

Fotoisomerización de azobencenos: movimientos moleculares a la carta

María Ribagorda,^{a*} Estibaliz Merino^b

Resumen: El control del movimiento a nivel molecular constituye uno de los grandes retos de la química actual, como ciencia multidisciplinar. Los azobencenos son una clase de compuestos orgánicos que tienen la capacidad de isomerizarse (*cis/trans*) de forma reversible fotoquímica o térmicamente. Este proceso de isomerización va acompañado de un movimiento molecular concreto y un cambio muy notable en su geometría espacial. Esta característica les hace excelentes candidatos para el diseño de nuevos dispositivos moleculares dinámicos. En este artículo se recogen algunas de las aplicaciones más sobresalientes del movimiento foto-inducido de los azocompuestos en el campo de los interruptores y motores moleculares.

Palabras clave: Azobencenos, fotoisomerización, interruptores moleculares, nanomáquinas.

Abstract: Control of molecular dynamic processes represents a particularly important objective in modern chemistry. Azobenzenes are a class of organic compounds that can exist in two forms, namely the *cis* (*Z*) and *trans* (*E*) isomers, which can interconvert both photochemically and thermally. This photoinduced transformation is followed by a particular molecular movement and a significant geometry change, which has turned the azobenzene unit as an excellent candidate for dynamic molecular devices. In the present article selected examples of azobenzene-contained molecules and their "programmed" motions in response to external stimuli are included.

Keywords: Azobenzenes, photoisomerization, molecular switches, nanomachines.

En 1937 G. S. Hartley^[1] publicó en la revista *Nature* un estudio sobre la cristalización del azobenceno, que culminó con el descubrimiento del isómero *cis*, al exponer una solución de azobenceno a la luz. Este hallazgo ha sido fundamental para el desarrollo de uno de los mejores interruptores moleculares orgánicos descritos hasta el momento. Los azobencenos son una familia de compuestos que poseen dos restos aromáticos unidos a través de un grupo azo ($-N=N-$). Estos compuestos se caracterizan por ser muy coloreados, propiedad que les lanzó a la industria de los denominados colorantes FD&C [de las siglas inglesas comida (food), medicamentos (drug) y cosméticos (cosmetics)]. Actualmente estos colorantes azoicos representan aproximadamente el 60% de la producción industrial.^[2,3]

Al igual que los dobles enlaces carbonados, los azobencenos poseen dos isómeros geométricos (*E/Z*) en torno al $-N=N-$, el isómero *trans* (*E*) es ~ 14 Kcal mol⁻¹ (0,6 eV) más estable que el isómero *cis* (*Z*). La barrera de energía del estado foto-excitado es del orden de ~ 23 Kcal mol⁻¹ (1,0 eV) de forma que en la oscuridad y a temperatura ambiente, el isómero predominante es el *trans*.^[4] Cuando el azobenceno se expone a una luz de una determinada longitud de onda se inicia el proceso de foto-isomerización *trans* \rightarrow *cis*, que lleva implícito un cambio notable de sus propiedades físicas como la geometría molecular, momento dipolar o el espectro de absorción.^[5,6]

En el proceso de isomerización la distancia entre las posiciones más distantes de los anillos aromáticos disminuye desde 9,0 Å (*trans*) hasta 5,5 Å (*cis*) (Figura 1).^[7] El isómero *trans*

es prácticamente plano ($\mu \sim 0$), mientras que el isómero *cis* adopta una geometría angular, en la que uno de los anillos gira para evitar repulsiones estéricas, enfrentando una de las nubes π de un anillo aromático al otro, dando como resultado un $\mu \sim 3.0$ D.^[8] Esta disposición de los anillos aromáticos se refleja también en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN). Las señales correspondientes al isómero *cis* sufren un apantallamiento, debido al efecto anisotrópico de la nube π del anillo aromático, apareciendo a campo más alto que las señales correspondientes del isómero *trans*.

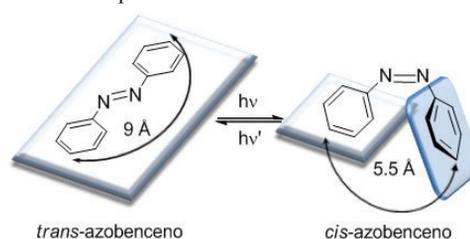


Figura 1. Fotoisomerización del azobenceno.

El espectro de absorción de UV de un azobenceno presenta dos bandas de absorción características, correspondientes a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ se encuentra generalmente en la región de UV-cercano y es también común a sistemas carbonados referibles como el estilbena (Figura 2).^[9] La transición electrónica denominada $n \rightarrow \pi^*$ se suele situar en la región del visible, y se debe a la presencia del par de electrones sin compartir de los átomos de nitrógeno.^[10] Esta segunda transición electrónica hace que los azobencenos tengan un proceso dinámico de fotoisomerización diferente a los sistemas carbonados. Los azocromóforos aromáticos se pueden clasificar en tres tipos en función del orden energético de sus estados electrónicos $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$.^[5] Este orden depende en gran medida de la naturaleza electrónica de los anillos aromáticos del azobenceno. Cada tipo de azocromóforo además tiene un color predominante definido por la longitud de onda de la banda de absorción máxima (λ_{\max}) (indicado entre paréntesis en cada caso):

i) Tipo azobenceno: aquellos que presentan una banda $\pi \rightarrow \pi^*$ muy intensa en la región del UV, y una $n \rightarrow \pi^*$ más débil en el visible (color amarillo). La naturaleza electrónica de los



M. Ribagorda



E. Merino

^aDepartamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid.

^bInstitute of Organic Chemistry, RWTH Aachen University Landoltweg 1, 52074 Aachen, Germany
C-e: maria.ribagorda@uam.es

Recibido: 28/07/2009. Aceptado: 28/09/2009.

anillos aromáticos es muy parecida al azobenceno más sencillo (Ph-N=N-Ph).

ii) Tipo aminoazobenceno (*para*- o *orto*-(X)-C₆H₄-N=N-Ar): las bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ aparecen muy juntas o incluso colapsan en la región del UV-visible cercano. Son azocompuestos que presentan sustituyentes dadores de electrones (X) en las posiciones *orto* o *para* (color naranja).

iii) Tipo *pseudo*-estilbeno [(X)-C₆H₄-N=N-C₆H₄-(Y)]: la banda de absorción correspondiente a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ se desplaza al rojo, cambiando incluso el orden de aparición con la banda $n \rightarrow \pi^*$. Presentan sustituyentes dadores (X) y aceptores de electrones (Y) en las posiciones 4- y 4'-respectivamente (sistema push/pull) (color rojo).

El proceso de isomerización *trans*→*cis* suele ir también acompañado de un cambio de color a tonalidades más intensas. Los espectros de absorción de ambos isómeros se diferencian fundamentalmente en los siguientes aspectos:[11]

- Isómero *trans*: la banda de absorción $\pi \rightarrow \pi^*$ es muy intensa, con un coeficiente de extinción molar[12] (ϵ) en torno a $2\text{-}3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, mientras que la segunda banda ($n \rightarrow \pi^*$) aparece mucho más débil ($\epsilon \sim 400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), debido a que esta transición en el isómero *trans* no está permitida por las reglas de simetría (Figura 2, línea azul).

- Isómero *cis*: la banda $\pi \rightarrow \pi^*$ se desplaza a longitudes de onda más cortas (efecto hipsocrómico), disminuyendo notablemente en intensidad ($\epsilon \sim 7\text{-}10 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Por otro lado, la transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ (380-520 nm) en el isómero *cis* está permitida, lo que se traduce en un aumento de su intensidad ($\epsilon \sim 1500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) con respecto al isómero *trans* (Figura 2, línea rosa).

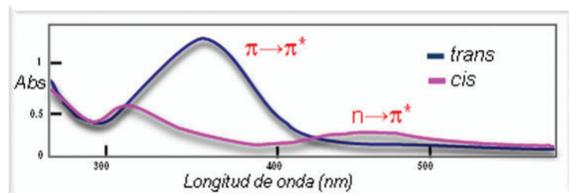
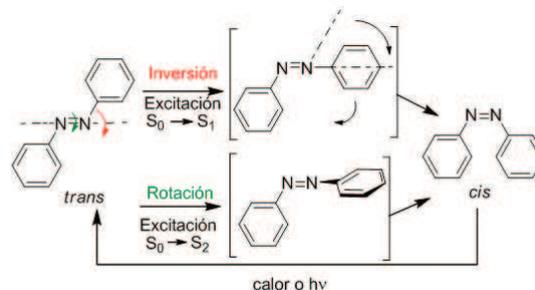


Figura 2. Ejemplo representativo del espectro de UV de un azocompuesto de tipo azobenceno: línea azul, isómero *trans*; línea rosa, isómero *cis*.

Estas diferencias permiten llevar a cabo una interconversión fotoquímica, irradiando con una luz de una determinada longitud de onda (λ) obteniéndose diferentes proporciones de los estados fotoestacionarios (PSS) *cis* y *trans*. La longitud de onda que provoca la excitación depende de la naturaleza de los sustituyentes de los grupos arilo, aunque en la mayoría de los casos, la isomerización *trans* → *cis* se promueve irradiando a longitudes de onda entre 320 y 380 nm, mientras que exposiciones a $\lambda \sim 400\text{-}450 \text{ nm}$ favorecen la fotoreversión *cis*→*trans*. Esta reversión también puede ser térmica. Generalmente las dos conversiones fotoquímicas se dan en una escala de picosegundos, mientras que la relajación térmica del isómero *cis* al isómero *trans* es mucho más lenta (del orden de segundos u horas).

Aunque se han llevado a cabo varios estudios mecanísticos sobre la isomerización *cis/trans* de los azobencenos[13,5c] y se han estudiado los efectos de los sustituyentes sobre los anillos de benceno, así como la influencia de varios parámetros, el mecanismo no está perfectamente aclarado. Los datos disponibles hasta ahora sugieren que la isomerización de los azocompuestos puede transcurrir mediante la inversión de uno de los enlaces N-C o por la rotación del doble enlace N=N (Esquema 1). El par de electrones no enlazante de cada átomo

de nitrógeno, puede dar lugar a una transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_1$) con inversión del átomo de nitrógeno (mecanismo de inversión). Por otro lado, también puede darse la isomerización mediante un mecanismo de rotación, en el que se produce una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_2$). Este mecanismo es similar al que se produce en la isomerización del estilbeno.[11]



Esquema 1. Propuestas mecanísticas de la isomerización de azobencenos.

Azobencenos como interruptores moleculares

Los requerimientos más importantes para que una molécula pueda comportarse como un foto-interruptor molecular son:[14,15]

a) La existencia de dos especies que puedan convertirse entre sí fácil y selectivamente por irradiación con luz de una determinada longitud de onda.

b) La interconversión térmica entre las dos especies no debe ocurrir en un rango amplio de temperatura para permitir así el almacenaje de información de forma casi infinita.

c) Las dos especies deben tener una resistencia apreciable a la fatiga (número de ciclos que soportan sin descomponerse), con la posibilidad de llevar a cabo varias veces el ciclo de escritura/borrado y no debe producirse degradación térmica o fotoquímica a productos colaterales.

d) Las dos formas estructurales deben ser fácilmente detectables.

e) Para que el proceso de interrupción sea eficiente deben alcanzarse altos rendimientos cuánticos utilizando periodos de irradiación cortos.

f) Los tiempos de respuesta han de ser rápidos para que también sean rápidos los ciclos de interrupción.

g) Es necesario que todas las propiedades permanezcan inalteradas cuando el compuesto utilizado como foto-interruptor forma parte de una estructura macromolecular.

Gracias a las propiedades fotocromáticas de los azobencenos y a su fácil acceso sintético,[3b,c,16,17,18] se han desarrollado una gran variedad de dispositivos foto-sensibles, tales como polímeros inteligentes,[19] cristales líquidos,[20] enzimas inteligentes,[21] así como diferentes interruptores y máquinas moleculares.[22,23,24] El movimiento molecular que se produce en la fotoisomerización ha disparado la imaginación del químico hacia el desarrollo de azoestructuras que crecen en complejidad, originalidad y utilidad.[25,26] En este artículo se recogen algunos de los ejemplos más sobresalientes.

Fotoisomerización de Azobencenos: un movimiento molecular sencillo

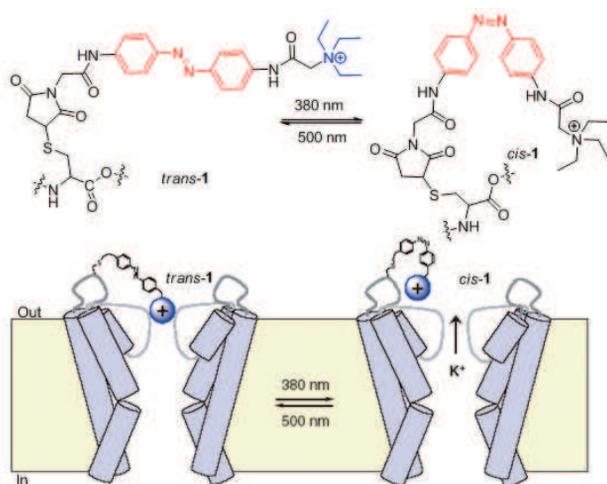
Aplicaciones Biológicas

La introducción de un fragmento de azobenceno en una molécula con actividad biológica[27] como una proteína, puede controlar espacial y temporalmente una gran variedad de procesos biológicos por regulación directa de la actividad

de enzimas,^[28] péptidos y polipéptidos,^[29] receptores^[30] o canales de iones.^[31] Esta estrategia es muy atractiva porque permite controlar la conformación y como consecuencia la actividad de las biomoléculas de un modo reversible, sin adición de ningún reactivo. Los efectos estructurales que provoca la isomerización pueden ser amplificadas en el anfitrión o poner en marcha una cascada de respuestas fotofísicas y fotoquímicas secundarias.

La primera aplicación de un azobenceno en biología se publicó a finales de los años 60, para foto-regular la actividad de la quimotripsina, una enzima digestiva.^[32] Poco más tarde, se aplicó una estrategia similar en los estudios funcionales y estructurales del receptor de acetilcolina, de tipo nicotínico.^[33] Se observó que la fotoisomerización *trans*→*cis* de un azobenceno 4,4-trimetilamoniometil sustituido, producía un aumento de la concentración de los agonistas de acetilcolina, como consecuencia de la interacción específica de ambos isómeros con el receptor de acetilcolina que está presente en la membrana excitable. De esta forma, se controlan los cambios de permeabilidad que permiten el movimiento de iones durante la generación de un impulso bioeléctrico.

La isomerización de azocompuestos se ha empleado como herramienta sintética para controlar la apertura y el cierre de poros en membranas celulares, esencial para el transporte de iones.^[34] Un ejemplo muy ilustrativo es el descrito por Trauner, Kramer y colaboradores para controlar el canal de iones K⁺ en células neuronales (Esquema 2).^[35]



Esquema 2. Representación del fotocontrol del canal de K⁺ en la membrana celular basado en la isomerización del azocompuesto 1.

El azobenceno **1** contiene una sal de amonio cuaternaria terminal de manera que cuando adopta la configuración *trans*, bloquea el flujo de iones K⁺. Después de irradiar con una longitud de onda de 380 nm, el isómero *cis* acerca sustancialmente los anillos aromáticos, acortando su longitud, siendo entonces incapaz de obstruir con eficacia el canal, lo que permite el paso de iones.

El desarrollo de sistemas capaces de foto-regular la actividad de los canales de iones es tremendamente importante en neurobiología. Recientemente, se ha empleado el derivado de maleimida, azobenceno y glutamato (MAG) (Figura 3a) como agonista foto-crómico del receptor de glutamato ionotrópico (iGluR). El cromóforo consta de una unidad terminal de maleimida, por la que se asocia covalentemente a la proteína a través de un residuo de cisteína, una unidad central de azobenceno (A), y una cabeza de glutamato (G). Exclusiva-

mente la forma *cis* del azobenceno permite la aproximación e interacción del fragmento de glutamato con el sitio activo de la proteína. Cuando se produce esta interacción la proteína se pliega como una concha de almeja, desencadenando la apertura del canal de iones (Figura 3b).^[36]

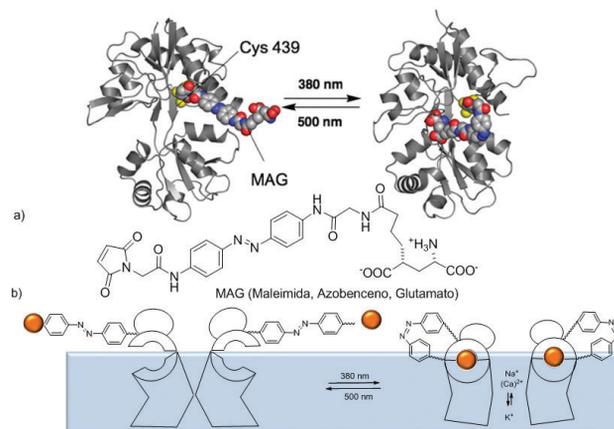
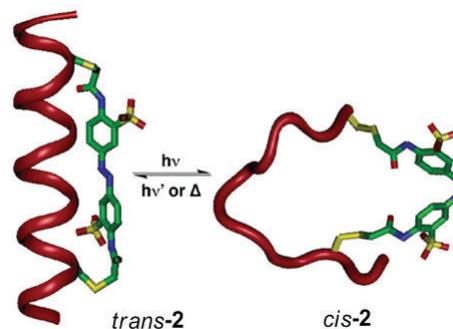


Figura 3. a) Interacción MAG con la proteína iGluR. b) Fotocontrol de la apertura del canal de iones mediante la fotoisomerización.

Woolley y col.^[37] han incorporando derivados de azobenceno a un polipéptido para controlar la conformación de α -hélice, y así disponer de una herramienta sintética que permita fotomodular la relación conformación-interacción, tan importante en el reconocimiento biológico. Un ejemplo representativo se recoge en el Esquema 3. En este caso el azo derivado se encuentra anclado a un polipéptido de 18 aminoácidos, que posee una elevada afinidad por el ADN.

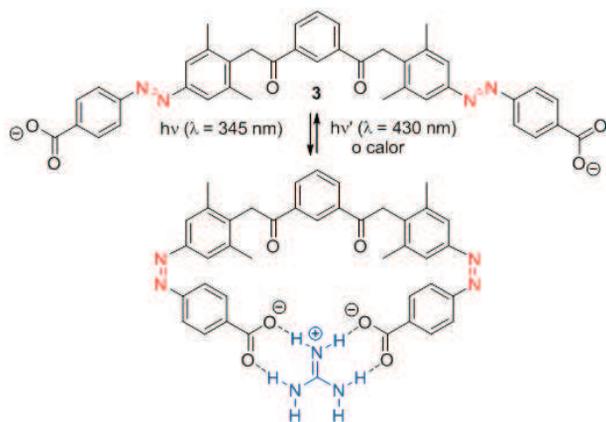


Esquema 3. Foto-control de la conformación de α -hélice del polipéptido azoderivado 2.

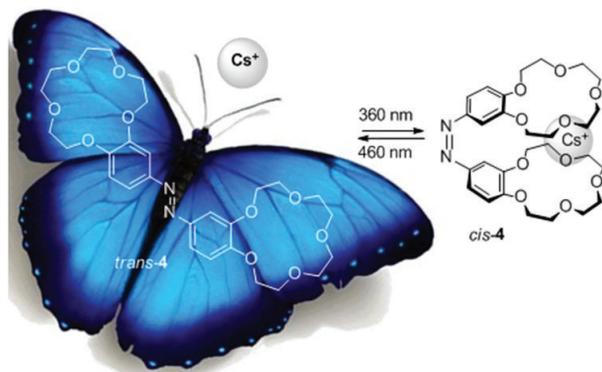
El azoderivado se encuentra anclado entre dos residuos de cisteína, imitando un puente disulfuro. Cuando el grupo azo del polipéptido **2** se encuentra en su forma *trans*, mantiene su afinidad con el ADN, conservando su conformación de α -hélice. La fotoisomerización conduce al isómero *cis* que interrumpe dicha helicidad, inhibiendo la asociación con el ADN. La fotoreversión al isómero *trans* recupera de nuevo la conformación final de α -hélice del ADN.

Las propiedades fotocromáticas de los azobencenos también encuentran aplicaciones en el reconocimiento de tipo "host-guest".^[38,39] Por ejemplo, el bis-azocompuesto **3** se comporta como un excelente receptor del ión guanidinio por interacciones de enlace de hidrógeno. El reconocimiento resulta muy efectivo cuando el azobenceno adopta la configuración *cis* (Esquema 4).^[38]

Entre los sistemas con propiedades de inclusión y comple-

Esquema 4. Reconocimiento del ión guanidinio por *cis,cis*-3.

jación de iones,[40] se han descrito varias clases de compuestos denominados azofanos, azocoronas,[41] azocriptandos, azociclodextrinas, azociclodextrinas.[42] La introducción de un azobenceno en estos sistemas, induce un fotocontrol de las propiedades enlazantes de estas moléculas, habiéndose demostrado que las propiedades de inclusión y complejación de algunos iones son más selectivas en un isómero que en el otro. Por ejemplo el sistema de azocorona **4** muestra una alta selectividad por los iones Rb^+ y Cs^+ . [43]

Esquema 5. Reconocimiento de iones Cs^+ por el *cis*-azocompuesto **4**.

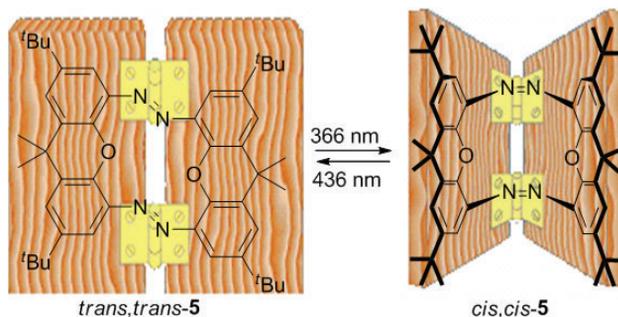
La fotoisomerización tiene un movimiento similar al de una mariposa, y sólo cuando se tiene el isómero *cis*, los cationes se sitúan entre los dos anillos obteniéndose una estructura de tipo "sandwich" (Esquema 5). La habilidad del azocompuesto **4** para extraer un catión de una solución acuosa se incrementa en el siguiente orden: $Na^+ < K^+ < Rb^+ < Cs^+$. De acuerdo con estas propiedades el compuesto **4** podría ser usado como un sistema de transporte selectivo de iones controlado por luz.

Dispositivos moleculares basados en azobencenos

Bisagra molecular

Tamaoki y colaboradores[44] han diseñado un dispositivo molecular capaz de foto-emular el movimiento de una bisagra. Este interruptor consta de dos unidades azo aromáticas, que comparten dos fragmentos de xanteno coplanares (Esquema 6). Dada la coplanaridad de los anillos adyacentes a la agrupación azo, la fotoisomerización de este sistema fuerza un movimiento molecular similar al de una bisagra, en donde los dos anillos aromáticos se disponen en un ángulo de

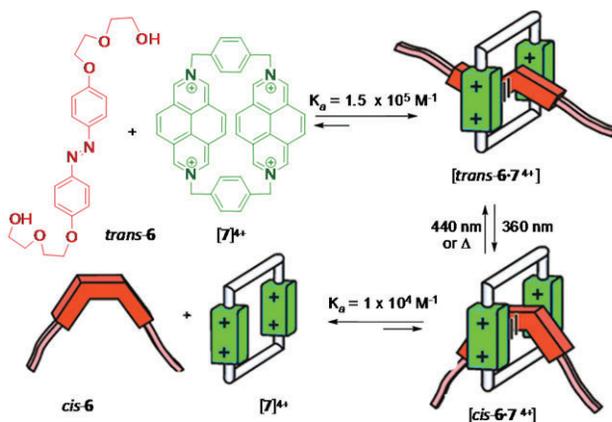
90°. En el proceso de fotoisomerización intervienen tres formas isoméricas (*trans, trans*) \rightarrow (*trans, cis*) \rightarrow (*cis, cis*). El isómero intermedio *trans, cis*- posee una elevada tensión de anillo, siendo más inestable que los isómeros (*trans, trans*)- y (*cis, cis*)- (28 y 2.6 Kcal·mol⁻¹ respectivamente). La vida media del isómero (*trans, cis*)- es tan sólo 28 s a 23 °C. En este tipo de sistemas, en donde el intermedio de la reacción fotoquímica tiene una vida media tan corta y el producto final (*cis, cis*-) es más estable que dicho intermedio, el rendimiento fotoquímico depende en gran medida de la intensidad de la luz empleada.[45]



Esquema 6. Bisagra molecular.

Enhebrador molecular

Stoddart, Balzani y col.[46] han creado un dispositivo molecular inteligente (*trans*-6) capaz de desplazarse al interior de un ciclofano [7]⁴⁺, como si fuera una aguja en un ojal (Esquema 7).[47] La interacción entre ambos sistemas se mide en base a la fluorescencia emitida por la sal de piridinio ciclofano [7]⁴⁺ libre.



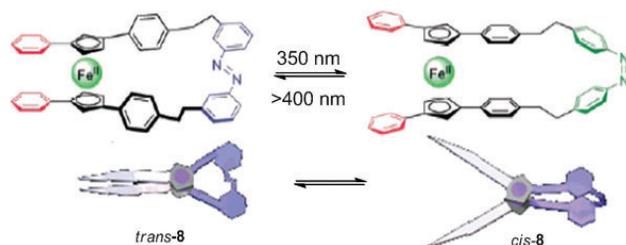
Esquema 7. Enhebrador molecular.

El azobenceno *trans*-6 está convenientemente sustituido con unas unidades donadoras de electrones, de forma que cuando se encuentra asociado [azo-6·7⁴⁺] la fluorescencia está completamente inhibida por interacciones de transferencia de carga. La fotoexcitación, llevada a cabo por irradiación con luz de λ 360 nm de una solución de *trans*-6 y [7]⁴⁺ causa un proceso de "desenhebrado". El isómero *cis*-6 presenta una interacción mucho más débil con el ciclofano [7]⁴⁺, hecho que se refleja en el gran incremento de la intensidad de la fluorescencia de [7]⁴⁺. Dejando la mezcla en la oscuridad o irradiando con luz de λ = 440 nm el isómero *trans* se regenera y como resultado se vuelve a "enhebrar" dentro del ciclofano. De esta

forma gracias a la isomerización del doble enlace N=N se desencadena un movimiento de tipo enhebrado/desenhebrado exclusivamente gobernado por luz.

Tijeras moleculares

En el año 2003, el grupo de Aida describió una nueva generación de dispositivos moleculares ópticos constituidos por sistemas orgánicos de diferente naturaleza conectados entre sí a través de una unidad de azobenceno, como epicentro del movimiento. En primer lugar sintetizó un interruptor molecular capaz de realizar un movimiento de apertura y cierre similar al de una tijera. Este interruptor consta de una unidad central de ferroceno 1,1',3,3'-tetrasustituido, dos grupos fenilo a modo de hojas de tijera y dos grupos feniletieno como asas unidas a través de un azobenceno.^[48] La irradiación con una luz de λ 350 nm (180 min) conduce a una mezcla de isómeros *trans/cis* 11/89, mientras que la exposición a luz visible ($\lambda > 400$ nm, 15 min), vuelve a enriquecer el isómero *trans* hasta un 46%. El movimiento molecular se ha estudiado en base a los espectros de dicroísmo circular (CD), ¹H-RMN y cálculos DFT, confirmando que el cambio en la configuración del doble enlace N=N modifica la posición inicial del ferroceno lo que resulta en una apertura (*cis*) y cierre (*trans*) de las "lamina" de fenilo (Esquema 8). El ángulo entre los dos anillos de fenilo se altera desde aproximadamente 9° cuando se cierra la "tijera" (*trans*-8) hasta más de 58° cuando se abre la "tijera" (*cis*-8).



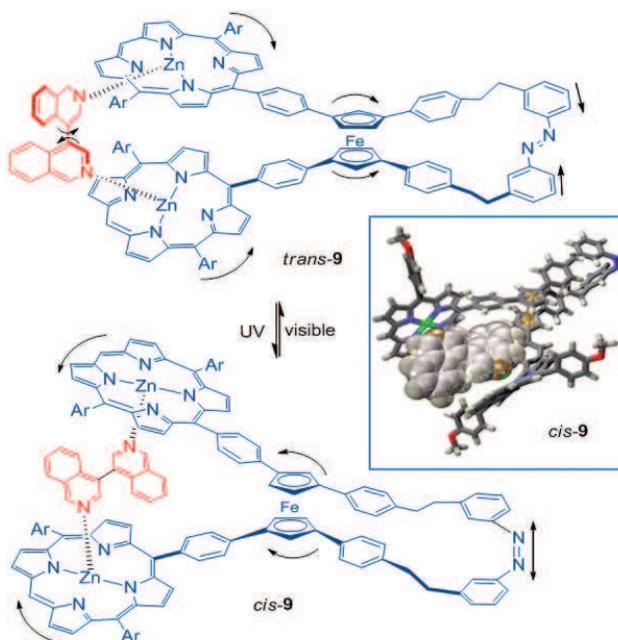
Esquema 8. Tijeras moleculares basadas en el azobenceno 8.

Pedales moleculares

En el año 2006,^[49] estos mismos autores describieron un sistema más complejo que incluía dos unidades terminales de porfirina-Zn asociadas a una molécula huésped de biisoquinolina **10** (Esquema 9). La exposición del azoderivado **9** con una luz de λ 350 ± 10 nm conduce a una mezcla de isómeros *trans/cis* 22/78. La irradiación de esta mezcla de isómeros a $\lambda > 420$ nm vuelve a enriquecer el isómero *trans* hasta un 63%. El estudio del proceso de fotoisomerización de **9** reveló que el cambio configuracional de la unidad de azobenceno provoca una secuencia de movimientos moleculares de las unidades conectadas a él. La unidad de ferroceno responde rápidamente mediante un giro, que a su vez induce un movimiento de apertura que aleja las unidades de porfirina, provocando un giro mecánico de rotación en la molécula de biisoquinolina **10** semejante al de unos *pedales moleculares*.

Para que este dispositivo sea eficaz es importante que las unidades de porfirina-Zn y biisoquinolina se mantengan asociadas durante la fotoisomerización, es decir que la dinámica de disociación entre estas unidades sea más lenta que el movimiento foto-inducido en sí mismo. En este caso, la constante de disociación es seis órdenes de magnitud más lenta que

la fotoisomerización *trans*→*cis*, lo que asegura que la unidad de biisoquinolina se encuentre coordinada al **azo-9** durante el proceso de isomerización de la unidad de azobenceno.



Esquema 9. Pedales moleculares.

Nanovehículo

Uno de los mecanismos propuestos para la isomerización de azobencenos sugiere que la isomerización foto-inducida *trans*→*cis* transcurre mediante un mecanismo de rotación, mientras que la reisoimerización térmica *cis*→*trans* sigue una ruta de inversión.^[50] La combinación de ambos procesos (fotoquímico y térmico) podría dar lugar a un movimiento mecánico de apertura (*trans*) y cierre (*cis*), acompañado de un movimiento de translación. Basándose en esta hipótesis mecánica, Tour y colaboradores han ramificado la estructura de azobenceno con el fin de diseñar un nanovehículo capaz de desplazarse a modo de gusano (Figura 4).^[51]

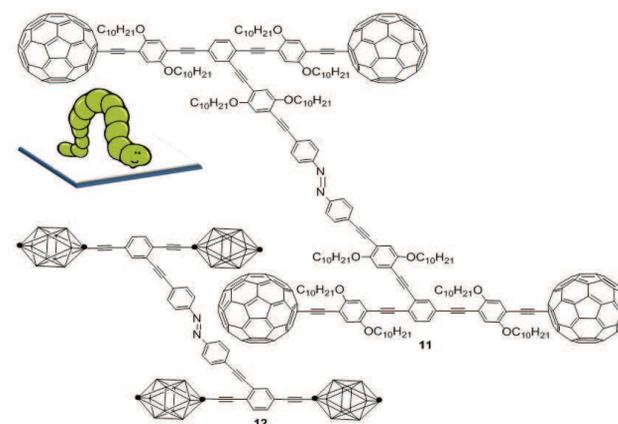


Figura 4. Diseño de nanovehículos basados en azoestructuras.

El sistema se compone de tres partes básicas: una unidad central de azobenceno, un chasis rígido compuesto por oligo(fenilacetilenos) que a su vez se encuentran anclados al azobenceno a través de sus posiciones *para*, y unas ruedas basadas en fullerenos C₆₀ (azo-11) o *p*-carboranos (azo-12).

Los estudios de fotoisomerización parecen indicar que únicamente el sistema de azobenceno con ruedas de *p*-carborano (azo-12) puede ser útil como interruptor molecular, ya que la fotoisomerización del azo-fullereno 11 da lugar tan sólo a un 8% del isómero *cis*. Sin embargo, aunque el rendimiento cuántico obtenido para *cis*-11 no es muy elevado, esta proporción es significativa, teniendo en cuenta la rapidez con la que se produce la transferencia de energía a la unidad de fullereno.^[52] En el caso del *p*-carborano azo-12 la irradiación a una λ de 365 nm durante 10 min. conduce a un 24% del isómero *cis*. La reisolomerización fotoquímica ($\lambda > 495$ nm, 5 min.) y térmica (calentando a 40 °C, 15 min.) recupera el estado inicial. Con estos resultados preliminares la utilidad del dispositivo requeriría demostrar si el movimiento molecular de este dispositivo 12 cumple las expectativas de los autores.

Impulsor molecular

Una de las aplicaciones más atractivas e interesantes del proceso de isomerización de azobencenos es su utilización como nanoimpulsores de medicamentos. La idea se basa en anclar un azobenceno convenientemente funcionalizado en el interior de una nanopartícula de sílice formando las denominadas nanopartículas mesoestructuradas foto-reactivas LAMS (*light-activated mesostructured silica nanoparticles*). El azobenceno 13 se encuentra anclado a la pared de la partícula mientras que el otro extremo permanece libre (Figura 5).^[53]

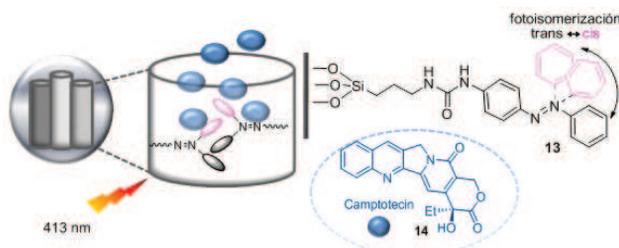


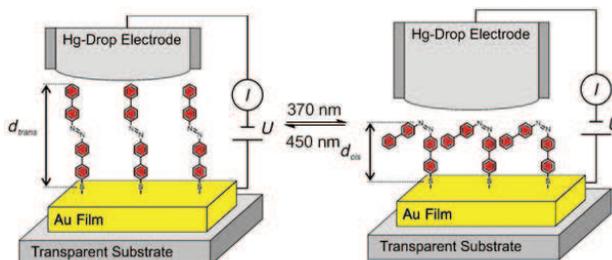
Figura 5. Nanopartículas mesoestructuradas foto-reactivas LAMS.

Estas nanopartículas, presentan poros capaces de albergar otro tipo de moléculas, que a su vez pueden ser expulsadas al exterior de forma foto-inducida, gracias al aleteo molecular que se produce en el proceso de isomerización del azobenceno. La morfología de las LAMS se evalúa mediante imágenes de microscopía de barrido electrónico (SEM), imágenes de transmisión electrónica (TEM), UV-vis y rayos-X, estableciendo un diámetro de poro de $1,9 \pm 0,1$ nm, un volumen de $0,248 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ y una superficie de área de $621,19 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. Las nanopartículas, que contiene un 2,4% en peso de azobencenos, se tratan con moléculas de camptotecina 14 (CPT), un medicamento empleado en el tratamiento del cáncer, que queda alojado en su interior. Las LAMS(CPT) se incuban durante 3 h con células cancerosas a oscuridad. Estas células se irradian durante 5 min. a $0,1 \text{ W cm}^{-2}$, a una longitud de onda donde ambos isómeros poseen el mismo coeficiente de extinción ($\lambda = 413$ nm), fomentando un intercambio continuo entre ambos isómeros *trans/cis*, y a continuación se incuban de nuevo en la oscuridad durante 48 h. Este experimento revela que las unidades de azobenceno situadas en el interior de las LAMS (CPT) actúan a modo de impulsores (Figura 5), liberado el medicamento (CPT) exclusivamente tras irradiar la nanopartícula con una luz a una determinada longitud de onda, y produciendo como consecuencia la muerte celular. El

número de moléculas liberadas se puede controlar en función de la intensidad de luz y el tiempo de irradiación. Por otro lado, se ha comprobado que en ausencia de luz la camptotecina se mantiene en el interior de las nanopartículas y las células permanecen intactas. Experimentos de control con células carentes de nanopartículas, revelaron que la irradiación a 413 nm no afecta a la supervivencia de la célula, y de igual forma la irradiación de células incubadas exclusivamente con LAMS, que no contenían CPT, tampoco conducía a la muerte celular, lo que garantiza la biocompatibilidad de las células con las partículas LAMS.

Elevador molecular

El movimiento molecular individual de un azobenceno en el proceso de isomerización *trans/cis* se puede amplificar cuando el azobenceno se encuentra anclado a un sistema más complejo.^[54] La suma cooperante de cada fotoisomerización individual puede magnificar además la respuesta dinámica si los azobencenos se encuentran autoensamblados, generando un movimiento uniforme.^[55] Un ejemplo concreto se recoge en el Esquema 10, en este caso uno de los anillos del azobenceno posee un resto *p*-mercaptofenilo por el que se encuentra asociado a una capa de Au(111).^[56] Todos los azobencenos se orientan formando monocapas autoensambladas (SAMs: *self-assembled monolayers*). El proceso de isomerización *trans* → *cis* de la unidad de azobenceno depositada en la capa metálica transcurre con muy buen rendimiento (88–98% de isómeros *cis*) lo que es especialmente relevante para futuras aplicaciones en el diseño de dispositivos para el almacenaje de información basados en sistemas fotocromicos.^[57] La fotoreversión del SAMs también transcurre con buen rendimiento (entre el 94 y el 100%). La diferencia estructural ($d_{trans} - d_{cis}$) entre ambos isómeros es aproximadamente de Δd 7 Å.



Esquema 10. Elevador molecular.

Mediante microscopía de efecto túnel (STM) los autores han determinado la densidad de superficie del SAM_{AZO}, y han calculado la fuerza que se ejerce en el movimiento molecular de fotoisomerización de todos los azobencenos en el SAM_{AZO}. El foto-movimiento individual de cada azobenceno da lugar a un cambio estructural colectivo, y lo que es más interesante, en una dirección determinada. Este movimiento molecular cooperativo del SAM_{AZO} actúa a modo de *elevador molecular*, siendo capaz de levantar una gota de Hg depositada sobre la monocapa de azobencenos. Además este dispositivo actúa como foto-interruptor de la corriente entre la capa de Au(111) y la gota de Hg. De manera que al irradiar con una longitud de onda de $\lambda = 370$ nm se produce un notable aumento de la densidad de corriente, aproximadamente de un orden de magnitud y de forma reversible, ya que al irradiar con una longitud de onda de $\lambda = 450$ nm se produce el correspondiente descenso.

Girasol molecular

Cuando un azobenceno se encuentra diferentemente sustituido en las posiciones *orto* o *meta*, los correspondientes isómeros *trans* y *cis* pueden adoptar diferentes conformaciones. Un caso sencillo se ilustra en la Figura 6 para un azobenceno mono *orto*-sustituido. En el isómero *trans*- la agrupación azo puede orientarse lo más alejada posible del sustituyente de la posición *orto*- (forma *trans*-I) o bien situarse próximo a él (*trans*-II). De forma análoga, el movimiento de los anillos aromáticos que acompaña al proceso de fotoisomerización también puede dar lugar a varios conforméromos *cis* (*cis*-I y *cis*-II). La naturaleza electrónica de los sustituyentes de los anillos aromáticos, así como su volumen estérico, pueden ser claves para favorecer un tipo de conformación en los azocompuestos.

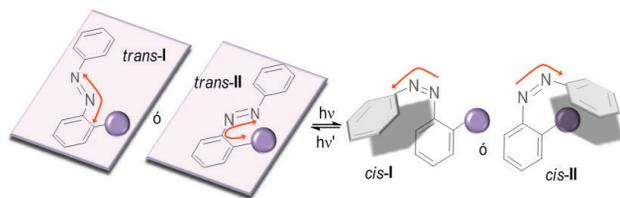


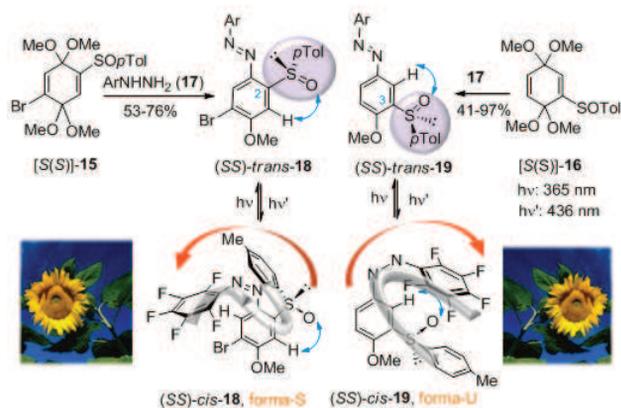
Figura 6. Consideraciones conformacionales en azobencenos mono *orto*-sustituidos.

Considerando la estrecha relación que existe entre la conformación molecular y el reconocimiento biológico, es especialmente interesante diseñar azo-dispositivos que permitan controlar mediante un estímulo externo la configuración del doble enlace nitrogenado y además poder definir una orientación o conformación final concreta de cada estereoisómero (*trans* o *cis*).

Recientemente nuestro grupo de investigación ha sintetizado diferentes sulfinil azobencenos enantioméricamente puros. El grupo sulfinilo ha resultado ser una pieza clave para el diseño del *Girasol Molecular*,^[58] un dispositivo que por medio de la luz puede realizar un fototropismo concreto con una dirección determinada. Los 2- y 3-sulfinil azocompuestos **18** y **19** enantioméricamente puros se obtienen con excelentes regioselectividades empleando un nuevo y sencillo método de síntesis de azocompuestos aromáticos, basado en el tratamiento de bisacetales de quinona (**15** y **16**) con diferentes arilhidracinas **17** (Esquema 11).^[59] En ambos casos el sulfoxido adopta preferentemente una conformación rígida *s-cis*,^[60] que sitúa el oxígeno sulfinílico en disposición 1,3-paralela con el hidrógeno vecinal (flecha azul, Esquema 12). Esta disposición es fundamental para forzar una conformación final concreta del azocompuesto.

La irradiación con luz de $\lambda = 365$ nm, da lugar a un 84–99% de *cis*-**19** y un 33–75% de *cis*-**18**. La reisomerización fotoquímica ($\lambda = 436$ nm) recupera el estado inicial en ambas series de sulfinil derivados. El estudio de las propiedades fotocromáticas de los azocompuestos enantiopuros **18** y **19**, empleando las técnicas habituales (UV/vis, dicroísmo circular, HPLC quiral y RMN), han permitido establecer que dependiendo de la posición del sulfoxido (C-2 o C-3) la respuesta quiralóptica es muy diferente.

Los isómeros *cis* en ambos *p*-tolilsulfinil azocompuestos, muestran una disposición opuesta de los sustituyentes alrededor de la agrupación N=N, con una estructura en forma de S para los *cis*-**18** o en forma de U para los *cis*-**19**. La rigidez conformacional del grupo sulfinilo quiral, es la clave para

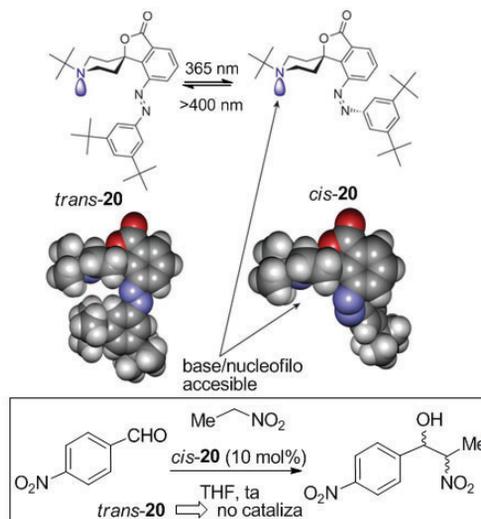


Esquema 11. Síntesis y fotoisomerización de sulfinil azobencenos.

controlar la direccionalidad del movimiento molecular de fotoisomerización, de forma que eligiendo la posición del sulfoxido en el azobenceno (*orto* o *meta* al N=N), la irradiación con luz provoca un cambio geométrico y conformacional determinado y rígido, induciendo un fototropismo concreto a modo de tallo de un girasol.

Base de Brønsted fotoactiva

La conformación de una molécula puede tener implicaciones directas con su reactividad. Controlar la conformación es por tanto una llave para controlar su reactividad. La fusión de este concepto con los interruptores moleculares está abriendo las puertas al desarrollo de nuevos compuestos foto-reactivos, en los que su reactividad pueda controlarse a modo de interruptor (*on/off*) mediante un estímulo externo. Recientemente, Hecht y col.^[61] han diseñado una base de Brønsted **20** cuyo pKa varía sustancialmente con la luz.



Esquema 12. Fotoisomerización del azocompuesto **20** y aplicación como catalizador foto-básico.

El estudio se centra en el azobenceno **20** que posee en uno de los anillos aromáticos una lactona espirocíclica fusionada a un piperidina conformacionalmente restringida (Esquema 12). En esta estructura del isómero *trans*-**20** el par de electrones sin compartir del nitrógeno se encuentra inaccesible. El proceso de fotoisomerización *trans*→*cis* cambia la disposición de los anillos aromáticos, desbloqueando el acceso al centro básico

de la piperidina. La actividad de este interruptor de tipo base de Brønsted se ha verificado en la reacción de Henry entre el *p*-nitrobenzaldehído y el nitroetano, comprobando que tan sólo el isómero *cis* es capaz de catalizar la reacción.

Azo-Polímeros foto-dirigidos

Un último y espectacular ejemplo del movimiento molecular de isomerización de azobencenos se recoge en la Figura 7. La irradiación de polímeros que contienen moléculas sensibles a la luz, como los azobencenos, puede dar lugar a una foto-contracción del polímero, convirtiendo la energía luminiscente en mecánica. El grupo de Ikeda y col.^[19] han demostrado cómo la irradiación con una luz polarizada lineal de un elastómero cristalino-líquido (LCEs) de azobencenos, es capaz de contraer y expandir la película LCEs (lámina amarilla en Figura 7) en una dirección determinada. La película se obtiene mediante la polimerización térmica del azocompuesto **21** (monómero), empleando el diacrilato derivado **22** como agente de entrecruzamiento. El azo-LCEs está compuesto por un polidominio con características de cristal líquido, formado a su vez por varios micro-dominios de azobencenos alineados en una misma dirección. Aunque a nivel macroscópico la alineación de la película es aleatoria, al irradiar con la luz polarizada lineal, la absorción selectiva de luz por parte del azobenceno, provoca una ordenación colectiva de todos sus micro-dominios, de forma que la orientación del pliegue está gobernada por la dirección de la fuente de luz polarizada lineal (flecha blanca en Figura 7). La película se obtiene mediante la polimerización térmica del azocompuesto **21** (monómero), empleando el diacrilato derivado **22** como agente de entrecruzamiento. El azo-LCEs está compuesto por un polidominio con características de cristal líquido, formado a su vez por varios micro-dominios de azobencenos alineados en una misma dirección. Aunque a nivel macroscópico la alineación de la película es aleatoria, al irradiar con la luz polarizada lineal, la absorción selectiva de luz por parte del azobenceno, provoca una ordenación colectiva de todos sus micro-dominios, de forma que la orientación del pliegue está gobernada por la dirección de la fuente de luz polarizada lineal (flecha blanca en Figura 7). La irradiación consecutiva con una $\lambda = 366$ nm, a 0° , -45° , -90° o -135° , seguida de una irradiación a $\lambda > 540$ nm, produce la contracción y expansión de la película

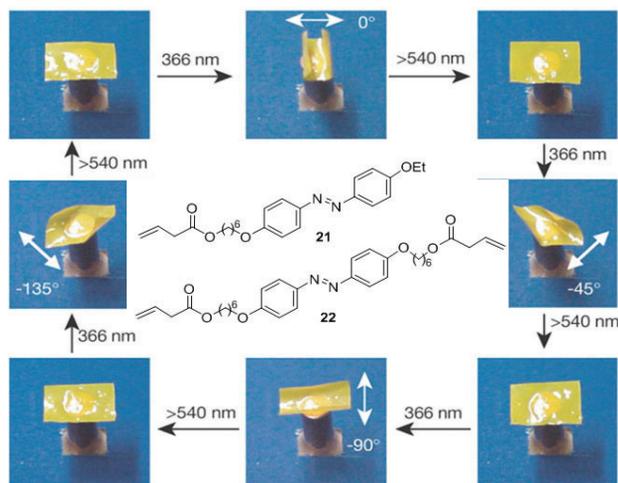


Figura 7. Ilustración del efecto de la irradiación con luz polarizada lineal sobre azo-LCEs.

la en la dirección de las agujas del reloj.^[62] Recientemente, este elastómero cristalino-líquido se ha empleado en el desarrollo del primer motor plástico foto-mecánico, capaz de convertir la luz en energía mecánica, sin necesidad de ninguna batería o cable eléctrico.^[23]

Conclusiones

El azobenceno es uno de los sistemas más empleados en el diseño de foto-interruptores moleculares. Son compuestos fáciles de obtener y con unas propiedades fotocromáticas muy interesantes. Por medio de un estímulo externo, que suele ser una irradiación de luz a una determinada longitud de onda, fluctúan entre sus dos especies isoméricas *trans/cis*. Además esta isomerización es reversible fotoquímica o térmicamente. Hoy en día, la investigación continúa hacia la búsqueda de complementos sintéticos que mejoren las propiedades de los azobencenos, hacia el desarrollo de dispositivos más eficaces que controlen la isomerización y orientación del azobenceno, trasladando el proceso de fotoisomerización a otros conceptos de la química, desde el desarrollo de compuestos foto-reactivos o materiales fotomecánicos, hasta la bio-incorporación de azobencenos a sistemas más complejos que permitan lograr un mayor entendimiento así como un foto-control de los mecanismos dinámicos biológicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente a M. Carmen Carreño, Catedrática de la Universidad Autónoma de Madrid, por su continuo apoyo y motivación, así como sus sugerencias durante la elaboración de este artículo. A la Comunidad Autónoma de Madrid-UAM (CCG08-UAM/PPQ-3980) y al MCINN (CTQ2008-04691/BQU y contrato posdoctoral) por la financiación.

Bibliografía

- [1] G. S. Hartley: *Nature* **1937**, *140*, 281–282.
- [2] a) P. F. Gordon; P. Gregory en *Organic Chemistry in Colour*, Ed. Springer: NY, **1983**, pp. 95. b) H. Zollinger en *Color Chemistry: Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*, VCH:Weinheim, **1987**, pp. 85.
- [3] a) K. Hunger en *Industrial Dyes: Chemistry, Properties and Applications*, Wiley-VCH, **2003**, pp. 14–35. b) H. Zollinger en *Color Chemistry. Syntheses, Properties, and Applications of Organic Dyes and Pigments*, 3ª Ed.; Wiley-VCH Verlag: Zürich, **2003**. c) H. Zollinger en *Azo and Diazo Chemistry*, Interscience, New York, **1961**.
- [4] E. V. Brown, G. R. Gruneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 621–627.
- [5] a) H. Rau, en *Photocromism, Molecules and Systems, Vol. 1*, Cap. 4, pp 165–192. (Eds.: H. Dürr, H. Bounas-Laurent), Elsevier, Amsterdam, 1990. b) H. Suginome, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, (Eds.: W. M. Horspool, P. S. Song), CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1995, 824.
- [6] Imágenes de microscopía de efecto túnel (STM): a) K. Morgenstern, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *4*, 213–223. b) J. Henzl, M. Mehlhorn, H. Gawronski, K.-H. Rieder, K. Morgenstern, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *45*, 603–606. c)

- B.-Y. Choi, S.-J. Kahng, S. Kim, H. Kim, H. W. Kim, *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *96*, 156106.
- [7] H. Koshima, N. Ojima, H. Uchimoto *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6890–6891.
- [8] G. S. Kumar, D. C. Neckers, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1915–1925.
- [9] R. J. Sension, S. T. Repinec, A. Z. Szarka, R. M. Hochstrasser, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 6291–6315.
- [10] T. Nägele, R. Hoche, W. Zinth, J. Wachtveitl, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *272*, 489–495.
- [11] N. Tamai, H. Miyasaka, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1875–1890.
- [12] Capacidad que tiene una sustancia de absorber la radiación electromagnética a cada longitud de onda, $\epsilon = A/c \cdot l$ donde A = Absorbancia, c = concentración molar del soluto y l = longitud de la cubeta (habitualmente 1 cm)
- [13] a) I. Conti, M. Garavelli, G. Orlandi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5216–5230. b) T. Schultz, J. Quenneville, B. Levine, A. Toniolo, T. J. Martínez, S. Lochbrunner, M. Schmitt, J. P. Shaffer, M. Z. Zgierski, A. Stolow, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8098–8099. c) A. Cembran, F. Bernardi, M. Garavelli, L. Gagliardi, G. Orlandi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3234–3243.
- [14] I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 367–385.
- [15] a) F. L. Carter, H. Siatkowski, H. Wohltgen, *Molecular Electronics Devices*, Eds. Elsevier: Amsterdam, **1988**. b) V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, (Ed.: Horwood) New York, **1991**. c) B. L. Feringa, W. F. Jager, B. de Lange, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8267–8310. d) M. Irie en *Photoreactive Materials for Ultrahigh-Density Optical Memory*, Ed. Elsevier: Amsterdam, **1994**.
- [16] a) *The Chemistry of Synthetic Dyes; Vols. 1–7* (Ed.: K. Venkataraman), Academic: New York, **1970**. b) A. F. Hegarty, en *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Parte 2; Wiley: New York, **1978**, pp. 545. c) P. F. Gordon, P. Gregory en *Organic Chemistry in Colour*; Springer: New York, **1983**, pp. 95. d) I. Szele, H. Zollinger, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *112*, 1–66. e) M. H. Davey, V. Y. Lee, R. D. Miller, T. J. Marks, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4976–4979. f) B. Prieswisch, K. Rück-Braun, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2350–2352.
- [17] Y. -K. Lim, K. -S. Lee, C. -G. Cho, *Org. Lett.* **2003**, *7*, 979–982 y referencias allí citadas.
- [18] A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643
- [19] Y. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature* **2003**, *425*, 145.
- [20] a) T. Ikeda, O. Tsutsumi, *Science* **1995**, *268*, 1873–1875. b) T. Ikeda, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2037–2057.
- [21] T. Shimoboji, E. Larenas, T. Fowler, S. Kulkarni, A. S. Hoffman, P. S. Stayton, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 16592–16596.
- [22] a) *Molecular Switches*; (Ed.: B. L. Feringa), Wiley-VCH GmbH: Weinheim, Germany, **2001**. b) *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685–1890 (volumen monográfico). c) T. Hugel, N. B. Holland, A. Cattani, L. Moroder, M. Seitz, H. E. Gaub, *Science* **2002**, *296*, 1103–1106. d) V. Balzani, A. Credi, B. Ferrer, S. S. M. Venturi, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *262*, 1–27. e) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377–1400.
- [23] M. Yamada, M. Kondo, J. Mamiya, Y. Yu, M. Kinoshita, C. J. Barrett, T. Ikeda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4986–4988.
- [24] K. Ichimura, S.-K. Oh, M. Nakagawa, *Science* **2000**, *288*, 1624–1626.
- [25] a) C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475–2532. b) R. H. El Halabieh, O. Mermut, C. J. Barrett, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1445–1465.
- [26] a) A. Natansohn, P. Rochon, *L. Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4139–4175. b) R. H. El Halabieh, O. Mermut, C. J. Barrett, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1445–1465. c) S. Yitzchaik, T. Marks, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 197–202. d) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 367–385.
- [27] a) T. E. Schrader, W. J. Schreier, T. Cordes, F. O. Koller, G. Babitzki, R. Denschlag, C. Renner, M. Löweneck, S.-L. Dong, L. Moroder, P. Tavan, W. Zinth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2007**, *104*, 15729–15734. b) H. Asanuma, X. Liang, H. Nishioka, D. O Matsunaga, M. Liu, M. Komiyama, *Nature Prot.* **2007**, *2*, 203–212. c) O. Srinivas, A. Suroliya, N. Jayaraman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2124–5. d) L. Guerrero, O. S. Smart, C. J. Weston, D. C. Burns, G. A. Woolley, R. K. Allemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7778–7782. e) A. M. Caamaño, M. E. Vázquez, J. Martínez-Costas, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3104–3107.
- [28] a) P. R. Westmark, J. P. Kelly, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3416–1419. b) T. Hohsaka, K. Kawashima, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 413–414. c) K. Nakayama, M. Endo, T. Majima, *Chem. Commun.* **2004**, *21*, 2386–2387. d) T. Hohsaka, K. Kawashima, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 413–414. e) I. Willner, S. Rubin, A. Riklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3321–3325.
- [29] a) S.-L. Dong, M. Loeweneck, T. E. Schrader, W. J. Schreier, W. Zinth, L. Moroder, C. Renner, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1114–1120. b) G. A. Woolley, A. S. I. Jaikaran, M. Berezovski, J. P. Calarco, S. N. Krylov, O. S. Smart, J. R. Kumita, *Biochem.* **2006**, *45*, 6075–6084. c) C. Renner, U. Kusebauch, M. Löweneck, A. G. Milbradt, L. Moroder, *J. Pep. Res.* **2005**, *65*, 4–14. d) O. Pieroni, A. Fissi, N. Angelini, F. Lenci, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 9–17. e) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 367–385. f) C. Renner, L. Moroder, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 868–678. g) A. Aemissegger, V. Kräutler, W. F. Van Gunsteren, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2929–2036.
- [30] F. G. Cruz, J. T. Koh, K. H. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8777–8778.
- [31] a) L. Lien, D. C. J. Jaikaran, Z. Zhang, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12222–12223. b) M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R. H. Kramer, *Nat. Neurosci.* **2004**, *7*, 1381–1386.
- [32] H. Kaufman, S. M. Vratsanos, B. F. Erlanger, *Science* **1968**, *162*, 1487–1489.
- [33] W. J. Deal, B. F. Erlanger, D. Nachmansohn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1969**, *64*, 1230–1234.
- [34] T. Sata, Y. Shimokawa, K. Matsusaki, *J. Membr. Sci.* **2000**, *171*, 31–43.
- [35] M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R. H. Kramer, *Nat. Neurosci.* **2004**, *7*, 1381–1386.
- [36] a) M. Volgraf, P. Gorostiza, R. Numano, R. Kramer, E. Y. Isacoff, D. Trauner, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *2*, 47–52. b) P. Gorostiza, M. Volgraf, R. Numano, S. Szobota, D. Trauner, E. Y. Isacoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2007**, *104*,

- 10865–10870. c) M. Volgraf, P. Gorostiza, S. Szobota, M. R. Helix, E. Y. Isacoff, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 260–261.
- [37] a) J. Bredenbeck, J. Helbing, J. R. Kumita, G. A. Woolley, P. Hamm, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2005**, *102*, 2379–2384. b) L. Guerrero, O. S. Smart, G. A. Woolley, R. K. Allemann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15624–15629.
- [38] C. A. Hunter, M. Togrul, S. Tomas, *Chem. Commun.* **2004**, 108–109.
- [39] A. Goodman, E. Breinlinger, M. Ober, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6213–6214.
- [40] a) S. Shinkai en *Molecular Switches*, (Ed.: B. L. Feringa), Wiley-VCH Verlag, **2001**, Cap. 9, pp. 281–307. b) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496. c) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036. c) F. Vögtle, H. Sieger, W. M. Müller, *Top. Curr. Chem.* **1981**, *98*, 107–161. d) F. Vögtle, W. M. Müller, W. H. Watson, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 131–164.
- [41] a) S. Shinkai, O. Manabe en *Host Guest Complex Chemistry, Macrocycles*, Springer-Verlag, Berlin, **1983**. b) K. Kimura, R. Mizutani, T. Suzuki, M. Yokoyama, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1998**, *32*, 295–310. c) K. Naemura, K. Ueno, S. Takeuchi, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8475–8476. d) N. Tamaoki, M. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6284–6285.
- [42] a) M. Fujimaki, Y. Matsuzawa, Y. Hayashi, K. Ichimura, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 165–166. b) J. S. Kim, O. J. Shon, J. K. Lee, S. H. Lee, J. Y. Kim, K. M. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1372–1375. c) R. Gu, S. Depraetere, J. Kotek, J. Budka, E. W. Wysiecka, J. F. Biernat, W. Dehaen, *Org. Bio. Chem.* **2005**, *3*, 2921–2923.
- [43] S. Shinkai, T. Minami, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1851–1852.
- [44] Y. Norikane, N. Tamaoki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2595–2598.
- [45] a) N. Tamaoki, K. Ogata, K. Koseki, T. Yamaoka, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5931–5942. b) N. Tamaoki, T. Yamaoka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1991**, 873–878. c) N. Tamaoki, S. Yoshimura, T. Yamaoka, *Thin Solid Films* **1992**, *221*, 132–139.
- [46] a) M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, C. L. Brown, A. Credi, O. A. Matthews, S. P. Newton, F. M. Raymo, A. N. Shipway, N. Spencer, A. Quick, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 860–875. b) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 445–455.
- [47] Para otro ejemplo similar, ver: K. S. Jeong, K. J. Chang, Y. J. An, *Chem. Commun.* **2003**, 1450–1451.
- [48] a) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5612–5613. b) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Commun.* **2007**, 1441–1443.
- [49] a) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Nature*, **2006**, *440*, 512–515. b) T. Muraoka, K. Kinbara, A. Wakamiya, Yamaguchi, S. T. Aida, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1724–1730.
- [50] G. R. Mitchell, N. R. King, *Macromol. Symp.* **1999**, *137*, 155–165.
- [51] a) G. Vives, J. M. Tour, *Acc. Chem., Res.* **2009**, *42*, 473–487. b) T. Sasaki, J. M. Tour, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 897–900.
- [52] Y. Shirai, T. Sasaki, J. M. Guerrero, B.-C. Yu, P. Hodge, J. M. Tour, *ACS Nano*, **2008**, *2*, 97–106.
- [53] a) S. Angelos, E. Johansson, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 2261–2271. b) S. Angelos, E. Choi, F. Vögtle, L. De Cola, J. I. Zink, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *18*, 6589–6592. c) J. Lu, E. I. Choi, F. Tamanoi, J. I. Zink, *Small* **2008**, *4*, 421–426.
- [54] L. V. Schfer, E. M. Müller, H. E. Gaub, H. Grubmüller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2232–2237.
- [55] G. Pace, V. Ferri, C. Grave, M. Elbing, C. von Hänisch, M. Zharnikov, M. Mayor, M. A. Rampi, P. Samorí, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2007**, *123*, 9937–9942.
- [56] V. Ferri, M. Elbing, G. Pace, M. D. Dickey, M. Zharnikov, P. Samorí, M. Mayor, M. A. Rampi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3407–3409.
- [57] J. E. Green, J. W. Choi, A. Boukai, Y. Bunimovich, E. Johnston-Halperin, E. Delonno, Y. Luo, B. A. Sheriff, K. Xu, Y. S. Shin, *Nature* **2007**, *445*, 414–417.
- [58] a) M. C. Carreño, I. García, I. Nuñez, M. Ribagorda, E. Merino, S. Pieraccin, G. P. Spada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7089–7100. b) C. Carreño, I. García, M. Ribagorda, E. Merino, S. Pieraccini, G. P. Spada, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2869–2872.
- [59] M. C. Carreño, G. Fernández Mudarra, E. Merino, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3413–3416.
- [60] S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7399–7400.
- [61] a) M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5968–5972. b) R. S. Stoll, Maiké M. V. Peters, A. Kühn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 357–367.
- [62] Para otra aplicación similar ver ref. 24.

Formula VI

STOCKHOLM • June 7–11 2010

