

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas



Área Química General e Inorgánica
Departamento de Química Física
Instituto de Química Rosario (IQUIR) – CONICET

**“Diseño bioinspirado de complejos de Ni
con potencial actividad hidrogenasa”**

Informe de Práctica Final para optar al título de Licenciada en Química

Agustina María Mondino

Directora: Dra. Gabriela N. Ledesma

Año 2021

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	4
RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. El hidrógeno como vector de energía	7
1.1.1 Sistemas fotocatalíticos para la producción de H₂	9
1.2 Hidrogenasas	10
1.2.1 [NiFe] Hidrogenasas	12
1.3 En camino hacia el diseño de catalizadores bioinspirados	13
1.3.1 Catalizadores basados en Ni	15
1.4 Objetivos	20
2. SECCIÓN EXPERIMENTAL: Materiales y métodos	21
2.1 Condiciones generales, reactivos y solventes	21
2.2 Métodos cromatográficos	23
2.3 Datos físicos – Instrumental analítico	23
2.4 Esquema sintético para la obtención de <i>N,N'</i>-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II) ..	25
2.4.1 Síntesis de cloruro de tris-etilendiamináníquel (II) dihidrato (9)	25
2.4.2 Síntesis de alcohol 2-mercaptobencílico (11)	26
2.4.3 Síntesis de óxido de manganeso (IV) activado (MnO₂)	26
2.4.4 Síntesis de 2,2-ditiodibenzaldehído (12)	27
2.4.5 Síntesis de <i>N,N'</i>-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II) (13)	27
2.5 Estudios en solución	28
2.5.1 Pruebas de solubilidad	28
2.5.2 Medidas de estabilidad	28
2.5.3 Determinación del coeficiente de absortividad molar	28
2.6 Determinación del contenido de níquel por ICP-MS	28
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
3.1 Obtención de intermediarios y complejo metálico final	29
3.2 Caracterización por espectroscopía IR	31
3.3 Estudios en solución	33
3.3.1 Estudios espectrofotométricos	33
3.3.2 Determinación del contenido de Ni por ICP-MS	37
3.4 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear	38
3.4.1 Espectros de RMN de 11	38
3.4.2 Espectros de RMN de 12	40
3.4.3 Espectros de RMN de 13	41
4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	44
BIBLIOGRAFÍA	45
MATERIAL SUPLEMENTARIO	49

AGRADECIMIENTOS

A pesar de que el título de Licenciada se me adjudique de forma individual, el camino que me trajo hoy aquí fue enteramente recorrido de forma colectiva y titula solo una fracción de lo que he aprendido y de lo que me han enseñado:

Mis padres, a ser incansablemente curiosa, a que puedo lograr cualquier cosa si lucho lo suficiente y a soñar en grande.

Mi hermana, a querer y dar incondicionalmente.

Mis abuelos, a enfrentar y aprender de los problemas.

Mi madrina, a ver la magia en todo.

Mi pareja, a vivir bajo un sol de primavera eterno.

Mis amigos, a que algo compartido siempre sabe mejor.

Mi directora, a desarrollar el arte de la paciencia y perseverancia.

A ellos y a todos los que formaron o forman parte de mi vida y han forjado parte de quien soy hoy, eternamente gracias.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Abreviaturas

2,4-DNP	2,4-dinitrofenilhidrazina
AcOEt	acetato de etilo
ACN	acetonitrilo
bpy	bipiridina
CCD	cromatografía en capa delgada
Cys	cisteína
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
en	etilendiamina
EtOH	etanol
Fl	fluoresceína
FTO	electrodo de óxido de estaño dopado con flúor
Hasas	hidrogenasas
HER	reacción de desprendimiento de hidrógeno (del inglés <i>Hydrogen Evolution Reaction</i>)
HSQC	del inglés <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
ICP-MS	espectroscopía de masas con plasma acoplado inductivamente (del inglés <i>Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i>)
MeOH	metanol
NHE	electrodo estándar de hidrógeno (del inglés <i>Normal Hydrogen Electrode</i>)
NSs	nanohojas (del inglés <i>nanosheets</i>)
OER	reacción de desprendimiento de oxígeno (del inglés <i>Oxygen Evolution Reaction</i>)
PA	pro análisis
PCC	clorocromato de piridinio
PhMe	tolueno
PM	peso molecular
ppm	partes por millón
ppy	fenilpiridina

PS	fotosensibilizador
PyS	piridina-2-tiolato
salen	<i>N,N'</i> -bis(salicilideno)etilendiamina
SCE	electrodo de calomel saturado (del inglés <i>Saturated Calomel Electrode</i>)
Sec	selenocisteína
t.a	temperatura ambiente
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TM	tamices moleculares
TOF	frecuencia de recambio (del inglés <i>Turnover Frequency</i>)
TON	número de recambio (del inglés <i>Turnover Number</i>)

Símbolos

δ	desplazamiento químico
ϵ	coeficiente de absortividad molar
η	sobrepotencial
λ	longitud de onda
ν	frecuencia

RESUMEN

El hidrógeno resulta un prometedor vector de energía gracias a su combustión limpia y alta densidad energética. Sin embargo, la mayoría de las formas actuales de obtención de H₂ utilizan platino como catalizador. Durante la búsqueda de catalizadores alternativos surgieron diversas propuestas y las más destacadas se basan en las enzimas Hidrogenasas, que poseen un centro heterodimetálico NiFe y catalizan naturalmente la interconversión de H⁺ a H₂ con excelentes tasas catalíticas. Según datos recientes, complejos mononucleares de Ni^{II} bioinspirados en el sitio activo de Hasas, mostraron un comportamiento destacado como catalizadores para la producción de hidrógeno.

Con base en una exhaustiva revisión bibliográfica, en este trabajo de tesina se plantea obtener el complejo *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato) níquel(II), conteniendo el motivo 'NiN₂S₂' y previendo su potencial uso como catalizador para la producción de hidrógeno. Se siguió una ruta de tipo *template*, de manera alternativa a la reacción clásica entre una sal de Ni y el ligando apropiado. Esta elección eliminó la necesidad de la protección/desprotección de grupos funcionales y permitió disponer del complejo metálico en escala semipreparativa. Se analizaron sus características estructurales mediante el empleo de diversas técnicas espectroscópicas, comprobándose su naturaleza simétrica y una geometría cuadrado plana que se mantiene en solución.

1. INTRODUCCIÓN

“On the arid lands there will spring up industrial colonies without smoke and without smokestacks; forests of glass tubes will extend over the plains and glass buildings will rise everywhere; inside of these will take place the photochemical processes that hitherto have been the guarded secret of the plants, but that will have been mastered by human industry which will know how to make them bear even more abundant fruit than nature, for nature is not in a hurry and mankind is. And if in a distant future the supply of coal becomes completely exhausted, civilization will not be checked by that, for life and civilization will continue as long as the sun shines!”- Giacomo Ciamician. “The Photochemistry of the Future”: VIII International Congress of Pure and Applied Chemistry (1912)

Actualmente más del 80% de la energía del mundo se obtiene de los hidrocarburos, los cuales han sido vinculados estrechamente a problemas ambientales, climáticos y de salud. [1] Debido al aumento global en su consumo, el suministro de los mismos se agota rápidamente y se estima que en el 2050 se terminará la reserva de petróleo y en menos de un siglo, las reservas de gas natural. [2] En ello radica la evidente necesidad del desarrollo de energías alternativas: una de ellas, el hidrógeno, resulta particularmente atractiva no sólo por su alta densidad energética, sino también porque su combustión libera únicamente agua, es limpia y no contaminante.

1.1. El hidrógeno como vector de energía

En las plantas, en una de las fases del proceso de fotosíntesis natural, ocurre la descomposición de moléculas de agua en hidrógeno y oxígeno molecular con la ayuda de complejos proteícos específicos denominados fotosistemas, representando un proceso prometedor para ser imitado en la producción de este combustible limpio y renovable. De manera similar, la electrólisis del agua permite obtener oxígeno e hidrógeno ($\text{H}_2\text{O}_{(l)} \rightarrow \text{H}_{2(g)} + 1/2 \text{O}_{2(g)}$), aunque es una reacción muy poco favorecida energéticamente ($\Delta G^\circ = + 237,1 \text{ kJ/mol}$) que se caracteriza por una transferencia de carga lenta y por velocidades de reacciones químicas insuficientes. Para conducir la reacción, es necesario aplicar un elevado sobrepotencial (η), es decir un potencial adicional más allá del valor termodinámico (el potencial estándar es $E_0 = -1,23 \text{ V vs NHE}$). Para facilitar la electrólisis del agua reduciendo el valor del sobrepotencial aplicado, se utilizan catalizadores para las dos hemireacciones: la reacción de desprendimiento de oxígeno (OER: $2\text{H}_2\text{O}_{(l)} \rightarrow 4\text{e}^- + 4\text{H}^+_{(ac)} + \text{O}_{2(g)}$) que ocurre en el ánodo, y la reacción de desprendimiento de hidrógeno (HER: $2 \text{H}^+_{(ac)} + 2 \text{e}^- \rightarrow \text{H}_{2(g)}$), que se da en el cátodo. [3] Dado que las condiciones de reacción son agresivas (soluciones ácidas o alcalinas con altas concentraciones de iones en el medio), los catalizadores más utilizados para la electrólisis de agua se basan principalmente en metales del grupo del platino, que son escasos y onerosos. Bajo condiciones acídicas, los

catalizadores de mejor rendimiento son Pt para HER y IrO₂ (un subproducto de la minería del platino) para OER. [3] El platino es considerado el catalizador estrella para HER, por no exhibir sobrepotencial y tener una gran densidad de corriente de intercambio. [4]

En un sistema electrocatalítico de reducción de protones, el H₂ se obtiene con la ayuda del catalizador que minimiza el sobrepotencial de la hemireacción sobre la superficie del electrodo, en medio ácido o básico. El primer paso del proceso electroquímico HER es la reacción de Volmer, donde un protón reacciona con un electrón para generar un átomo de hidrógeno H* adsorbido en la superficie del material del electrodo. Las fuentes de protones son el catión H₃O⁺ y la molécula de agua en electrolitos ácidos y alcalinos, respectivamente. Subsecuentemente, la liberación de H₂ puede ocurrir a través de la reacción de Heyrovsky (desorción electroquímica) y/o la reacción de Tafel (desorción química). En la primera, otro protón difunde hasta el átomo de hidrógeno H* y reacciona con un segundo electrón para producir H₂. En la última, dos átomos de hidrógeno H* vecinos se combinan en la superficie del electrodo liberando H₂ (Fig. 1). [5]

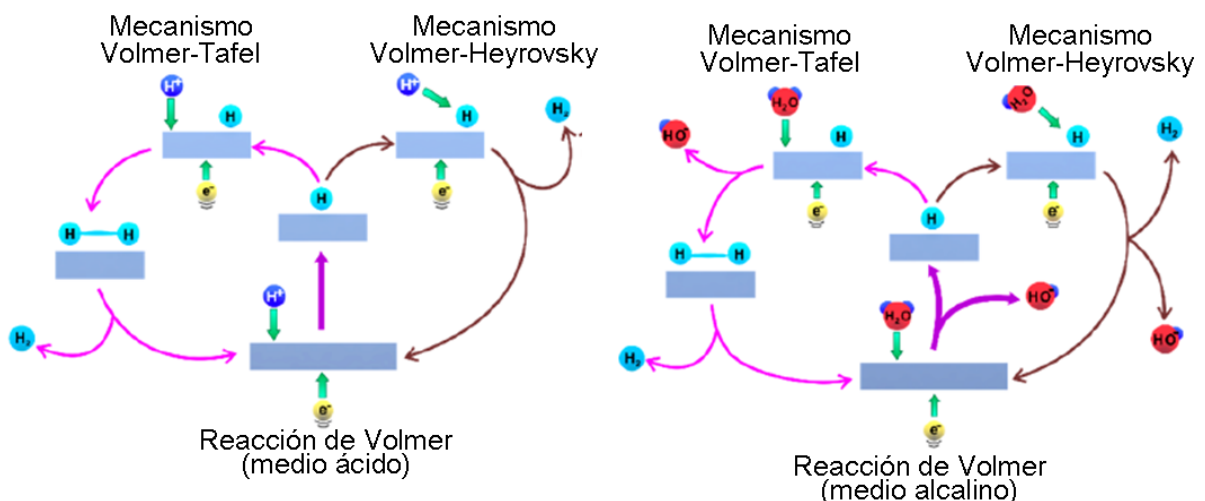


Figura 1. Mecanismo de desprendimiento de H₂ sobre la superficie de un electrodo en un sistema electrocatalítico de reducción de H⁺, en soluciones ácidas (izquierda) y alcalinas (derecha). Adaptado de Zhu, J. *et al. Chemical Reviews*. **120** (2), 851 (2020) [5]

A pesar de que la producción anual de platino permitiría el crecimiento de la industria de producción de H₂ basada en este catalizador -incluso teniendo en cuenta su tan baja abundancia relativa de 0,001 ppm -, [6] el iridio es muy difícil de extraer y constituye el verdadero cuello de botella para la ampliación de este proceso a una escala comparable a la demanda energética global.

Por otra parte, el reformado de metano con vapor (del inglés *Steam Methane Reforming*) es el proceso actualmente más utilizado para la generación de H₂, e implica calentamiento de metano a partir de gas natural con vapor y en presencia de un catalizador para producir una mezcla de

monóxido de carbono e hidrógeno ($\text{CH}_4 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO} + 3 \text{H}_2$). El reformado con vapor también puede utilizarse para producir H_2 a partir de otros combustibles como etanol, propano o incluso gasolina. Aunque el H_2 en sí es un combustible libre de emisiones, la materia prima para producirlo a menudo proviene del gas natural, lo que genera emisiones de gases de efecto invernadero, razón por la cual no puede catalogarse como energía verde. [4]; [5]

En este contexto, y tal como el título lo indica, el hidrógeno es un vector y no una fuente de energía, por lo que será tan ecológicamente seguro como su proceso de síntesis lo sea. [2] Siguiendo esta lógica, se utiliza un código de tres colores para catalogar al H_2 según su origen: gris para el extraído de hidrocarburos asociado a emisión de CO_2 a la atmósfera, azul si se extrae de hidrocarburos pero se capta y reutiliza el CO_2 liberado, y verde si la fuente de energía es renovable (solar, biomasa, eólica, hidroeléctrica, etc).

Estas consideraciones, sumado a lo costoso y poco amigable con el ambiente que resultan los procesos descritos, alientan a la búsqueda de nuevos sistemas para la producción de hidrógeno verde.

1.1.1 Sistemas fotocatalíticos para la producción de H_2

En términos generales, un sistema fotocatalítico para la producción de hidrógeno consiste de tres componentes principales (Fig. 2):

- Un material o molécula adecuado para absorber la energía de la luz (fotosensibilizador PS), como polímeros semiconductores, colorantes orgánicos, complejos organometálicos que contienen metales nobles y proteínas del Fotosistema I.
- Un catalizador de la reacción de desprendimiento de hidrógeno (homogéneo o heterogéneo). Pueden ser complejos organometálicos, metales nobles, compuestos inorgánicos, polioxometalatos, enzimas y estructuras metal-orgánicas.
- Un donador de electrones de sacrificio, como trietilamina, trietanolamina o ácido ascórbico, entre otros.

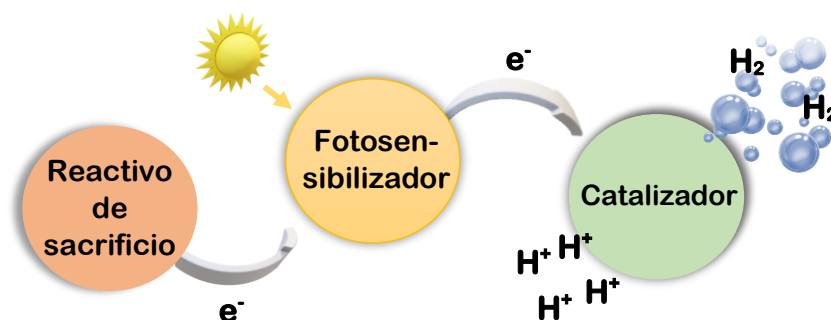


Figura 2. Sistema fotocatalítico para la producción de H_2 .

Dependiendo del tipo de catalizador y fotosensibilizador utilizados, el sistema fotocatalítico se puede clasificar en tres categorías: sistemas heterogéneos compuestos de materiales semiconductores, a veces en conjunto con un cocatalizador que contiene un metal noble; sistemas homogéneos con complejos orgánicos u organometálicos como PS y con complejos organometálicos o polioxometalatos como catalizadores; y sistemas híbridos formados mediante el uso conjunto de semiconductores con catalizadores moleculares.

Los informes iniciales de producción de H₂ fotocatalítico homogéneo, y los que siguieron, arrojaron luz sobre las posibles vías de reducción de protones. Según lo propuesto, el proceso de fotocatalisis comienza con la absorción de luz por parte del PS, quien pasa a un estado excitado de duración relativamente larga. Luego, el PS puede o bien ser reducido por el donador de electrones (*reductive quenching*) u oxidado por el catalizador de reducción de protón (*oxidative quenching*). Independientemente del camino que siga, las transferencias de electrones involucradas conducen al catalizador reducido, el PS neutro y el donador de electrones oxidado. El siguiente paso es la formación de hidrógeno a través de un mecanismo que puede ser tanto heterolítico como homolítico. En el mecanismo heterolítico, una molécula de catalizador conteniendo hidruro metálico reacciona con un protón para dar H₂ y regenerar el complejo metálico; mientras que en el mecanismo homolítico dos moléculas de catalizadores conteniendo hidruro metálico se combinan para dar H₂ y dos moléculas de catalizador. [7]

En el estudio de sistemas fotocatalíticos para la producción de H₂, usualmente las muestras se preparan en viales de vidrio, que contienen: el donante de electrones de sacrificio (trietilamina, ácido áscorbico, etc) disuelto en soluciones *buffer* al valor de pH seleccionado; el fotosensibilizador PS disuelto en la solución *buffer* y el catalizador a evaluar disuelto en el solvente de trabajo elegido. Los viales sellados se irradian en el rango espectral deseado y el hidrógeno producido es cuantificado mediante cromatografía de gases. Para ello, se toman muestras del *headspace* que son inmediatamente inyectadas en un cromatógrafo gaseoso dotado de un detector de conductividad térmica.

1.2 Hidrogenasas

En la naturaleza existe una familia de enzimas que cataliza muy elegantemente la producción de hidrógeno: las Hidrogenasas (Hasas). Estas metaloenzimas catalizan una de las reacciones moleculares más simples: la conversión de hidrógeno en protones y electrones, y también la reacción inversa, la generación de hidrógeno ($\text{H}_2 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{H}^- \rightleftharpoons 2 \text{H}^+ + 2 \text{e}^-$). Las Hasas se encuentran principalmente en los dominios Archaea y Bacteria, aunque también en algunos

Eucariotas inferiores y sus funciones principales son proporcionar energía a través de la oxidación del hidrógeno molecular y equilibrar el potencial redox de la célula. Tienen la capacidad de eliminar equivalentes reductores mediante la producción de hidrógeno molecular o proporcionar electrones mediante la ruptura del mismo y, dependiendo de la ubicación en la célula, pueden ajustarse para el desprendimiento o la absorción de H_2 . Las Hasas trabajan a altas tasas catalíticas pudiendo producir entre 1500 y 20000 moléculas de H_2 por segundo a pH 7 y $37^\circ C$ en agua, sin la aplicación de sobrepotencial. [8] Por este motivo, se erigen como una excelente fuente de inspiración para el diseño y síntesis de catalizadores que contribuyan a la transición a formas de energía más verdes.

Existen tres grupos de hidrogenasas, clasificadas según la composición de su sitio activo:

- [NiFe] Hidrogenasas: contienen un centro heterodinuclear con átomo de níquel y uno de hierro.
- [FeFe] Hidrogenasas: contienen un centro homodinuclear compuesto por dos átomos de hierro.
- [Fe] Hidrogenasas: contienen un centro mononuclear de hierro.

El sitio activo está unido a una matriz proteica funcional altamente optimizada que proporciona no solamente ligandos para los metales, sino también un bolsillo para la reacción catalítica y vías para reactivos y productos hacia la superficie de la proteína, es decir, una cadena de transferencia de electrones (a través de centros Fe-S) y canales para la transferencia de protones y del gas H_2 (Fig. 3). Si bien los tres grupos de enzimas no están relacionados filogenéticamente, evolucionaron de forma convergente resultando en características comunes

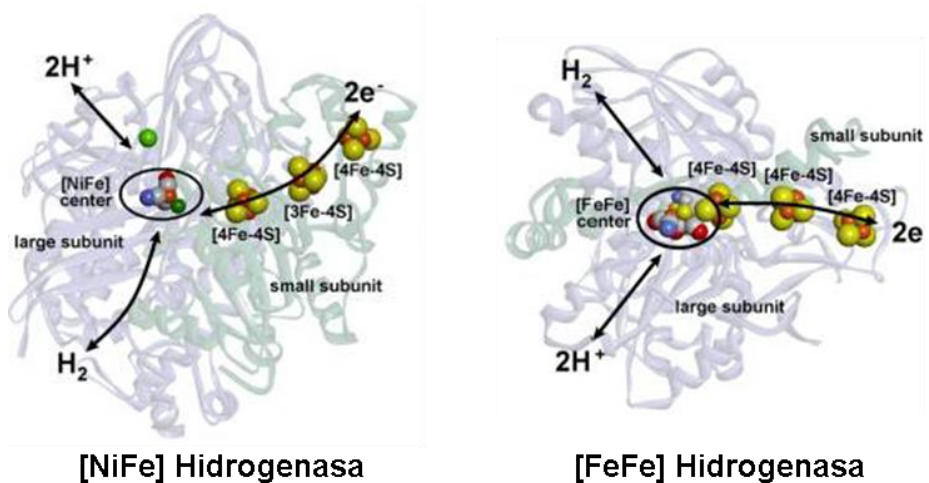


Figura 3. Estructuras de [NiFe] Hasa de *Desulfovibrio vulgaris* Miyasaki F. y [FeFe] Hasa de *Desulfovibrio desulfuricans*, indicando cadena de transferencia de electrones y vías para transferencia de H^+ e H_2 . Adaptado de Lubitz, W. *et al. Chemical Reviews.* **114**, 4081 (2014) [9a]

para el procesamiento de H_2 : la presencia de ligandos inorgánicos CO y CN^- unidos al átomo de Fe, y centros bimetalicos conectados con puentes de azufre del tipo cisteinil tiolato en las [NiFe] y [FeFe] Hasas. [9a]

1.2.1 [NiFe] Hidrogenasas

En las [NiFe] Hasas, el sitio activo está ubicado en el centro de la enzima, con cuatro residuos cisteína (Cys) coordinados al Ni a través del átomo de azufre, y con dos de ellos actuando como puente al átomo de hierro. El átomo de Fe está, además, coordinado por tres ligandos diatómicos, normalmente dos grupos CN^- y un grupo CO. Existe un tercer ligando puente que se coordina entre ambos metales y cuya identidad varía dependiendo del estado redox de la enzima. Dado que durante la catálisis la enzima pasa por varios estados intermedios, se ha propuesto que en los estados más oxidados, el tercer ligando puente es hidroperóxido ($-OOH^-$) o hidróxido ($-OH^-$) mientras que en los estados reducidos, el tercer ligando puente es hidruro (Fig. 4a). [9a]

En el mecanismo catalítico propuesto actualmente, los dos electrones y los dos protones necesarios para formar H_2 se suministran al sitio activo en una manera controlada y secuencial compuesta de cuatro pasos. El estado inicial $Ni^{II}Fe^{II}$ (*Ni-S1a*) es reducido primero a un intermediario $Ni^I Fe^{II}$ (*Ni-L*), que luego es protonado para generar una especie hidruro $Ni^{III}(\mu-H)Fe^{II}$ (*Ni-C*). Luego, *Ni-C* es reducida por un electrón y protonada para producir la especie $(SH)Ni^{III}(\mu-H)Fe^{II}$ (*Ni-R*), que libera rápidamente H_2 y regenera *Ni-S1a*. El mecanismo involucra procesos redox únicamente sobre el átomo de níquel y puede resumirse como un mecanismo ECEC (E = transferencia de electrones; C = reacción química, que en este caso corresponde a la transferencia de un protón). [9b]

Una desventaja que presentan las [NiFe] Hasas es su rápida inactivación en presencia de trazas de oxígeno y monóxido de carbono de forma reversible. En contraste con esta situación, existe un subgrupo de [NiFe] Hasas: las [NiFeSe] Hasas, donde uno de los residuos cisteína coordinado como ligando terminal al átomo de Ni en el sitio activo es reemplazado por selenocisteína (SeCys o Sec) (Fig. 4b). Esta sutil modificación les confiere propiedades únicas tornándolas tolerantes a la presencia de O_2 para la producción de H_2 , por lo que son exitosas incluso en condiciones óxicas. [10]

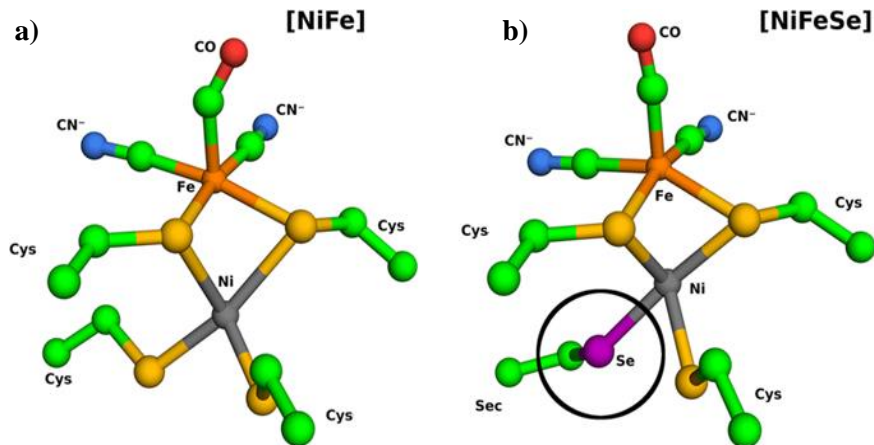


Figura 4. a) Sitio activo de la [NiFe] Hasa de *Desulfovibrio gigas*; b) Sitio activo de la [NiFeSe] Hasa de *Desulfovibrio vulgaris*. Adaptado de Barbosa, T. M. *et al. Scientific reports*. **10** (1), 10540 (2020). [9c]

1.3 En camino hacia el diseño de catalizadores bioinspirados

Debido a que las Hasas se basan en metales no nobles, baratos y abundantes, han sido estudiadas en el contexto de posibles aplicaciones tecnológicas, siguiendo dos cursos principales. El primero surgió de la observación de que las Hasas *per se* pueden adsorberse en electrodos de carbono y retener sus actividades catalíticas. Sin embargo, el desarrollo de tales bioelectrodos se ve limitado seriamente por las siguientes razones: es tedioso producir Hasas en grandes cantidades; la mayoría son extremadamente sensibles al oxígeno y dado su gran peso molecular (por encima de 48 kDa), su densidad sobre la superficie del electrodo es limitada. La segunda dirección se basa en el enfoque de la química de biomiméticos. En este camino, la estrategia puramente química permite la reproducción de elementos estructurales y funcionales de los sitios metálicos naturales dentro de compuestos de coordinación simples, sintéticos y de bajo peso molecular. Estos modelos sintéticos, al ser más robustos, pueden ser fabricados en grandes cantidades, por lo que permitirían su incorporación en electrodos activos densamente revestidos con estos catalizadores para su utilización en dispositivos tales como celdas de combustible. [11]

El ciclo catalítico de las [NiFe] Hasas involucra procesos redox sobre el centro de Ni (su estado de oxidación varía entre +I y +III), mientras que el centro de Fe permanece en el estado de oxidación +II. A su vez, existen dificultades sintéticas asociadas a la preparación de complejos heterobimetálicos Ni-Fe. Estos motivos condujeron a que la síntesis de miméticos de Hasas (más correctamente llamados “complejos bioinspirados”) se direcciona hacia modelos mononucleares de Ni. Este metal posee un valor de cambio en la energía libre de Gibbs muy favorable para la activación del hidrógeno, por lo que algunos autores lo consideran un elemento atractivo para incursionar en catalizadores basados en metales abundantes. [3]

Consecuentemente, los complejos de Ni constituyen una excelente propuesta como catalizadores de la reacción de desprendimiento de hidrógeno (HER) ya que son de fácil síntesis, estables y selectivos, muestran altas tasas catalíticas, permiten el diseño de incontables y variables compuestos y el metal en el que se basan es abundante. [12]

El sitio activo de las Hasas está sujeto a un sinnúmero de interacciones que son difíciles de imitar en modelos moleculares. El mecanismo altamente eficaz conseguido a lo largo de millones de años de evolución no puede ser copiado en sistemas puramente sintéticos, aunque existen algunas pautas que resultan de utilidad a la hora de diseñar miméticos eficaces para catalizar la producción de H₂. Primero, la reproducción de la actividad catalítica requiere de sistemas ligando rígidos. Sin embargo, no basta con cualquier ligando: uno ideal debería restringir al átomo de Ni a una posición similar a la que exhibe en la enzima natural, pero también debería concederle cierta libertad conformacional que le permita adoptar la posición óptima requerida para las reacciones de transferencia de protones o hidruros. Otra característica deseable del complejo es que debe ser capaz de soportar un ligando hidruro, ya que estas especies forman parte del ciclo catalítico de la enzima natural. Ligandos de muy baja basicidad podrían resultar en complejos que, para poder unir un hidruro, primero necesiten de un superácido o ser reducidos, por lo que se sugiere evitarlos. Por otro lado, la existencia de residuos capaces de aceptar protones juega un rol clave en la catálisis. La velocidad de reacción de desprendimiento de hidrógeno podría verse aumentada por la presencia de una base heteroatómica (residuos tiolato, fosfida o amida) proximal al hidruro formado, cumpliendo el rol de “posta” para el protón o *proton relay*, dado que existe una relación sinérgica entre la cercanía de hidruros terminales y átomos protonables.

En el caso de modelos moleculares actuando como fotocatalizadores, es preferible que sean capaces de extinguir oxidativamente el estado excitado del fotosensibilizador PS, a través de la mencionada reacción de *oxidative quenching*. Por el contrario, si el mecanismo cursara por la vía reductora, se generarían aniones radicales altamente inestables (PS⁻) que acortan la vida del sistema. [13]

En cuanto a los electrocatalizadores, los más deseables son los que trabajan con pequeños sobrepotenciales y grandes números de recambio (TON). Los sobrepotenciales de los catalizadores reportados en su mayoría se encuentran cercanos o son mayores a 500 mV, por lo que el objetivo de diseños futuros debe abocarse a disminuirlo mientras se mantienen (o aumentan) los valores de TON obtenidos. [14]

1.3.1 Catalizadores basados en Ni

A continuación, como parte de una exhaustiva revisión bibliográfica, se describen las características distintivas de algunos catalizadores sintéticos para la producción de H₂, con énfasis en aquellos complejos mononucleares basados en Ni(II) (Fig. 5) y las condiciones empleadas para la evaluación de su actividad.

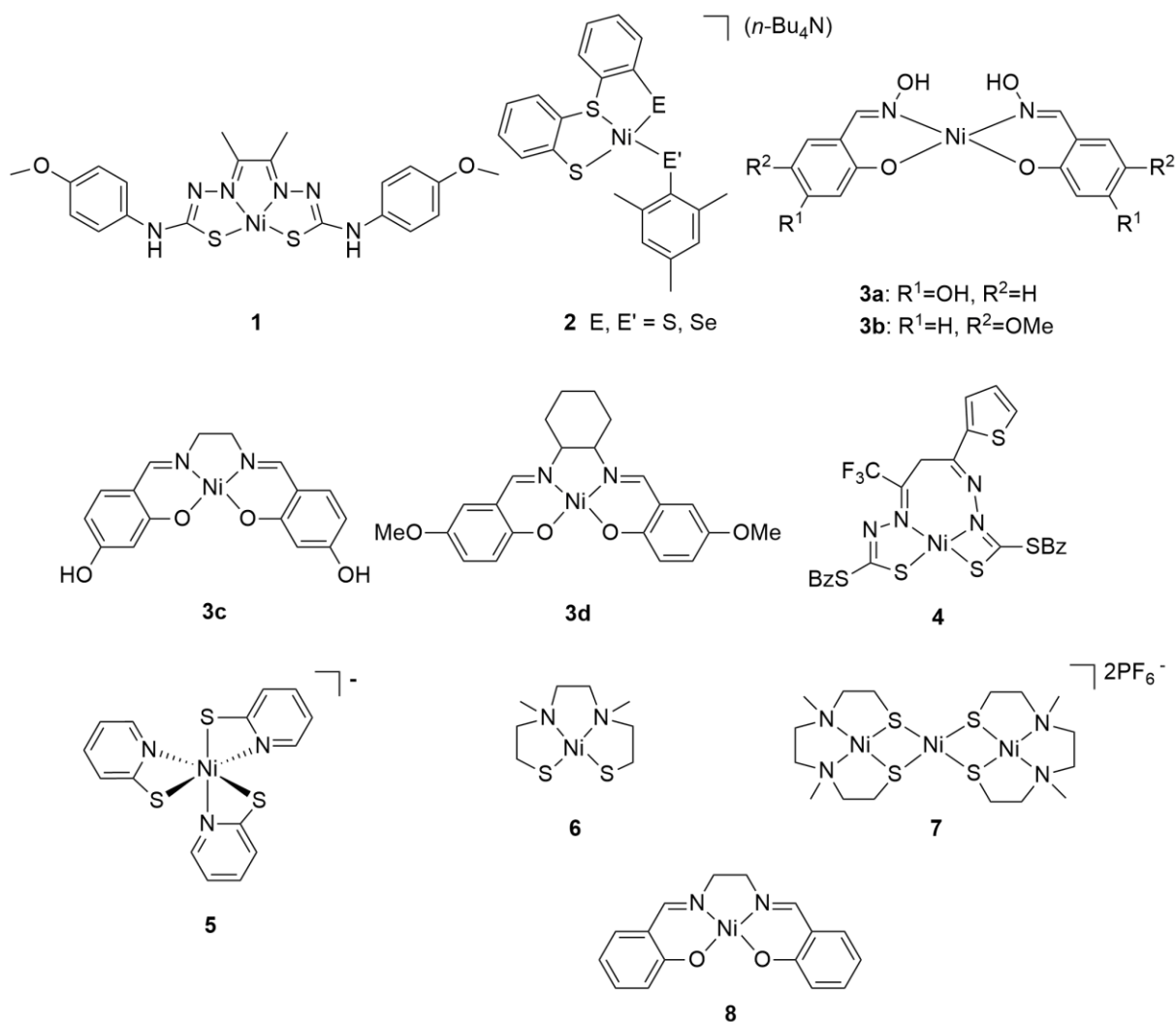
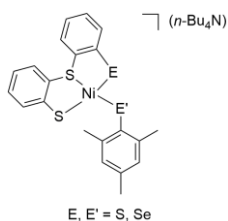


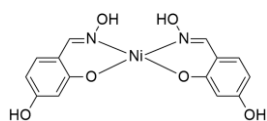
Figura 5. Complejos mononucleares de níquel con actividad catalítica para HER.

El grupo de Straistari y colaboradores sintetizó un catalizador molecular del tipo tiosemicarbazonaníquel (**1**), que resultó ser un activo electrocatalizador para la reacción de HER con bajo sobrepotencial, y para cuyo proceso catalítico se propone que el ion Ni(II) se reduce a Ni(I). Mediante el análisis *foot-of-the-wave* de los resultados de diferentes voltametrías cíclicas de **1**, empleando velocidades de escaneo en el rango 0,5 a 2 V/s y diversas concentraciones de ácido trifluoroacético (TFA), se extrapoló que la frecuencia de recambio es máxima (TOF_{máx} = 3080 s⁻¹) en un medio [H⁺] = 1M, utilizando TFA como donador de protones y *N,N*-dimetilformamida

(DMF) como solvente. Además, para confirmar que la onda catalítica observada corresponde a la reducción de protones a H_2 , se realizó un experimento de electrólisis utilizando un electrodo de mercurio en DMF en presencia de TFA, combinado con el análisis de cromatografía gaseosa en línea. Durante 16 horas de electrólisis de una solución de **1** en DMF a -1,2 V *vs.* Ag/AgCl y sobre la que se añadió TFA, se produjo H_2 con un valor de TON de 21. [15] Luego de los primeros reportes de la actividad electrocatalítica de este complejo, en 2019 Panagiotakis *et al.* investigaron el comportamiento de **1** como catalizador molecular en la producción fotoinducida de H_2 y compararon su funcionamiento al emplearlo en combinación con $[Ir(ppy)_2(bpy)]PF_6$, $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ y $[ZnTMePy]PCL_4$ como fotosensibilizadores. El mejor desempeño se alcanzó cuando una solución conteniendo **1**, $[Ir(ppy)_2(bpy)]PF_6$ como cromóforo y trietilamina (TEA) a pH 10 en ACN/ H_2O , fue irradiada con luz visible por 2 horas con un valor de TON de 11333 y TOF de $7971 h^{-1}$. Luego de ese período, tanto el PS como el catalizador experimentaron una descomposición concomitante. [16]

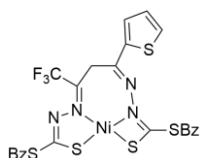


Los complejos de tipo ‘NiS₄’, ‘NiS₃Se’ y ‘NiS₂Se₂’ (**2**) sintetizados por Wombwell y Reisner en 2014 son una de las mejores aproximaciones sintéticas del sitio activo de las [NiFeSe] Hasas informadas hasta el momento. Se obtuvieron cuatro complejos mononucleares de Ni, (*n*-Bu₄N)[Ni(L^E)(Mes^{E'})] (E = S o Se; E' = S o Se) y se estudió su comportamiento electroquímico en soluciones de acetonitrilo (ACN), diclorometano (DCM) y DMF. Al agregar cloruro de trietilamonio (Et₃NHCl) se observó producción electrocatalítica de H_2 requiriéndose un sobrepotencial de 650 mV. Los complejos evaluados no funcionaron como catalizadores en sí mismos para la producción de H_2 sino que resultaron ser precursores moleculares de partículas catalíticas depositadas electroquímicamente sobre la superficie del electrodo. La producción de H_2 fue confirmada por electrólisis de potencial controlado a -0,9 V *vs.* NHE empleando un electrodo de carbono vítreo o bien un electrodo de vidrio recubierto de óxido de estaño dopado con fluoruro (FTO), modificados con el precursor de Ni respectivo. La cantidad de H_2 generado está en el rango de 10 a 2000 μ mol de H_2 luego de 20 horas de electrólisis al emplear electrodo de carbono vítreo y de 9 a 55 μ mol de H_2 luego de 10 horas de electrólisis en un electrodo de vidrio recubierto de FTO. [10]

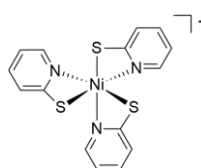


En la búsqueda de complejos capaces de catalizar la reacción de desprendimiento del H_2 , Xu y colaboradores sintetizaron cuatro complejos de níquel tipo ‘NiN₂O₂’ (**3a, b, c, d**). El sistema fotocatalítico fue diseñado utilizando nanofojas (NSs) ultrafinas de CdS estabilizadas con L-Cys (L-Cys-CdS NSs) como PS, TEA

como reactivo de sacrificio y los complejos de Ni como catalizadores en una solución de EtOH/H₂O. La decisión de utilizar L-Cys-CdS NSs como PS se basó en su amplio rango de absorción de luz y alta fotoestabilidad. Al irradiar con luz visible ($\lambda > 420\text{nm}$) el sistema conteniendo al complejo **3a** como catalizador molecular en las condiciones óptimas, se demostró la alta eficiencia de este sistema fotocatalítico heterogéneo, con un número de recambio para la producción de H₂ realmente impresionante (TON = 28000) y un valor de TOF_{inicial} = 311 h⁻¹. Más impresionantemente aún, el sistema es estable por más de 90 horas. Los complejos **3b-3d** también mostraron actividad significativa en la producción de H₂, aunque menor a la de **3a**. Como dato distintivo, las características morfológicas y estructurales únicas de las L-Cys-CdS NSs con un grosor ultrafino contribuyeron a la alta actividad fotocatalítica y la estabilidad a largo plazo. [17]

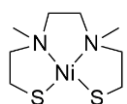


Wise y colaboradores informaron el complejo de Ni(II) (**4**), conteniendo como ligando la base de Schiff bisditiocarbazato, como catalizador para la producción de H₂ en mezclas de EtOH/H₂O. El complejo **4**, tras ser combinado con fluoresceína como PS y TEA como donador de electrones de sacrificio, mostró producción de H₂ al ser irradiado con luz visible ($\lambda = 520\text{ nm}$). Este sistema resultó ser estable por más de 70 horas y puede operar a través de un mecanismo de tipo *oxidative quenching* y/o *reductive quenching*. Además, **4** también actúa como electrocatalizador, con la catálisis ocurriendo a -1,7 V vs Fc⁺/Fc en solución de ACN empleando TFA como fuente de protones. Estas características mostraron que este grupo de complejos de Ni son activos para la reducción de protones tanto electrocatalítica como fotocatalítica. [18]

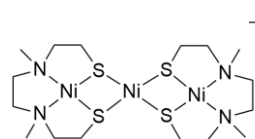


Han *et al.* informaron la obtención del complejo (Et₄N)[Ni(pyS)₃] (**5**) (pyS = piridina-2-tiolato), el cual exhibe una sorprendente actividad en la producción fotocatalítica de H₂ en un sistema que utiliza Fluoresceína como PS y TEA como fuente de electrones. Luego de la irradiación con luz verde ($\lambda = 520\text{nm}$) de una solución de **5** en mezclas acuosas, se alcanzó un TON de 5500 moles H₂/mol de catalizador luego de 40 horas de irradiación y un TOF mayor a 250 h⁻¹. Los datos recabados sugieren que el catalizador activo para la HER es la forma protonada de [Ni(pyS)₃]⁻ y que la protonación se da en el átomo de nitrógeno de un grupo piridina, el cual actúa como posta para el protón. La etapa impulsada fotoquímicamente transcurre a través de un mecanismo de tipo *oxidative quenching*, lo que le confiere estabilidad al sistema por más de 60 horas. [13]

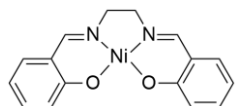
El complejo **6**, de tipo NiN₂S₂ (N₂S₂ = *N,N'*-dimetil-*N,N'*-bis(2-sufaniletil)etilendiamina) y de geometría cuadrada plana, fue sintetizado por el grupo de Luo, quienes informaron que es un



catalizador muy activo para la reducción de protones electro y fotocatalítica. El complejo mononuclear de Ni(II) es capaz de catalizar la reducción electroquímica de protones, empleando ácido acético como fuente de protones y con valores notables de TOF: 5575 s^{-1} a $-1,92 \text{ V}$ y 1441 s^{-1} a $-1,61 \text{ V}$ vs. SCE, con un sobrepotencial de 670 mV y 560 mV respectivamente. Además, **6** cataliza la reducción de agua en H_2 tras la irradiación con luz visible utilizando TEA como donador de electrones y FI como PS. La reacción cursa por 24 horas, presumiblemente a través de un mecanismo tipo *reductive quenching*, con un valor de TON de 1510. [19]



Posteriormente, el mismo grupo de investigadores sintetizó **7**, un complejo de níquel trimérico lineal que fue estudiado como catalizador para HER. Al emplear las mismas condiciones evaluadas para el complejo anterior (FI y TEA), se determinó que **7** se comporta como un eficiente catalizador molecular en soluciones puramente acuosas, con un valor total de TON de 790 y un $\text{TOF} = 60 \text{ h}^{-1}$ durante 24 horas de irradiación con luz visible ($\lambda > 420 \text{ nm}$). Asimismo, **7** puede electrocatalizar la producción de H_2 en medios levemente ácidos, utilizando ácido acético como una accesible fuente de protones y con frecuencias de recambio notables ($\text{TOF} = 3495 \text{ s}^{-1}$ a $-1,98 \text{ V}$ y 715 s^{-1} a $-1,58 \text{ V}$ vs SCE) y sobrepotenciales de 676 mV y 557 mV , respectivamente. [20]



El complejo **8**, sintetizado por Li y colaboradores en 2019 mediante el uso de un ligando de tipo salen, mostró ser activo en la producción de H_2 alcanzando un valor de TON de 250 tras 3 horas de irradiación con luz a 450 nm , en presencia de sales disódicas de Eosina Y como PS y TEA en soluciones $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$. La durabilidad del sistema se vio incrementada de 3 a 8 horas con el reemplazo de TEA por TEOA (trietanolamina), pero a expensas de una menor actividad. También fue investigado el comportamiento electrocatalítico de **8** para la producción de H_2 . Su análisis reveló un mecanismo CECE (C = reacción química, en este caso corresponde a la transferencia de un protón; E = transferencia de electrones) en el que se supone que la primera protonación se da sobre el ligando, mientras que la segunda forma el reactivo intermediario hidruro, que se acopla con el protón en el ligando salen para producir H_2 , requiriéndose un sobrepotencial de al menos 250 mV . La electrólisis a potencial controlado de una solución de **8** en DMF a $-1,6 \text{ V}$ vs Ag/AgCl mostró la producción de H_2 con un valor de TON de 3160 y un TOF de 1580 h^{-1} . [21] Los resultados precedentes están resumidos en las Tablas 1 y 2, siendo indicadas las

características más relevantes de cada sistema evaluado como catalizador para la producción de H₂.

Tabla 1. Sistemas electrocatalíticos para la producción de H₂.

Catalizador	Reactivo de sacrificio	Solvente	Potencial (V)	TOF
1	TFA	DMF	-1,2 vs Ag/AgCl	3080 s ⁻¹
4	TFA	ACN	-1,7 vs Fc ⁺ /Fc	-
6	Ácido acético	ACN	-1,92 vs SCE -1,61 vs SCE	5575 s ⁻¹ 1441 s ⁻¹
7	Ácido acético	ACN	-1,98 vs SCE -1,58 vs SCE	3495 s ⁻¹ 715 s ⁻¹
8	TFA	DMF	-1,6 vs Ag/AgCl	1580 h ⁻¹

Tabla 2. Sistemas fotocatalíticos para la producción de H₂.

Catalizador	Fotosensibilizador	Donor de electrones	Solvente; pH	λ _{irradiación} (nm)	Estabilidad (hs)	TON
1	[Ir(ppy) ₂ (bpy)]PF ₆	TEA	ACN/H ₂ O pH = 10	460	2	11333
3a	L-Cys-CdS NSs	TEA	EtOH/H ₂ O pH = 12,5	> 420	90	28000
4	Fluoresceína	TEA	EtOH/H ₂ O pH = 12,5-13	520	70	3300
5	Fluoresceína	TEA	EtOH/H ₂ O pH = 12-12,4	520	60	5500
6	Fluoresceína	TEA	H ₂ O pH = 11,6	> 420	24	1510
7	Fluoresceína	TEA	H ₂ O pH = 11,6	> 420	24	790
8	Sales disódicas de Eosina Y	TEA	H ₂ O/MeOH pH = 10	450	3	250

La labor creativa detrás del modelado y síntesis de miméticos del sitio de [NiFe] Hasas constituye un reto, que no solamente podrá conducir a análogos sintéticos eficientes, estables, químicamente robustos y con aplicación en la producción de H₂, sino que además contribuirá a una comprensión más profunda de este sistema enzimático obtenida a través de esfuerzos conjuntos en química sintética y bioinorgánica, acercándonos a un futuro basado en tecnologías sustentables. El desafío radica en la utilización de complejos metálicos estables que empleen metales abundantes y no onerosos, al mismo tiempo que exhiban la actividad catalítica que se pretende reproducir, es decir, la generación de H₂. Con base en esta premisa, en este trabajo de tesina se optó por ahondar el conocimiento sobre complejos cuadrados planos de Ni(II) conteniendo la esfera de coordinación de tipo ‘N₂S₂’ como catalizadores para la producción de H₂.

1.4 Objetivos

Teniendo en cuenta las particularidades descritas en la introducción, especialmente en lo que se refiere a:

- Los complejos cuadrado plano de níquel con ligando tipo 'N₂S₂' (**1**, **4**, **6** y **7**), que han mostrado ser catalizadores activos de la reacción de HER.
- Los complejos de níquel con ligandos salen con o sin sustitución (**3a-d** y **8**) también son catalizadores activos de la reacción de HER.
- El reemplazo de los átomos de oxígeno del ligando salen por átomos de azufre ("tiosalen") disminuye la basicidad del mismo, lo cual podría resultar en una mayor estabilidad de los complejos reducidos asociada a una disminución en el potencial de reducción para la cupla Ni^{II}/Ni^I. [22]

Se proponen los siguientes objetivos:

- Síntesis y caracterización del complejo *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II) conteniendo el motivo 'N₂S₂' (Fig. 6).
- Evaluación de la capacidad de este complejo de fotocatalizar la producción de hidrógeno, en colaboración con la Universidad Federal de Santa María (Brasil). Este objetivo se vio imposibilitado por el decreto del Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio (ASPO) y del Distanciamiento Social Preventivo y Obligatorio (DISPO).

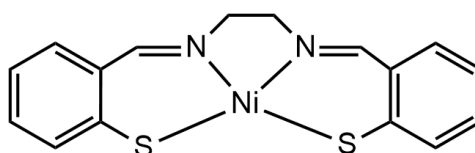


Figura 6. *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II)

2. SECCIÓN EXPERIMENTAL: Materiales y métodos

2.1 Condiciones generales, reactivos y solventes

Las reacciones que se realizaron en medio no acuoso fueron llevadas a cabo bajo presión positiva de un gas inerte (N_2 , calidad 4.8, libre de oxígeno), empleando material de vidrio recientemente secado en estufa a 110 °C. La agitación de las reacciones se realizó de manera magnética y el seguimiento de las mismas se realizó mediante cromatografía en capa delgada (CCD).

La extracción de los productos de reacción se realizó en ampollas de decantación de tamaño apropiado, empleando solventes orgánicos como AcOEt, DCM o Et₂O, siendo de práctica común el secado del extracto sobre MgSO₄, previo a la concentración a presión reducida.

La remoción de los solventes orgánicos en los extractos se realizó empleando un evaporador rotatorio marca Heidolph modelo Laborota 4000. Las trazas de solventes se eliminaron mediante una bomba de vacío (presión 0,3-0,5 mmHg) equipada con una trampa enfriada con nitrógeno líquido.

Los reactivos utilizados fueron:

- 2,4-dinitrofenilhidrazina ($C_6H_6N_4O_4$; PM = 198,14 g/mol)
- Ácido 2-mercaptobenzoico ($C_7H_6O_2S$; PM = 154,19 g/mol)
- Ácido nítrico (HNO_3 ; PM = 63,01 g/mol; $\delta = 1,4$ g/mL)
- Ácido sulfúrico ($H_2SO_{4(cc)}$; PM = 98,08 g/mol; $\delta = 1,8$ g/cm³)
- Cloruro de níquel (II) hexahidratado ($NiCl_2 \cdot 6H_2O$; PM = 237,69 g/mol)
- Etilendiamina ($C_2H_8N_2$; PM = 60,10 g/mol; $\delta = 0,9$ g/mL)
- Hidróxido de sodio (NaOH; PM = 40,00 g/mol)
- Hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$; PM = 37,95 g/mol)
- Magnesio metálico (Mg^0 ; PM = 24,31 g/mol)
- Pentóxido de difósforo (P_2O_5 ; PM = 141,94 g/mol)
- Permanganato de potasio ($KMnO_4$; PM = 158,03 g/mol)
- Sodio metálico (Na^0 ; PM = 22,99 g/mol)
- Sulfato de manganeso monohidratado ($MnSO_4 \cdot H_2O$; PM = 169,02 g/mol)

Los solventes y soluciones utilizados fueron:

- Acetato de etilo ($C_4H_8O_2$; PM = 88,11 g/mol)
- Acetona (C_3H_6O ; PM = 58,08 g/mol)

- Acetonitrilo (CH_3CN ; PM = 41,05 g/mol)
- Agua destilada (H_2O ; PM = 18,02 g/mol)
- Brine (solución saturada de NaCl en agua)
- Cloroformo (CHCl_3 ; PM = 119,38 g/mol)
- Cloroformo deuterado (CDCl_3 ; PM = 120,38 g/mol)
- Diclorometano (CH_2Cl_2 ; PM = 84,93 g/mol)
- Dimetilformamida ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$; PM = 73,09 g/mol)
- Dimetilsulfóxido ($\text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$; PM = 78,13 g/mol)
- Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$; PM = 84,17 g/mol)
- Éter etílico ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$; PM = 74,12 g/mol)
- Hexano (C_6H_{14} ; PM = 86,18 g/mol)
- Metanol (CH_3OH ; PM = 32,04 g/mol)
- Tetrahidrofurano ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$; PM = 72,11)
- Tolueno (C_7H_8 ; 92,14 g/mol)

Los solventes orgánicos utilizados fueron de calidad pro análisis (PA), salvo que se indique lo contrario, marca Merck, Cicarelli o Synthron.

Los solventes anhidros se purificaron y conservaron de la siguiente manera: [23]

Metanol (MeOH) anhidro: el producto comercial de grado “absoluto” se calentó a reflujo sobre virutas de Mg^0 (limpias y activadas) con yodo; una vez decolorada la solución y evidenciado el desprendimiento de H_2 , se reflujo por 4 horas más, procediendo luego a la destilación del solvente bajo corriente de N_2 . El destilado se almacenó en un envase hermético sobre tamices moleculares (TM) de 3Å.

Tetrahidrofurano (THF): el solvente fue anhidrado luego del reflujo sobre Na^0 /benzofenona y una vez observada persistencia en la coloración azul del radical cetilo, el destilado se colectó en un balón y fue inmediatamente transferido vía cánula a una botella hermética.

Tolueno (PhMe): El solvente grado PA fue tratado de idéntica manera al THF.

Diclorometano (DCM): el solvente comercial fue llevado a reflujo sobre P_2O_5 durante 6 horas bajo atmósfera de N_2 seco y luego se destiló el solvente. El cuerpo del destilado anhidro se almacenó en botella hermética sobre TM activados de 3Å. Ocasionalmente, el DCM anhidro fue extraído de un dispensador de solventes marca Mbraun modelo MB-SPS (Mbraun Inc., Stratham, EEUU).

Los solventes anhidros fueron transferidos empleando la técnica de jeringa.

2.2 Métodos cromatográficos

Las transformaciones químicas realizadas fueron monitoreadas empleando técnicas de CCD sobre placas comerciales de aluminio recubiertas con sílica gel F254 (Merck), que fueron desarrolladas mediante elución con mezclas de solventes (principalmente Hexano/AcOEt) de polaridad acorde a la del analito o la mezcla a separar. En todos los casos, se indica la proporción de los solventes en % V/V. Las mezclas se seleccionaron procurando que la/s mancha/s de interés presente/n valores de R_f entre 0,30 y 0,80.

La detección de los compuestos cromatografiados se efectuó por irradiación de la placa, primero mediante examen a la luz ultravioleta de onda corta (254 nm) y luego a la de onda larga (365 nm). Posteriormente se procedió con la aspersion con un revelador adecuado. Se ha utilizado 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP) en solución de $H_2O/H_2SO_4/EtOH$ y $KMnO_4$ en solución de $H_2O/NaOH$. A los efectos de mejorar la calidad y sensibilidad de la detección, se efectuó un calentamiento cuidadoso de las placas cromatográficas reveladas por aspersion mediante una pistola calefactora.

2.3 Datos físicos – Instrumental analítico

Los experimentos de resonancia magnética nuclear fueron realizados en un espectrómetro marca Bruker modelo Avance 300, operando a 300,13 MHz (RMN de 1H) y 75,33 MHz (RMN de ^{13}C). Cuando indicado, se registraron espectros con un resonador magnético Bruker DRX 400 operando a 400,13 MHz (RMN de 1H) y 100,62 MHz (RMN de ^{13}C). Se empleó la señal del solvente residual como calibrante [δ_H ($CHCl_3$) = 7,26 y δ_c ($CDCl_3$) = 77,16 ppm]. Las medidas se realizaron con la muestra disuelta en $CDCl_3$ (concentración \approx 0,1 - 0,3 M) a menos que se indique otro solvente.

En todos los espectros de RMN, los valores de los desplazamientos químicos están consignados en unidades de partes por millón en la escala δ .

La información de los espectros de RMN de 1H está detallada de la siguiente forma: primero se consigna el valor numérico de la señal δ con dos cifras decimales; luego, entre paréntesis y en el siguiente orden: la multiplicidad, valor de la/s constante/s de acoplamiento homonuclear con la apreciación de una cifra decimal, valor de integración y la asignación del protón o conjunto de protones responsable/s de dicha señal. Las abreviaturas utilizadas para indicar las multiplicidades son: s, singlete; d, doblete; t, triplete. Se emplean combinaciones como dd para

designar un doblete de dobletes, dt para un doblete de tripletes, etc., mientras que la letra m se emplea para el caso de multipletes. Para denotar que una señal es ancha se le agrega después de la multiplicidad la letra “a”, informando su ancho a altura media en Hz.

La información proveniente de los espectros de RMN de ^{13}C se consignó transcribiendo en primer término el desplazamiento químico de la señal (δ) con una cifra decimal y luego, entre paréntesis, el o los átomos de carbono responsables de la resonancia (señalando en cursiva el carbono asignado, cuando no se trata de un carbono perteneciente a un anillo o que presenta una numeración distintiva). Las señales correspondientes a diferentes protones o carbonos cuya atribución puede ser intercambiada fueron designadas con un asterisco (*) como superíndice luego de la atribución sugerida.

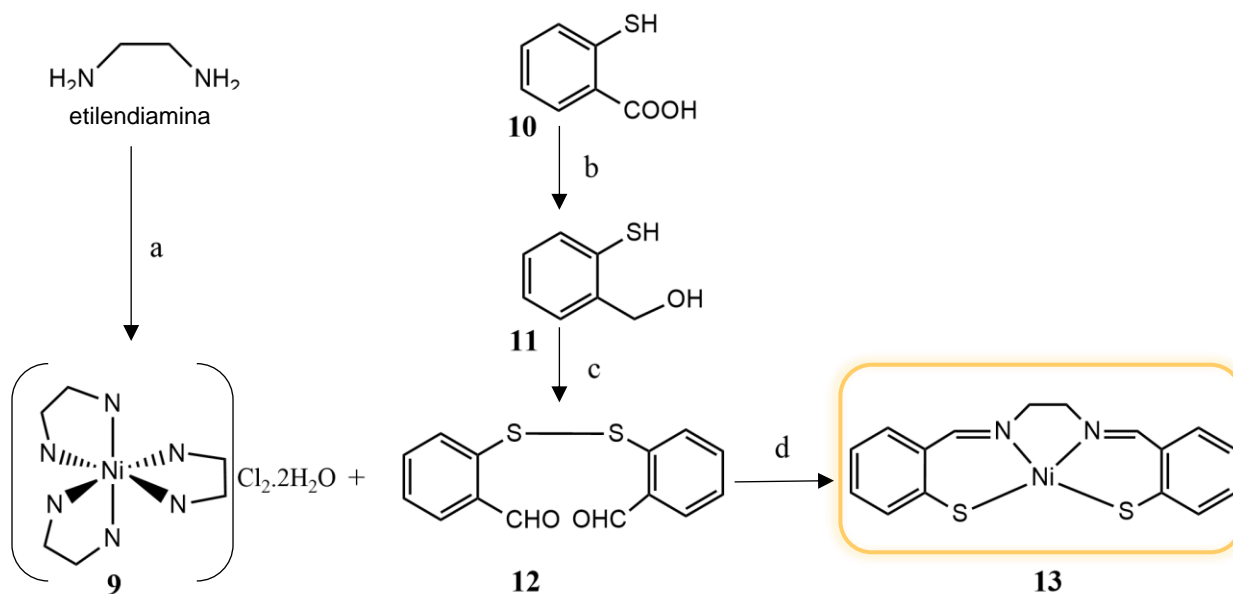
Los espectros de RMN de ^{13}C informados se refieren a espectros totalmente desacoplados en ^1H (BB, del inglés *Broad Band*). Cuando fue requerido, se realizaron experimentos de RMN bidimensionales, adquiriéndose los espectros HSQC (del inglés *Heteronuclear Single Quantum Correlation*).

Los espectros de absorción en la región del infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum One con una ventana espectral desde 4000 hasta 400 cm^{-1} . Las muestras se analizaron preparando una solución sólida en bromuro de potasio (2-3 mg de muestra por cada 100 mg de KBr). La calibración fue realizada mediante un film de poliestireno utilizando la absorción presente en 1601 cm^{-1} .

Los espectros de absorción en la región ultravioleta-visible (UV-Vis) fueron registrados en un espectrofotómetro JASCO V-550 a 20°C , empleando celdas de cuarzo de 1,00 cm de paso óptico y en los rangos de longitudes de onda indicados en cada caso.

Para la determinación del contenido metálico (% Ni), se utilizó un espectrómetro de masa con plasma acoplado inductivamente (ICP MS) marca Perkin Elmer modelo NexION 350X.

2.4 Esquema sintético para la obtención de *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II)



Esquema 1. Esquema de síntesis de *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II). a) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, H_2O , t.a (81%); b) LiAlH_4 , THF, t.a (73%); c) MnO_2 activado, PhMe, 70°C (45%); d) DCM, MeOH, 70°C (90%).

2.4.1 Síntesis de cloruro de tris-etilendiaminániquel (II) dihidrato (9)

El complejo cloruro de tris-etilendiaminániquel (II) dihidrato (9) (Fig. 7) se sintetizó de acuerdo a las condiciones informadas por State. [24] Para ello, se preparó una solución al 70% de etilendiamina en agua (2,2 mL; 32,91 mmoles en 0,65 mL de agua). Por otro lado,

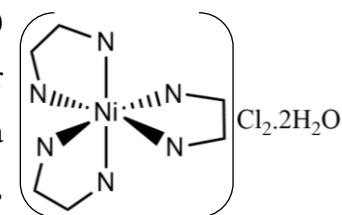


Figura 7. Estructura de 9.

se disolvió $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,7179 g; 7,23 mmoles) en 10 mL de agua y sobre esta última solución se adicionó gota a gota la solución de etilendiamina al 70% a temperatura ambiente, observándose un cambio en el color de verde a violeta, pasando por el azul. La mezcla se filtró con papel y se redujo el volumen a la mitad del original. Se agregó una gota de etilendiamina y se llevó a baño de hielo, observándose la precipitación de un sólido de color lavanda. La masa cristalina se separó por filtración a presión reducida utilizando un filtro con vidrio sinterizado, recuperándose una cantidad adicional del compuesto de interés a partir de las aguas madres. Rendimiento de 9: 2,0307 g; 5,87 mmol (81%).

Bandas IR significativas (ν , cm^{-1}): 3480 ($\nu_{\text{N-H}}$); 3295; 3245; 3165; 2947 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2886; 1605 ($\delta_{\text{N-H}}$); 1460 (δ_{CH_2}); 1030 ($\nu_{\text{C-N}}$); 665 ($\omega_{\text{N-H}}$).

UV-Vis en MeOH ($\lambda_{\text{máx}}$, nm): 344, 542.

2.4.2 Síntesis de alcohol 2-mercaptobencílico (11)

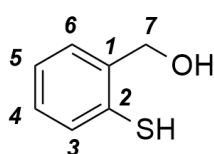


Figura 8.
Estructura de **11**.

El alcohol 2-mercaptobencílico (**11**) (Fig. 8) se obtuvo por reducción de ácido 2-mercaptobenzoico (**10**) con LiAlH_4 , según la metodología informada por Arnoldi y col. [25] Se partió del reactivo comercial ácido 2-mercaptobenzoico (**10**) (0,2013 g; 1,31 mmol), el cual fue disuelto en 4 mL

de THF anhidro; y separadamente se preparó una suspensión del agente reductor (0,1172 g; 3,16 mmol) en 6 mL de THF anhidro. La solución del ácido carboxílico se añadió lentamente sobre la suspensión de LiAlH_4 bajo atmósfera de N_2 , agitándose por 24 horas.

Una vez confirmado por cromatografía en capa delgada (FM: hexano/AcOEt 60:40; revelador KMnO_4) que la reacción se completó, se procedió a hacer el *work up* de la misma, siempre bajo atmósfera de nitrógeno para evitar la formación del disulfuro. Primeramente se añadió gota a gota 0,5 mL de acetato de etilo y después 2 mL de una solución acuosa de H_2SO_4 al 10%. La mezcla fue filtrada y las fases acuosa y orgánica fueron separadas, realizándose extracciones con AcOEt (3×5 mL) sobre la fase acuosa. Se combinaron las fases orgánicas, que se lavaron con solución Brine y se secaron con MgSO_4 anhidro. Luego de retirar el solvente en bomba de vacío, se obtuvo un aceite de color marrón claro. Rendimiento de **11**: 0,1337 g; 0,95 mmol (73%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,10 (s_a , $w_{1/2} \sim 4,5$ Hz, 1H, O-H); 3,68 (s_a , $w_{1/2} \sim 1,7$ Hz, 1H, S-H); 4,73 (s, 2H, CH_2); 7,17-7,20 (m, 2H, $\text{H}_5^*/\text{H}_6^*$); 7,33-7,36 (m, 2H, $\text{H}_3^*/\text{H}_4^*$) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 64,5 (C7); 126,5 (C5); 128,6 (C6); 128,9 (C4); 130,4 (C2); 131,5 (C3); 138,9 (C1) ppm. [26]

2.4.3 Síntesis de óxido de manganeso (IV) activado (MnO_2)

Se preparó una solución de sulfato de manganeso (II) monohidratado (21,1872 g; 125 mmol) en 30 mL de agua; y una solución de NaOH (12,1764 g; 304 mmol) en el mismo volumen de agua que la solución anterior. Fueron añadidas simultáneamente a una solución de KMnO_4 (23,8067 g; 151 mmol) en 150 mL de H_2O a razón de 20 gotas cada 2 minutos por los primeros 30 minutos, y de 40 gotas cada 2 minutos pasado ese tiempo y hasta agotar las soluciones, manteniendo agitación constante y una temperatura entre 80 y 90°C. [27] El producto precipitó como un polvo de color marrón, que fue filtrado y lavado con agua hasta que las aguas de lavado alcanzaron pH neutro. El sólido se secó en estufa a 110°C por 24 hs y previo a su utilización se secó nuevamente en bomba de vacío con un baño a 40-50°C.

2.4.4 Síntesis de 2,2'-ditiodibenzaldehído (**12**)

Para la síntesis de 2,2'-ditiodibenzaldehído (**12**) (Fig. 9) se utilizó un balón dotado de condensador de reflujo conteniendo una solución de alcohol 2-mercaptobencílico (**11**) (0,1337 g; 0,95 mmol) en 16 mL de tolueno seco, al cual se le añadió MnO₂

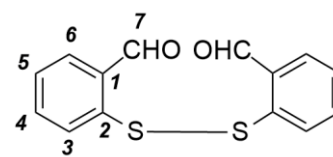
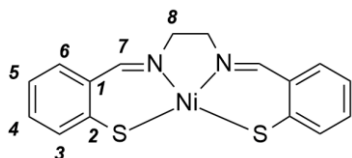


Figura 9. Estructura de **12**.

activado (1,3878 g, 15,96 mmol) bajo atmósfera inerte y en un único agregado. Luego de una hora de agitación a temperatura ambiente, la temperatura de la reacción se llevó a 70°C con un baño de glicerina y se agitó por 3 horas más. Pasado este tiempo, y luego de confirmar por CCD la existencia de producto (FM: hexano/AcOEt 60:40; revelador 2,4-DNP), se filtró con celite y se lavó con acetona y tolueno. Se retiró el solvente y se obtuvo un sólido de color marfil. Rendimiento de **12**: 0,0591 g; 0,22 mmol (45%). [28]

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,39 (td, 2H, *J* = 7,5 Hz, H5); 7,49 (td, 2H, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, H4); 7,78 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H3); 7,87 (dd, 2H, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, H6); 10,23 (s, 2H, CHO) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 126,5 (C5); 126,9 (C3); 134,0 (C1); 134,4 (C4); 134,8 (C6); 140,2 (C2); 192,0 (C7) ppm. [26].

2.4.5 Síntesis de *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II) (**13**)



Para la obtención del complejo objetivo *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II) (**13**) (Fig. 10), se partió de una solución de **9** (0,0518 g; 0,15 mmol) en 12 mL de MeOH

Figura 10. Estructura de **13**. seco, a la que se le adicionó lentamente una solución de **12** (0,1421 g; 0,52 mmol) en 2mL de DCM seco. La temperatura de la mezcla se llevó a reflujo por 5 horas bajo atmósfera de N₂. Se observó una modificación del color, que pasó del característico lavanda de **9** a dorado. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se observó la formación de un precipitado dorado, que se aisló por filtración y se lavó con MeOH y éter etílico. Rendimiento de **13**: 0,0483 g; 0,14 mmol (90%). [29]

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,72 (s, 4H, H8); 7,03 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, H5); 7,22 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, H4); 7,41-7,49 (m, 4H, H3, H6); 8,56 (s, 2H, H7) ppm. RMN de ¹³C (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ 61,3 (C8); 121,7 (C5); 129,4 (C3); 129,8 (C1); 130,5 (C4); 135,0 (C6); 144,8 (C2); 163,9 (C7) ppm. [30]; [31]

Bandas IR significativas (ν, cm⁻¹): 3045 (ν_{C-H}); 2925 (ν_{C-H}); 1610 (ν_{C=N}); 1535 (ν_{C=C}); 1460 (δ_{CH2}); 1030 (ν_{C-N}); 750 (δ_{C=C-H}).

UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, nm): en DMF: 295, 388, 454, 601; en DCM: 390, 459; en DMSO: 307, 386, 449.

Contenido de níquel para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NiO}_2\text{S}_2$: calculado = 13,93 %, experimental: 13,9 %.

2.5 Estudios en solución

2.5.1 Pruebas de solubilidad

Se ensayó la solubilidad de los complejos **9** y **13** en metanol, acetonitrilo, THF, cloroformo y DCM; y DMF, DCM, DMSO, cloroformo, metanol y acetona, respectivamente.

2.5.2 Medidas de estabilidad

Para evaluar la estabilidad de una solución 364 μM de **13** en DMF, se registraron espectros de absorción en la región UV-Vis en el rango de 340 a 900 nm, cada 10 minutos y durante 40 minutos a 20°C.

2.5.3 Determinación del coeficiente de absortividad molar

Para el cálculo del coeficiente de absortividad molar (ϵ) de **13** en DMF se prepararon 4 soluciones en el rango 18,2 a 364 μM y se registraron los espectros de absorción UV-Vis a 20°C.

2.6 Determinación del contenido de níquel por ICP-MS

Para la preparación de las muestras, se realizó la disgregación del compuesto de interés **13** (1,1 mg) mediante el agregado de $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{cc})$ (aprox. 1 mL), empleando un baño de aceite de siliconas y calentando la mezcla a 100°C hasta disgregación total (color pardo). A partir de esta solución madre, se prepararon dos diluciones y se adicionaron 20 μL de HNO_3 antes de llevar a volumen final. Las concentraciones de las dos soluciones enviadas para análisis se estimaron en el rango 125 – 400 ppb de Ni.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Obtención de intermediarios y complejo metálico final

Los complejos metálicos de transición con ligandos tetradentados del tipo N_2X_2 derivados de alquilendiaminas (donde N es un nitrógeno imino; $X=O^-$ (salen); S^- (tiosalen), OR, SR, PR_2 , etc) poseen actividad catalítica en numerosas reacciones. Salen (*N,N'*-etilenbis(salicilideniminato)) y sus derivados son las bases de Schiff tetradentadas más conocidas y estudiadas [32] y forman una coordinación planar rígida alrededor del ion metálico central. Los complejos de salen han sido ampliamente empleados como compuestos modelo para dilucidar los mecanismos de acción de determinadas enzimas y se les ha ensayado poder anticancerígeno y antibacterial. [33] Sin embargo, los complejos de tiosalen (*N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)), resultantes del reemplazo del átomo de oxígeno del ligando salen por azufre, han sido estudiados en mucho menor detalle que sus análogos de complejos metálicos de salen, aún siendo de gran relevancia debido a su importancia biológica.

Los complejos metálicos con átomos dadores mixtos N/S normalmente se sintetizan en dos pasos: el primero involucra la síntesis de ligandos que contienen N/S y el segundo constituye la complejación al metal. Este método generalmente requiere protección y desprotección de tioles para evitar la oxidación. [22]; [34]

En este trabajo, de carácter enteramente exploratorio, se propuso la obtención de un complejo de Ni(II) conteniendo la esfera de coordinación N_2S_2 como punto inicial de una serie de compuestos. Para la obtención del complejo metálico objetivo de este estudio, se siguió una ruta sintética de tipo *template* que inicia con la obtención de 2,2'-ditiodibenzaldehído (**12**) y su posterior reacción con cloruro de tris-etilendiamina níquel (II) dihidrato (**9**). Esta metodología, a diferencia de la reacción directa de una sal metálica y el ligando correspondiente, elimina la necesidad de protección/desprotección del grupo tiol y permite la obtención del complejo de Ni(II) con coordinación mixta N/S.

La preparación de todos los compuestos se llevó a cabo siguiendo métodos sintéticos previamente explayados en la Sección 2 (ver pág. 24). Por la reacción clásica de etilendiamina y $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ en medio acuoso (Fig. 11), se obtuvo cloruro de tris-etilendiamina níquel (II) dihidrato (**9**), un sólido de color lavanda que posteriormente será empleado en la reacción *template*.

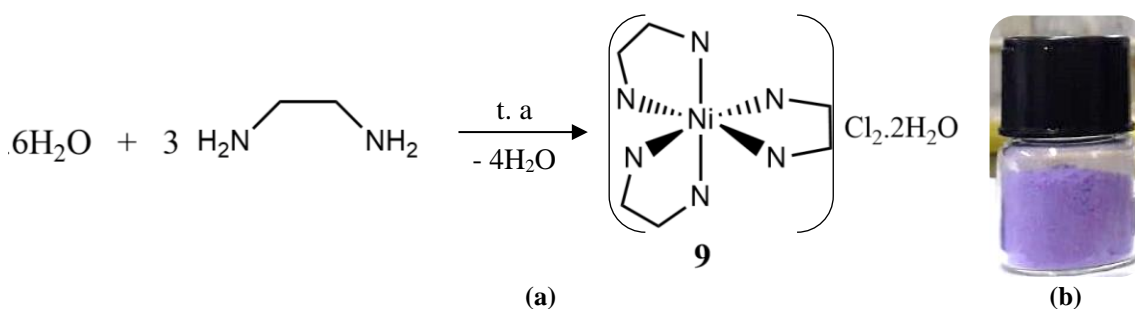


Figura 11. a) Esquema de síntesis de **9**. b) Fotografía del sólido lavanda **9**.

La reducción de ácido 2-mercaptobenzoico (**10**) con LiAlH_4 en THF condujo a la formación de alcohol 2-mercaptobencílico (**11**). Es de destacar la necesidad de realizar tanto la manipulación durante el *work up* como el manejo del producto final bajo atmósfera inerte, dado que su tratamiento al aire y su exposición al oxígeno atmosférico conduce a la rápida formación del disulfuro correspondiente. Esto fue evidenciado al realizar CCD al producto extraído, observándose dos manchas: una mancha que muestra $R_f \sim 0,5$ y que se corresponde al alcohol **11**, y una segunda mancha con $R_f \sim 0,3$, un subproducto de mayor polaridad compatible con el disulfuro respectivo.

La posterior oxidación de **11** llevó a la obtención de 2,2'-ditiodibenzaldehído (**12**) (Fig. 12). Esta etapa sintética podría haberse realizado por dos rutas diferentes. La primera involucra el uso de clorocromato de piridinio (PCC) como agente oxidante en DCM como solvente y a temperatura ambiente, mientras que la segunda utiliza MnO_2 activado como agente oxidante en tolueno. [35] Con el objetivo de reducir el uso de compuestos que contengan cromo y/o solventes clorados y evitar su empleo debido a los riesgos asociados durante su manipulación, se optó por utilizar MnO_2 activado. El mismo fue sintetizado en nuestro laboratorio a partir de la reacción redox entre MnSO_4 y KMnO_4 , como detallado en la Sección 2.4.3 (ver pág. 26). El 2,2'-ditiodibenzaldehído (**12**) fue obtenido con un rendimiento del 45 % cuando se utilizó el reactivo oxidante preparado en el laboratorio, siendo comparable al 53 % de rendimiento informado en la literatura cuando se utiliza PCC [28], por lo que la elección de MnO_2 activado resultó acertada.

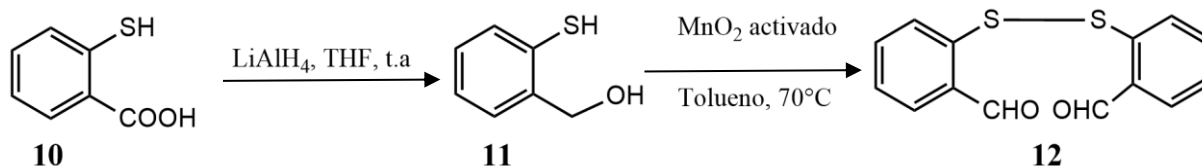


Figura 12. Esquema sintético para la obtención de **12**.

La obtención del complejo de interés, *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel(II) (**13**) fue posible por la reacción de **9**, un complejo de Ni(II) conteniendo aminas primarias como grupos donores, y de 2,2'-ditiodibenzaldehído **12**. Esta reacción involucra la condensación entre una

amina coordinada y el grupo funcional aldehído de **12** (resultando en una base de Schiff), y de manera concomitante la ruptura reductiva del enlace disulfuro en **12** mediada por el solvente y la coordinación del tiolato resultante al centro metálico. [29] Así, la adición de una unidad tiobenzaldehído a cada grupo amino del ligando etilendiamina produce el complejo tetradentado **13** con la esfera de coordinación del tipo N_2S_2 . La ventaja de este método radica en la utilización de 2,2'-ditiodibenzaldehído, un reactivo estable al aire que aporta el grupo tiolato, obviando la necesidad de complicados pasos de protección y desprotección. El complejo resultante **13** es un sólido de color dorado (Fig. 13), que se presenta estable al aire durante su manipulación.

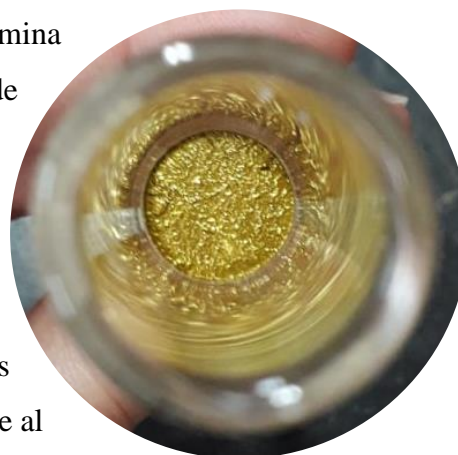


Figura 13. Fotografía del sólido **13**.

3.2 Caracterización por espectroscopía IR

Los espectros de absorción en la región del IR de los complejos **9** y **13** fueron registrados en la región comprendida entre 4000 y 400 cm^{-1} y se muestran en las Fig. S1 (Material Suplementario) y 14, respectivamente.

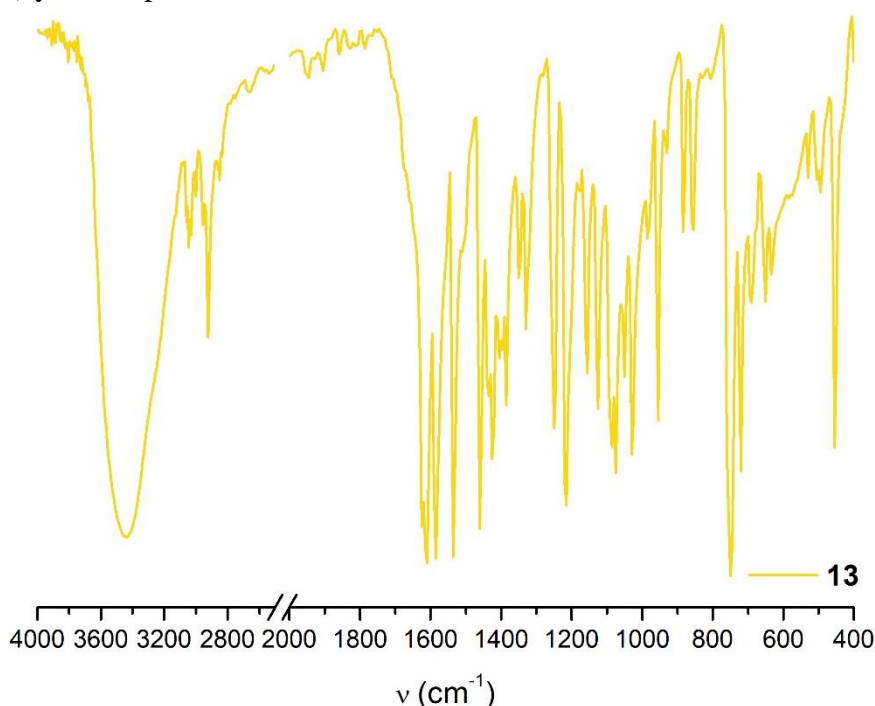


Figura 14. Espectro infrarrojo de **13**.

En el espectro IR del complejo **13**, la banda presente a 1610 cm^{-1} se asigna al característico estiramiento $\nu_{(C=N)}$, que se ha desplazado a valores de energía menores cuando comparado a la frecuencia de estiramiento $\nu_{(C=O)}$ del precursor **12**, presente en 1691 cm^{-1} . La presencia de esta

banda a 1610 cm^{-1} también fue reportada por Dutta y colaboradores. [30] Una banda fuerte alrededor de 748 cm^{-1} se atribuye a la vibración de estiramiento $\nu_{(C-S)}$, de acuerdo a los valores informados por Kumar *et al* en 2016. [36]

En el espectro del precursor **9**, las bandas de absorción registradas en la región comprendida entre 3500 cm^{-1} y 3200 cm^{-1} (3480 cm^{-1} , 3295 cm^{-1} , 3245 cm^{-1}) se corresponden a las vibraciones de los enlaces N-H del ligando etilendiamina, una amina primaria coordinada al centro metálico. Este enlace N-H está ausente en el complejo **13**, por lo que estas bandas no se evidencian en el espectro del mismo. Sin embargo, en el espectro de **13** se observa una señal intensa y ancha a la frecuencia 3435 cm^{-1} , característica del estiramiento del enlace O-H del solvente residual. Además, se distingue una banda de intensidad media a 3045 cm^{-1} , atribuible al estiramiento de los enlaces C-H aromáticos, una banda $\nu_{(C-H)}$ a 2925 cm^{-1} y también una banda a 1535 cm^{-1} , característica del estiramiento del enlace C=C aromático.

Por otro lado, la banda a 1605 cm^{-1} presente en el espectro de **9**, corresponde a los modos de vibración tipo *bending* del enlace N-H, mientras que la señal intensa a 665 cm^{-1} se relaciona con el movimiento tipo *wagging* del enlace N-H y está en total concordancia con el obtenido por el grupo de Bennett. [37]

Como se observa en la Fig. 15, ambos espectros presentan una señal a 1460 cm^{-1} y 1030 cm^{-1} , las cuales están asociadas en ambos casos a la vibración tipo *bending* del enlace C-H alifático

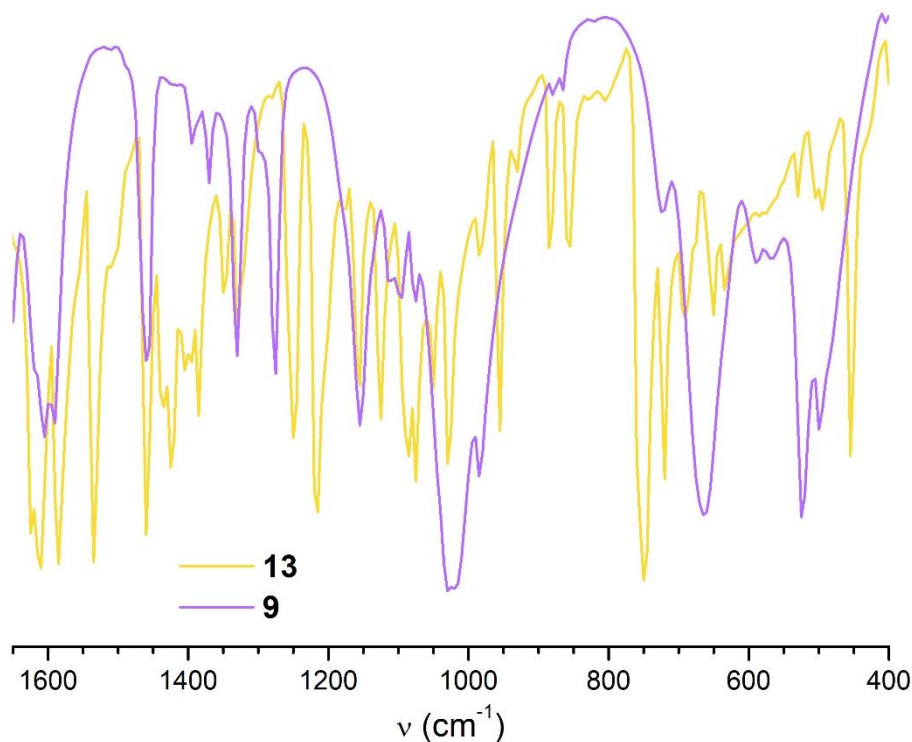


Figura 15. Espectros IR de **9** y **13** superpuestos en la región $1650\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

y al estiramiento del enlace C-N, respectivamente, provenientes del ligando etilendiamina en **9** o su derivado en **13**.

3.3 Estudios en solución

3.3.1 Estudios espectrofotométricos

Inicialmente, se realizaron pruebas de solubilidad de los complejos de Ni **9** y **13**, a los fines de seleccionar los solventes de trabajo para llevar a cabo los estudios en solución.

Tabla 3. Ensayos de solubilidad para los complejos **9** y **13**. (t.a)

Solvente	Complejo 9	Complejo 13
MeOH	Soluble	Insoluble
ACN	Insoluble	-
Acetona	-	Insoluble
Cloroformo	Insoluble	Poco soluble
THF	Insoluble	-
DCM	Insoluble	Soluble
DMF	-	Soluble
DMSO	-	Soluble

En base a los resultados mostrados en la Tabla 3, se resolvió realizar los ensayos en solución utilizando MeOH como solvente para el complejo **9**; y DCM, DMF o DMSO para el complejo **13**.

En una primera instancia, se registraron los espectros de absorción en la región UV-Visible de **9** en MeOH y de **13** en DMF. El espectro del complejo **9** (Fig. S2) presenta dos máximos de absorción a 344 y 542 nm, propios de un complejo de Ni(II) octaédrico con configuración electrónica d^8 de bajo spin. Estas transiciones fueron asignadas como $d-d$ ${}^3T_{1g}(P) \leftarrow {}^3A_{2g}$ y $d-d$ ${}^3T_{1g}(F) \leftarrow {}^3A_{2g}$ por Maslovara y colaboradores, quienes las observaron a 345 y 545 nm, respectivamente. [38]

El espectro de **13** (Fig. 16) en solución de DMF muestra dos bandas intensas en 295 y 388 nm con un hombro más débil a 454 nm y otra banda mucho más débil a 601 nm. Estas características se corresponden en su totalidad con el espectro esperado para un complejo de Ni(II) cuadrado planar de bajo spin. Las bandas de mayor energía (295 nm/ 33898 cm^{-1} ; 388 nm/ 25773 cm^{-1} ; 454 nm/ 22026 cm^{-1}) pueden atribuirse a absorciones provenientes de transiciones de

transferencia de carga $RS^- \rightarrow Ni^{II}$ o de transferencia intraligando. [39] La banda de menor energía (601 nm/16639 cm^{-1}) se considera que está originada en transiciones $d-d$. [22]; [40]

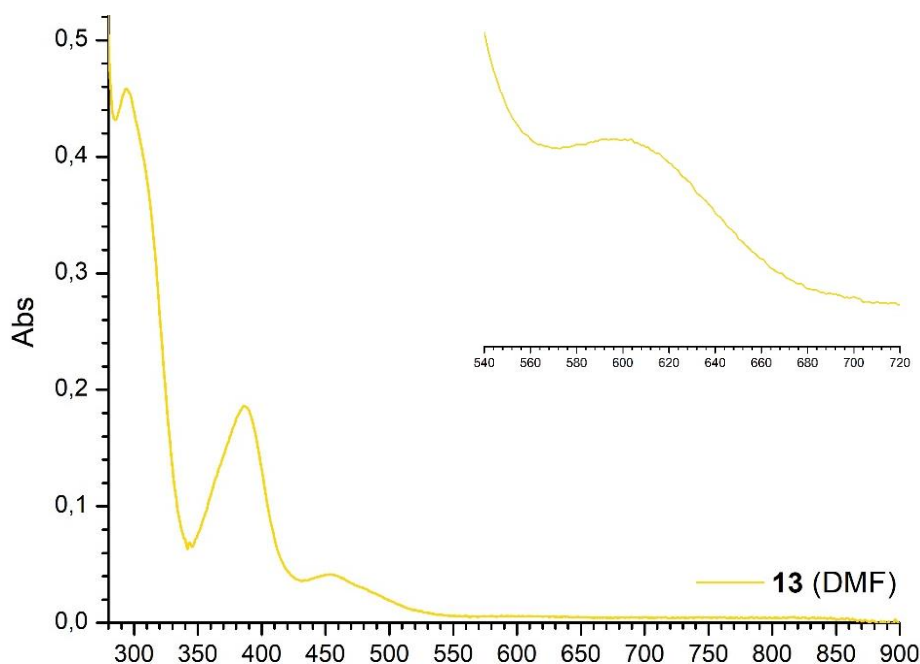


Figura 16. Espectro de absorción UV-Vis de **13** en DMF.

En este punto, es interesante destacar la similitud estructural del complejo **13** con los complejos cuadrado planos de tipo NiN_2O_2 (**8**) y NiN_2S_2 (**14** y **15**) mostrados en la Fig. 17a. El espectro de absorción UV-Vis del complejo $Ni(salen)$ **8** (Fig. 17b) presenta máximos de absorción a aproximadamente 250, 325, 400 y 525 nm de acuerdo a lo informado por Li y col. [21] En el caso del complejo **14**, el espectro muestra una banda muy intensa en 295 nm y dos bandas de menor energía, una como un hombro a 351 nm y otra a 391 nm. [36] Todas estas absorciones fueron atribuidas a bandas de transferencia de carga intramolecular $\pi^* \leftarrow \pi$. En la Fig. 17c se muestra el espectro de absorción de **14** superpuesto con el de **13**, evidenciándose la similitud entre ellos. En relación a **15**, sus características espectrales fueron descritas de manera somera, informándose apenas una banda de absorción a 405 nm ($\epsilon = 6790 M^{-1} cm^{-1}$). [41] El más reciente trabajo de Gomes *et al.* informa, además, una banda de baja intensidad a $\lambda_{max} = 612$ nm ($\epsilon = 87 M^{-1} cm^{-1}$) seguida de tres bandas a 470, 375 y 345 nm ($\epsilon = 10^2-10^3 M^{-1} cm^{-1}$). [42] A energías mayores, el mismo grupo informa varias bandas de mayor intensidad ($\epsilon > 10^4 M^{-1} cm^{-1}$), atribuidas a transiciones intraligando.

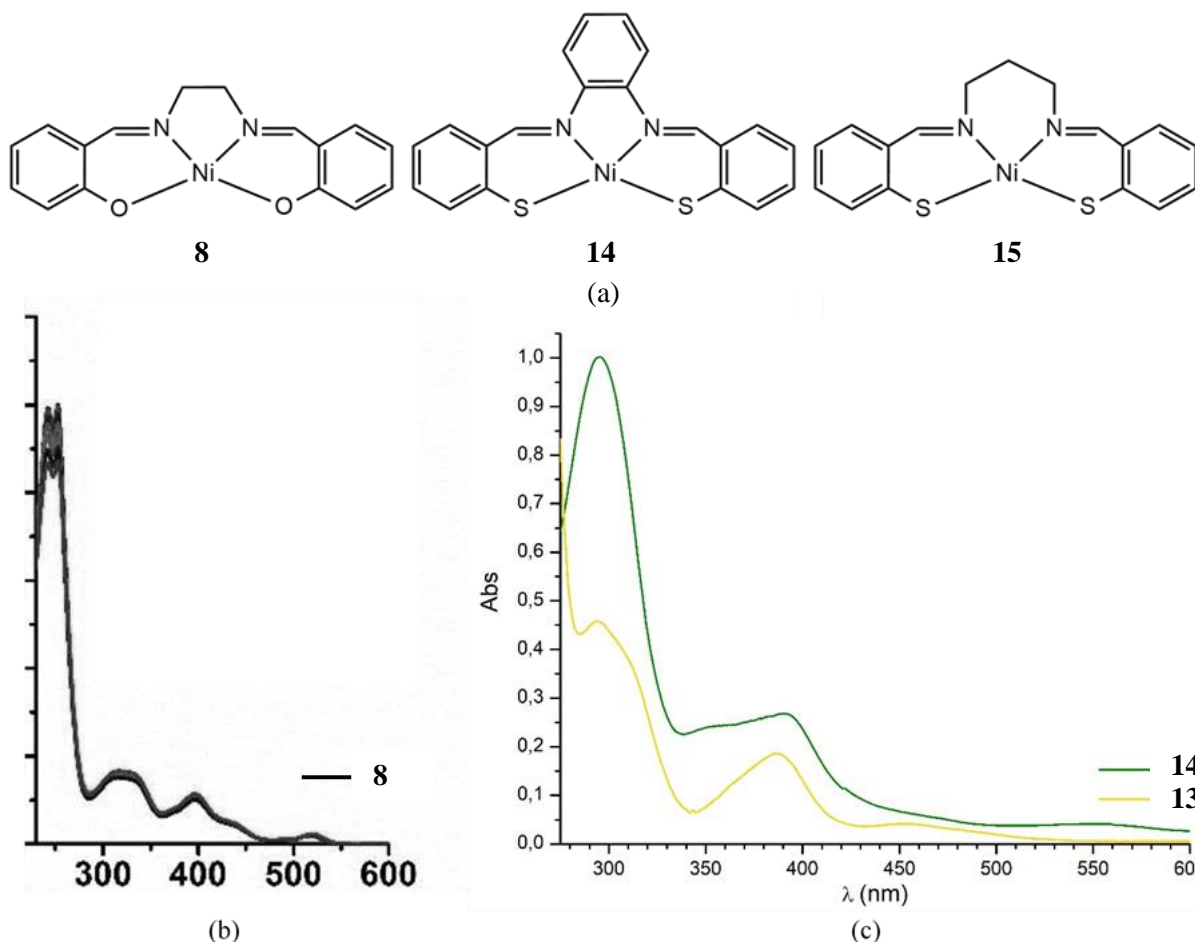


Figura 17. a) Complejos mononucleares NiN₂S₂ y NiN₂O₂, similares estructuralmente a **13**; b) Espectros de absorción UV-vis del complejo **8**. Adaptado de Li, C. *et al. ChemCatChem.* **11** (24), 6324 (2019) [21] y c) de los complejos **13** y **14** en DMF.

El patrón de transiciones electrónicas observado tanto para **13** como para los relacionados **8**, **14** y **15** es común entre iones níquel inmersos en una geometría cuadrado planar. Las características observadas para **13** permiten descartar la existencia de una especie de complejo de Ni(II) hexacoordinado en solución [40] y afirmar que **13** mantiene su geometría en solución.

Además, se evaluó la estabilidad del complejo **13** en solución de DMF. Para ello, se estudió su comportamiento registrando sucesivos espectros de la misma solución a intervalos de 10 min a 20°C. No se observaron desplazamientos en los máximos de absorción ni modificaciones en las intensidades de las bandas de absorción en la región de 340–900 nm, concluyéndose que el complejo es estable en las condiciones ensayadas (Fig. 18).

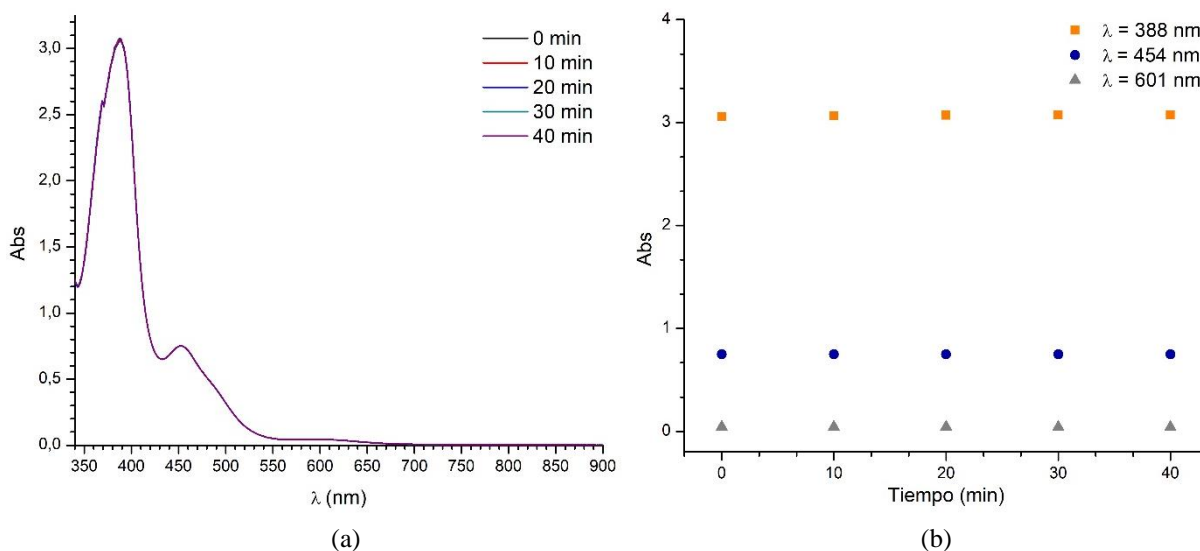


Figura 18. a) Espectros de absorción UV-Vis de **13** en DMF, tomados a intervalos de 10 minutos a 20°C; b) Valores de absorbancia a lo largo del tiempo a λ_{max} 388, 454 y 601 nm.

Por otra parte, y a los efectos de contar con una metodología que permita la cuantificación de **13** en los posteriores estudios de actividad, se determinó el coeficiente de absortividad molar (ϵ) en DMF a las cuatro longitudes de onda correspondientes a los máximos de absorción, es decir 295, 388, 454 y 601 nm. Para ello, se prepararon soluciones de diferentes concentraciones en el rango 18,2 a 364 μM y se registraron los espectros respectivos (Fig. 19a). Luego se extrajeron los valores de absorbancia de los máximos de absorción respectivos, que se graficaron en función de la concentración de cada solución (Fig. 19b). Los valores de ϵ se obtuvieron de la pendiente de la recta en dicha representación, observándose que a bajas concentraciones el aumento de concentración se corresponde con un aumento lineal en la

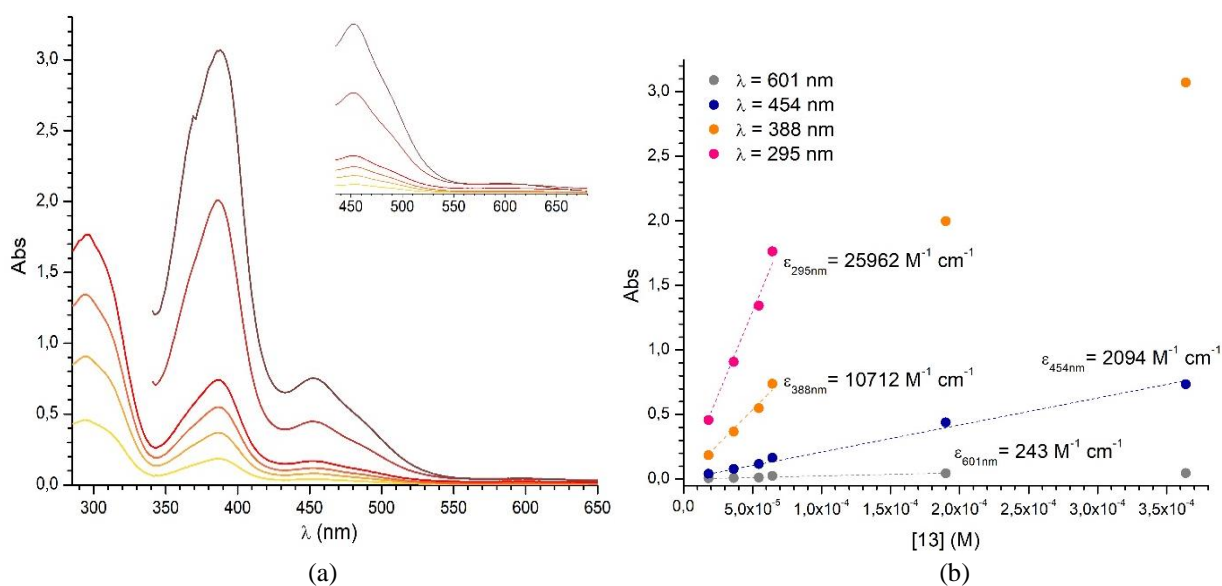


Figura 19. a) Espectros de absorción UV-Vis de **13** en DMF a las concentraciones 18,2; 36,4; 54,6; 64,5; 190 y 364 μM . b) Gráfico de la ley de Beer para la determinación del ϵ de **13** en DMF a 295, 388, 454 y 601 nm.

absorbancia, mientras que a concentraciones elevadas y a ciertas longitudes de onda (388 nm, 601 nm) se pierde la linealidad.

Además, también se registraron los espectros de absorción UV-Visible de **13** en los solventes DCM y DMSO (Fig. 20). En solución de DCM, los máximos de absorción se observaron en 390 y 459 nm y coinciden con los valores informados por Goswami y Eichhorn [43], mientras que en DMSO los máximos se registraron en 307, 386 y 449 nm. Se desprende que el solvente no introduce modificaciones significativas en los espectros de absorción UV-Vis de **13**.

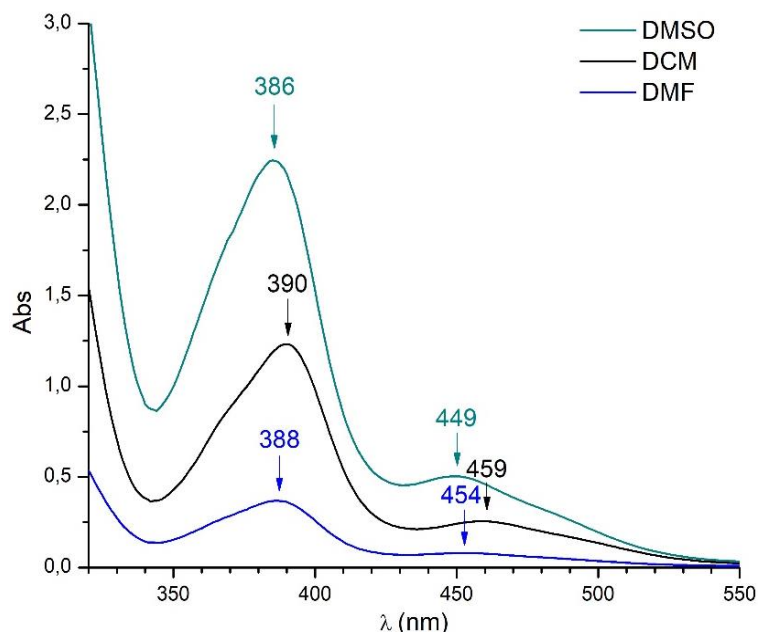


Figura 20. Espectros de absorción UV-Vis de **13** en diferentes solventes a 20°C.

3.3.2 Determinación del contenido de Ni por ICP-MS

Se determinó el contenido de níquel presente en **13** empleando la técnica de ICP-MS. Para ello, se construyó una curva de calibración (intensidad de la señal *vs.* contenido de níquel) empleando soluciones patrón del metal, con concentraciones en el orden de 50-1000 ppb (Fig. 21). Luego, y mediante la preparación de diluciones obtenidas de disgregar **13** (ver Sección 2.6, pág. 26), se registró el valor de intensidad para las soluciones incógnitas y se interpoló en la gráfica para obtener el contenido de Ni de las mismas.

En base a estos valores el contenido experimental de Ni presente en **13** es de 13,9 %, mientras que el valor teórico para la fórmula molecular $\text{NiC}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$ es de 16,4 %. Siendo que no fue posible realizar la determinación por duplicado para descartar la existencia de errores experimentales, se propone que la fórmula molecular de **13** contiene dos moléculas de solvente (MeOH), $\text{NiC}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$. Esta nueva fórmula molecular propuesta posee un contenido teórico de Ni de 13,9% y estaría de acuerdo con el contenido experimental encontrado.

Además, explicaría la presencia de la banda que se observa en el espectro de IR de **13** (Fig. 11) en 3430 cm^{-1} .

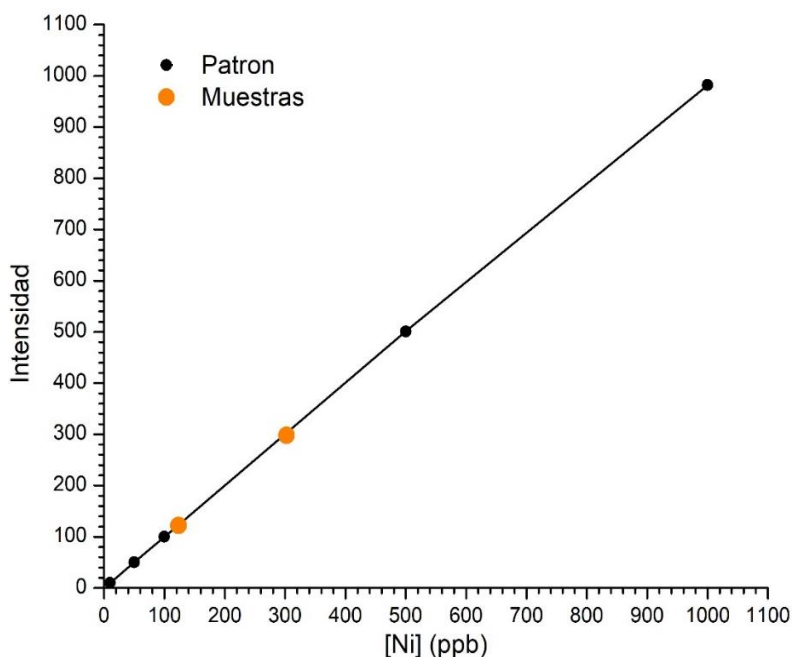


Figura 21. Curva de calibración para la determinación del contenido de níquel e interpolación de las muestras incógnitas.

3.4 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Durante la ruta sintética empleada para la obtención del complejo de níquel **13**, se realizó la caracterización de los intermediarios **11** y **12** por espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C . Para la asignación completa de las señales, se emplearon los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y HSQC, que fueron contrastados con los espectros simulados por el programa ACD/Labs 10.05.

3.4.1 Espectros de RMN de ^1H

La Fig. 22 muestra el espectro de RMN de ^1H del alcohol 2-mercaptobencílico (**11**) en CDCl_3 . En él se observan todas las señales esperables correspondientes al sistema aromático, al metileno bencílico y a los dos H intercambiables que posee la molécula, es decir, O-H y S-H. Los dos últimos fueron evidenciados por medio de un experimento en el que se agregó D_2O sobre la muestra disuelta en CDCl_3 . Aquellas resonancias que mostraron una disminución en la intensidad de la señal e integración de la misma, se corresponden inequívocamente con los protones unidos a heteroátomos (Fig. S3). Esto fue corroborado *a posteriori*, en el experimento HSQC (Fig. S4-S5).

La Fig. 23 muestra el espectro de RMN de ^{13}C de **11**, donde se contabilizaron las siete señales presentes en la molécula.

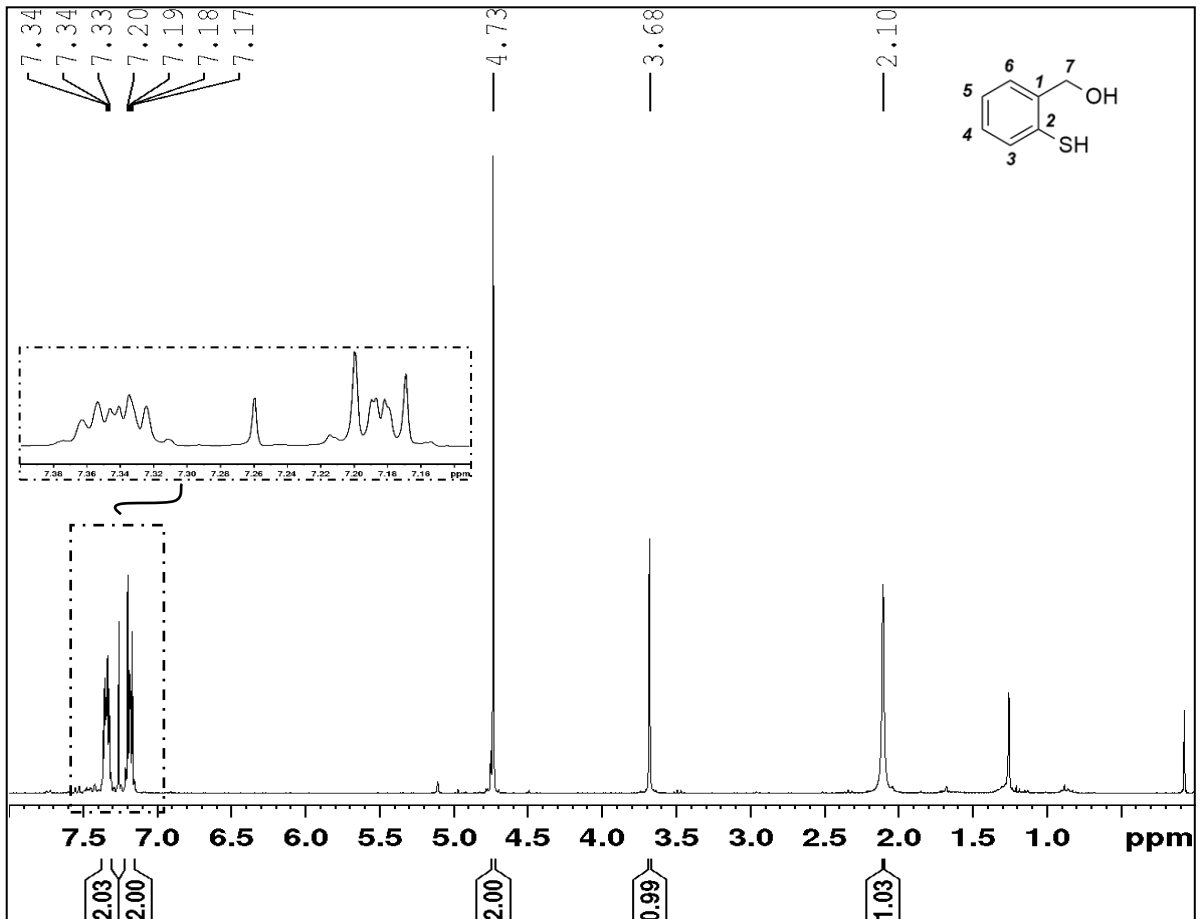


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H de 11 en CDCl_3 .

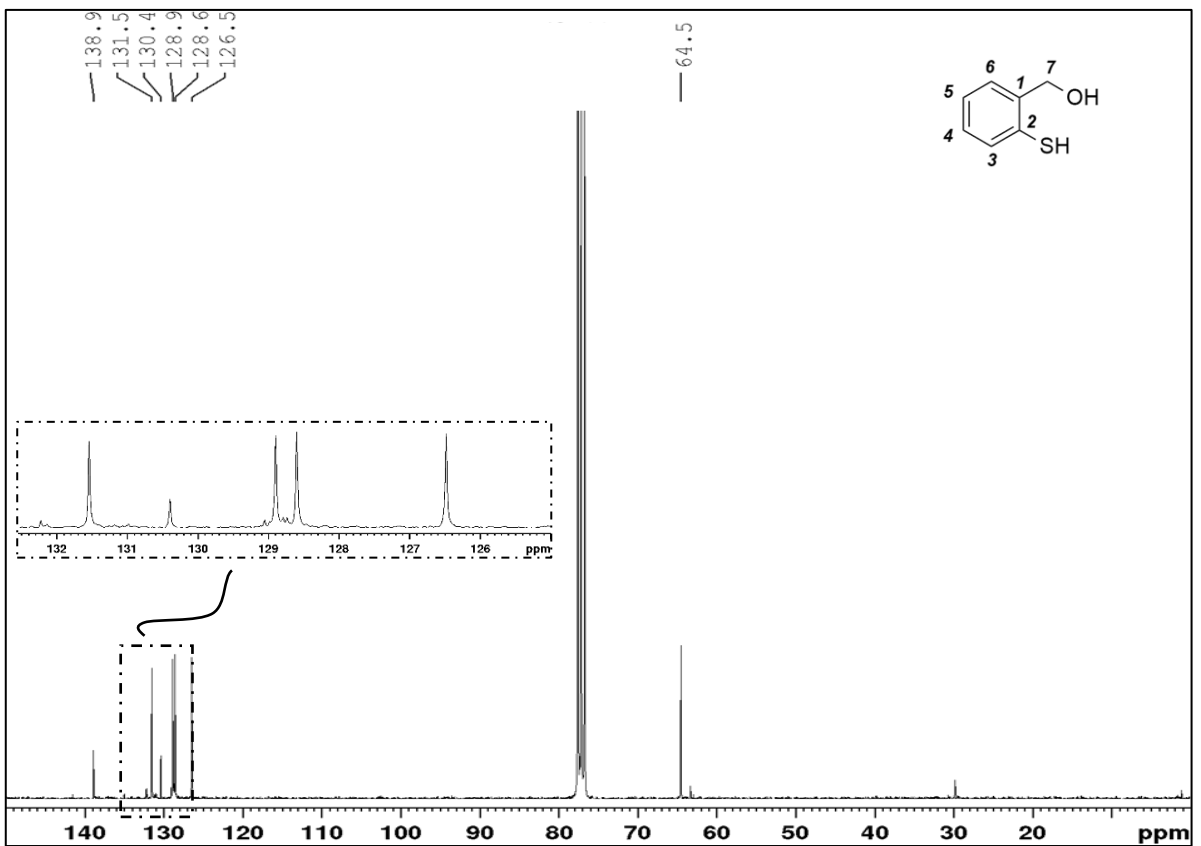


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de 11 en CDCl_3 .

Los espectros obtenidos coinciden plenamente con los datos consignados por Roberts y col. [26] y confirman la obtención exitosa de **11**.

3.4.2 Espectros de RMN de 12

En la Fig. 24 se muestra el espectro de RMN de ^1H de 2,2'-ditiodibenzaldehído (**12**) en CDCl_3 . Debido a la oxidación de alcohol bencílico a aldehído, se observa la existencia de una nueva señal respecto al espectro de RMN de ^1H de **11** a δ 10,23 ppm, característica del H del grupo $-\text{CHO}$ en **12**. El resto de las señales, todas provenientes de H unidos al núcleo aromático, se encuentran desplazadas a δ levemente mayores que los observados en los H aromáticos presentes en **11** y están en total concordancia con los valores informados por Kasmai y Mischke. [28]

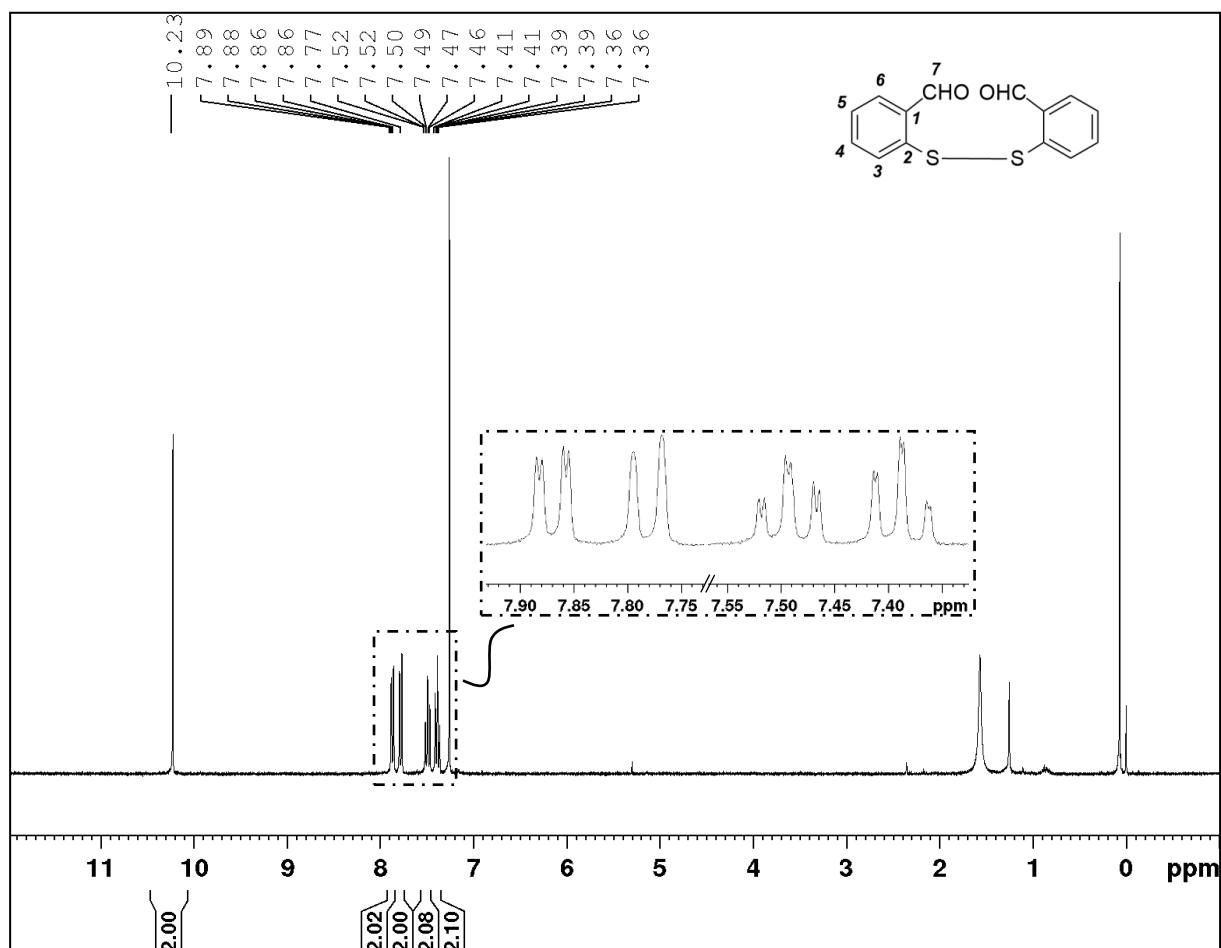


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de **12** en CDCl_3 .

En la Fig. 25 se observa el espectro de RMN de ^{13}C de **12**, conteniendo las siete señales presentes en la molécula. La señal a 192,0 ppm corresponde al carbono carbonílico del grupo $-\text{CHO}$ mientras que un grupo de señales entre 141 y 126 ppm incluye los seis carbonos aromáticos. Entre estos últimos, se observa la señal de dos carbonos cuaternarios (unidos a -

CHO y -S) y los cuatro carbonos aromáticos CH restantes. Para la completa asignación de las señales, se registró el espectro bidimensional HSQC de **12** (Fig. S6-S7). Los valores de δ registrados están de acuerdo con los valores informados por Roberts y Hartley [26] y las asignaciones concuerdan con los espectros simulados empleando el programa ACD Labs.

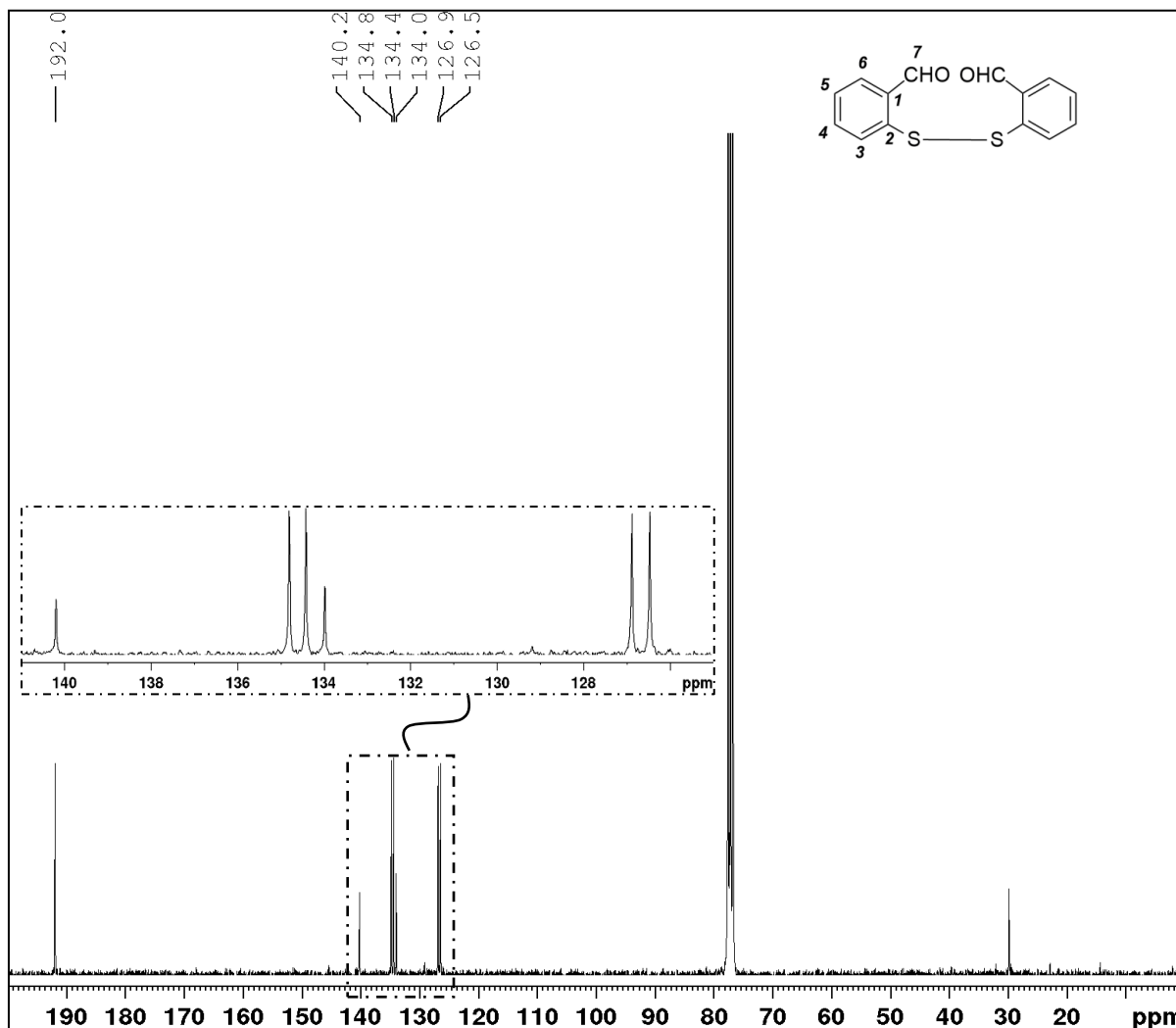


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C de **12** en CDCl_3 .

3.4.3 Espectros de RMN de **13**

Los espectros de RMN del complejo de níquel (II) **13** se registraron en $\text{DMSO-}d_6$, debido a su baja solubilidad en cloroformo-*d*. La Fig. 26 ilustra las señales observadas en el espectro de RMN de ^1H de **13**, que están repartidas en tres regiones bien delimitadas:

- el singlete presente en 8,56 ppm, que se corresponde con el protón azometino $\text{CH}=\text{N}$;
- un grupo de señales entre 7,52 – 7,03 ppm, que se atribuye a los protones aromáticos H3, H4, H5 y H6;

c) el singlete en 3,72 ppm, asignado a los protones $-NCH_2CH_2N-$ del puente que conecta los átomos de nitrógeno.

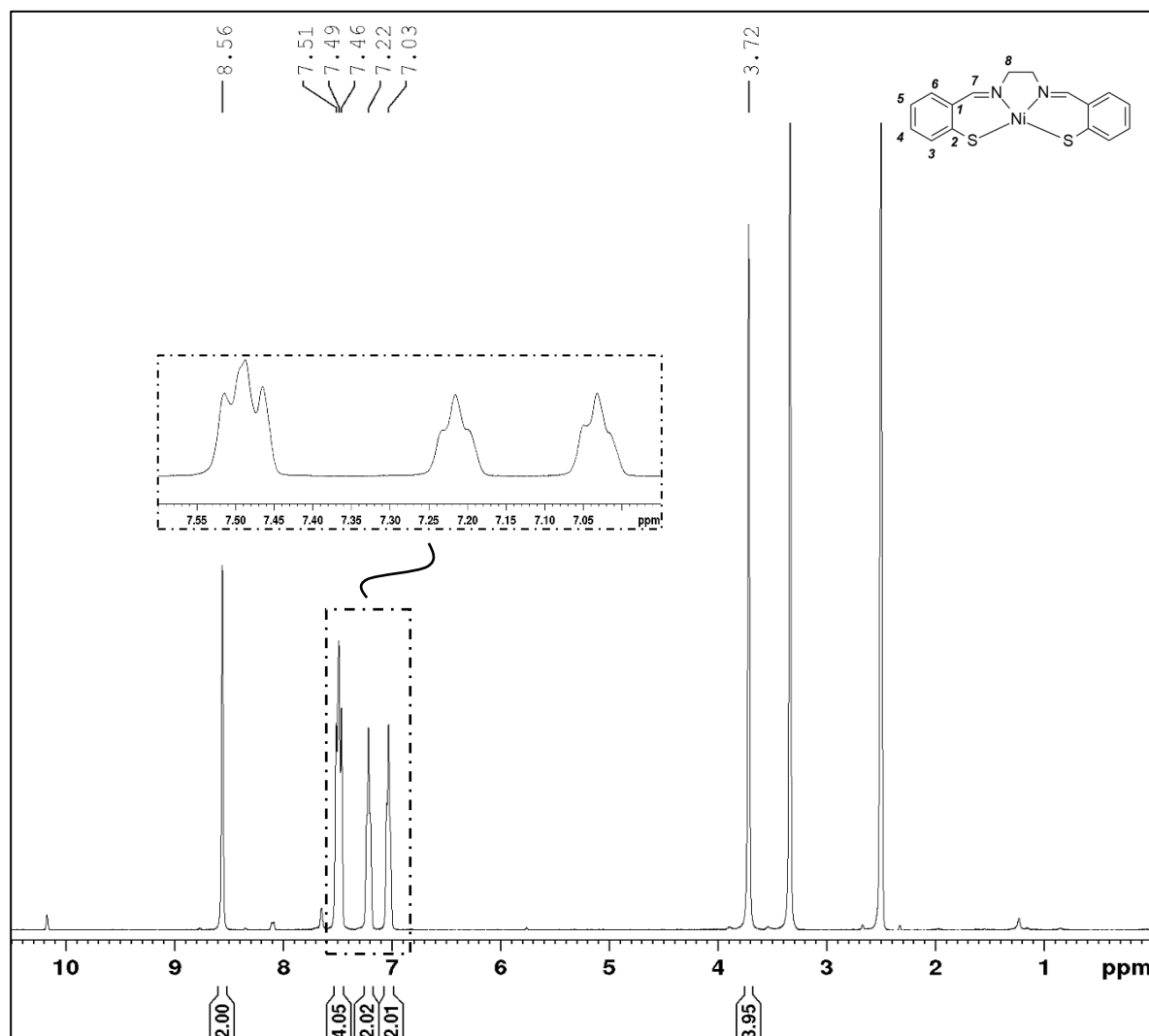


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H de **13** en $\text{DMSO-}d_6$.

En la Fig. 27 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C de **13**, donde se observan ocho señales para ocho tipos de átomos de carbono magnéticamente diferentes. La señal a 163,9 ppm se asigna al carbono del grupo azometino (C7 o $\text{HC}=\text{N}$), mientras que la señal a 61,3 ppm se atribuye a los átomos de carbono puente entre los dos átomos de nitrógeno (C8 o $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$). Un tercer grupo incluye las seis señales restantes, en el rango 145-121 ppm, entre las que se diferencian dos carbonos cuaternarios en 144,8 y 129,8 ppm. Ello fue corroborado en el espectro de HSQC (Fig. S8-S10) por la ausencia de correlaciones en dichas señales. Las cuatro restantes se atribuyen a los carbonos CH del anillo aromático. Los valores de δ concuerdan con los informados en los trabajos de Dutta y Yamamura. [30]; [31].

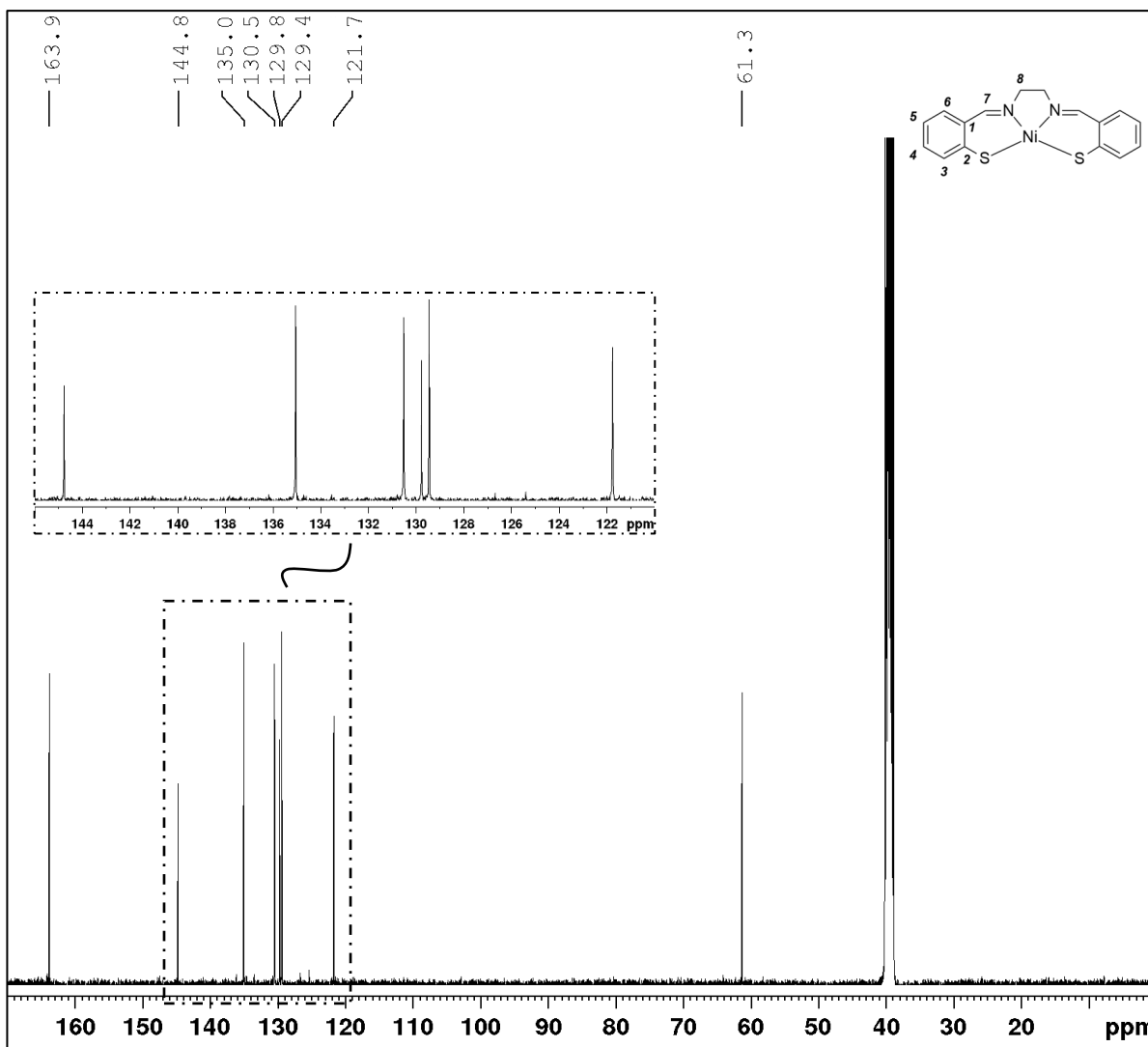


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de **13** en $\text{DMSO-}d_6$.

La caracterización espectroscópica por RMN de ^1H y ^{13}C del complejo diamagnético **13** muestra la naturaleza simétrica del mismo. Los espectros de RMN del complejo de Ni relacionado **14** mostraron características similares a los de **13**, destacándose las señales del protón azometino $\text{CH}=\text{N}$ a 8,92 ppm (8,56 ppm para **13**) y del carbono del grupo azometino ($\text{HC}=\text{N}$) a 159,49 ppm (163,9 para **13**). [36] A su vez, las diez señales en el espectro de ^{13}C de **14** confirmaron su naturaleza simétrica y se estableció que su estructura está de acuerdo con una geometría cuadrado plana alrededor del ion níquel. La semejanza con **13** resulta evidente y permite ratificar lo concluido mediante la técnica de espectroscopía de absorción UV-Vis: **13** posee una geometría cuadrada planar y mantiene su geometría en solución. [31]

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Uno de los objetivos de este trabajo fue la síntesis y caracterización del complejo *N,N'*-etilenbis(tiosalicilideniminato)níquel (II) (**13**), con base en la observación de que complejos metálicos de níquel con la esfera de coordinación 'N₂S₂' muestran una actividad probada como catalizadores para la reacción de desprendimiento de H₂.

Mediante una aproximación de tipo *template*, se logró obtener exitosamente el complejo de fórmula molecular propuesta NiC₁₆H₁₄N₂S₂·2CH₃OH, con muy buen rendimiento a escala semipreparativa. Se encontró que **13**, un complejo diamagnético de Ni(II) con geometría cuadrado planar, es soluble en diferentes solventes orgánicos polares (DCM, DMF y DMSO) y es estable al aire tanto en estado sólido como en solución. Para su caracterización se emplearon técnicas disponibles en el ámbito académico local en el contexto ASPO/DISPO en el que se desarrolló este trabajo, tales como espectroscopía de absorción en las regiones IR y UV-visible; espectroscopía de masas con plasma acoplado inductivamente para la determinación del contenido metálico y RMN de ¹H y ¹³C (mono y bidimensionales) para la identificación de intermediarios y del producto final de interés. Además, se determinó el coeficiente de absortividad molar de **13** en el solvente seleccionado, dato que será de suma relevancia para la evaluación de la actividad catalítica.

Si bien no fue posible cumplir con el segundo objetivo propuesto (evaluación de la capacidad de **13** como fotocatalizador en la HER), debido a las restricciones imperantes en el laboratorio donde se llevará a cabo dicho estudio, se espera que los resultados iniciales referidos a la actividad de **13** sean un punto de partida importante para el diseño de nuevos complejos bioinspirados en las enzimas Hidrogenasas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wilkinson, P; Smith, K. R; Joffe, M. y Haines, A. A global perspective on energy: health effects and injustices. *The Lancet*. **370** (9591), 965 - 978 (2007).
- [2] Marban, G. y Valdes-Solis, T. Towards the hydrogen economy? *International Journal of Hydrogen Energy*. **32**, 1625 – 1637 (2007).
- [3] Salonen, M. L; Petrovykh, D. Y. y Kolen'ko, Y. V. Sustainable catalysts for water electrolysis: Selected strategies for reduction and replacement of platinum-group metals. *Materials Today Sustainability*. **11**, 100060 - 100071 (2021).
- [4] Kim, S; Jung, H; Lee, C; Kim, M. H. y Lee, Y. Comparative study on Hydrogen evolution reaction activity of electrospun nanofibers with diverse metallic Ir and IrO₂ composition ratios. *Sustainable Chemistry and Engineering*. **7**, 8613 – 8620 (2019).
- [5] Zhu, J; Hu, S; Zhao, P. y Lee, L. Recent advances in electrocatalytic hydrogen evolution using nanoparticles. *Chemical Reviews*. **120** (2), 851 – 918 (2020).
- [6] Seselja, N; Engelbrekta, C. y Zhang, J. Graphene-supported platinum catalysts for fuel cells. *Science Bulletin*. **60** (9), 864 - 876 (2015).
- [7] Mazzeo, A; Santalla, S; Gaviglio, C; Doctorovich, F. y Pellegrino, J. Recent progress in homogeneous light-driven hydrogen evolution using first-row transition metal catalysts. *Inorganica Chimica Acta*. **517**, 119950 - 119985 (2021).
- [8] Simmons, T. R; Berggren, G; Bacchi, M; Fontecave, M; y Artero, V. Mimicking hydrogenases: From biomimetics to artificial enzymes. *Coordination Chemistry Reviews*. **270**, 127 - 150 (2014).
- [9] a) Lubitz, W; Ogata, H; Rüdiger, O. y Reijerse, E. Hydrogenases. *Chemical Reviews*. **114**, 4081 - 4148 (2014). b) Brazzolotto, B; Wang, L; Tang, H; Gennari, M; Queyriaux, N; Philouze, C; Demeshko, S; Meyer, F; Orio, M; Artero, V; Hall, M. B y Duboc, C. Tuning reactivity of bio-inspired [NiFe] hydrogenase models by ligand design and modelling the CO inhibition process. *ACS Catalysis*. **8** (11), 10658 – 10667 (2018). c) Barbosa, T. M; Baltazar, C. S. A; Cruz, D. R; Lousa, D. y Soares, C. M. Studying O₂ pathways in [NiFe] and [NiFeSe] hydrogenases. *Scientific reports*. **10** (1), 10540 - 10553 (2020).
- [10] Wombwell, C. y Resiner, E. Synthesis, structure and reactivity of Ni site models of [NiFeSe] hydrogenases. *Dalton Transactions*. **43**, 4483 - 4493 (2014).
- [11] Artero, V; Berggren, G; Atta, M; Caserta, G; Roy, S; Pecqueur, L. y Fontecave, M. From Enzyme Maturation to Synthetic Chemistry: The Case of Hydrogenases. *Accounts of Chemical Research*. **48** (8), 2380 – 2387 (2015).
- [12] Wang, Z; Fan, J; Cheng, B; Yu, J. y Xu, J. Nickel-based cocatalysts for photocatalysis: Hydrogen evolution, overall water splitting and CO₂ reduction. *Materials Today Physics*. **15**, 100279 - 100306 (2020).

- [13] Han, Z; McNamara, W. R; Eum, M; Holland; P. L. y Eisenberg, R. A Nickel thiolate catalyst for the long-lived photocatalytic production of hydrogen in a noble-metal-free system. *Angewandte Chemie International Edition*. **51**, 1667 –1670 (2012).
- [14] Schilter, D; Camara, J. M; Huynh, M. T; Hammes-Schiffer, S. y Rauchfuss, T. B. Hydrogenase enzymes and their Synthetic Models: The role of metal hydrides. *Chemical Reviews*. **116**, 8693–8749 (2016).
- [15] Straistari, T; Fize, J; Shova, S; Réglie, M; Artero, V. y Orio, M. A Thiosemicarbazone–Nickel(II) complex as efficient electrocatalyst for hydrogen evolution. *ChemCatChem*. **9**, 2262 - 2628 (2017).
- [16] Panagiotakis, S; Landrou, G; Nikolaou, V; Putri, A; Hardré, R; Massin, J; Charalambidis, G; Coutsolelos, A. G. y Orio, M. Efficient light-driven hydrogen evolution using a thiosemicarbazone-nickel (II) complex. *Frontiers in Chemistry*. **7**, 405 - 433 (2019).
- [17] Xu, Y; Yin, X; Huang, Y; Du, P. y Zhang, B. Hydrogen production on a hybrid photocatalytic system composed of ultrathin CdS nanosheets and a molecular nickel complex. *Chemistry: A European Journal*. **21**, 4571 - 4575 (2015).
- [18] Wise, C. F; Liu, D; Mayer, K. J; Crossland, P. M; Hartley, C. L. y McNamara, R. A nickel complex of a conjugated bis-dithiocarbamate Schiff base for the photocatalytic production of hydrogen. *Dalton Transactions*. **44**, 14265–14271 (2015).
- [19] Luo, G-G; Wang, Y. H; Wang, J; Wu, J. y Wu, R. A square-planar nickel dithiolate complex as an efficient molecular catalyst for the electro and photoreduction of protons. *Chemical Communications*. **53** (52), 7007 – 7010 (2017).
- [20] Xie, A; Zhu, J. y Luo, G-G. Efficient electrocatalytic and photocatalytic hydrogen evolution using a linear trimeric thiolato complex of nickel. *International journal of hydrogen energy*. **43**, 2772 - 2780 (2018).
- [21] Li, C; Chu, Y; He, J; Xie, J; Liu, J; Wang, N. y Tang, J. Photocatalytic hydrogen production based on a serial metal-salen complexes and the reaction mechanism. *ChemCatChem*. **11** (24), 6324 – 6331 (2019).
- [22] Butin, K. P; Moiseeva, A. A; Beloglazkina, E. K; Chudinov, Y. B; Chizhevskii, A. A. y Mironov, A. V. Synthesis and physicochemical study of NiII complexes with tetradentate acyclic and macrocyclic N₂S₂ ligands as thiosalen analogs. *Russian Chemical Bulletin*. **54** (1), 173 - 188 (2005).
- [23] Armarego, W. L. F. y Perrin, D. D. Purification of Laboratory Chemicals; 4^{ta} Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, Inglaterra, (1996).
- [24] State, H. Tris(ethylenediamine)nickel(II) Chloride 2-Hydrate Tris(Propylenediamine)Nickel(II) Chloride 2-Hydrate; en *Inorganic Synthesis*; McGraw-Hill Book Company Inc., New York, Vol. VI, 200 - 201 (1960).

- [25] Arnoldi, A. y Carughi, M. A simple synthesis of 2-substituted 1-benzothiophenes and 3-substituted 2H-1-benzothiopyrans. *Synthesis*. **1988** (2), 155 - 157 (1988).
- [26] Roberts, C. F. y Hartley, R. C. Titanium Reagents for the Synthesis of 2-Substituted Benzothiophenes on the Solid Phase. *Journal of Organic Chemistry*. **69** (18), 6145 -6148 (2004).
- [27] Pratt, E. F. y Van de Castle, J. Oxidation by Solids. I. Oxidation of Selected Alcohols by Manganese Dioxide. *Journal of Organic Chemistry*. **26**, 2973 - 2975 (1961).
- [28] Kasmai, H. S. y Mischke, S. G. An efficient and convenient synthesis of 2-mercaptopbenzaldehyde. *Synthesis*. **10**, 763 - 765 (1989).
- [29] Goswami, N. y Eichhorn, D. M. A New Method for Incorporating Thiolate Donors into a Metal Coordination Sphere. Synthesis and Crystal Structures of the First Nickel Complexes of an N3S Ligand. *Inorganic Chemistry*. **38**, 4329 - 4333 (1999).
- [30] Dutta, P. K; Asatkar, A. K; Zade, S. S; Panda, S. Oxidative addition of disulfide/diselenide to group 10 metal(0) and in situ functionalization to form neutral thiasalen/selenasalen group 10 metal(II) complexes. *Dalton Transactions*. **43** (4), 1736 - 1743 (2014).
- [31] Yamamura, T; Tadokoro, M; Tanaka, J. y Kuroda, R. Syntheses and structures of NiN2S2 compounds. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. **66** (7), 1984 - 1990 (1993).
- [32] Wezenberg, S. J. y Kleij, A. W. Material applications for salen frameworks. *Angewandte Chemie*. **47** (13), 2354 - 2364 (2008).
- [33] Nworie, F. Bis(salicylidene)ethylenediamine(salen) and Bis(salicylidene)ethylenediamine-metal complexes: from structure to biological activity. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*. **3** (6), 76 - 86 (2016).
- [34] Yamamura, T; Tadokoro, M. y Kuroda, R. A new synthetic route and the structural analysis of Ni(tsalen). *Chemistry Letters*. **18** (7), 1245 - 1246 (1989).
- [35] Brown, K. J. y Meth-Cohn, O. A new approach to the synthesis of 2-substituted benzothiophenes and their hetero-analogues. *Tetrahedron Letters*. **46**, 4069 - 4072 (1974).
- [36] Kumar, N; Asatkar, A. K; Panda, S. y Zade, S. S. Synthesis, characterization and supramolecular building motifs of substituted salphen- and thiasalphen-metal complexes. *Polyhedron*. **117**, 718 - 728 (2016).
- [37] Bennett, A. M. A; Foulds, G. A; Thornton, D. A y Watkins, G. M. The infrared spectra of ethylenediamine complexes--II. Tris-, bis- and mono(ethylenediamine) complexes of metal(II) halides. *Spectrochimica Acta*. **46A** (1), 13 - 22 (1990).
- [38] Maslovara, S. L; Marceta Kaninski, M. P; Perovic, I. M; Lausevic, P. Z; Tasic, G. S; Radak, B. J. y Nikolic, V. M. Novel ternary NiCoMo based ionic activator for efficient

- alkaline water electrolysis. *International journal of hydrogen energy*. **38**, 15928 - 15933 (2013).
- [39] Fritz, T; Steinfeld, G. y Kersting, B. Preparation and characterization of mononuclear Ni complexes of tetradentate amine-thioether and amine-thiolate ligands. *Zeitschrift für Naturforschung*. **62** (b), 508 – 518 (2007).
- [40] Gonciarz, A; Zuber, M. y Zwozdziak, J. Spectrochemical properties and solvatochromism of tetradentate Schiff base complex with nickel: calculations and experiments. *Chemistry Open*. **7**, 677 – 687 (2018).
- [41] Hoyer, E. y Lorenz, B. Metallchelate von ortho-mercaptobenzaldehyd und abgeleiteten azomethinen. *Zeitschrift für Chemie*. **8** (1), 28 - 29 (1968).
- [42] Gomes, L; Pereira, E. y de Castro, B. Nickel(II) complexes with N₂OS and N₂S₂ coordination spheres: reduction and spectroscopic study of the corresponding Ni(I) complexes. *Dalton Transactions*. **8**, 1373 - 1379 (2000).
- [43] Goswami, N. y Eichhorn, D. M. Incorporation of thiolate donation using 2,2-dithiodibenzaldehyde: synthesis of Ni, Fe, and Cu complexes. *Inorganica Chimica Acta*. **303**, 271 – 276 (2000).

MATERIAL SUPLEMENTARIO

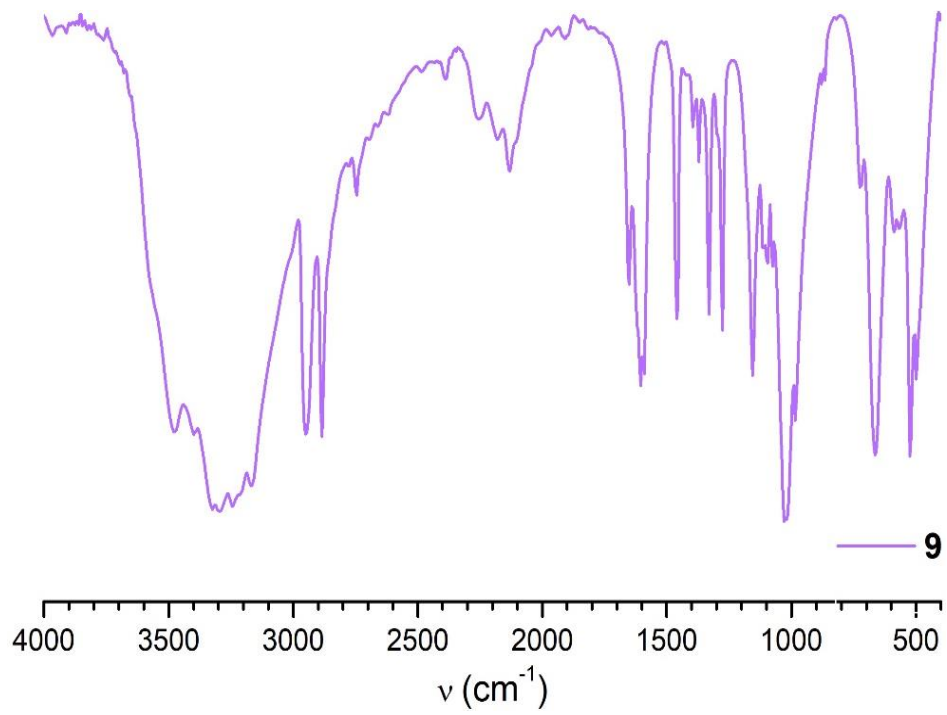


Figura S1. Espectro infrarrojo de 9.

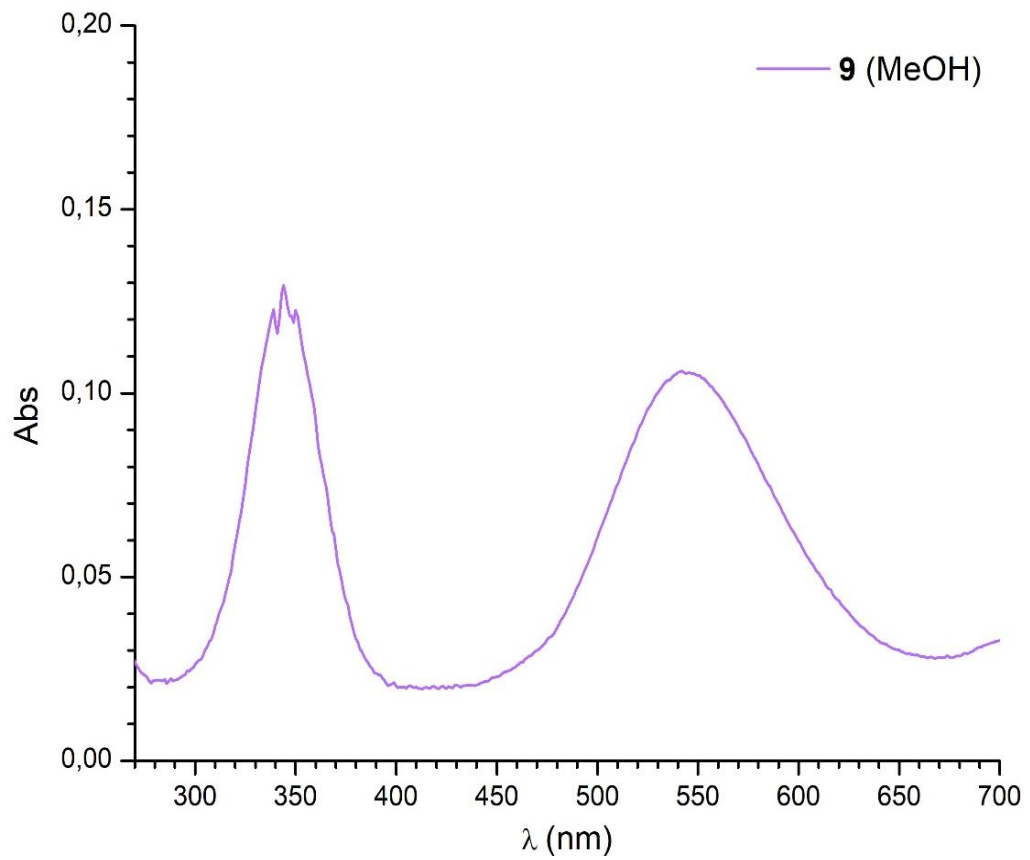


Figura S2. Espectro de absorción UV-Vis de 9 en MeOH a 20°C.

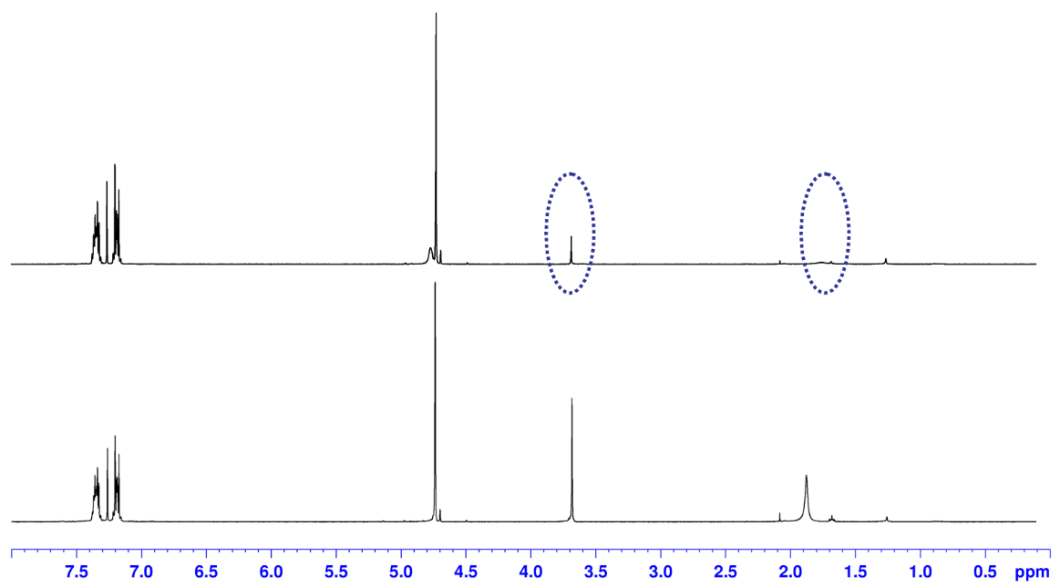


Figura S3. Espectro de RMN de ^1H de **11** en CDCl_3 (abajo) y luego del agregado de D_2O (arriba).

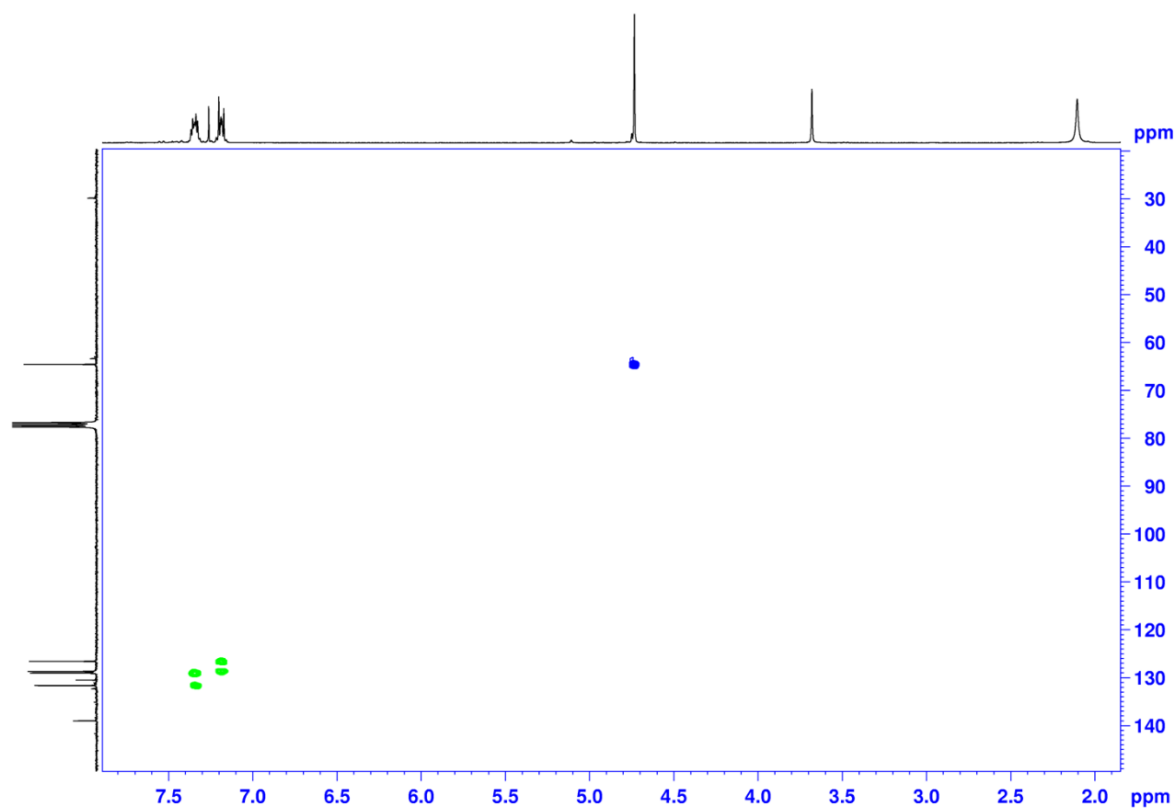


Figura S4. Espectro HSQC de **11** en CDCl_3 .

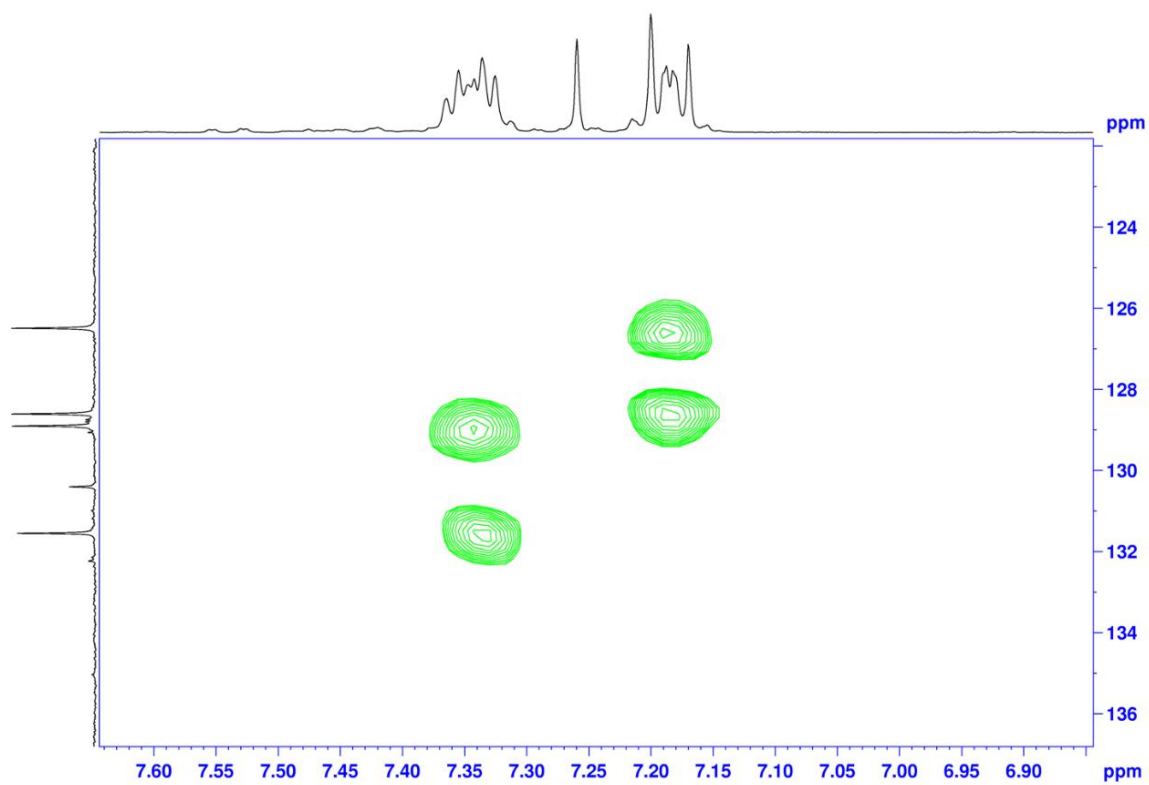


Figura S5. Ampliación de la región 122-137 ppm y 6,85-7,65 ppm del espectro HSQC de **11** en CDCl_3 .

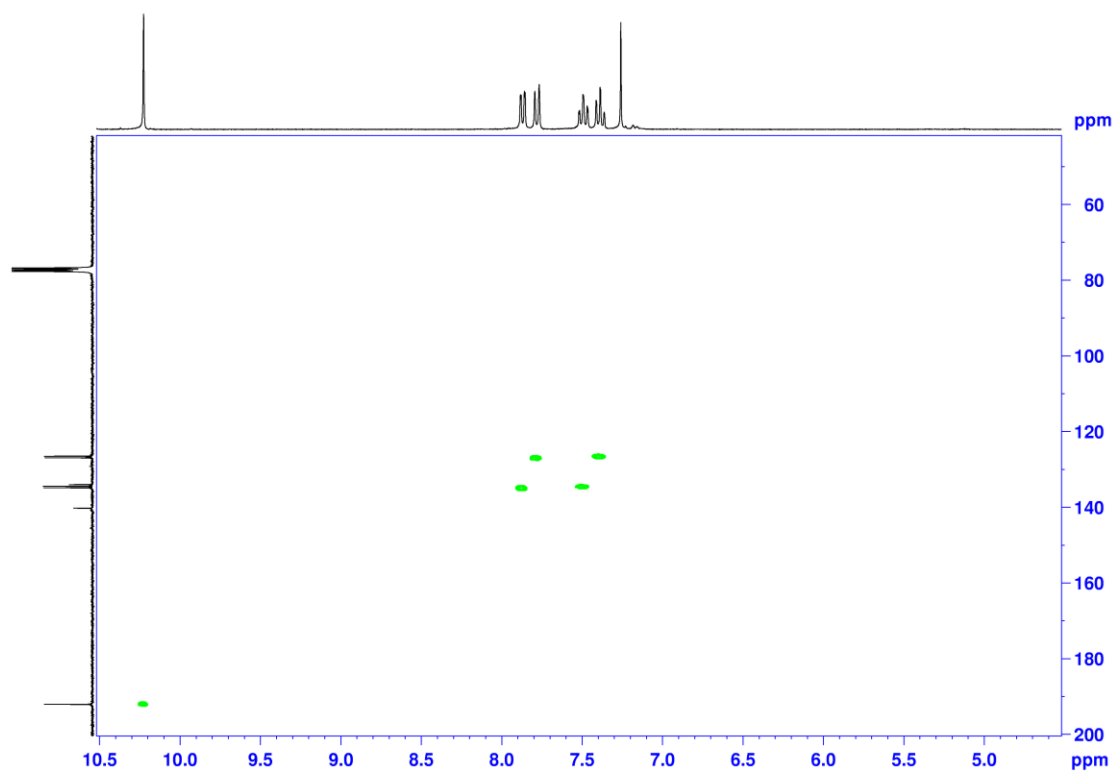


Figura S6. Espectro HSQC de **12** en CDCl_3 .

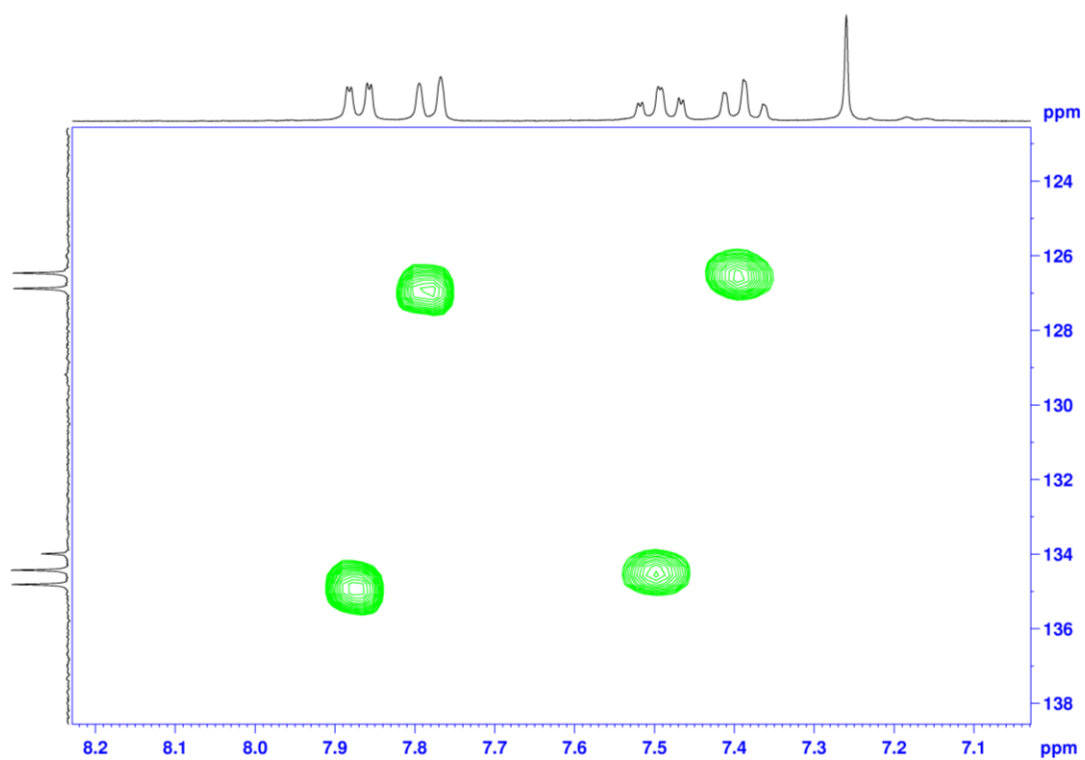


Figura S7. Ampliación de la región 123-139 ppm y 7,0-8,25 ppm del espectro HSQC de **12** en CDCl_3 .

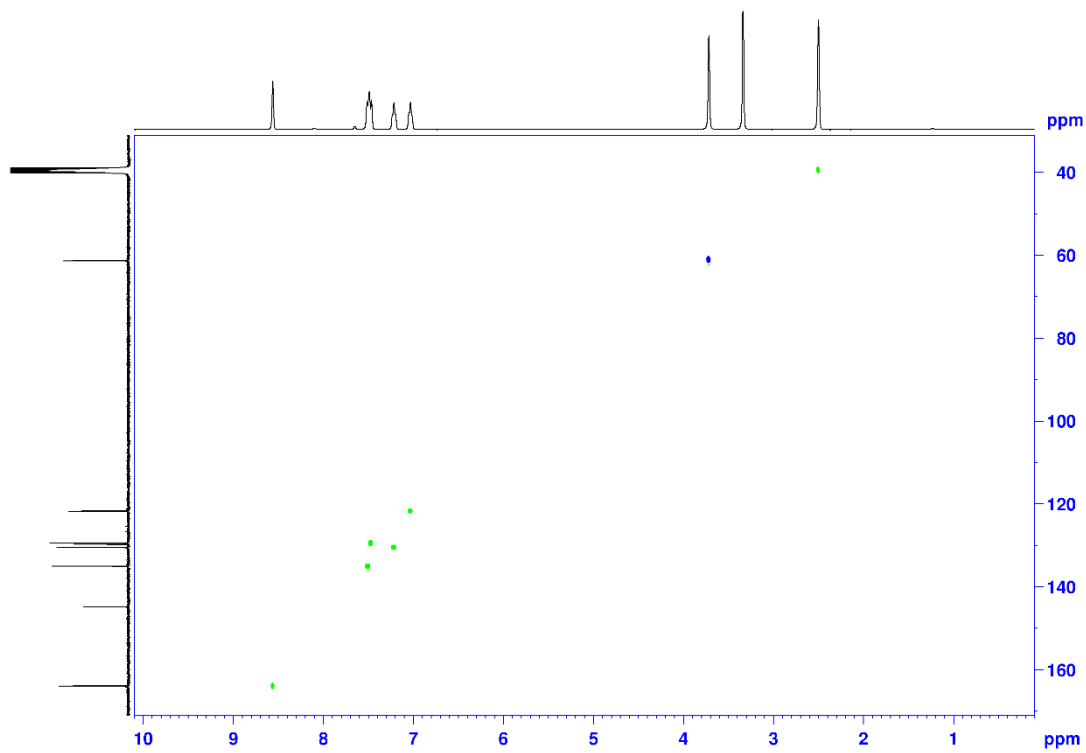


Figura S8. Espectro HSQC de **13** en $\text{DMSO}-d_6$.

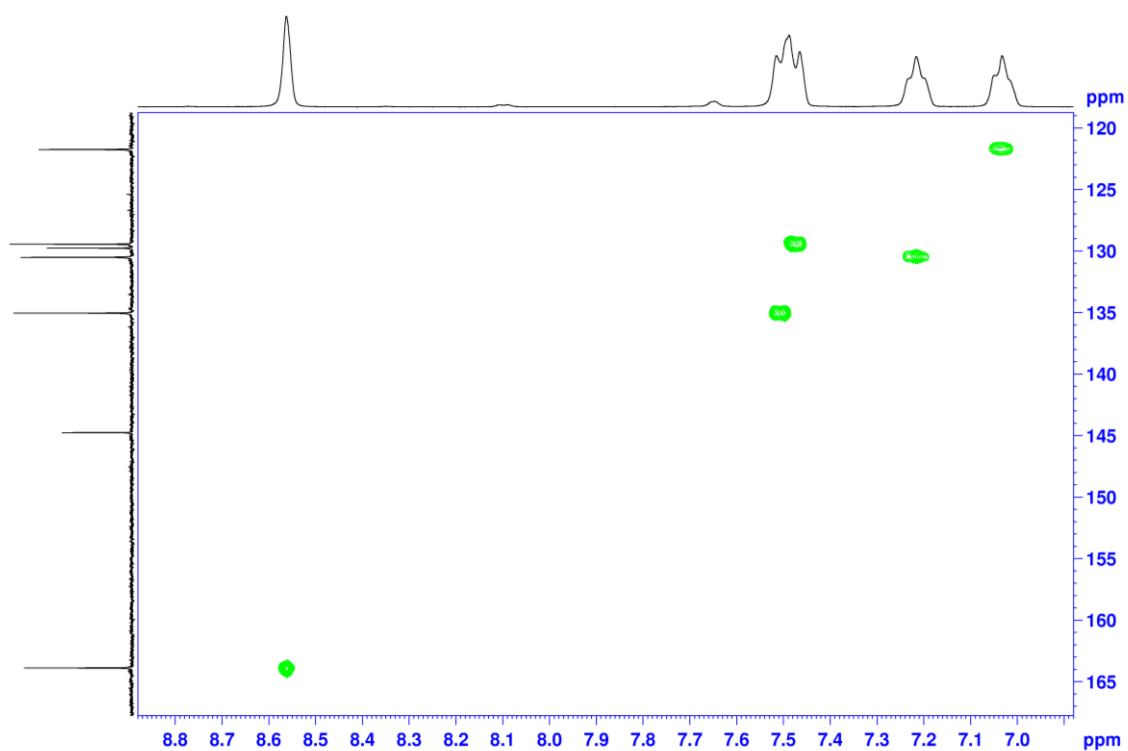


Figura S9. Ampliación de la región 120-167 ppm y 6,9-8,9 ppm del espectro HSQC de **13** en DMSO-*d*₆.

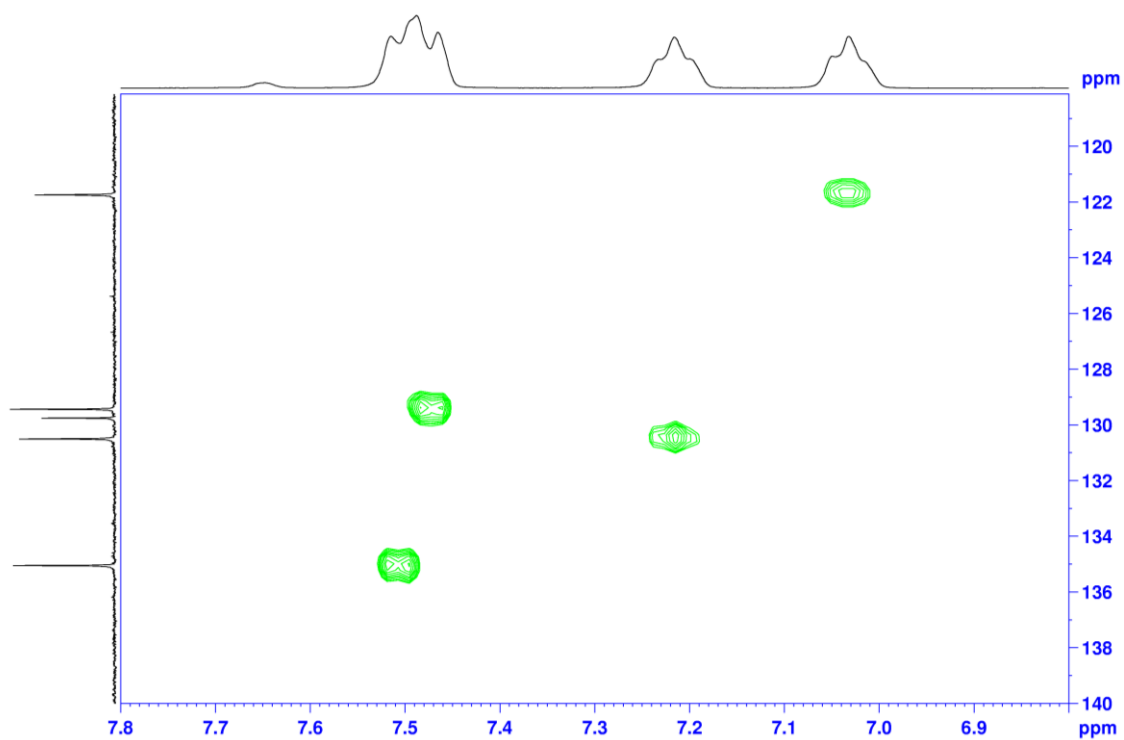


Figura S10. Ampliación de la región 119-140 ppm y 6,8-7,8 ppm del espectro HSQC de **13** en DMSO-*d*₆.