

## Los nudos y el *brexit*

Emilio M. Pérez

Un nudo añade funcionalidad a una cuerda, implica unión, pero también es su parte más débil. Cuando se tira con suficiente fuerza desde los extremos (o desde un solo extremo mientras el otro permanece inmóvil), las cuerdas se rompen casi invariablemente por los nudos. Pero de esto hablaremos luego.

Para los matemáticos, un nudo es una abstracción de un nudo real en la que los dos extremos de la cuerda se han unido, por lo que no puede deshacerse. Si un nudo se puede transformar en otro doblándolo, estirándolo o retorciéndolo, sin cortar ni pegar la cuerda, ambos se consideran equivalentes. Los nudos quedan definidos, entonces, por el número de puntos de cruce que muestre la circunferencia continua que los forma. En la Figura 1a se muestran varios ejemplos de nudos de acuerdo con la notación de Alexander-Briggs, donde la primera cifra representa el número de puntos de cruce y el subíndice denota un orden arbitrario entre nudos de igual complejidad.

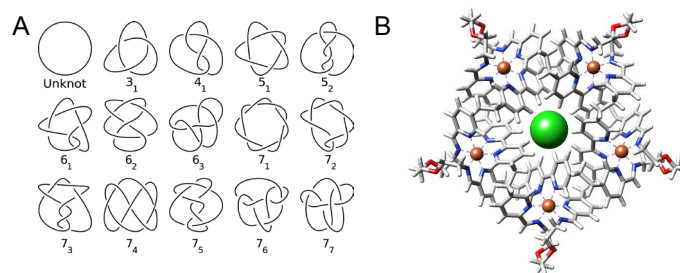
Desde el punto de vista químico, podemos encontrar nudos en el ADN, y en alrededor de un 1% de las estructuras almacenadas en el Protein Data Bank. Los polímeros lineales suficientemente largos también forman nudos espontáneamente. Atar a propósito un nudo molecular es más complicado. Implica diseñar muy bien las cuerdas, para que con la ayuda de interacciones supramoleculares se auto-ensamblen con la topología adecuada. Después hay que unir los extremos mediante la formación de enlaces covalentes.<sup>[1,2]</sup>



E. M. Pérez

IMDEA Nanoscience  
C/ Faraday 9  
Ciudad Universitaria de Cantoblanco  
28049 Madrid, España  
C-e: [emilio.perez@imdea.org](mailto:emilio.perez@imdea.org)

Recibido: 12/07/2016. Aceptado: 14/07/2016.

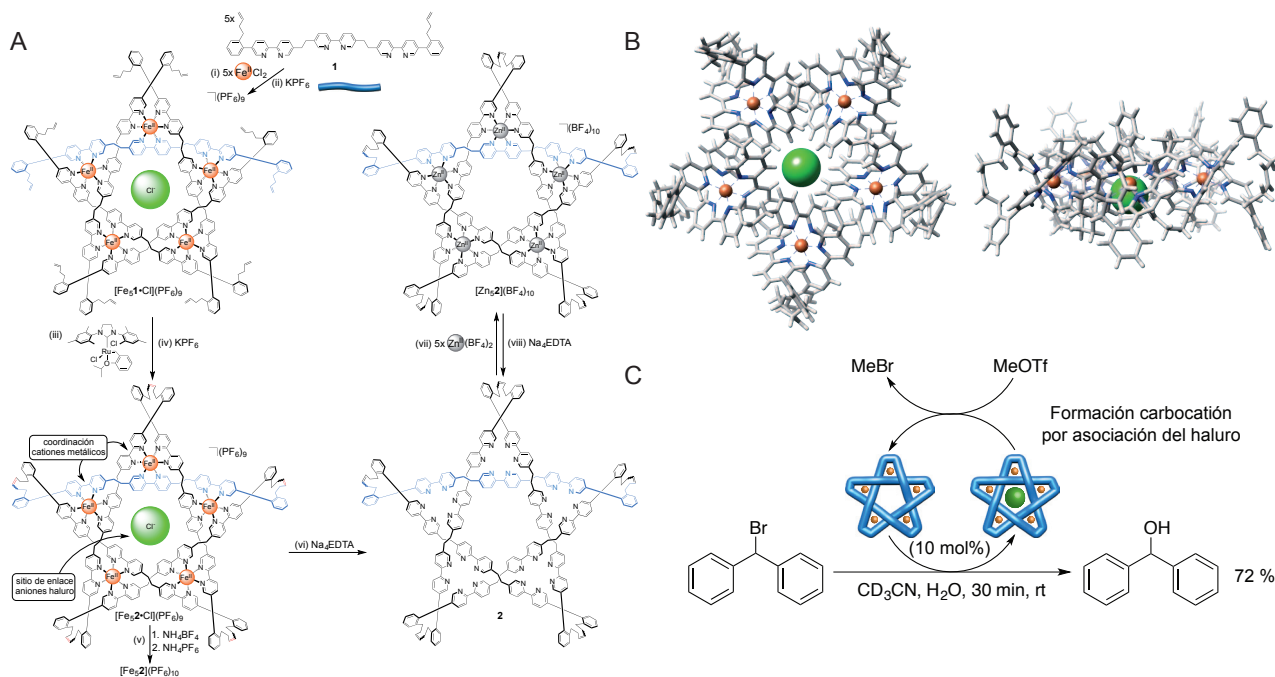


**Figura 1.** a) Tabla de nudos simples de hasta siete puntos de cruce. b) Estructura de estado sólido del nudo, obtenida por difracción de rayos X de monocristal (C gris, Fe ocre, O rojo, N azul, H blanco, Cl verde)

En 2012, el grupo de David Leigh, entonces en la Universidad de Edimburgo, describió por primera vez la síntesis de un nudo de tipo 5<sub>1</sub> (Figura 1b).<sup>[3]</sup> Para conseguirlo, se sirvieron de enlaces de coordinación entre Fe<sup>2+</sup> y bipyridinas. La formación de iminas es una de las herramientas favoritas de la química dinámica covalente<sup>[4]</sup> por su reversibilidad, que permite al sistema cometer “errores” y corregirlos hasta encontrar la estructura más estable. Usando estas propiedades, se completa la esfera de coordinación del Fe<sup>2+</sup> y finaliza la síntesis del nudo.

En la estructura del nudo (Figura 1b) se puede ver cómo los iones Fe<sup>2+</sup> establecen la geometría adecuada para su formación. Además, encontramos un invitado inesperado en el centro de la cavidad, un anión Cl<sup>-</sup> que sobrevive a un intercambio con AgPF<sub>6</sub><sup>-</sup>. Gracias a una combinación de enlaces de hidrógeno C-H...Cl<sup>-</sup> e interacciones electrostáticas a larga distancia con los Fe<sup>2+</sup>, la afinidad de la cavidad central del nudo por el anión cloruro es enorme:  $K_a = 3.6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$  en CH<sub>3</sub>CN a temperatura ambiente.<sup>[5]</sup> Tal capacidad de enlazar aniones haluro es característica de los centros activos de las enzimas deshalogenasas, encargadas de romper enlaces carbonohalógeno.<sup>[6]</sup>

Hace unas semanas, ya desde la Universidad de Manchester, el grupo de Leigh describió la actividad catalítica de un nudo de cinco cruces en Science.<sup>[7]</sup> La síntesis se muestra en la Figura 2a. De nuevo, los cationes Fe<sup>2+</sup>



**Figura 2.** a) Síntesis del nudo con actividad catalítica. b) Estructura de estado sólido, obtenida mediante difracción de rayos X de monocristal. c) Ejemplo de la actividad catalítica del nudo

son claves para fijar la geometría de los puntos de cruce. Para la formación de los enlaces covalentes en este caso se recurre a la metátesis de cierre de anillo, usando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación. Al sustituir las iminas del diseño original por dobles enlaces C-C, se aumenta significativamente la estabilidad del nudo, lo que permite la desmetalación usando el complejo  $\text{Na}_4\text{EDTA}$ , con la pérdida concomitante del anión cloruro. Sin los cationes metálicos, el nudo presenta mayor libertad conformacional y pierde la capacidad de asociar haluros en su cavidad central. Mediante tratamiento con sales de  $\text{Zn}^{2+}$ , se puede obtener el análogo coordinado con cinc y con la cavidad vacía.

Los nudos metalados (tanto con  $\text{Fe}^{2+}$  como con  $\text{Zn}^{2+}$ ) favorecen la formación de carbocationes a partir de derivados halogenados mediante asociación del haluro resultante. Los carbocationes generados se pueden utilizar directamente en sustituciones nucleófilas, como en la Figura 2c, o como iniciadores de otras reacciones. Además, la cavidad puede ser regenerada *in situ* por reacción con triflato de metilo, cerrando el ciclo catalítico.

Aprovechando que el nudo desmetalado no es capaz de asociar haluros, se puede utilizar la metalación como “interruptor” para encender la catálisis. La regulación de la actividad catalítica mediante un cambio conformacional en una parte de la enzima alejada del centro activo se conoce como control alostérico, y es uno de los mecanismos fundamentales que usa la bioquímica para mantener la homeostasis. Las especies no anudadas no presentan actividad catalítica, con lo que se demuestra por primera vez que la formación de nudos puede ser clave para otorgar funcionalidad a una especie molecular.

Y hasta aquí la ciencia. Durante la preparación de este pequeño resumen de una publicación extraordinaria estuve en contacto con David Leigh, que me sugirió añadir la siguiente nota:

This Science paper was published on 24 June 2016, the date that Britain awoke to a referendum outcome that it appears will result in the UK leaving the EU. The Science paper has nine authors: four Spanish, one French, one German, one Swiss, one British (now a postdoctoral researcher in Switzerland), and me. The level of creativity and skill necessary to produce research of a quality and significance that occasionally merits publication in *Science* and *Nature*, or other top journals, is only possible because of the freedom of movement of people that allows labs across Europe to recruit the best talent they can, irrespective of nationality. It is not the economic loss that Brexit will bring that causes many, many Britons like myself such distress at this time. Rather, it is the foolish and needless risk to the cosmopolitan society, culture and excellence that freedom of movement has brought the UK over the past forty years, and that has enriched our country and our lives so much.

No la he traducido porque los lectores de *Anales* lo necesitan. Además, David Leigh pesa y mide las palabras, como Fray Luis de León, así que el texto sólo hubiera empeorado con la traducción. Sin embargo, sí que añado unas cuantas observaciones.

Una objetiva: los primeros resultados que condujeron a la publicación en *Science* se produjeron en Escocia (62% a favor de permanecer en la UE) y el trabajo se terminó en

Inglaterra (53.4% a favor del *brexít*). El referéndum no sólo ha traído división entre el Reino Unido y la UE, también dentro del propio Reino Unido.

Una químico/política: para sintetizar un nudo no es suficiente con tener puntos de apoyo ( $\text{Fe}^{2+}$ ), también hay que escoger muy bien con qué enlaces queremos cerrar el nudo. Tienen que ser lábiles para buscar la estructura más favorable, pero también suficientemente fuertes. ¿Por qué son las zonas menos desarrolladas las que han votado mayoritariamente a favor del *brexít*? ¿Qué tipos de enlace hemos dejado debilitar y cuáles hemos fortalecido para intentar mantener atada la UE cuando han faltado los metales?

Otra personal: viví en Escocia casi cuatro años, seguramente los más importantes en cuanto a mi formación. Lo tuve muy fácil a nivel administrativo. Mucha de mi química actual bebe directamente de lo que allí aprendí.<sup>[8-10]</sup> Y, como yo, tantos otros. Si finalmente se produce el *brexít*, las próximas generaciones quizá lo tengan más difícil. Y eso empobrecería también nuestra ciencia.

Y la última: los padres del *brexít*, tanto los que tiraban desde los extremos como el que les puso la cuerda en las manos, ya han anunciado su dimisión. ¡Incluso los que ganaron! ¿Será este el primer caso en que la victoria acaba tan huérfana como suele hacerlo la derrota? ¿o será que nadie lo considera una victoria?

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Campbell, C. J.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1700.
- [2] Forgan, R. S.; Sauvage, J.-P.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5434.
- [3] Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T.; Rissanen, K.; Schultz, D. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 15.
- [4] Belowich, M. E.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003.
- [5] Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Campbell, C. J.; Gil-Ramírez, G.; Leigh, D. A.; Stephens, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9812.
- [6] De Jong, R. M.; Dijkstra, B. W. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 722.
- [7] Marcos, V.; Stephens, A. J.; Jaramillo-García, J.; Nussbaumer, A. L.; Woltering, S. L.; Valero, A.; Lemonnier, J.-F.; Vitorica-Yrezabal, I. J.; Leigh, D. A. *Science* **2016**, *352*, 1555.
- [8] Martínez-Periñán, E.; de Juan, A.; Pouillon, Y.; Schierl, C.; Strauss, V.; Martín, N.; Rubio, A.; Guldi, D. M.; Lorenzo, E.; Pérez, E. M. *Nanoscale* **2016**, *8*, 9254.
- [9] López-Moreno, A.; Pérez, E. M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5421.
- [10] De Juan, A.; Pouillon, Y.; Ruiz-González, L.; Torres-Pardo, A.; Casado, S.; Martín, N.; Rubio, A.; Pérez, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5394.