por una punta STM (Scanning Tunneling Microscope). Se consiguió una molécula con cuatro unidades funcionales (nuestros motores rotativos previamente explicados) que experimentan cambios conformacionales continuos y definidos por excitación secuencial electrónica y vibratoria. La tunelización impulsa la molécula unidireccionalmente a través de una superficie de Cu (III). El sistema se puede adaptar para seguir trayectorias de superficie lineales o aleatorias o para permanecer estacionario, ajustando la quiralidad de las unidades motoras individuales. Este diseño proporciona un punto de partida para la exploración de sistemas mecánicos moleculares más sofisticados con movimiento controlado direccionalmente (22).

El sistema molecular posee características distintivas que le permiten moverse sobre la excitación electrónica en una dirección elegida y lineal a través de una superficie (Figura 12). La molécula tiene cuatro unidades quirales basadas en motores rotativos unidireccionales que se han estudiado en solución y fases cristalinas líquidas. Los motores rotativos experimentan cambios geométricos como resultado de la conmutación secuencial configuracional y conformacional inducida por la excitación electrónica y vibratoria, respectivamente.

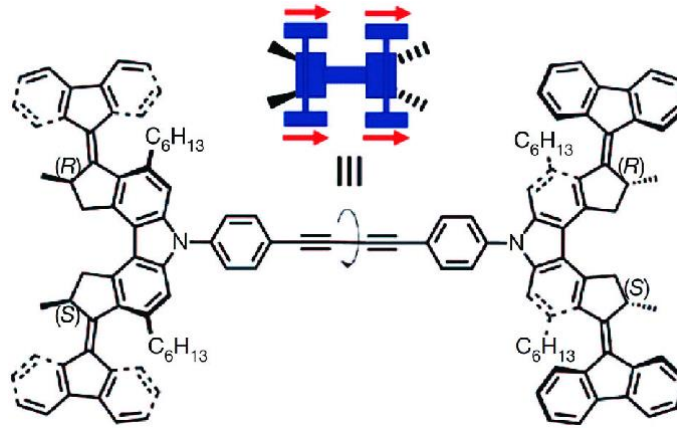


Figura 11: Estructura de la molécula de cuatro ruedas. Estructura y representación de dibujos animados del isómero meso- (R, S-R, S). Indica la dirección indicada en la cual la acción giratoria de las unidades motoras individuales impulsa la molécula. (R) y (S) indican las configuraciones absolutas en los centros estereogénicos. Las cuñas negras sólidas y discontinuas de la caricatura indican las orientaciones de los grupos metilo, respectivamente.

La dirección es un movimiento exclusivo hacia adelante del meso-isómero "aterrizado correctamente", la falta de movimiento del meso-isómero "aterrizado incorrectamente" y el movimiento aleatorio de las moléculas individuales del isómero racémico son consecuencias directas del diseño molecular y proporcionan evidencia convincente de que el movimiento traslacional se origina desde la parte central del ojo. Por lo tanto, una sola molécula con funciones motoras intrínsecas es capaz de convertir una entrada de energía externa en movimiento unidireccional a lo largo de una superficie (22).

5.5 Autoensamblaje y nanotecnología

Pasemos a mirar el nano-cosmos con una perspectiva en sus aplicaciones e intentando mantener una similitud con procesos que ya existen en la naturaleza para ver como estas ideas podrías ser importadas en nuestras técnicas de producción para la mejora y creación de nuevos dispositivos. La nanotecnología tiene un espejo claro en la naturaleza ya que ésta ha encontrado soluciones eficaces a problemas básicos mediante técnicas que entran en el marco de lo que hoy en día es la nanociencia (23).

Algunos de los ejemplos más claros de nano-ingeniería en la naturaleza son: el sistema de regulación del agua en las hojas de las plantas regulado por forisomas, el proceso de la fotosíntesis, que se encarga de convertir mediante las clorofilas la luz solar en energía en las plantas mediante porfirinas adecuadamente distribuidas para maximizar el proceso de

absorción y ulterior transformación de la luz en energía. Quien pueda copiar este proceso mediante la nanotecnología tendrá acceso directo a una fuente de energía limpia y casi inagotable. Ya en animales, tenemos la alta capacidad de distintas especies a aferrarse a las paredes mediante pelos minúsculos que se adhieren a la superficie mediante fuerzas de interacción van der Waals. Cabe destacar la descripción del proceso de la visión en humanos y en tantos otros sistemas biológicos donde los centros de absorción de luz (cromóforos) se han adaptado a diferentes regiones del espectro visible de acuerdo con el entorno en que viven (23).

Con todo lo descrito hasta el momento parece natural dar el salto cualitativo y pensar en aplicaciones directas de la nanociencia que estén ligadas con la salud. Una de ellas consistiría en administración selectiva de medicamentos y reconstrucción de tejidos actuando como un equipo médico nanométrico. La realización de esta idea se basa en construir contenedores a escala nanométrica con antenas a las cuales se unen proteínas que actúan de sensores similares a los anticuerpos de tal forma que cuando entran en contacto con la estructura típica del agente que produce la enfermedad o su producto se acoplan a éstas, y luego se liberaría el medicamento o se podría hacer un ataque selectivo si la nanopartícula actúa de marcador (mediante fluorescencia, por ejemplo) (23).

La aproximación de abajo hacia arriba “bottom-up” es extremadamente atractiva al proponer la construcción de dispositivos y sus componentes a través del ensamble racional de los bloques de construcción más pequeños disponibles. Sin embargo, la aplicación de estos sistemas en dispositivos reales está restringida por importantes problemas tecnológicos:

- Rapidez de los cambios
- Miniaturización y requerimientos de fase
- Pérdida de información
- Conexión entre los componentes
- Estabilidad de los ensambles

Es aquí donde entra la Tectónica Molecular. Es una estrategia para construir ensambles moleculares, ordenados de manera predecible, a partir de subunidades llamadas tectones que son moléculas diseñadas para interactuar fuertemente con sus vecinos de manera específica y direccional, produciendo eventos de asociación molecular. Un tectón molecular posee información de reconocimiento molecular para auto-ensamblarse de manera reversible, lo cual permite llevar a cabo procesos de auto-reparación si es necesario. Si el diseño es adecuado, el proceso de auto-ensamblaje se llevará a cabo de tal manera que los arreglos moleculares que resulten sean los más estables en ciertas condiciones de temperatura, presión, concentración, disolvente, etc. Imitar a la naturaleza ofrece ventajas tales como:

- Reducción de errores estructurales en los productos finales
- Fácil formación de productos ya que las interacciones no covalentes se establecen rápido
- Economía sintética (protocolo sintético altamente convergente (menos pasos))

De todas formas, siguiendo esta línea de razonamiento se abren claramente las puertas a la imaginación de la ciencia ficción y a los temores sobre la repercusión de una nanociencia

no controlada, en particular el concepto de nano-robots que se auto-repliquen. Para construir un motor molecular no basta con hacer una versión en miniatura de uno ya existente, sino que uno debe preocuparse de cómo aportar la energía necesaria para el movimiento molecular (en la mayoría de los casos esto puede ser un obstáculo que impida el movimiento mismo) beneficiarse del caos del entorno (23).

Quedan bastantes preguntas abiertas cómo: ¿dónde extraer la energía de una máquina nanométrica autónoma? Ésta, a imagen de los procesos en células descritos antes, debe ser a través de procesos químicos con el anteriormente descrito del ATP; falta por desarrollar una estrategia para las futuras máquinas nanométricas. Luego hay que definir e implementar procesos para almacenar la información necesaria para el funcionamiento de la máquina (como hace por ejemplo la célula vía el ADN) (23).

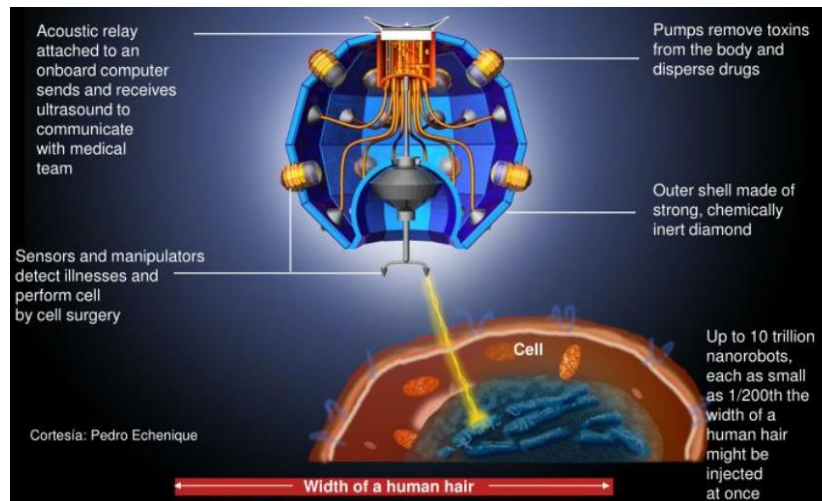


Figura 12: Posible nanomáquina o robot híbrido del futuro.

La mayoría de los científicos consideran que los riesgos de la nanotecnología son controlables, aun así, conviene se comente un problema específico que ha creado un poco de escepticismo en la sociedad sobre la aplicación de la nanociencia, en particular los nanomotores. Se consideró la posibilidad de construir nano-robots programables capaces de crear sustancias nuevas de mayor tamaño a partir de la materia base, surgiendo el problema de asegurarnos de que este proceso no se descontrole y se torne en contra de sus creadores. Se destaca la especificidad de los enlaces químicos que impide que todos los átomos o moléculas se combinen entre sí, esto hace la propia existencia del nano-robot (o ingeniero montador nanométrico) muy poco probable. Lo que sí está claro es que las nano-partículas pueden producir efectos no deseados en el medio ambiente y las personas. Esto supone que hay que tener unos protocolos de actuación claros y una investigación concienciada sobre los efectos directos (que pueden ser excepcionales) sino de los indirectos y evaluar adecuadamente el riesgo (23).

No basta con soñar con el desarrollo de los nano-robots quirúrgicos que viajan a través de las venas y reconstruyen el material dañado, antes de llegar a esta etapa se debe invertir una cantidad enorme de tiempo y trabajo tanto de investigación como de formación, hay que dominar el carácter interdisciplinar de este campo: física, química matemáticas, de tal manera que todos los conocimientos básicos puedan ser usados en aras del desarrollo de las “nano-fantasías” que aunque no sean alcanzables, sí que dejarán un rastro impresionante de

aplicaciones y nuevas ideas por el camino que servirán para ir modelando el futuro más cercano, y en particular, para construir lo que se ha venido en llamar la sociedad de la información que deberán suponer una mejora sustancial de la calidad de vida (23).

6 Conclusión

A lo largo de este trabajo hemos observado la importancia de las especies intermoleculares entrelazadas y sus beneficios estructurales a la hora de construir máquinas moleculares. La situación actual de continuo avance tecnológico expone la necesidad de abordar el estudio de diversas máquinas a escala molecular y sus posibles aplicaciones sanitarias.

Además de simples ascensores o transbordadores moleculares, donde el transporte de moléculas a escala nanométrica se convierte en una posible realidad, son propuestos transportadores tipo “pick-up” muy similares a los usados en una cadena de montaje, andadores donde el transporte se imagina por medio de “piernas” donde la zancada se consigue en varias etapas o por último automóviles moleculares que funcionan por medio de rotores controlados.

En cuanto a otras aplicaciones además de las de transporte de moléculas a pequeña escala, el descubrimiento de músculos moleculares toma gran importancia dentro del ámbito nano-sanitario. Quién sabe si algún día la implementación de éstos en cirugía desplazará a la utilización de muchos de las prótesis ortopédicas que hoy en día son utilizadas.

La capacidad de observar la conmutación molecular de ON/OFF de ciertas máquinas y asociarlo a un código binario también nos abre un mundo de posibilidades de almacenamiento de información en dispositivos nanométricos o la construcción de un ordenador molecular, por ejemplo.

Actualmente, se siguen buscando nuevas aplicaciones a estas excepcionales máquinas, donde el límite es la imaginación y el objeto de estudio está ya entre nosotros: podemos sólo intuir los emocionantes acontecimientos que nos esperan.

7 Bibliografía

- (1) V. Balzani, A. Credi, F.M. Raymo, J.F. Stoddart, *Artificial Molecular Machines*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3348-3391.
- (2) R.P. Feynman, *There's Plenty of Room at the Bottom*, *Caltech Eng. Sci.* 1960, 23:5, 22-36.
- (3) Jean-Marie Lehn, *Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices*, *Angewandte Chemie International Edition English*, 1988, 27, 89.
- (4) <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/>
- (5) https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/
- (6) E. Beves, Barry A. Blight, Christopher J. Campbell, David A. Leigh, and Roy T. McBurney, *Strategies and Tactics for the Metal-Directed Synthesis of Rotaxanes, Knots, Catenanes, and Higher Order Linkage*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9260 – 9327.
- (7) James D. Crowley, Stephen M. Goldup, Ai-Lan Lee, David A. Leigh and Roy T. McBurney, *Active metal template synthesis of rotaxanes, catenanes and molecular shuttles*, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 1530-1541.
- (8) Hicham Lahlali, Kajally Jobe, Michael Watkinson, Dr. Stephen M. Goldup, *Macrocyclic size matters: "small" functionalized rotaxanes in excellent yield using the CuAAC active template approach*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 4151-4155.
- (9) Stephen J. Loeb, Jorge Tiburcio, Sarah J. Vella and James A. Wisner, *A versatile template for the formation of [2] pseudorotaxanes. 1,2-Bis(pyridinium)ethane axles and 24-crown-8 ether wheels*, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, 4, 667-680.
- (10) Peter R. Ashton, Ian Baxter, Matthew C. T. Fyfe, Francisco M. Raymo, Neil Spencer, J. Fraser Stoddart, Andrew J. P. White, and David J. Williams, *Rotaxane or Pseudorotaxane? That Is the Question!*, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2297-2307.
- (11) Xuzhou Yan, Feng Wang, Bo Zheng and Feihe Huang, *Stimuli-responsive supramolecular polymeric materials*, *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 6042-6065.
- (12) Alberto Credi, Margherita Venturi, and Vincenzo Balzani, *Light on molecular machines*, *ChemPhysChem*, 2010, 11, 3398-3403.
- (13) Jovica D. Badjic, Celia M. Ronconi, J. Fraser Stoddart, Vincenzo Balzani, Serena Silvi, and Alberto Credi, *Operating Molecular Elevators*, *J. Am. Chem. Soc.* 9 Vol. 128, No. 5, 2006. 1490.
- (14) Sarah J. Vella, Jorge Tiburcio and Stephen J. Loeb, *Optically sensed, molecular shuttles driven by acid-base chemistry*, *Chem. Commun.*, 2007, 4752-4754.
- (15) Richard A. Bissell, Emilio Cordova, Angel E. Kaifert & J. Fraser Stoddart, *A chemically and electrochemically switchable molecular shuttle*, *Nature* Vol. 369, 1994, 133-137.
- (16) Ming Liu, Xuzhou Yan, Menglong Hu, Xiaopeng Chen, Mingming Zhang, Bo Zheng, Xiaohuan Hu, Shuang Shao, and Feihe Huang, *Photoresponsive host-guest systems based on a new azobenzene-containing cryptand*, *Org. Lett.* 2010, 12, 2558-2561.
- (17) Frédéric Niess, Vincent Duplan and Jean-Pierre Sauvage, *Molecular Muscles: From Species in Solution to Materials and Devices*, *Chem. Lett.* 2014, 43, 964-974.
- (18) Feng Wang, Jinqiang Zhang, Xia Ding, Shengyi Dong, Ming Liu, Bo Zheng, Shijun Li, Ling Wu, Yihua Yu, Harry W. Gibson, and Feihe Huang, *Metal coordination mediated reversible conversion between linear and cross-linked supramolecular polymers*, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2010, 49, 1090-1094.
- (19) Euan R. Kay, David A. Leigh, and Francesco Zerbetto, *Synthetic molecular motors and mechanical machines*, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 96-97.
- (20) Salma Kassem, Alan T. L. Lee, David A. Leigh, Augustinas Markevicius and Jordi Solà, *Pick-up, transport and release of a molecular cargo using a small-molecule robotic arm*, *Nat. Chem.* Vol. 8, 2016, 138-143.
- (21) Max von Delius, Edzard M. Geertsema and David A. Leigh, *A synthetic small molecule that can walk down a track*, *Nat. Chem.* Vol. 2, 2010, 96-101.
- (22) Tibor Kudernac, Nopporn Ruangsapapichat, Manfred Parschau, Beatriz Macia, Nathalie Katsonis, Syuzanna R. Harutyunyan, Karl-Heinz Ernst, & Ben L. Feringa, *Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface*, *Nature* Vol. 479, 2011, 208-211.
- (23) Angel Rubio, *Aplicaciones de la nanociencia: motores moleculares y dispositivos*, Dpto. Física de Materiales, Universidad del País Vasco UPV/EHU.