

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



TESIS DOCTORAL

Miméticos heteropolimetálicos de FeFe hidrogenasa

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro Torres Ruiz

Directores

Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Alba Collado Martínez

Madrid

© Alejandro Torres Ruiz, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

MIMÉTICOS HETEROPOLIMETÁLICOS DE [FeFe] HIDROGENASA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ALEJANDRO TORRES RUIZ

DIRECTORES

MIGUEL ÁNGEL SIERRA RODRÍGUEZ
ALBA COLLADO MARTÍNEZ

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

MIMÉTICOS HETEROPOLIMETÁLICOS DE [FeFe] HIDROGENASA

DOCTORADO EN QUÍMICA ORGÁNICA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ALEJANDRO TORRES RUIZ

DIRECTORES

MIGUEL ÁNGEL SIERRA RODRÍGUEZ

ALBA COLLADO MARTÍNEZ

MADRID, 2022

La financiación que ha permitido llevar a cabo este trabajo procede del MINECO (CTQ2013-46459-C2-1-P y CTQ2016-77555-C2-1-R), del MICINN (PID2019-108429RB-I00) y de la Fundación Ramón Areces (CIVP18A3938). Asimismo, agradezco al Ministerio de Universidades la concesión de una Beca FPU (FPU16/02062).



Los resultados descritos en esta Tesis Doctoral han dado lugar hasta el momento a las siguientes publicaciones:

- Torres, A.; Collado, A.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A., Electrocatalytic behavior of tetrathiafulvalene (TTF) and extended tetrathiafulvalene (exTTF) [FeFe] hydrogenase mimics. *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, 2, 23-33
- Collado, A.; Torres, A.; Gómez-Gallego, M.; Casarrubios, L.; Sierra, M. A., A model for the prediction of the redox potentials in [FeFe]-clusters from the electronic properties of isocyanide ligands. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 7177-7182.

A mis padres

Agradecimientos

Con la escritura de esta memoria, una de las etapas más importantes de mi vida llega a su fin. El camino ha sido duro. Mucha presión y obstáculos que superar. Muchas noches en vela planteándome si merecía la pena seguir luchando. Pero no todo ha sido malo. He adquirido una gran cantidad de conocimientos, he madurado profesional y personalmente y he desarrollado capacidades que no sabía que tenía. A día de hoy, puede decir que sí mereció la pena. ¡Vaya que si la mereció...!

Todo se lo debo a la gente que ha estado conmigo durante estos años, sin cuya ayuda nada de esto hubiese sido posible. Por este motivo me gustaría daros las gracias.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores, el Prof. Miguel Ángel Sierra Rodríguez y la Prof. Alba Collado Martínez, la oportunidad que me brindaron para formar parte de su equipo. Gracias por todos los conocimientos que me habéis aportado, no solo en el ámbito científico, sino también en lo personal. Gracias por vuestra paciencia, por animarme en los momentos más difíciles y, sobretodo, por aguantar mis quejas.

A los profesores Mar Gómez Gallego, Santiago Romano y Luis Casarrubios por el apoyo y el interés que han mostrado por mí durante estos años.

A Sergio, Mari Carmen y Diego. Los cuatro hemos vivido grandes momentos. Muchas risas, cervezas y algún que otro incendio. Gracias por ser como sois. Sin duda, sois lo mejor que me llevo de estos años.

Gracias a Nacho, por esos interminables debates sobre química y lo que no es química, siempre con tu personalidad inconfundible.

A Marta y María, que, aun no trabajando en el mismo laboratorio, siempre estabais dispuestas a ayudar de cualquier manera.

Al personal del CAI de RMN: Elena, Ángel, Lola y Marga. Gracias por vuestra ayuda y, sobretodo, por vuestra paciencia a la hora de lidiar con mis benditas muestras.

A Nora, Anabel, Iván, Jon, Román y Andrea, que, a pesar de no estar en el mismo grupo de investigación, siempre habéis estado dispuestos a echarnos un cable. Por todas esas tardes de “terraceo” que nos han servido para desconectar del laboratorio. Gracias.

A Montserrat, gracias de corazón por tu comprensión ante mis ausencias y por soportarme en los días de más estrés. Sé que a veces soy difícil de manejar, pero tú has sabido sacarme una sonrisa y hacerme desconectar en los peores momentos. Gracias por tu amor incondicional y, en general, por ser como eres. Te amo.

A mi familia, por todo el cariño y apoyo recibido. Y, por último, a los pilares de mi vida, mis padres. Sin vuestro esfuerzo, confianza y cariño esto no hubiese sido posible. Desde pequeño me habéis inculcado los valores que me han convertido en lo que soy hoy. No sé si habré logrado convertirme en un buen científico, pero, desde luego, todo lo que soy y he conseguido hasta ahora es gracias a vosotros. Esta Tesis es igual de mía que vuestra. Os quiero.

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| <i>Abreviaturas</i> | 1 |
| <i>Resumen</i> | 5 |
| <i>Summary</i> | 11 |
| <i>I. Introducción y objetivos generales</i> | 17 |
| I.1. INTRODUCCIÓN | 19 |
| I.1.1. Hidrogenasas..... | 20 |
| I.1.2. [FeFe] hidrogenasas | 24 |
| I.1.3. Aplicaciones y limitaciones de las [FeFe] hidrogenasas | 32 |
| I.1.4. Miméticos de [FeFe] hidrogenasa | 35 |
| I.2. OBJETIVOS GENERALES | 56 |
| <i>II. Modelo de predicción del potencial de reducción de miméticos de [FeFe] hidrogenasa</i> | 57 |
| II.1. INTRODUCCIÓN | 59 |
| II.2. OBJETIVOS | 61 |
| II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 62 |
| II.3.1. Síntesis y caracterización de los complejos II.5 | 62 |
| II.3.2. Análisis computacional y electroquímico | 67 |
| II.3.3. Correlaciones lineales como método predictivo del E_{pc} | 74 |
| II.4. CONCLUSIONES | 79 |
| II.5. PARTE EXPERIMENTAL | 80 |
| <i>III. Nuevos miméticos heteropolinucleares de [FeFe] hidrogenasa</i> | 89 |
| III.1. INTRODUCCIÓN | 91 |
| III.2. OBJETIVOS | 94 |
| III.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 95 |
| III.3.1. Coordinación de III.9 a complejos de metales de transición..... | 97 |
| III.3.2. Estudio electroquímico y computacional | 99 |
| III.3.3. Comportamiento electroquímico en medio ácido | 116 |
| III.5. CONCLUSIONES | 118 |
| III.5. PARTE EXPERIMENTAL | 119 |
| <i>IV. Derivados [FeFe]-fosfito: aproximación al anclaje en superficies</i> | 129 |
| IV.1. INTRODUCCIÓN | 131 |

| | |
|--|------------|
| IV.2. OBJETIVOS..... | 132 |
| IV.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 133 |
| IV.3.1. Síntesis de fosfitos derivados de $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ | 133 |
| IV.3.2. Evaluación de la capacidad de coordinación de IV.5a | 138 |
| IV.3.3. Electroquímica | 141 |
| V.4. CONCLUSIONES..... | 151 |
| IV.5. PARTE EXPERIMENTAL | 152 |
| | |
| V. Estudio de las propiedades electrocatalíticas de miméticos de [FeFe]-TTF hidrogenasa..... | 161 |
| V.1. INTRODUCCIÓN | 163 |
| V.2. OBJETIVOS..... | 167 |
| V.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 168 |
| V.3.1. Síntesis y caracterización de los complejos V.7-V.9 | 168 |
| V.3.2. Electroquímica | 174 |
| V.3.3. Interacción con hidrocarburos aromáticos policíclicos..... | 186 |
| V.4. CONCLUSIONES..... | 189 |
| V.5. PARTE EXPERIMENTAL | 190 |
| | |
| VI. Modulación de las propiedades electrocatalíticas de complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{PEG}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$..... | 195 |
| VI.1. INTRODUCCIÓN | 197 |
| VI.2. OBJETIVOS..... | 200 |
| VI.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 201 |
| VI.3.1. Estudio de coordinación de los compuestos VI.1a y VI.1b | 204 |
| VI.3.2. Estudio electroquímico | 207 |
| VI.4. CONCLUSIONES..... | 216 |
| VI.5. PARTE EXPERIMENTAL | 217 |
| | |
| VII. Conclusiones generales..... | 221 |
| | |
| VIII. Procedimientos experimentales generales | 225 |
| VIII.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS..... | 227 |
| VIII.2. EQUIPAMIENTO Y MEDIDAS | 228 |
| VIII.3. SÍNTESIS DE COMPUESTOS DESCRITOS MÁS RELEVANTES..... | 229 |
| | |
| IX. Referencias..... | 233 |

Abreviaturas

| | |
|-------------------------------|---|
| AB (RMN) | Sistema AB |
| Ac | Acetil |
| ac. | Acuosa |
| ADT | Azaditiolato |
| ATR (FTIR) | Reflectancia total atenuada |
| $\text{BAr}_4^{\text{F}_4^-}$ | Tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato |
| BDT | Benceno-1,2-ditiolato |
| bpy | Bipiridina |
| calcd. | Calculado |
| CCF | Cromatografía en Capa Fina |
| Cp^* | Pentametilciclopentadienilo |
| CuAAC | Cicloadición entre azida y alquino catalizada por Cu(I) |
| δ (RMN) | Desplazamiento químico |
| d (FTIR) | Intensidad débil |
| d (RMN) | Doblete |
| dd (RMN) | Doblete de dobletes |
| ddd (RMN) | Doblete de doblete de dobletes |
| DFT | Teoría de densidad funcional |
| DIPEA | <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| $E_{1/2}$ | Potencial de semionda |
| E_{pa} | Potencial del pico anódico |
| E_{pc} | Potencial del pico catódico |

| | |
|--------------|--|
| ENH | Electrodo normal de hidrógeno |
| Equiv. | Equivalente |
| ESI (HRMS) | Ionización por electrospray |
| f (FTIR) | Intensidad fuerte |
| Fc | Ferroceno |
| η | Sobrepotencial |
| HAP | Hydrocarburo aromático policíclico |
| HMBC (RMN) | Correlación de enlaces múltiples heteronucleares |
| HMQC (RMN) | Coherencia cuántica múltiple heteronuclear |
| HRMS | Espectroscopia de masas de alta resolución |
| FTIR | Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier |
| J (RMN) | Constante de acoplamiento |
| L | Ligando neutro |
| LUMO | Orbital no ocupado de menor energía |
| M | Metal |
| m (FTIR) | Intensidad media |
| m (RMN) | Multiplete |
| mf (FTIR) | Intensidad muy fuerte |
| mw | Microondas |
| ν (FTIR) | Tensión de vibración |
| ν | Velocidad de barrido de potencial (electroquímica) |
| NOE (RMN) | Efecto nuclear Overhauser |
| PDT | Propano-1,3-ditioolato |
| PEG | Polietilenglicol |

| | |
|------------|---|
| ppm | Partes por millón |
| py | Piridina |
| q (RMN) | Cuadruplete |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| s (RMN) | Singlete |
| s an (RMN) | Señal ancha |
| SDD | Pseudopotencial relativista Stuttgart-Dresden |
| SOMO | Orbital molecular ocupado individualmente |
| σ_p | Constante de Hammett asociada a un <i>p</i> -sustituyente |
| SPS | Sistema de purificación de disolventes |
| t (RMN) | Triplete |
| t. a. | Temperatura ambiente |
| TEAP | Transferencia electrónica acoplada a protón |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TOF | Frecuencia de conversiones |
| TTF | Tetratiafulvaleno |
| exTTF | Tetratiafulvaleno extendido |
| U. A. | Unidades arbitrarias |
| UV/vis | Ultravioleta/visible |
| VC | Voltamperograma cíclico |

Resumen

La Tesis Doctoral titulada *Miméticos Heteropolimetálicos de [FeFe] Hidrogenasa* estudia la síntesis y las propiedades estructurales y electroquímicas (incluyendo el comportamiento electrocatalítico) de miméticos de [FeFe] hidrogenasa. Estos electrocatalizadores bimetálicos sintéticos de fórmula general $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ son capaces de producir H_2 a partir de H^+ imitando la actividad catalítica de las enzimas [FeFe] hidrogenasa. Los miméticos de [FeFe] hidrogenasa son unos excelentes candidatos para generar H_2 a gran escala debido a su elevada estabilidad y bajo coste de producción. Sin embargo, todavía su eficiencia en la producción de H_2 está lejos de la de las enzimas naturales.

Los objetivos principales que se han propuesto en esta Tesis son: i) modular las propiedades ácido-base y redox de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa empleando complejos de metales de transición; y ii) sintetizar nuevos miméticos de [FeFe] hidrogenasa que sean capaces de interactuar con superficies de distinta naturaleza para sentar las bases en la futura preparación de catalizadores heterogéneos.

Esta Tesis Doctoral se divide en nueve capítulos. En el Capítulo I se resumen los aspectos más relevantes de las [FeFe] hidrogenasas: naturaleza química, estructura y mecanismos de acción, y los problemas que impiden su uso extensivo en la producción de H_2 . En este capítulo se presentan los miméticos de [FeFe] hidrogenasa como la solución a los inconvenientes derivados de utilizar las enzimas naturales. También se comentan los métodos más empleados para su síntesis y los ciclos catalíticos en los que participan este tipo de complejos bimetálicos dependiendo de sus características estructurales. Finalmente, se muestran las diferentes estrategias para producir H_2 a partir de estos miméticos y los objetivos generales de esta Tesis.

En el Capítulo II, mediante la síntesis de una serie de complejos $[(\mu\text{-ADT}^{t\text{-Bu}})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$, y su análisis computacional y electroquímico, se estudia la relación entre las propiedades redox de miméticos de [FeFe] hidrogenasa y los ligandos de la primera esfera de coordinación de los centros [FeFe].

El Capítulo III describe la preparación de miméticos polinucleares de $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2]$ hidrogenasa que incorporan en su estructura el ligando 2,2'-bipiridina capaz de coordinarse a distintos metales de transición. Mediante cálculos teóricos y medidas electroquímicas se ha estudiado la influencia de los nuevos centros metálicos en las propiedades redox de los centros $[\text{FeFe}]$ de los miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa sintetizados.

En el Capítulo IV se expone la síntesis de un fosfito que incorpora tres unidades $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$. Este fosfito es un ligando excelente para coordinarse a distintos metales de transición a través del átomo de P. De esta forma se han preparado complejos plano-cuadrados de Pt y Pd, y semisándwich de Ir y Rh. La preparación de estos compuestos ha servido como prueba de concepto para proponer el uso de este complejo $[\text{FeFe}]$ -fosfito en el anclaje a superficies (nanopartículas y superficies dopadas con Au y otros metales) con el fin de obtener catalizadores heterogéneos en el futuro.

En el Capítulo V se presenta la síntesis de miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa basados en tetratrafalvaleno (TTF) y tetratrafalvalenos extendidos (exTTFs). En este capítulo se estudia la influencia de un dador electrónico, como es el fragmento de TTF, sobre el centro $[\text{FeFe}]$ (aceptor) de estos nuevos miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa. Además, se ha evaluado la capacidad de interacción de los miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa con hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) a través del fragmento de TTF. Estos HAPs se han usado como modelos de superficies aromáticas conductoras.

En el Capítulo VI, se plantea el desarrollo de un dispositivo que permite modular la actividad electrocatalítica de un mimético de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa unido a una superficie mediante el uso de cationes alcalinos. Para demostrar la viabilidad de esta propuesta, se ha llevado a cabo un estudio electroquímico con modelos de miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa simples que contienen una cadena de poliéter en su estructura. Como resultado, se han observado interesantes cambios en el comportamiento electroquímico de los nuevos miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa sintetizados en función de la presencia o ausencia de metales alcalinos.

Las conclusiones generales de este trabajo se exponen en el Capítulo VII:

- Se ha conseguido desarrollar un método que permite predecir el potencial de reducción de complejos $[(\mu\text{-ADT}^{t\text{-Bu}})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$ a partir de datos espectroscópicos.
- El estudio de la incorporación de fragmentos metálicos a diferentes complejos [FeFe] muestra que las propiedades electrónicas de los nuevos miméticos polimetálicos de [FeFe] hidrogenasa dependen fuertemente de la naturaleza electrónica del nuevo centro metálico y sus ligandos, así como de la forma en que estos se unen al complejo [FeFe].
- Se han sintetizado miméticos de [FeFe] hidrogenasa con fragmentos capaces de interaccionar con superficies como punto de partida para el desarrollo de catalizadores heterogéneos.
- La distancia entre distintos núcleos [FeFe] en complejos polinucleares juega un papel crucial en su actividad electrocatalítica.

Los materiales y métodos empleados para la síntesis y caracterización de los compuestos descritos en esta Tesis se exponen en el Capítulo VIII. En este capítulo también se muestran los procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos publicados más relevantes.

Finalmente, en el Capítulo IX se recoge el listado de artículos y libros a los que se ha hecho mención a lo largo de esta Tesis.

Summary

This PhD Thesis entitled *Heteropolymetallic [FeFe] Hydrogenase Mimics* studies the synthesis and structural and electrochemical properties (including the electrocatalytic behaviour) of [FeFe] hydrogenase mimics. These synthetic bimetallic electrocatalysts are $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ derivatives that can generate H_2 from H^+ by mimicking the catalytic activity of [FeFe] hydrogenase enzymes. [FeFe] hydrogenase mimics are excellent candidates for large-scale H_2 production due to their high stability and low production cost. However, its efficiency in H_2 production is far from that of the natural enzymes.

The main objectives of this Thesis are: i) modulating the acid-base and redox properties of [FeFe] hydrogenase mimics using transition metal complexes; and ii) synthesizing new [FeFe] hydrogenase mimics that are capable of interacting with surfaces of different nature in order to establish the ground for the future preparation of heterogeneous catalysts.

This Doctoral Thesis is divided in nine chapters. Chapter I summarizes the most relevant aspects of [FeFe] hydrogenases (chemical nature, structure and action mechanisms) and the problems that prevent their extensive use in H_2 production. This chapter presents [FeFe] hydrogenase mimics as a solution to overcome the drawbacks of using natural enzymes. The most commonly used methods for the synthesis of [FeFe] hydrogenase mimics, as well as the catalytic cycles in which this type of bimetallic complexes participate (depending on their structural characteristics), are also discussed. Finally, the different strategies to use these mimics for H_2 production and the general objectives of this Thesis are described.

In Chapter II, a series of $[(\mu\text{-ADT}^{t\text{-Bu}})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$ complexes have been synthesized. The correlation between the redox properties of these [FeFe] hydrogenase mimics and their first coordination sphere ligands has been established through computational and electrochemical analysis.

Chapter III describes the preparation of polynuclear $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2]$ hydrogenase mimics that incorporate a 2,2'-bipyridine ligand capable of coordinating to different transition metals complexes. Using computational calculations and electrochemical measurements, the effect of incorporating new metal centres on the [FeFe] complexes redox properties has been studied.

In Chapter IV, the synthesis of a phosphite incorporating three $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ units is described. This phosphite group is an excellent ligand for coordination to different transition metals through the P atom. Thus, square-planar Pt and Pd complexes, and half-sandwich Ir and Rh complexes, have been prepared. The preparation of these compounds has been a proof of concept to support the use of this [FeFe]-phosphite complex as an anchoring point to surfaces (nanoparticles and surfaces doped with Au and other metals) for the future development of heterogeneous catalysts.

Chapter V presents the synthesis of [FeFe] hydrogenase mimics based on tetrathiafulvalene (TTF) and extended tetrathiafulvalenes (exTTFs). This chapter studies the influence of an electron-donor, the TTF fragment, on the [FeFe] centre (acceptor) of these new [FeFe] hydrogenase mimics. In addition, the [FeFe] hydrogenase mimics interaction with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) through the TTF fragments has been evaluated. PAHs have been used as conductive aromatic surfaces models.

In Chapter VI, the potential development of a device to modulate the electrocatalytic activity of an [FeFe] hydrogenase mimic bound to a surface by using alkaline cations is proposed. To demonstrate whether this proposal would be viable, an electrochemical study has been carried out with simple [FeFe] hydrogenase mimic models containing a polyether chain in their structure. As a result, interesting changes have been observed in the electrochemical behaviour of the new synthesized [FeFe] hydrogenase mimics based on the presence or absence of alkali metals.

The general conclusions of this work are presented in Chapter VII:

- A method to predict the reduction potential of $[(\mu\text{-ADT}^{t\text{-Bu}})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$ complexes from spectroscopic data has been developed.
- The study of the incorporation of metal fragments to different [FeFe] complexes shows that the new polymetallic [FeFe] hydrogenase mimics' electronic properties strongly depend on the electronic nature of the new metal centre and its ligands. Also, the manner these new metal fragments are bound to the [FeFe] complex is relevant.

- [FeFe] hydrogenase mimics with fragments that can interact with surfaces have been synthesized as starting points towards the development of heterogeneous catalysts.
- The distance between different [FeFe] centres in polynuclear complexes plays a crucial role in their electrocatalytic activity.

The materials and methods used for the synthesis and characterization of the compounds described in this Thesis are presented in Chapter VIII. This chapter also shows the synthetic procedures for the preparation of the most relevant published compounds.

Finally, Chapter IX includes the list of articles and books that have been referred to throughout this Thesis.

I. Introducción y objetivos generales

I.1. INTRODUCCIÓN

La preocupación de la sociedad por los recursos de nuestro planeta ha ido aumentando desde finales del siglo pasado. Se ha enfatizado mucho en la reducción y reutilización de materiales y recursos, pero hay algo que no puede reutilizarse de una manera eficiente: la energía. Hoy en día, más del 80 % de la energía primaria global proviene de combustibles fósiles y alrededor del 15% de fuentes renovables. Las previsiones para el año 2050 no muestran grandes cambios, pues a pesar de que el uso de energías renovables sufrirá un incremento de casi el 100 %, todavía el 70 % de la energía utilizada a nivel mundial tendrá como fuente primaria los combustibles fósiles.¹ Estas previsiones están hechas en base a la tecnología disponible en la actualidad, y no tienen en cuenta los avances tecnológicos que sin duda surgirán en los próximos años.

En la actualidad se están realizando grandes esfuerzos en mejorar y, sobre todo, en implantar de manera extensiva las tecnologías necesarias para el empleo de las energías fotovoltaica y eólica. Sin embargo, por su propia naturaleza estos métodos están limitados ya que tanto el sol como el viento no están igualmente disponibles ni en todos los territorios ni en todas las épocas del año. Se hace por tanto imprescindible el desarrollo de métodos eficaces de almacenamiento energético. Una solución eficiente para el almacenaje de energía es el H₂.² El uso de este gas como combustible proporciona 120 MJ/kg frente a los 46.4 MJ/kg que aporta la gasolina, lo que lo convierte en un vector energético muy atractivo.³ De esta manera, se pueden almacenar grandes cantidades de energía en forma de hidrógeno y usarse posteriormente en células de combustible cuando la demanda energética así lo requiera. Esto, unido a que su uso como combustible no produce gases contaminantes, lo convierte en un excelente candidato para sustituir a los combustibles fósiles. Así mismo, el

¹ U. S. Energy Information Administration. International Energy Outlook 2021. <https://www.eia.gov/outlooks/ieo/consumption/sub-topic-01.php> (acceso Oct 25, 2021).

² a) Cammack, R. F., Michel; Robson, Robert, *Hydrogen as a fuel. Learning from the Nature*. 1st ed.; CRC Press: London, 2001. b) van Renssen, S., The hydrogen solution? *Nat. Clim. Change* **2020**, *10*, 799-801.

³ Ni, M.; Leung, M. K. H.; Sumathy, K.; Leung, D. Y. C., Potential of renewable hydrogen production for energy supply in Hong Kong. *Int. J. Hydrogen Energy* **2006**, *31*, 1401-1412.

hidrógeno es un elemento abundante en nuestro planeta, que, aunque no se encuentra como H₂ de forma aislada, puede obtenerse a partir del agua.

El H₂ se utiliza ampliamente en la industria química como reactivo. En la actualidad, el 95 % del H₂ producido a nivel mundial se obtiene por reformado del gas natural. En este proceso se hace reaccionar metano con vapor de agua a alta temperatura para obtener gas de síntesis, consistente en una mezcla de H₂ y CO.⁴ El 5 % de H₂ restante se produce a través de métodos que usan fuentes de energía limpia, como la electrolisis del agua,⁵ los ciclos termoquímicos que emplean energía solar⁶ y la biomasa.⁷ De estos tres métodos, la electrolisis es el procedimiento que más se ha usado en la producción de H₂ “verde”. Este proceso se realiza en electrolizadores alimentados con corriente eléctrica procedente de paneles fotovoltaicos o turbinas eólicas, y agua de mar como sustrato. Existen varios tipos de electrolizadores y presentan un rango de eficiencia que va del 80 al 90 %. Sin embargo, las drásticas condiciones de trabajo que requieren algunos de ellos, el empleo de materiales contaminantes, el uso de electrodos elaborados con metales caros y escasos, y el empleo de electrolitos costosos hacen que este método no sea en la actualidad atractivo para la industria.

I.1.1. Hidrogenasas

La contaminación que causa el reformado del gas natural y la escasa practicidad a gran escala de la electrolisis han motivado a la comunidad científica para desarrollar catalizadores y materiales sostenibles, capaces de producir grandes cantidades de H₂ de forma limpia y eficiente.

⁴ **a)** Song, C., Introduction to hydrogen and syngas production and purification technologies. In *Hydrogen and syngas production and purification technologies*, 2009; pp 1-13. **b)** Rapier, R., Estimating the carbon footprint of hydrogen production. *Forbes* 6 Jun, 2020.

⁵ **a)** Carmo, M.; Fritz, D. L.; Mergel, J.; Stolten, D., A comprehensive review on PEM water electrolysis. *Int. J. Hydrogen Energy* **2013**, *38*, 4901-4934. **b)** You, B.; Sun, Y., Innovative strategies for electrocatalytic water splitting. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1571-1580.

⁶ Steinfeld, A., Solar thermochemical production of hydrogen—a review. *Sol. Energy* **2005**, *78*, 603-615.

⁷ Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A., Synthesis of transportation fuels from biomass: chemistry, catalysts, and engineering. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4044-4098.

Los avances en los campos de la genética y la biotecnología han permitido entender mejor las rutas metabólicas de los seres vivos, así como las sustancias que intervienen en ellos. Estos avances permitieron estudiar en profundidad una serie de enzimas descubiertas a principio del siglo XX capaces de oxidar y/o generar H₂ (Ecuación I.1).⁸ Estas enzimas, llamadas hidrogenasas, son metaloenzimas presentes en microorganismos tales como algas unicelulares, bacterias y arqueas.⁹ Se cree que estos seres adaptaron la maquinaria necesaria para realizar este proceso hace miles de millones de años, cuando en la atmósfera de la tierra primigenia abundaba el H₂.¹⁰



Estas enzimas son excelentes candidatas para usarse como catalizadores a gran escala en la generación de H₂ de forma limpia, ya que su centro activo está compuesto por metales abundantes en nuestro planeta y además son extraordinariamente activas. Existen tres familias de hidrogenasas que se clasifican en función del complejo metálico de su centro activo: [FeFe], [NiFe] y [Fe] hidrogenasas.^{11,12} A pesar de que presentan un origen común, existen claras diferencias entre ellas. En lo que respecta a su estructura química (Figura I.1), en las [FeFe] hidrogenasas encontramos un complejo bimetálico formado por dos átomos de Fe unidos entre sí por medio de un ligando puente azaditiolato (ADT) al que se une un clúster [Fe₄S₄]. En el caso de las [NiFe] hidrogenasas, está presente un centro activo compuesto por un átomo de Ni y otro de Fe unidos a través de dos restos de cisteína que actúan como ligandos puente. Ambos tipos de hidrogenasa tienen una característica común: los núcleos metálicos

⁸ Vignais, P. M.; Billoud, B.; Meyer, J., Classification and phylogeny of hydrogenases. *FEMS Microbiol. Rev.* **2001**, *25*, 455-501.

⁹ **a)** Stripp, S. T.; Happe, T., How algae produce hydrogen—news from the photosynthetic hydrogenase. *Dalton Trans.* **2009**, 9960-9969. **b)** Thauer, R. K.; Kaster, A.-K.; Goenrich, M.; Schick, M.; Hiromoto, T.; Shima, S., Hydrogenases from *Methanogenic archaea*, nickel, a novel cofactor, and H₂ storage. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 507-536.

¹⁰ Tian, F.; Toon, O. B.; Pavlov, A. A.; De Sterck, H., A Hydrogen-rich early earth atmosphere. *Science* **2005**, *308*, 1014.

¹¹ **a)** Fontecilla-Camps, J. C.; Volbeda, A.; Cavazza, C.; Nicolet, Y., Structure/function relationships of [NiFe]- and [FeFe]-hydrogenases. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4273-4303. **b)** Vignais, P. M.; Billoud, B., Occurrence, classification, and biological function of hydrogenases: an overview. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4206-4272.

¹² Lubitz, W.; Ogata, H.; Rüdiger, O.; Reijerse, E., Hydrogenases. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4081-4148.

completan su esfera de coordinación con restos de cisteína y los ligandos inorgánicos CO y CN⁻. Estos ligandos son inusuales en moléculas biológicas funcionales por lo que su procedencia ha suscitado mucho interés.¹³ En contraposición, las [Fe] hidrogenasas poseen un complejo con un único átomo de Fe unido a dos ligandos CO y a un cofactor guanililpirodinol.¹⁴ El anclaje de los sustratos (hidrógeno molecular o H⁺) a los centros metálicos de la enzima requiere al menos una vacante de coordinación (Figura I.1).

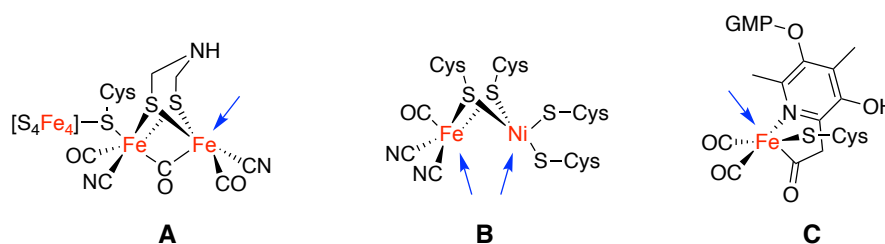


Figura I.1. Estructura de los centros activos de las **A)** [FeFe] hidrogenasa, **B)** [NiFe] hidrogenasa y **C)** [Fe] hidrogenasa. Las flechas indican las vacantes de coordinación.

Las hidrogenasas pueden situarse tanto fuera de la célula, asociadas a proteínas de membrana, como en el interior de esta, en forma soluble. En el caso de células eucariotas, estas enzimas se encuentran en compartimentos

¹³ **a)** Peters, J. W.; Szilagy, R. K.; Naumov, A.; Douglas, T., A radical solution for the biosynthesis of the H-cluster of hydrogenase. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 363-367. **b)** Driesener, R. C.; Challand, M. R.; McGlynn, S. E.; Shepard, E. M.; Boyd, E. S.; Broderick, J. B.; Peters, J. W.; Roach, P. L., [FeFe]-Hydrogenase cyanide ligands derived from S-adenosylmethionine-dependent cleavage of tyrosine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1687-1690. **c)** Driesener, R. C.; Duffus, B. R.; Shepard, E. M.; Bruzas, I. R.; Duschene, K. S.; Coleman, N. J. R.; Marrison, A. P. G.; Salvadori, E.; Kay, C. W. M.; Peters, J. W.; Broderick, J. B.; Roach, P. L., Biochemical and kinetic characterization of radical S-Adenosyl-L-methionine enzyme HydG. *Biochemistry* **2013**, *52*, 8696-8707. **d)** Kuchenreuther Jon, M.; Myers William, K.; Stich Troy, A.; George Simon, J.; NejatyJahromy, Y.; Swartz James, R.; Britt, R. D., A radical intermediate in tyrosine scission to the CO and CN⁻ ligands of FeFe hydrogenase. *Science* **2013**, *342*, 472-475. **e)** Kuchenreuther Jon, M.; Myers William, K.; Suess Daniel, L. M.; Stich Troy, A.; Pelmenschikov, V.; Shiigi Stacey, A.; Cramer Stephen, P.; Swartz James, R.; Britt, R. D.; George Simon, J., The HydG enzyme generates an Fe(CO)₂(CN) synthon in assembly of the FeFe hydrogenase H-cluster. *Science* **2014**, *343*, 424-427. **f)** Duffus, B. R.; Ghose, S.; Peters, J. W.; Broderick, J. B., Reversible H atom abstraction catalyzed by the radical S-adenosylmethionine enzyme HydG. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13086-13089.

¹⁴ **a)** Thauer, R. K.; Klein, A. R.; Hartmann, G. C., Reactions with molecular hydrogen in microorganisms: evidence for a purely organic hydrogenation catalyst. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3031-3042. **b)** Lyon, E. J.; Shima, S.; Boecher, R.; Thauer, R. K.; Grevels, F.-W.; Bill, E.; Roseboom, W.; Albracht, S. P. J., Carbon monoxide as an intrinsic ligand to iron in the active site of the iron-sulfur-cluster-free hydrogenase H₂-forming methylenetetrahydromethanopterin dehydrogenase as revealed by infrared spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14239-14248.

especiales.^{8,15} La función de estos catalizadores biológicos es regular el poder reductor de la célula en función del contexto fisiológico en el que esta se encuentre. Así, estas enzimas pueden eliminar el exceso de especies reductoras utilizando un superávit de electrones para generar hidrógeno molecular. De igual forma, cuando la célula necesita sintetizar reductores moleculares indispensables en sus rutas metabólicas, la hidrogenasa es capaz de captar H₂ del medio. Esto es posible debido a que la mayoría de las hidrogenasas tienen un carácter bidireccional. También existen otras enzimas encargadas de regular la expresión de los genes que las codifican, denominadas reguladoras de hidrogenasa, las cuales no presentan actividad significativa en la oxidación y/o producción de H₂.¹⁶

De acuerdo con las leyes de la termodinámica y suponiendo un pH = 7, las hidrogenasas deben desarrollar su actividad en un rango de potencial que va desde los -266 a los -296 mV vs ENH (electrodo normal de hidrógeno) a una presión parcial de H₂ de 10⁻⁴-10⁻⁵ bar.¹⁷ En lo que a actividad se refiere, existen varias diferencias entre ellas. Por un lado, las [FeFe] hidrogenasas son más activas en la producción de hidrógeno, llegando a documentarse especies capaces de generar 10⁴ moléculas por segundo por molécula de enzima a temperatura ambiente,¹⁸ actividad comparable a la presentada por electrodos de Pt en un proceso electrolítico estándar.¹⁹ En contraste, las [NiFe] hidrogenasas son más activas en la oxidación de H₂.¹² Las [Fe] hidrogenasas, se encuentran solamente en arqueas metanogénicas junto a [NiFe] hidrogenasas y únicamente muestran actividad cuando en la célula existen concentraciones bajas de níquel. Adicionalmente, tienen la particularidad de que necesitan un sustrato, la

¹⁵ Wu, L. F.; Mandrand, M. A., Microbial hydrogenases: Primary structure, classification, signatures and phylogeny. *FEMS Microbiol. Rev.* **1993**, *10*, 243-269.

¹⁶ a) Pierik, A. J.; Schmelz, M.; Lenz, O.; Friedrich, B.; Albracht, S. P. J., Characterization of the active site of a hydrogen sensor from *Alcaligenes eutrophus*. *FEBS Lett.* **1998**, *438*, 231-235. b) Bernhard, M.; Buhrke, T.; Bleijlevens, B.; De Lacey, A. L.; Fernandez, V. M.; Albracht, S. P. J.; Friedrich, B., The H₂ sensor of *Ralstonia eutropha*: biochemical characteristics, spectroscopic properties, and its interaction with a histidine protein kinase. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 15592-15597.

¹⁷ Thauer, R. K., Hydrogenases and the global H₂ cycle. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 919-921.

¹⁸ Adams, M. W. W., The structure and mechanism of iron-hydrogenases. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **1990**, *1020*, 115-145.

¹⁹ Jones, A. K.; Sillery, E.; Albracht, S. P. J.; Armstrong, F. A., Direct comparison of the electrocatalytic oxidation of hydrogen by an enzyme and a platinum catalyst. *Chem. Commun.* **2002**, 866-867.

meteniltetrahidrometanopterin, para llevar a cabo su función. Esto las diferencia de las [FeFe] y [NiFe] hidrogenasas.²⁰

I.1.2. [FeFe] hidrogenasas

Debido a la mayor efectividad que presentan las [FeFe] hidrogenasas en la generación de H₂ frente al resto de sus congéneres,²¹ la comunidad científica ha centrado sus esfuerzos durante décadas en estudiar el mecanismo de acción de estas enzimas con el fin de desarrollar dispositivos que produzcan H₂ de forma limpia y eficiente basados en estos catalizadores biológicos.

Estructura

Las [FeFe] hidrogenasas tienen una amplia variedad estructural debido a la diferenciación de las distintas especies en las que se encuentran presentes. Su estructura cristalina no se determinó hasta que, en 1998, Peters y colaboradores consiguieron cristalizar la enzima obtenida de la bacteria *Clostridium pasteurianum*,²² lo que permitió conocer la composición de su centro activo. Posteriormente se obtuvieron las estructuras cristalinas de otras [FeFe] hidrogenasas provenientes de organismos como la bacteria *Desulfovibrio desulfuricans* y el alga *Chlamydomonas reinhardtii*.²³ El tamaño de las distintas enzimas es muy diferente, variando entre los 45 y 130 kDa.¹² A pesar de esto,

²⁰ Schwörer, B.; Fernandez, V. M.; Zirngibl, C.; Thauer, R. K., H₂-forming N⁵,N¹⁰-methylene tetrahydro-methanopterin dehydrogenase from *Methanobacterium thermoautotrophicum*. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *212*, 255-261.

²¹ **a)** Hatchikian, E. C.; Forget, N.; Fernandez, V. M.; Williams, R.; Cammack, R., Further characterization of the [Fe]-hydrogenase from *Desulfovibrio desulfuricans* ATCC 7757. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *209*, 357-365. **b)** Cammack, R., Hydrogenase sophistication. *Nature* **1999**, *397*, 214-215. **c)** Frey, M., Hydrogenases: hydrogen-activating enzymes. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 153-160.

²² Peters John, W.; Lanzilotta William, N.; Lemon Brian, J.; Seefeldt Lance, C., X-ray crystal structure of the Fe-only hydrogenase (Cpl) from *Clostridium pasteurianum* to 1.8 angstrom resolution. *Science* **1998**, *282*, 1853-1858.

²³ **a)** Nicolet, Y.; Piras, C.; Legrand, P.; Hatchikian, C. E.; Fontecilla-Camps, J. C., *Desulfovibrio desulfuricans* iron hydrogenase: the structure shows unusual coordination to an active site Fe binuclear center. *Structure* **1999**, *7*, 13-23. **b)** Mulder, D. W.; Boyd, E. S.; Sarma, R.; Lange, R. K.; Endrizzi, J. A.; Broderick, J. B.; Peters, J. W., Stepwise [FeFe]-hydrogenase H-cluster assembly revealed in the structure of HydA^{ΔEFG}. *Nature* **2010**, *465*, 248-251.

todas ellas tienen un único centro activo de idéntica composición, el H-clúster (Figura I.2), constituido por un complejo bimetálico de dihierro.²⁴

En el centro activo de las [FeFe] hidrogenasas cada átomo metálico tiene coordinado un ligando CO y un ligando CN⁻, existiendo otro CO adicional que actúa como puente entre los dos átomos metálicos. Los ligandos CO se encuentran en un bolsillo hidrofóbico y, debido a su fuerte carácter aceptor- π , son capaces de estabilizar los estados de oxidación bajos que adquieren los átomos de Fe en los distintos intermedios del ciclo catalítico. Los ligandos CN⁻ juegan un papel similar a los ligandos CO en cuanto al aspecto electrónico. Al mismo tiempo, debido a la basicidad del átomo de N, estos ligandos interaccionan con los aminoácidos cercanos de la parte proteica mediante enlaces de hidrógeno (Figura I.2), lo que confiere al H-clúster una conformación rígida.²⁵

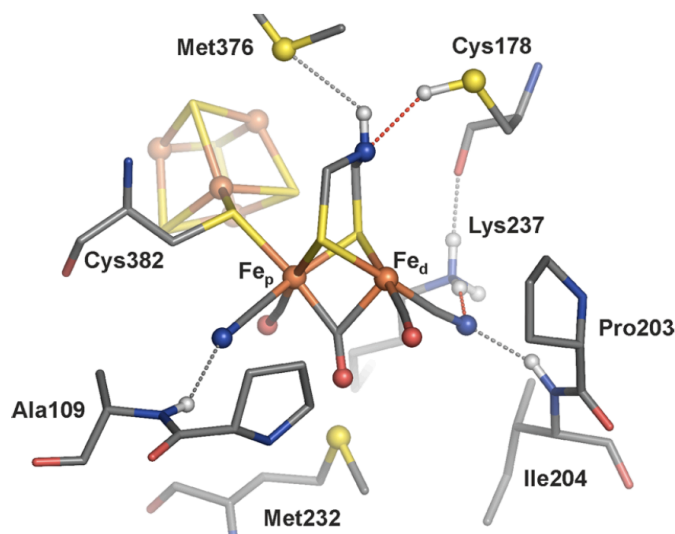


Figura I.2. Modelo de la estructura cristalográfica del H-clúster. Imagen obtenida de la referencia 12.

Los átomos metálicos se denominan como proximal, Fe_p, y distal, Fe_d, siendo este último el que posee la vacante de coordinación donde el sustrato es

²⁴ Nicolet, Y.; Lemon, B. J.; Fontecilla-Camps, J. C.; Peters, J. W., A novel FeS cluster in Fe-only hydrogenases. *Trends Biochem. Sci.* **2000**, 25, 138-143.

²⁵ Knörzer, P.; Silakov, A.; Foster, C. E.; Armstrong, F. A.; Lubitz, W.; Happe, T., Importance of the protein framework for catalytic activity of [FeFe]-hydrogenases. *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 1489-1499.

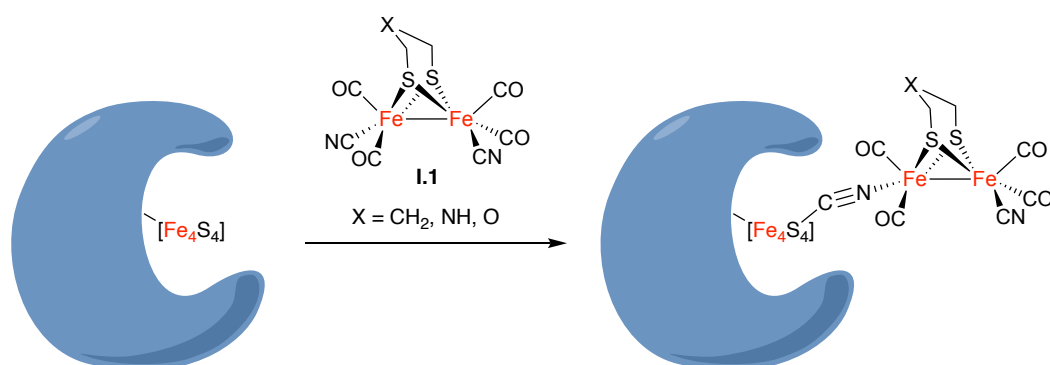
capaz de coordinarse. La nomenclatura se basa en la distancia a la que los Fe se encuentran con respecto al único punto de unión del H-clúster con la matriz proteica, la cual tiene lugar a través de un enlace covalente por parte de una cisteína. Este aminoácido también es el encargado de conectar al Fe_p con un clúster [Fe₄S₄] a través de su átomo de S, siendo la distancia Fe_p-[Fe₄S₄] de 4 Å.²² El [Fe₄S₄] es una parte esencial del H-clúster pues interviene en el transporte de los electrones desde el centro [FeFe] a la superficie de la enzima y viceversa.²⁶ Algunas [FeFe] hidrogenasas contienen varios clústeres auxiliares tipo [Fe₄S₄] o [Fe₂S₂] a lo largo de la proteína separados entre sí por una distancia de 11 Å. En el caso de enzimas provenientes de algas verdes, solamente está presente el H-clúster y no existen clústeres [Fe_xS_x] adicionales.^{11b,12} La proximidad entre estos clústeres es esencial para que se produzca la transferencia electrónica mediante efecto túnel, que ocurre exclusivamente cuando la distancia entre los centros es menor de 14 Å.²⁷ Completando el H-clúster, un ligando puente azaditiolato (ADT) se encarga de unir al Fe_p y Fe_d. Si bien el clúster [Fe₄S₄] tiene un papel fundamental en el transporte de e⁻, el ADT es el encargado de proporcionar/retirar los H⁺ al Fe_d gracias a las propiedades básicas de la amina secundaria. A través de estudios computacionales apoyados en datos cristalográficos^{23a} se sabe que esta amina interacciona con los aminoácidos cercanos mediante enlaces de hidrógeno, lo que supondría el inicio/final de un canal de transferencia de H⁺ que conecta al H-clúster con la superficie de la enzima.²⁸ La supuesta relación estructura-función de este ligando se constató a través de varios experimentos de

²⁶ **a)** Esmieu, C.; Guo, M.; Redman, H. J.; Lundberg, M.; Berggren, G., Synthesis of a miniaturized [FeFe] hydrogenase model system. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 2280-2284. **b)** Senger, M.; Mebs, S.; Duan, J.; Shulenina, O.; Laun, K.; Kertess, L.; Wittkamp, F.; Apfel, U.-P.; Happe, T.; Winkler, M.; Haumann, M.; Stripp, S. T., Protonation/reduction dynamics at the [4Fe-4S] cluster of the hydrogen-forming cofactor in [FeFe]-hydrogenases. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 3128-3140. **c)** Rodríguez-Maciá, P.; Kertess, L.; Burnik, J.; Birrell, J. A.; Hofmann, E.; Lubitz, W.; Happe, T.; Rüdiger, O., His-ligation to the [4Fe-4S] subcluster tunes the catalytic bias of [FeFe] hydrogenase. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 472-481.

²⁷ Page, C. C.; Moser, C. C.; Chen, X.; Dutton, P. L., Natural engineering principles of electron tunnelling in biological oxidation-reduction. *Nature* **1999**, *402*, 47-52.

²⁸ **a)** Cornish, A. J.; Gärtner, K.; Yang, H.; Peters, J. W.; Hegg, E. L., Mechanism of proton transfer in [FeFe]-hydrogenase from *Clostridium pasteurianum*. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 38341-38347. **b)** Long, H.; King, P. W.; Chang, C. H., Proton transport in *Clostridium pasteurianum* [FeFe] hydrogenase I: a computational study. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 890-900. **c)** Hong, G.; Cornish, A. J.; Hegg, E. L.; Pachter, R., On understanding proton transfer to the biocatalytic [Fe-Fe]H sub-cluster in [Fe-Fe]H₂ases: QM/MM MD simulations. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2011**, *1807*, 510-517.

maduración artificial de enzimas junto a estudios espectroscópicos y cálculos DFT.²⁹ En estos trabajos se introdujeron en la apoenzima de una [FeFe] hidrogenasa, que tenía presente el clúster [Fe₄S₄], varios complejos bimetalógicos de dihierro sintéticos (**I.1**) con diferentes ligandos puente (Esquema I.1). En este estudio se observó que solamente cuando X = NH (ADT) la enzima que se obtenía presentaba una actividad en la producción de H₂ similar a la hidrogenasa nativa confirmando así la importancia de este ligando en la actividad catalítica.



Esquema I.1. Introducción de varios complejos bimetalógicos de dihierro (**I.1**) sintéticos en la apoenzima de una [FeFe] hidrogenasa.^{29a}

Propiedades redox y mecanismo de acción

El mecanismo por el cual las [FeFe] hidrogenasas desarrollan su función es todavía objeto de debate. Durante los últimos años se han identificado nuevos estados del H-clúster que supuestamente participan en la producción de H₂, lo que ha permitido proponer distintos ciclos catalíticos.^{12,30}

²⁹ **a)** Berggren, G.; Adamska, A.; Lambertz, C.; Simmons, T. R.; Esselborn, J.; Atta, M.; Gambarelli, S.; Mouesca, J. M.; Reijerse, E.; Lubitz, W.; Happe, T.; Artero, V.; Fontecave, M., Biomimetic assembly and activation of [FeFe]-hydrogenases. *Nature* **2013**, 499, 66-69. **b)** Esselborn, J.; Lambertz, C.; Adamska-Venkatesh, A.; Simmons, T.; Berggren, G.; Noth, J.; Siebel, J.; Hemschemeier, A.; Artero, V.; Reijerse, E.; Fontecave, M.; Lubitz, W.; Happe, T., Spontaneous activation of [FeFe]-hydrogenases by an inorganic [2Fe] active site mimic. *Nature Chemical Biology* **2013**, 9, 607-609. **c)** Siebel, J. F.; Adamska-Venkatesh, A.; Weber, K.; Rumpel, S.; Reijerse, E.; Lubitz, W., Hybrid [FeFe]-hydrogenases with modified active sites show remarkable residual enzymatic activity. *Biochemistry* **2015**, 54, 1474-83.

³⁰ **a)** Adamska, A.; Silakov, A.; Lambertz, C.; Rüdiger, O.; Happe, T.; Reijerse, E.; Lubitz, W., Identification and characterization of the "super-reduced" state of the H-cluster in [FeFe] hydrogenase: a new building block for the catalytic cycle? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11458-11462. **b)** Schilter, D.; Camara, J. M.; Huynh, M. T.; Hammes-Schiffer, S.; Rauchfuss, T. B., Hydrogenase enzymes and their synthetic models: the role of metal hydrides. *Chem. Rev.*

En el H-clúster se encuentran dos partes activas desde el punto de vista redox: el clúster $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ y el complejo bimetálico $[\text{Fe}_p\text{Fe}_d]$. El primero puede encontrarse en el estado $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^+$ o $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$. Por otro lado, el complejo bimetálico puede existir en los estados $[\text{Fe}^I\text{Fe}^I]$, $[\text{Fe}^I\text{Fe}^{II}]$ o $[\text{Fe}^{II}\text{Fe}^{II}]$. Por lo tanto, podemos encontrar un máximo de 6 posibles estados redox del H-clúster. A su vez, los protones necesarios para la formación de H_2 pueden alojarse en tres lugares: en el ligando puente azaditiolato, en el Fe_d formando un hidruro terminal o incluso en el clúster $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$.^{30c,d}

De todas las combinaciones posibles solamente se han podido detectar 12 estados del H-clúster.^{30e} No todos los estados se han observado en todas las enzimas nativas. En algunos casos ha sido necesario emplear técnicas de maduración artificial para preparar enzimas con H-clústeres modificados para poder estabilizarlos;³¹ en otros casos, estos estados se han observado en condiciones de temperatura y de pH muy distintas de las fisiológicas.^{26b,32} Una cualidad importante de estas enzimas es que, independientemente de los distintos estados del H-clúster, su estructura se mantiene a grandes rasgos intacta a lo largo del ciclo catalítico.

Existe un consenso sobre cuál es el estado de la enzima que inicia el ciclo catalítico, el Hox. Puede describirse como un complejo bimetálico paramagnético

2016, 116, 8693-8749. **c)** Wittkamp, F.; Senger, M.; Stripp, S. T.; Apfel, U. P., [FeFe]-Hydrogenases: recent developments and future perspectives. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 5934-5942. **d)** Sanchez, M. L. K.; Sommer, C.; Reijerse, E.; Birrell, J. A.; Lubitz, W.; Dyer, R. B., Investigating the kinetic competency of CrHydA1 [FeFe] hydrogenase intermediate states via time-resolved infrared spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 16064-16070. **e)** Kleinhaus, J. T.; Wittkamp, F.; Yadav, S.; Siegmund, D.; Apfel, U.-P., [FeFe]-Hydrogenases: maturation and reactivity of enzymatic systems and overview of biomimetic models. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 1668-1784.

³¹ **a)** Senger, M.; Laun, K.; Wittkamp, F.; Duan, J.; Haumann, M.; Happe, T.; Winkler, M.; Apfel, U.-P.; Stripp, S. T., Proton-coupled reduction of the catalytic [4Fe-4S] cluster in [FeFe]-hydrogenases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16503-16506. **b)** Duan, J.; Mebs, S.; Laun, K.; Wittkamp, F.; Heberle, J.; Happe, T.; Hofmann, E.; Apfel, U.-P.; Winkler, M.; Senger, M.; Haumann, M.; Stripp, S. T., Geometry of the catalytic active site in [FeFe]-hydrogenase is determined by hydrogen bonding and proton transfer. *ACS Catal.* **2019**, 9, 9140-9149. **c)** Winkler, M.; Senger, M.; Duan, J.; Esselborn, J.; Wittkamp, F.; Hofmann, E.; Apfel, U.-P.; Stripp, S. T.; Happe, T., Accumulating the hydride state in the catalytic cycle of [FeFe]-hydrogenases. *Nat. Commun.* **2017**, 8, 16115.

³² **a)** Sommer, C.; Adamska-Venkatesh, A.; Pawlak, K.; Birrell, J. A.; Rüdiger, O.; Reijerse, E. J.; Lubitz, W., Proton coupled electronic rearrangement within the H-cluster as an essential step in the catalytic cycle of [FeFe] hydrogenases. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1440-1443. **b)** Birrell, J. A.; Pelmentschikov, V.; Mishra, N.; Wang, H.; Yoda, Y.; Tamasaku, K.; Rauchfuss, T. B.; Cramer, S. P.; Lubitz, W.; DeBeer, S., Spectroscopic and computational evidence that [FeFe] hydrogenases operate exclusively with CO-bridged intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 222-232.

de valencia mixta $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$ - $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{II}}]$ con densidad de spin neta sobre el Fe proximal y la vacante de coordinación en el Fe distal. La mayor parte de las enzimas que se aíslan se obtienen con el H-clúster en estado Hox. No obstante, se necesitan tratamientos químicos/electroquímicos o incluso fotoquímicos para enriquecer este estado.^{30e} También parece haber consenso con la participación de un estado Hhyd, una especie que contiene un hidruro terminal con el ligando ADT protonado que es un intermedio clave en la formación de H_2 . El principal tema de debate entre los distintos autores es el mecanismo de formación de esta última especie.

En las Figuras I.3 y I.4 se exponen tres de los ciclos catalíticos comúnmente aceptados en la actualidad.^{30e} El ciclo C no es más que una extensión del ciclo B, donde se incluyen especies adicionales no detectadas que necesariamente tienen que formar parte del ciclo catalítico.

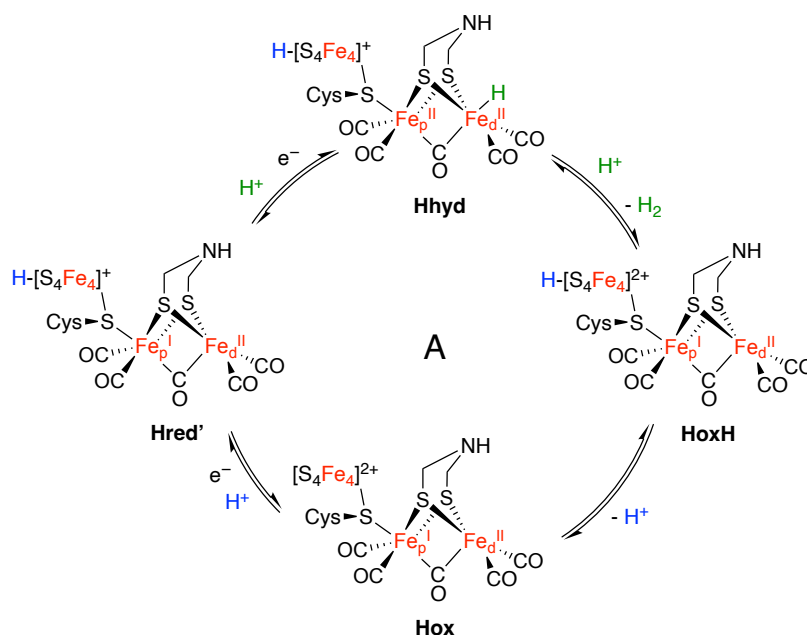


Figura I.3. Ciclo catalítico A propuesto para las [FeFe] hidrogenasas.^{30e}

Dependiendo del pH en el que se trabaje, la reducción del estado Hox tiene lugar de dos maneras diferentes. A pH alcalino se genera preferentemente la especie Hred' (ciclo A), mientras que a pH neutro o ligeramente ácido se forma la especie Hred (ciclos B y C). Estas especies se encuentran en el mismo estado redox y la única diferencia entre ellas está en el protón situado en el clúster

[Fe₄S₄]. Se piensa que la presencia de este protón estabiliza el complejo de valencia mixta surgido tras la primera reducción (Hred'), evitando así la protonación prematura del complejo bimetalico, por lo que este proceso formaría parte de un mecanismo regulador de la propia enzima.^{26b}

En el caso del ciclo A, se ha propuesto una transferencia electrónica acoplada a protón (TEAP) para formar la especie Hred' a partir de Hox. A continuación, la especie Hred' evolucionaría a la especie Hhyd tras una segunda TEAP. Este tipo de reacciones son muy comunes en la naturaleza y, aunque no se ha podido demostrar experimentalmente, favorecerían que ambas reducciones del H-clúster tuviesen lugar a potenciales muy similares.³³

Estas TEAP no se han planteado en los ciclos B y C. En su lugar se han propuesto transferencias simples y consecutivas de electrones y protones. En el ciclo B, una transferencia electrónica al estado Hox generaría Hred. Tras la protonación de esta especie en el ligando ADT, el clúster [Fe₄S₄] se vería forzado a transferir un electrón al centro [FeFe] por razones termodinámicas, formándose así la especie HredH⁺. Después de una segunda reducción, el ligando ADT cedería el protón al Fe_d generando la especie Hhyd.

A diferencia del ciclo B, en el C se propone una especie generada por la reducción de la especie HredH⁺, llamada HsredH⁺, el estado con mayor grado de reducción del H-clúster. Tras el reordenamiento de este, se formaría la especie Hhyd. Cabe destacar que el estado superreducido HsredH⁺ solo existe en las hidrogenasas procedentes de las algas verdes.^{30a,34} Esto se debe a que en las hidrogenasas encontradas en procariontas existen clústeres [Fe₄S₄] auxiliares conectados electrónicamente al H-clúster capaces de reoxidar la especie HsredH⁺ rápidamente. A pesar de esto, algunos estudios sugieren que el estado superreducido interviene en el ciclo catalítico de todas las [FeFe] hidrogenasas.^{30a,35}

³³ Haumann, M.; Stripp, S. T., The molecular proceedings of biological hydrogen turnover. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1755-1763.

³⁴ Silakov, A.; Kamp, C.; Reijerse, E.; Happe, T.; Lubitz, W., Spectroelectrochemical characterization of the active site of the [FeFe] hydrogenase HydA1 from *Chlamydomonas reinhardtii*. *Biochemistry* **2009**, *48*, 7780-7786.

³⁵ Roseboom, W.; De Lacey, A. L.; Fernandez, V. M.; Hatchikian, E. C.; Albracht, S. P. J., The active site of the [FeFe]-hydrogenase from *Desulfovibrio desulfuricans*. II. Redox properties, light

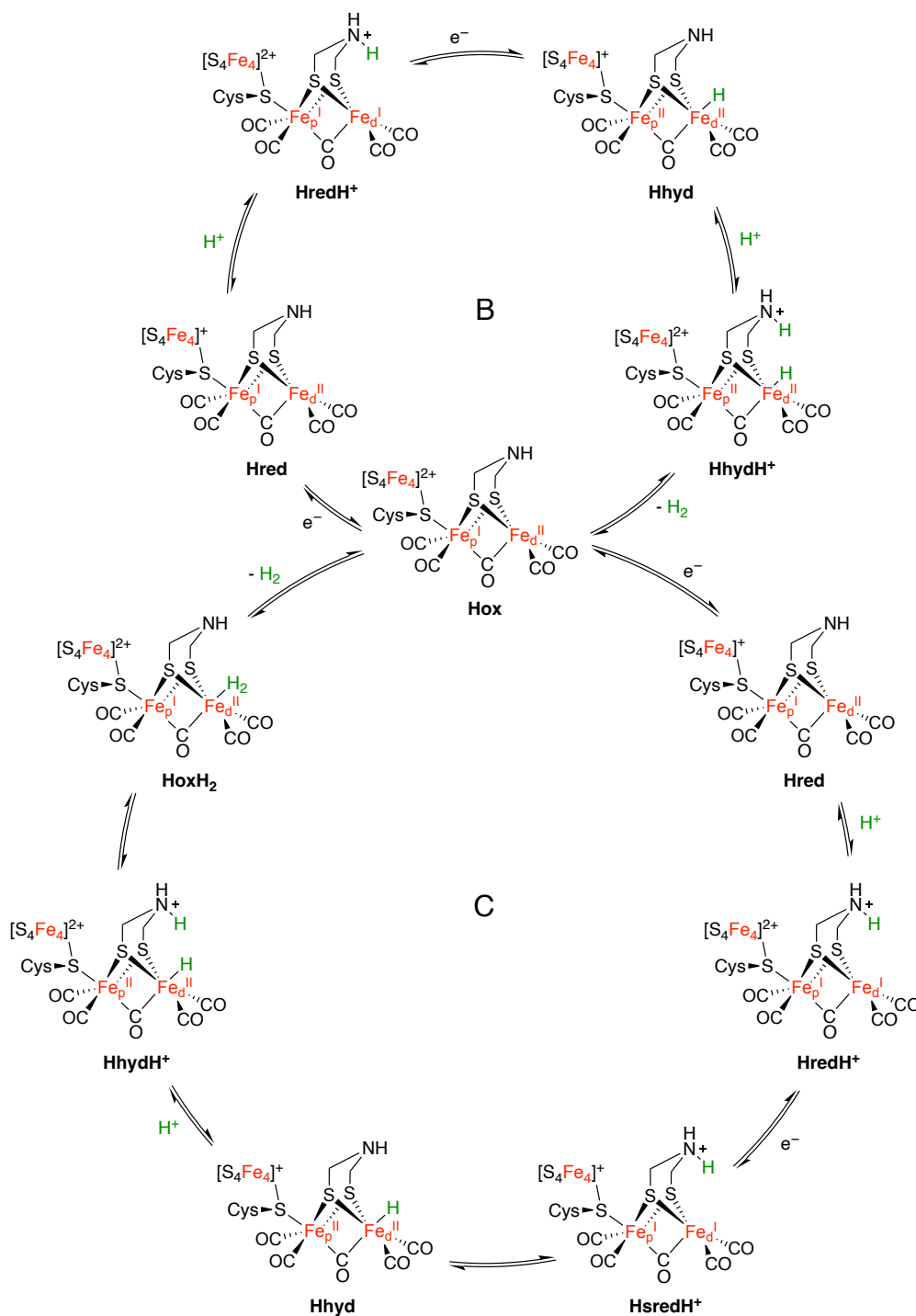


Figura I.4. Ciclos catalíticos B y C propuesto para las [FeFe] hidrogenasas.^{30e}

A continuación, tanto en el ciclo B como en el C se propone la protonación de la especie Hhyd para formar una especie HhydH⁺ que se ha detectado

sensitivity and CO-ligand exchange as observed by infrared spectroscopy. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2006**, *11*, 102-118.

recientemente.³⁶ Este intermedio, tras la expulsión de H₂, regeneraría el estado Hox. En el ciclo C también se ha postulado la especie HoxH₂ como intermedio necesario entre HhydH⁺ y la liberación de H₂, pero esta aún no se ha detectado.

Usando métodos computacionales se demostró que, teniendo en cuenta el estado redox en el que se encuentra el H-clúster en estas especies, la estructura termodinámicamente más estable que puede adoptar el complejo bimetalico [FeFe] en el interior de la proteína es la que contiene un hidruro puente uniendo a ambos átomos metálicos.³⁷ Sin embargo, otros estudios experimentales y computacionales consideran que estos hidruros puente no son capaces de producir H₂ con los valores de las enzimas. De estos resultados se deduce que la interconversión del hidruro terminal al hidruro puente necesariamente debe estar impedida por factores cinéticos. Un hecho que avala este razonamiento es la rigidez del H-clúster a causa de la interacción entre los ligandos CN⁻ del complejo [FeFe] y la matriz proteica.^{32b,38}

I.1.3. Aplicaciones y limitaciones de las [FeFe] hidrogenasas

Las [FeFe] hidrogenasas son catalizadores muy eficientes en la producción/oxidación de H₂. Como se ha indicado, al tener un centro activo compuesto por hierro, un metal muy abundante y accesible, son una opción a tener en cuenta en lo que a producción de energía limpia se refiere. El empleo de estas enzimas podría reemplazar los catalizadores actualmente empleados en los procesos de *water-splitting* basados en metales nobles, caros y escasos. Debido a su carácter bidireccional, pueden emplearse tanto para generar H₂ a

³⁶ Mészáros, L. S.; Ceccaldi, P.; Lorenzi, M.; Redman, H. J.; Pfitzner, E.; Heberle, J.; Senger, M.; Stripp, S. T.; Berggren, G., Spectroscopic investigations under whole-cell conditions provide new insight into the metal hydride chemistry of [FeFe]-hydrogenase. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4608-4617.

³⁷ Bruschi, M.; Greco, C.; Kaukonen, M.; Fantucci, P.; Ryde, U.; De Gioia, L., Influence of the [2Fe]H subcluster environment on the properties of key intermediates in the catalytic cycle of [FeFe] hydrogenases: hints for the rational design of synthetic catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3503-3506.

³⁸ a) Carroll, M. E.; Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B.; Carroll, P. J., Synthetic models for the active site of the [FeFe]-hydrogenase: catalytic proton reduction and the structure of the doubly protonated intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18843-18852. b) Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A., Deuteration mechanistic studies of hydrogenase mimics. *Inor. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3934-3950.

partir de energías renovables en períodos de baja demanda como para liberar la energía contenida en dicho gas.

La aplicación más inmediata de estos sistemas enzimáticos sería en células de combustible. Estos dispositivos son muy eficientes y, a diferencia de los motores de combustión, solo usan H^+ o H_2 como combustible sin generar en el proceso ningún compuesto contaminante.³⁹ Para que la célula de combustible funcione es necesario el empleo de otro catalizador (oxidasa) que cierre el circuito (Figura I.5), el cual llevará a cabo la reducción de O_2 o la oxidación del H_2O .

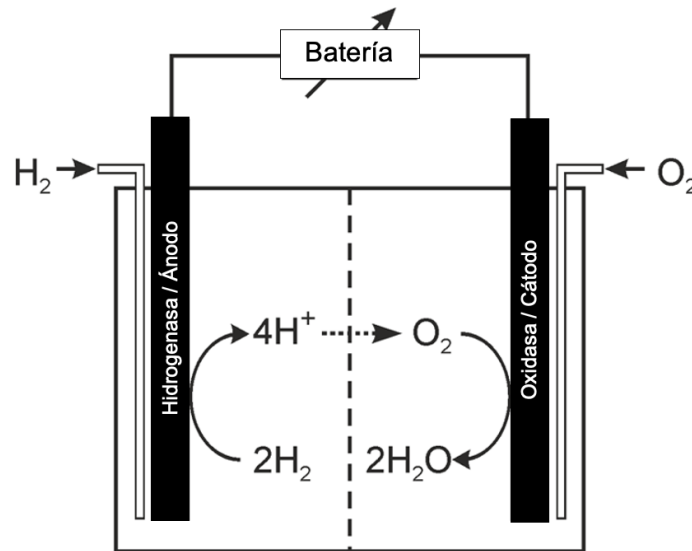


Figura I.5. Célula de combustible que usa una hidrogenasa para generar corriente eléctrica a partir de H_2 . Imagen obtenida de la referencia 12.

Desafortunadamente, existen tres problemas aún sin resolver que impiden que estas células de combustible sean viables a gran escala:¹²

- 1) *La inmovilización de la enzima:* para que la transferencia electrónica sea efectiva, la hidrogenasa debe ser anclada al electrodo de forma que los clústeres $[Fe_xS_x]$ estén cerca de la superficie de este, lo que resulta complicado. El uso de agentes redox externos también se ha planteado pero su empleo conllevaría la construcción de una célula de combustible

³⁹ Sørensen, B., Fuel Cells. In *Hydrogen and fuel cells*, 2nd ed.; Academic Press: 2012; pp 95-200.

más compleja al existir la posibilidad de cortocircuito. La fórmula que parece dar mejores resultados es adsorber la enzima en un electrodo de grafito.⁴⁰ Sin embargo, con el uso continuado de estos electrodos, la proteína se desprende, haciendo que la célula de combustible pierda eficacia.

- 2) *Tamaño de la enzima*: debido a su gran tamaño no es posible depositar un número de enzimas suficientemente elevado en un electrodo convencional para producir hidrógeno a gran escala. De hecho, el desarrollo de electrodos basados en materiales porosos es un campo de investigación en auge debido a que este problema no es único de las hidrogenasas, sino que es común a proteínas con aplicaciones redox.⁴¹
- 3) *Daño oxidativo*: quizás se trate del problema más importante de los mencionados. La hidrogenasa puede inhibirse e incluso dañarse irreversiblemente por el O₂ empleado/generado en el otro electrodo. Además, el potencial impuesto por este último favorece el proceso de inactivación por O₂ de la hidrogenasa.^{12, 42} Para evitar estos inconvenientes deberían usarse membranas y materiales poliméricos que impidan el contacto con el O₂, complicando el diseño simple de una célula de combustible y aumentando considerablemente su coste.⁴³

⁴⁰ **a)** Dale-Evans, A. R.; Robinson, M. J.; Lloyd-Laney, H. O.; Gavaghan, D. J.; Bond, A. M.; Parkin, A., A voltammetric perspective of multi-electron and proton transfer in protein redox chemistry: insights from computational analysis of *Escherichia coli* hypd fourier transformed alternating current voltammetry. *Front. Chem.* **2021**, *9*. **b)** Yu, L.; Duan, J.; Zhao, W.; Huang, Y.; Hou, B., Characteristics of hydrogen evolution and oxidation catalyzed by *Desulfovibrio caledoniensis* biofilm on pyrolytic graphite electrode. *Electrochim. Acta* **2011**, *56*, 9041-9047. **c)** McIntosh, C. L.; Germer, F.; Schulz, R.; Appel, J.; Jones, A. K., The [NiFe]-hydrogenase of the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 works bidirectionally with a bias to H₂ production. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11308-11319. **d)** Treviño, R. E.; Slater, J. W.; Shafaat, H. S., Robust carbon-based electrodes for hydrogen evolution through site-selective covalent attachment of an artificial metalloenzyme. *ACS Appl. Energy Mater.* **2020**, *3*, 11099-11112.

⁴¹ **a)** Xu, Q.; Gu, S.-X.; Jin, L.; Zhou, Y.-e.; Yang, Z.; Wang, W.; Hu, X., Graphene/polyaniline/gold nanoparticles nanocomposite for the direct electron transfer of glucose oxidase and glucose biosensing. *Sens. Actuators, B* **2014**, *190*, 562-569. **b)** Krishnan, S. K.; Singh, E.; Singh, P.; Meyyappan, M.; Nalwa, H. S., A review on graphene-based nanocomposites for electrochemical and fluorescent biosensors. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 8778-8881. **c)** Dutta, S.; Kim, J.; Ide, Y.; Ho Kim, J.; Hossain, M. S. A.; Bando, Y.; Yamauchi, Y.; Wu, K. C. W., 3D network of cellulose-based energy storage devices and related emerging applications. *Mater. Horiz.* **2017**, *4*, 522-545.

⁴² Cracknell, J. A.; Vincent, K. A.; Armstrong, F. A., Enzymes as working or inspirational electrocatalysts for fuel cells and electrolysis. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2439-2461.

⁴³ Szczesny, J.; Birrell, J. A.; Conzuelo, F.; Lubitz, W.; Ruff, A.; Schuhmann, W., Redox-polymer-based high-current-density gas-diffusion H₂-oxidation bioanode using [FeFe]

I.1.4. Miméticos de [FeFe] hidrogenasa

El centro activo de las [FeFe] hidrogenasas presenta grandes similitudes estructurales con los complejos de dihierro hexacarbonilo de fórmula $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]^{44}$ (Figura I.6), descubiertos 70 años antes de la publicación de la estructura cristalográfica de la [FeFe] hidrogenasa obtenida de *Clostridium pasterianum*.

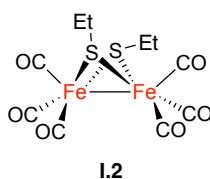


Figura I.6. $[(\mu\text{-SEt})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (I.2), primer complejo tipo $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ sintetizado.

Los complejos bimetalicos sintéticos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ están formados por dos átomos de Fe con carga formal 1+ enlazados entre sí que completan su esfera de coordinación con ligandos CO y con dos ligandos tiolato a modo de puente. A diferencia del H-clúster, estos complejos, en los que los átomos metálicos presentan estados de oxidación más bajos, no tienen vacante de coordinación. Las similitudes entre estos complejos y el H-clúster no solamente son estructurales, sino que también tienen un comportamiento ácido-base y redox parecido. Al igual que las enzimas, son capaces de generar H_2 en condiciones electrocatalíticas a través de los correspondientes hidruros metálicos,^{30b,e, 45} motivo por el cual se los denominó miméticos de [FeFe] hidrogenasa. Sin embargo, la mayoría de estos complejos solamente son activos en la generación de H_2 y se han descrito muy pocos ejemplos capaces de llevar

hydrogenase from *Desulfovibrio desulfuricans* in a membrane-free biofuel cell. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 16506-16510.

⁴⁴ Reihlen, H.; Gruhl, A.; v. Hessling, G., Über den photochemischen und oxydativen abbau von carbonylen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 472, 268-287.

⁴⁵ Li, Y.; Rauchfuss, T. B., Synthesis of diiron(I) dithiolato carbonyl complexes. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7043-7077.

a cabo la reacción de reducción de H^+ de forma reversible,⁴⁶ tal y como lo hacen las enzimas naturales.

Los miméticos de [FeFe] hidrogenasa son más estables que sus análogos biológicos. A diferencia de los centros activos de las hidrogenasas, que pueden trabajar a pH neutro, los complejos $[(\mu-SR)_2Fe_2(CO)_6]$ requieren un pH más bajo para protonarse. Además, las reducciones necesarias para que ocurra la electrocatálisis se producen a potenciales más negativos que los observados en el proceso enzimático.^{30b,e} A todo esto, hay que sumarle que los miméticos de [FeFe] hidrogenasa no tienen una cubierta natural que los protege del entorno, ni las herramientas que tiene la enzima para recibir los H^+ y los e^- de manera eficaz. Como consecuencia, la actividad en producción de H_2 de estos complejos es mucho menor que la de las [FeFe] hidrogenasas.⁴⁷

A pesar de estas debilidades, al ser más fáciles de manipular y con una estabilidad frente al O_2 superior a la de los centros activos de las enzimas naturales, los miméticos de [FeFe] hidrogenasa han sido, y siguen siendo, una herramienta muy utilizada para intentar resolver las incógnitas sobre la estructura y función de las hidrogenasas.^{29a,31} A medida que la comprensión de la estructura y funcionamiento del H-clúster ha ido mejorando, también lo ha hecho el diseño de estos complejos sintéticos, permitiendo el desarrollo de miméticos de [FeFe] hidrogenasa más sofisticados que mejoran las propiedades electrocatalíticas de los miméticos de “primera generación”.

⁴⁶ **a)** Olsen, M. T.; Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B., Hydrogen activation by biomimetic diiron dithiolates. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7507-7509. **b)** Camara, J. M.; Rauchfuss, T. B., Combining acid–base, redox and substrate binding functionalities to give a complete model for the [FeFe]-hydrogenase. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 26-30. **c)** Lansing, J. C.; Camara, J. M.; Gray, D. E.; Rauchfuss, T. B., Hydrogen production catalyzed by bidirectional, biomimetic models of the [FeFe]-hydrogenase active site. *Organometallics* **2014**, *33*, 5897-5906.

⁴⁷ Felton, G. A. N.; Mebi, C. A.; Petro, B. J.; Vannucci, A. K.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L., Review of electrochemical studies of complexes containing the Fe_2S_2 core characteristic of [FeFe]-hydrogenases including catalysis by these complexes of the reduction of acids to form dihydrogen. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2681-2699.

Síntesis de miméticos de [FeFe] hidrogenasa

La preparación de miméticos de [FeFe] hidrogenasa $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ se ha abordado de diferentes formas en función del fragmento R que se desee incorporar en la unidad “ $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ ”.^{30e,45} Los principales métodos para sintetizar este tipo de complejos bimetálicos son:

1) La reacción de compuestos organosulfurados con carbonilos de hierro(0) (Esquema I.2), siendo el $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ el más utilizado debido a que los tiempos de reacción se acortan y los rendimientos, generalmente, son mayores.⁴⁸ Siguiendo esta metodología se han preparado complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ con ligandos puente de diversa naturaleza a partir de tioles alifáticos (**I.2**)⁴⁴ y aromáticos (**I.3**),⁴⁹ tioéteres (**I.4**),⁵⁰ polisulfuros (**I.6**)⁵¹ y disulfuros (**I.8**)⁵² con rendimientos que pueden alcanzar, en algunos casos, el 90 %.^{30e,45}

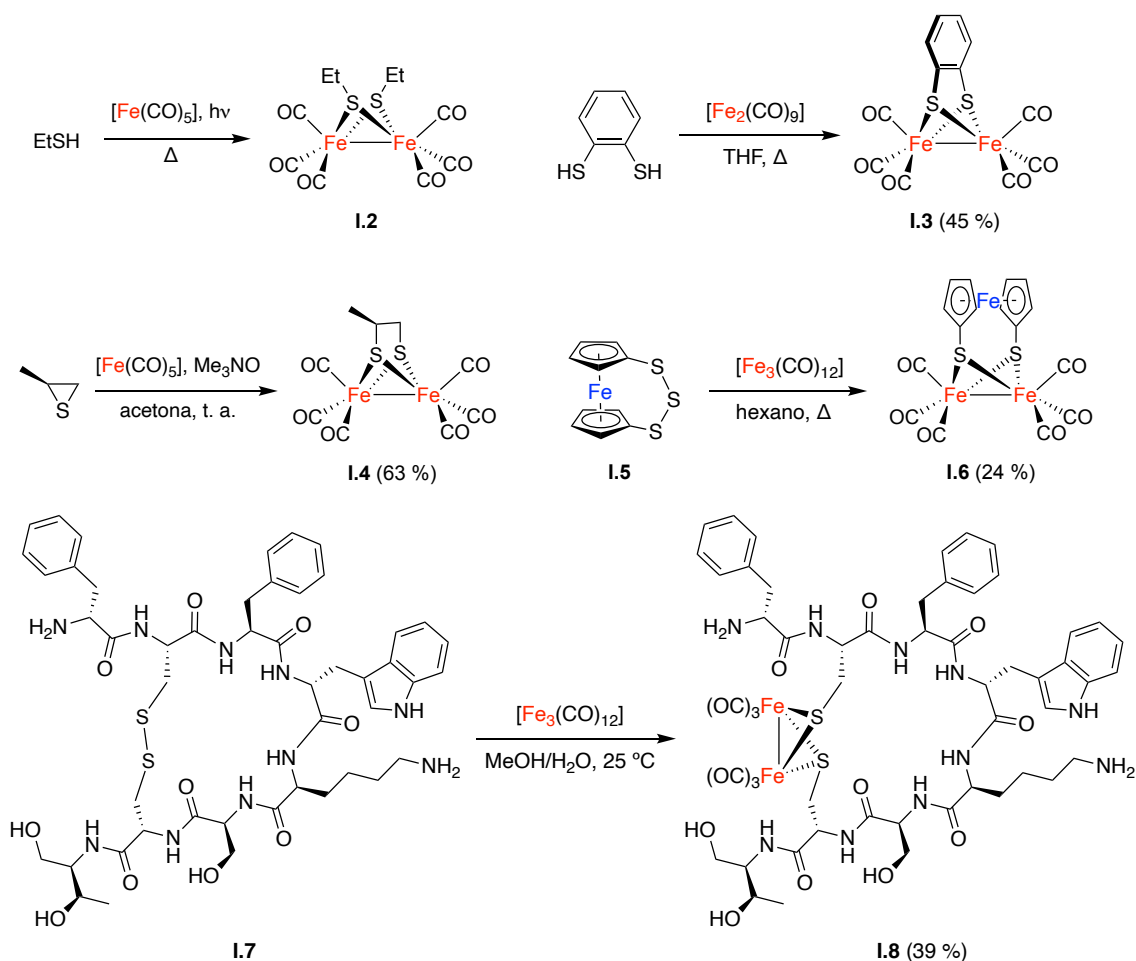
⁴⁸ Nametkin, N. S.; Tyurin, V. D.; Kukina, M. A., Synthesis and some properties of sulfur-containing iron tricarbonyl complexes. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *149*, 355-370.

⁴⁹ Cabeza, J. A.; Martínez-García, M. A.; Riera, V.; Ardura, D.; García-Granda, S., Binuclear Iron(I), Ruthenium(I), and Osmium(I) Hexacarbonyl Complexes Containing a Bridging Benzene-1,2-dithiolate Ligand. Synthesis, X-ray Structures, Protonation Reactions, and EHMO Calculations. *Organometallics* **1998**, *17*, 1471-1477

⁵⁰ Zhang, Q.-Q.; Dickson, R. S.; Fallon, G. D.; Mayadunne, R., A comparison of the reactions of pentacarbonyliron with cyclic thioethers and related dialkyl sulfides. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *627*, 201-205.

⁵¹ Seyferth, D.; Hames, B. W., Synthesis of μ, μ' -(1,1'-dithiolatoferrrocene)hexacarbonyldiiron. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *77*, L1-L2.

⁵² Apfel, U.-P.; Rudolph, M.; Apfel, C.; Robl, C.; Langenegger, D.; Hoyer, D.; Jaun, B.; Ebert, M.-O.; Alpermann, T.; Seebach, D.; Weigand, W., Reaction of $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ with octreotide—chemical, electrochemical and biological investigations. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3065-3071.



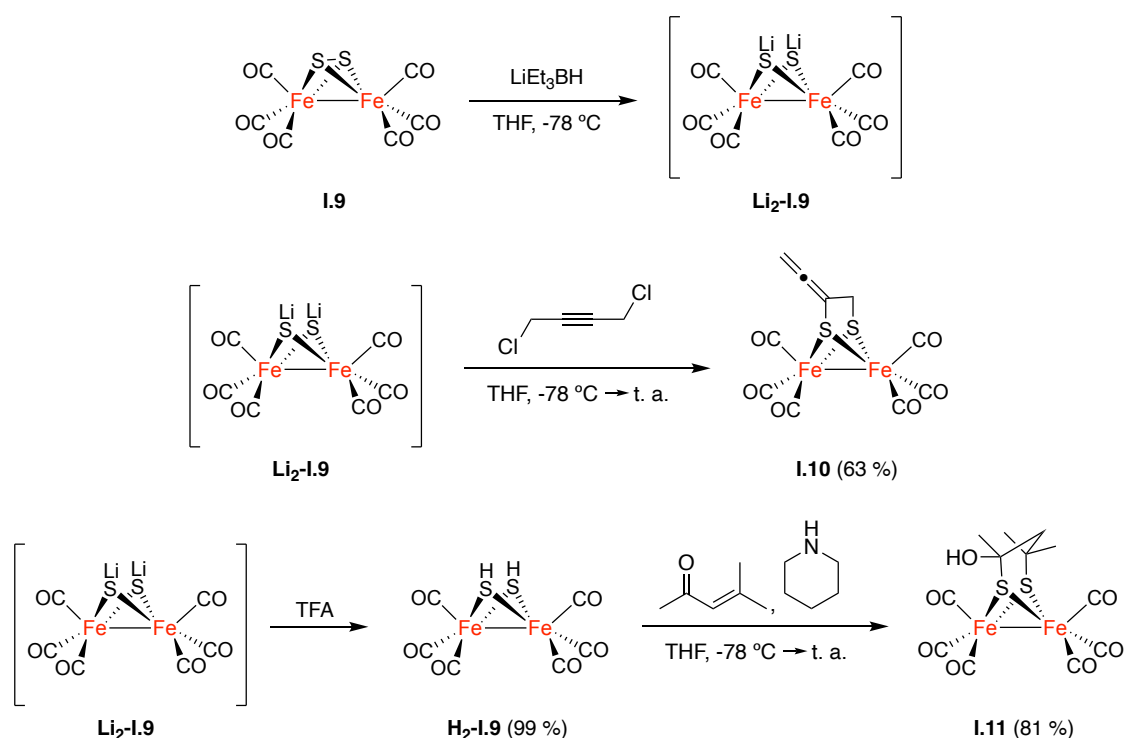
Esquema I.2. Síntesis de compuestos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ a partir de $[\text{Fe}_x(\text{CO})_y]$.

2) La funcionalización del ligando puente del complejo precursor $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**)⁵³. En primer lugar, es necesario reducir el ligando $(\mu\text{-S})_2$ con LiEt_3BH , lo que genera la especie $\text{Li}_2[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**Li₂-I.9**). Esta especie dilitiada es capaz de reaccionar de la misma forma que un tiolato orgánico, participando en reacciones de sustitución (**I.10**)⁵⁴ y adición nucleófila (**I.11**)⁵⁵ en las que se obtienen complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ con buenos rendimientos (Esquema I.3).^{30e,45}

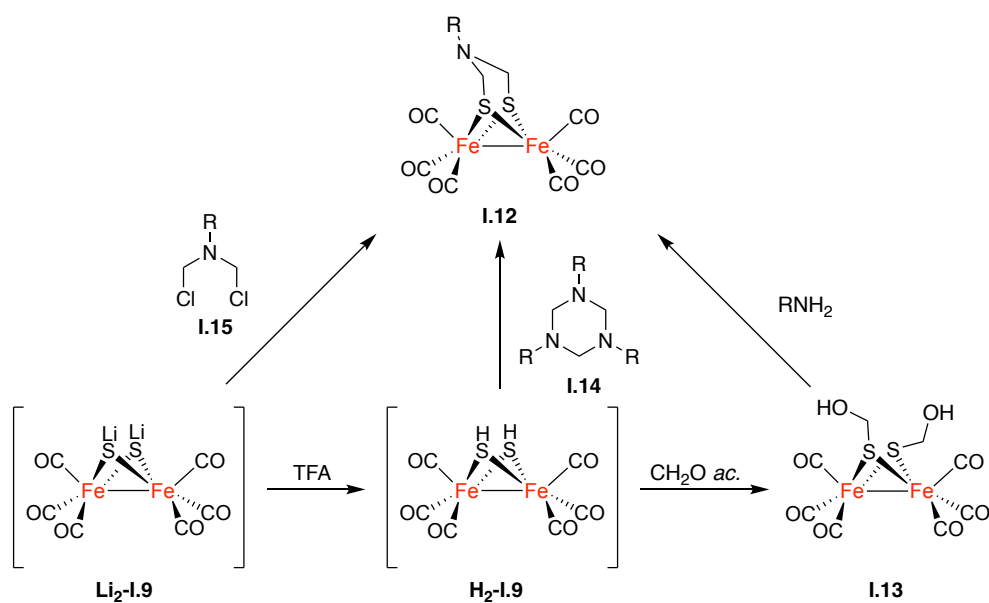
⁵³ Stanley, J. L.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R., Studies on the condensation pathway to and properties of diiron azadithiolate carbonyls. *Organometallics* **2007**, *26*, 1907-1911.

⁵⁴ Wen, N.; Xu, F.; Feng, Y.; Du, S., A new cumulene diiron complex related to the active site of Fe-only hydrogenases and its phosphine substituted derivatives: synthesis, electrochemistry and structural characterization. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 1123-1130.

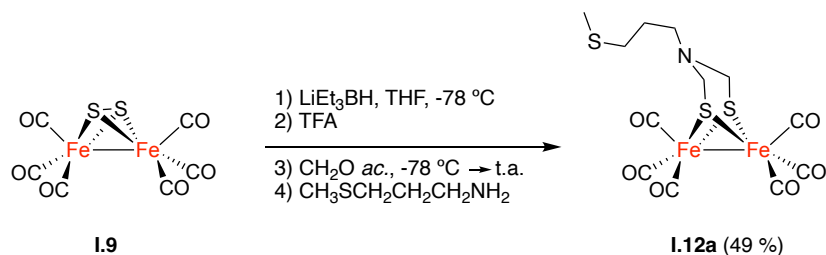
⁵⁵ Seyferth, D.; Womack, G. B.; Henderson, R. S.; Cowie, M.; Hames, B. W., Michael-type addition reactions of bis(μ -mercapto)bis(tricarbonyliron): proximity-induced formation of bidentate organosulfur ligands. *Organometallics* **1986**, *5*, 1568-1575.



Esta metodología sintética también se ha utilizado ampliamente para preparar complejos de fórmula general $[(\mu-ADT^R)Fe_2(CO)_6]$ (**I.12**). En el Esquema I.4 se muestran distintas rutas sintéticas para obtener este tipo de complejos a partir de los derivados reducidos de **I.9**. La elección de una u otra vía se basa en las características electrónicas del resto R del complejo **I.12**.



De esta manera, si se quiere incorporar un ligando puente ADT en el que el fragmento nitrogenado deriva de una amina primaria con carácter electrodonador, como en el caso del complejo **I.12a**⁵⁶ (Esquema I.5), es necesario preparar el hemitioacetal **I.13** mediante la formilación del complejo **H₂-I.9**. La posterior adición de la amina genera el correspondiente complejo $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ con rendimientos moderados.^{53,57}



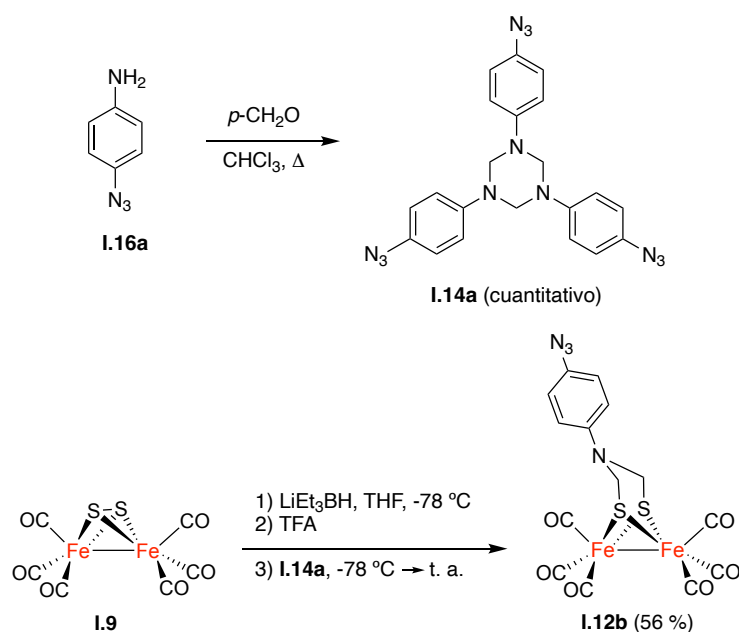
Esquema I.5. Preparación del complejo **I.12a** vía formilación.

Si, por el contrario, el N de la amina no es lo suficientemente nucleófilo, esta no es capaz de reaccionar con el hemitioacetal **I.13** y es necesaria su activación. Una forma para llevar a cabo dicho proceso es sintetizar previamente el trímero **I.14** mediante el tratamiento de la amina correspondiente con *p*-CH₂O. De esta manera, se pueden emplear condiciones más drásticas que las que el compuesto **I.13** puede soportar para favorecer la adición nucleófila. Posteriormente, el compuesto **I.14** se hace reaccionar con **H₂-I.9** en medio ácido para dar lugar a **I.12**. Un ejemplo que se prepara siguiendo esta metodología es **I.12b**, en el cual el resto R del complejo $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ es un grupo *p*-C₆H₄N₃ (Esquema I.6).⁵⁸

⁵⁶ Li, Y.-L.; Wu, Y.; Wei, J.; Wei, J.; Xie, B.; Zou, L.-K.; Cheng, J.; Wang, Z.; He, J.; Wu, M.-L.; Zhao, P.-H., Investigations on the synthesis, structural characterization and electrochemical properties of diiron azadithiolate complexes and phosphine-substituted derivatives. *Polyhedron* **2017**, *135*, 231-236

⁵⁷ Song, L. C., Investigations on butterfly Fe/S cluster S-centered anions $(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$, $(\mu\text{-S})(\mu\text{-RS})\text{Fe}_2(\text{CO})_6$, and related species. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 21-8.

⁵⁸ Merinero, A. D.; Collado, A.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Caballero, A.; Zapata, F.; Sierra, M. A., Triazole-containing [FeFe] hydrogenase mimics: synthesis and electrocatalytic behavior. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 16267-16278.

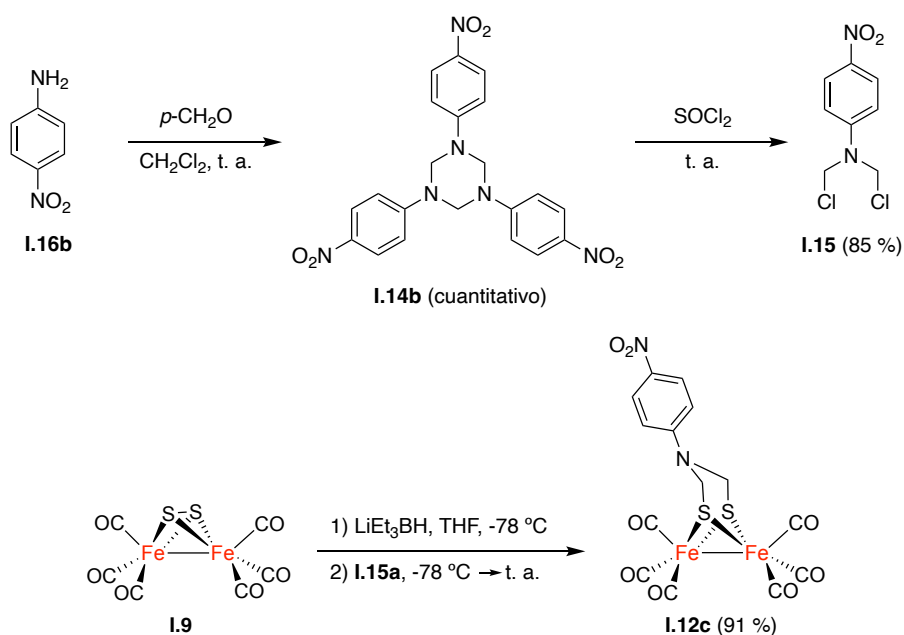


Esquema I.6. Preparación del complejo **I.12b** vía trimerización de **I.16a**.

Si R es un grupo fuertemente electroattractor como en el caso de **I.12c**, es necesario preparar el derivado clorometilado **I.15**⁵⁹ como se muestra en el Esquema I.7. Para obtener este compuesto, la *p*-nitroanilina se trata con *p*- CH_2O y, una vez se forma el trímero **I.14b**, se realiza un tratamiento con SOCl_2 . Mediante reacción de sustitución nucleófila entre el derivado clorometilado y la especie **I.9** se obtiene **I.12c** con un 91 % de rendimiento.⁶⁰

⁵⁹ a) Böhme, H.; Denis, J.-P.; Drechsler, H.-J., Bildung und reaktionsverhalten von N,N-bis(halogenmethyl)-carbonsäureamiden. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1979, 1447-1455. b) Lawrence, J. D.; Li, H.; Rauchfuss, T. B., Beyond Fe-only hydrogenases: -functionalized 2-aza-1,3-dithiolates $\text{Fe}_2[(\text{SCH}_2)_2\text{NR}](\text{CO})_x$ ($x = 5, 6$). *Chem. Commun.* **2001**, 1482-1483.

⁶⁰ Liu, T.; Wang, M.; Shi, Z.; Cui, H.; Dong, W.; Chen, J.; Åkermark, B.; Sun, L., Synthesis, structures and electrochemical properties of nitro- and amino-functionalized diiron azadithiolates as active site models of Fe-only hydrogenases. *Chem. - Eur. J.* **2004**, 10, 4474-4479.

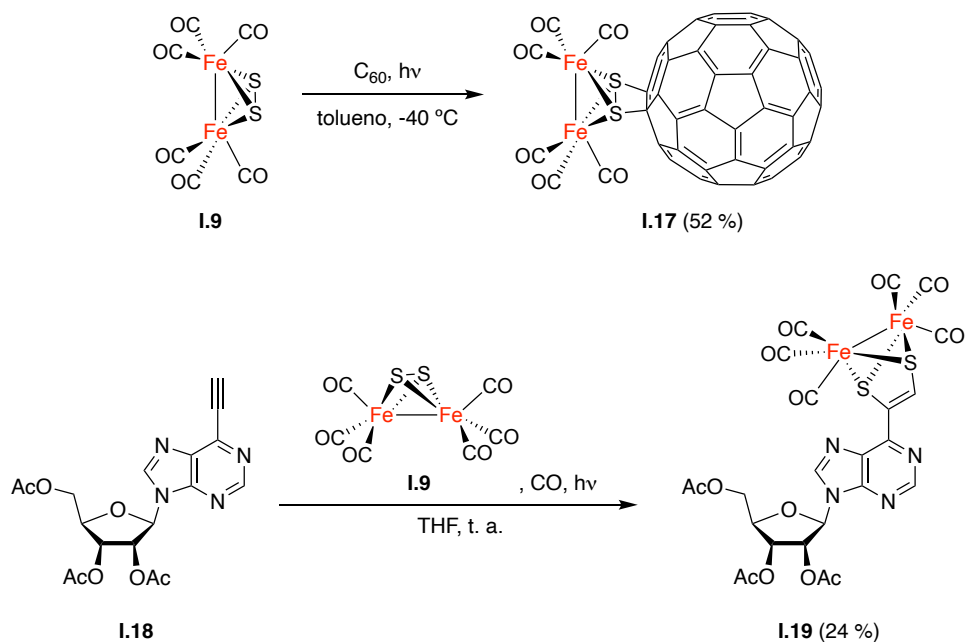


Esquema I.7. Preparación del complejo **I.12c** vía clorometilación de **I.16b**.

3) Un método menos utilizado que los dos anteriores para preparar complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ y que se ha estudiado exhaustivamente en nuestro grupo de investigación es la fotocicloaddición [2+2] entre alquenos/alquinos y el enlace S-S del complejo **I.9**.⁶¹ Mediante este procedimiento se pueden sintetizar miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa con una amplia variedad de motivos estructurales (**I.17**⁶² y **I.19**,⁶¹ Esquema I.8). Este tipo de reacciones siguen un mecanismo concertado y son completamente diastereoselectivas, obteniéndose los *cis*-cicloadductos en el caso de alquenos di y trisustituídos. Los rendimientos de este tipo de reacciones suelen ser bajos y dependen fuertemente de los sustituyentes de los compuestos insaturados.

⁶¹ Aguado, S.; Casarrubios, L.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A., Revisiting the photochemical synthesis of $[\text{FeFe}]$ -hydrogenase mimics: reaction optimization, mechanistic study and electrochemical behaviour. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 29855-29867.

⁶² Westmeyer, M. D.; Rauchfuss, T. B.; Verma, A. K., Iron sulfido derivatives of the fullerenes C60 and C70. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7140-7147.



Esquema 1.8. Síntesis de complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ mediante fotocicloación.

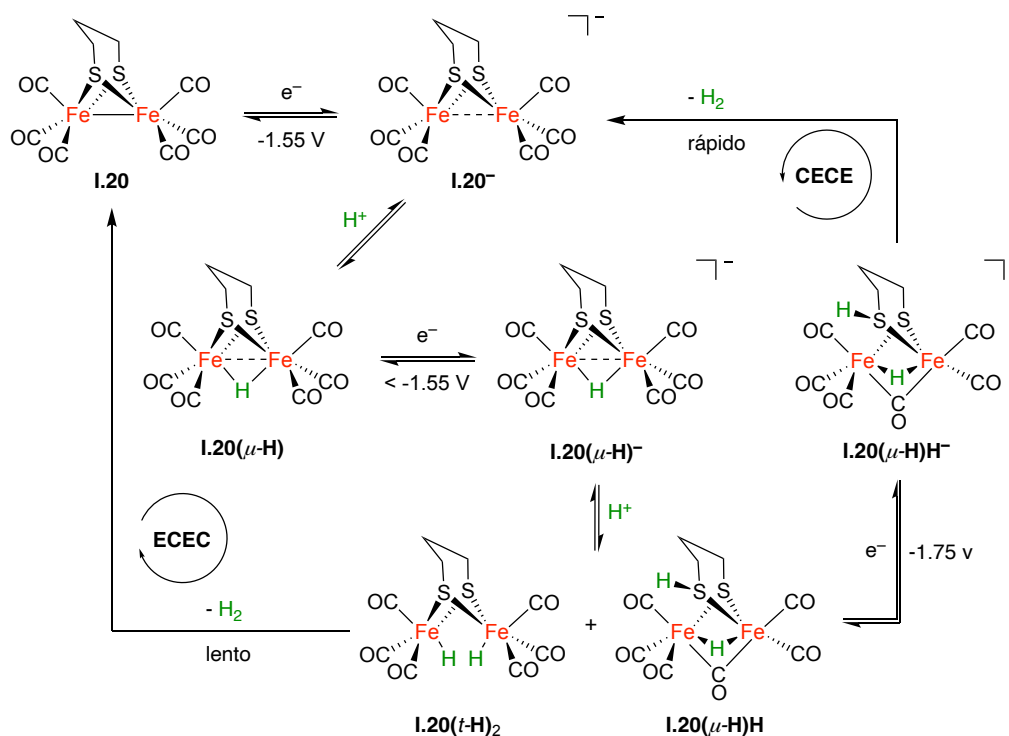
Ciclo catalítico para la generación de H_2

El ciclo catalítico por el que los miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa producen H_2 depende de la estructura de cada complejo. De hecho, es posible que un mismo mimético de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa participe en varios ciclos catalíticos. Estos pueden llegar a competir entre sí dependiendo del ácido empleado y del potencial al que se trabaja. En este contexto, son clave los ligandos del centro bimetalico, ya que pueden existir estructuras en un complejo $[\text{FeFe}]$ que no sean posibles en otros con ligandos diferentes. Debido a la gran cantidad de miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa descritos es imposible discutir todos los mecanismos de acción propuestos para la formación de H_2 . Para intentar reflejar esta diversidad mecanística se van a comentar los ciclos catalíticos que se conocen en mayor detalle, correspondientes a miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa sencillos.^{30b,63}

⁶³ Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Electron and proton transfers at diiron dithiolate sites relevant to the catalysis of proton reduction by the $[\text{FeFe}]$ -hydrogenases. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1476-1494.

En el Esquema I.9 se muestran los ciclos catalíticos propuestos para el complejo $[(\mu\text{-PDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.20**) en la reacción de evolución de H_2 .⁶⁴ Inicialmente, **I.20** no es lo suficientemente básico como para protonarse por lo que en primer lugar tiene que ocurrir una reducción monoelectrónica a -1.55 V. La especie generada $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^0]$ (**I.20**⁻) sí es capaz de protonarse en presencia de un ácido, formándose así **I.20**($\mu\text{-H}$). Este compuesto con un hidruro puente, formalmente $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{I}}]$, es más fácil de reducir que el complejo **I.20**⁻ por lo que tiene lugar una segunda reducción monoelectrónica ($E < -1.55$ V). La especie monoaniónica resultante **I.20**($\mu\text{-H}$)⁻ ($[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]$), más básica que su predecesora, puede sufrir otra protonación, esta vez en dos lugares distintos. La primera opción sería la protonación del centro metálico, lo que daría lugar a la especie **I.20**(t-H)₂ con dos hidruros terminales. Esta especie es capaz de producir H_2 de forma lenta y así regenerar **I.20** a través de un proceso general electroquímico / químico / electroquímico / químico (ECEC). Por otro lado, uno de los átomos de S del ligando puente de **I.20**($\mu\text{-H}$)⁻ puede recibir el protón, lo que supone la formación del hidruro puente $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]$ **I.20**($\mu\text{-H}$)H en la que uno de los tioles se descoordina de uno de los Fe. El complejo neutro **I.20**($\mu\text{-H}$)H puede sufrir otro proceso de reducción, obteniéndose la especie monoaniónica **I.20**($\mu\text{-H}$)H⁻. Esta evoluciona hacia **I.20**⁻ mediante la rápida liberación de H_2 siguiendo un mecanismo químico / electroquímico / químico / electroquímico (CECE).

⁶⁴ **a)** Borg, S. J.; Behrsing, T.; Best, S. P.; Razavet, M.; Liu, X.; Pickett, C. J., Electron transfer at a dithiolate-bridged diiron assembly: electrocatalytic hydrogen evolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16988-16999. **b)** Takahashi, K.; Murakami, M.; Yamanaka, S., Role of the phosphoinositide 3-kinase pathway in mouse embryonic stem (ES) cells. *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 1522-1525. **c)** Capon, J.-F.; Ezzaher, S.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Davin, T. J.; McGrady, J. E.; Muir, K. W., Electrochemical and theoretical investigations of the reduction of $[\text{Fe}_2(\text{CO})_5\text{L}\{\mu\text{-SCH}_2\text{XCH}_2\text{S}\}]$ complexes related to $[\text{FeFe}]$ hydrogenase. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 2052-2064. **d)** Greco, C.; Zampella, G.; Bertini, L.; Bruschi, M.; Fantucci, P.; De Gioia, L., Insights into the mechanism of electrocatalytic hydrogen evolution mediated by $\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{C}_3\text{H}_6)(\text{CO})_6$: the simplest functional model of the Fe-hydrogenase active site. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 108-116. **e)** Borg, S. J.; Ibrahim, S. K.; Pickett, C. J.; Best, S. P., Electrocatalysis of hydrogen evolution by synthetic diiron units using weak acids as the proton source: pathways of doubtful relevance to enzymic catalysis by the diiron subsite of $[\text{FeFe}]$ hydrogenase. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 852-860.

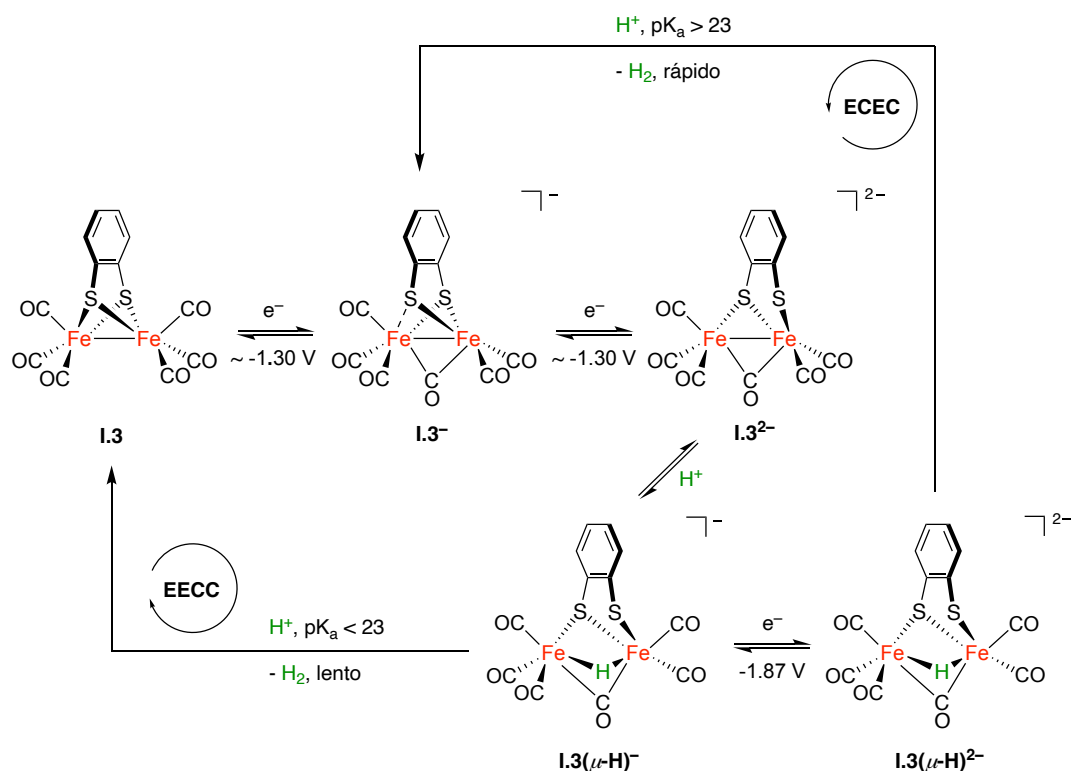


Esquema I.9. Ciclos catalíticos propuestos para el complejo **1.20**.^{30b,64d}

Por otra parte, los mecanismos por los que el complejo $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**1.3**) lleva a cabo la reducción de protones son distintos a los anteriores (Esquema I.10).⁶⁵ Como ocurría en el caso del complejo **1.20**, el primer paso es la reducción electroquímica de **1.3** en torno a -1.30 V . A diferencia del complejo **1.20⁻**, la especie **1.3⁻** sufre, a continuación, otro proceso de reducción a un potencial más positivo que el primero debido a que esta segunda transferencia electrónica está mucho más favorecida que la anterior. Como consecuencia, lo que se observa experimentalmente en el VC es una onda en la zona catódica en la que intervienen dos e^- correspondiente a la formación de la especie dianiónica $[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]$ **1.3²⁻**. Esta especie presenta uno de los tioles descoordinado de uno de los Fe y es lo suficientemente básica como para poder protonarse en el centro metálico. Como resultado, se obtiene la especie **1.3($\mu\text{-H}$)⁻**, la cual contiene un hidruro puente y un centro metálico $[\text{Fe}^I\text{Fe}^I]$. Dependiendo del ácido empleado durante el proceso, **1.3($\mu\text{-H}$)⁻** puede seguir dos vías. Si el pK_a del ácido utilizado

⁶⁵ Felton, G. A. N.; Vannucci, A. K.; Chen, J.; Lockett, L. T.; Okumura, N.; Petro, B. J.; Zakai, U. I.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L., Hydrogen generation from weak acids: electrochemical and computational studies of a diiron hydrogenase mimic. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12521-12530.

es < 23 , se produce la evolución de H_2 de forma lenta mediante un mecanismo electroquímico / electroquímico / químico / químico (EECC), lo cual regenera **I.3**. Si, por el contrario, el pK_a del ácido es > 23 es necesario aumentar la basicidad del complejo mediante otro proceso de reducción fuertemente catódico (-1.87 V), obteniéndose $I.3(\mu-H)^{2-}$ como resultado. Esta especie es ahora capaz de protonarse, dando lugar a la liberación H_2 de forma rápida y regenerando la especie $I.3^-$ siguiendo un mecanismo ECEC.

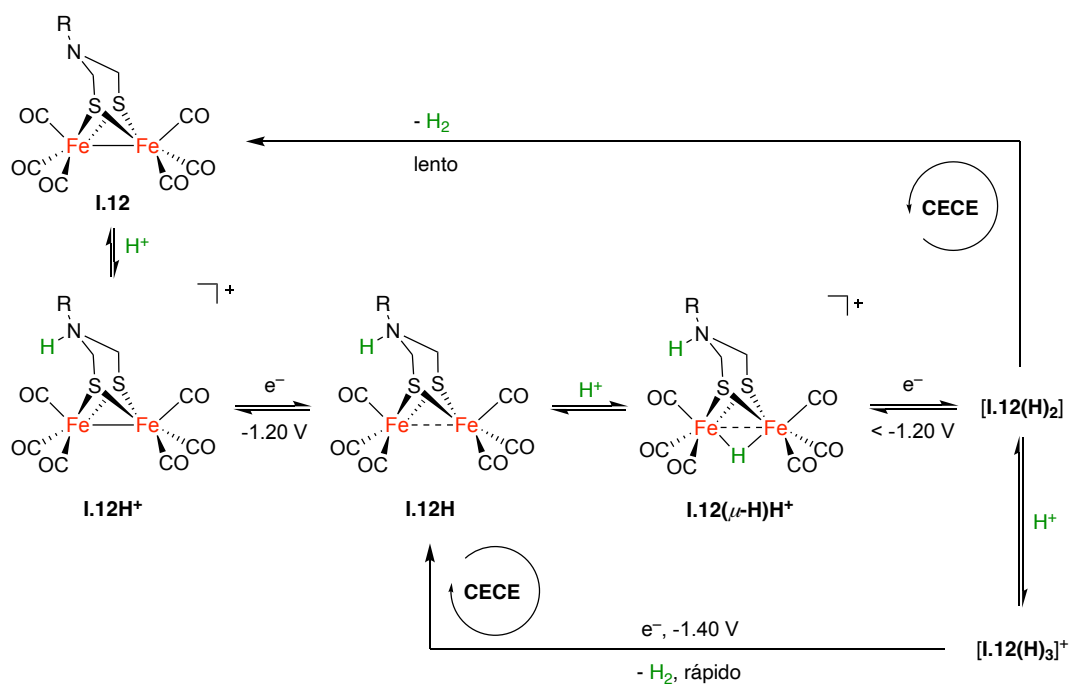


Esquema I.10. Ciclos catalíticos propuestos para el complejo **I.3**.^{30b,65}

Respecto a los complejos $[(\mu-ADT^R)Fe_2(CO)_6]$ (**I.12**), (**R** = **d**) *i*-Pr, **e**) CH_2CH_2OMe , **f**) $CH_2(4-PhBr)$) su mecanismo de acción está fuertemente influenciado por el ligando ADT^R (Esquema I.11).⁶⁶ En primer lugar, **I.12** sufre la protonación en el grupo amino del ADT, el centro más básico del complejo. La

⁶⁶ **a**) Ott, S.; Kritikos, M.; Åkermark, B.; Sun, L.; Lomoth, R., A biomimetic pathway for hydrogen evolution from a model of the iron hydrogenase active site. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1006-1009. **b**) Capon, J.-F.; Ezzaher, S.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Electrochemical insights into the mechanisms of proton reduction by $[Fe_2(CO)_6(\mu-SCH_2N(R)CH_2S)]$ complexes related to the $[2Fe]H$ subsite of $[FeFe]$ hydrogenase. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 1954-1964.

nueva especie catiónica $\mathbf{I.12H}^+$, ahora con menor densidad de carga negativa, es capaz de reducirse unos 450 mV antes que el complejo neutro $\mathbf{I.12}$, dando lugar a $\mathbf{I.12H}$. A continuación, el centro $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{0}}]$ de $\mathbf{I.12H}$ se protona dando lugar al complejo de valencia mixta $\mathbf{I.12}(\mu\text{-H})\text{H}^+$ ($[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{II}}]$). Este último se reduce por debajo de -1.20 V a la especie $\mathbf{I.12}(\text{H})_2$, cuya estructura es desconocida. Esta especie es capaz de provocar la evolución de H_2 de forma lenta regenerando $\mathbf{I.12}$ a través de un mecanismo CECE. En presencia de un ácido fuerte, no solamente se produce la pérdida lenta de H_2 , sino que la especie $\mathbf{I.12}(\text{H})_2$ también puede volver a protonarse, formándose $\mathbf{I.12}(\text{H})_3^+$. Esta última es capaz de generar H_2 de forma más rápida que $\mathbf{I.12}(\text{H})_2$ tras sufrir una reducción a -1.40 V siguiendo un mecanismo paralelo CECE.



Esquema 1.11. Ciclos catalíticos propuestos para los complejos $\mathbf{I.12d}$ ($R = i\text{-Pr}$) y $\mathbf{I.12e}$ ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$).^{30b,66b}

Comportamiento electrocatalítico

La voltamperometría cíclica a diferentes valores de pH es la técnica más empleada para evaluar las propiedades electrocatalíticas de los miméticos de

[FeFe] hidrogenasa.⁶⁷ Usualmente, los miméticos de [FeFe] hidrogenasa presentan dos eventos de reducción a pH neutro.^{30e} Entre -1.20 y -1.70 V vs Fc⁺/Fc se observa la reducción reversible [Fe^IFe^I]/[Fe^IFe⁰],^{58,68} entre -1.80 y -2.0 V vs Fc⁺/Fc tiene lugar una reducción típicamente irreversible atribuida al proceso [Fe^IFe⁰]/[Fe⁰Fe⁰].^{60,65, 69} La reversibilidad de los procesos viene determinada por distintos factores como pueden ser el tipo de ligandos y la estabilidad del complejo [FeFe], la velocidad del barrido, el potencial y el medio en el que se lleven a cabo los experimentos. Por otro lado, los miméticos de [FeFe] hidrogenasa también suelen experimentar una oxidación irreversible en torno a 0.50 V vs Fc⁺/Fc atribuida al proceso [Fe^IFe^I]/[Fe^IFe^{II}].^{30e,68a-c,68e-f,69a-b}

Cuando los voltamperogramas de un mimético se registran en presencia de ácido, tanto la intensidad como la reversibilidad (si la hubiese inicialmente) de los procesos de reducción se ven alteradas.^{58,60,65,66,68,69} Además, si el mimético es capaz de producir H₂ en condiciones electrocatalíticas pueden observarse nuevos procesos de reducción correspondientes a la formación de hidruros

⁶⁷ Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L., A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *J. Chem. Educ.* **2018**, *95*, 197-206.

⁶⁸ **a)** Gloaguen, F.; Lawrence, J. D.; Schmidt, M.; Wilson, S. R.; Rauchfuss, T. B., Synthetic and structural studies on [Fe₂(SR)₂(CN)_x(CO)_{6-x}]^{x-} as active site models for Fe-only hydrogenases. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12518-12527. **b)** Mejia-Rodriguez, R.; Chong, D.; Reibenspies, J. H.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y., The hydrophilic phosphotriazaadamantane ligand in the development of H₂ production electrocatalysts: iron hydrogenase model complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12004-12014. **c)** Eilers, G.; Schwartz, L.; Stein, M.; Zampella, G.; de Gioia, L.; Ott, S.; Lomoth, R., Ligand versus metal protonation of an iron hydrogenase active site mimic. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 7075-7084. **d)** Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B., Terminal hydride in [FeFe]-hydrogenase model has lower potential for H₂ production than the isomeric bridging hydride. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2261-2263. **e)** Gao, S.; Fan, J.; Sun, S.; Peng, X.; Zhao, X.; Hou, J., Selenium-bridged diiron hexacarbonyl complexes as biomimetic models for the active site of Fe-Fe hydrogenases. *Dalton Trans.* **2008**, 2128-2135. **f)** Si, G.; Wang, W.-G.; Wang, H.-Y.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Facile synthesis and functionality-dependent electrochemistry of Fe-only hydrogenase mimics. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8101-8111. **g)** Rana, A.; Kumar Das, P.; Mondal, B.; Dey, S.; Crouthers, D.; Dey, A., Investigation of bridgehead effects on reduction potential in alkyl and aryl azadithiolate-bridged (μ -SCH₂XCH₂S) [Fe(CO)₃]₂ synthetic analogues of [FeFe]-H₂ase active site. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 3633-3643.

⁶⁹ **a)** Chong, D.; Georgakaki, I. P.; Mejia-Rodriguez, R.; Sanabria-Chinchilla, J.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y., Electrocatalysis of hydrogen production by active site analogues of the iron hydrogenase enzyme: structure/function relationships. *Dalton Trans.* **2003**, 4158-4163. **b)** Song, L.-C.; Yang, Z.-Y.; Bian, H.-Z.; Liu, Y.; Wang, H.-T.; Liu, X.-F.; Hu, Q.-M., Diiron oxadithiolate type models for the active site of iron-only hydrogenases and biomimetic hydrogen evolution catalyzed by Fe₂(μ -SCH₂OCH₂S- μ)(CO)₆. *Organometallics* **2005**, *24*, 6126-6135. **c)** Hou, J.; Peng, X.; Liu, J.; Gao, Y.; Zhao, X.; Gao, S.; Han, K., A binuclear isocyanide azadithiolatoiron complex relevant to the active site of Fe-only hydrogenases: synthesis, structure and electrochemical properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 4679-4686. **d)** Dey, S.; Rana, A.; Dey, S. G.; Dey, A., Electrochemical hydrogen production in acidic water by an azadithiolate bridged synthetic hydrogenase mimic: role of aqueous solvation in lowering overpotential. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 429-436.

metálicos y/o especies protonadas. A modo de ejemplo ilustrativo, en la Figura I.7 se representan los VCs del compuesto **I.3** en presencia de AcOH. Teniendo en cuenta el mecanismo descrito anteriormente (Esquema I.10), la primera onda catódica, a -1.30 V, corresponde al proceso de reducción reversible dielectrónico **I.3/I.3²⁻**. Cuando se añade ácido, la especie **I.3²⁻** se protona dando lugar a **I.3(μ -H)⁻**, la cual se reduce a **I.3(μ -H)²⁻** a partir de -1.87 V. Este segundo proceso de reducción aumenta su intensidad a medida que lo hace la cantidad de AcOH. Este fenómeno es típico de los procesos en los que se ven involucradas especies electrocatalíticamente activas, en este caso, en la reducción de H⁺. Cuando **I.3(μ -H)²⁻** se forma, una segunda protonación provoca la liberación de H₂ y, como consecuencia, la especie **I.3⁻** se regenera. Al potencial actual (< -1.87 V), **I.3⁻** es capaz de reanudar el ciclo catalítico, volviendo a formar la especie **I.3(μ -H)⁻**. De esta manera, la cantidad de especie a reducir en la superficie del electrodo es cada vez más grande, lo que se traduce en un aumento de la intensidad de corriente. La rapidez con la que se produce el incremento de intensidad es directamente proporcional a la velocidad del ciclo catalítico y está limitado por la difusión de los protones a la superficie del electrodo. Cuando se invierte la dirección del barrido de potencial, el proceso de oxidación **I.3(μ -H)²⁻/I.3(μ -H)⁻** no se observa. Esto se debe a que la especie **I.3(μ -H)²⁻** se consume rápidamente en el proceso de liberación de H₂, pues la catálisis sigue produciéndose hasta superar los -1.87 V. Otro punto importante es la pérdida de reversibilidad del primer proceso, **I.3/I.3²⁻**. Tras producirse la catálisis (E > -1.87 V), la especie existente es **I.3⁻**, quien rápidamente se reduce y protona formando **I.3(μ -H)⁻** al encontrarse a E < -1.30 V. Esta última especie está en equilibrio con **I.3²⁻**. Sin embargo, a altas concentraciones de AcOH, este equilibrio se encuentra desplazado hacia **I.3(μ -H)⁻**, lo cual imposibilita proceso de oxidación **I.3²⁻/I.3**.

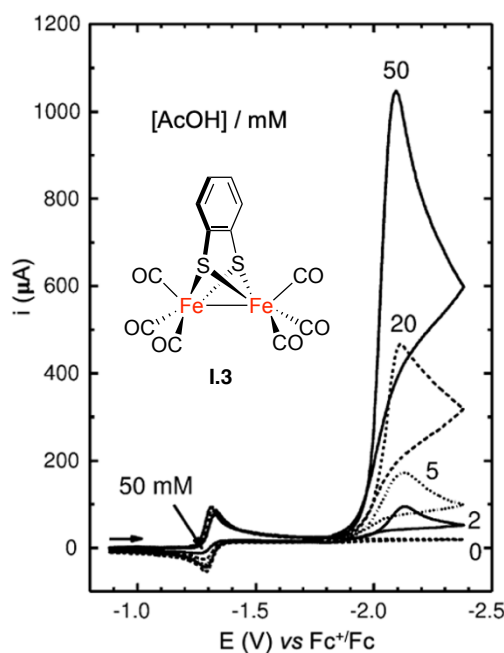


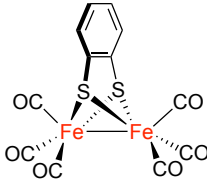
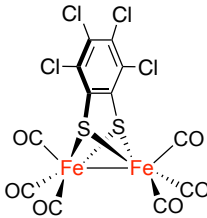
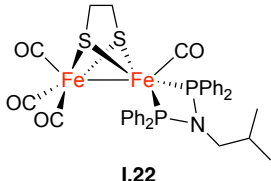
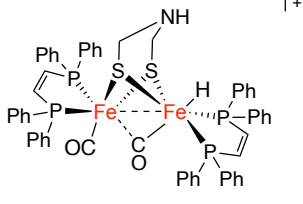
Figura I.7. VCs de una disolución del compuesto **1.3** (10^{-3} M) en MeCN con AcOH (0-50 equiv.) conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte. Imagen obtenida de la referencia 65.

Para caracterizar correctamente las propiedades de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa como catalizadores en la generación de H_2 es necesario obtener una serie de parámetros tanto termodinámicos como cinéticos.⁷⁰ Con respecto a los primeros, el más importante es el sobrepotencial (η). Este término se refiere a la energía adicional que hay que aplicar al sistema para que se lleve a cabo una reacción electroquímica. En el caso de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa se representa como la diferencia, en voltios, del potencial de reducción al que está ocurriendo la catálisis y el potencial estándar de reducción de los H^+ del ácido utilizado. Por otro lado, el parámetro cinético más importante que se puede obtener de las medidas electroquímicas es el TOF (*turnover frequency*, por sus siglas en inglés), valor que determina el número de moléculas de H_2 producidas por molécula de catalizador y por unidad de tiempo. En la Tabla

⁷⁰ **a)** Costentin, C.; Drouet, S.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Turnover numbers, turnover frequencies, and overpotential in molecular catalysis of electrochemical reactions. Cyclic voltammetry and preparative-scale electrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11235-11242. **b)** Rountree, E. S.; McCarthy, B. D.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L., Evaluation of homogeneous electrocatalysts by cyclic voltammetry. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 9983-10002. **c)** Costentin, C.; Passard, G.; Savéant, J.-M., Benchmarking of homogeneous electrocatalysts: overpotential, turnover frequency, limiting turnover number. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5461-5467. **d)** Gloaguen, F., Electrochemistry of simple organometallic models of iron-iron hydrogenases in organic solvent and water. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 390-398.

I.1 se muestran las propiedades electrocatalíticas de distintos miméticos de [FeFe] hidrogenasa.

Tabla I.1. Propiedades electrocatalíticas de miméticos de [FeFe] hidrogenasa.

| Complejo | Disolvente | Ácido | η (V) | TOF (s ⁻¹) | Ref. |
|---|---------------------------------|------------------------|------------|------------------------|------|
|  <p>I.3</p> | MeCN | TsOH | 0.63 | 41 | 71 |
|  <p>I.21</p> | MeCN | AcOH | 0.39 | 6.5 | 72 |
|  <p>I.22</p> | MeCN | AcOH | 0.67 | 13.9 | 73 |
|  <p>I.23</p> | CH ₂ Cl ₂ | ClCH ₂ COOH | 0.71 | 5000 | 38a |

⁷¹ Quentel, F.; Gloaguen, F., Kinetic and thermodynamic aspects of the electrocatalysis of acid reduction in organic solvent using molecular diiron-dithiolate compounds. *Electrochim. Acta* **2013**, *110*, 641-645.

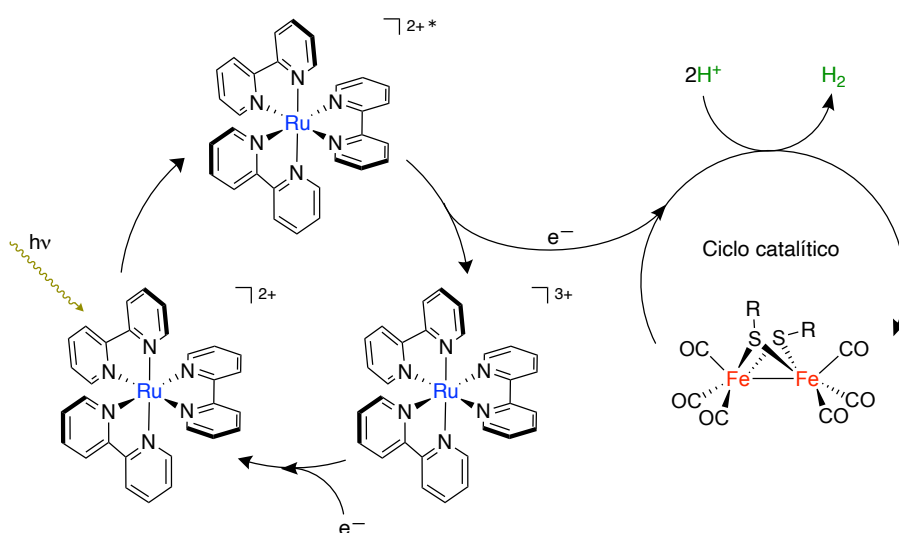
⁷² Donovan, E. S.; McCormick, J. J.; Nichol, G. S.; Felton, G. A. N., Cyclic voltammetric studies of chlorine-substituted diiron benzenedithiolato hexacarbonyl electrocatalysts inspired by the [FeFe]-hydrogenase active site. *Organometallics* **2012**, *31*, 8067-8070.

⁷³ Zhao, P.-H.; Hu, M.-Y.; Li, J.-R.; Ma, Z.-Y.; Wang, Y.-Z.; He, J.; Li, Y.-L.; Liu, X.-F., Influence of dithiolate bridges on the structures and electrocatalytic performance of small bite-angle PNP-chelated diiron complexes Fe₂(μ-xdt)(CO)₄{κ²-(Ph₂P)₂NR} related to [FeFe]-hydrogenases. *Organometallics* **2019**, *38*, 385-394.

Con esto en mente, la preparación de nuevos miméticos de [FeFe] hidrogenasa tiene como objetivo disminuir el η y aumentar el TOF para que el proceso de generación de H_2 sea más favorable termodinámica y cinéticamente.

Métodos para generar H_2 empleando miméticos de [FeFe] hidrogenasa

La producción de H_2 a partir de miméticos de [FeFe] hidrogenasa puede llevarse a cabo de dos formas, dependiendo de la fuente de e^- . La primera de ellas se basa en el empleo de un agente reductor externo junto a un fotosensibilizador. Este último, en presencia de luz, se excita dando lugar a una especie fuertemente reductora que es capaz de transferir los e^- al centro [FeFe], provocando la evolución de H_2 . Finalmente, el fotosensibilizador se regenera por la acción del agente reductor (Esquema I.12).



Esquema I.12. Transferencia electrónica desde un fotosensibilizador a un mimético de [FeFe] hidrogenasa para generar H_2 .

Especialmente relevantes son las contribuciones de Sun y colaboradores a este campo, quienes han descrito miméticos de [FeFe] hidrogenasa que unen un fotosensibilizador de manera covalente al complejo bimetálico (I.24-I.26, Figura I.8).⁷⁴

⁷⁴ a) Ott, S.; Kritikos, M.; Åkermark, B.; Sun, L., Synthesis and structure of a biomimetic model of the iron hydrogenase active site covalently linked to a ruthenium photosensitizer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3285-3288. b) Wolpher, H.; Borgström, M.; Hammarström, L.; Bergquist, J.;

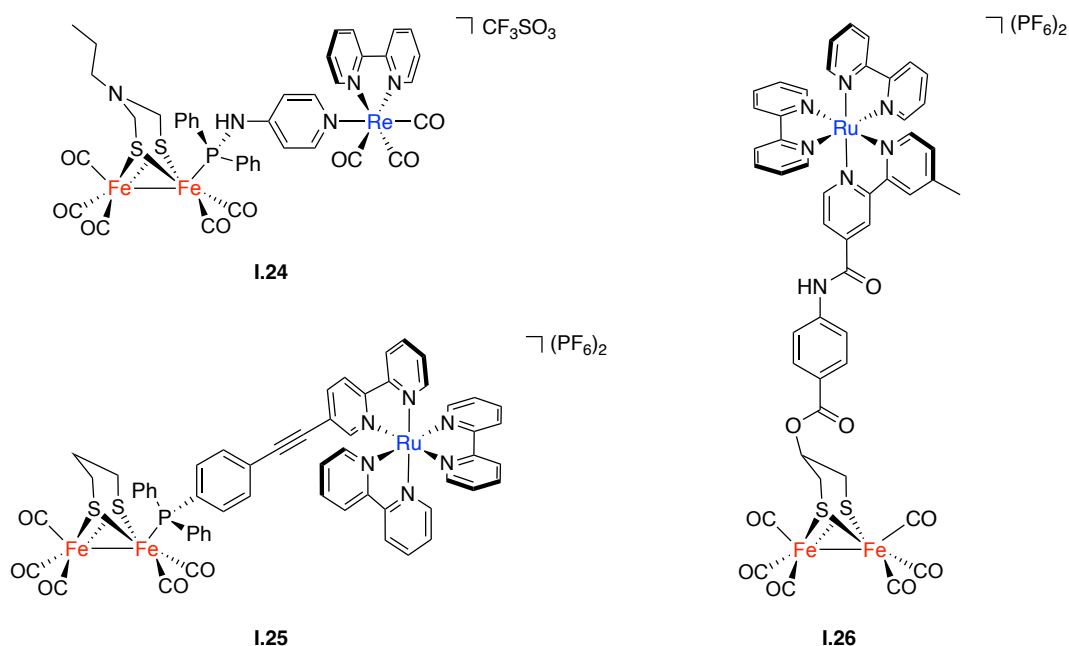
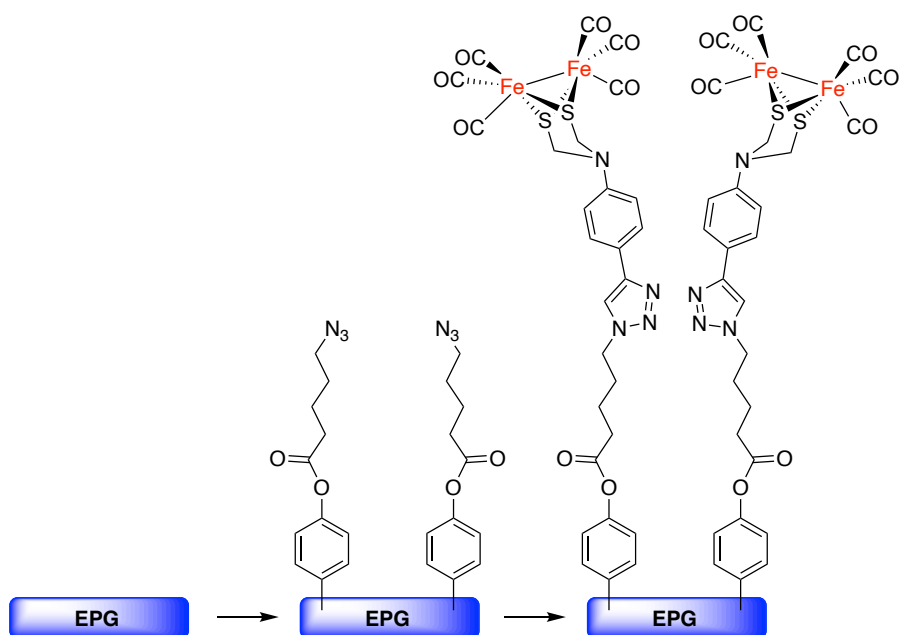


Figura I.8. Miméticos de $[FeFe]$ hidrogenasa que poseen fragmentos fotosensibilizadores unidos de forma covalente al complejo $[FeFe]$.

En la segunda metodología para generar H_2 , el mimético de $[FeFe]$ hidrogenasa se ancla a una superficie conductora (electrodo) que es la encargada de proveer al mimético con los e^- necesarios para el desarrollo de su función, evitando así el uso de reductores externos (Esquema I.13).

Sundström, V.; Styring, S.; Sun, L.; Åkermark, B., Synthesis and properties of an iron hydrogenase active site model linked to a ruthenium tris-bipyridine photosensitizer. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 989-991. **c)** Ott, S.; Borgström, M.; Kritikos, M.; Lomoth, R.; Bergquist, J.; Åkermark, B.; Hammarström, L.; Sun, L., Model of the iron hydrogenase active site covalently linked to a ruthenium photosensitizer: synthesis and photophysical properties. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 4683-4692. **d)** Ekström, J.; Abrahamsson, M.; Olson, C.; Bergquist, J.; Kaynak, F. B.; Eriksson, L.; Sun, L.; Becker, H.-C.; Åkermark, B.; Hammarström, L.; Ott, S., Bio-inspired, side-on attachment of a ruthenium photosensitizer to an iron hydrogenase active site model. *Dalton Trans.* **2006**, 4599-4606. **e)** Gao, W.; Liu, J.; Jiang, W.; Wang, M.; Weng, L.; Åkermark, B.; Sun, L., An azadithiolate bridged Fe_2S_2 complex as active site model of $FeFe$ -hydrogenase covalently linked to a $Re(CO)_3(bpy)(py)$ photosensitizer aiming for light-driven hydrogen production. *C. R. Chim.* **2008**, 11, 915-921.



Esquema I.13. Unión covalente de un mimético de [FeFe] hidrogenasa a una superficie de grafito modificada.⁷⁵

Dicho anclaje se realiza a través de los ligandos del complejo [FeFe], por lo que resulta indispensable sintetizar miméticos de [FeFe] hidrogenasa que contengan grupos funcionales en su estructura capaces de interactuar con las superficies objetivo. Algunos ejemplos de estos miméticos los encontramos en la Figura I.9. El complejo **1.27** puede unirse a superficies modificadas mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar (Esquema I.13).⁷⁵ También se han descrito varios ejemplos de complejos [FeFe] (**1.28** y derivados)⁷⁶ capaces de formar enlaces amida con las superficies mediante adición nucleófila a los ésteres de succinimida que poseen en su estructura. Otras aproximaciones se basan en la

⁷⁵ Ahmed, M. E.; Dey, S.; Mondal, B.; Dey, A., H₂ evolution catalyzed by a FeFe-hydrogenase synthetic model covalently attached to graphite surfaces. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8188-8191.

⁷⁶ **a)** Vijaikanth, V.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Chemically modified electrode based on an organometallic model of the [FeFe] hydrogenase active center. *Electrochem. Commun.* **2005**, 7, 427-430. **b)** Le Goff, A.; Artero, V.; Metayé, R.; Moggia, F.; Jousset, B.; Razavet, M.; Tran, P. D.; Palacin, S.; Fontecave, M., Immobilization of FeFe hydrogenase mimics onto carbon and gold electrodes by controlled aryldiazonium salt reduction: an electrochemical, XPS and ATR-IR study. *Int. J. Hydrogen Energy* **2010**, 35, 10790-10796.

inmovilización de complejos [FeFe] en electrodos de oro (**1.29**)⁷⁷ y óxido de estaño (**1.30**).⁷⁸

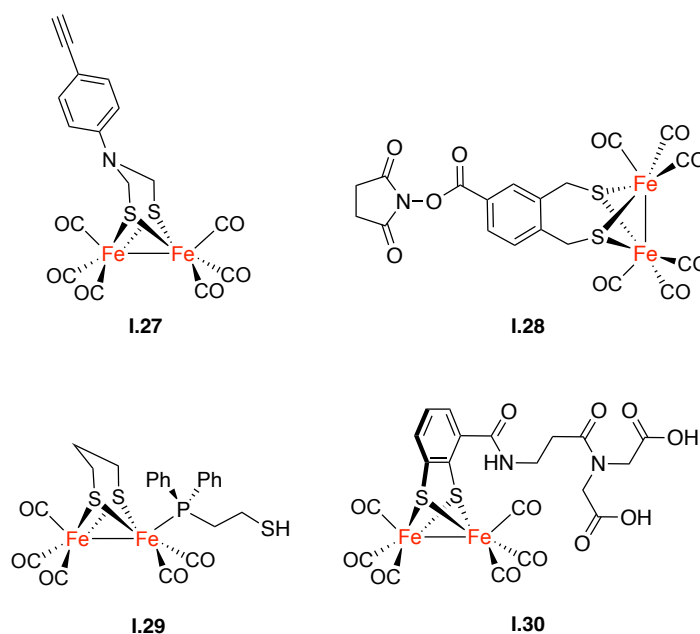


Figura 1.9. Miméticos de [FeFe] hidrogenasa que contienen en su estructura grupos capaces de interactuar con superficies.

A pesar de los avances realizados en las últimas dos décadas, a día de hoy los miméticos de [FeFe] hidrogenasa no son una alternativa viable a los métodos actuales para producir H₂. La baja actividad electrocatalítica respecto a las enzimas, así como la necesidad de emplear disolventes orgánicos y drásticas condiciones de trabajo, son algunos de los factores que limitan su uso a gran escala. Por este motivo, las investigaciones actuales se centran en la síntesis de miméticos de [FeFe] hidrogenasa que sean capaces de trabajar en medios acuosos y en modular sus propiedades electrocatalíticas, con el propósito de asemejarlas a las de las enzimas naturales.

⁷⁷ Chmielowiec, B.; Saadi, F. H.; Baricuatro, J. H.; Javier, A.; Kim, Y.-G.; Sun, G.; Darensbourg, M. Y.; Soriaga, M. P., Molecular catalysis that transpires only when the complex is heterogenized: Studies of a hydrogenase complex surface-tethered on polycrystalline and (111)-faceted gold by EC, PM-FT-IRRAS, HREELS, XPS and STM. *J. Electroanal. Chem.* **2014**, *716*, 63-70.

⁷⁸ Zaffaroni, R.; Detz, R. J.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H., A functional hydrogenase mimetic chemisorbed onto fluorine-doped tin oxide electrodes: a strategy towards water splitting devices. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 209-218.

I.2. OBJETIVOS GENERALES

Los objetivos principales de este trabajo son:

- Modular las propiedades ácido-base y redox de miméticos de [FeFe] hidrogenasa mediante la incorporación de metales de transición en su estructura.
- Sintetizar nuevos complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_{6-x}\text{L}_x]$ que posean los grupos funcionales adecuados para unir los nuevos centros metálicos.
- Sintetizar nuevos miméticos de [FeFe] hidrogenasa que sean capaces de interaccionar con superficies con el fin de desarrollar catalizadores heterogéneos eficientes en la producción de H_2 .
- Estudiar las propiedades electrocatalíticas de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa sintetizados.

***II. Modelo de predicción del potencial
de reducción de miméticos de [FeFe] hidrogenasa***

II.1. INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado en el Capítulo I, las propiedades ácido-base y redox del centro [FeFe] de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa son cruciales para el desempeño de su actividad catalítica.^{30b, 79} A pesar de esto, se han realizado pocos estudios sistemáticos sobre la influencia que ejercen, en estas propiedades, los diferentes ligandos coordinados a miméticos de [FeFe] hidrogenasa.

En 2008, Batista y colaboradores verificaron que la densidad electrónica del centro [FeFe] variaba al sustituir un ligando CO de la primera esfera de coordinación de la unidad [FeFe] por otro ligando usando una aproximación experimental-computacional (DFT).⁸⁰ La variación de la densidad electrónica dependía de la capacidad dadora o aceptora del ligando. Así, ligandos con fuerte carácter dador- σ , pero menor capacidad aceptora- π que el ligando CO aumentaban la densidad electrónica del centro [FeFe] de acuerdo con la serie espectroquímica CO < CNMe < CN⁻ < PPh₃ < PPhMe₂, incrementándose el carácter básico del complejo bimetálico. Como consecuencia, la protonación de la unidad [FeFe] es más favorable termodinámicamente, y este centro puede protonarse con ácidos débiles formando el correspondiente hidruro metálico. Sin

⁷⁹ **a)** Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Catalysis of the electrochemical H₂ evolution by di-iron sub-site models. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1664-1676. **b)** Wang, M.; Chen, L.; Li, X.; Sun, L., Approaches to efficient molecular catalyst systems for photochemical H₂ production using [FeFe]-hydrogenase active site mimics. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 12793-12800. **c)** Wang, N.; Wang, M.; Chen, L.; Sun, L., Reactions of [FeFe]-hydrogenase models involving the formation of hydrides related to proton reduction and hydrogen oxidation. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 12059-12071. **d)** Rauchfuss, T. B., Diiron azadithiolates as models for the [FeFe]-hydrogenase active site and paradigm for the role of the second coordination sphere. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2107-2116. **e)** Arrigoni, F.; Mohamed Bouh, S.; Elleouet, C.; Pétilon, F. Y.; Schollhammer, P.; De Gioia, L.; Zampella, G., Electrochemical and theoretical investigations of the oxidatively induced reactivity of the complex [Fe₂(CO)₄(κ^2 -dmpe)(μ -adt^{Bn})] related to the active site of [FeFe] hydrogenases. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 15036-15051. **f)** Arrigoni, F.; Bertini, L.; Bruschi, M.; Greco, C.; De Gioia, L.; Zampella, G., H₂ activation in [FeFe]-hydrogenase cofactor versus diiron dithiolate models: factors underlying the catalytic success of nature and implications for an improved biomimicry. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 1227-1241. **g)** Borthakur, B.; Vargas, A.; Phukan, A. K., A computational study of carbene ligand stabilization of biomimetic models of the rotated hred state of [FeFe]-hydrogenase. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 2295-2303. **h)** Ghosh, S.; Hollingsworth, N.; Warren, M.; Hrovat, D. A.; Richmond, M. G.; Hogarth, G., Hydrogenase biomimics containing redox-active ligands: Fe₂(CO)₄(μ -edt)(κ^2 -bpcd) with electron-acceptor 4,5-bis(diphenylphosphino)-4-cyclopenten-1,3-dione (bpcd) as a potential [Fe₄-S₄]_H surrogate. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 6051-6060. **i)** Nurttala, S. S.; Zaffaroni, R.; Mathew, S.; Reek, J. N. H., Control of the overpotential of a [FeFe] hydrogenase mimic by a synthetic second coordination sphere. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3081-3084.

⁸⁰ Roy, L. E.; Batista, E. R.; Hay, P. J., Theoretical studies on the redox potentials of fe dinuclear complexes as models for hydrogenase. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 9228-9237.

embargo, una mayor densidad electrónica lleva ligada una mayor dificultad a la hora de reducir dicho centro, por lo que el proceso catalítico ocurrirá a potenciales más negativos con el consiguiente aumento del sobrepotencial del sistema.

Pickett estudió en 2014 la relación entre la velocidad de protonación de miméticos de [FeFe] hidrogenasa con distintos ligandos puente y la energía de sus respectivos HOMOs (relacionada con el potencial de oxidación).⁸¹ Usando esta correlación se pueden predecir velocidades de protonación de otros miméticos a partir de sus potenciales de oxidación. Posteriormente, Dey estudió la influencia que ejercía la naturaleza del ligando puente en las propiedades redox del centro [FeFe].⁸² Para ello, sintetizaron miméticos [FeFe] hidrogenasa con distintos ligandos puente $\text{ADT}^{\text{Ar-Y}}$ en el que se modificaron los sustituyentes en posición *para* del grupo N-arilo (Figura II.1). Mediante estudios computacionales y experimentales se establecieron correlaciones entre el primer potencial de reducción de los complejos y las frecuencias de vibración de los ligandos CO. En este caso, los autores concluyeron que la naturaleza del sustituyente en la posición *para* del grupo N-arilo ejercía una influencia meramente electrónica en el centro [FeFe]. Dependiendo del sustituyente empleado, el potencial de reducción correspondiente al proceso $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{0}}]$ experimentaba cambios de hasta 330 mV.

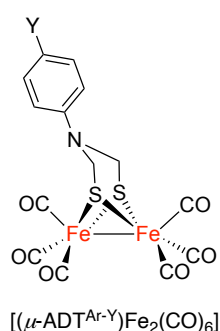


Figura II.1. Complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{Ar-Y}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$. Y = NO₂, H, Br, I y OMe.⁸²

⁸¹ Jablonskytė, A.; Webster, L. R.; Simmons, T. R.; Wright, J. A.; Pickett, C. J., Electronic control of the protonation rates of Fe–Fe bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13038-13044.

⁸² Rana, A.; Kumar Das, P.; Mondal, B.; Dey, S.; Crouthers, D.; Dey, A., Investigation of bridgehead effects on reduction potential in alkyl and aryl azadithiolate-bridged $(\mu\text{-SCH}_2\text{XCH}_2\text{S})$ $[\text{Fe}(\text{CO})_3]_2$ synthetic analogues of [FeFe]-H₂ase active site. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 3633-3643

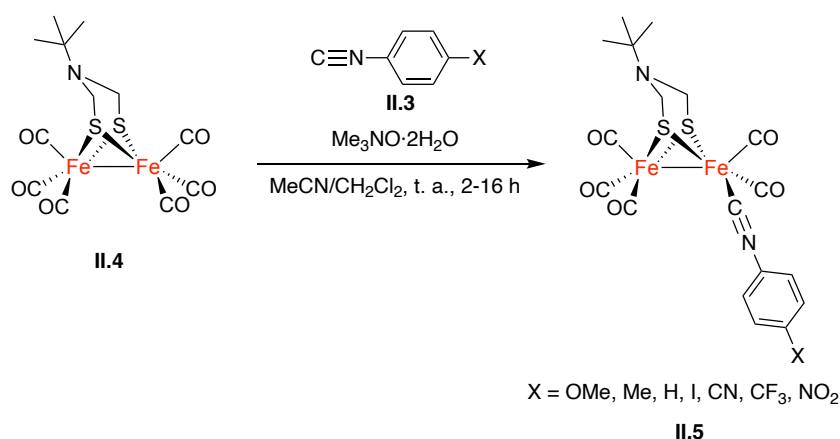
Como se demuestra en estos estudios, las propiedades electrocatalíticas de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa están íntimamente relacionadas con la densidad electrónica que aportan los ligandos al centro [FeFe]. En este sentido, la idea de introducir ligandos fácilmente modificables en la primera esfera de coordinación resulta interesante como método para modular a voluntad las propiedades del complejo bimetálico. A su vez, las correlaciones de energía libre pueden ser unas herramientas muy poderosas para predecir qué tipo de modificaciones sobre los nuevos ligandos son las más adecuadas para mejorar los procesos de electrocatálisis.

II.2. OBJETIVOS

El uso de isonitrilos como moduladores del potencial de reducción de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa puede ser una alternativa interesante para determinar la influencia de sustituyentes dadores y aceptores en las propiedades electrónicas de estos complejos. Este tipo de ligandos, al igual que los ligandos CO, tienen propiedades dadoras- σ yceptoras- π , con la diferencia de que los ligandos CO no se pueden modificar químicamente. Sin embargo, las propiedades electrónicas de los isonitrilos se pueden modular en función del sustituyente unido al átomo de N.

En este capítulo se pretende estudiar la relación entre el potencial de reducción de un mimético de [FeFe] hidrogenasa y el sustituyente de un ligando isonitrilo aromático coordinado a la unidad [FeFe]. Para llevar a cabo el estudio se eligió una serie de ligandos isonitrilo aromáticos con diferentes sustituyentes, tanto electrodonadores como electroaceptores. Se propone el uso de correlaciones lineales de energía libre como modelo predictivo del potencial de reducción de la unidad [FeFe] de miméticos de hidrogenasa.

de trimetilamina, lo que provocó la eliminación de uno de los ligandos CO como CO₂. A continuación, se añadió una disolución del correspondiente CN-Ar en diclorometano, produciéndose la coordinación de este al centro metálico (Esquema II.3).



Esquema II.3. Preparación de los complejos **II.5**.

El análisis del crudo de reacción reveló la presencia de los complejos **II.5** acompañados de los materiales de partida sin reaccionar y residuos de Fe insolubles. Los complejos **II.5a-II.5g** se aislaron como sólidos rojos con rendimientos del 21-45 % tras la correspondiente purificación mediante cromatografía en columna. Estos compuestos se caracterizaron por métodos espectroscópicos y HRMS-ESI.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} son congruentes con las estructuras mostradas en la Figura II.2 y con los datos descritos en la bibliografía.^{53,83} En el espectro de RMN de ¹H del complejo **II.4**, las señales de los grupos metileno del ligando puente se observan como una señal ancha.⁵³ En el caso de los complejos **II.5a-II.5g**, estos grupos metileno se observan como

⁸³ **a)** Lawrence, J. D.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R., New class of diiron dithiolates related to the Fe-only hydrogenase active site: synthesis and characterization of [Fe₂(SR)₂(CNMe)₇]²⁺. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6193-6195. **b)** Song, L.-C.; Li, Q.-S.; Yang, Z.-Y.; Hua, Y.-J.; Bian, H.-Z.; Hu, Q.-M., Synthesis and characterization of diiron thiadithiolate complexes related to the active site of [FeFe]-hydrogenases. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 1119-1128. **c)** Wang, W.-G.; Wang, F.; Wang, H.-Y.; Si, G.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Photocatalytic hydrogen evolution by [FeFe] hydrogenase mimics in homogeneous solution. *Chem. - Asian J.* **2010**, *5*, 1796-1803.

dos señales a un desplazamiento químico muy parecido.^{45,84} Esto es debido a la combinación de dos factores: la rápida interconversión bote/silla que sufre el ligando ADT y la no equivalencia de las dos conformaciones como consecuencia de la incorporación del ligando CN-Ar (Esquema II.4). En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **II.5a-II.5g** aparecen dos señales de diferente intensidad correspondientes a CO coordinado a metal, indicando la existencia de dos grupos CO no equivalentes.⁸⁴

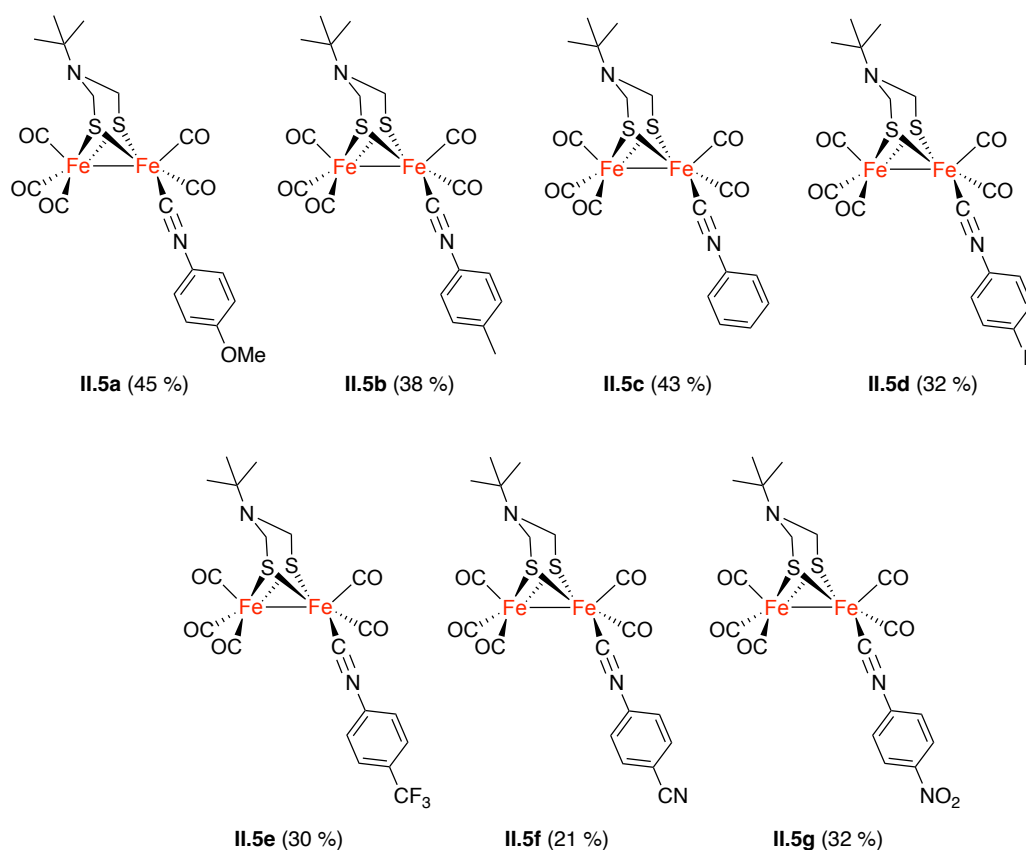
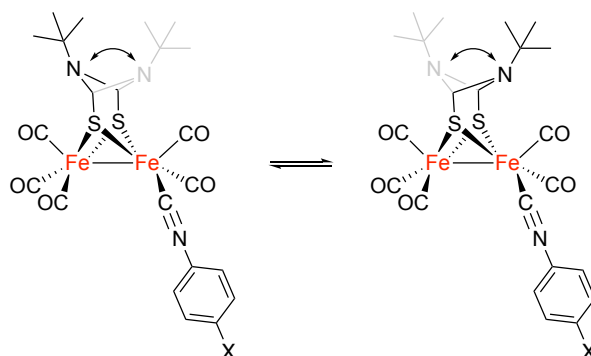


Figura II.2. Estructura de los complejos **II.5a-II.5g**.

⁸⁴ Crouthers, D. J.; Denny, J. A.; Bethel, R. D.; Munoz, D. G.; Darensbourg, M. Y., Conformational mobility and pendent base effects on electrochemistry of synthetic analogues of the [FeFe]-hydrogenase active site. *Organometallics* **2014**, 33, 4747-4755.



Esquema II.4. Comportamiento fluxional. Interconversión bote/silla del ligando puente en los compuestos II.5.

El comportamiento fluxional de estos compuestos en disolución se estudió mediante experimentos de RMN a temperatura variable. Para estos ensayos se escogió el compuesto II.5a y se registraron varios espectros de RMN de ^1H en CD_2Cl_2 desde 25 a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura II.3).

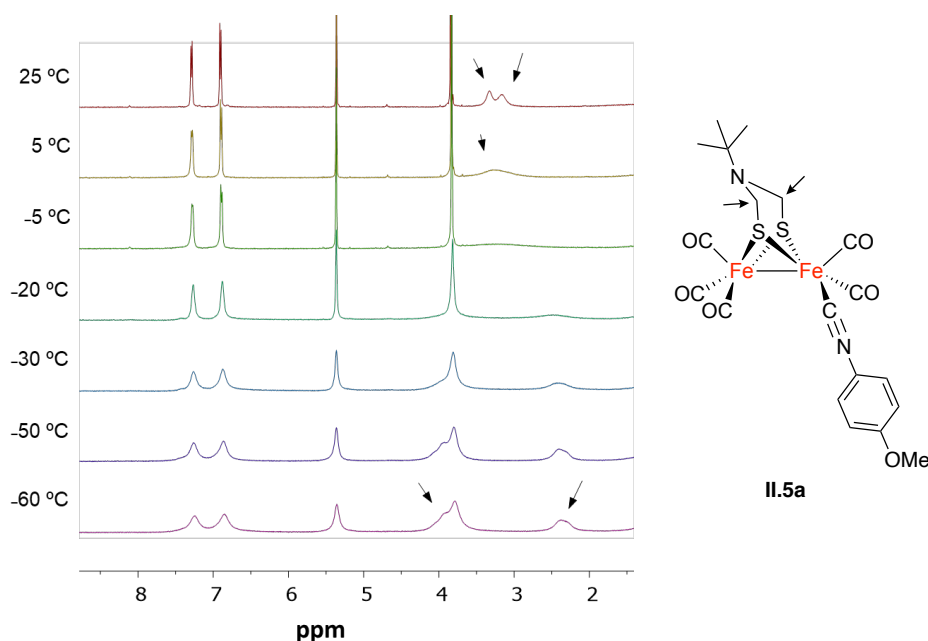


Figura II.3. Espectros de RMN de ^1H (500 MHz) en CD_2Cl_2 del compuesto II.5a a distintas temperaturas. Las flechas indican las señales correspondientes a los grupos metileno del ligando ADT.

Como se muestra en la Figura II.3, a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ puede observarse la coalescencia de las señales correspondientes a los protones de los grupos metileno. Por otro lado, si la temperatura desciende de los $-30\text{ }^\circ\text{C}$, se pueden

identificar dos señales distintas para estos metilenos. Estos datos indican que, a baja temperatura, la interconversión bote/silla del ligando puente ADT deja de tener lugar. Como resultado se observan dos señales correspondientes a los protones de los grupos metileno en posición axial y ecuatorial. En este sistema, la disposición más favorable que adopta el complejo debe ser la que presenta el grupo *t*-Bu más alejado del ligando isonitrilo.

En el caso del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, cuando la temperatura es de $-60\text{ }^\circ\text{C}$, se observa un aumento en el número de las señales correspondientes a los CO, CN, CN- C_{Ar} y CH_2 (Figura II.4).^{84,85} Este fenómeno se debe a que la rotación sobre el átomo de Fe de estos ligandos es más lenta a baja temperatura y las posiciones apical y basal respecto al Fe dejan de ser equivalentes. Así podemos observar dos especies diferentes que son indistinguibles a temperatura ambiente: una con el CN-Ar en posición basal y otra con este ligando en apical. De esta forma, el desplazamiento químico de los ligandos CO y CN-Ar depende de la posición que estos ocupen ya que su entorno químico será distinto (Esquema II.5).

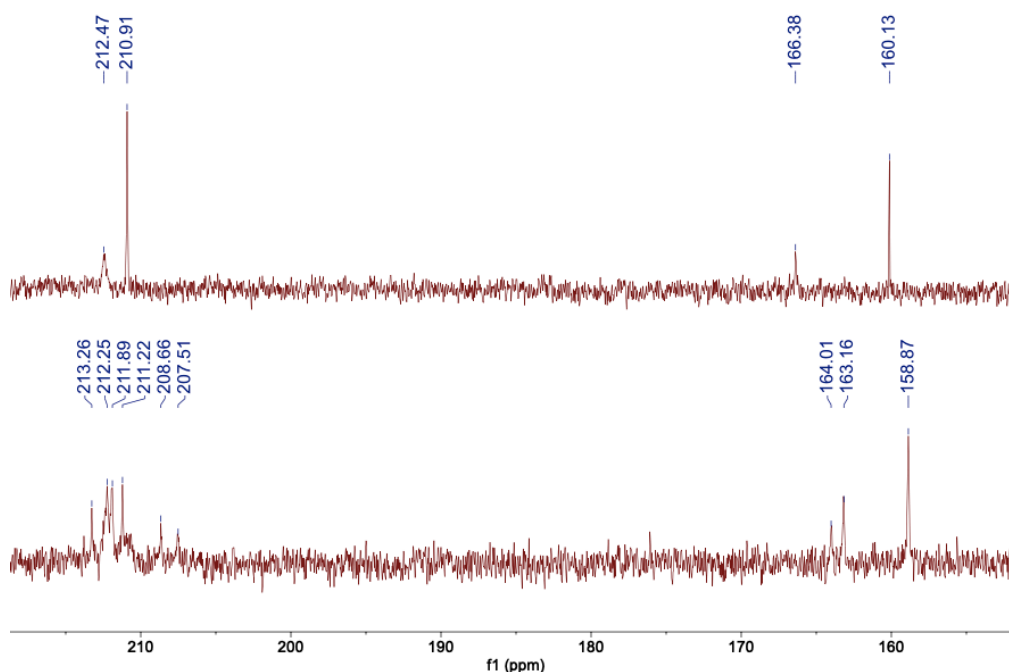
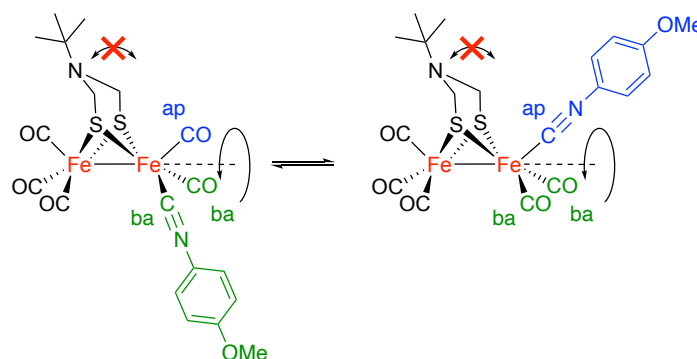


Figura II.4. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz), CD_2Cl_2 , compuesto **II.5a**. Arriba, registrado a $25\text{ }^\circ\text{C}$; abajo, a $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Ampliación de la región donde aparecen las señales correspondientes a los ligandos CO y CN-(*p*-PhOMe).

⁸⁵ Lyon, E. J.; Georgakaki, I. P.; Reibenspies, J. H.; Darensbourg, M. Y., Coordination sphere flexibility of active-site models for Fe-only hydrogenase: studies in intra- and intermolecular diatomic ligand exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3268-3278.



Esquema II.5. Comportamiento fluxional del compuesto **II.5a**. Intercambio rotatorio entre las posiciones basales y apical.

II.3.2. Análisis computacional y electroquímico

Como se ha mencionado en el apartado I.1.4., el potencial de reducción de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa es clave para evaluar su actividad electrocatalítica en la reducción de H^+ para generar H_2 . Debido a que este potencial está ligado a la energía y distribución del LUMO, se utilizaron cálculos DFT para calcular los LUMO de todos los compuestos (Figura II.5 y Tabla II.1), incluyendo a **II.4**, cuyos datos se emplearon como referencia.

En la Figura II.5 se puede observar cómo la naturaleza del sustituyente del ligando CN-Ar tiene una fuerte influencia en la distribución de los LUMOs de los complejos. Al aumentar el carácter electroattractor del sustituyente, el LUMO aumenta su carácter de ligando en detrimento del centro [FeFe]. De esta manera, podemos clasificar a los complejos **II.5a-II.5g** en tres grupos:

- Los complejos **II.5a-II.5d** poseen un LUMO centrado en el centro metálico, de forma similar al complejo **II.4**.
- El LUMO de **II.5e** y **II.5f** presenta una distribución sobre el centro metálico y el ligando isonitrilo.
- El LUMO del complejo **II.5g** está completamente centrado en el ligando isonitrilo y la contribución del centro metálico a este orbital es escasa.

Lo mismo ocurre para el caso del SOMO en los correspondientes aniones radicales (Figura II.6 y Tabla II.1).

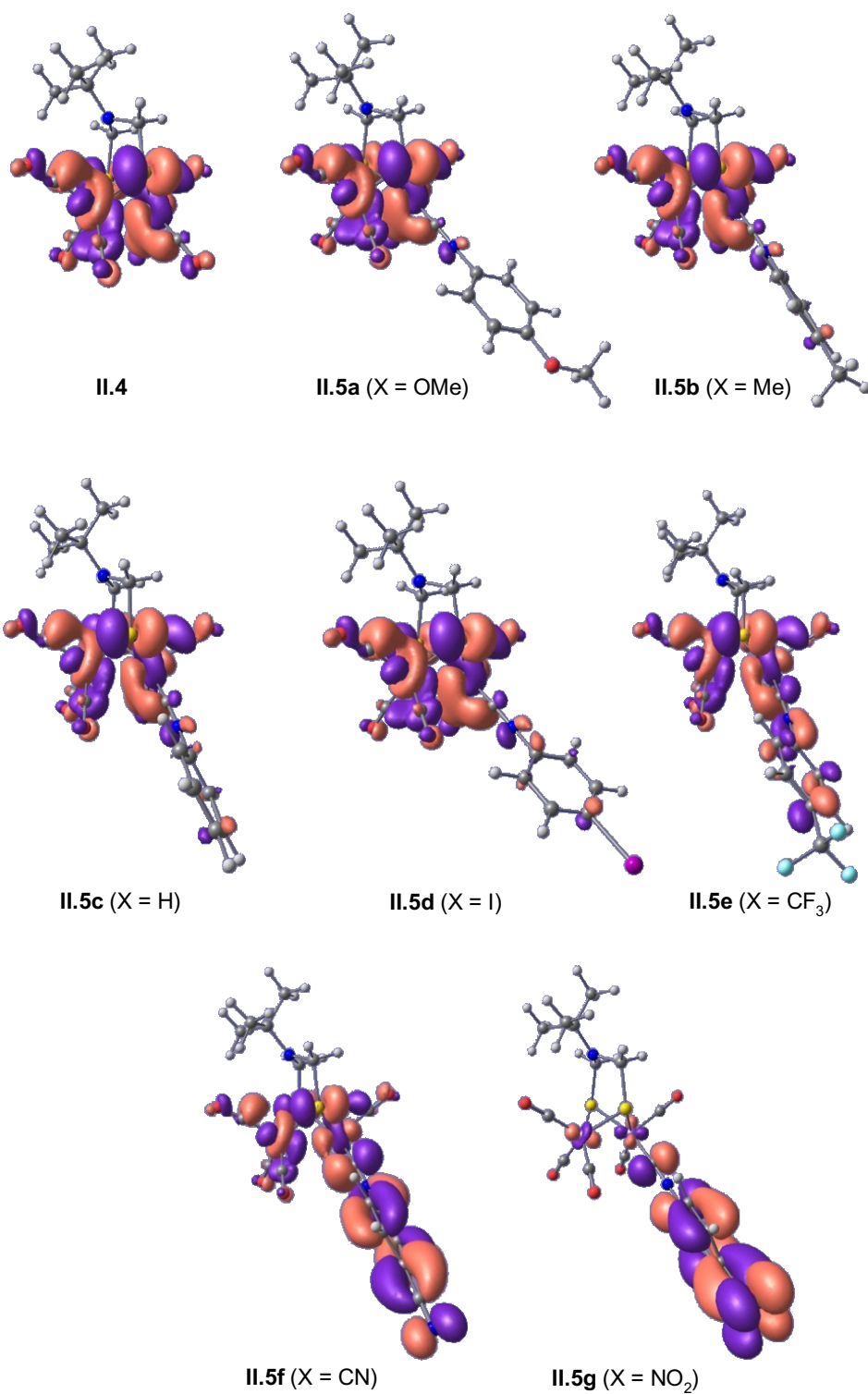


Figura II.5. Distribución de los LUMOs de los compuestos II.4 y II.5a-II.5g.

Tabla II.1. Energía calculada (E) de los LUMOs y SOMOs de los complejos **II.4** y **II.5a-II.5g** y sus correspondientes aniones radicales.

| Complejo | X | E _{LUMO} (eV) | E _{SOMO} (eV) |
|--------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| II.4 | - | -2.34 | -4.42 |
| II.5a | OMe | -2.05 | -4.13 |
| II.5b | Me | -2.09 | -4.33 |
| II.5c | H | -2.10 | -4.44 |
| II.5d | I | -2.11 | -4.28 |
| II.5e | CF ₃ | -2.17 | -4.31 |
| II.5f | CN | -2.27 | -4.38 |
| II.5g | NO ₂ | -2.84 | -3.73 |

Con estos datos y considerando la energía de los orbitales, podemos afirmar que los complejos cuyo ligando isonitrilo porta un sustituyente más electrodonador experimentarán un proceso de reducción a potencial más negativo. Adicionalmente, si observamos las características de los LUMOs de los complejos **II.4** y **II.5f** podemos suponer que sus primeros potenciales de reducción serán muy semejantes. Por otro lado, la distribución del LUMO y SOMO del complejo **II.5g** sugiere que la manera en que este compuesto va a reducirse podría ser diferente a la del resto de complejos ya que ambos orbitales está principalmente centrados en el ligando.

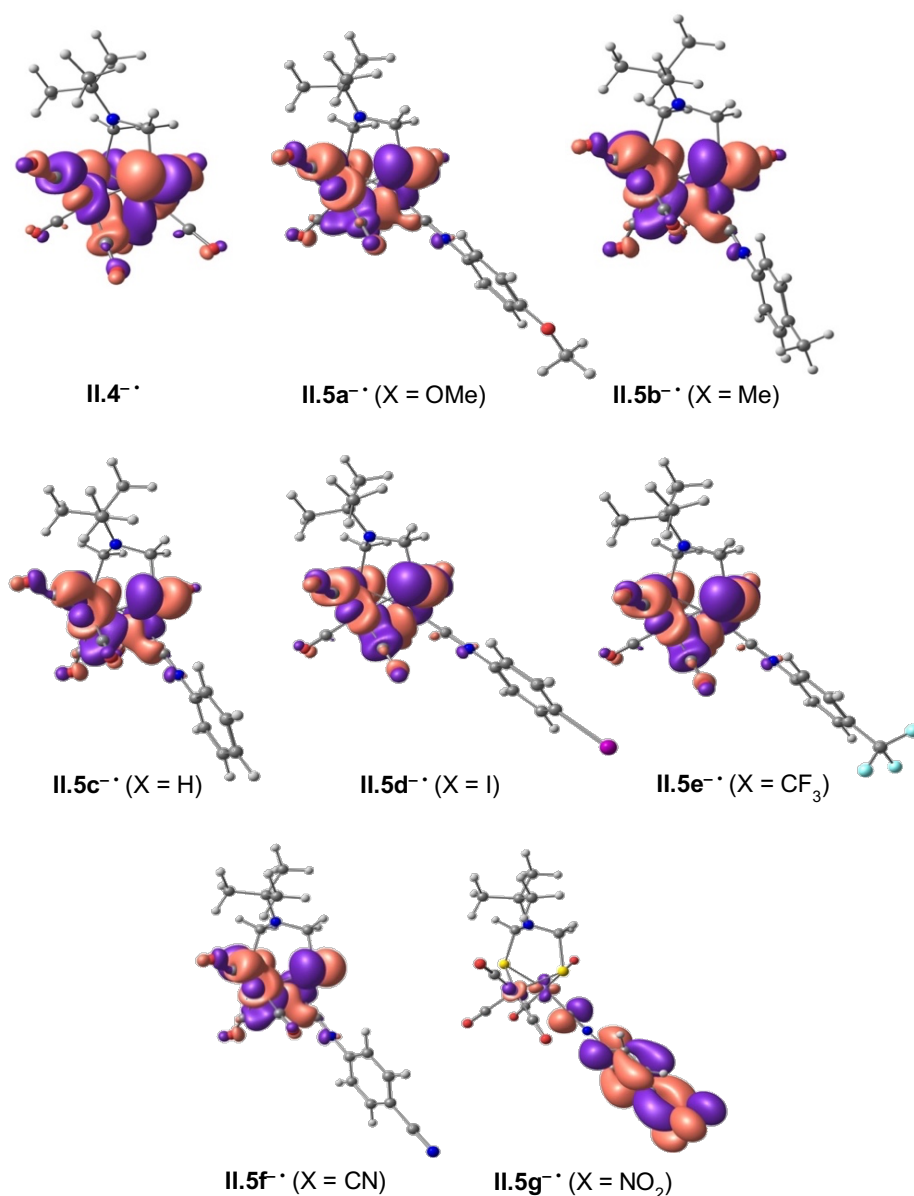


Figura II.6. Distribución de los SOMOs de los aniones radicales **II.4•** y **II.5a•-II.5g•**.

Con el fin de validar el estudio computacional se procedió a evaluar las propiedades electroquímicas de los complejos **II.4** y **II.5a-II.5g** (Tabla II.2 y Figura II.7). Estos complejos presentan una onda irreversible (dos en el caso de **II.4**) a potenciales positivos, en torno a 0.40 V, asignada al proceso $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{II}}]$.^{69b-c,83b-c,84,86} A potenciales negativos, los complejos muestran

⁸⁶ Wang, W.-G.; Wang, F.; Wang, H.-Y.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Electron transfer and hydrogen generation from a molecular dyad: platinum(II) alkynyl complex anchored to [FeFe] hydrogenase subsite mimic. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 2420-2426.

una onda cuasi-reversible en un rango de potenciales que va desde -1.68 a -1.85 V asignada al proceso $[Fe^I/Fe^I]/[Fe^I/Fe^0]$.^{69b-c,83c,84,86}

Tabla II.2. Datos electroquímicos de los complejos II.4 y II.5a-II.5g.

| Complejo | X | Reducción | | Oxidación |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | E _{pc} | E _{pa} | E _{pa} |
| II.4 | - | -1.68 | -1.50 | 0.59; 0.80 |
| II.5a | OMe | -1.85 | -1.46 | 0.39 |
| II.5b | Me | -1.82 | -1.45 | 0.43 |
| II.5c | H | -1.79 | -1.53 | 0.37 |
| II.5d | I | -1.74 | -1.45 | 0.36 |
| II.5e | CF ₃ | -1.72 | -1.41 | 0.40 |
| II.5f | CN | -1.70 | -1.37 | 0.38 |
| II.5g | NO ₂ | -1.37; -1.79 | -1.30; -1.72 | 0.37 |

Potenciales dados en V vs Fc⁺/Fc. Datos obtenidos de la Figura II.7.

Como era de esperar, al intercambiar un ligando CO por un CN-Ar en **II.4**, la densidad electrónica del nuevo centro metálico, así como su potencial de reducción, depende de la naturaleza del sustituyente del nuevo ligando introducido. De esta manera, el complejo con el sustituyente más electrodonador (*p*-OMe) es el que posee el potencial de reducción más negativo (-1.85 V). Al aumentar el carácter electroceptor del sustituyente, el proceso de reducción se

va haciendo más favorable, tal y como ocurre con los complejos **II.5e** y **II.5f**, cuyos potenciales de reducción se asemejan al del complejo **II.4**.

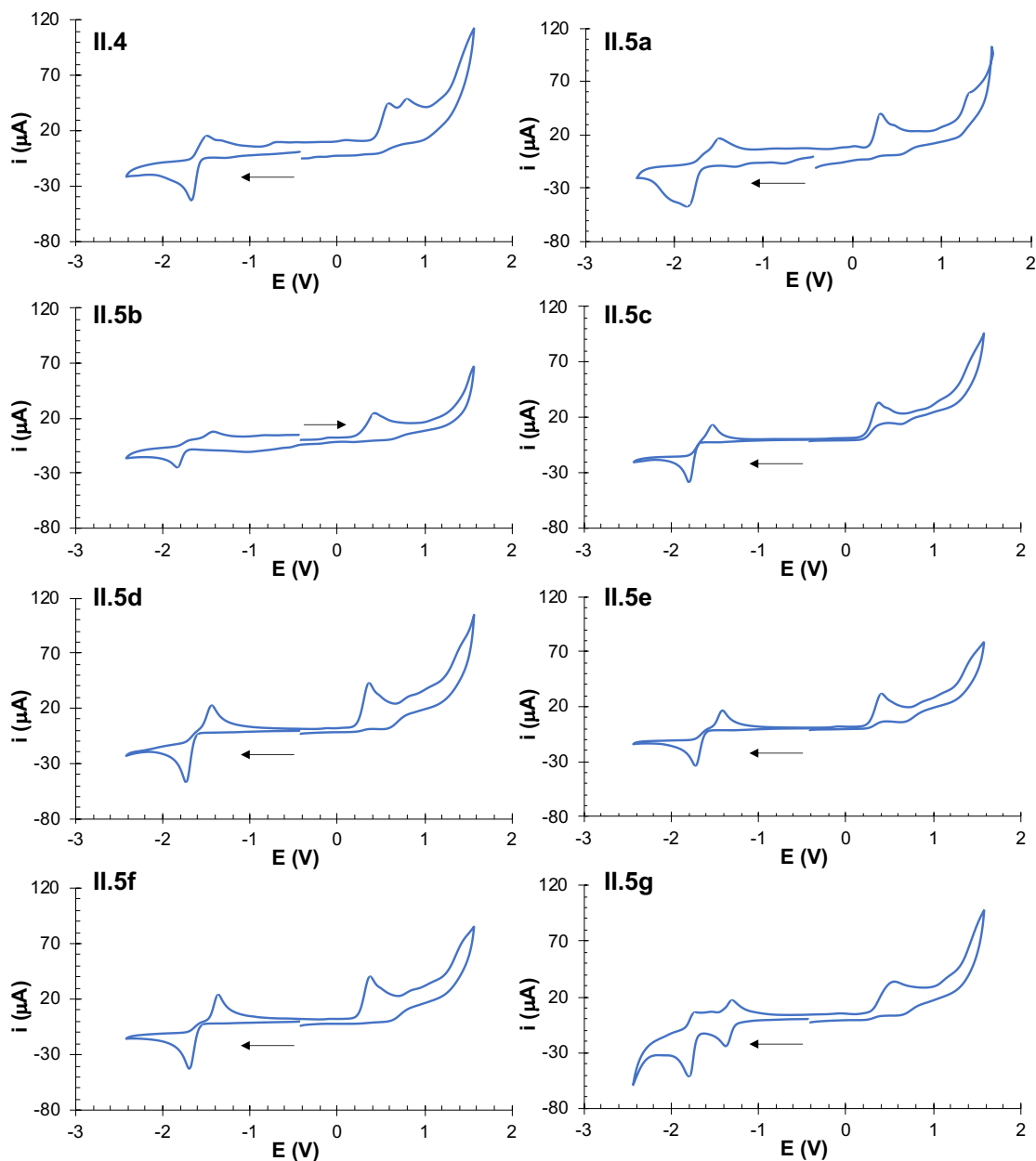


Figura II.7. VCs de los compuestos **II.4** y **II.5a-II.5g** obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s. La flecha negra indica la dirección en la que comienza el barrido.

En el caso de **II.5g**, el comportamiento electroquímico es distinto al del resto de complejos preparados, pues presenta dos procesos de reducción en su

VC. Si nos fijamos en la Figura II.5, vemos que la contribución al LUMO de **II.5g** por parte del centro metálico es prácticamente nula. Esto quiere decir que el proceso a -1.37 V no se debe a la reducción de la unidad [FeFe] sino que se corresponde con la reducción del ligando isonitrilo.⁸⁷ *A priori*, el segundo evento de reducción, a -1.79 V, tampoco debería ocurrir en el centro [FeFe], ya que, como se observa en la Figura II.6, el orbital SOMO de la especie monorreducida, **II.5g^{-•}**, está centrado principalmente en el ligando. Sin embargo, la segunda reducción ocurre a un potencial muy similar al del resto de complejos, lo cual cuestiona el origen del proceso. Para intentar esclarecer este asunto, se calculó el orbital LUMO de **II.5g^{-•}** (Figura II.8). Este orbital, al contrario que el SOMO, se encuentra totalmente localizado en el centro metálico y solamente existe una diferencia energética de 0.4 cal entre ambos orbitales. Al ser prácticamente isoenergéticos, podemos asumir que la segunda reducción sí ocurre en el centro [FeFe]. Debido a esta peculiaridad, el complejo **II.5g** se descartó en el resto del estudio.

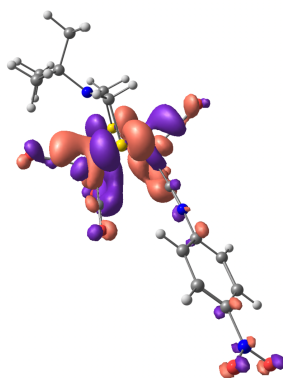


Figura II.8. Distribución del LUMO del anión radical **II.5g^{-•}**.

⁸⁷ Tard, C.; Borg, S. J.; Fairhurst, S. A.; Pickett, C. J.; Best, S. P., Electronic communication between dithiolato-bridged diiron carbonyl and S-bridged redox-active centres. *Inorganics* **2019**, 7, 37.

II.3.3. Correlaciones lineales como método predictivo del E_{pc}

En la Figura II.9, se representa el potencial de reducción (E_{pc}) de los complejos **II.5a-II.5f** frente al parámetro de Hammett (σ_p) de cada sustituyente. Como se puede observar, entre ambas variables existe una buena correlación ($R^2=0.974$).

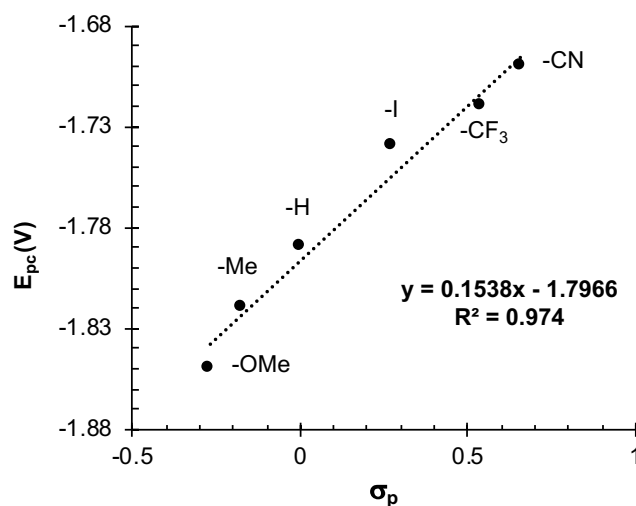


Figura II.9. Representación del E_{pc} de los complejos **II.5a-II.5f** vs σ_p .

Las conclusiones obtenidas de la Figura II.9 confirmaron la esperada relación entre las propiedades electrónicas de los ligandos y el potencial de reducción de la unidad [FeFe]. Sabiendo esto, las frecuencias de vibración correspondientes a los enlaces $C\equiv NAr$ y $C\equiv O$ en el espectro de FTIR se podrían usar como una herramienta simple para predecir el potencial de reducción de un mimético de [FeFe] hidrogenasa. Así, se estudió la variación del potencial frente a las frecuencias de vibración obtenidas en los espectros de FTIR. La frecuencia de vibración del enlace $C\equiv NAr$ dependerá del sustituyente del grupo aromático. Esto es, cuanto mayor sea el carácter electrodonador del sustituyente mayor será la frecuencia de vibración del enlace $C\equiv NAr$. Además, al intercambiar un ligando CO por un $C\equiv NAr$, el cual es más dador- σ , la densidad electrónica del centro metálico aumenta. Esto provoca que la retrodonación del metal al orbital

π^* de los ligandos CO sea mayor, haciendo el enlace C \equiv O más débil y, por tanto, disminuyendo su frecuencia de vibración.⁸⁸

La representación del E_{pc} de los complejos **II.5a-II.5f** frente a $\nu_{C\equiv N}$ muestra una excelente correlación lineal. Por otro lado, en la representación del E_{pc} frente a $\nu_{C\equiv O}$ se observa una clara tendencia lineal, aunque la correlación no es lo suficientemente buena como para usar estos datos como herramienta predictiva (Figuras II.10 y II.11).

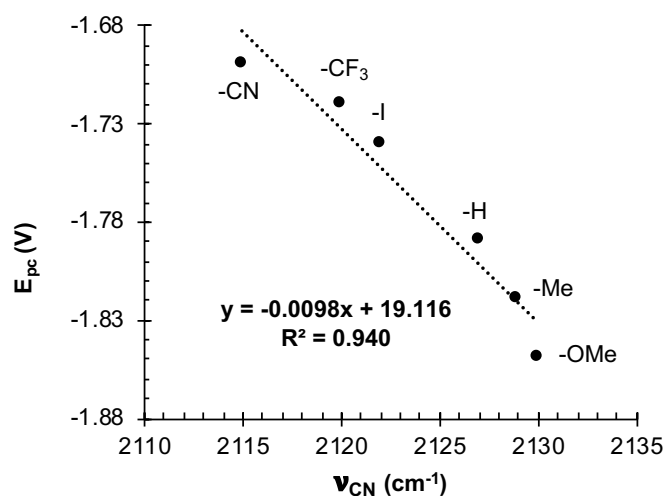


Figura II.10. Representación del E_{pc} de los complejos **II.5a-II.5f** vs $\nu_{C\equiv N}$.

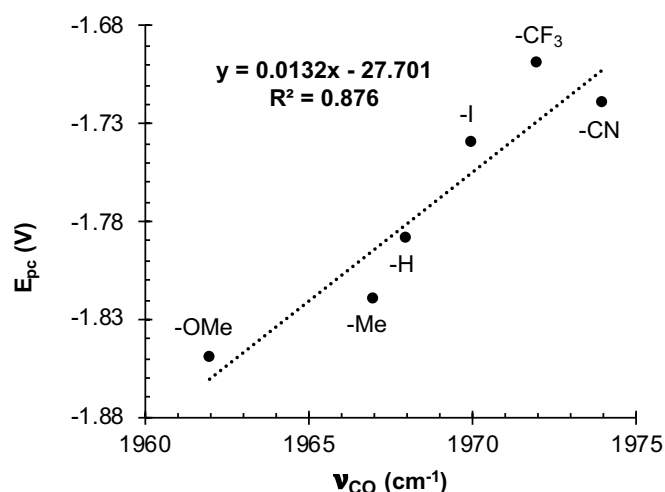


Figura II.11. Representación del E_{pc} de los complejos **II.5a-II.5f** vs $\nu_{C\equiv O}$.

⁸⁸ a) Morvan, D.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Le Goff, A.; Marchivie, M.; Michaud, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Yaouanc, J.-J.; Pichon, R.; Kervarec, N., N-Heterocyclic carbene ligands in nonsymmetric diiron models of hydrogenase active sites. *Organometallics* **2007**, *26*, 2042-2052. b) He, J.; Deng, C.-L.; Li, Y.; Li, Y.-L.; Wu, Y.; Zou, L.-K.; Mu, C.; Luo, Q.; Xie, B.; Wei, J.; Hu, J.-W.; Zhao, P.-H.; Zheng, W., A new route to the synthesis of phosphine-substituted diiron aza- and oxadithiolate complexes. *Organometallics* **2017**, *36*, 1322-1330.

Finalmente, se exploró también el uso de la RMN como método predictivo del potencial de reducción de un mimético de [FeFe] hidrogenasa. En este caso, los datos más representativos los encontramos en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, en concreto, las señales correspondientes a los átomos de carbono de los grupos CO y CN-Ar. Al introducir ligandos con sustituyentes con mayor carácter dador- σ , el enlace $\text{C}\equiv\text{NAr}$ es más rico en electrones, haciendo que la señal de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del CN-Ar se apantalle más. El efecto contrario se puede observar en los ligandos CO. A medida que el sustituyente es más dador, el centro [FeFe] tiene menos densidad de carga positiva, haciendo así que las señales de los ligandos CO se muevan hacia campos más bajos.

Como era de esperar, los desplazamientos químicos de ambos ligandos presentan una correlación lineal con el potencial de reducción de sus respectivos complejos (Figuras II.12 y II.13). Este hecho puso de manifiesto que la RMN es una técnica que podría usarse también para la predicción del potencial de reducción de un mimético de [FeFe] hidrogenasa.

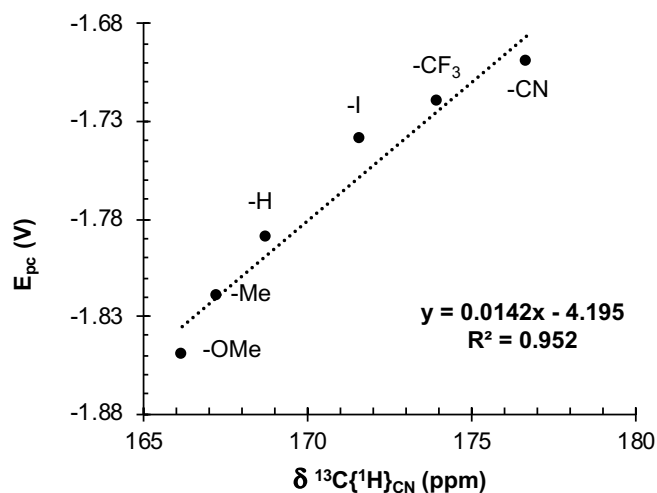


Figura II.12. Representación del E_{pc} de los complejos **II.5a-II.5f** vs δ de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}_{\text{CN}}$.

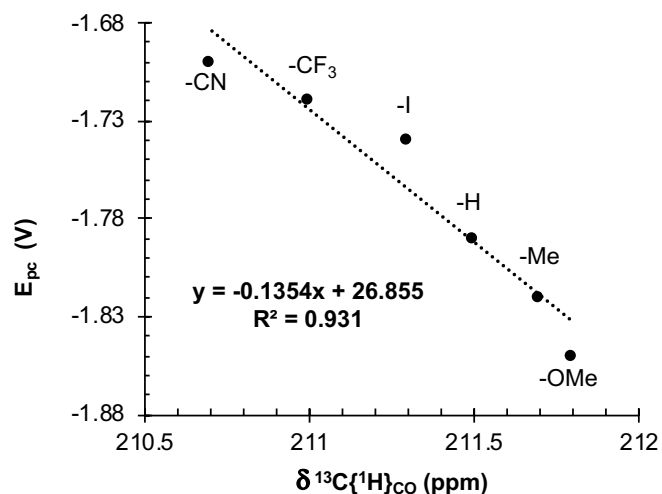
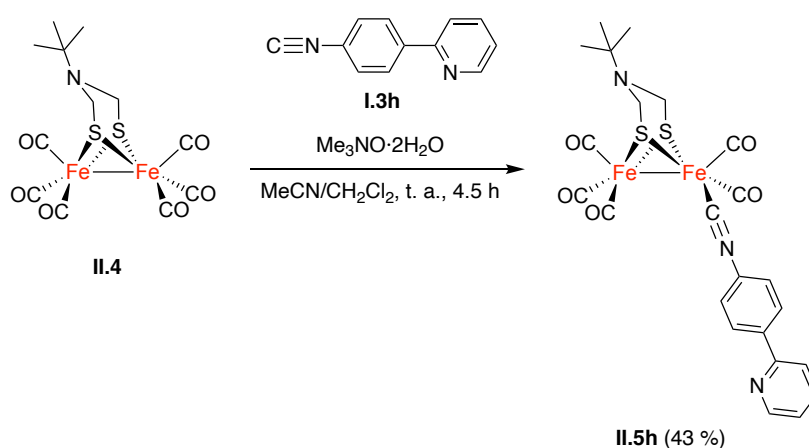


Figura II.13. Representación del E_{pc} de los complejos **II.5a-II.5f** vs δ de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}_{\text{CO}}$ (señal más desapantallada).

Para concluir este estudio, se llevó a cabo una prueba de concepto para evaluar la capacidad predictiva del método desarrollado en el potencial de reducción de nuevos miméticos de [FeFe] hidrogenasa con un ligando CN-Ar. Para ello, se sintetizó previamente el isonitrilo **I.3h** y se preparó el complejo **II.5h** siguiendo el mismo procedimiento que se usó para la síntesis de los compuestos **II.5a-II.5g** (Esquema II.6).



Esquema II.6. Síntesis del compuesto **II.5h**.

El sustituyente 2-piridilo no suele usarse en representaciones de Hammett. Por este motivo, se emplearon las espectroscopías de FTIR y RMN para predecir el E_{pc} de **II.5h**. De esta manera, se escogieron las señales más

relevantes del compuesto **II.5h** del espectro de FTIR ($\nu_{C\equiv N} = 2125 \text{ cm}^{-1}$) y de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\delta_{\text{CNAr}} = 170.1 \text{ ppm}$). A continuación, se calculó el potencial de reducción teórico de este complejo usando las ecuaciones de las rectas obtenidas en las Figuras II.10 y II.12: a) -1.71 V por FTIR; y b) -1.78 V por RMN.

Paralelamente, se registró el voltamperograma cíclico del complejo **II.5h** (Figura II.14) en las mismas condiciones en las que se hicieron los de los complejos **II.5a-II.5g** y se obtuvo un potencial de reducción (E_{pc}) de -1.78 V .

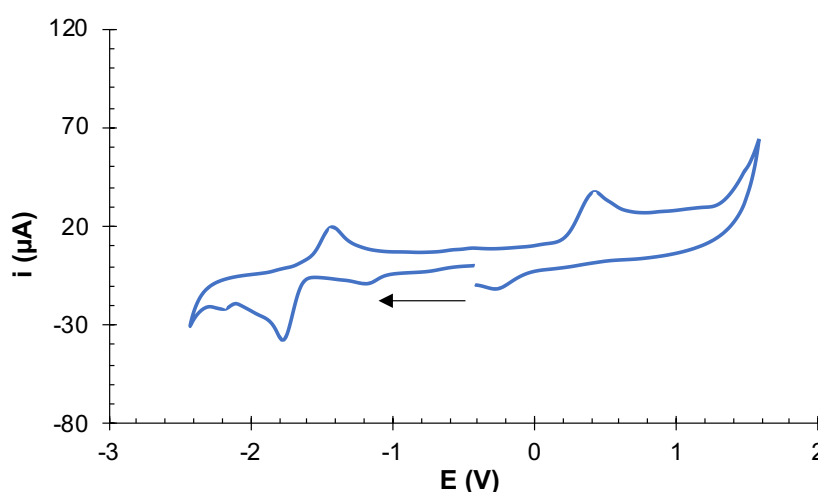


Figura II.14. VC de una disolución del complejo **II.5h** (10^{-3} M) en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

Empleando la espectroscopia FTIR (técnica con menos resolución) el potencial calculado tiene un error de $+0.07 \text{ V}$ con respecto al dato experimental; en el caso de la RMN, el potencial calculado y experimental poseen el mismo valor. Estos hechos ponen de manifiesto la buena capacidad que tiene el método desarrollado en este apartado para predecir el potencial de reducción de un mimético de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa. A su vez, el potencial de reducción de **II.5h** obtenido experimentalmente es muy similar al de los complejos **II.5b-II.5d**, sugiriendo que la distribución del LUMO en los cuatro complejos debería ser muy parecida. De esta manera, se computó este orbital en el complejo **II.5h** (Figura II.15) lo que confirma la validez de esta afirmación.

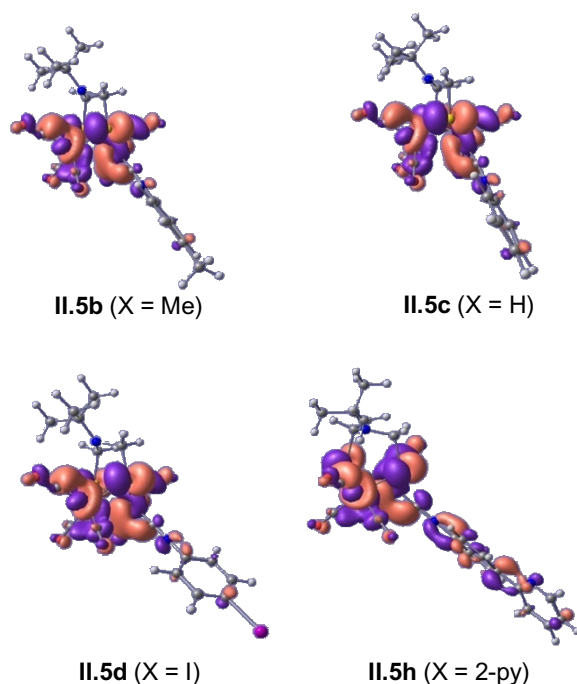


Figura II.15. Distribución de los LUMOs de los compuestos II.5b-II.5d y II.5h.

II.4. CONCLUSIONES

Se ha llevado a cabo un estudio experimental-computacional sobre la influencia electrónica que ejercen los ligandos arilisonitrilo con diferentes grupos en posición *para* del anillo aromático en el potencial de reducción de miméticos de [FeFe] hidrogenasa (II.5). El cálculo de la distribución de los LUMOs de estos complejos muestra tres posibilidades dependiendo de la naturaleza electrónica de los distintos sustituyentes: i) orbital centrado en la unidad [FeFe] (II.5a-II.5d); ii) orbital extendido sobre el centro [FeFe] y el ligando isonitrilo (II.5e-II.5f); iii) y orbital centrado en el ligando isonitrilo (II.5g).

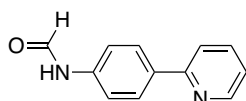
Comparados con el complejo II.4, la primera reducción electroquímica de los complejos II.5 experimenta un desplazamiento hacia potenciales catódicos, lo que concuerda con las propiedades electrónicas de los ligandos isonitrilo. Sin embargo, si el LUMO está centrado en el ligando, como en el caso de II.5g, el comportamiento electroquímico del nuevo complejo es diferente ya que el primer proceso de reducción ocurre en el ligando y no en el centro [FeFe].

Mediante el uso de distintas técnicas espectroscópicas (FTIR y RMN) se ha establecido una correlación lineal entre el primer potencial de reducción de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa y los valores derivados de estas técnicas ($\nu_{C\equiv N}$ y δ_{CNAr} , respectivamente). Estas correlaciones pueden usarse para predecir el primer potencial de reducción de nuevos complejos con estructura $[(\mu\text{-ADT}^{t\text{-Bu}})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CN-Ar})]$. Un ejemplo de ello es el complejo **II.5h**, que posee un ligando 4-(2-piridil)fenilisonitrilo y se ha empleado como prueba de concepto en este estudio. Las pequeñas variaciones obtenidas en el potencial calculado frente al potencial experimental ponen de manifiesto el poder predictivo que posee este estudio.

Por último, los ligandos arilisonitrilo se pueden considerar como ligandos CO susceptibles de modulación, y son excelentes candidatos para estudiar el efecto de las propiedades electrónicas del complejo [FeFe] en el comportamiento electroquímico de nuevos miméticos de [FeFe] hidrogenasas.

II.5. PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de II.2h

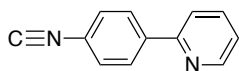


El anhídrido acético-fórmico se preparó calentando una mezcla de 1.11 mL (11.74 mmol, 2 equiv.) de Ac_2O y 0.52 mL (12.92 mmol, 2.2 equiv.) HCOOH a 55 °C durante 2 h en un tubo de presión. El anhídrido formado se añadió lentamente a una disolución de 1.0 g (5.87 mmol, 1 equiv.) de 4-(2-piridil)anilina en 22 mL de THF enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1.5 h. Tras este tiempo los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 98:2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Se obtuvo el compuesto **II.2h** como un sólido blanco con un rendimiento del 52 % (610 mg, 3.08 mmol) como una mezcla de dos confórmeros (RMN de ^1H).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.37 (s, 1H, *mayor.*), 10.31 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, *minor.*), 8.91 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, *minor.*), 8.76 – 8.56 (m, 1H, *mayor.*;

1H, *minor.*), 8.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, *mayor.*), 8.14 (s, 1H, *minor.*), 8.11 – 7.97 (m, 2H, *mayor.*; 1H, *minor.*), 7.96 – 7.77 (m, 2H, *mayor.*; 2H, *minor.*), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, *mayor.*), 7.41 – 7.21 (m, 1H, *mayor.*; 3H, *minor.*) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.1 (CH *minor.*), 162.5 (CH *mayor.*), 159.8 (CH), 155.5 (C, *mayor.*), 155.4 (C, *minor.*), 149.5 (CH), 139.3 (C, *minor.*), 139.1 (C, *mayor.*), 137.2 (CH), 133.9 (C, *minor.*), 133.8 (C, *mayor.*), 127.6 (CH, *minor.*), 127.1 (CH, *mayor.*), 122.2 (CH), 119.7 (CH *mayor.*), 119.6 (CH *minor.*), 119.2 (CH), 117.29 (CH) ppm. FTIR (película): 3137 (d), 1704 (f), 1604 (m), 1584 (m) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.0871; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.0863.

Síntesis de **II.3h**



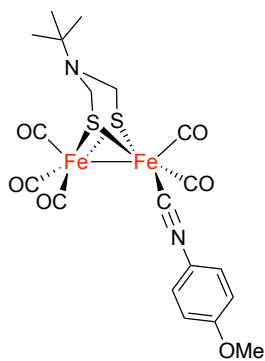
En un matraz de fondo redondo, se enfrió, a 0 °C, una suspensión de 550 mg (2.77 mmol, 1 equiv.) de la formamida **II.2h** en 20 mL de CH_2Cl_2 . A continuación, se adicionaron 1.90 mL (13.87 mmol, 5 equiv.) de Et_3N anhidra y 0.51 mL (5.55 mmol, 2 equiv.) de POCl_3 gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó agitando a 0 °C durante 1 h y, después, a temperatura ambiente durante 2.5 h. Tras este tiempo, se añadieron lentamente 5 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (x3), H_2O (x2) y salmuera (x2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El isonitrilo **II.3h** se obtuvo como un sólido marrón con un rendimiento del 86 % (430 mg, 2.39 mmol). Este compuesto se usó sin realizar ninguna purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.77 – 8.64 (m, 1H, CH_{py}), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.87 – 7.61 (m, 2H, CH_{py}), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.28 (ddd, $J = 7.2, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, CH_{py}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.1 (C), 155.5 (C_{py}), 150.0 (CH_{py}), 140.4 (C_{Ph}), 137.1 (CH_{py}), 128.0 (CH_{Ph}), 126.9 (CH_{Ph} and C_{Ph}), 123.0 (CH_{py}), 120.8 (CH_{py}) ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2124 (f) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 181.0766; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 181.0760.

Procedimiento general para la síntesis de los complejos II.5a-II.5h

En un matraz de fondo redondo, se disuelve el compuesto **II.4** (1 equiv.) en MeCN. A continuación, se añade $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.1 equiv.) y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 10 min. Pasado este tiempo, se añade una disolución del correspondiente isonitrilo **II.3** (1 equiv.) en CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente hasta que se observa la desaparición del material de partida mediante CCF. Después, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

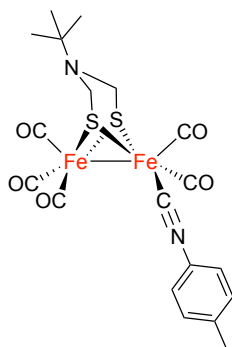
Síntesis de II.5a



El compuesto **II.5a** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 95 mg (0.21 mmol) del complejo **II.4**, 26 mg (0.24 mmol) de $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 29.4 mg (0.21 mmol) de isonitrilo **I.3a**, 4 mL de MeCN y 4 mL de CH_2Cl_2 . Después de 4 h, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 7:3 hexano/ CH_2Cl_2). **II.5a** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 45% (52 mg, 0.09 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.24 (s an, 2H, NCH_2), 3.11 (s an, 2H, NCH_2), 0.99 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 211.8 (CO), 210.2 (CO), 166.2 (CN), 159.5 (C_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 121.8 (C_{Ar}), 114.7 (CH_{Ar}), 57.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.7 (OCH_3), 49.1 (NCH_2), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2130 (f); $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ 2037 (mf), 1995 (mf) y 1962 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 548.9540; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 548.9535.

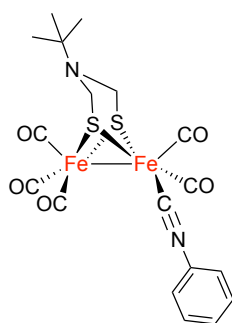
Síntesis de II.5b



El compuesto **II.5b** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 150 mg (0.34 mmol) del complejo **II.4**, 37.6 mg (0.37 mmol) de $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 44 mg (0.34 mmol) de isonitrilo **I.3b**, 7 mL de MeCN y 7 mL de CH_2Cl_2 . Después de 2 h, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 hexano/ CH_2Cl_2). **II.5b** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 38% (68 mg, 0.13 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (ABq, $J = 8.2$ Hz, 4H, CH_{Ar}), 3.25 (s an, 2H, NCH_2), 3.11 (s an, 2H, NCH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 211.7 (CO), 210.2 (CO), 167.3 (CN), 139.1 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 57.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.1 (NCH_2), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (CH_3) ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2129 (f); $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ 2039 (mf), 1998 (mf) y 1967 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 532.9591; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 532.9600.

Síntesis de II.5c

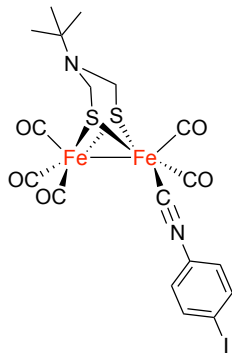


El compuesto **II.5c** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 200 mg (0.45 mmol) del complejo **II.4**, 58 mg (0.50 mmol) de $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 51 mg (0.45 mmol) de isonitrilo **I.3c**, 7 mL de MeCN y 7 mL de CH_2Cl_2 . Después de 4.5 h, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 hexano/ CH_2Cl_2). **II.5c** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 43% (100 mg, 0.19 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 3.25 (s an, 2H, NCH_2), 3.12 (s an, 2H, NCH_2), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 211.5 (CO), 210.1 (CO), 168.8 (CN), 139.1 (C_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 57.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.2 (NCH_2), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2127 (f); $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ 2040 (mf), 1998 (mf) y 1968

(mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.9434; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.9432.

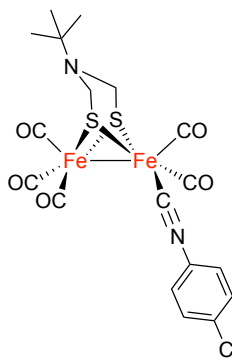
Síntesis de II.5d



El compuesto **II.5d** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 100 mg (0.23 mmol) del complejo **II.4**, 27.6 mg (0.25 mmol) de $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 52 mg (0.23 mmol) de isonitrilo **I.3d**, 4 mL de MeCN y 6 mL de CH_2Cl_2 . Después de 3.5 h, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 95:5 hexano/ CH_2Cl_2). **II.5d** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 32% (47 mg, 0.07 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.24 (s an, 2H, NCH_2), 3.14 (s an, 2H, NCH_2), 0.99 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 211.3 (CO), 210.0 (CO), 171.6 (CN), 138.7 (CH_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 93.8 (C_{Ar}), 57.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.2 (NCH_2), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2122 (f); $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ 2039 (mf), 1999 (mf) y 1970 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Fe}_2\text{IN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 644.8401; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 644.8410.

Síntesis de II.5e

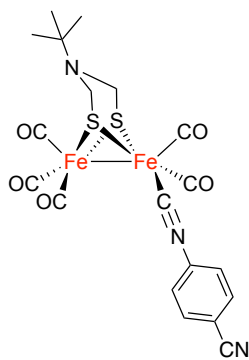


El compuesto **II.5e** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 100 mg (0.23 mmol) del complejo **II.4**, 27.6 mg (0.25 mmol) de $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 42.7 mg (0.23 mmol) de isonitrilo **I.3e**, 4 mL de MeCN y 7 mL de CH_2Cl_2 . Después de 2 h, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexano). **II.5e** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 30% (39 mg, 0.07 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.24 (s an, 2H, NCH_2), 3.16 (s an, 2H, NCH_2), 1.00 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 211.0 (CO), 209.9 (CO), 174.0

(CN), 131.6 (C_{Ar}), 130.4 (q, $J_{C-F} = 33$ Hz, C_{Ar}), 126.9 (q, $J_{C-F} = 4$ Hz, CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 123.5 (q, $J_{C-F} = 272$ Hz, CH_{Ar}), 57.5 (C(CH₃)₃), 49.2 (NCH₂), 26.6 (C(CH₃)₃) ppm. ¹⁹F{¹H} RMN (471 MHz, CDCl₃) δ: -62.78 ppm. FTIR (película): $\nu_{C\equiv N}$ 2120 (f); $\nu_{C\equiv O}$ 2040 (mf), 2003 (mf) y 1974 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI m/z : calcd. para C₁₉H₁₈F₃Fe₂N₂O₅S₂ [M+H]⁺: 586.9308; encontrado [M+H]⁺: 586.9306.

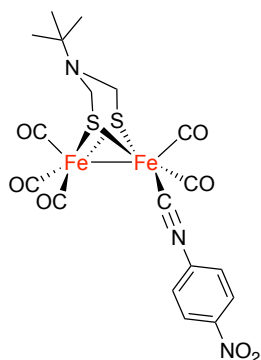
Síntesis de II.5f



Debido a problemas de solubilidad, el compuesto **II.5f** se preparó mediante sustitución directa. De esta forma, se hicieron reaccionar 250 mg (0.56 mmol) del compuesto **II.4** con 79.5 mg (0.56 mmol) de isonitrilo **I.3f** en 10 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 16 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 hexano/CH₂Cl₂). **II.5f** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 21 % (63.6 mg, 0.12 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.24 (s an, 2H, NCH₂), 3.17 (s an, 2H, NCH₂), 1.00 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 210.7 (CO), 209.7 (CO), 176.7 (CN-Ar), 133.7 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 117.7 (NC-Ar), 112.1 (C_{Ar}), 57.5 (C(CH₃)₃), 49.2 (NCH₂), 26.6 (C(CH₃)₃) ppm. FTIR (película): $\nu_{C\equiv N}$ 2115 (f); $\nu_{C\equiv O}$ 2037 (mf), 2000 (mf) y 1972 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI m/z : calcd. para C₁₉H₁₈Fe₂N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 543.9387; encontrado [M+H]⁺: 543.9402.

Síntesis de II.5g

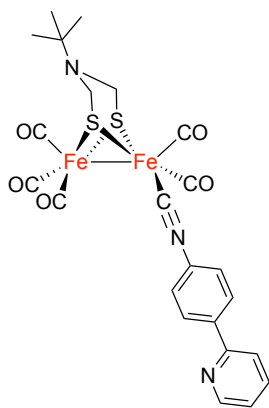


El compuesto **II.5g** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 100 mg (0.23 mmol) del complejo **II.4**, 27.6 mg (0.25 mmol) de Me₃NO·2H₂O, 41 mg (0.23 mmol) de isonitrilo **I.3g**, 5 mL de MeCN y 5 mL de CH₂Cl₂. Después de 4 h, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 8:2

hexano/CH₂Cl₂). **II.5g** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 32% (40 mg, 0.07 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.25 (s an, 2H, NCH₂), 3.18 (s an, 2H, NCH₂), 1.00 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 210.6 (CO), 209.7 (CO), 177.8 (CN), 146.6 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 57.6 (C(CH₃)₃), 49.3 (NCH₂), 26.6 (C(CH₃)₃) ppm. FTIR (película): ν_{C≡N} 2113 (f); ν_{C=O} 2038 (mf), 1999 (mf) y 1972 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI *m/z*: calcd. para C₁₈H₁₈Fe₂N₃O₇S₂ [M+H]⁺: 563.9285; encontrado [M+H]⁺: 563.9253.

Síntesis de II.5h



El compuesto **II.5h** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 100 mg (0.23 mmol) del complejo **II.4**, 27.6 mg (0.25 mmol) de Me₃NO·2H₂O, 44.8 mg (0.23 mmol) de isonitrilo **I.3h**, 5 mL de MeCN y 5 mL de CH₂Cl₂. Después de 4.5 h, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 hexano/CH₂Cl₂). **II.5h** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 43 % (58 mg, 0.10 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) d: 8.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH_{py}), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.77 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH_{py}), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{py}), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27 (solapamiento con la señal del disolvente, encontrado mediante correlación ¹H-¹³C HMQC; 1H, CH_{py}), 3.26 (s an, 2H, NCH₂), 3.14 (s an, 2H, NCH₂), 1.00 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) d: 211.5 (CO), 210.1 (CO), 170.1 (CN), 155.67 (C_{py}), 150.1 (CH_{py}), 139.6 (C_{Ar}), 137.1 (CH_{py}), 129.1 (C_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 122.9 (CH_{py}), 120.7 (CH_{py}), 57.4 (C(CH₃)₃), 49.2 (NCH₂), 26.6 (C(CH₃)₃) ppm. FTIR (película): ν_{C≡N} 2125 (f); ν_{C=O} 2038 (mf), 1998 (mf) y 1969 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI *m/z*: calcd. para C₂₃H₂Fe₂N₃O₅S₂ [M+H]⁺: 595.9700; encontrado [M+H]⁺: 595.9691.

Detalles computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo en el nivel DFT usando el funcional M06 para todas las especies neutras y uM06 para todos los aniones radicales⁸⁹ con una rejilla de integración ultrafina y dispersión empírica = GD3,⁹⁰ tal y como está implementado en Gaussian 16.⁹¹ Los átomos de Fe, S y I se describieron mediante el uso del potencial SDD⁹² y su conjunto básico de doble- ζ asociado. El conjunto de bases 6-31G** se utilizó para los átomos H, C, N, F y O.^{93,94} Todas las estructuras se optimizaron en MeCN utilizando el modelo continuo PCM.⁹⁵

⁸⁹ Zhao, Y.; Truhlar, D. G., The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.

⁹⁰ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.

⁹¹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.

⁹² Andrae, D.; Häußermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuß, H., Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the second and third row transition elements. *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123-141.

⁹³ Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A., Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-2261.

⁹⁴ Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A., Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3665.

⁹⁵ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.

***III. Nuevos miméticos
heteropolinucleares de [FeFe] hidrogenasa***

III.1. INTRODUCCIÓN

Entre la gran cantidad de miméticos de [FeFe] hidrogenasa que se han descrito hasta hoy, los complejos que presentan varias unidades $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ en su estructura son particularmente interesantes, ya que pueden participar en procesos multielectrónicos.^{30e, 96} Esto les confiere propiedades que les diferencia de los complejos [FeFe] sencillos, como son: transferencias electrónicas más rápidas y mayor reversibilidad electroquímica.⁹⁷ Estas características se traducen en una mayor estabilidad y eficacia a la hora de producir H_2 por parte de los catalizadores.

La incorporación de varios centros [FeFe] en una misma molécula para generar entidades polinucleares se ha abordado siguiendo dos aproximaciones. La primera de ellas se basa en la unión covalente de varios complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ a un mismo fragmento a través de los átomos de azufre de los ligandos $\mu\text{-SR}$, de tal forma que todas las unidades [FeFe] compartan un mismo ligando puente. Algunos ejemplos de este tipo de complejo son los derivados polinucleares de $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.3**): los complejos **III.1** y **III.2** (Figura III.1),⁹⁸ en los que dos y tres unidades [FeFe], respectivamente, se encuentran unidas a un grupo fenilo; y el compuesto **III.3** (Figura III.1),⁹⁹ en el que la etilendiamina une los dos centros bimetalicos

⁹⁶ Gao, S.; Liu, Y.; Shao, Y.; Jiang, D.; Duan, Q., Iron carbonyl compounds with aromatic dithiolate bridges as organometallic mimics of [FeFe] hydrogenases. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *402*, 213081.

⁹⁷ Astruc, D., Ferrocenyl dendrimers: multi-electron redox reagents and their applications. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 764-772.

⁹⁸ **a)** Chen, L.; Wang, M.; Gloaguen, F.; Zheng, D.; Zhang, P.; Sun, L., Multielectron-transfer templates *via* consecutive two-electron transformations: iron-sulfur complexes relevant to biological enzymes. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 13968-13973. **b)** Chen, L.; Wang, M.; Gloaguen, F.; Zheng, D.; Zhang, P.; Sun, L., Tetranuclear iron complexes bearing benzenetetra-thiolate bridges as four-electron transformation templates and their electrocatalytic properties for proton reduction. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 1798-1806.

⁹⁹ Gao, W.; Liu, J.; Ma, C.; Weng, L.; Jin, K.; Chen, C.; Åkermark, B.; Sun, L., Synthesis, structures and electrochemical properties of amino-derivatives of diiron azadithiolates as active site models of Fe-only hydrogenase. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1071-1080.

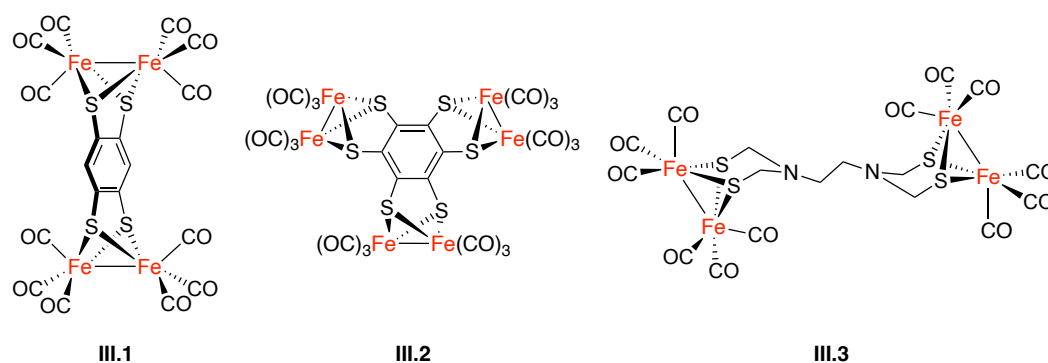


Figura III.1. Complejos polinucleares de $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ que comparten ligando puente.

La segunda aproximación para generar sistemas polinucleares consiste en sustituir uno de los ligandos CO de un complejo $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ por un ligando capaz de coordinarse a otro centro $[\text{FeFe}]$.^{69b,100} De esta manera se obtienen compuestos como **III.4** y **III.5** (Figura III.2).

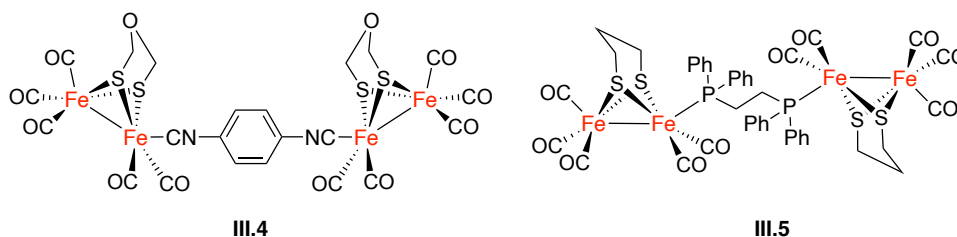


Figura III.2. Complejos polinucleares de $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ en los que los átomos de Fe se unen por medio de un ligando espaciador.

Independientemente de la metodología empleada, el espaciador entre los centros $[\text{FeFe}]$ puede no ser inocente en los procesos de transferencia electrónica y electrocatalíticos. Los complejos con un espaciador no conjugado y flexible entre las unidades $[\text{FeFe}]$ (**III.3** y **III.5**) tienen propiedades electroquímicas similares a las de sus homólogos mononucleares. Los centros

¹⁰⁰ **a)** Gao, W.; Ekström, J.; Liu, J.; Chen, C.; Eriksson, L.; Weng, L.; Åkermark, B.; Sun, L., Binuclear iron-sulfur complexes with bidentate phosphine ligands as active site models of Fe-hydrogenase and their catalytic proton reduction. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1981-1991. **b)** Surawatanawong, P.; Hall, M. B., Density functional study of the thermodynamics of hydrogen production by tetrairon hexathiolate, $\text{Fe}_4[\text{MeC}(\text{CH}_2\text{S})_3]_2(\text{CO})_8$, a hydrogenase model. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5737-5747. **c)** Cui, H.-H.; Wu, N.-N.; Wang, J.-Y.; Hu, M.-Q.; Wen, H.-M.; Chen, C.-N., Pyridyl- and pyrimidyl-phosphine-substituted $[\text{FeFe}]$ -hydrogenase mimics: synthesis, characterization and properties. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *767*, 46-53.

[FeFe] de este tipo de compuestos experimentan sus correspondientes procesos redox simultáneamente, poniendo de manifiesto la equivalencia química/electroquímica que existe entre ellos.^{69b,100} Por el contrario, en los sistemas polinucleares con espaciador rígido y/o conjugado (compuestos **III.1**, **III.2** y **III.4**) se observa que los procesos redox no tienen lugar al mismo potencial en los distintos centros metálicos. En este caso, las unidades [FeFe] se reducen/oxidán de forma secuencial, lo cual es indicativo de la existencia de comunicación electrónica entre ellas a través del espaciador.^{69b,98} A modo ilustrativo, en la Figura III.3 se muestra el VC del complejo **III.1**, en el cual los dos centros [FeFe] sufren procesos de reducción de forma secuencial con un ΔE de 0.28 V. Cabe destacar que la reducción del primer centro ocurre a un potencial menos negativo que el proceso análogo en el complejo **I.3** ($[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$) debido al efecto electrotractor del otro complejo [FeFe].

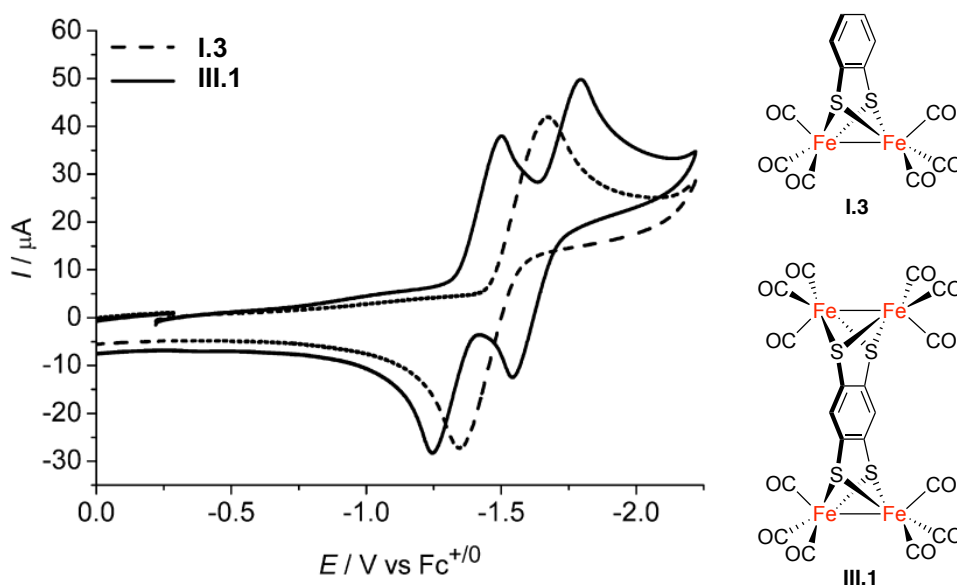


Figura III.3. VCs de los compuestos **I.3** (línea discontinua) y **III.1** (línea sólida) obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s. Imagen obtenida de la referencia 98b.

Los complejos polinucleares son una alternativa para desarrollar catalizadores robustos en la producción de H_2 . Sin embargo, sus aplicaciones no se han explorado aún en profundidad, ya que los complejos descritos hasta la

fecha tienen espaciadores que, o bien son meros conectores entre los centros electroactivos, o no permiten realizar modificaciones adicionales sobre ellos.

Siguiendo el planteamiento expuesto en el capítulo anterior, los isonitrilos, ligandos fácilmente modificables, son una buena opción para preparar complejos tetranucleares similares a **III.4** con un espaciador que permita la incorporación de nuevos centros metálicos. De esta forma, en este capítulo se desarrolla la síntesis de complejos de metales de transición sobre el espaciador que une dos fragmentos de $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$. La introducción de los nuevos metales en la estructura del mimético de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa se hará usando un espaciador 5,5'-diisociano-2,2'-bipiridina capaz de complejar dichos metales.

III.2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente capítulo es la síntesis de un mimético de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa con dos núcleos $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5\text{L}]$ unidos a través del ligando espaciador 5,5'-diisociano-2,2'-bipiridina. Este ligando servirá, a su vez, como punto de coordinación a otros metales de transición (complejos de geometría plano-cuadrada de Pt(II) y Ni(II), y octaédrica de Ru(II), Figura III.4). La unión del ligando bisisonitrilo se llevará a cabo siguiendo la metodología descrita en el Capítulo II. A continuación, se realizará un estudio para determinar la estabilidad y el comportamiento electroquímico de los nuevos complejos generados, y se estudiarán las posibles interacciones que ocurran entre el nuevo centro metálico y las unidades $[\text{FeFe}]$.

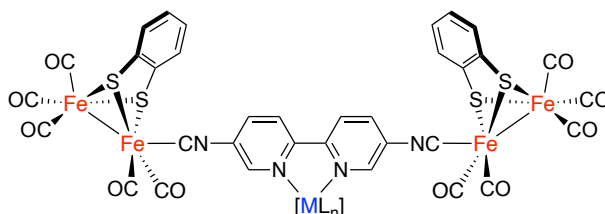
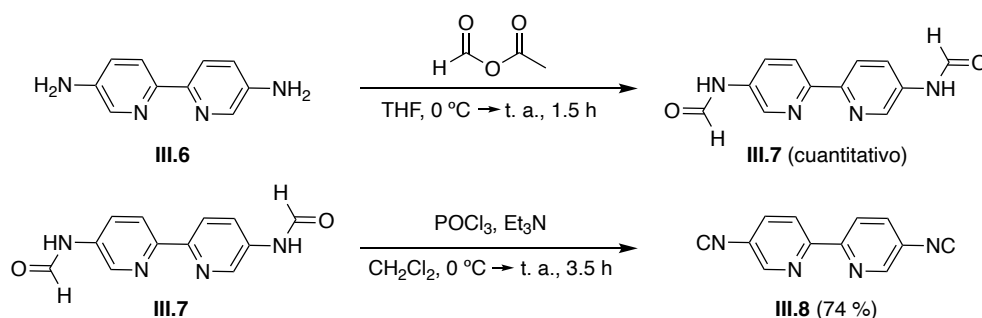


Figura III.4. Mimético tetranuclear de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa capaz de coordinarse a centros metálicos.

III.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

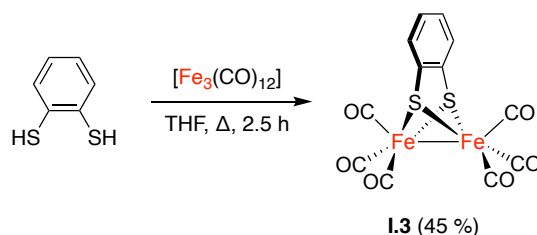
La síntesis del mimético tetranuclear de [FeFe] hidrogenasa portador de un fragmento capaz de coordinarse a otros metales se llevó a cabo usando la metodología descrita en el capítulo anterior, basada en la sustitución de un ligando CO de un complejo [FeFe] por un ligando isonitrilo. Dado que los ligandos bipyridina se emplean habitualmente en la preparación de complejos de metales de transición, se usó el compuesto **III.6**¹⁰¹ como esqueleto principal para la síntesis del ligando espaciador 5,5'-diisociano-2,2'-bipyridina (**III.8**). De esta forma, el compuesto **III.8** se obtuvo mediante la deshidratación, con POCl₃ y Et₃N en CH₂Cl₂, de la bisformamida **III.7** obtenida tras la reacción de **III.6** con anhídrido acético-fórmico en THF (Esquema III.1).



Esquema III.1. Síntesis del bisisonitrilo **III.8**.

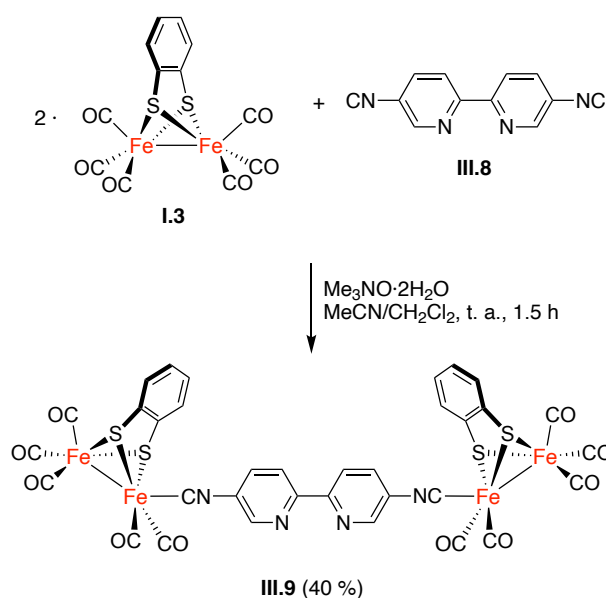
Como centro [FeFe] sobre el que incorporar el ligando **III.8** se eligió al complejo [μ -BDT)Fe₂(CO)₆] (**I.3**) debido a que sus propiedades electroquímicas están muy bien establecidas.^{30b,65} Este complejo se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía, por calefacción de benceno-1,2-ditioil y [Fe₃(CO)₁₂] en THF (Esquema III.2).⁴⁹

¹⁰¹ Sun, Q.; Aguila, B.; Perman, J.; Nguyen, N.; Ma, S., Flexibility matters: cooperative active sites in covalent organic framework and threaded ionic polymer. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15790-15796.



Esquema III.2. Síntesis del complejo **I.3**.

El complejo [FeFe] **I.3** se trató con $\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en una mezcla de $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y a continuación se añadió una disolución de **III.8** en CH_2Cl_2 . De esta manera, se obtuvo el compuesto **III.9** con un rendimiento del 40 % tras su purificación mediante cromatografía en columna (Esquema III.3).



Esquema III.3. Síntesis del compuesto **III.9**.

El compuesto **III.9** se caracterizó por espectroscopia de FTIR y de RMN, y espectrometría de masas. En su espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observan dos señales correspondientes a los átomos de C de los ligandos CO coordinados a Fe, a 210.6 y 209.0 ppm, debido a la inequivalencia de los átomos metálicos de cada centro [FeFe] tras la incorporación del ligando bisisonitrilo (ver capítulo anterior). Finalmente, la estructura de **III.9** se confirmó empleando la difracción de rayos X de monocristal (Figura III.5).

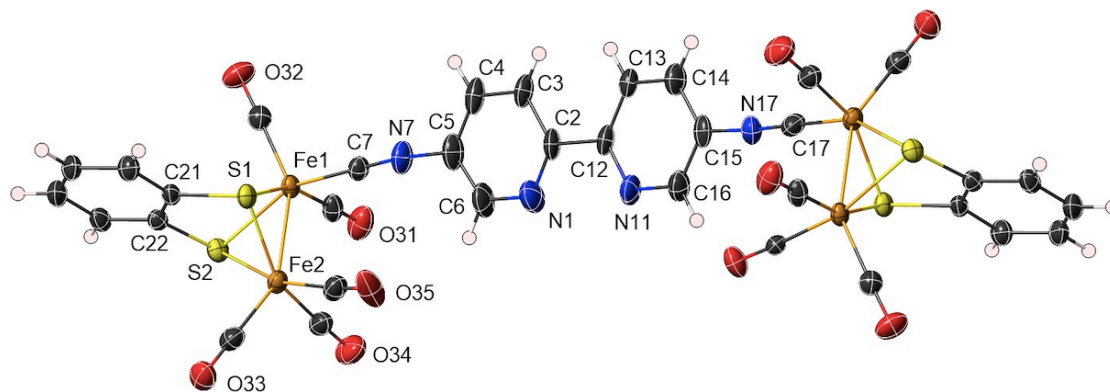


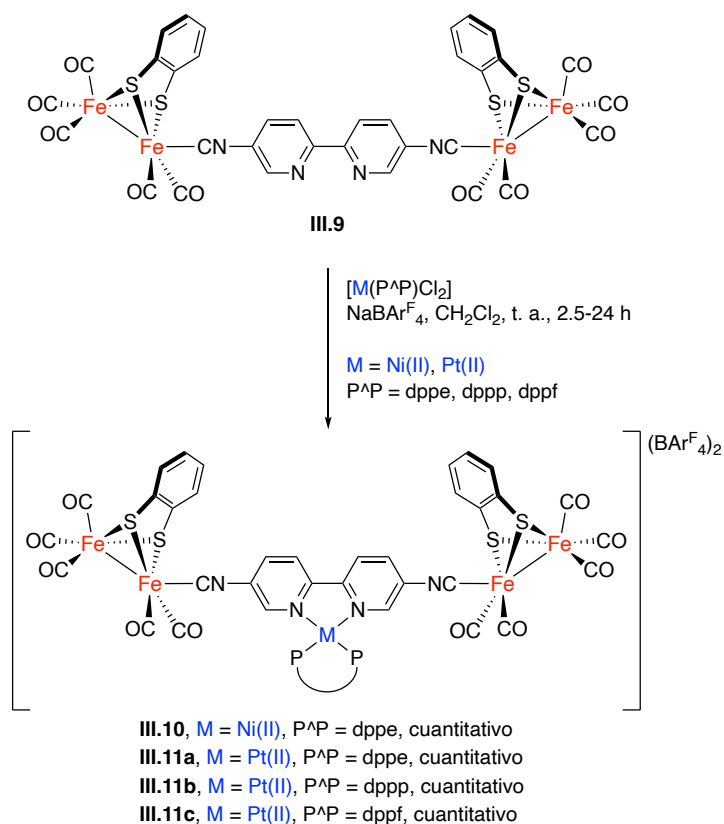
Figura III.5. Gráfico de elipsoide térmico de rayos X del compuesto **III.9** (nivel de probabilidad del 50 %).

III.3.1. Coordinación de **III.9** a complejos de metales de transición

Una vez sintetizado el complejo **III.9** se evaluó su capacidad de coordinación a distintos metales de transición. Así, se prepararon varios complejos de geometría plano-cuadrada de Ni(II) y Pt(II) (**III.10**, **III.11a-III.11c**) haciendo reaccionar el complejo **III.9** con los correspondientes $[M(P^{\wedge}P)Cl_2]$ y $NaBAR^F_4$ en CH_2Cl_2 (Esquema III.4).

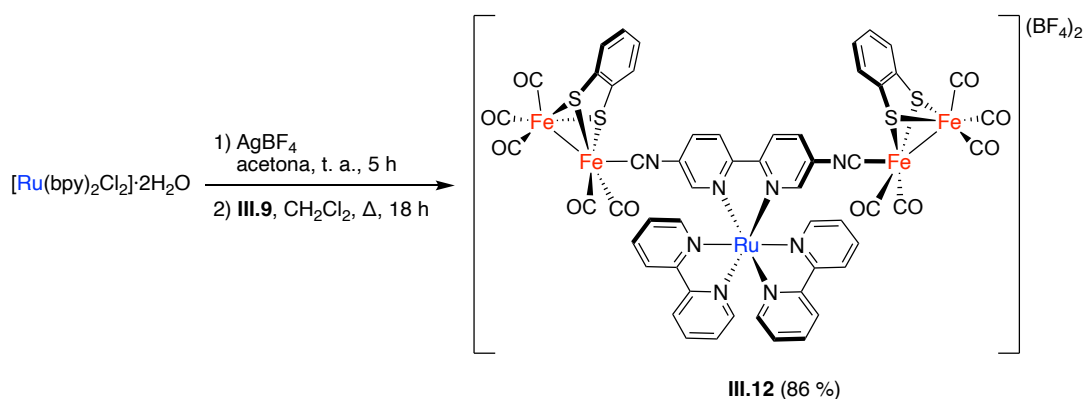
Los complejos **III.10** y **III.11a-III.11c** se caracterizaron mediante espectroscopia FTIR, RMN y análisis elemental. En los espectros de FTIR de estos compuestos, se observan las bandas correspondientes a la tensión de los enlaces $C\equiv NR$ y $C\equiv O$, lo que confirma la presencia de los fragmentos $[(\mu\text{-BDT})Fe_2(CO)_5(CNR)]$ en los nuevos complejos. En todos los casos se produce el solapamiento de una de las bandas de los ligandos carbonilo con la del ligando isonitrilo, ya que se observan hombros en la banda de absorción con mayor número de onda ($\sim 2090\text{ cm}^{-1}$). Además, en estos espectros aparecen señales muy intensas correspondientes a las tensiones C-F y C-B de los aniones $BAR^F_4^-$. Las señales de los espectros de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ son especialmente relevantes. En ellos se observa una única señal para cada compuesto, más apantallada que la de los correspondientes $[M(P^{\wedge}P)Cl_2]$, como consecuencia de la sustitución de los ligandos Cl^- por el nuevo ligando bpy. En el caso de los complejos **III.11a-III.11c** también se observan los satélites debidos al

acoplamiento entre los núcleos ^{31}P y ^{195}Pt ($J_{(\text{P-Pt})} = 3346.8$ (III.11a), 3230.6 (III.11b) y 3349.6 (III.11c) Hz).



Esquema III.4. Preparación de los complejos III.10 y III.11a-III.11c.

La síntesis del complejo octaédrico de Ru(II) III.12 se llevó a cabo a partir de $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ por tratamiento con AgBF_4 en acetona para generar el complejo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{OCMe}_2)_2](\text{BF}_4)_2$, más reactivo que el cloruro de partida. A continuación, este se hizo reaccionar con III.9, dando lugar a III.12 con un rendimiento del 86 % tras su correspondiente purificación mediante cromatografía en columna sobre Al_2O_3 neutro (Esquema III.5).



Esquema III.5. Síntesis del compuesto **III.12**.

El compuesto **III.12** se caracterizó mediante espectroscopia de FTIR y de RMN, y HMRS-ESI. En el espectro de FTIR se observa el mismo solapamiento entre las bandas correspondientes a las tensiones de los enlaces $\text{C}\equiv\text{NR}$ y $\text{C}\equiv\text{O}$ presente en los espectros de **III.10** y **III.11a-III.11c**. Por otro lado, se observa la banda correspondiente a la tensión del enlace B-F a 1052 cm^{-1} , confirmándose así la presencia de BF_4^- en el compuesto. Adicionalmente, en el espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ se muestran dos señales, a -152.14 y a -152.20 ppm, atribuibles a los aniones $^{10}\text{BF}_4^-$ y $^{11}\text{BF}_4^-$, respectivamente.

III.3.2. Estudio electroquímico y computacional

Una vez obtenidos **III.9-III.12** se procedió a estudiar su comportamiento electroquímico (Tabla III.1). Paralelamente, se llevó a cabo un estudio computacional para obtener más información sobre los procesos redox en los que se ven involucrados los distintos complejos.

En el VC del compuesto **III.9** en CH_2Cl_2 se observan una onda de reducción a $E_{\text{pc}} = -1.70 \text{ V}$ y dos ondas a $E_{\text{pa}} = -1.25$ y -1.33 V (Figura III.6). La presencia de estas últimas sugiere que la onda a -1.70 V puede corresponder a dos procesos que ocurren a un potencial similar. En efecto, al registrar un VC de **III.9** en MeCN aparecen dos ondas de reducción con una diferencia de potencial de 100 mV (Figura III.6).

Tabla III.1. Datos electroquímicos de los compuestos III.9-III.12.

| Compuesto | $E_{pc}^1 (E_{1/2}^1)$ | $E_{pc}^2 (E_{1/2}^2)$ | $E_{pc}^3 (E_{1/2}^3)$ | $E_{pc}^4 (E_{1/2}^4)$ |
|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| III.9 ^a | - | - | -1.70 | - |
| III.10 ^a | -1.18 | - | -1.92 | - |
| III.11 ^a | -0.91 (-0.88) | -1.40 (-1.38) | -1.75 | -1.92 |
| III.11 ^b | -0.95 | -1.42 | -1.82 | -1.90 |
| III.11 ^c | -0.80 | -1.47 | -1.77 | - |
| III.12 ^b | -1.17 (-1.12) | -1.37 | -1.89 (-1.85) | -2.10 (-2.07) |

Potenciales en V vs Fc^+/Fc . ^a VC registrado en CH_2Cl_2 . ^b VC registrado en MeCN.
 Datos obtenidos de las Figuras III.6, III.7, III.8 y III.17.

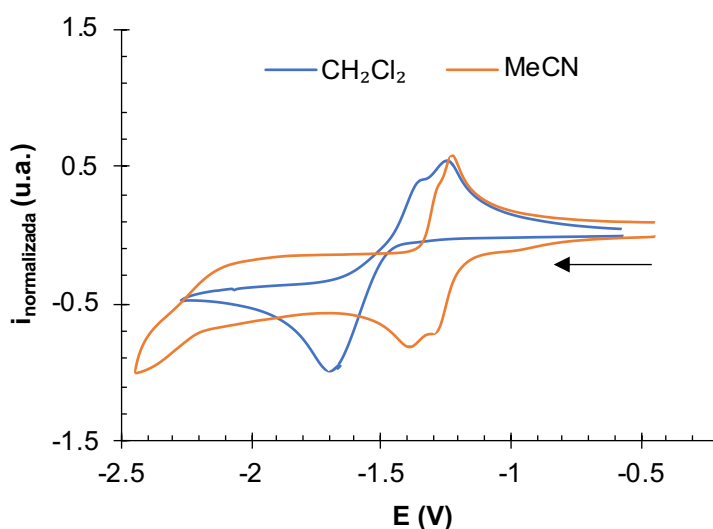


Figura III.6. VCs normalizados del compuesto III.9 obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M conteniendo $[(n-Bu)_4N]PF_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

De acuerdo con los datos publicados sobre el comportamiento electroquímico de los derivados del complejo $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.3**), las dos ondas observadas en MeCN para el complejo **III.9** deben corresponderse con las reducciones dielectrónicas secuenciales de ambos centros $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$.⁹⁸ Para apoyar este razonamiento, se obtuvieron las estructuras de las especies reducidas **III.9²⁻** y **III.9⁴⁻** mediante cálculos DFT. En la Figura III.7 se puede ver cómo los dos primeros electrones provocan la reducción de uno de los centros [FeFe] (**III.9/III.9²⁻**). Esto se demuestra por el cambio estructural que se produce en uno de los centros $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$, caracterizado por la ruptura de uno de sus enlaces Fe-S (la distancia pasa de 2.34 Å en **III.9**, a 3.80 Å en **III.9²⁻**).⁶⁵ La siguiente reducción, también dielectrónica, (**III.9²⁻/III.9⁴⁻**) ocurre en la otra unidad [FeFe], causando una transformación similar a la anterior (Figura III.7). Estos cambios estructurales del complejo [FeFe] durante el proceso de reducción se usarán como indicador en el estudio electroquímico de los sistemas heterometálicos que se discuten a continuación.

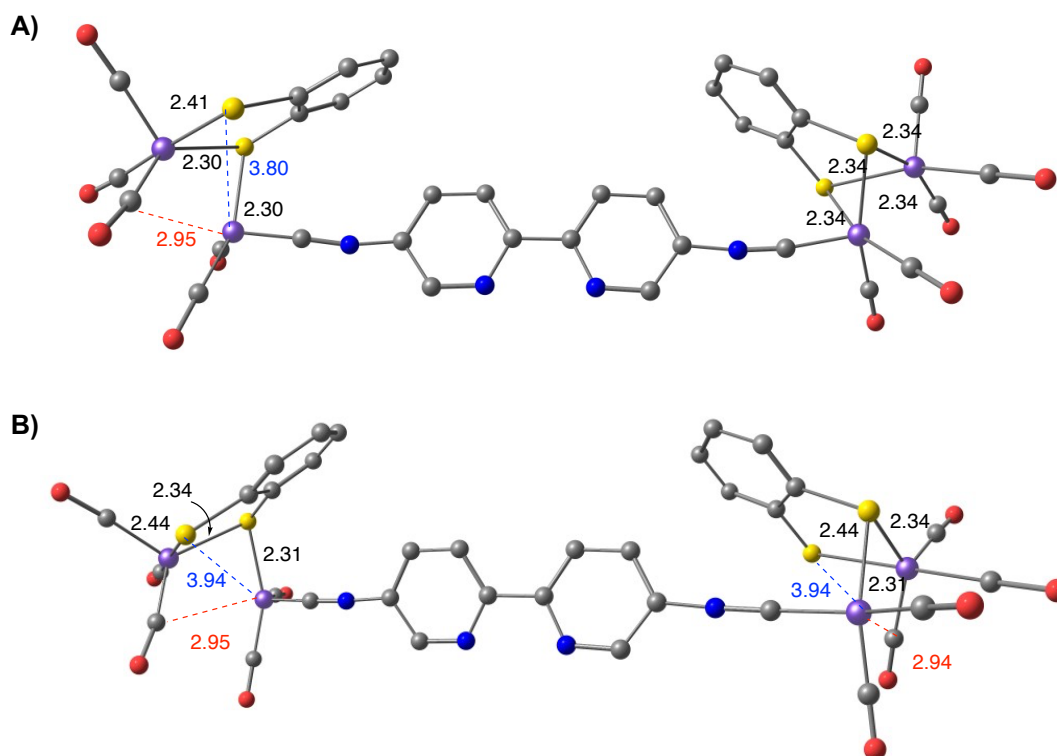


Figura III.7. Estructuras calculadas (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH_2Cl_2) de las especies **A) III.9²⁻** y **B) III.9⁴⁻**. Distancias en Å. Los átomos de H se han omitido para una mayor claridad.

En el caso de los complejos **III.10**, **III.11a-III.11c** y **III.12**, el comportamiento electroquímico es claramente diferente al del compuesto **III.9** debido a la presencia del nuevo fragmento metálico. En el VC del complejo de Ni(II)-[FeFe]₂ (**III.10**) se observan dos ondas de reducción irreversibles ($E_{pc} = -1.18$ y -1.92 V, Figura III.8). A pesar de que **III.10** es estable en disolución y se pudo caracterizar completamente, fue imposible obtener VCs reproducibles de una misma muestra, lo cual indica que **III.10** y sus especies reducidas no son estables en las condiciones electroquímicas empleadas. Por este motivo, **III.10** se descartó del resto de estos estudios.

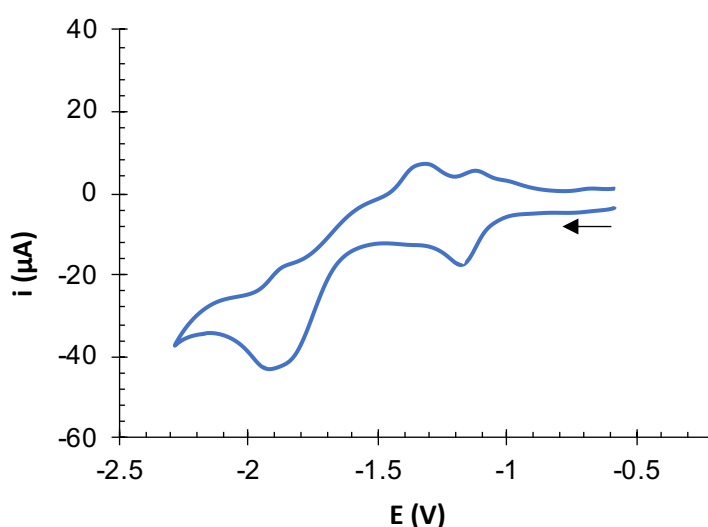


Figura III.8. VC del compuesto **III.10** obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

Los VCs de los complejos de Pt(II)-[FeFe]₂ (**III.11a-III.11c**) muestran tres ondas de reducción bien diferenciadas (Figura III.9). La primera onda se observa a un E_{pc} en torno a -0.90 V; la segunda, entre -1.40 y -1.47 V; el tercer proceso de reducción aparece a aproximadamente -1.75 V. Adicionalmente, los complejos **III.11a** y **III.11b** muestran una cuarta onda de reducción en torno a -1.90 V (Tabla III.1).

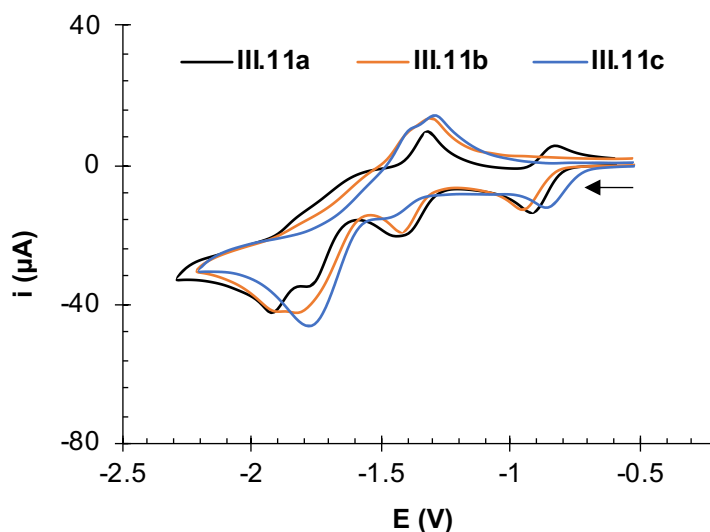


Figura III.9. VCs de los compuestos **III.11a-III.11c** obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

Para arrojar luz sobre el origen de los procesos de reducción de los complejos **III.11a-III.11c** se llevó a cabo un estudio computacional. Los cálculos DFT indican que el proceso de reducción de **III.11a** comienza con la reducción dielectrónica del fragmento de bipyridina, ya que tanto la densidad de espín de la especie monorreducida **III.11a¹⁻** (Figura III.10) como el HOMO de la especie dirreducida **III.11a²⁻** (Figura III.11) se localizan en dicho fragmento. Adicionalmente, no se aprecia ningún cambio estructural en los centros $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$, lo cual denota que estas unidades no participan en los procesos de reducción.

Los LUMO y LUMO+1 de la especie dirreducida **III.11a²⁻** (Figura III.12) están degenerados ($\Delta E = 0.002\text{ eV}$) y se distribuyen en los centros $[\text{FeFe}]$, lo que sugiere que los sucesivos procesos de reducción deben ocurrir en dichos fragmentos.

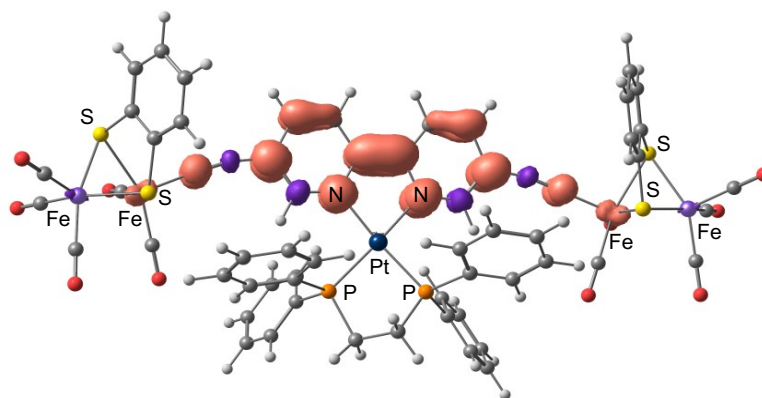


Figura III.10. Distribución de la densidad de espín de la especie **III.11a¹⁻** (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH₂Cl₂).

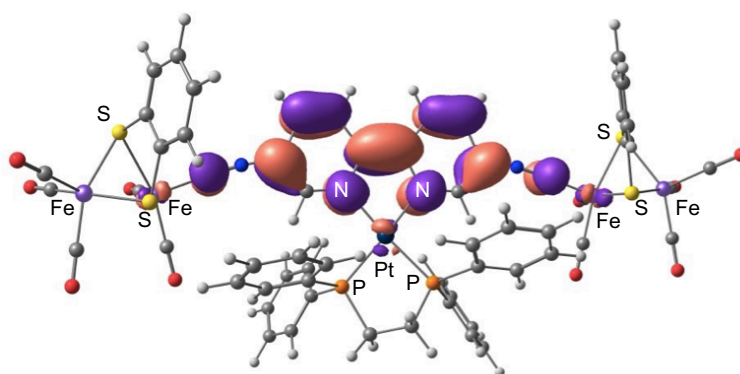


Figura III.11. Distribución del HOMO de la especie **III.11a²⁻** (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH₂Cl₂).

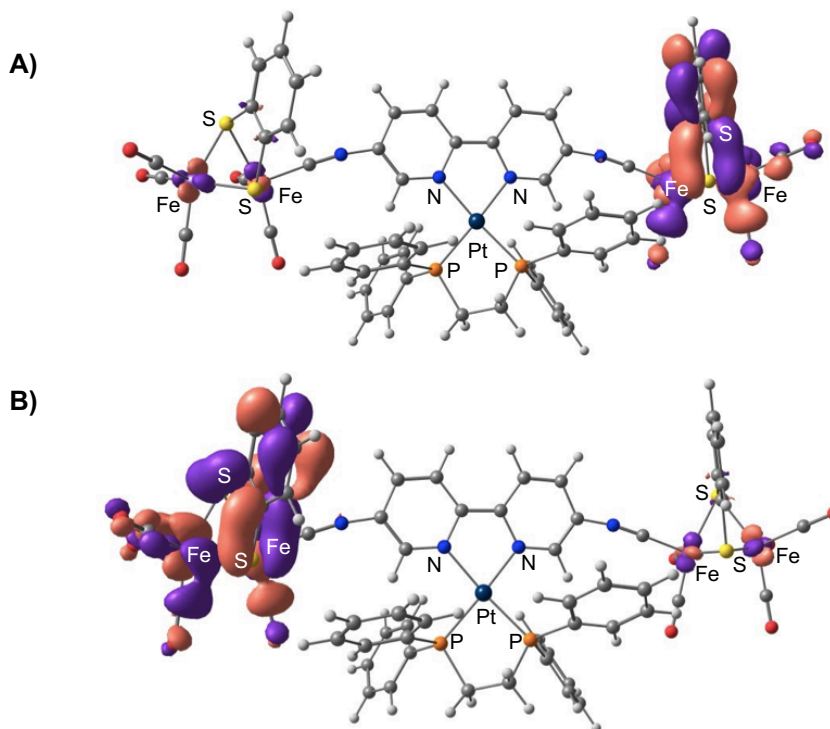
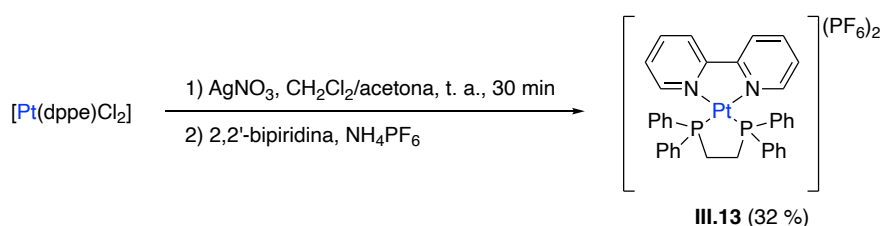


Figura III.12. Distribución del **A) LUMO** y **B) LUMO+1** de la especie **III.11a²⁻** (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH₂Cl₂).

En base a estos resultados, las ondas observadas a $E_{pc}^1 = -0.90$ V y $E_{pc}^2 = -1.40$ V en el VC de **III.11a**, pueden asignarse a los procesos de reducción monoeléctricos del fragmento de bipyridina bpy^0/bpy^{1-} y bpy^{1-}/bpy^{2-} , en consonancia con lo observado en otros complejos $[Pt(bpy)X_2]$.¹⁰² Como evidencia adicional, se registró el VC de un complejo modelo sin centros [FeFe], el compuesto $[Pt(dppe)(bpy)](PF_6)_2$ (**III.13**,¹⁰³ Esquema III.6), en las mismas condiciones en las que se registró el de **III.11a**. En él aparecen dos ondas, a $E_{pc} = -1.26$ y -1.72 V, similares a las dos primeras ondas obtenidas en el VC de **III.11a** (Figura III.13). Comparando los procesos de reducción de **III.11a** y **III.13** se observa un movimiento anódico de las ondas del complejo $Pt(II)-[FeFe]_2$ de ~ 30 mV debido al efecto electroattractor de las unidades $[(\mu-BDT)Fe_2(CO)_5(CNR)]$.



Esquema III.6. Preparación del complejo **III.13**.

Considerando la distribución del LUMO de **III.11a²⁻** (Figura III.12), las siguientes reducciones (**III.11a²⁻/III.11a⁴⁻** y **III.11a⁴⁻/III.11a⁶⁻**) deberían implicar a las unidades [FeFe]. De hecho, la forma en la que se producen es similar a la observada en el complejo **III.9**. Las dos unidades $[(\mu-BDT)Fe_2(CO)_5(CNR)]$ se reducen de forma secuencial y muestran los cambios estructurales esperados: ruptura de un enlace Fe-S y la migración de un ligando CO terminal a una posición puente (Figura III.14). Sorprendentemente, estos no son los únicos cambios estructurales que se producen en el complejo. Durante los procesos de reducción, el centro de Pt(II) se desvía progresivamente de la geometría

¹⁰² Cho, Y.-J.; Kim, S.-Y.; Choi, C. M.; Kim, N. J.; Kim, C. H.; Cho, D. W.; Son, H.-J.; Pac, C.; Kang, S. O., Photophysics and excited-state properties of cyclometalated iridium(III)–platinum(II) and iridium(III)–iridium(III) bimetallic complexes bridged by dipyriddyipyrazine. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 5305-5315.

¹⁰³ Zheng, G. Y.; Rillema, D. P.; DePriest, J.; Woods, C., Forbidden electronic transitions between the singlet ground state and the triplet excited state of Pt(II) complexes. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3588-3592.

plano-cuadrada inicial, adoptando una geometría cuasi-tetraédrica en la especie **III.11a**⁶⁻ (ángulos P¹-Pt-N: 106.5° y 106.3°; ángulos P²-Pt-N: 136.9° y 143.4°). Esta reorganización espacial es compatible con un incremento en la densidad electrónica en el átomo de Pt, lo cual está en consonancia con la existencia de comunicación electrónica entre las unidades [FeFe]. Con estos datos, las ondas a $E_{pc}^3 = -1.75$ V y $E_{pc}^4 = -1.92$ V observadas en el VC de **III.11a** pueden asignarse a los procesos **III.11a**²⁻/**III.11a**⁴⁻ y **III.11a**⁴⁻/**III.11a**⁶⁻. La diferencia en los valores de potencial entre esos dos procesos ($\Delta E = 170$ mV), indica que existe un efecto electrónico de comunicación débil entre ambas unidades [FeFe]. La comparación con el complejo homotetrametálico **III.9**, en el que la separación de las dos ondas en CH₂Cl₂ es prácticamente despreciable, denota el fuerte efecto que causa en la interacción entre los centros [FeFe] del complejo el hecho de incorporar el centro de Pt en el espaciador.

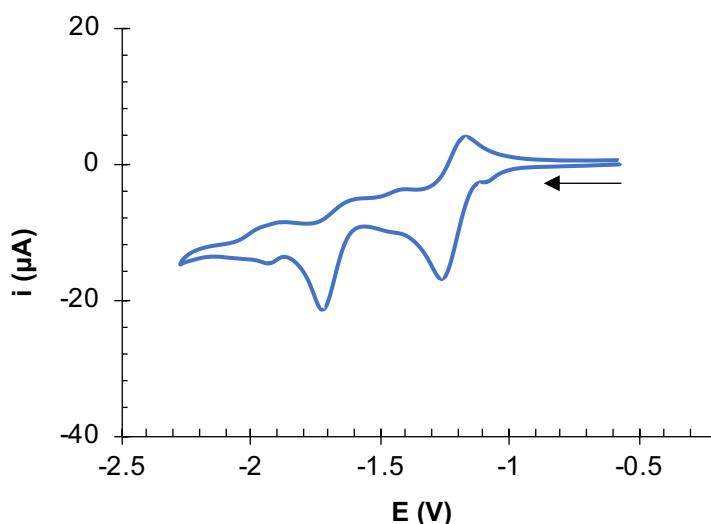


Figura III.13. VC del compuesto **III.13** obtenido a partir de una disolución 10^{-3} M en CH₂Cl₂ conteniendo [(n-Bu)₄N]PF₆ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc⁺/Fc; velocidad de barrido: 100 mV/s.

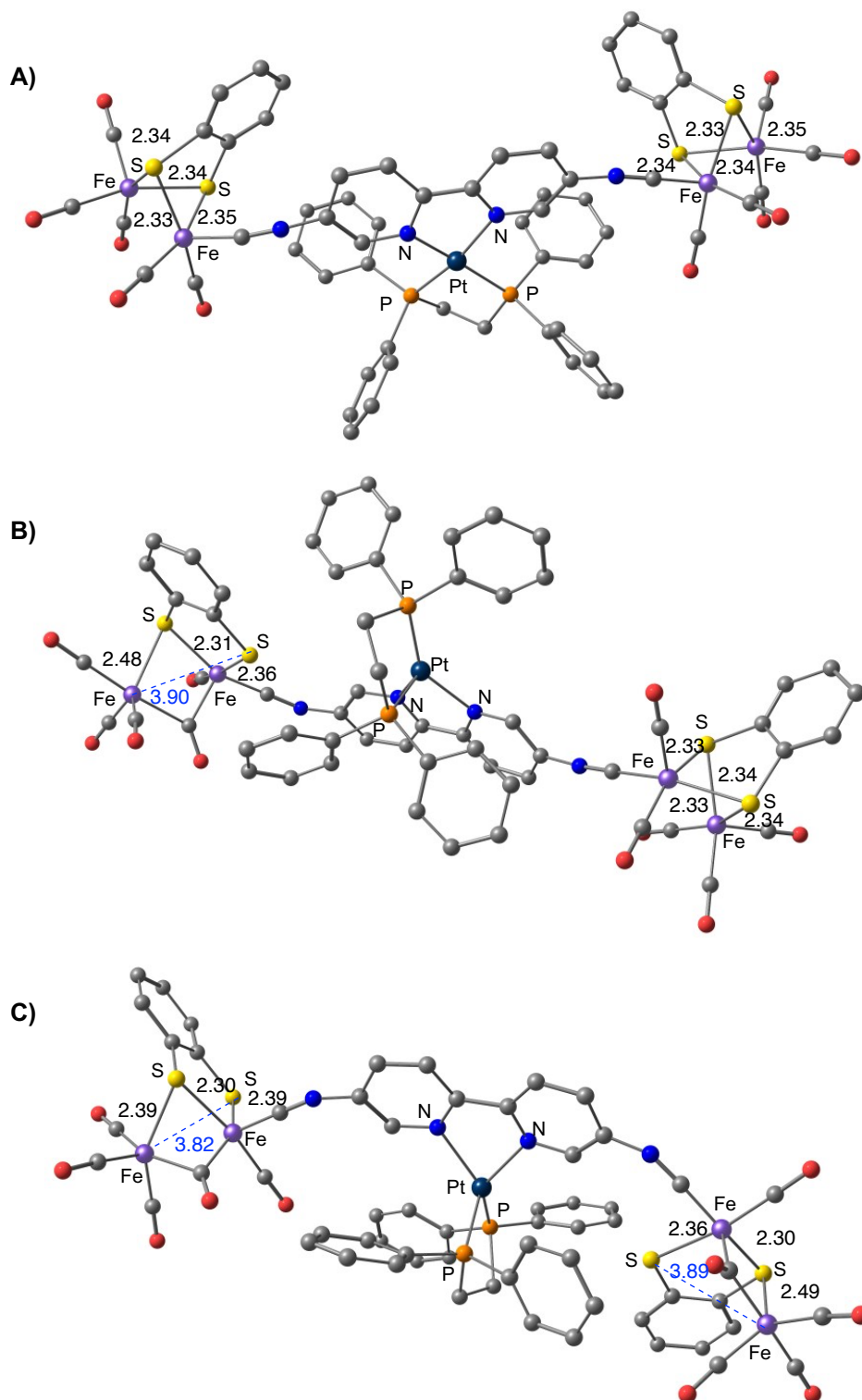


Figura III.14. Estructuras calculadas (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH_2Cl_2) de las especies **A)** dirreducida III.11a^{2-} , **B)** tetra-reducida III.11a^{4-} y **C)** hexa-reducida III.11a^{6-} . Distancias en Å. Los átomos de H se han omitido para una mayor claridad.

Respecto a los complejos **III.11b** y **III.11c**, las ondas a E_{pc}^1 y E_{pc}^2 pueden asignarse a la reducción del fragmento de bipyridina, ya que aparecen a potenciales similares a los observados en **III.11a**. Por otra parte, la flexibilidad del ligando P[^]P juega un papel crucial en la reducción de los centros $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$. El estudio computacional revela que en **III.11b** (Figura III.15), el complejo que contiene el ligando P[^]P más flexible (dppp), se distorsiona ligeramente durante el proceso de reducción de las unidades [FeFe] (ángulos *cis*-P-Pt-N: 94.0° y 97.2°), mientras que **III.11c** (Figura III.16), el complejo con el ligando más rígido (dppf), sufre la descoordinación de uno de los átomos de N de la bipyridina dando lugar a un centro de Pt tricoordinado. El efecto de estos cambios en la comunicación electrónica entre las unidades [FeFe] es significativo. Por un lado, en el VC del complejo **III.11b** se pueden observar dos ondas de reducción a $E_{pc}^3 = -1.82$ V y $E_{pc}^4 = -1.90$ V ($\Delta E = 80$ mV), pero la comunicación electrónica entre los centros [FeFe] es ligeramente más débil que en **III.11a**. Por otro lado, en el VC del complejo **III.11c** solamente aparece una onda de reducción ancha a $E_{pc}^3 = -1.77$ V, lo cual indica que no existe comunicación electrónica en este complejo.

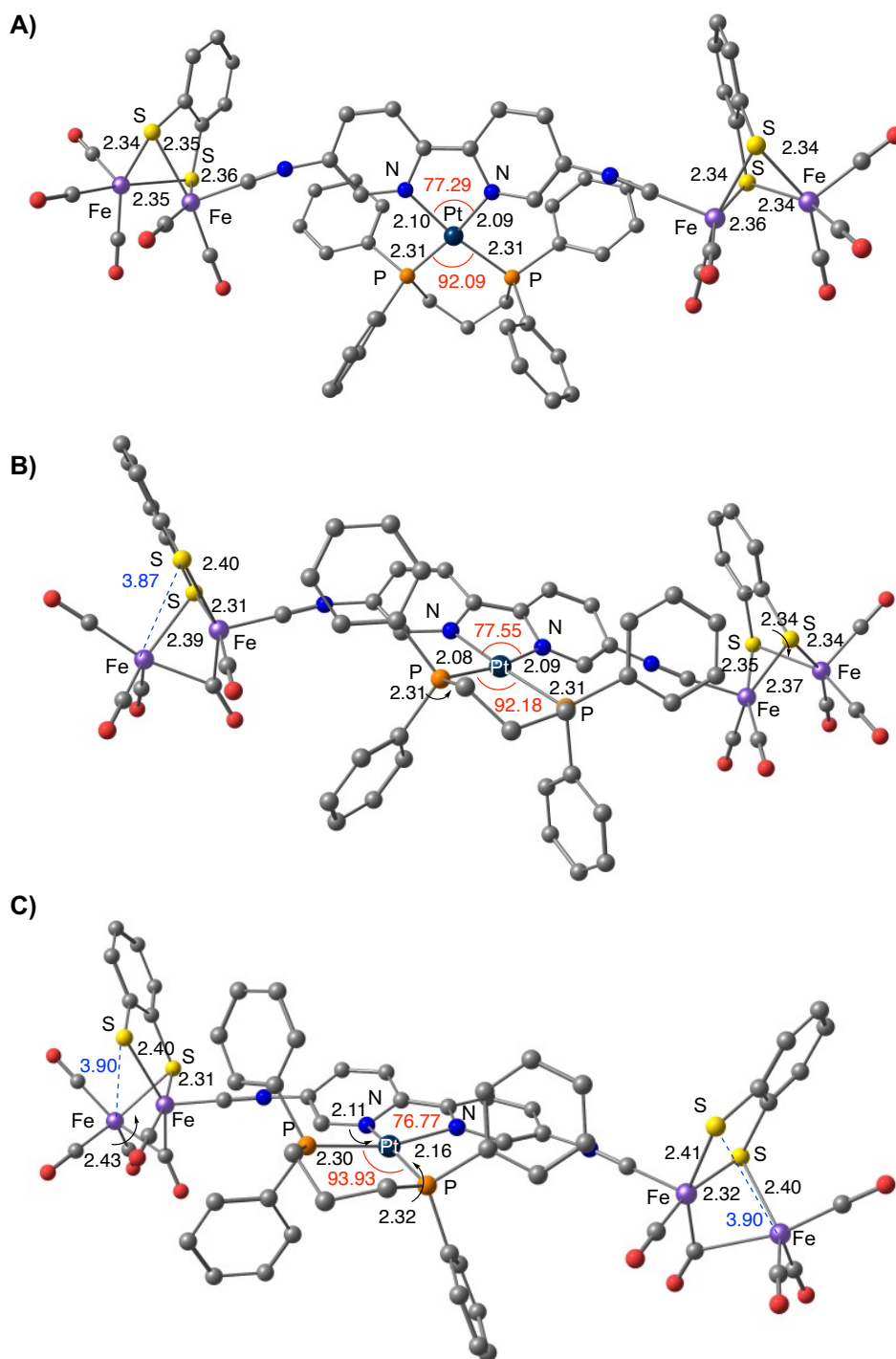


Figura III.15. Estructuras calculadas (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH_2Cl_2) de las especies **A)** dirreducida III.11b^{2-} , **B)** tetrarreducida III.11b^{4-} y **C)** hexarreducida III.1b^{6-} . Distancias en Å. Los átomos de H se han omitido para una mayor claridad.

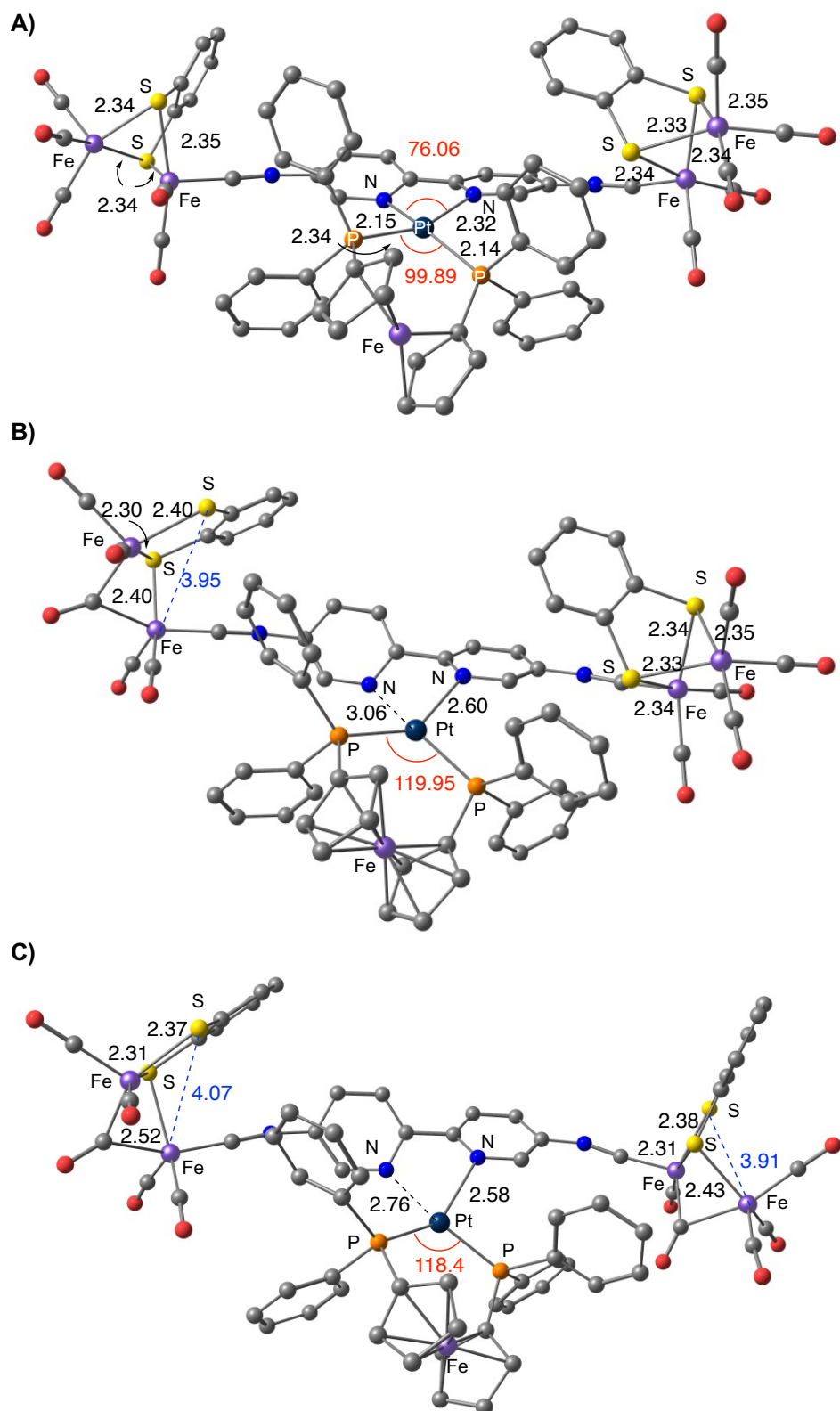


Figura III.16. Estructuras calculadas (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH_2Cl_2) de las especies **A)** dirreducida III.11c^{2-} , **B)** tetrarreducida III.11c^{4-} y **C)** hexarreducida III.11c^{6-} . Distancias en Å. Los átomos de H se han omitido para una mayor claridad.

En cuanto al complejo de Ru(II)-[FeFe]₂ (**III.12**), su VC en MeCN muestra cuatro procesos de reducción a $E_{pc} = -1.17$, -1.37 , -1.89 y -2.10 V (Figura III.17).

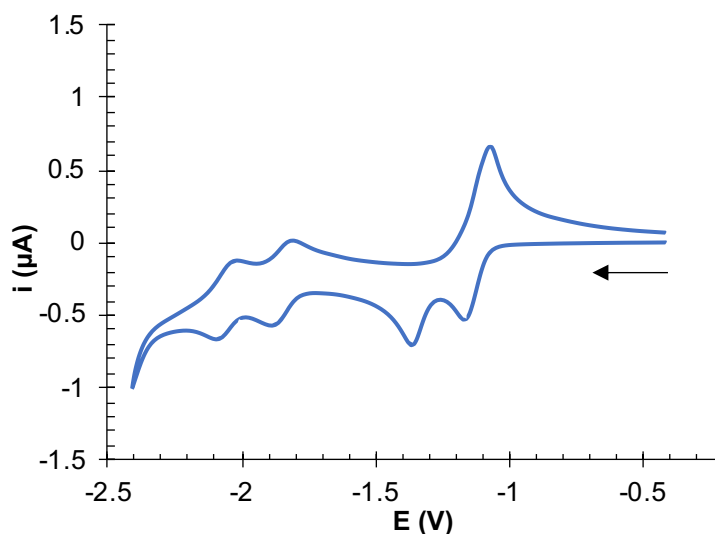


Figura III.17. VC del compuesto **III.12** obtenido a partir de una disolución 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n-Bu)_4N]PF_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc⁺/Fc; velocidad de barrido: 100 mV/s.

De acuerdo con los datos publicados,^{74c,d} las dos primeras ondas ($E_{pc} = -1.17$ y -1.37 V) pueden asignarse a la reducción de los fragmentos de bipyridina del complejo. El análisis computacional muestra que los primeros dos electrones (**III.12**⁰/**III.12**²⁻) provocan la reducción del ligando espaciador 5,5'-diisociano-2,2'-bipyridina, ya que el LUMO de **III.12**⁰ está centrado en dicho fragmento (Figura III.18). La siguiente reducción dielectrónica (**III.12**²⁻/**III.12**⁴⁻), a $E_{pc} = -1.37$ V, afecta solamente a los ligandos bipyridina del complejo de Ru, tal y como indica la distribución de orbitales (Figura III.19). Las unidades $[(\mu-BDT)Fe_2(CO)_5(CNR)]$ no se ven afectadas durante estos procesos (Figura III.20).

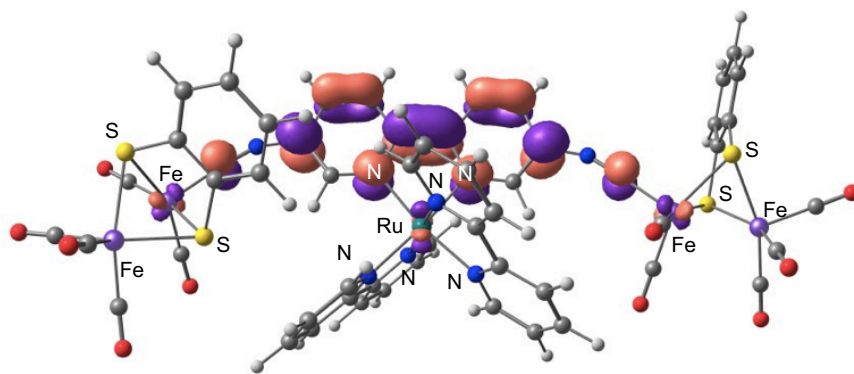


Figura III.18. Distribución del LUMO de **III.12⁰** (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH₂Cl₂).

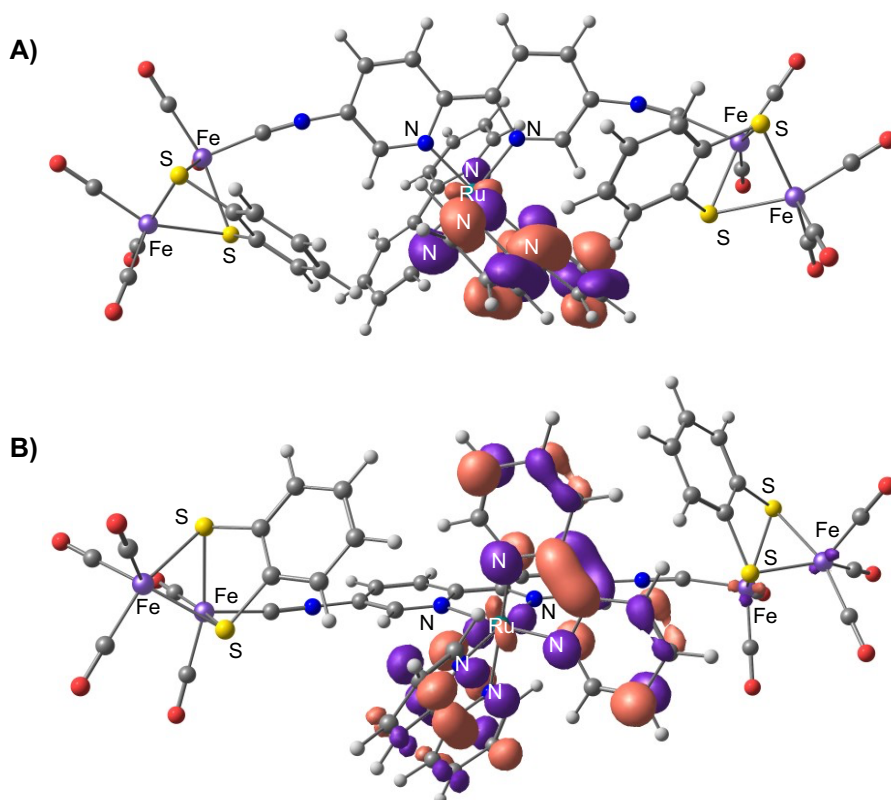


Figura III.19. A) Distribución del LUMO de **III.12²⁻**. **B)** Distribución del HOMO de la especie **III.12⁴⁻** (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH₂Cl₂).

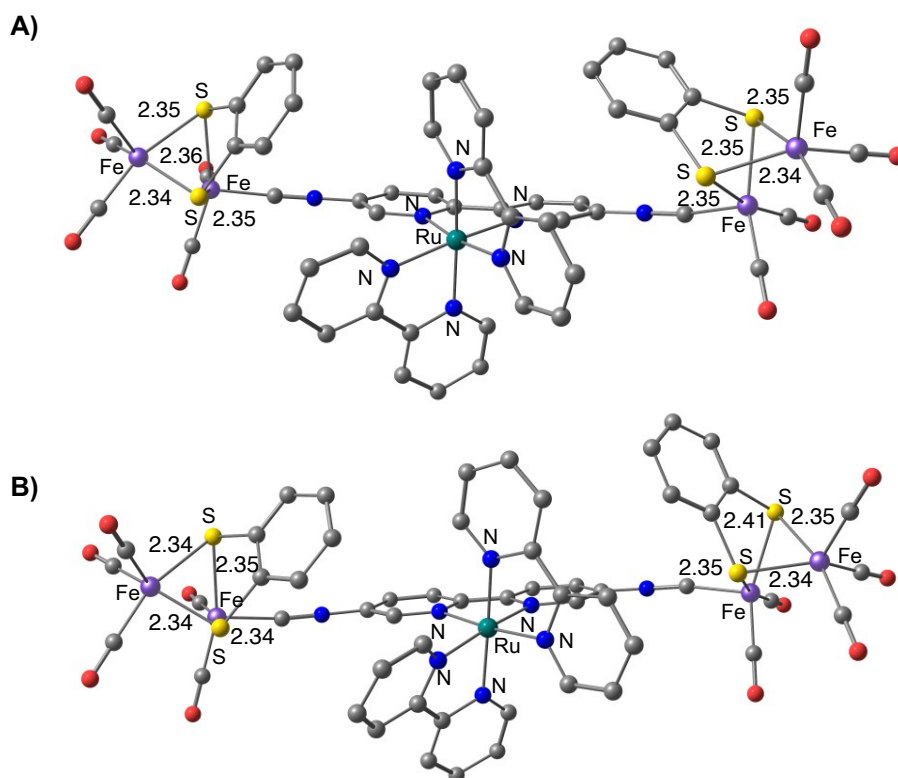


Figura III.20. Estructuras calculadas (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH_2Cl_2) de las especies **A)** dirreducida III.12^{2-} y **B)** tetra-reducida III.12^{4-} . Distancias en Å. Los átomos de H se han omitido para una mayor claridad.

Las siguientes ondas de reducción, a $E_{pc} = -1.89$ y -2.10 V, son compatibles con las reducciones dielectrónicas secuenciales esperadas para los derivados de $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$. La primera de ellas podría ser consistente con el proceso $\text{III.12}^{4-}/\text{III.12}^{6-}$. Los cálculos indican que, a diferencia de lo observado en los complejos de Pt, la incorporación de dos electrones a la especie III.12^{4-} provoca cambios estructurales en ambas unidades $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$, observándose las características rupturas de los enlaces Fe-S asociadas a la reducción de los centros [FeFe] (la distancia Fe-S pasa de 2.34 Å en III.12^{4-} a 3.89 Å en III.12^{6-}) y la presencia de un ligando CO puente (Figura III.21).

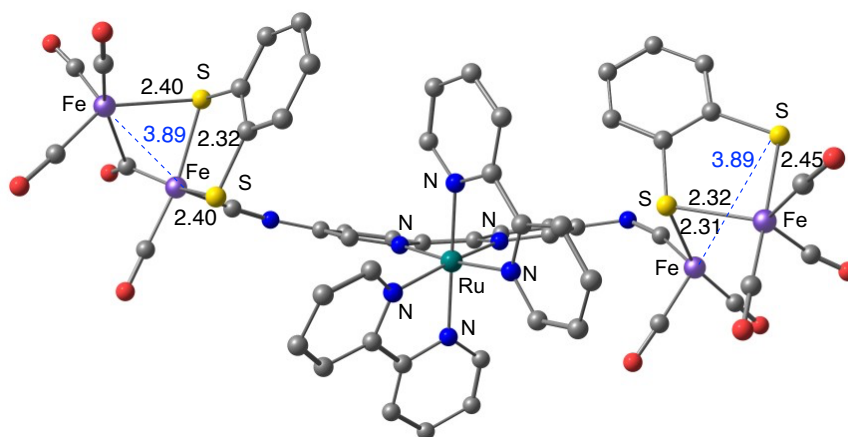


Figura III.21. Estructura calculada (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH_2Cl_2) de la especie hexarreducida III.12^{6-} . Distancias en Å. Los átomos de H se han omitido para una mayor claridad.

Los cálculos DFT también confirman que en la siguiente reducción dielectrónica ($\text{III.12}^{6-}/\text{III.12}^{8-}$) se ven envueltos los centros [FeFe]. El LUMO de la especie III.12^{6-} conecta ambas unidades $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$ a través del espaciador 5,5'-diisociano-2,2'-bipiridina (Figura III.22). Adicionalmente, el análisis del anión radical $\text{III.12}^{7-\bullet}$ revela que la densidad de espín se comparte entre los átomos de Fe unidos al ligando CNR y el espaciador Ru-bpy (Figura III.23). Tras el proceso $\text{III.12}^{6-}/\text{III.12}^{8-}$ no se aprecian cambios notables en la estructura de los centros [FeFe] (Figura III.24).

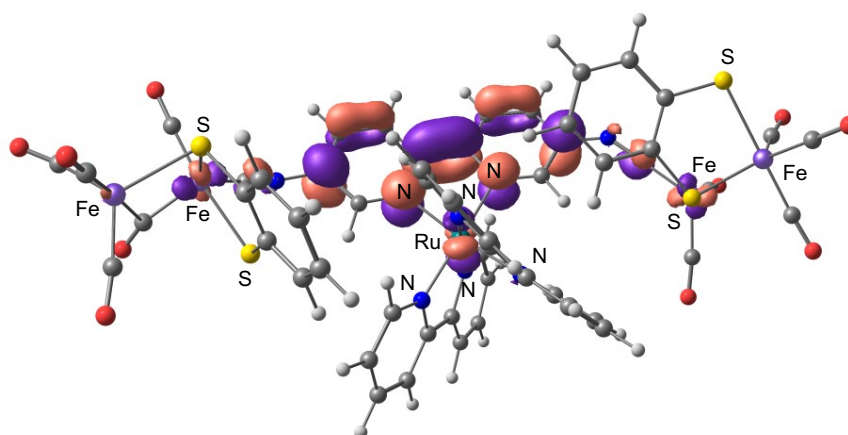


Figura III.22. Distribución del LUMO de III.12^{6-} (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH_2Cl_2).

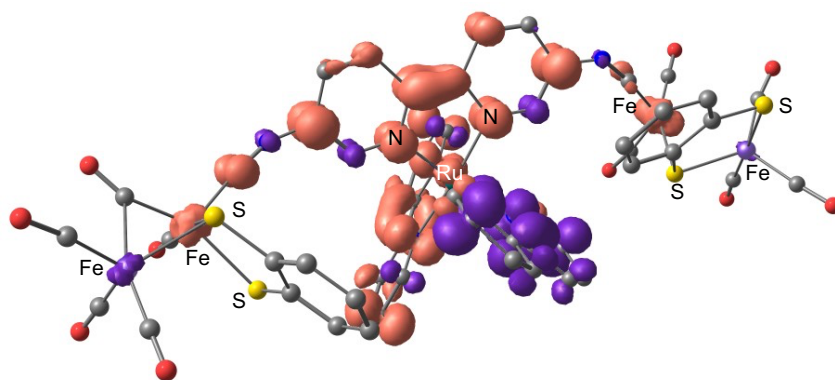


Figura III.23. Distribución de la densidad de espín de la especie **III.12**⁷⁻ (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH₂Cl₂).

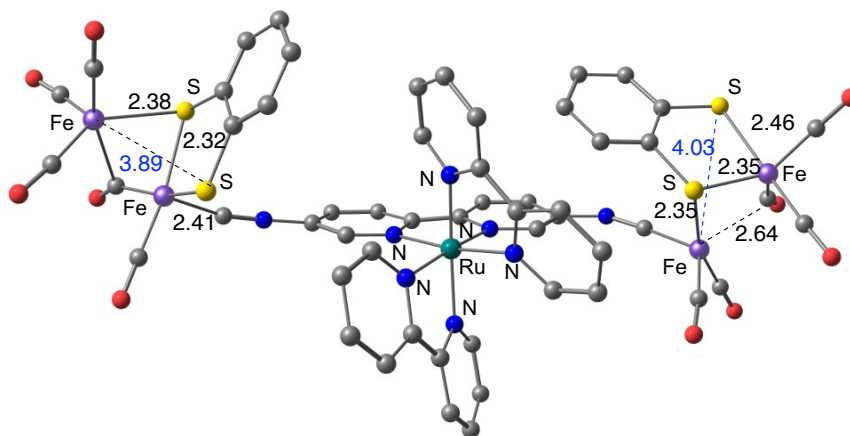


Figura III.24. Estructura calculada (nivel B3LYP-GD3/def2-SVP en CH₂Cl₂) de la especie octareducida **III.12**⁸⁻. Distancias en Å. Los átomos de H se han omitido para una mayor claridad.

Como se indicó en el apartado I.1.4., los sistemas $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ se reducen mediante dos procesos monoeléctricos que ocurren a un potencial muy similar, experimentalmente indistinguibles en la mayoría de los casos.^{30b,65,98} Sin embargo, en el estudio electroquímico de **III.12** se observa un comportamiento diferente, pues los dos procesos de reducción aparecen a distinto valor de potencial ($\Delta E = 210$ mV). Este resultado inesperado está relacionado con la comunicación electrónica entre los fragmentos $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$ a través de un espaciador Ru-bpy fuertemente reducido.

III.3.3. Comportamiento electroquímico en medio ácido

A continuación, se evaluó la actividad electrocatalítica de los compuestos sintetizados en la reducción de protones. Para ello, se registraron distintos VCs de disoluciones de **III.9**, **III.11a-III.11c** y **III.12** a las que se les añadieron cantidades crecientes de AcOH.

Los VCs del compuesto **III.9** en medio ácido (Figura III.25; blanco de AcOH en CH₂Cl₂ en la Figura III.27) muestran la pérdida de reversibilidad de los procesos **III.9⁰/III.9²⁻** y **III.9²⁻/III.9⁴⁻**. En ellos también aparece una onda anódica a -0.80 V y otra, catódica, a E < -1.50 V cuya intensidad aumenta con la cantidad de ácido.

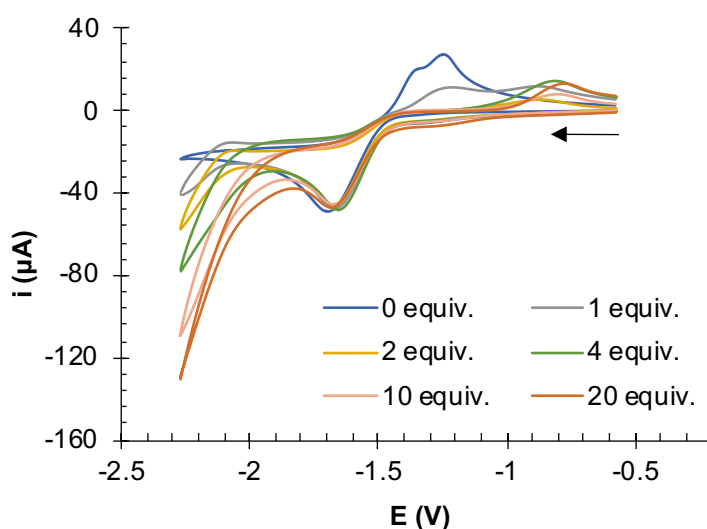
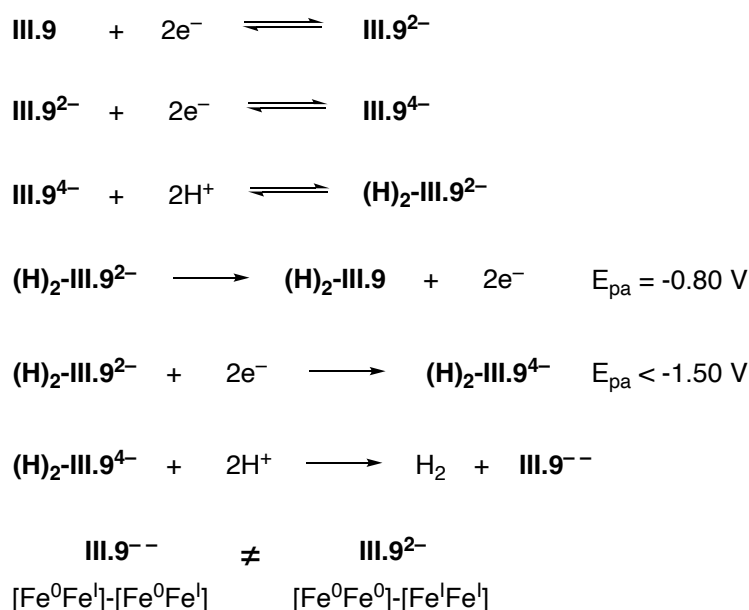


Figura III.25. VCs del compuesto **III.9** con AcOH (0-10 equiv.) obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH₂Cl₂ conteniendo [(*n*-Bu)₄N]PF₆ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc⁺/Fc; velocidad de barrido: 100 mV/s.

Estos resultados son compatibles con el comportamiento observado en los derivados del complejo [(μ -BDT)Fe₂(CO)₆] (**I.3**).^{65,98} La disminución en la intensidad de los procesos de reoxidación de **III.9⁰/III.9²⁻** y **III.9²⁻/III.9⁴⁻** sugiere que **III.9⁴⁻** sufre un proceso de protonación, presumiblemente, en ambos centros [FeFe] dirreducidos debido a que ambos son indistinguibles. Como consecuencia, se genera la especie (**H**)₂-**III.9²⁻**, la cual se reduce por debajo

de -1.50 V dando lugar a $(\text{H})_2\text{-III.9}^{4-}$ (formalmente $[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]\text{-}[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]$). A continuación, esta vuelve a protonarse, provocando la liberación de H_2 y la formación de III.9^{--} . Cabe destacar que esta especie dirreducida es distinta III.9^{2-} , ya que ambos centros [FeFe] se encuentran en un estado formal $[\text{Fe}^0\text{Fe}^1]$ (Esquema III.7).^{98b}



Esquema III.7. Posibles reacciones de las especies reducidas de **III.9** en presencia de AcOH.

Continuando con los complejos **III.11a-III.11c** y **III.12** (blanco de AcOH en MeCN en la Figura III.28), en los distintos VCs se observa que el comportamiento electrocatalítico de las unidades [FeFe] se mantiene a pesar del nuevo centro metálico (Figura III.26). Los resultados más interesantes los encontramos en **III.11a** y **III.11b**, los complejos con mayor comunicación electrónica entre los centros $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$. En sus VCs se puede observar el solapamiento de las ondas causadas por la reducción de las unidades [FeFe]. De acuerdo con los resultados publicados por Chen *et al.*,^{98b} ese solapamiento se podría deber a la reducción de la especie protonada **H-III.11**³⁻, generada tras la protonación de **III.11**⁴⁻. Esta reducción podría solapar con el proceso **III.11**⁴⁻/**III.11**⁶⁻, lo que produciría el efecto observado. Sin embargo, esta idea es, en este momento, especulativa ya que no disponemos de los datos necesarios para corroborarla. También es reseñable el ensanchamiento y el aumento en la

intensidad de los procesos de reducción del fragmento bpy y la aparición de nuevas ondas con la adición de AcOH tanto en los complejos de Pt(II) como en el de Ru(II). Este fenómeno se debe probablemente a la generación de especies que proceden de la degradación electroquímica de los complejos. Esta hipótesis se basa en la irreversibilidad de gran parte de las ondas.

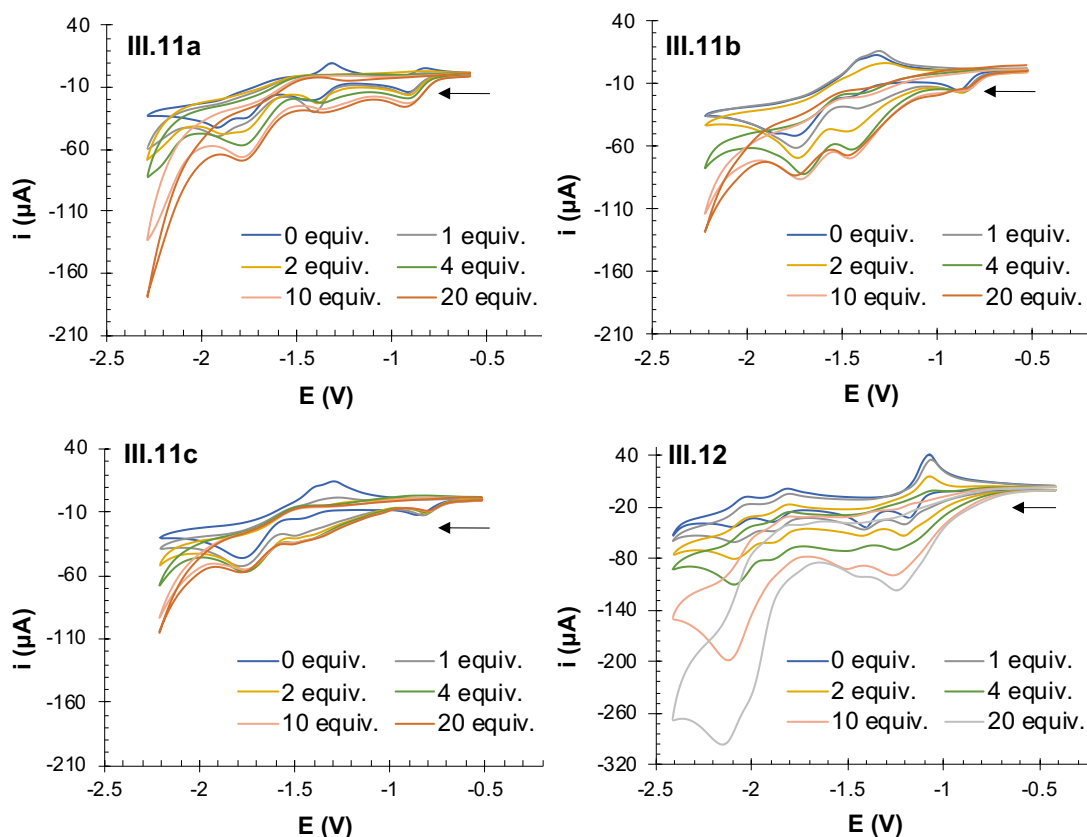


Figura III.26. VCs de los compuestos **III.11a**, **III.11b** y **III.11c** en CH_2Cl_2 (10^{-3} M) y **III.12** en MeCN (10^{-3} M) con AcOH (0-20 equiv.). Electrolito soporte: $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M. Registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

III.5. CONCLUSIONES

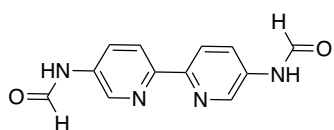
En este capítulo se ha detallado la síntesis de un nuevo mimético de [FeFe] hidrogenasa (**III.9**) formado por dos centros $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_5(\text{CNR})]$ conectados a través de un ligando espaciador 5,5'-diisociano-2,2'-bipiridina. A diferencia de otros complejos polinucleares descritos en la bibliografía, la

presencia del fragmento bpy permite la incorporación de una gran variedad de entidades moleculares capaces de modificar las propiedades de los centros [FeFe]. La versatilidad y robustez de **III.9** como ligando en la preparación de complejos metálicos se ha puesto de manifiesto mediante la preparación de distintos complejos de Ni (**III.10**), Pt (**III.11a-III.11c**) y Ru (**III.12**) con excelentes rendimientos.

Mediante un exhaustivo estudio electroquímico y computacional se han establecido y asignado las propiedades redox de los complejos sintetizados. De esta forma, los complejos **III.9**, **III.11a-III.11c** y **III.12** presentan la actividad electrocatalítica típica de los derivados del complejo $[(\mu\text{-BDT})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$. Además, se ha observado que, dependiendo de la naturaleza del complejo metálico introducido, la comunicación electrónica entre los centros [FeFe] cambia respecto a **III.9**, mejorándola en algunos casos (**III.11a**) o inhibiéndola por completo (**III.12**). Los resultados descritos en este capítulo son un primer paso en el desarrollo de nuevos miméticos polinucleares de [FeFe] hidrogenasa modulados en sus propiedades electrónicas, catalíticas y fotofísicas.

III.5. PARTE EXPERIMENTAL

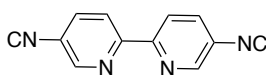
Síntesis de III.7



El anhídrido acético-fórmico se preparó calentando una mezcla de Ac_2O (2.25 mL, 23.63 mmol, 4 equiv.) y HCOOH (1.00 mL, 26.0 mmol, 4.4 equiv.) a 55 °C durante 2 h en un tubo de presión. El anhídrido formado se añadió lentamente a una disolución de la diamina **III.6** (1.10 g, 5.91 mmol, 1 equiv.) en 28 mL de THF enfriada a 0 °C en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1.5 h. Tras este tiempo los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El compuesto **III.7** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo (1.44 g, 5.91 mmol). El producto obtenido se usó sin ninguna purificación adicional. Por RMN de ^1H se observaron dos confórmeros.

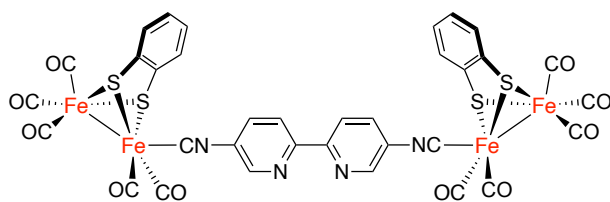
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, NH, *mayor.*), 10.40 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H, NH, *minor.*), 8.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H, CH_{py}, *minor.*), 8.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, CH_{py}, *mayor.*), 8.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, CHO, *minor.*), 8.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, CHO, *mayor.*), 8.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_{py}, *mayor.*), 8.26 (m, 2H, CH_{py}, *minor.*), 8.16 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 2H, CH_{py}, *mayor.*), 7.75 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 2H, CH_{py}, *minor.*) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 162.6 (CHO, *minor.*), 160.3 (CHO, *mayor.*), 150.4 (C_{py}, *minor.*), 150.1 (C_{py}, *mayor.*), 134.0 (CH_{py}, *mayor.*), 138.6 (CH_{py}, *minor.*), 135.0 (C_{py}, *minor.*), 134.9 (C_{py}, *mayor.*), 127.0 (CH_{py}, *mayor.*), 125.2 (CH_{py}, *minor.*), 120.5 (CH_{py}, *minor.*), 120.3 (CH_{py}, *mayor.*) ppm. FTIR (película) 3215 (d), 3166 (d), 3089 (d), 3016 (d), 2957 (d), 2896 (d), 1697 (mf), 1581(mf), 1508 (f), 1461 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para C₁₂H₁₁N₄O₂ [M+H]⁺: 243.0882; encontrado [M+H]⁺: 243.0884.

Síntesis de III.8



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se enfrió a 0 °C una suspensión de 893 mg (3.69 mmol, 1 equiv.) de la formamida **III.7** en 25 mL de CH₂Cl₂. A continuación, se adicionaron 5.14 mL (36.86 mmol, 10 equiv.) de Et₃N anhidra y 1.38 mL (14.75 mmol, 4 equiv.) de POCl₃ gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó agitando a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 2.5 h. Tras este tiempo, el precipitado (formamida) desapareció y sobre la disolución se añadieron lentamente 5 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El compuesto **III.8** se obtuvo como un sólido amarillento con un rendimiento del 74 % (569 mg, 2.73 mmol). El producto obtenido se usó sin ninguna purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH), 8.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH), 7.83 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 2H, CH) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.4 (CN), 154.5 (C), 147.1 (CH), 134.6 (CH), 124.5 (C), 121.9 (CH) ppm. FTIR (película) $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2121 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para C₁₂H₇N₄ [M+H]⁺: 207.06791; encontrado [M+H]⁺: 207.0665.

Síntesis de III.9

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se disolvieron 1.45 g (3.45 mmol, 2 equiv.) del compuesto **I.3** en 105 mL de una

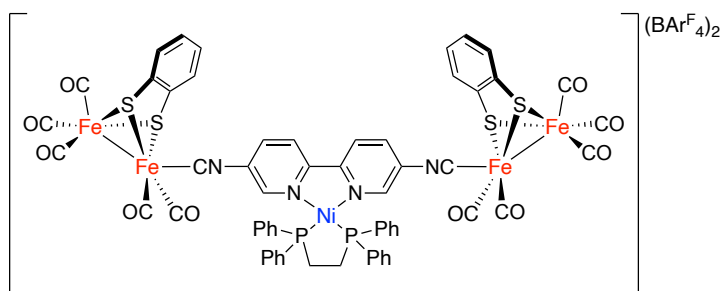
mezcla de CH₂Cl₂/MeCN 2:1. Sobre esta, se añadió una disolución de 384 mg (3.45 mmol, 2 equiv.) de Me₃NO·2H₂O en 105 mL de MeCN y, a continuación, otra de 356 mg (1.73 mmol, 1 equiv.) de **III.8** en 35 mL de CH₂Cl₂. Tras 1.5 h de reacción a temperatura ambiente se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 97:3 hexano/AcOEt). El compuesto **III.9** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 40 % (831 mg, 0.69 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (s an, 2H, CH_{py}), 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{py}), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{py}), 7.13 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 4H, CH_{SAr}), 6.61 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 4H, CH_{SAr}) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 210.6 (CO), 209.0 (CO), 175.7 (CN), 153.6 (C_{py}), 148.8 (C_{SAr}), 146.7 (CH_{py}), 134.0 (CH_{py}), 127.8 (CH_{SAr}), 126.5 (C_{py}), 126.4 (CH_{SAr}), 121.9 (CH_{py}) ppm. FTIR (película) ν_{C≡N} 2115 (f); ν_{C=O} 2077 (m), 2038 (mf) y 1979 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI *m/z*: calcd. para C₃₄H₁₄Fe₄N₄O₁₀S₄ [M+H]⁺: 990.7069; encontrado [M+H]⁺: 990.7049.

Procedimiento general para la síntesis de III.10 y III.11a-III.11c:

En un matraz de fondo redondo, se añaden 100 mg (0.1 mmol, 1.1 equiv.) del compuesto **III.9**, 198 mg (0.22 mmol, 2.2 equiv.) de NaBAr^F₄ y 15 mL de CH₂Cl₂. Sobre la suspensión formada se añade una disolución de [M(P^AP)Cl₂] (0.09 mmol, 1 equiv.) en 10 mL de CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (comprobado mediante RMN de ¹H y ³¹P{¹H}), la suspensión se filtra sobre celita y la disolución resultante se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se lava con una mezcla pentano/CH₂Cl₂ 9:1 (6 x 5 mL) dando lugar al producto puro.

Síntesis de III.10

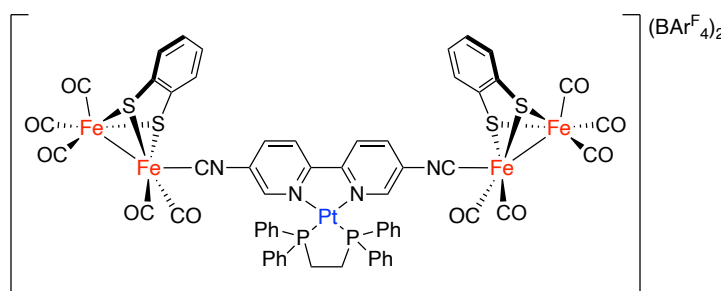


El compuesto **III.9** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 53 mg de [Ni(dppe)Cl₂]. **III.10** se obtuvo tras 2.5 h de

reacción como un sólido morado oscuro con rendimiento cuantitativo (314 mg, 0.09 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (s an, 8H, CH_{PPH}), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, CH_{PPH}), 7.68 (s an, 16H, CH_{B(ArF)4}), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 8H, CH_{PPH}), 7.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH_{py}), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H, CH_{py}), 7.42 (s, 8H, CH_{B(ArF)4}), 7.12 (dd, *J* = 5.5, 3.3 Hz, 4H, CH_{SAr}), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{py}), 6.65 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 4H, CH_{SAr}), 2.30 (m, 4H, PCH₂) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 208.3 (CO), 188.3 (CN), 161.8 (q, *J*_(C-F) = 49.7 Hz, C_{B(ArF)4}), 151.2 (C_{py}), 149.5 (CH_{py}), 147.3 (C_{SAr}), 138.5 (CH_{py}), 136.2 (CH_{PPH}), 134.8 (CH_{B(ArF)4}), 133.1 (CH_{PPH}), 131.8 (m, CH_{PPH} + C_{PPH}), 129.2 (q, *J*_(C-F) = 33.6 Hz, C_{B(ArF)4}), 129.0 (C_{py}), 128.0 (CH_{SAr}), 127.17 (CH_{SAr}), 124.5 (q, *J*_(C-F) = 272.9 Hz, C_{B(ArF)4}), 123.5 (CH_{py}), 117.7 (CH_{B(ArF)4}), 29.0 (t, *J*_(C-P) = 25.0 Hz, PCH₂) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, CDCl₃) δ: 67.65 ppm. ¹⁹F{¹H} RMN (471 MHz, CDCl₃) δ: -62.64 ppm. FTIR (película): ν_{C≡N} 2088 (m); ν_{C=O} 2041 (f) y 1994 (mf); ν_{C-F} 1354 (f) y 1276 (mf); ν_{C-B} 1123 (mf) cm⁻¹. Anal. calcd. (%) para C₁₂₄H₆₂B₂F₄₈Fe₄N₄NiO₁₀P₂S₄: C, 46.93; H, 1.97; N, 1.77; S, 4.04. Encontrado: C, 46.66; H, 1.90; N, 1.74; S, 3.83.

Síntesis de III.11a

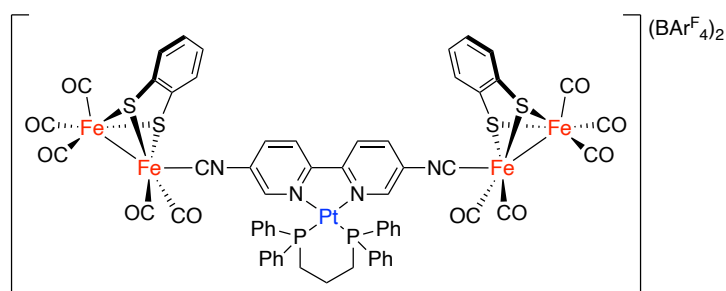


El compuesto **III.9** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 66 mg de [Pt(dppe)Cl₂]. **III.11a** se obtuvo tras 24 h de

reacción como un sólido morado oscuro con rendimiento cuantitativo (330 mg, 0.09 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (m, 12H + 2H, CH_{PPh} + CH_{py}), 7.66 (s an, 16H, $\text{CH}_{\text{B(ArF)}_4}$), 7.61–7.55 (m, 8H + 2H, 4CH_{PPh} + 1CH_{py}), 7.42 (s, 8H, $\text{CH}_{\text{B(ArF)}_4}$), 7.24 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, CH_{py}), 7.11 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 4H, CH_{SAr}), 6.65 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 4H, CH_{SAr}), 2.47 (m, 4H, PCH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 208.2 (CO), 189.2 (CN), 161.8 (q, $J_{\text{(C-F)}} = 49.9$ Hz, $\text{C}_{\text{B(ArF)}_4}$), 151.7 (C_{py}), 148.5 (CH_{py}), 147.3 (C_{SAr}), 138.4 (CH_{py}), 136.1 (CH_{PPh}), 134.8 ($\text{CH}_{\text{B(ArF)}_4}$), 133.5 (CH_{PPh}), 131.6 (m, CH_{PPh}), 131.5 (m, C_{PPh}), 130.1 (C_{py}), 129.1 (q, $J_{\text{(C-F)}} = 33.1$ Hz, $\text{C}_{\text{B(ArF)}_4}$), 128.0 (CH_{SAr}), 127.2 (CH_{SAr}), 124.9 (CH_{py}), 124.5 (q, $J_{\text{(C-F)}} = 272.7$ Hz, $\text{C}_{\text{B(ArF)}_4}$), 117.7 ($\text{CH}_{\text{B(ArF)}_4}$), 29.2 (d, $J_{\text{(C-P)}} = 50.4$ Hz, PCH_2) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CDCl_3) δ : 43.77 ($J_{\text{(P-Pt)}} = 3346.8$ Hz) ppm. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (471 MHz, CDCl_3) δ : -62.72 ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2087 (m); $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ 2041 (f) y 1993 (mf); $\nu_{\text{C-F}}$ 1354 (f) y 1276 (mf); $\nu_{\text{C-B}}$ 1123 (mf) cm^{-1} . Anal. calcd. (%) para $\text{C}_{124}\text{H}_{62}\text{B}_2\text{F}_{48}\text{Fe}_4\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{PtS}_4$: C 44.99; H, 1.89; N, 1.69; S, 3.87. Encontrado: C, 44.86; H, 1.90; N, 1.72; S, 3.73.

Síntesis de III.11b



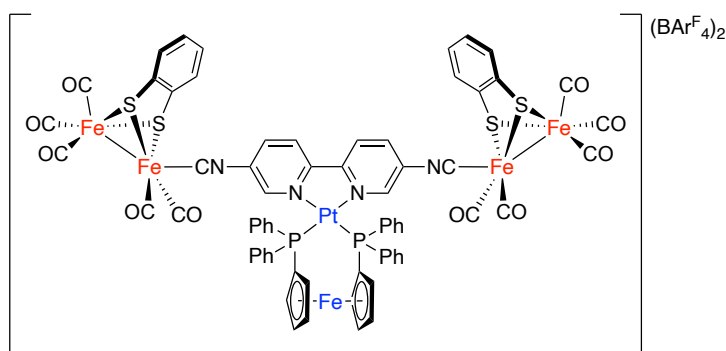
El compuesto **III.9** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 68 mg de $[\text{Pt}(\text{dppp})\text{Cl}_2]$. **III.11b** se obtuvo tras 24 h de

reacción como un sólido morado oscuro con rendimiento cuantitativo (331 mg, 0.09 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.79–7.73 (m, 12H, CH_{PPh}), 7.67 (s an, 16H + 2H, $\text{CH}_{\text{B(ArF)}_4}$ + CH_{py}), 7.60 (s an, 8H, CH_{PPh}), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{py}), 7.44 (s, 8H, $\text{CH}_{\text{B(ArF)}_4}$), 7.15–7.11 (m, 4H + 2H, CH_{SAr} + CH_{py}), 6.66 (s an, 4H, CH_{SAr}), 2.49 (s an, 2H, $(\text{PCH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.12 (m, 4H, $(\text{PCH}_2)_2\text{CH}_2$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 208.2 (CO), 189.0 (CN), 161.8 (q, $J_{\text{(C-F)}} = 49.9$ Hz, $\text{C}_{\text{B(ArF)}_4}$), 151.6 (C_{py}), 148.8 (CH_{py}), 147.3 (C_{SAr}), 137.9 (CH_{py}), 135.8 (CH_{PPh}),

134.8 ($\text{CH}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 132.9 (CH_{PPh}), 131.6 (m, CH_{PPh} + C_{PPh}), 129.6 (C_{py}), 129.2 (q, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 32.6$ Hz, $\text{C}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 128.0 (CH_{SAr}), 127.2 (CH_{SAr}), 124.7 (CH_{py}), 124.6 (q, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 272.7$ Hz, $\text{C}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 117.7 ($\text{CH}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 21.4 (d, $J_{(\text{C}-\text{P})} = 31.8$ Hz, PCH_2CH_2), 16.4 (PCH_2CH_2) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CDCl_3) δ : -2.62 ($J_{(\text{P}-\text{Pt})} = 3230.6$ Hz) ppm. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (471 MHz, CDCl_3) δ : -62.69 ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2088 (m); $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 2043 (f) y 1998 (mf); $\nu_{\text{C}-\text{F}}$ 1355 (f) y 1277 (mf); $\nu_{\text{C}-\text{B}}$ 1125 (mf) cm^{-1} . Anal. calcd. (%) para $\text{C}_{125}\text{H}_{64}\text{B}_2\text{F}_{48}\text{Fe}_4\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{PtS}_4$: C, 45.17; H, 1.94; N, 1.69; S, 3.86. Encontrado: C, 44.79; H, 2.04; N, 1.65; S, 3.71.

Síntesis de III.11c

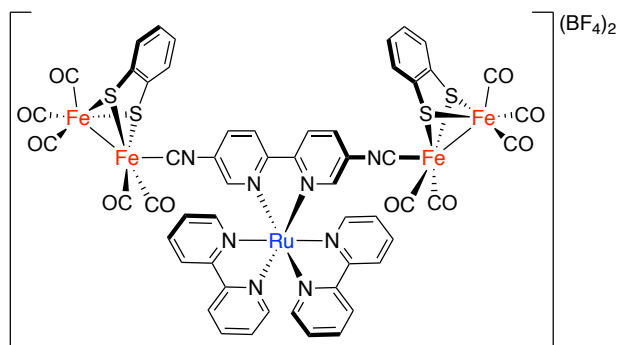


El compuesto **III.9** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 82 mg de $[\text{Pt}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$. **III.11c** se obtuvo tras 24 h de reacción como un sólido

morado oscuro con rendimiento cuantitativo (345 mg, 0.09 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.79–7.72 (m, 8H, CH_{PPh}), 7.69 (s an, 16H + 2H, $\text{CH}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$ + CH_{py}), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H, CH_{PPh}), 7.50 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 2H, CH_{py}), 7.47–7.43 (m, 8H + 8H, $\text{CH}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$ + CH_{Ph}), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{py}), 7.11 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 4H, CH_{SAr}), 6.64 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 4H, CH_{SAr}), 4.61 (s, 4H, CH_{Cp}), 4.34 (s, 4H, CH_{Cp}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 208.4 (CO), 188.8 (CN), 161.8 (q, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 49.9$ Hz, $\text{C}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 151.9 (C_{py}), 149.2 (CH_{py}), 147.4 (C_{SAr}), 138.2 (CH_{py}), 135.1 (CH_{PPh}), 134.9 ($\text{CH}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 133.6 (CH_{PPh}), 130.7 (m, CH_{PPh} + C_{PPh}), 129.3 (C_{py}), 129.1 (q, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 31.9$ Hz, $\text{C}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 128.0 (CH_{SAr}), 127.1 (CH_{SAr}), 124.6 (q, $J_{(\text{C}-\text{F})} = 272.7$ Hz, $\text{C}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 124.5 (CH_{py}), 117.7 ($\text{CH}_{\text{B}(\text{ArF})_4}$), 77.1 (m, CH_{Cp} + C_{Cp}) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CDCl_3) δ : 12.87 ($J_{(\text{P}-\text{Pt})} = 3349.6$ Hz) ppm. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (471 MHz, CDCl_3) δ : -62.65 ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2090 (m); $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 2043 (f) y 1999 (f); $\nu_{\text{C}-\text{F}}$ 1355 (f) y 1277 (mf); $\nu_{\text{C}-\text{B}}$ 1126 (mf) cm^{-1} . Anal. calcd. (%) para $\text{C}_{132}\text{H}_{66}\text{B}_2\text{F}_{48}\text{Fe}_5\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2\text{PtS}_4$: C, 45.74; H, 1.92; N, 1.62; S, 3.70. Encontrado: C, 45.36; H, 2.03; N, 1.62; S, 3.43.

Síntesis de III.12



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 150 mg (0.29 mmol, 1 equiv.) de $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 18 mL de acetona desgasificada. A continuación, se añadieron 114.5 mg (0.58 mmol, 2 equiv.) de

AgBF_4 y la mezcla, protegida de la luz, se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras este tiempo, la suspensión se filtró sobre celita y a la disolución obtenida se añadieron 25 mL de CH_2Cl_2 y 316 mg (0.32 mmol, 1.1 equiv.) de **III.9**. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y tras este tiempo, se concentró hasta un volumen de 4 mL y se añadió Et_2O lentamente, obteniéndose un precipitado anaranjado. Este se recogió, se lavó con Et_2O y se purificó mediante cromatografía en columna (Al_2O_3 neutro, actividad I, 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). **III.12** se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 86 % (350 mg, 0.25 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN) δ : 8.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, CH_{bipy}), 8.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{py}), 8.13–8.08 (m, 4H, CH_{bipy}), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_{py}), 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_{bipy}), 7.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_{bipy}), 7.62 (s, 2H, CH_{py}), 7.48–7.38 (m, 4H, CH_{bipy}), 7.17 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 4H, CH_{SAr}), 6.68 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 4H, CH_{SAr}) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CD_3CN) δ : 211.3 (CO), 209.9 (CO), 178.1 (CN), 157.8 (C), 155.9 (C), 153.1 (CH), 152.6 (CH), 150.9 (CH), 149.0 (C), 139.3 (CH), 135.2 (CH), 129.2 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (CH), 125.4 (CH), 125.4 (CH) ppm. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (471 MHz, CD_3CN) δ : -152.14 ($^{10}\text{BF}_4^-$), -152.20 ($^{11}\text{BF}_4^-$) ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2109 (m); $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ 2040 (f) y 1979 (mf); $\nu_{\text{B-F}}$ 1052 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{54}\text{H}_{30}\text{Fe}_4\text{N}_8\text{O}_{10}\text{RuS}_4$ $[\text{M}]^{2+}$: 701.8699; encontrado $[\text{M}]^{2+}$: 701.8763.

Datos electroquímicos adicionales

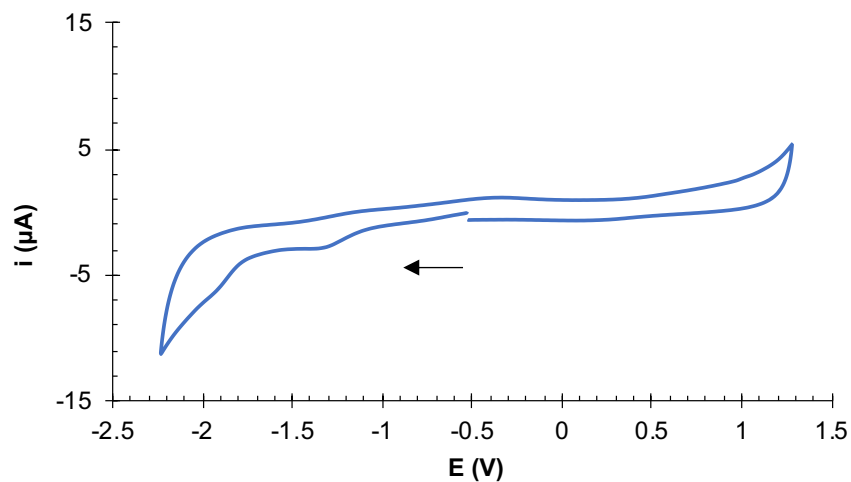


Figura III.27. VC de una disolución 10^{-2} M de AcOH en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

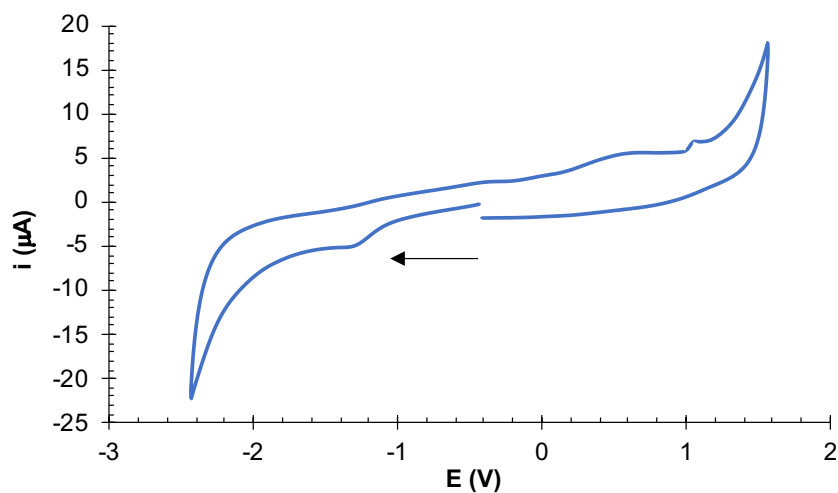
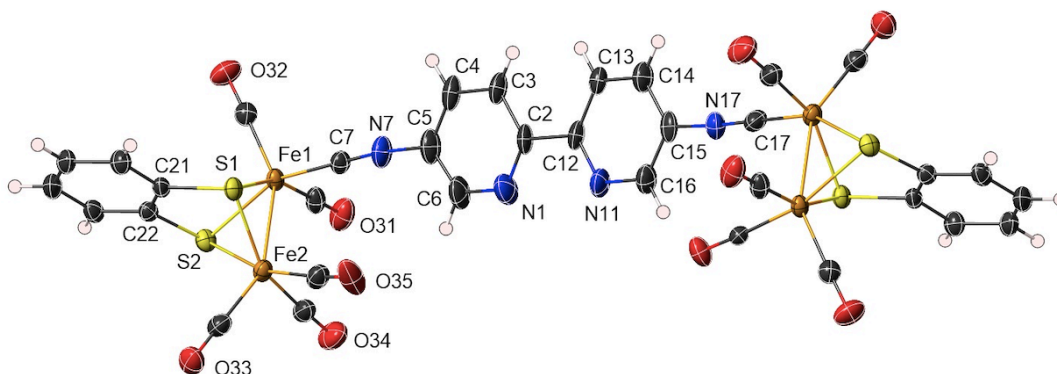


Figura III.28. VC de una disolución 10^{-2} M de AcOH en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

Datos cristalográficos del compuesto III.9



(C₃₄H₁₄Fe₄N₄O₁₀S₄)₂(C₂H₆O), M = 2026.36, monoclinico, C_{2/c}, a = 46.810(2), b = 7.5034(3), c = 12.4963(8) Å, β = 97.593(5)°, V = 4350.6(4) Å³, Z = 2, T = 120(2) K, λ = 0.71073 Å, D_{calcd} = 1.547 g/cm³, μ = 1.556 cm⁻¹, 19577 medidas de reflexión, 6865 único (R_{int} = 0.0866), tableta roja oscura de tamaño 0.16 x 0.14 x 0.02 mm, estructura cristalina resulta por métodos de espacio dual con todos los átomos que no son hidrógeno refinados anisotrópicamente en F² usando los programas SHELXT-2018 y SHELXL-2019.¹⁰⁴ Los átomos de hidrógeno se incluyeron utilizando un modelo de conducción. Tanto el ligando bipyridilo como el ligando carbonilo que implica O(35) están desordenados sobre un centro de inversión y se refinaron con la mitad de la ocupación. La densidad electrónica residual asociada con un centro de inversión se identificó tentativamente como una molécula desordenada de etanol y se refinó con un cuarto de ocupación y una distancia C-O restringida (comando DFIX). El átomo de H en O97 debe considerarse provisional ya que no hay indicios de enlaces de H. Los restos desordenados se refinaron con restricciones de similitud apropiadas (comando SAME) y restricciones de geometría de anillo local (FLAT, SAME). Los componentes del valor U de los átomos desordenados se restringieron para que fueran iguales (comandos RIGU, ISOR). GOF = 1,051, R (F_o, I > 2σ(I)) = 0,0675, R_w (F_o², todos los datos) = 0.1882.

¹⁰⁴ a) Sheldrick, G. M., SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3-8. b) Sheldrick, G. M., Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3-8.

Tabla III.2. Longitudes de enlace y ángulos obtenidos a partir de la estructura cristalográfica de **III.9**.

| Enlace | Longitud (Å) | Ángulos (°) | |
|-----------------|--------------|------------------|------------|
| Fe(1)-C(7) | 1.786(16) | S(1)-Fe(1)-S(2) | 80.39(5) |
| Fe(1)-S(1) | 2.2718(15) | C(7)-Fe(1)-Fe(2) | 96.3(6) |
| Fe(1)-S(2) | 2.2768(13) | S(1)-Fe(1)-Fe(2) | 56.88(4) |
| Fe(1)-Fe(2) | 2.4651(9) | S(2)-Fe(1)-Fe(2) | 57.29(4) |
| Fe(2)-C(17) | 1.874(16) | S(1)-Fe(2)-S(2) | 80.54(5) |
| Fe(2)-S(1) | 2.2625(13) | S(1)-Fe(2)-Fe(1) | 57.25(4) |
| Fe(2)-S(2) | 2.2793(14) | S(2)-Fe(2)-Fe(1) | 57.20(4) |
| S(1)-C(21) | 1.785(5) | C(21)-S(1)-Fe(2) | 102.47(15) |
| S(2)-C(22) | 1.789(5) | C(21)-S(1)-Fe(1) | 101.37(18) |
| C(7)-N(7) | 1.171(18) | Fe(2)-S(1)-Fe(1) | 65.87(4) |
| N(7)-C(5) | 1.396(16) | C(22)-S(2)-Fe(1) | 100.86(15) |
| C(15)-N(17) | 1.406(15) | C(22)-S(2)-Fe(2) | 101.78(16) |
| N(17)-C(17) | 1.172(17) | Fe(1)-S(2)-Fe(2) | 65.51(4) |
| C(7)-Fe(1)-S(1) | 90.9(7) | N(7)-C(7)-Fe(1) | 177(3) |
| C(7)-Fe(1)-S(2) | 152.7(5) | C(7)-N(7)-C(5) | 172(3) |

***IV. Derivados [FeFe]-fosfito:
aproximación al anclaje en superficies***

IV.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha indicado en la introducción de esta Tesis, la mayor parte de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa descritos son solubles únicamente en disolventes orgánicos, lo que representa un serio problema ambiental a la hora de escalar los sistemas de producción de H₂. Por este motivo, un buen número de las investigaciones actuales en esta área se han centrado en el desarrollo de dispositivos basados en miméticos de [FeFe] hidrogenasa capaces de trabajar en medios acuosos y en condiciones suaves, al igual que lo hacen las enzimas naturales.^{30e,105,106} Entre las distintas opciones para conseguir este objetivo, una de las más prometedoras es el anclaje de miméticos a superficies conductoras.⁷⁵⁻⁷⁸

La elaboración de sistemas heterogéneos presenta ciertas ventajas frente a los catalizadores homogéneos. La inmovilización de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa en superficies permite la obtención de catalizadores potencialmente más estables, robustos, prácticos y fáciles de reemplazar. Además, en algunos casos se han observado efectos beneficiosos adicionales sobre las propiedades electrocatalíticas de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa por parte de las superficies a las que se encuentran unidos, tanto desde el punto de vista termodinámico como cinético.^{77,78,107}

En este aspecto sería deseable obtener un mimético de [FeFe] hidrogenasa versátil que presente un grupo adecuado para interactuar con una amplia variedad de superficies sin necesidad de modificaciones extensivas. En

¹⁰⁵ Boncella, A. E.; Sabo, E. T.; Santore, R. M.; Carter, J.; Whalen, J.; Hudspeth, J. D.; Morrison, C. N., The expanding utility of iron-sulfur clusters: their functional roles in biology, synthetic small molecules, maquettes and artificial proteins, biomimetic materials, and therapeutic strategies. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 214229.

¹⁰⁶ **a)** Wang, F.; Wang, W.-G.; Wang, X.-J.; Wang, H.-Y.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., A highly efficient photocatalytic system for hydrogen production by a robust hydrogenase mimic in an aqueous solution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3193-3197. **b)** Cao, W.-N.; Wang, F.; Wang, H.-Y.; Chen, B.; Feng, K.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Photocatalytic hydrogen production from a simple water-soluble [FeFe]-hydrogenase model system. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8081-8083. **c)** Wang, F.; Wen, M.; Feng, K.; Liang, W.-J.; Li, X.-B.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Amphiphilic polymeric micelles as microreactors: improving the photocatalytic hydrogen production of the [FeFe]-hydrogenase mimic in water. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 457-460.

¹⁰⁷ **a)** Liu, T.; Li, B.; Singleton, M. L.; Hall, M. B.; Darensbourg, M. Y., Sulfur oxygenates of biomimetics of the diiron subsite of the [FeFe]-hydrogenase active site: properties and oxygen damage repair possibilities. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8296-8307. **b)** Sanabria-Chinchilla, J.; Javier, A.; Crouthers, D.; Baricuatro, J. H.; Darensbourg, M. Y.; Soriaga, M. P., Immobilization-enabled proton reduction catalysis by a di-iron hydrogenase mimic. *Electrocatalysis* **2014**, 5, 5-7.

el apartado I.1.4. del Capítulo I, se mencionaron algunos ejemplos de complejos [FeFe] que presentan puntos de anclaje en su estructura capaces de unirse a electrodos modificados de grafito, Au y otros materiales.⁷⁵⁻⁷⁸

En la bibliografía no existen miméticos de [FeFe] hidrogenasa que incorporen puntos de unión derivados de unos de los ligandos más usados en química organometálica: los ligandos fosforados, siendo los más comunes las fosfinas y los fosfitos. Estos ligandos son dadores- σ y aceptores- π , dependiendo de sus sustituyentes, y se emplean para estabilizar complejos metálicos de diversa naturaleza. Tradicionalmente, estos ligandos se han usado para modificar las propiedades electrónicas de los complejos [FeFe] mediante su coordinación al centro metálico. Sin embargo, no se han descrito miméticos que incorporen átomos de P con pares de electrones libres que permitan la unión a otros metales y, por ende, a superficies. Por tanto, nos propusimos la posibilidad de introducir un fragmento fosforado adecuado en un derivado $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$.

IV.2. OBJETIVOS

En este capítulo se propone la síntesis de derivados del complejo $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ que contienen un grupo fosfito en el resto R del ligando puente azaditiolato (Figura IV.1) con el objetivo de desarrollar un mimético de [FeFe] hidrogenasa capaz de ser anclado a distintas superficies. La elección de un grupo fosfito se debe a que este tipo de grupo funcional se puede preparar de forma sencilla sin la necesidad de emplear reactivos organometálicos y condiciones extremas incompatibles con los complejos [FeFe]. Una vez sintetizados, se comprobará la viabilidad de estos compuestos para unirse a superficies, usándolos como modelos en la coordinación a complejos metálicos sencillos.

Al igual que en el capítulo anterior, se evaluarán las propiedades electrocatalíticas de los nuevos ligandos y compuestos de coordinación generados para estudiar las posibles interacciones electrónicas entre los centros [FeFe] y el nuevo metal introducido.

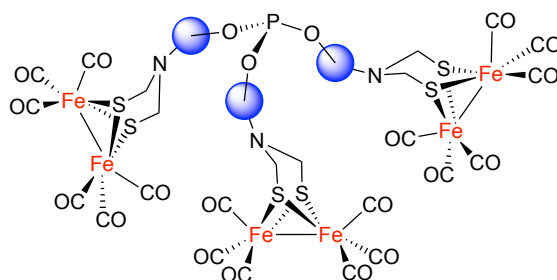
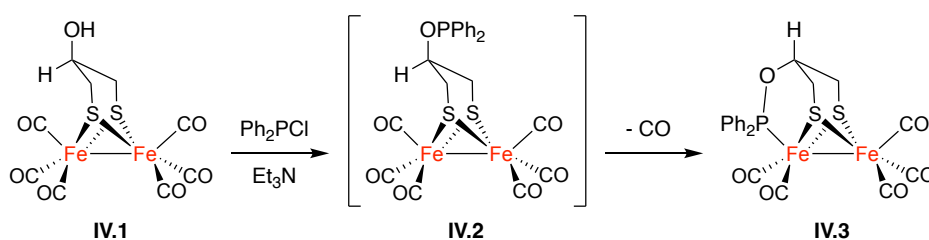


Figura IV.1. Mimético de [FeFe] hidrogenasa que contiene un grupo fosfito en su estructura.

IV.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.3.1. Síntesis de fosfitos derivados de $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$

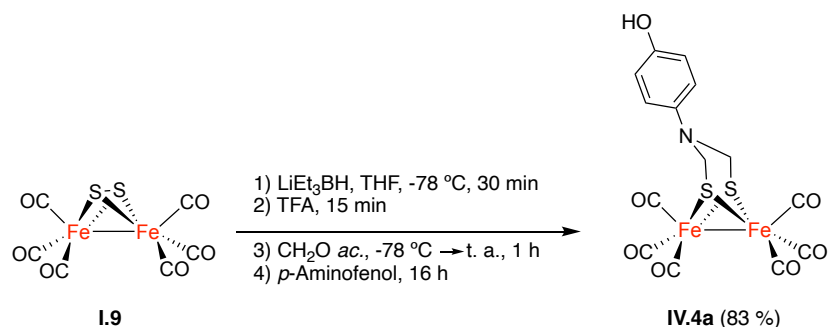
La coordinación intramolecular por parte de ligandos con grupos funcionales fosforados a los centros metálicos de los complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ descrita por Song¹⁰⁸ (Esquema IV.1) nos llevó a escoger un ligando ADT en el que dicha coordinación estuviese impedida, con el objetivo de favorecer la obtención de un complejo $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ con un grupo fosfito libre.



Esquema IV.1. Ciclación intramolecular del complejo IV.2.

¹⁰⁸ Song, L.-C.; Li, C.-G.; Gao, J.; Yin, B.-S.; Luo, X.; Zhang, X.-G.; Bao, H.-L.; Hu, Q.-M., Synthesis, structure, and electrocatalysis of diiron C-functionalized propanedithiolate (PDT) complexes related to the active site of [FeFe]-hydrogenases. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4545-4553.

Así, se seleccionó a **IV.4a** (Esquema IV.2),¹⁰⁹ un complejo $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ cuyo ligando ADT deriva del *p*-aminofenol, como esqueleto principal para la preparación de un complejo [FeFe]-fosfito.

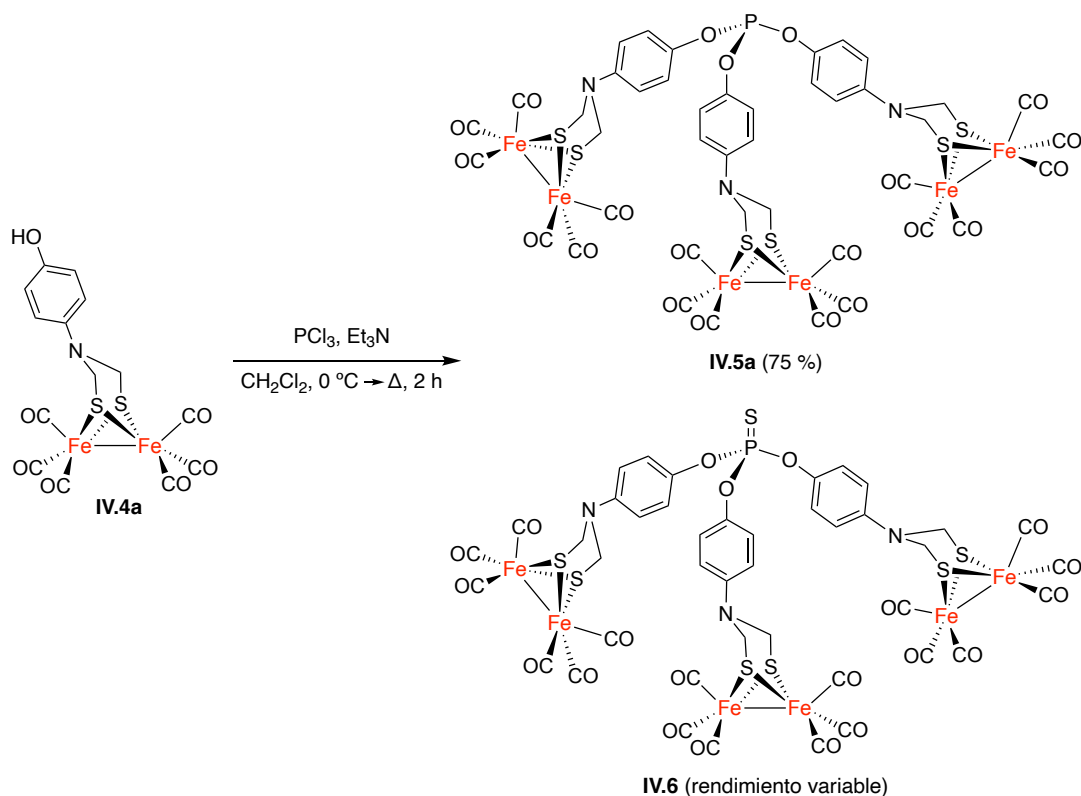


Esquema IV.2. Síntesis del complejo **IV.4a**.

A continuación, **IV.4a** se hizo reaccionar con PCl_3 , en presencia de Et_3N , en CH_2Cl_2 a reflujo, dando lugar al complejo **IV.5a**. El análisis del crudo de esta reacción por RMN de ^1H reveló la existencia de dos grupos de señales muy parecidas, en proporción 4:1. En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se observaron dos señales: una a 128.59 ppm, la cual se corresponde con el desplazamiento químico de un fosfito libre,¹¹⁰ y otra, a 54.84 ppm, atribuida a un grupo tiofosfato.¹¹⁰ Esta mezcla pudo separarse mediante cromatografía en columna sobre Al_2O_3 neutro, obteniéndose el fosfito libre **IV.5a** con un rendimiento del 75%. De acuerdo con las observaciones de Gao,^{100a} la formación del tiofosfato **IV.6** puede deberse a la tiooxidación del fosfito libre (**IV.5a**) por la presencia de azufre elemental y partículas de Fe en el medio de reacción, ambas producidas por descomposición térmica del material de partida, o por sustitución nucleófila del grupo fosfito sobre uno de los S del ligando puente del complejo.

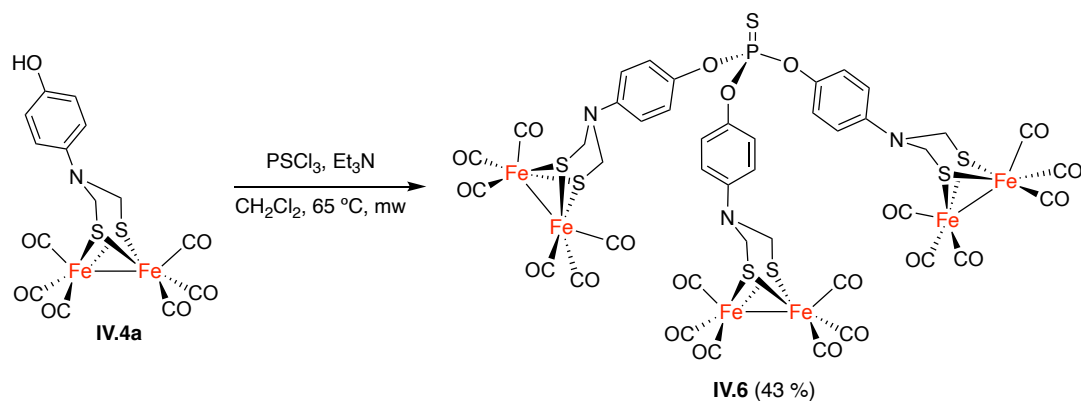
¹⁰⁹ Song, L.-C.; Luo, F.-X.; Tan, H.; Sun, X.-J.; Xie, Z.-J.; Song, H.-B., Synthesis, structures, and properties of diiron azadithiolate complexes containing a subphthalocyanine moiety as biomimetic models for [FeFe]-hydrogenases. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2549-2557.

¹¹⁰ Zhang, Y.; Cai, Z.; Chi, Y.; Zeng, X.; Chen, S.; Liu, Y.; Tang, G.; Zhao, Y., Diphenyl diselenide-catalyzed synthesis of triaryl phosphites and triaryl phosphates from white phosphorus. *Org. Lett.* **2021**, 23, 5158-5163.



Esquema IV.3. Síntesis del complejo **IV.5a**.

La estructura de **IV.6** se confirmó tras un ensayo independiente, en el que se hizo reaccionar al complejo **IV.4a** con PSCl_3 y Et_3N en CH_2Cl_2 a 65°C en un aparato de microondas (Esquema IV.4). De esta manera, se aisló un único producto, con un 43 % de rendimiento, cuyas señales en los espectros de RMN de ^1H y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coincidían con las del subproducto (**IV.6**) obtenido en la reacción del Esquema IV.3.

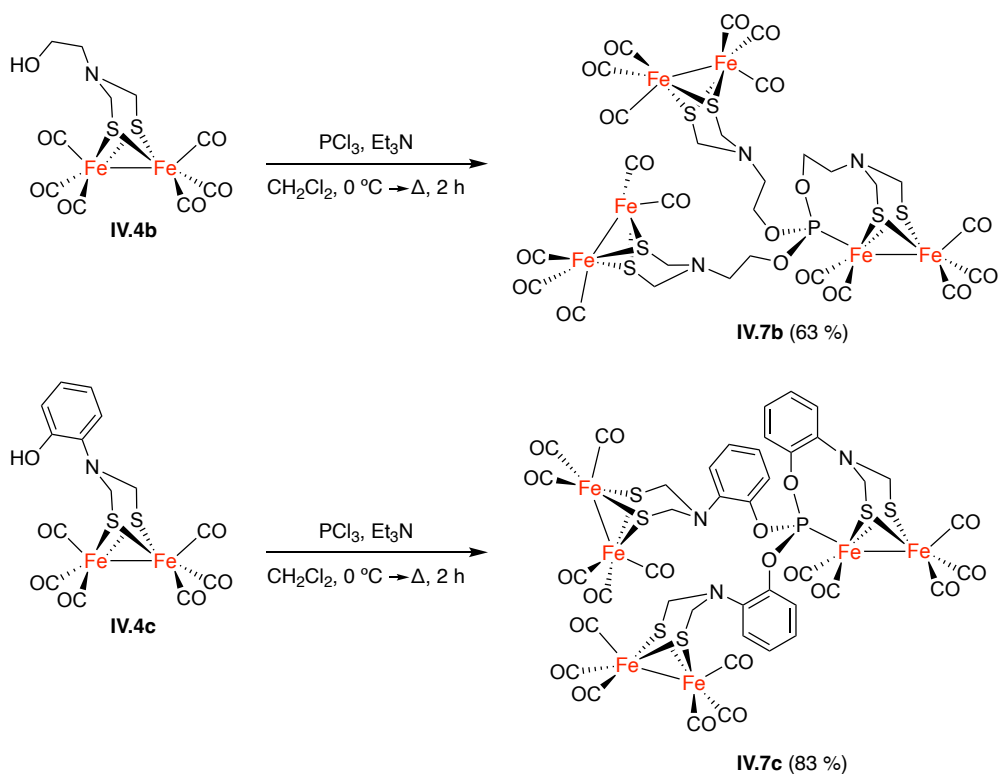


Esquema IV.4. Síntesis del complejo **IV.6**.

Una vez obtenido el complejo [FeFe] con un grupo fosfito libre (**IV.5a**) se evaluó la coordinación intramolecular del átomo de P sobre la unidad $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$. Para ello, se prepararon los complejos **IV.7b** y **IV.7c** a partir de los complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ **IV.4b**¹¹¹ y **IV.4c** empleando las condiciones de reacción anteriormente utilizadas en la síntesis de **IV.4a** (Esquema IV.5). Los compuestos **IV.7b** y **IV.7c** se caracterizaron mediante espectroscopia de FTIR y de RMN, y espectrometría de masas. Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de ambos compuestos son especialmente relevantes, en los que se obtienen tres señales correspondientes a los ligandos CO (Figura IV.2). La que presenta menor intensidad relativa se observa como doblete, a 211.5 ppm ($J_{\text{C-P}} = 13$ Hz) para **IV.7b** y a 209.7 ppm ($J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz) para **IV.7c**, lo que confirma la coordinación del P a uno de los centros metálicos. Adicionalmente, en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **IV.7b** y **IV.7c** se observan señales a 186.98 y a 175.90 ppm, respectivamente, consistentes con un grupo fosfito coordinado a un centro de [FeFe].¹¹² Finalmente, la estructura de **IV.7b** se confirmó inequívocamente mediante análisis de difracción de rayos X (Figura IV.3).

¹¹¹ Song, L.-C.; Yin, B.-S.; Li, Y.-L.; Zhao, L.-Q.; Ge, J.-H.; Yang, Z.-Y.; Hu, Q.-M., Synthesis, structural characterization, and some properties of new N-functionally substituted diiron azadithiolate complexes as biomimetic models of iron-only hydrogenases. *Organometallics* **2007**, *26*, 4921-4929.

¹¹² **a**) Li, P.; Wang, M.; He, C.; Liu, X.; Jin, K.; Sun, L., Phosphane and phosphite unsymmetrically disubstituted diiron complexes related to the Fe-only hydrogenase active site. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 3718-3727. **b**) Chouffai, D.; Zampella, G.; Capon, J.-F.; De Gioia, L.; Gloaguen, F.; Pétilon, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Oxidatively induced reactivity of $[\text{Fe}_2(\text{CO})_4(\kappa^2\text{-dppe})(\mu\text{-pdt})]$: an electrochemical and theoretical study of the structure change and ligand binding processes. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12575-12585.



Esquema IV.5. Síntesis de los complejos IV.7b y IV.7c.

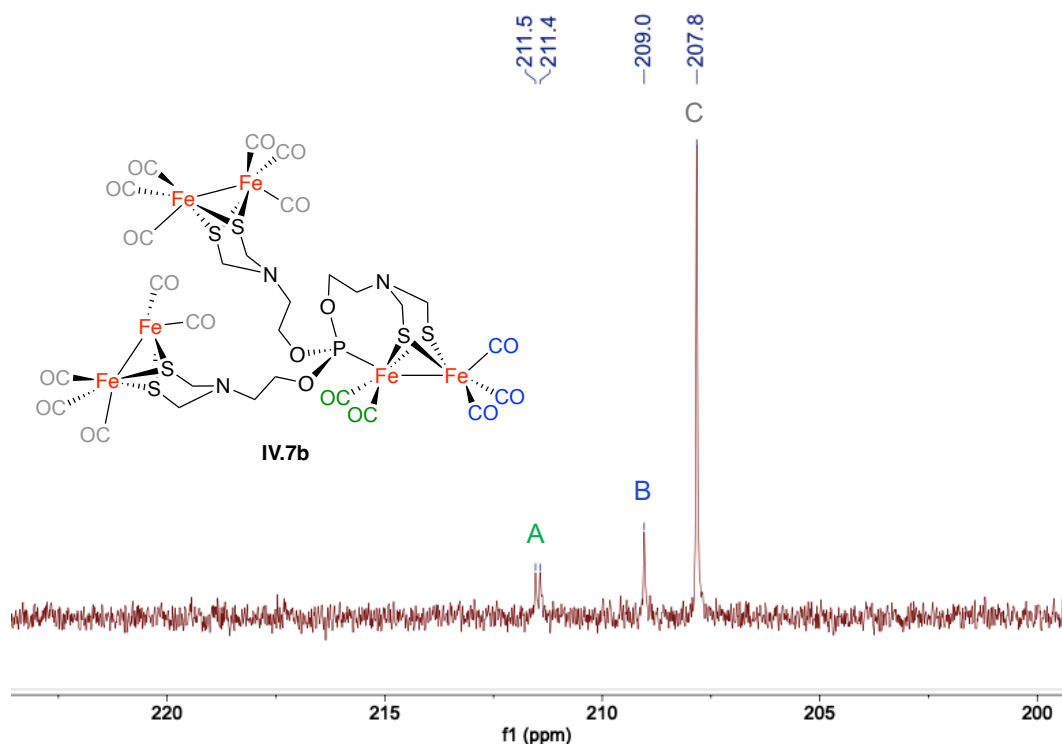


Figura IV.2. Ampliación de la región de los ligandos CO en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz) de una disolución del compuesto IV.7b en CDCl_3 . A, B y C, junto con su color, indican la correspondencia de las señales.

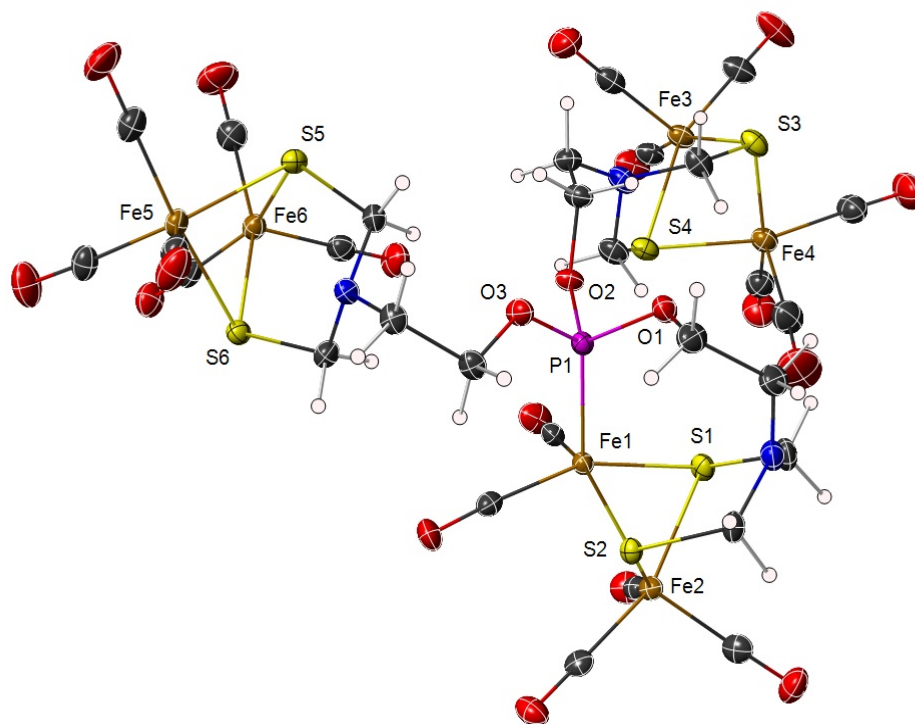


Figura IV.3. Gráfico de elipsoide térmico de rayos X para el compuesto **IV.7b** (nivel de probabilidad del 50%).

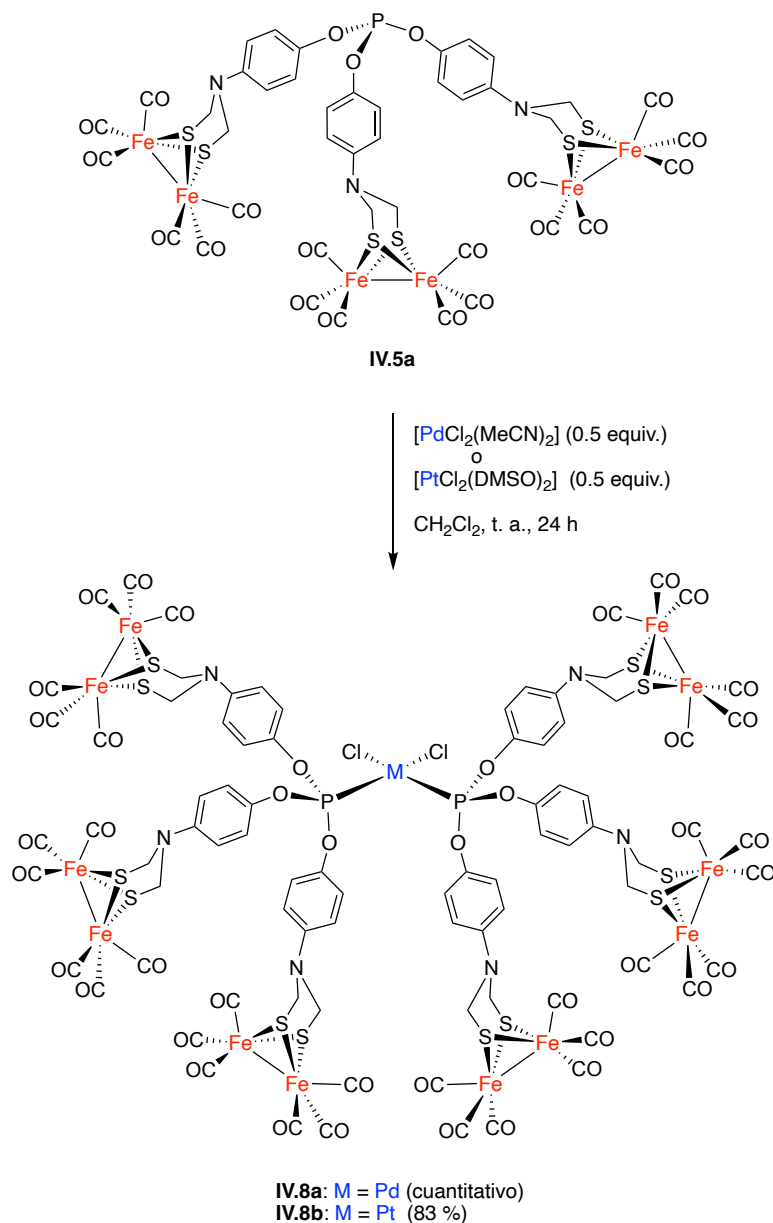
Los resultados obtenidos muestran la clara habilidad que presenta el grupo fosfito de estos compuestos para coordinarse a centros metálicos. En estos complejos, la coordinación intramolecular del átomo de P al centro [FeFe] está permitida por la flexibilidad de los fragmentos etileno y *o*-C₆H₄.

IV.3.2. Evaluación de la capacidad de coordinación de IV.5a

Una vez obtenido el complejo [FeFe] con el grupo fosfito libre **IV.5a**, se evaluó su capacidad para coordinarse a complejos de metales de transición. De esta manera, se planteó la síntesis de compuestos de Pd(II), Pt(II), Rh(III) e Ir(III). Estos centros metálicos se eligieron debido a que sus reactividades son bien conocidas y a que generan complejos estables y diamagnéticos, lo que facilita su caracterización. Adicionalmente, se eligieron estos compuestos como modelos solubles de nanopartículas y superficies conductoras.

Coordinación a complejos metálicos de Pd(II) y Pt(II)

En primer lugar, se hizo reaccionar el fosfito **IV.5a** con $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ y $[\text{PtCl}_2(\text{DMSO})_2]$ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (Esquema IV.6). De esta manera, se obtuvieron los correspondientes complejos $[\text{M}(\text{IV.5a})_2\text{Cl}_2]$ de geometría plano-cuadrada **IV.8a** ($\text{M} = \text{Pd}$) y **IV.8b** ($\text{M} = \text{Pt}$).



Esquema IV.6. Síntesis de los complejos **IV.8a** y **IV.8b**.

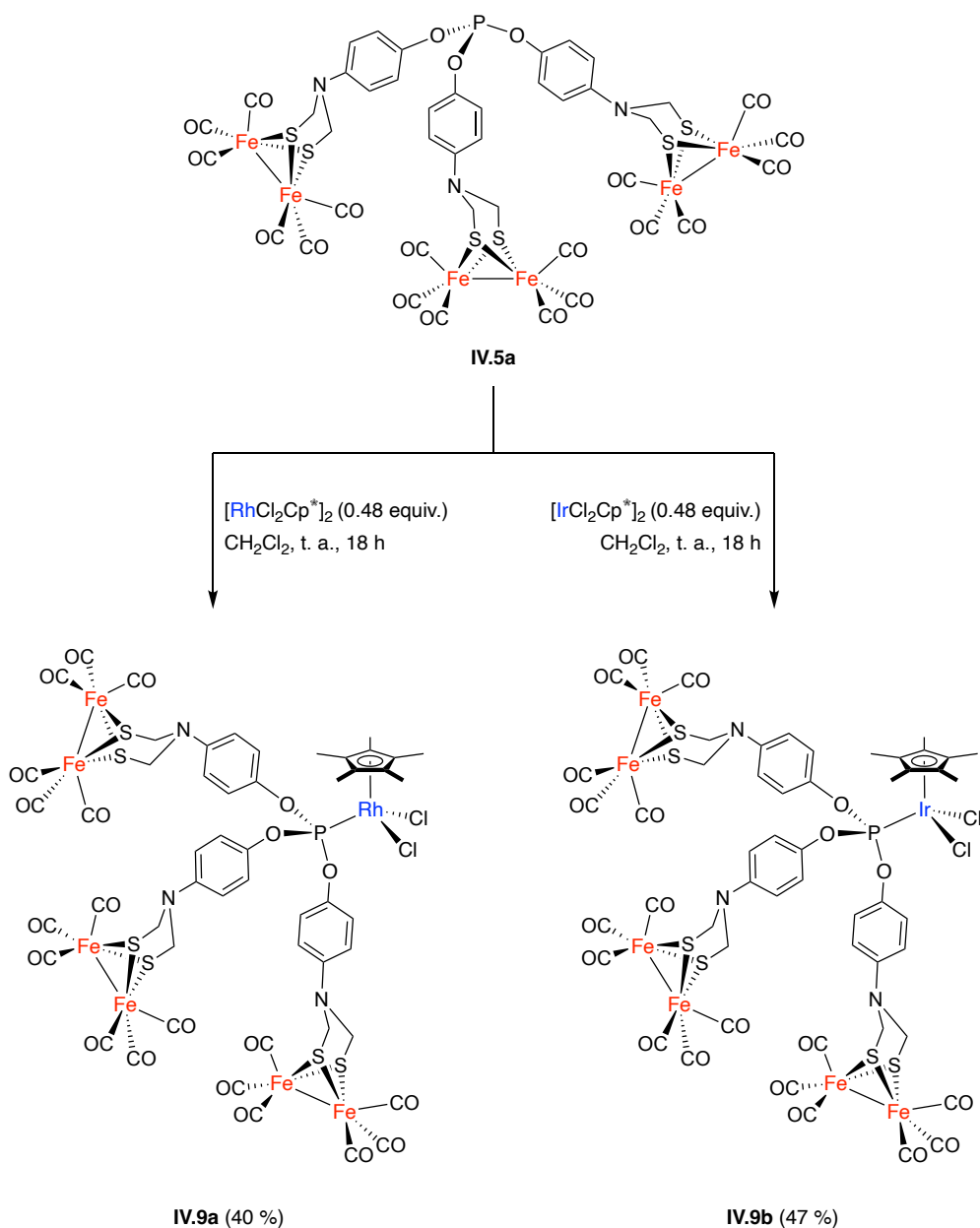
Los complejos **IV.8a** y **IV.8b** se obtuvieron con excelentes rendimientos y se caracterizaron mediante espectroscopia de FTIR y de RMN, y análisis

elemental. En los espectros de RMN de ^1H de los complejos **IV.8a** y **IV.8b** no se observan señales de MeCN o DMSO coordinado, lo que sugiere la incorporación de dos ligandos fosfito **IV.5a**. Este hecho se confirmó mediante análisis elemental en ambos compuestos. Adicionalmente, en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ aparece una sola señal atribuible al ligando fosfito coordinado: a 85.15 ppm para **IV.8a**; y a 61.31 ppm para **IV.8b**. En este último, también se observan los satélites correspondientes al acoplamiento entre el ^{31}P y el ^{195}Pt ($J = 5736.8$ Hz). Estos datos permiten concluir que los compuestos **IV.8a** y **IV.8b** se obtienen como isómeros *cis*, de acuerdo con datos bibliográficos.¹¹³

Coordinación a complejos metálicos de Rh(III) e Ir(III)

Para demostrar la versatilidad del complejo [FeFe]-fosfito **IV.5a** como ligando de distintos centros metálicos, se sintetizaron complejos semisándwich de Rh(III) e Ir(III) por reacción de las correspondientes especies dinucleares, $[\text{MCl}_2\text{Cp}^*]_2$, con **IV.5a** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (Esquema IV.7). De esta manera, se obtuvieron los compuestos **IV.9a** y **IV.9b**, con rendimientos del 40 % y del 47 %, respectivamente, tras su purificación mediante cromatografía en columna sobre Al_2O_3 neutro. Estos compuestos se caracterizaron mediante espectroscopia de FTIR y de RMN, y análisis elemental. En los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de estos compuestos se observa una única señal de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ como doblete ($J_{\text{P-Rh}} = 240.2$ Hz) a 107.08 ppm para **IV.9a** y como singlete a 65.23 ppm para **IV.9b**. A su vez, los análisis elementales de **IV.9a** y **IV.9b** confirmaron la coordinación de un único ligando fosfito **IV.5a** en los nuevos centros metálicos.

¹¹³ a) Cobley, C. J.; Pringle, P. G., Probing the bonding of phosphines and phosphites to platinum by NMR. Correlations of $^1J(\text{PtP})$ and Hammett substituent constants for phosphites and phosphines coordinated to platinum(II) and platinum(0). *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *265*, 107-115. b) Trzeciak, A. M.; Ziólkowski, J. J., Palladium chemistry related to benzyl bromide carbonylation: mechanistic studies. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **2000**, *131*, 1281-1291.



Esquema IV.7. Síntesis de los complejos **IV.6a** y **IV.6b**.

IV.3.3. Electroquímica

Una vez sintetizados los fosfitos **IV.5a**, **IV.7b** y **IV.7c**, y los complejos **IV.8a**, **IV.8b**, **IV.9a** y **IV.9b**, se procedió a estudiar sus propiedades electroquímicas y electrocatalíticas (Tabla IV.1).

Tabla IV.1. Datos electroquímicos de los compuestos **IV.5a**, **IV.7b**, **IV.7c**, **IV.8a**, **IV.8b**, **IV.9a** y **IV.9b**.

| Compuesto | Reducción | | Oxidación |
|--------------|-----------|----------|-----------|
| | E_{pc} | E_{pa} | E_{pa} |
| IV.5a | -1.79 | -1.58 | 0.58 |
| | -1.99 | -1.89 | |
| IV.7b | -1.82 | - | 0.42 |
| | -2.11 | -1.95 | |
| IV.7c | -1.79 | -1.65 | 0.72 |
| | -2.06 | -1.98 | |
| IV.8a | -1.36 | - | 0.60 |
| | -1.82 | -1.56 | |
| IV.8b | -1.83 | -1.59 | 0.58 |
| IV.9a | -1.84 | -1.62 | 0.59 |
| IV.9b | -1.75 | -1.56 | 0.62 |

Potenciales dados en V vs Fc^+/Fc . Datos obtenidos de las Figuras IV.4 y IV.6.

Los VCs de los fosfitos **IV.5a**, **IV.7b** y **IV.7c** (Figura IV.4) muestran que los tres complejos experimentan un proceso de oxidación irreversible en un intervalo de potencial de 0.42 a 0.72 V. A potenciales negativos, se observan dos ondas de reducción en los tres casos. En el complejo **IV.7b**, se observa una onda irreversible a $E_{pc} = -1.82$ V y otra cuasi-reversible a $E_{pc} = -2.11$ V. Por otro lado, los complejos **IV.5a** y **IV.7c** experimentan dos reducciones cuasi-reversibles: la primera a -1.79 V, y la segunda a -1.99 y -2.06 V, respectivamente.

Los dos eventos de reducción observados en el VC del compuesto **IV.5a** deben corresponderse con los procesos $[Fe^I Fe^I]/[Fe^I Fe^0]$ y $[Fe^I Fe^0]/[Fe^0 Fe^0]$, respectivamente, de acuerdo con los mecanismos descritos para los complejos $[(\mu\text{-ADT}^R)Fe_2(CO)_6]$.^{30b,66}

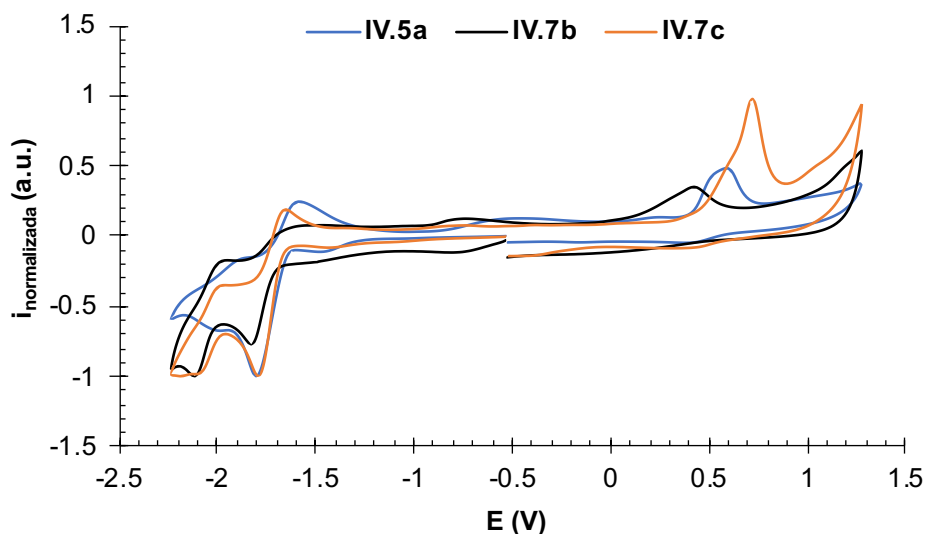


Figura IV.4. VCs normalizados de los compuestos **IV.5a**, **IV.7b** y **IV.7c** obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

Por otro lado, los complejos **IV.7b** y **IV.7c** presentan dos centros [FeFe] con distinto entorno químico, por lo que las dos ondas de reducción observadas en sus VCs no tienen por qué referirse a la misma unidad [FeFe]. Para conocer en cuál de ellas se producen las reducciones, se optimizaron el LUMO de la especie neutra y el SOMO del anión radical formado tras el primer proceso de reducción mediante cálculos DFT. Como se puede ver en la Figura IV.5, el LUMO está centrado en la unidad [FeFe] con seis ligandos CO. Por consiguiente, la primera reducción tiene lugar en esta posición. Por otro lado, el segundo proceso de reducción ocurre en el centro [FeFe] que tiene el fosfito coordinado, pues es aquí donde se localiza el SOMO. Este comportamiento es referible a los derivados de [FeFe] en los que se ha sustituido un CO por un ligando fosfina, lo que provoca un fuerte desplazamiento catódico de su reducción.^{88b,114}

¹¹⁴ Li, A.; Yang, J.; Lü, S.; Gui, M.-S.; Yan, P.; Gao, F.; Du, L.-B.; Yang, Q.; Li, Y.-L., Synthesis, characterization and electrochemical properties of diiron azadithiolate complexes $\text{Fe}_2[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CCH}](\text{CO})_5\text{L}$ (L = CO or monophosphines). *Polyhedron* **2021**, *196*, 115007.

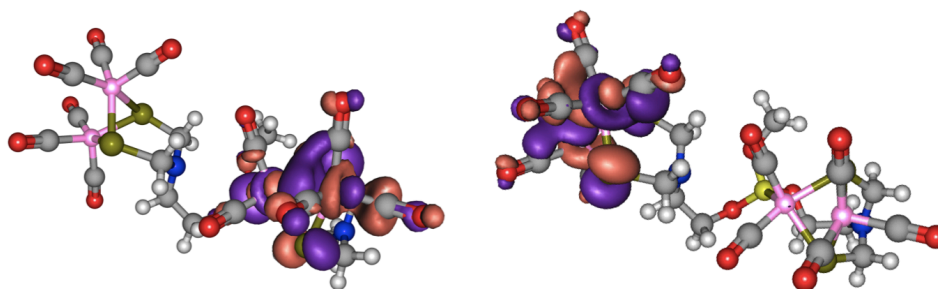


Figura IV.5. LUMO (izquierda) de la especie neutra y SOMO (derecha) del anión radical de un modelo de **IV.7b** en el que se ha sustituido uno de los grupos OR del fosfito por un OMe para una mayor facilidad a la hora de realizar los cálculos.

Si nos fijamos ahora en los VCs de los compuestos **IV.8a** (M = Pd), **IV.8b** (M = Pt), **IV.9a** (M = Rh) y **IV.9b** (M = Ir) (Figura IV.6), todos ellos presentan una única onda de reducción, prácticamente irreversible, a un potencial parecido al de la primera reducción de **IV.5a**. Adicionalmente, el VC del compuesto **IV.8a** muestra otra onda, a -1.36 V, atribuible a la reducción del centro de Pd.¹¹⁵

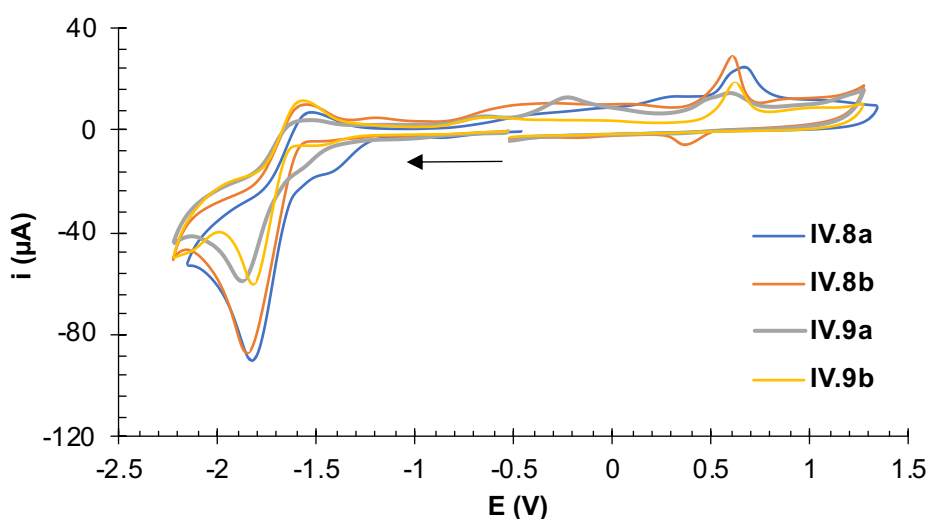


Figura IV.6. VCs de los compuestos **IV.8a**, **IV.8b**, **IV.9a** y **IV.9b** obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

¹¹⁵ **a)** Chiarotto, I.; Carelli, I.; Carnicelli, V.; Marinelli, F.; Arcadi, A., Electrochemical behaviour of $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ in the presence of carbon monoxide and its use in the palladium-catalyzed electrochemical formylation of iodoanisole. *Electrochim. Acta* **1996**, *41*, 2503-2509. **b)** Downard, A. J.; Bond, A. M.; Clayton, A. J.; Hanton, L. R.; McMorran, D. A., Cyclic voltammetry of palladium(II) complexes with tridentate arsine ligands. Separation of the two single-electron transfer steps of the $\text{Pd}(\text{II}) \leftrightarrow \text{Pd}(0)$ interconversion based on thermodynamic and kinetic discrimination. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7684-7690.

Los cálculos DFT realizados en el complejo modelo **IV.10** muestran que el LUMO de la molécula está centrado en el fragmento [FeFe] (Figura IV.7), por lo que la reducción observada en el complejo **IV.8b** debe corresponder al proceso $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{0}}]$. En el momento de escribir esta Memoria no se ha conseguido minimizar ningún anión radical de estos complejos. Aunque estos resultados son preliminares, apuntan a una transferencia electrónica intramolecular entre el centro $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{0}}]$ y el nuevo metal, lo que dificulta o evita sucesivos procesos de reducción. No obstante, en estos momentos, y con los resultados que tenemos, esta idea es todavía especulativa.

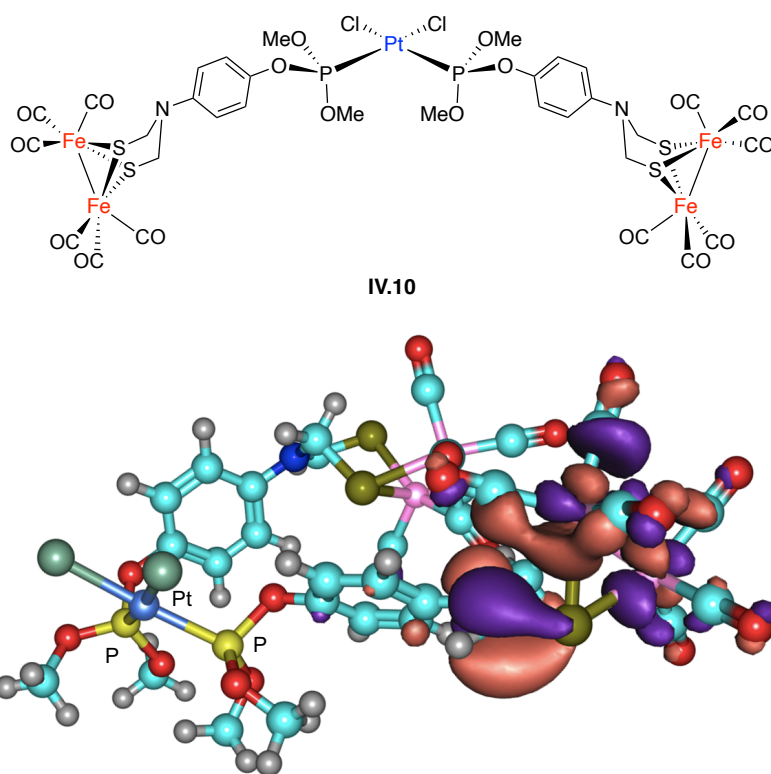


Figura IV.7. Distribución del LUMO del complejo modelo **IV.10**.

A continuación, se estudiaron las propiedades electroquímicas de todos los compuestos en medio ácido. En primer lugar, se registró una serie de VCs de los complejos **IV.5a**, **IV.7b** y **IV.7c** en presencia de AcOH (0-20 equiv.). Como puede verse en la Figura IV.8, la intensidad de corriente de la primera onda de reducción de los tres complejos experimenta un ligero incremento. Por otro lado,

a $E < -1.90$ V, se observa actividad electrocatalítica de acuerdo a los mecanismos descritos para los complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$.^{30b,66}

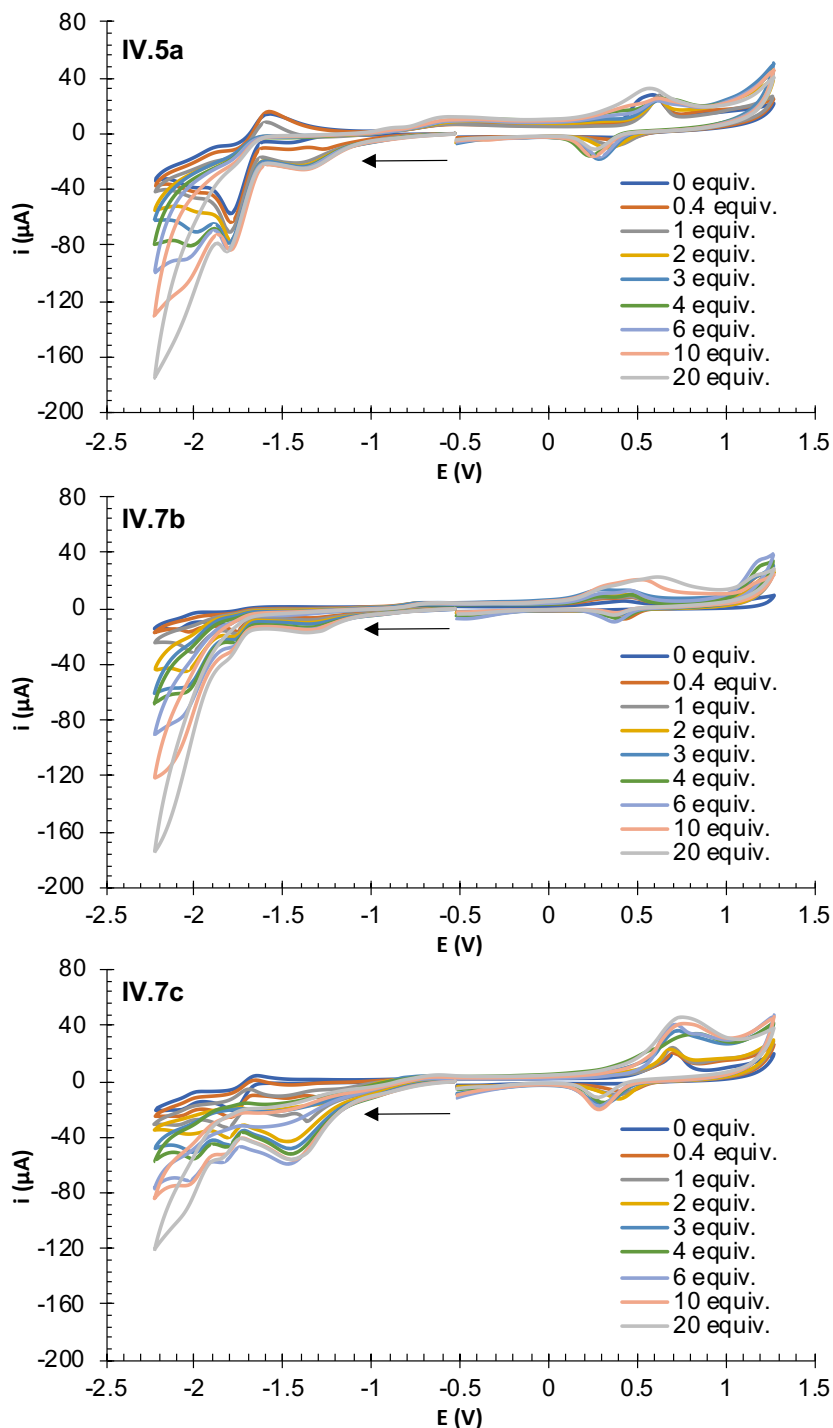


Figura IV.8. VCs de los compuestos **IV.5a**, **IV.7b** y **IV.7c** con AcOH (0-20 equiv.) obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

A medida que aumenta la cantidad de AcOH, se observa el incremento de la intensidad de una nueva onda alrededor de -1.40 V, siendo este más notorio en el complejo **IV.7c**. Esta onda podría deberse a la reducción de una especie generada tras la protonación de la molécula. Para comprobar la formación de esta especie, se registraron varios espectros de RMN de ^1H y de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de una disolución del compuesto **IV.7c** en CDCl_3 con distintas cantidades de AcOH (Figuras IV.9 y IV.10). Sin embargo, tras el registro de estos espectros no se observó la formación de ninguna especie protonada.

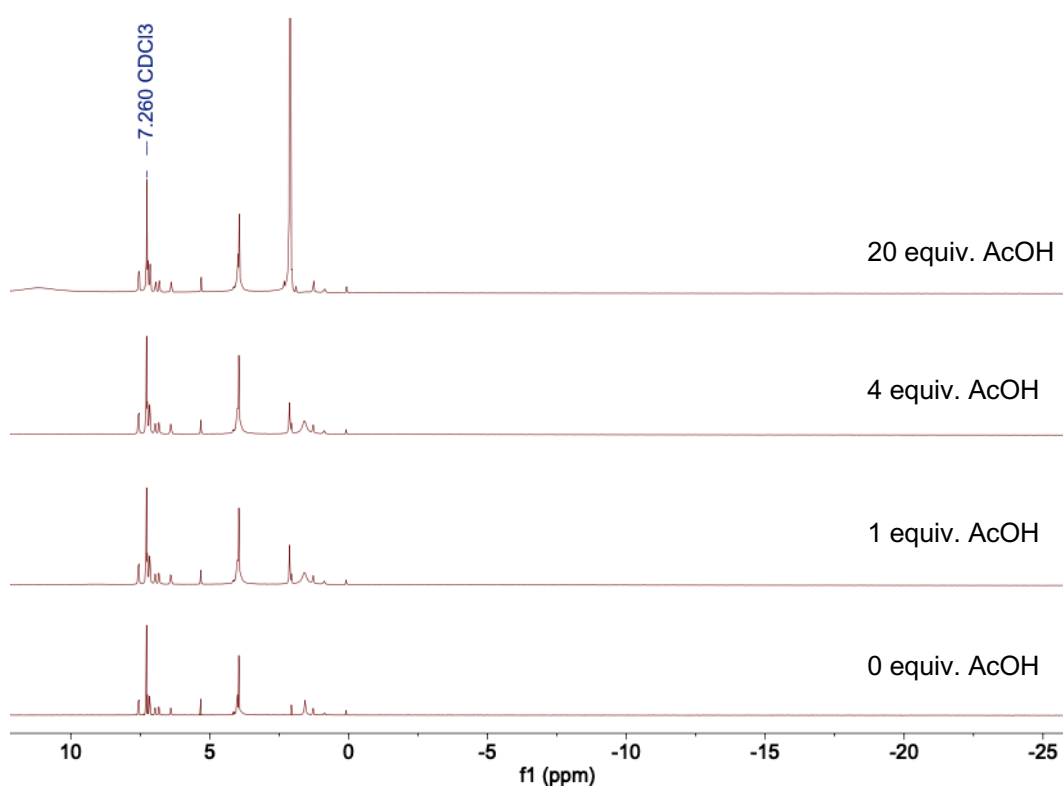


Figura IV.9. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **IV.7c** en CDCl_3 con AcOH.

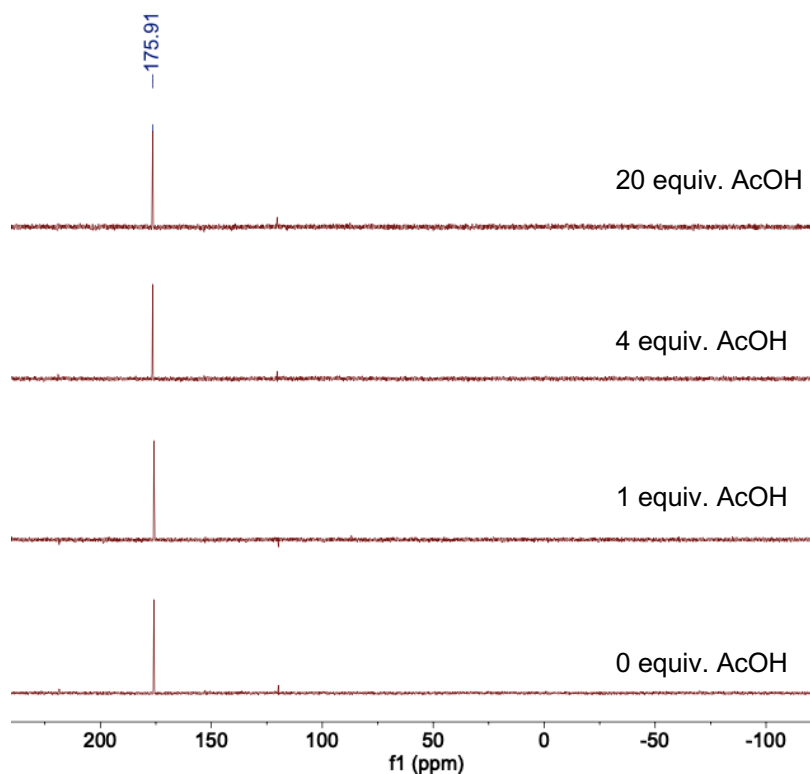


Figura IV.10. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (300 MHz) del compuesto **IV.7c** en CDCl_3 con AcOH .

A la vista de los experimentos de RMN, la nueva onda a -1.40 V debe proceder de una especie formada por descomposición electroquímica de la molécula. Para arrojar luz sobre el origen de esta onda, se registraron varios VCs del compuesto **IV.7c** en presencia de AcOH (0-20 equiv.), esta vez en el intervalo de -0.55 a -2.25 V (Figura IV.11). En estas condiciones la onda a -1.40 V no se forma, lo que confirma que esta se debe a la degradación del compuesto cuando se aplican potenciales positivos en medio ácido.

Seguidamente, se estudió el comportamiento electroquímico de los complejos **IV.8a**, **IV.8b**, **IV.9a** y **IV.9b** en presencia de AcOH . Así, se registraron los VCs desde -0.55 a -2.25 V para evitar las interferencias de las especies de descomposición (Figura IV.12). Todos los complejos (**IV.8a**, **IV.8b**, **IV.9a** y **IV.9b**) mantienen el comportamiento electrocatalítico del fragmento $[\text{FeFe}]$ -fosfito (**IV.5a**), mostrándose activos en la generación de H_2 a $E < -1.90$ V.

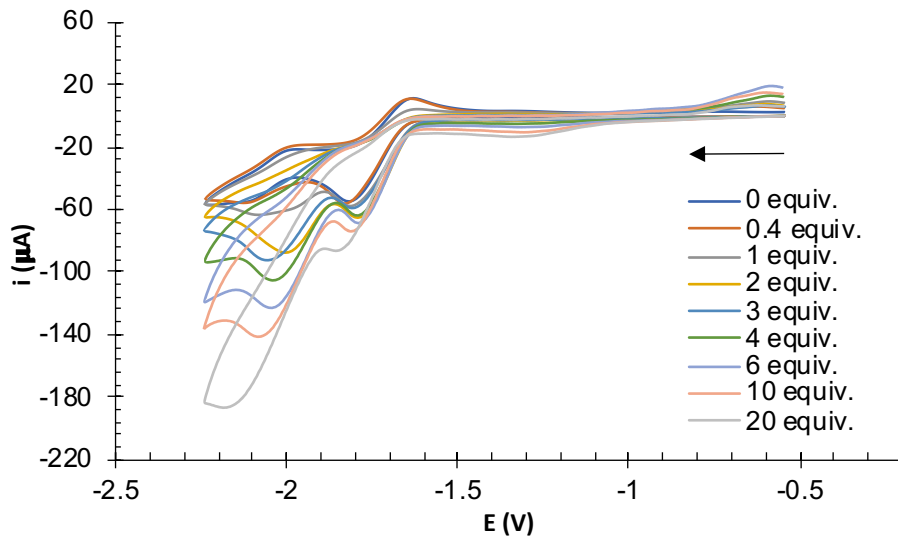


Figura IV.11. VC del compuesto **IV.7c** con AcOH (0-20 equiv.) obtenidos a partir de una disolución 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

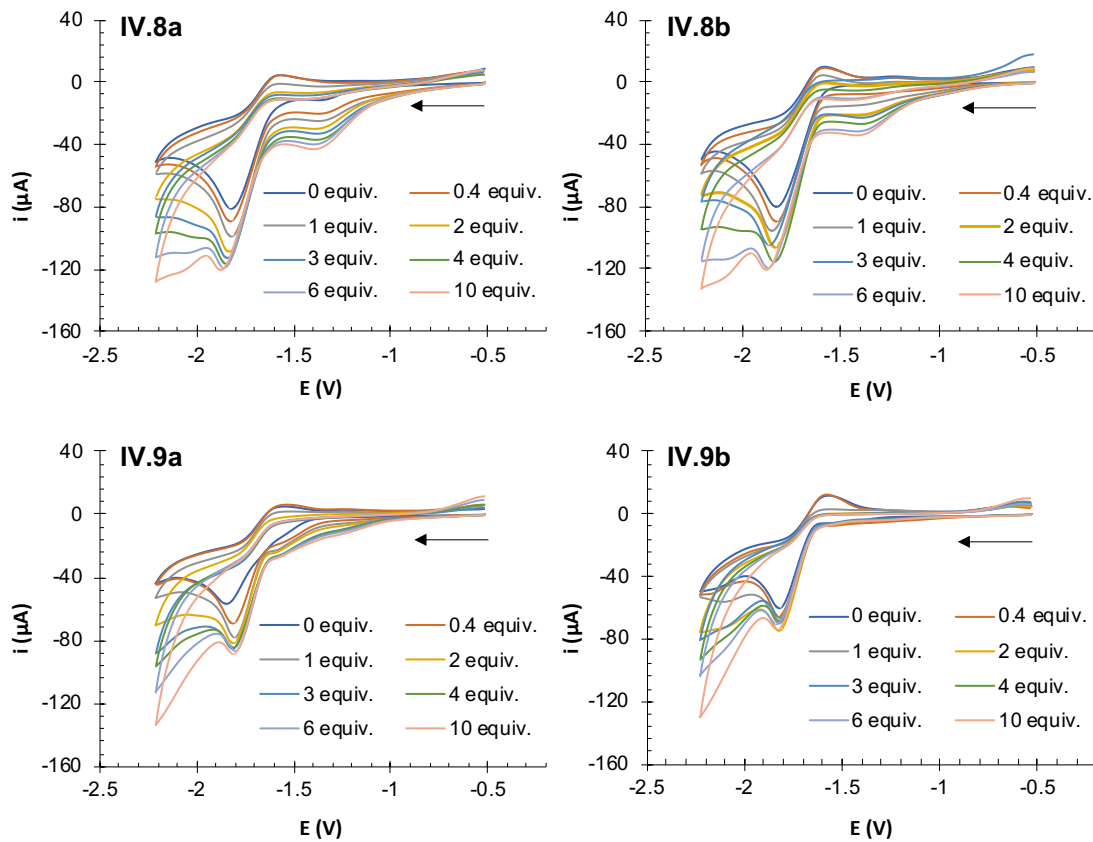


Figura IV.12. VCs de los compuestos **IV.8a**, **IV.8b**, **IV.9a** y **IV.9b** con AcOH (0-10 equiv.), obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en CH_2Cl_2 conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

Los complejos de geometría plano-cuadrada, **IV.8a** y **IV.8b**, muestran un comportamiento muy similar. En ambos complejos se observa el aumento de la intensidad de corriente de las ondas en torno a -1.40 y -1.80 V. En el caso del complejo de Pt(II), **IV.8b**, la onda a -1.40 V solamente aparece cuando se añade AcOH a la disolución. Este nuevo proceso no puede asignarse a la reducción del núcleo de Pt(II), ya que esta debe ocurrir a potenciales más negativos ($E < -2.0$ V), de acuerdo con lo descrito en la bibliografía.¹¹⁶ Los datos electroquímicos obtenidos sugieren que los aumentos en la intensidad de corriente de los procesos a $E > -1.90$ V observados en **IV.8a** y **IV.8b** se deben a especies formadas por descomposición de los complejos en las condiciones de registro de los VCs. La naturaleza de estas especies nos es desconocida.

A diferencia de lo observado en **IV.8a** y **IV.8b**, los complejos de tipo semisándwich **IV.9a** y **IV.9b** no exhiben ningún proceso de reducción adicional. Este hecho denota la estabilidad de estos complejos, apoyando así la hipótesis sobre la descomposición electroquímica indicada anteriormente.

En vista de los resultados obtenidos, se puede afirmar que la naturaleza del centro metálico al que se coordina el fosfito polimetálico **IV.5a** tiene un papel crucial en la estabilidad electroquímica de los sistemas generados. A su vez, se ha puesto de manifiesto que el complejo **IV.5a** es un buen candidato para ser anclado en distintas superficies, ya que eligiendo adecuadamente el centro metálico no hay interferencia entre la entidad coordinada al grupo fosfito y las propiedades electrocatalíticas de las unidades [FeFe]. En este contexto, se ha iniciado un estudio para la preparación de nanopartículas (Ni, Au, Pd y Rh) estabilizadas con el compuesto **IV.5a**. Aunque los resultados preliminares son prometedores, el contenido de dicha investigación queda fuera del trabajo que se presenta en esta Memoria.

¹¹⁶ **a)** Davies, J. A.; Uma, V., An investigation of the isomerization reactions of $[\text{PtCl}_2(\text{PR}_3)_2]$ complexes by cyclic voltammetry. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1983**, *158*, 13-24. **b)** Davies, J. A.; Uma, V., A re-investigation of the electrochemistry of isomeric $[\text{PtCl}_2(\text{PR}_3)_2]$ complexes by cyclic voltammetry. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *76*, L305-L307.

IV.4. CONCLUSIONES

En este capítulo se han sintetizado miméticos de [FeFe] hidrogenasa con un ligando fosfito en su estructura capaz de coordinarse a otros centros metálicos. Dependiendo del espaciador entre el átomo de P del grupo fosfito y la unidad [FeFe] se obtienen dos tipos de compuestos:

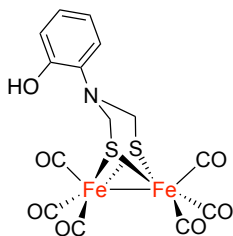
- i) Cuando el espaciador es rígido, se evita la reacción intramolecular, obteniéndose el fosfito libre **IV.5a**.
- ii) Si el espaciador es flexible, se obtienen los complejos **IV.7b** y **IV.7c**, derivados de la coordinación intramolecular del fosfito a uno de los centros [FeFe].

El comportamiento electroquímico de **IV.5a**, **IV.7b** y **IV.7c** en presencia de AcOH es el esperado para los complejos tipo $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$.

La coordinación del compuesto **IV.5a** a diferentes complejos de metales de transición como modelo para el anclaje de este tipo de compuestos [FeFe] a superficies y nanopartículas, ha resultado en la obtención de los complejos polimetálicos **IV.8a** (M = Pd), **IV.8b** (M = Pt), **IV.9a** (M = Rh) y **IV.9b** (M = Ir). Las respuestas electroquímicas de estos compuestos en medio ácido (AcOH) indican que, dependiendo del centro metálico al que coordine y de los ligandos que este tenga, el fragmento [FeFe]-fosfito (**IV.5a**) es capaz de mantener sus propiedades electrocatalíticas. De esta forma, se demuestra la versatilidad y robustez del compuesto **IV.5a** para preparar distintos sistemas con actividad electrocatalítica en la generación de H₂.

IV.5. PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de IV.4c



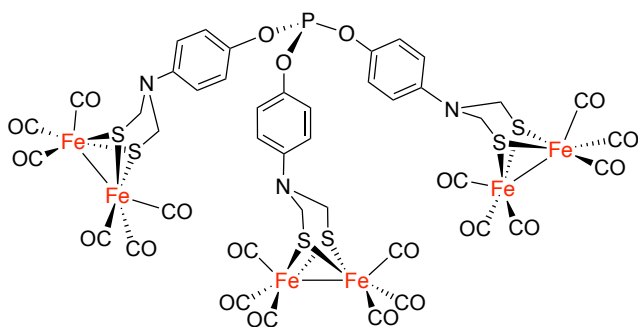
En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 506 mg (1.47 mmol, 1 equiv.) de $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**) en 22 mL de THF. La disolución resultante se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y, a continuación, se añadieron gota a gota 2.94 mL (2.94 mmol, 2 equiv.) de una disolución de LiEt_3BH 1 M en THF. Después de 30 min, se añadieron lentamente 0.23 mL (2.94 mmol, 2 equiv.) de TFA. Tras 15 min, se añadieron 0.22 mL (2.94 mmol, 2 equiv.) de CH_2O ac. al 37 %. La disolución resultante se dejó agitando 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se adicionaron 160 mg (1.47 mmol, 1 equiv.) de 2-aminofenol y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 16 h. Tras este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 8:2 hexano/ AcOEt). El compuesto **IV.4c** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 62 % (437 mg 0.91 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.98 – 6.77 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.90 (s an, 1H, OH), 3.57 (s, 4H, CH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 207.7 (CO), 150.0 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 51.9 (CH_2) ppm. FTIR (película): ν_{OH} 3475 (d); $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 2074 (f), 2030 (mf) y 1989 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Fe}_2\text{NO}_7\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.8598; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.8612.

Procedimiento general para la preparación de IV.5a, IV.7b y IV.7c

En un matraz de fondo redondo, el correspondiente complejo de $[\text{FeFe}]$ (**IV.4a-IV.4c**) (3 equiv.) se disuelve en CH_2Cl_2 y se añade Et_3N anhidra (6 equiv.). La disolución se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade, gota a gota, PCl_3 (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la disolución se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El método de purificación depende de cada compuesto y se especifica a continuación:

Síntesis de IV.5a

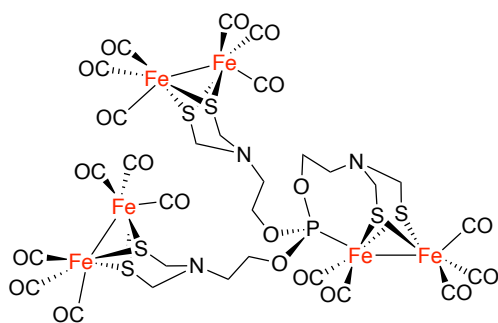


El compuesto **IV.5a** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 1.97 g (4.11 mmol) del compuesto **IV.4a**, 50 mL de CH₂Cl₂, 1.14 mL (8.22 mmol) de Et₃N y 0.12 mL (1.37 mmol) de

PCl₃. El residuo obtenido tras eliminar el disolvente se extrajo varias veces con Et₂O hasta que la fase orgánica fuese incolora. La combinación de estas fases orgánicas se evaporó y el sólido rojo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Al₂O₃ neutro, actividad I, 7:3 hexano/AcOEt). El compuesto **IV.5a** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 75 % (1.50 g, 1.03 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H, CH_{Ar}), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H, CH_{Ar}), 4.31 (s, 12H, CH₂) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 207.1 (CO), 145.3 (d, *J*_{C-P} = 3 Hz, C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 122.3 (d, *J*_{C-P} = 6 Hz, CH_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 50.2 (CH₂) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, CDCl₃) δ: 128.59 ppm. FTIR (película): ν_{C=O} 2074 (f), 2034 (mf) y 1995 (mf) cm⁻¹. Anal. calcd. (%) para C₄₂H₂₄Fe₆N₃O₂₁PS₆: C, 34.43; H, 1.65; N, 2.87; S, 13.13. Encontrado: C, 34.74; H, 2.11; N, 2.87; S, 12.91.

Síntesis de IV.7b

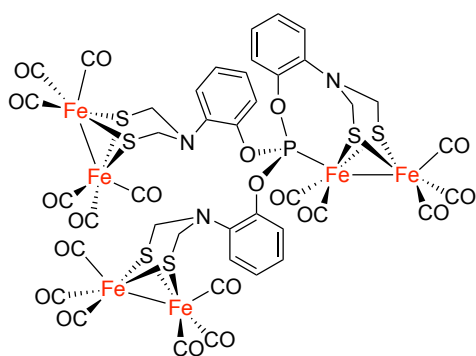


El compuesto **IV.7b** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 600 mg (1.41 mmol) del compuesto **IV.4b**, 18 mL de CH₂Cl₂, 0.39 mL (2.82 mmol) de Et₃N y 0.04 mL (0.47 mmol) de PCl₃. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 8:2 hexano/AcOEt). El compuesto **IV.7b** fue obtenido como un sólido rojo con un rendimiento del 63 % (380 mg, 0.29 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.04 – 3.86 (m, 8H, CH₂), 3.78 – 3.66 (m, 10H, CH₂), 3.10 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H, CH₂), 2.85 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, CH₂) ppm. ¹³C{¹H}

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 211.5 (d, J_{C-P} = 13 Hz, CO), 209.0 (CO), 207.8 (CO), 63.4 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 62.0 (CH₂), 59.6 (CH₂), 57.2 (d, J_{C-P} = 7 Hz, CH₂), 53.6 (CH₂), 52.43 (CH₂) ppm. ³¹P{¹H} RMN (122 MHz, CDCl₃) δ : 186.78 ppm. FTIR (película): $\nu_{C=O}$ 2072 (f), 2027 (mf) y 1961 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI m/z : calcd. para C₂₉H₂₅Fe₆N₃O₂₀PS₆ [M+H]⁺: 1293.5190; encontrado [M+H]⁺: 1293.5158.

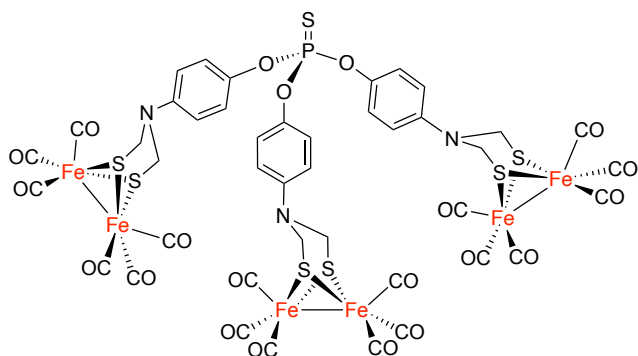
Síntesis de IV.7c



El compuesto **IV.7c** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 504 mg (1.05 mmol) del compuesto **IV.4c**, 14 mL de CH₂Cl₂, 0.29 mL (2.10 mmol) de Et₃N y 0.03 mL (0.35 mmol) de PCl₃. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 9:1 hexano/AcOEt). El

compuesto **IV.7c** fue obtenido como un sólido rojo con un rendimiento del 83 % (418 mg, 0.29 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.34 – 7.19 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_{Ar}), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.96 (m, 12H, CH₂) ppm. ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 209.7 (d, J = 7 Hz, CO), 207.8 (CO), 207.4 (CO), 146.7 (d, J = 9 Hz, C_{Ar}), 142.9 (d, J = 8 Hz, C_{Ar}), 141.7 (d, J = 3 Hz, C_{Ar}), 139.7 (d, J = 4 Hz, C_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 123.8 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 122.8 (d, J = 5 Hz, CH_{Ar}), 53.3 (CH₂), 53.3 (CH₂), 51.4 (CH₂). ³¹P{¹H} RMN (122 MHz, CDCl₃) δ : 175.91 ppm. FTIR (película): $\nu_{C=O}$ 2074 (f), 2056 (f), 2032 (mf) y 1990 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI m/z : calcd. para C₄₁H₂₅Fe₆N₃O₂₀PS₆ [M+H]⁺: 1437.5190; encontrado [M+H]⁺: 1437.5181.

Síntesis de IV.6

En un vial de microondas de 5 mL, se disolvieron 285 mg (0.59 mmol, 3 equiv.) de **IV.4a** en 2.5 mL de CH₂Cl₂ y se añadieron 0.2 mL (1.18 mmol, 6 equiv.) de

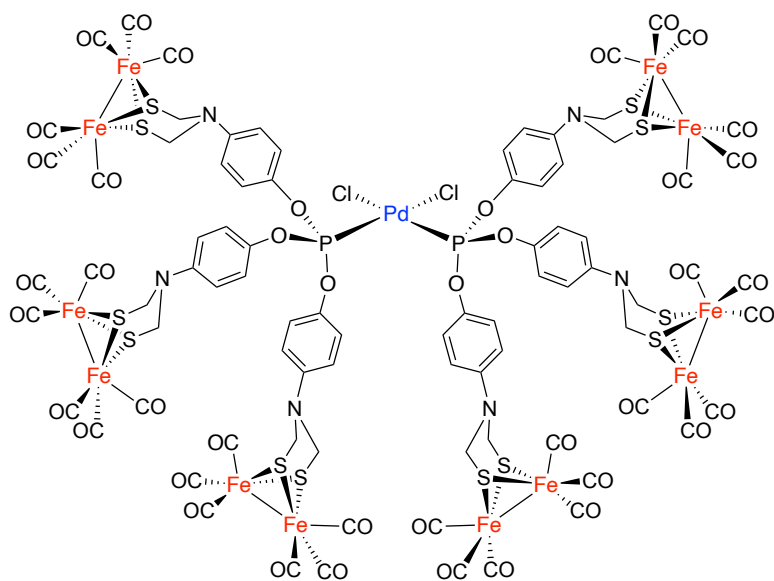
Et₃N anhidra. La disolución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron lentamente 20 μL (0.19 mmol, 1 equiv.) de PSCl₃. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 6 h en un aparato de microondas. Después de este tiempo, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 7:3 hexano/AcOEt). El complejo **IV.6** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 43 % (127 mg, 0.08 mmol).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 6H, CH_{Ar}), 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 6H, CH_{Ar}), 4.32 (s, 12H, CH₂) ppm. ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 207.1 (CO), 144.4 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 116.9 (CH_{Ar}), 50.1 (CH₂) ppm. ³¹P{¹H} RMN (122 MHz, CDCl₃) δ: 54.81 ppm. FTIR (película): ν_{C≡O} 2074 (f), 2030 (mf) y 1991 (mf) cm⁻¹. Anal. calcd. (%) para C₄₂H₂₄Fe₆N₃O₂₁PS₇: C, 33.70; H, 1.62; N, 2.81. Encontrado: C, 33.39; H, 1.79; N, 2.83.

Síntesis de los complejos plano-cuadrados de Pd(II) y Pt(II) IV.8a y IV.8b

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se disuelven el compuesto **IV.5a** (2 equiv.) y el correspondiente [MCl₂L₂] (1 equiv., M = Pd(II), Pt(II)) en CH₂Cl₂. La disolución resultante se deja agitando durante 24 h a temperatura ambiente y después de este tiempo el disolvente se elimina a presión reducida. El método de purificación depende de cada compuesto y se especifica a continuación:

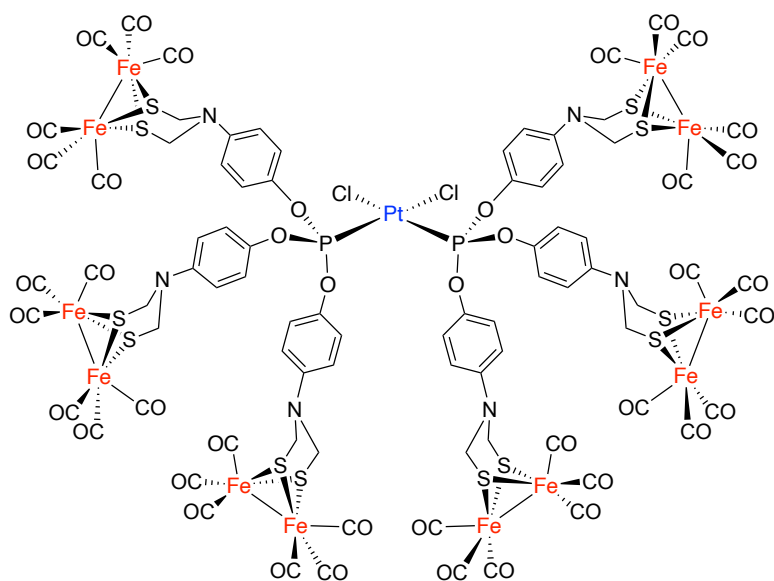
Síntesis de IV.8a



El compuesto **IV.8a** se preparó siguiendo el procedimiento general usando 150 mg (0.10 mmol) del compuesto **IV.5a**, 13.3 mg (0.05 mmol) de $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ y 5 mL de CH_2Cl_2 . El compuesto **IV.8a** se obtuvo como un sólido rojo con rendimiento cuantitativo (163 mg, 0.05 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.11 (s an, 12H, CH_{Ar}), 6.68 (s an, 12H, CH_{Ar}), 4.37 (s an, 24H, CH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 206.9 (CO), 144.1 (C_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 117.1 (CH_{Ar}), 50.4 (CH_2) ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (202 MHz, CDCl_3) δ : 85.15 ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ 2074 (f), 2030 (mf) y 1987 (mf) cm^{-1} Anal. calcd. (%) para $\text{C}_{84}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{Fe}_{12}\text{N}_6\text{O}_{42}\text{P}_2\text{PdS}_{12}$: C, 32.47; H, 1.56; N, 2.70; S, 12.38. Encontrado: C, 32.18; H, 1.93; N, 2.69; S, 12.02.

Síntesis de IV.8b



El compuesto **IV.8b** se preparó siguiendo el procedimiento general usando 200 mg (0.14 mmol) del compuesto **IV.5a**, 26.4 mg (0.07 mmol) de $[\text{PtCl}_2(\text{DMSO})_2]$ y 4 mL de CH_2Cl_2 . Tras evaporar el disolvente,

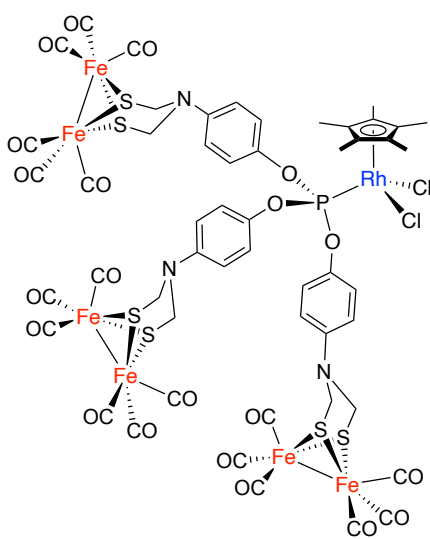
el residuo se lavó tres veces con Et₂O y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 4:6 hexano/AcOEt). El compuesto **IV.8b** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 83 % (165 mg, 0.06 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.10 (s an, 12H, CH_{Ar}), 6.66 (s an, 12H, CH_{Ar}), 4.36 (s an, 24H, CH₂) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 206.9 (CO), 144.2 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 49.9 (CH₂) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, CDCl₃) δ: 61.31 (*J*_{P-Pt} = 5736.8 Hz) ppm. FTIR (película): ν_{C≡O} 2074 (f), 2032 (mf) y 1986 (mf) cm⁻¹. Anal. calcd. (%) para C₈₄H₄₈Cl₂Fe₁₂N₆O₄₂P₂PtS₁₂: C, 31.57; H, 1.51; N, 2.63; S, 12.04. Encontrado: C, 31.39; H, 1.95; N, 2.61; S, 11.92.

Síntesis de los complejos semisándwich de Rh(III) e Ir(III) IV.9a y IV.9b

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se disuelven el compuesto **IV.5a** (1.05 equiv.) y el correspondiente [MCl₂Cp*]₂ (0.5 equiv., M = Rh(III), Ir(III)) en CH₂Cl₂. La disolución resultante se deja agitando durante 18 h a temperatura ambiente y después de este tiempo el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (Al₂O₃ neutro, actividad I, 1:1 CH₂Cl₂/AcOEt).

Síntesis de IV.8a

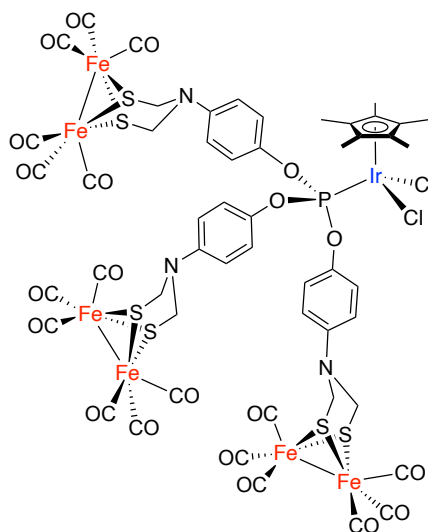


El compuesto **IV.9a** se preparó siguiendo el procedimiento general usando 209.5 mg (0.14 mmol) del compuesto **IV.5a**, 42.2 mg (0.07 mmol) de [RhCl₂Cp*]₂ y 7 mL de CH₂Cl₂. El compuesto **IV.9a** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 40 % (95 mg, 0.05 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (s an, 6H, CH_{Ar}), 6.68 (s an, 6H, CH_{Ar}), 4.29 (s an, 12H, CH₂), 1.64 (s an, 15H, CH₃) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 207.1 (CO), 145.3 (d, *J*_{C-P} = 12 Hz, C_{Ar}O), 142.2 (C_{Ar}), 122.5 (d, *J*_{C-P} = 4 Hz, CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 101.5 (br, C_{Cp*}), 50.3 (CH₂),

9.4 (CH₃) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, CDCl₃) δ: 107.08 (d, *J*_{P-Rh} = 240.2 Hz) ppm. FTIR (película): ν_{C=O} 2073 (f), 2029 (mf) y 1981 (mf) cm⁻¹. Anal. calcd. (%) para C₅₂H₃₉Cl₂Fe₆N₃O₂₁PRhS₆: C, 35.21; H, 2.22; N, 2.37; S, 10.84. Encontrado: C, 35.45; H, 2.66; N, 2.34; S, 10.75.

Síntesis de IV.9b



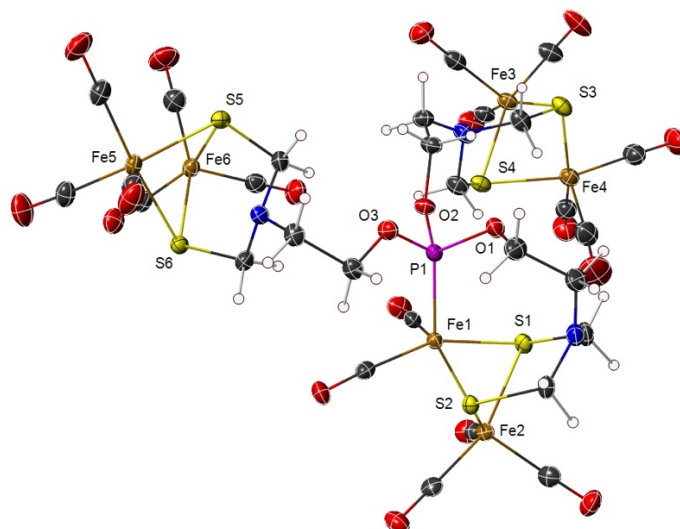
El compuesto **IV.9b** se preparó siguiendo el procedimiento general usando 209.5 mg (0.14 mmol) del compuesto **IV.5a** 54.3 mg (0.07 mmol) de [IrCl₂Cp*]₂ y 7 mL de CH₂Cl₂. El compuesto **IV.9b** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 47 % (120 mg, 0.06 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H, CH_{Ar}), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H, CH_{Ar}), 4.28 (s, 12H, CH₂), 1.57 (s, 15H, CH₃) ppm.

¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 207.1 (CO), 145.3 (d, *J*_{C-P} = 11 Hz, C_{Ar}O), 142.2 (C_{Ar}), 122.5 (d, *J*_{C-P} = 4 Hz, CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 95.7 (C_{Cp*}), 50.3 (CH₂), 8.9 (CH₃) ppm. ³¹P{¹H} RMN (202 MHz, CDCl₃) δ: 65.23 ppm. FTIR (película): ν_{C=O} 2073 (f), 2031 (mf) y 1990 (mf) cm⁻¹. Anal. calcd. (%) para C₅₂H₃₉Cl₂Fe₆IrN₃O₂₁PS₆: C, 33.52; H, 2.11; N, 2.26; S, 10.32. Encontrado: C, 33.61; H, 2.36; N, 2.29; S, 10.26.

Detalles computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo en el nivel DFT usando el funcional M06 para todas las especies neutras y uM06 para todos los aniones radicales⁸⁹ con una rejilla de integración ultrafina y dispersión empírica = GD3,⁹⁰ tal y como está implementado en Gaussian 16.⁹¹ Los átomos de P, S, Cl, Fe y Pt se describieron mediante el uso del potencial SDD⁹² y su conjunto básico de doble-ζ asociado. El conjunto de bases 6-31G** se utilizó para los átomos H, C, N y O.^{93,94} Todas las estructuras fueron optimizadas en MeCN utilizando el modelo continuo SMD.⁹⁵

Datos cristalográficos del compuesto IV.7b

$C_{29}H_{24}Fe_6N_3O_{20}PS_6$, $M = 1292.94$, triclínico, $P-1$, $a = 8.8231(5)$, $b = 15.0206(9)$, $c = 18.6599(11)$ Å, $\alpha = 73.375(2)^\circ$, $\beta = 76.389(2)^\circ$, $\gamma = 77.237(2)^\circ$, $V = 2271.5(2)$ Å³, $Z = 2$, $T = 120(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å, $D_{calcd} = 1.890$ g/cm³, $\mu = 2.254$ cm⁻¹, 105269 medidas de reflexión, 8029 único ($R_{int} = 0.0348$), prisma naranja de tamaño 0.20 x 0.08 x 0.06 mm, estructura cristalina resuelta por métodos de espacio dual con todos los átomos que no son hidrógeno refinados anisotrópicamente en F^2 usando los programas SHELXT-2018 y SHELXL-2019.¹⁰⁴ Los átomos de hidrógeno se incluyeron usando un modelo de conducción. Un contacto $C=O \cdots O=C$ inusualmente corto está presente en la estructura cristalina $[C(43)=O(43) \cdots O(53)^i=C(53)^j]$ ($i: x-1, y+1, z$), $O(43) \cdots O(53)^i$ 2.701(3) Å, $C(43)=O(43) \cdots O(53)^i$ 155.0(2)°, $O(43) \cdots O(53)^j=C(53)^j$ 138.9(2)°. La inspección por un posible puente de tres centros $C-H \cdots O \cdots O$ no tuvo resultado. $GOF = 1.074$, $R(F_o, I > 2\sigma(I)) = 0.0221$, $R_w(F_o^2, \text{ todos los datos}) = 0.0525$.

Tabla IV.2. Longitudes de enlace y ángulos obtenidos a partir de la estructura cristalográfica de **IV.7b**.

| Enlace | Longitud (Å) | Ángulos (°) | |
|-------------|--------------|-------------------|------------|
| Fe(1)-P(1) | 2.1694(6) | C(12)-Fe(1)-C(11) | 90.60(10) |
| Fe(1)-S(1) | 2.2531(6) | C(12)-Fe(1)-P(1) | 105.97(7) |
| Fe(1)-S(2) | 2.2699(6) | C(11)-Fe(1)-P(1) | 95.12(7) |
| Fe(1)-Fe(2) | 2.4973(4) | C(11)-Fe(1)-S(1) | 87.31(7) |
| Fe(2)-S(1) | 2.2679(6) | P(1)-Fe(1)-S(1) | 100.08(2) |
| Fe(2)-S(2) | 2.2705(6) | C(12)-Fe(1)-S(2) | 86.98(7) |
| Fe(3)-S(3) | 2.2524(7) | P(1)-Fe(1)-S(2) | 108.40(2) |
| Fe(3)-S(4) | 2.2577(6) | S(1)-Fe(1)-S(2) | 84.57(2) |
| Fe(3)-Fe(4) | 2.5156(5) | C(12)-Fe(1)-Fe(2) | 98.28(7) |
| Fe(4)-S(3) | 2.2481(7) | C(11)-Fe(1)-Fe(2) | 100.36(7) |
| Fe(4)-S(4) | 2.2539(7) | P(1)-Fe(1)-Fe(2) | 151.00(2) |
| Fe(5)-S(6) | 2.2472(6) | S(1)-Fe(1)-Fe(2) | 56.753(17) |
| Fe(5)-S(5) | 2.2559(6) | S(2)-Fe(1)-Fe(2) | 56.643(16) |
| Fe(5)-Fe(6) | 2.5108(4) | C(1)-S(1)-Fe(1) | 115.46(8) |
| Fe(6)-S(5) | 2.2462(6) | Fe(1)-S(1)-Fe(2) | 67.060(18) |
| Fe(6)-S(6) | 2.2579(6) | Fe(1)-S(2)-Fe(2) | 66.738(18) |
| P(1)-O(2) | 1.5941(15) | | |
| P(1)-O(3) | 1.6040(15) | | |
| P(1)-O(1) | 1.6054(15) | | |

***V. Estudio de las propiedades electrocatalíticas de
miméticos de [FeFe]-TTF hidrogenasa***

V.1. INTRODUCCIÓN

En el apartado I.1.2. se puso de manifiesto la importancia que tiene el clúster $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ en el transporte de electrones hacia la unidad $[\text{FeFe}]$ de las hidrogenasas naturales. En el caso de los miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa, la función que desempeña este clúster la realiza una fuente de electrones externa, ya sea una superficie conductora (electrodo) o un agente reductor molecular (ver apartado I.1.4.). Sin embargo, el uso de estas fuentes de electrones no conlleva la modificación de las propiedades electrocatalíticas del mimético, ya que su papel es simplemente transferir electrones a la unidad $[\text{FeFe}]$. Para modificar estas propiedades, es necesario introducir fragmentos electroactivos capaces de participar en procesos de transferencia de carga interna con el centro $[\text{FeFe}]$, de la misma forma que lo hace el clúster $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ en las enzimas naturales.

En este contexto, se han descrito varios miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa unidos de forma covalente a ligandos electroactivos. Los primeros ejemplos se corresponden con complejos $[\text{FeFe}]$ que unen clústeres $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ modificados.¹¹⁷ Debido a la complejidad de estos fragmentos, en la actualidad se buscan motivos estructurales más fáciles de sintetizar y de modificar. Se han descrito miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa que incorporan derivados de ferroceno,¹¹⁸ anhídrido maleico,¹¹⁹ piridina¹²⁰ e incluso fullerenos C_{60} .¹²¹ A pesar de la amplia diversidad

¹¹⁷ Tard, C.; Liu, X.; Ibrahim, S. K.; Bruschi, M.; Gioia, L. D.; Davies, S. C.; Yang, X.; Wang, L.-S.; Sawers, G.; Pickett, C. J., Synthesis of the H-cluster framework of iron-only hydrogenase. *Nature* **2005**, *433*, 610-613.

¹¹⁸ a) Zeng, X.; Li, Z.; Xiao, Z.; Wang, Y.; Liu, X., Using pendant ferrocenyl group(s) as an intramolecular standard to probe the reduction of diiron hexacarbonyl model complexes for the sub-unit of $[\text{FeFe}]$ -hydrogenase. *Electrochem. Commun.* **2010**, *12*, 342-345. b) Liu, Y.-C.; Lee, C.-H.; Lee, G.-H.; Chiang, M.-H., Influence of a redox-active phosphane ligand on the oxidations of a diiron core related to the active site of Fe-only hydrogenase. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 1155-1162. c) Gimbert-Suriñach, C.; Bhadbhade, M.; Colbran, S. B., Bridgehead hydrogen atoms are important: unusual electrochemistry and proton reduction at iron dimers with ferrocenyl-substituted phosphido bridges. *Organometallics* **2012**, *31*, 3480-3491. d) Zhao, J.; Wei, Z.; Zeng, X.; Liu, X., Three diiron complexes bearing an aromatic ring as mimics of the diiron subunit of $[\text{FeFe}]$ -hydrogenase: synthesis, electron transfer and coupled chemical reactions. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11125-11133.

¹¹⁹ Si, Y.; Charreteur, K.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Non-innocent bma ligand in a dissymmetrically disubstituted diiron dithiolate related to the active site of the $[\text{FeFe}]$ hydrogenases. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 1038-1042.

¹²⁰ Roy, S.; Groy, T. L.; Jones, A. K., Biomimetic model for $[\text{FeFe}]$ -hydrogenase: asymmetrically disubstituted diiron complex with a redox-active 2,2'-bipyridyl ligand. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3843-3853.

¹²¹ Liu, Y.-C.; Yen, T.-H.; Tseng, Y.-J.; Hu, C.-H.; Lee, G.-H.; Chiang, M.-H., Electron delocalization from the fullerene attachment to the diiron core within the active-site mimics of $[\text{FeFe}]$ hydrogenase. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5997-5999.

estructural de los complejos descritos, solamente existen dos ejemplos en los que el ligando electroactivo tiene una fuerte influencia sobre el centro [FeFe] durante los procesos de electrocatálisis (Figura V.1). El primero de ellos es el compuesto **V.1**, el cual tiene un ligando ferroceno modificado que ejerce el papel del clúster [Fe₄S₄] de las enzimas. Este fragmento permite que el complejo [FeFe] lleve a cabo tanto el proceso de generación como el de oxidación de H₂, una vez oxidado al catión ferrocenio.^{46b} El segundo, **V.2**, incorpora un ligando fosfina que se encarga de transferir los electrones a la unidad [FeFe]; además este ligando permite generar H₂ en un medio acuoso y aeróbico.¹²²

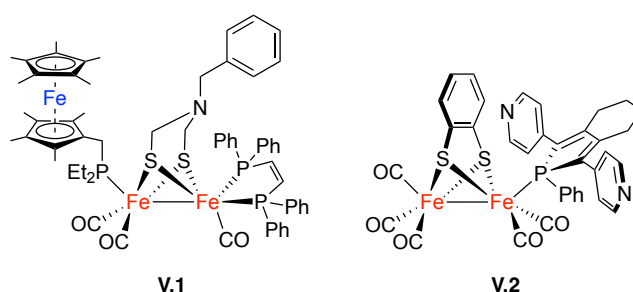


Figura V.1. Ejemplos de complejos [FeFe] que incorporan fragmentos con actividad redox.

Existen otras aproximaciones donde los ligandos del complejo [FeFe] se ensamblan a un fotosensibilizador dando lugar a sistemas supramoleculares complejos. Un ejemplo de ello es el compuesto **V.3**, en el que el grupo piridilo del ligando puente del complejo [FeFe] interacciona con la fuente de electrones, una porfirina de zinc (Figura V.2).¹²³ La capacidad para promover la transferencia electrónica desde el dador de electrones al centro [FeFe] de estas entidades supramoleculares se ha estudiado en profundidad al igual que sus propiedades fotofísicas.¹²⁴ Los miméticos de [FeFe] hidrogenasa que permiten generar

¹²² Becker, R.; Amirjalayer, S.; Li, P.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H., An iron-iron hydrogenase mimic with appended electron reservoir for efficient proton reduction in aqueous media. *Sci. Adv.* **2016**, 2, e1501014.

¹²³ Li, P.; Amirjalayer, S.; Hartl, F.; Lutz, M.; Bruin, B. d.; Becker, R.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H., Direct probing of photoinduced electron transfer in a self-assembled biomimetic [2Fe2S]-hydrogenase complex using ultrafast vibrational spectroscopy. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 5373-5383.

¹²⁴ a) Song, L.-C.; Tang, M.-Y.; Mei, S.-Z.; Huang, J.-H.; Hu, Q.-M., The active site model for iron-only hydrogenases coordinatively bonded to a metalloporphyrin photosensitizer. *Organometallics* **2007**, 26, 1575-1577. b) Li, X.; Wang, M.; Zhang, S.; Pan, J.; Na, Y.; Liu, J.;

estructuras supramoleculares son mucho más versátiles que aquellos en los que el fragmento electroactivo se une directamente al núcleo [FeFe], ya que un mismo complejo puede formar distintos sistemas supramoleculares mediante modificaciones adecuadas.

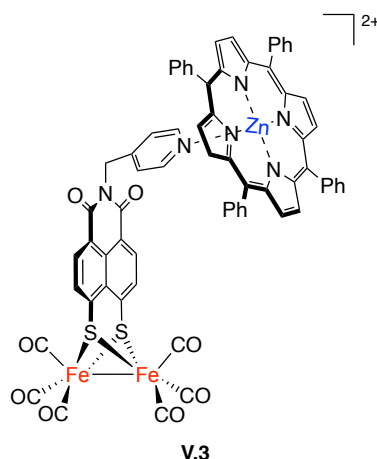


Figura V.2. Ejemplo de mimético de [FeFe] hidrogenasa capaz de generar sistemas supramoleculares.

En este sentido, la combinación de complejos [FeFe] y moléculas con actividad redox que además sean capaces de interactuar con diferentes compuestos resulta interesante. Un ejemplo de moléculas que cumplen ambas características son el tetratíafulvaleno (TTF) y sus derivados. Estos compuestos se han utilizado ampliamente en química supramolecular dada su alta capacidad dadora- π .¹²⁵ La incorporación de TTF y exTTFs (tetratíafulvalenos extendidos) como parte dadora en sistemas dador-aceptor se ha usado ampliamente en la construcción de materiales orgánicos con aplicaciones en diferentes campos

Åkermark, B.; Sun, L., Noncovalent assembly of a metalloporphyrin and an iron hydrogenase active-site model: photo-induced electron transfer and hydrogen generation. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 8198-8202. **c)** Kluwer, A. M.; Kapre, R.; Hartl, F.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Brouwer, A. M.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H., Self-assembled biomimetic [2Fe2S]-hydrogenase-based photocatalyst for molecular hydrogen evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 10460. **d)** Nurttala, S. S.; Becker, R.; Hessels, J.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H., Photocatalytic hydrogen evolution by a synthetic [FeFe] hydrogenase mimic encapsulated in a porphyrin cage. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 16395-16406.

¹²⁵ **a)** Jana, A.; Ishida, M.; Park, J. S.; Bähring, S.; Jeppesen, J. O.; Sessler, J. L., Tetrathiafulvalene- (TTF-) derived oligopyrrolic macrocycles. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2641-2710. **b)** Jana, A.; Bähring, S.; Ishida, M.; Goeb, S.; Canevet, D.; Sallé, M.; Jeppesen, J. O.; Sessler, J. L., Functionalised tetrathiafulvalene- (TTF-) macrocycles: recent trends in applied supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5614-5645.

relacionados con dispositivos electrónicos.¹²⁶ A su vez, las propiedades electroquímicas de los TTFs están bien establecidas.^{125,127} Estos compuestos experimentan dos procesos de oxidación monoelectrónicos reversibles relacionados con la formación del correspondiente catión radical y dicatión dirradical.¹²⁸ Como consecuencia, estas especies están involucradas en procesos de transferencia de carga intramolecular en sistemas supramoleculares, ya que, mientras que el TTF tiene carácter fuertemente dador, la especie catión radical tiene un comportamiento mixto: dador y aceptor. Por el contrario, la especie dicatiónica dirradical tiene carácter aceptor.¹²⁹

Un aspecto de los TTFs que no se ha estudiado en tanta profundidad como sus procesos de oxidación es su comportamiento en medio ácido. En 2011, Girault y sus colaboradores comprobaron que el catión TTFH⁺, generado tras la protonación del doble enlace S₂C=CS₂ del TTF, tenía un marcado carácter reductor.¹³⁰ Este grupo de investigación documentó la reducción tetraelectrónica de O₂ por parte del TTF en medio ácido, demostrando el papel crucial que desempeña la especie TTFH⁺ en este tipo de reacciones (Esquema V.1). La formación del catión radical TTF^{•+} en medio ácido es mucho más rápida en

¹²⁶ Hammerich, O.; Nielsen, M. B., Extended tetrathiafulvalenes with polycyclic aromatic cores. *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7*, 2809-2822.

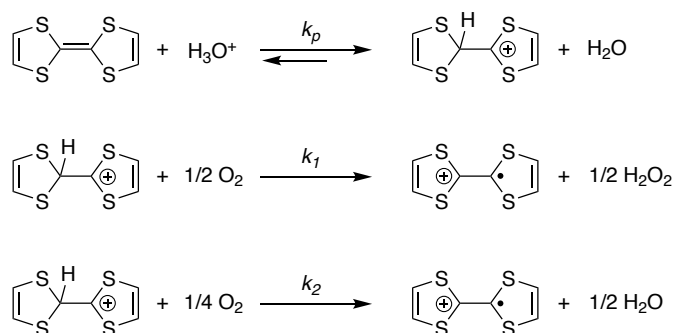
¹²⁷ **a)** Gorgues, A.; Hudhomme, P.; Sallé, M., Highly functionalized tetrathiafulvalenes: riding along the synthetic trail from electrophilic alkynes. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5151-5184. **b)** Brunetti, F. G.; López, J. L.; Atienza, C.; Martín, N., π -Extended TTF: a versatile molecule for organic electronics. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4188-4205. **c)** Yamada, J.; Sugimoto, T., *TTF chemistry: fundamentals and applications of tetrathiafulvalene*. Springer: 2014. **d)** Yamada, H.; Yamashita, M.; Hayashi, H.; Suzuki, M.; Aratani, N., Semiconducting π -Extended tetrathiafulvalene derivatives. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 18601-18612. **e)** Ukaj, D.; Bunzen, H.; Berger, J.; Kieslich, G.; Fischer, R. A., Charge-transfer-induced electrical conductivity in a tetrathiafulvalene-based metal-organic framework. *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 2532-2542.

¹²⁸ **a)** Wudl, F.; Smith, G. M.; Hufnagel, E. J., Bis-1,3-dithiolium chloride: an unusually stable organic radical cation. *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1970**, 1453-1454. **b)** Guldi, D. M.; Sánchez, L.; Martín, N., Formation and characterization of the π -radical cation and dication of π -extended tetrathiafulvalene materials. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 7139-7144. **c)** Ziganshina, A. Y.; Ko, Y. H.; Jeon, W. S.; Kim, K., Stable π -dimer of a tetrathiafulvalene cation radical encapsulated in the cavity of cucurbit[8]uril. *Chem. Commun.* **2004**, 806-807. **d)** Bigot, J.; Charleux, B.; Cooke, G.; Delattre, F.; Fournier, D.; Lyskawa, J.; Sambe, L.; Stoffelbach, F.; Woisel, P., Tetrathiafulvalene end-functionalized poly(N-isopropylacrylamide): a new class of amphiphilic polymer for the creation of multistimuli responsive micelles. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10796-10801. **e)** Halling, M. D.; Bell, J. D.; Pugmire, R. J.; Grant, D. M.; Miller, J. S., Solid-state NMR spectra and long, intra-dimer bonding in the π -[TTF]₂²⁺ (TTF = tetrathiafulvalene) dication. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 6622-6629.

¹²⁹ Sun, W.; Xu, C.-H.; Zhu, Z.; Fang, C.-J.; Yan, C.-H., Chemical-driven reconfigurable arithmetic functionalities within a fluorescent tetrathiafulvalene derivative. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 16973-16983.

¹³⁰ Olaya, A. J.; Ge, P.; Gonthier, J. F.; Pechy, P.; Corminboeuf, C.; Girault, H. H., Four-electron oxygen reduction by tetrathiafulvalene. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12115-12123.

condiciones aeróbicas que en condiciones anaeróbicas, lo que quiere decir que la transferencia electrónica desde el TTFH⁺ es más efectiva que la provocada por el propio TTF. Estos investigadores también registraron la oxidación de H₂O por parte del catión radical TTF^{•+} cuando esta se apilaba junto a TTF sobre micropartículas de Pt.¹³¹ Por el contrario, en un medio fuertemente ácido, se observó que la especie TTFH⁺ fotoinducía la reducción de H⁺ por parte de estas mismas micropartículas de Pt. Estos resultados concluyeron que los derivados de TTF son foto-dadores de electrones para la generación de H₂.¹³² Basándonos en estos resultados, hemos diseñado la síntesis de núcleos [(μ-S)₂Fe₂(CO)₆] que contienen TTF y exTTFs en su estructura.



Esquema V.1. Reacción del TTF (V.4) con O₂ en medio ácido.¹³⁰

V.2. OBJETIVOS

En esta Tesis Doctoral se propone la incorporación de unidades de TTF y exTTF en el complejo bimetalico [(μ-S)₂Fe₂(CO)₆] (I.9) (Figura V.3) con dos objetivos complementarios:

- Estudiar el comportamiento electroquímico de los nuevos aductos en medio ácido.

¹³¹ Olaya, A. J.; Hidalgo-Acosta, J. C.; Omatsu, T.; Girault, H. H., Photosensitized hydrogen evolution on a floating electrocatalyst coupled to electrochemical recycling. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10149-10152.

¹³² Olaya, A. J.; Omatsu, T.; Hidalgo-Acosta, J. C.; Riva, J. S.; Bassetto, V. C.; Gasilova, N.; Girault, H. H., A self-assembled organic/metal junction for water photo-oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6765-6774.

- ii) La combinación de TTF y exTTFs con complejos bimetalicos de Fe nos permitirá estudiar la interacción de estos compuestos, en principio, a través de interacciones π - π con sustratos aromáticos, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) y, por extensión, con grafito, grafeno y otros materiales de carbono relacionados con la electrónica orgánica.^{127,133}

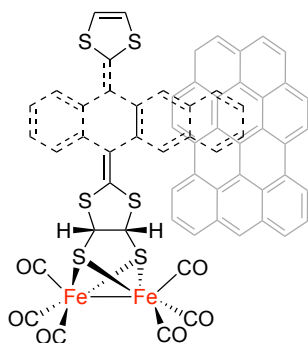


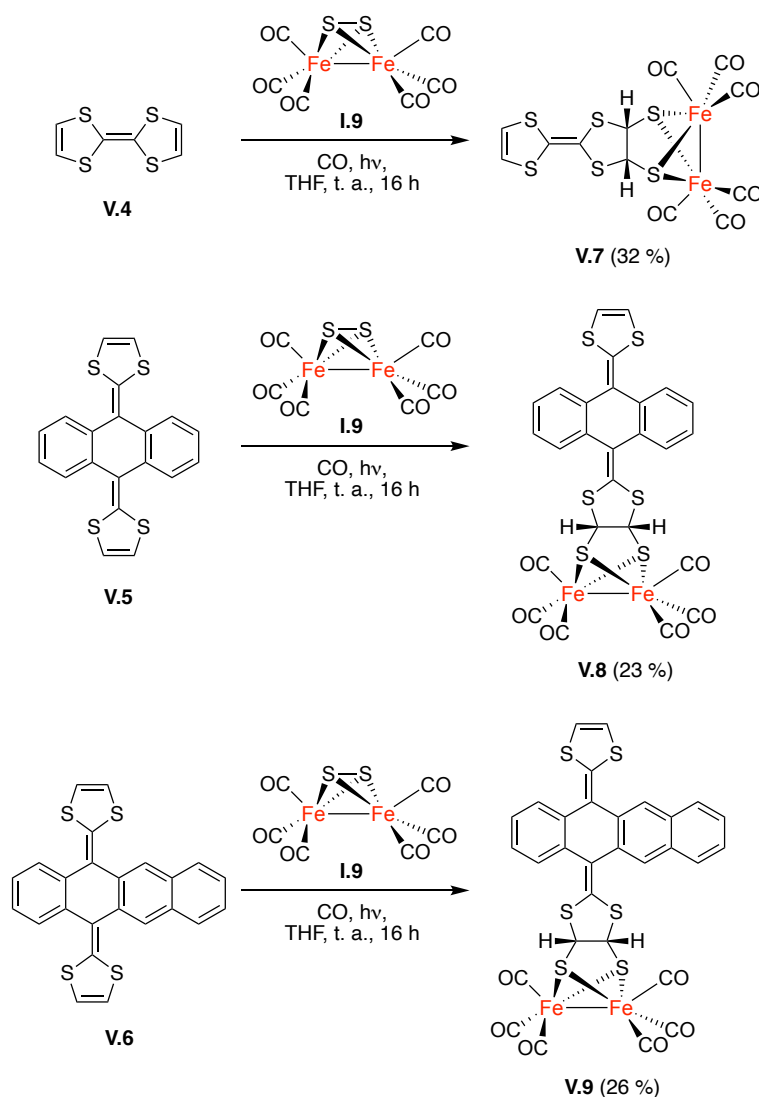
Figura V.3. Mimético de [FeFe] hidrogenasa capaz de interactuar con superficies orgánicas.

V.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.3.1. Síntesis y caracterización de los complejos V.7-V.9

Los miméticos de [FeFe] hidrogenasa que contienen fragmentos de TTF y exTTF se prepararon a partir del precursor de hierro **I.9** y el correspondiente derivado de TTF (**V.4-V.6**). Para ello, se irradió una disolución de **V.4** y el complejo $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**) en THF con una lámpara de Hg de media presión de 125 W, en una atmósfera de CO durante 16 h, dando lugar al fotoaducto **V.7** (Esquema V.2).

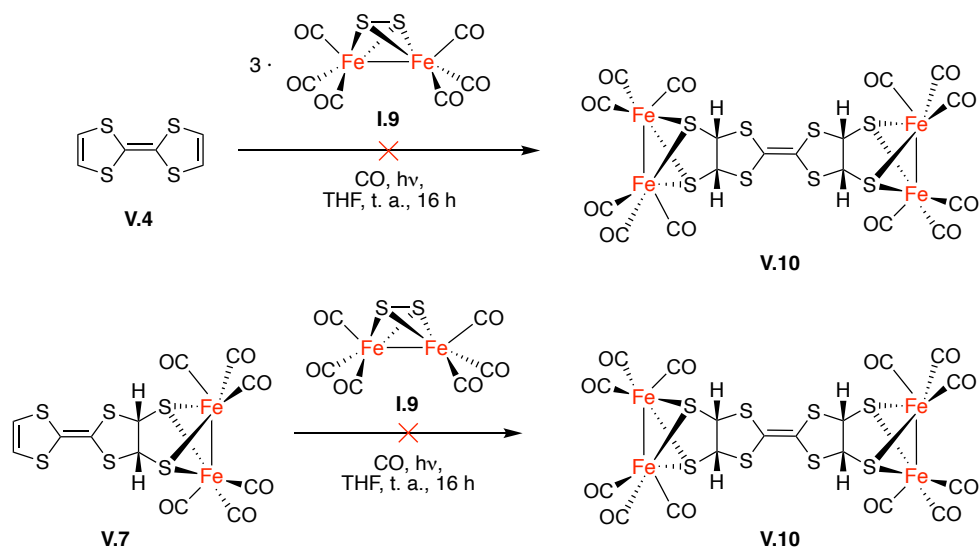
¹³³ **a)** Krishnan, S.; Armstrong, F. A., Order-of-magnitude enhancement of an enzymatic hydrogen-air fuel cell based on pyrenyl carbon nanostructures. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1015-1023. **b)** King, P. W., Designing interfaces of hydrogenase-nanomaterial hybrids for efficient solar conversion. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2013**, 1827, 949-957. **c)** Watanabe, M.; Honda, Y.; Hagiwara, H.; Ishihara, T., [FeFe]-Hydrogenase and its organic molecule mimics—Artificial and bioengineering application for hydrogen production. *J. Photochem. Photobiol., C* **2017**, 33, 1-26. **d)** Muñoz, A.; Rodríguez-Pérez, L.; Casado, S.; Illescas, B. M.; Martín, N., Multivalent fullerene/ π -extended TTF electroactive molecules – non-covalent interaction with graphene and charge transfer implications. *J. Mater. Chem. C* **2019**, 7, 8962-8968.



Esquema V.2. Síntesis de los compuestos derivados del complejo $[(\mu-S)_2Fe_2(CO)_6]$, **V.7-V.9**, que incluyen en su estructura una unidad de TTF o exTTF.

El compuesto **V.7** se obtuvo como un único diastereoisómero *cis*⁶¹ con un 32 % de rendimiento tras la correspondiente purificación mediante cromatografía en columna. Aunque el rendimiento es bajo, la reacción fotoquímica entre el compuesto **I.9** y un alqueno no suele producirse con rendimientos mayores del 40 %.⁶¹ La fotodescomposición de los complejos metálicos provoca la generación de residuos de Fe insolubles que dificultan el paso de la luz y, por tanto, la evolución de la reacción. Como consecuencia, una parte del alqueno queda sin reaccionar, recuperándose, en este caso, el 70 % de la masa inicial de TTF (**V.4**). En el crudo de reacción no se detectó la formación del bisaducto correspondiente (**V.10**). Para intentar preparar este último, se realizaron varios ensayos

modificando las condiciones de reacción anteriores (Esquema V.3), obteniéndose siempre el mismo resultado: material de partida, residuos insolubles y el monoadducto **V.7**.



Esquema V.3. Intentos fallidos de la preparación del bisaducto **V.10**.

La estructura del compuesto **V.7** se elucidó mediante análisis espectroscópico. Con respecto a la RMN, son muy características las señales a 4.94 ppm en el espectro de RMN de ^1H y a 70.0 ppm en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ambas asignadas al enlace $\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ del nuevo ciclo formado. En este último espectro también se observa una señal a 207.1 ppm correspondiente a los ligandos CO coordinados a los átomos de Fe. En el espectro de FTIR, se observan las tres bandas características de los complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$, entre 2084 y 1993 cm^{-1} , correspondientes a las frecuencias de vibración de los CO unidos a los Fe.

Siguiendo el procedimiento aplicado al TTF, se obtuvieron los compuestos **V.8** y **V.9** desde los exTTFs **V.5** y **V.6**.¹³⁴ Al igual que en el caso anterior, la conversión de los exTTFs no fue total y los aductos se obtuvieron con bajos

¹³⁴ **a)** Moore, A. J.; Bryce, M. R., Highly conjugated π -electron donors for organic metals: synthesis and redox chemistry of new 1,3-dithiole and 1,3-selenathiole derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 157-168. **b)** Martín, N.; Sánchez, L.; Seoane, C.; Fernández, C., Synthesis and redox properties of largely π -extended *p*-quinodimethane analogues of tetrathiafulvalene. *Synth. Met.* **1996**, 78, 137-141.

rendimientos (Esquema V.2). El análisis espectroscópico de **V.8** y **V.9** mostró diferencias con respecto a **V.7**. En los espectros de RMN de ^1H de ambos compuestos se observan dos grupos de señales muy parecidos, correspondientes a dos especies en relación 7:3. Esta proporción se mantuvo constante con independencia del disolvente empleado en los experimentos de RMN. Para obtener más información sobre la naturaleza de esta mezcla, se llevaron a cabo experimentos de RMN de ^1H a temperatura variable con una disolución del compuesto **V.8** en $\text{DMSO-}d_6$ (Figura V.4). En los espectros obtenidos se observa que las señales a 6.81 (especie mayoritaria) y 6.75 (especie minoritaria) ppm, atribuidas a protones vinílicos, colapsaban en un singlete ancho a 6.74 ppm cuando la temperatura de la disolución alcanzaba los 348 K. Este hecho confirma que ambas especies son isómeros conformacionales.

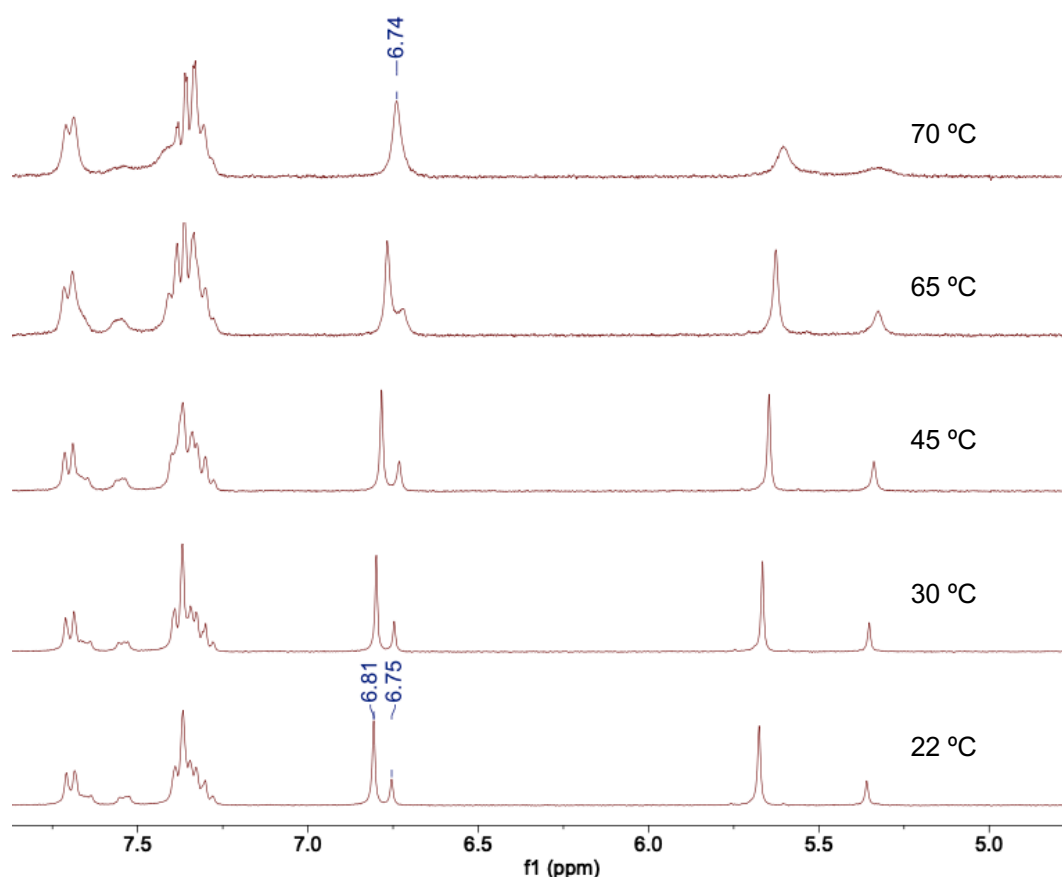


Figura V.4. Ampliación de los experimentos de RMN de ^1H (300 MHz) a temperatura variable obtenidos a partir de una disolución del compuesto **V.8** en $\text{DMSO-}d_6$.

La estructura de ambos conformeros se identificó por experimentos NOE. De esta manera, se registraron dos espectros de ^1H -NOE en CDCl_3 a $5\text{ }^\circ\text{C}$ para minimizar la interconversión entre ambos rotámeros. En el primero de ellos se irradió la señal correspondiente a los protones del enlace $\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ del conformero mayoritario. Como consecuencia se obtuvo una señal NOE débil con uno de los protones de los anillos aromáticos. En el segundo espectro registrado, se irradió la señal de los protones $\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ de la especie minoritaria. En este caso no se obtuvo señal NOE con ningún núcleo. Estos resultados sugieren que la diferencia entre ambos isómeros reside en la conformación del nuevo ciclo generado.

A continuación, se calculó la barrera de interconversión entre ambos isómeros conformacionales usando la siguiente ecuación:

$$\Delta G_{348}^{\ddagger} = RT \ln \frac{kh}{k_B T} \quad \text{Ecuación V.1}$$

En la que $k = \pi(\Delta\nu)/\sqrt{2}$, donde $\Delta\nu$ es la separación entre las señales de ambos conformeros (15.8 Hz) en el espectro a menor temperatura; h es la constante de Planck; y k_B es la constante de Boltzmann. De esta forma, se obtuvo un valor para la barrera de interconversión de los conformeros de $18\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

En relación con el compuesto **V.8**, se obtuvieron cristales adecuados para su análisis mediante difracción de rayos X de uno de los conformeros (Figura V.5).

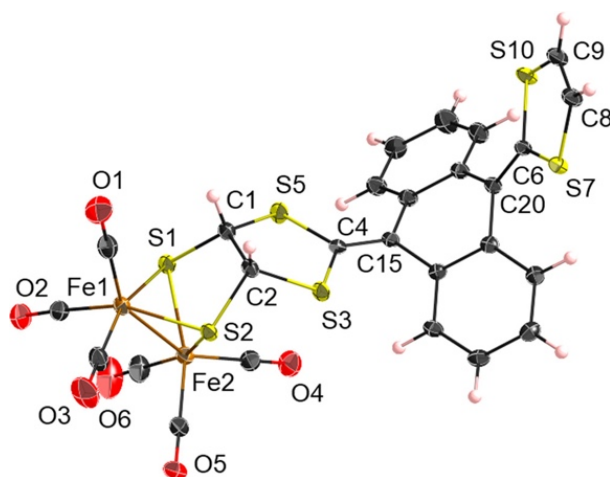


Figura V.5. Gráfico de elipsoide térmico de rayos X de uno de los conformeros del compuesto **V.8** (nivel de probabilidad del 50 %).

Para determinar la estructura del otro isómero conformacional se usaron cálculos teóricos. Mediante cálculos DFT, se optimizaron las dos conformaciones de menor energía que puede adoptar el compuesto **V.8** (Figura V.6). La estructura teórica más estable coincidió con la mostrada en la Figura V.5, por lo que la especie cristalizada se corresponde con el conformero mayoritario en disolución. La otra estructura calculada pertenece al isómero minoritario. El intercambio conformacional podría deberse a la rotación del enlace C4-C15 (ver Figura V.5).

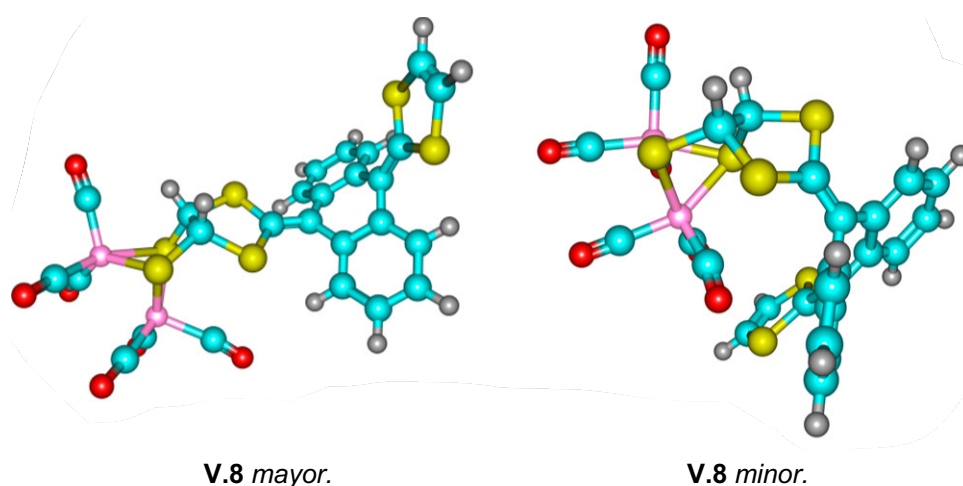


Figura V.6. Estructuras teóricas de los conformeros del compuesto **V.8**.

V.3.2. Electroquímica

Comportamiento electroquímico de V.7-V.9 en medio ácido

Las propiedades electroquímicas de los compuestos **V.7-V.9** se estudiaron a continuación (Figura V.7 y Tabla V.1). En el VC del compuesto **V.7**, se observa una onda reducción irreversible intensa a -1.53 V y dos ondas cuasi-reversibles a -1.79 y 2.05 V. En contraposición, los VCs de los compuestos **V.8** y **V.9** muestran un solo proceso de reducción cuasi-reversible a -1.46 y -1.41 V, respectivamente. A potenciales positivos, en los VCs de **V.7-V.9** se observan los procesos de oxidación reversible típicos de los fragmentos de TTF en torno a 0.25 V, correspondientes al proceso TTF/TTF⁺ o exTTF/exTTF⁺.¹³⁵

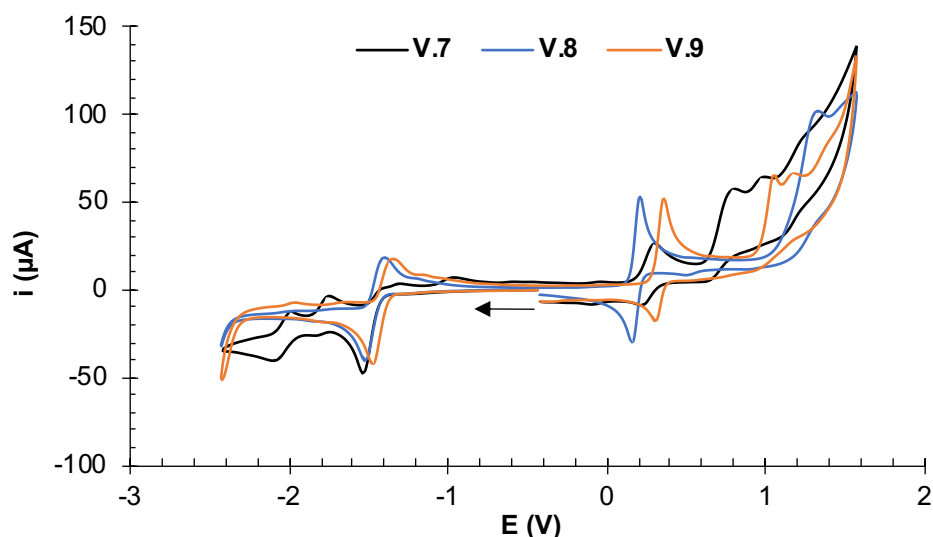


Figura V.7. VCs de los compuestos **V.7-V.9** obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n-Bu)_4N]PF_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc⁺/Fc; velocidad de barrido: 100 mV/s.

¹³⁵ Rovira, C., Bis(ethylenethio)tetrathiafulvalene (BET-TTF) and related dissymmetrical electron donors: from the molecule to functional molecular materials and devices (OFETs). *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5289-5318.

Tabla V.1. Datos electroquímicos de los compuestos V.7-V.9.

| Compuesto | Reducción | | | Oxidación |
|------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| | E_{pc} | E_{pa} | $E_{1/2}$ | $E_{1/2}$ |
| V.7 | -1.53 | -0.96 | - | |
| | -1.82 | -1.75 | -1.79 | 0.26 |
| | -2.10 | -1.99 | -2.05 | |
| V.8 | -1.52 | -1.40 | -1.46 | 0.19 |
| V.9 | -1.47 | -1.34 | -1.41 | 0.33 |

Potenciales dados en V vs Fc^+/Fc . Datos obtenidos de la Figura V.7.

Debido a que los complejos **V.8** y **V.9** presentan solamente un proceso de reducción, se decidió calcular el número de electrones involucrados en dicho proceso. Para ello, se registró una serie de VCs del compuesto **V.9** a distintas velocidades de barrido (ν), en los que se observó un desplazamiento de las ondas de reducción hacia potenciales más negativos con el aumento de ν (Figura V.8).

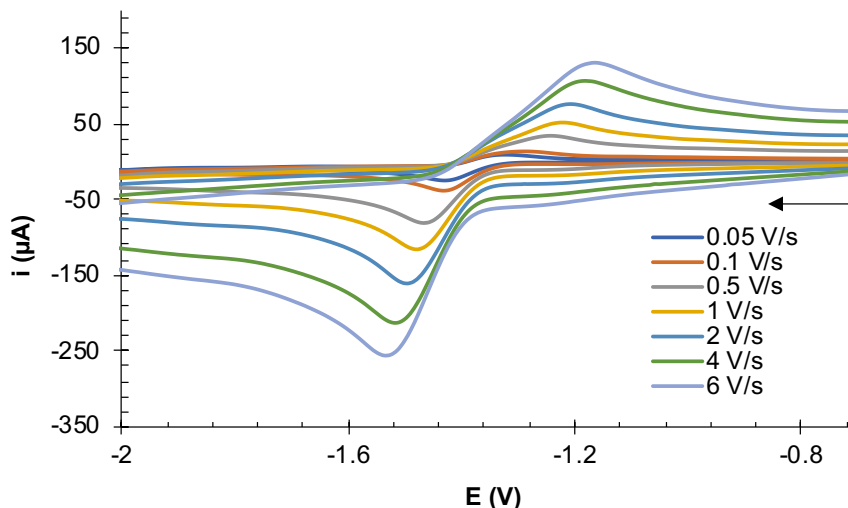


Figura V.8. VCs de una disolución del compuesto **V.9** (10^{-3} M) en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc .

Sustituyendo en la Ecuación V.2 el valor de la pendiente de la recta obtenida en Figura V.9 ($RT/nF = -25.6$ mV) se pudo calcular que el proceso de reducción observado es monoelectrónico.¹²²

$$\frac{\partial E}{\partial \ln(v)} = \frac{RT}{nF} \quad \text{Ecuación V.2}$$

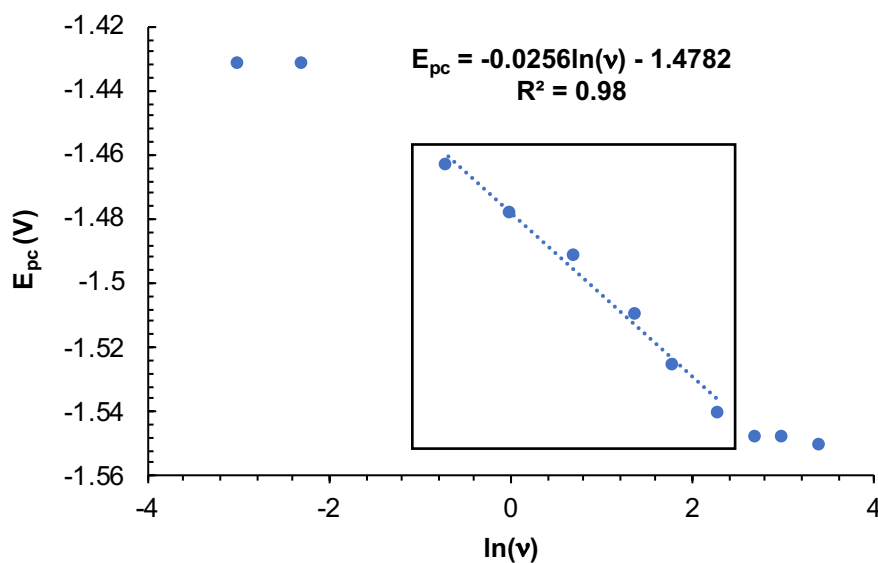


Figura V.9. E_{pc} vs $\ln(v)$ para el compuesto **V.9**. La región puramente cinética se muestra dentro del cuadrado negro. Datos obtenidos de la Figura V.8.

La diferencia entre el comportamiento electroquímico del compuesto **V.7** y el de los compuestos **V.8** y **V.9** se puede explicar mediante el análisis de la distribución de sus LUMOs (Figura V.10).¹³⁶ El LUMO de **V.7** está centrado en el fragmento [FeFe], lo que quiere decir que en la primera reducción de este compuesto (a -1.53 V) debe estar involucrada exclusivamente la unidad $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$.^{65,69a, 137} Por el contrario, el LUMO de **V.8** está distribuido, principalmente, a lo largo del fragmento exTTF, lo que significa que la reducción observada en su VC debe ocurrir en dicho fragmento.¹³⁸ Presumiblemente, el electrón debe alojarse en el centro [FeFe] tras este proceso, ya que los TTF no experimentan una reducción a estos potenciales y las características de las ondas registradas son similares a la primera de **V.7**.

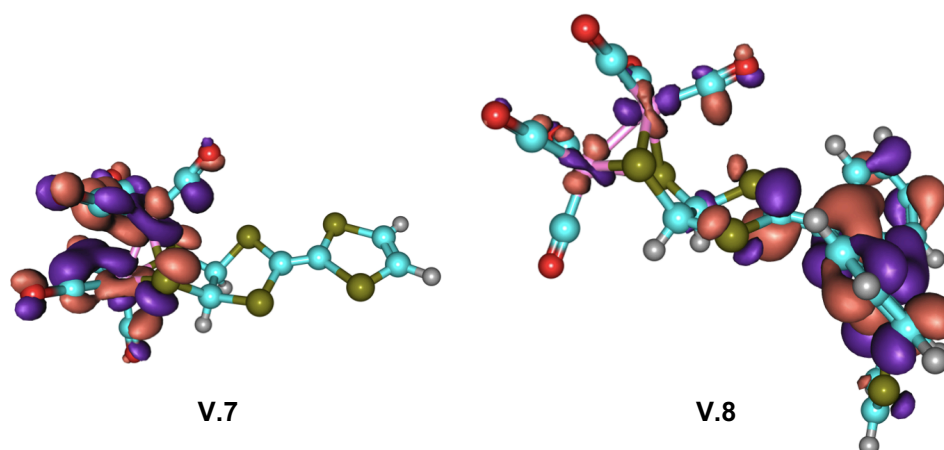


Figura V.10. Distribución de los LUMOs de los compuestos **V.7** y **V.8**.

¹³⁶ **a)** Baik, M.-H.; Ziegler, T.; Schauer, C. K., Density functional theory study of redox pairs. 1. Dinuclear iron complexes that undergo multielectron redox reactions accompanied by a reversible structural change. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9143-9154. **b)** Totten, L. A.; Roberts, A. L., Calculated one- and two-electron reduction potentials and related molecular descriptors for reduction of alkyl and vinyl halides in water. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2001**, *31*, 175-221. **c)** Kim, H.; Park, J.; Lee, Y. S., Prediction of the reduction potential of tris(2,2'-bipyridinyl)iron(III/II) derivatives. *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 33-41. **d)** Ghosh, S.; Rahaman, A.; Holt, K. B.; Nordlander, E.; Richmond, M. G.; Kabir, S. E.; Hogarth, G., Hydrogenase biomimetics with redox-active ligands: Electrocatalytic proton reduction by $[\text{Fe}_2(\text{CO})_4(\kappa^2\text{-diamine})(\mu\text{-edt})]$ (diamine=2,2'-bipy, 1,10-phen). *Polyhedron* **2016**, *116*, 127-135. **e)** Collado, A.; Torres, A.; Gómez-Gallego, M.; Casarrubios, L.; Sierra, M. A., A model for the prediction of the redox potentials in [FeFe]-clusters from the electronic properties of isocyanide ligands. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 7177-7182.

¹³⁷ Avello, M. G.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A.; Gornitzka, H.; Hemmert, C., Central (S) to central (M=Ir, Rh) to planar (metallocene, M=Fe, Ru) chirality transfer using sulfoxide-substituted mesoionic carbene ligands: synthesis of bimetallic planar chiral metallocenes. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 13344-13353.

¹³⁸ Se asume la misma distribución de orbitales para **V.8** y **V.9** debido a las similitudes estructurales entre ambos compuestos y a su semejante comportamiento electroquímico.

A continuación, se estudiaron las propiedades electrocatalíticas de los compuestos **V.7-V.9** en medio ácido. Estos complejos no muestran actividad electrocatalítica al potencial de la primera onda de reducción en presencia de cantidades crecientes de AcOH ($pK_a \approx 22.3$ en MeCN)¹³⁹ (hasta 20 equivalentes). Sin embargo, se observa la aparición de una nueva onda alrededor de -2.25 V cuya intensidad aumenta con la concentración de H^+ (Figura V.11). Este comportamiento es compatible con dos procesos de reducción sucesivos, seguidos por la producción electrocatalítica de H_2 por parte de las especies formadas tras el segundo evento de reducción (ver apartado I.1.4.).^{136b,140} Cabe destacar que para el caso del compuesto **V.9** se observa una nueva onda alrededor de -1.20 V que incrementa su intensidad conforme lo hace la cantidad de AcOH (Figura V.11C). La especie responsable de esta nueva onda es desconocida y probablemente deba su origen a la degradación del compuesto como consecuencia de los sucesivos barridos hacia potenciales muy oxidantes.

¹³⁹ Felton, G. A. N.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L.; Evans, D. H., Iron-only hydrogenase mimics. Thermodynamic aspects of the use of electrochemistry to evaluate catalytic efficiency for hydrogen generation. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9181-9184.

¹⁴⁰ **a)** Trautwein, R.; Almazahreh, L. R.; Görls, H.; Weigand, W., Steric effect of the dithiolato linker on the reduction mechanism of $[Fe_2(CO)_6\{\mu-(XCH_2)_2CRR'\}]$ hydrogenase models ($X = S, Se$). *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 18780-18794. **b)** Abul-Futouh, H.; Skabeev, A.; Botteri, D.; Zagranyarski, Y.; Görls, H.; Weigand, W.; Peneva, K., Toward a tunable synthetic $[FeFe]$ -hydrogenase H-cluster mimic mediated by perylene monoimide model complexes: insight into molecular structures and electrochemical characteristics. *Organometallics* **2018**, *37*, 3278-3285. **c)** Gao, S.; Liang, Q.; Duan, Q.; Jiang, D.; Zhao, J., Electrochemical proton reductions in varying acidic media by a simple synthetic hydrogenase mimic. *Int. J. Hydrogen Energy* **2018**, *43*, 7245-7256.

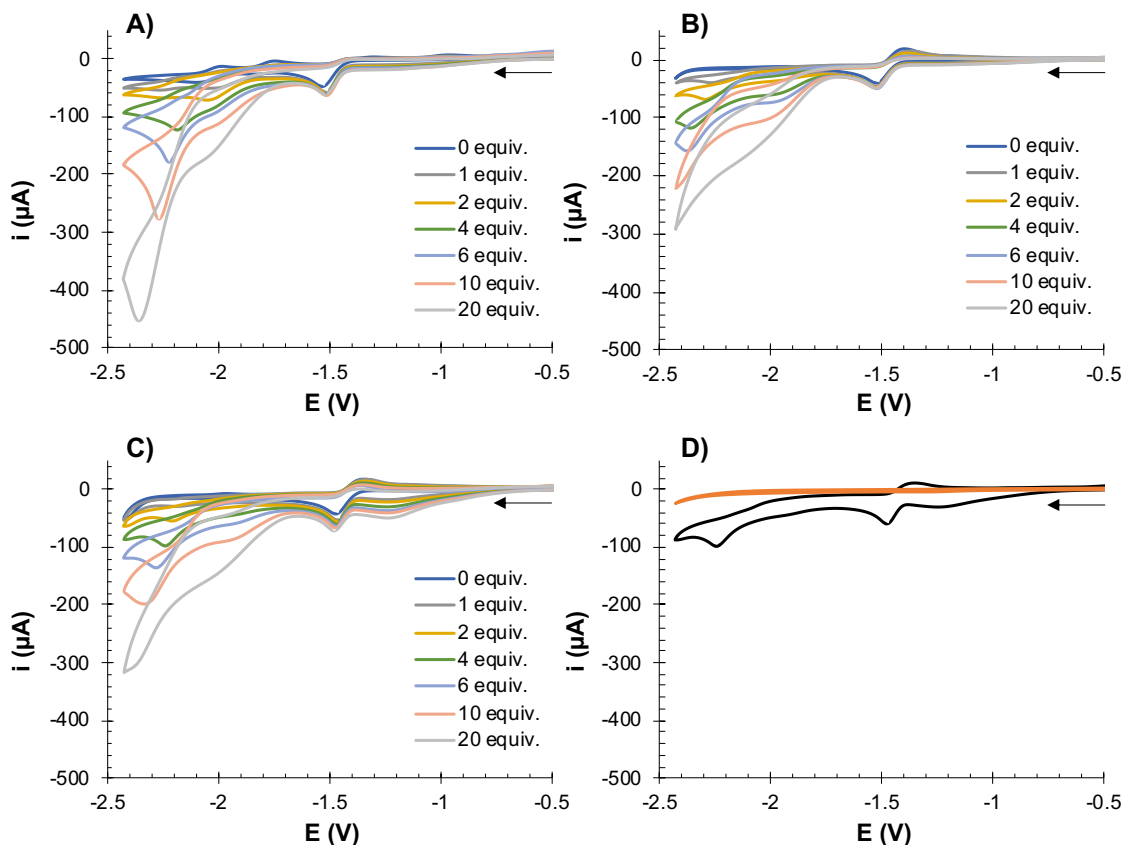


Figura V.11. VCs de los compuestos **A) V.7**, **B) V.8** y **C) V.9** con AcOH, obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s . **D)** Comparativa entre la respuesta electroquímica del compuesto **V.9** con 4 equiv. de AcOH (negro) y aquella correspondiente a los mismos equiv. de ácido en ausencia de **V.9** (naranja).

Sin embargo, en presencia de un ácido más fuerte, $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sí se observa una respuesta electrocatalítica significativa en la primera onda de reducción de los tres compuestos (Figura V.12 y Tabla V.2). Desafortunadamente, en el caso del compuesto **V.7**, cuando la cantidad de ácido supera los 5.7 equivalentes, se advierte un cruce en las líneas de los VCs durante su registro debido a que se obtiene un depósito sólido sobre el electrodo de trabajo, lo que impide la correcta lectura de la intensidad de corriente. El mismo fenómeno se observa con los compuestos **V.8** y **V.9** a partir de 11.4 y 19 equivalentes de ácido, respectivamente.

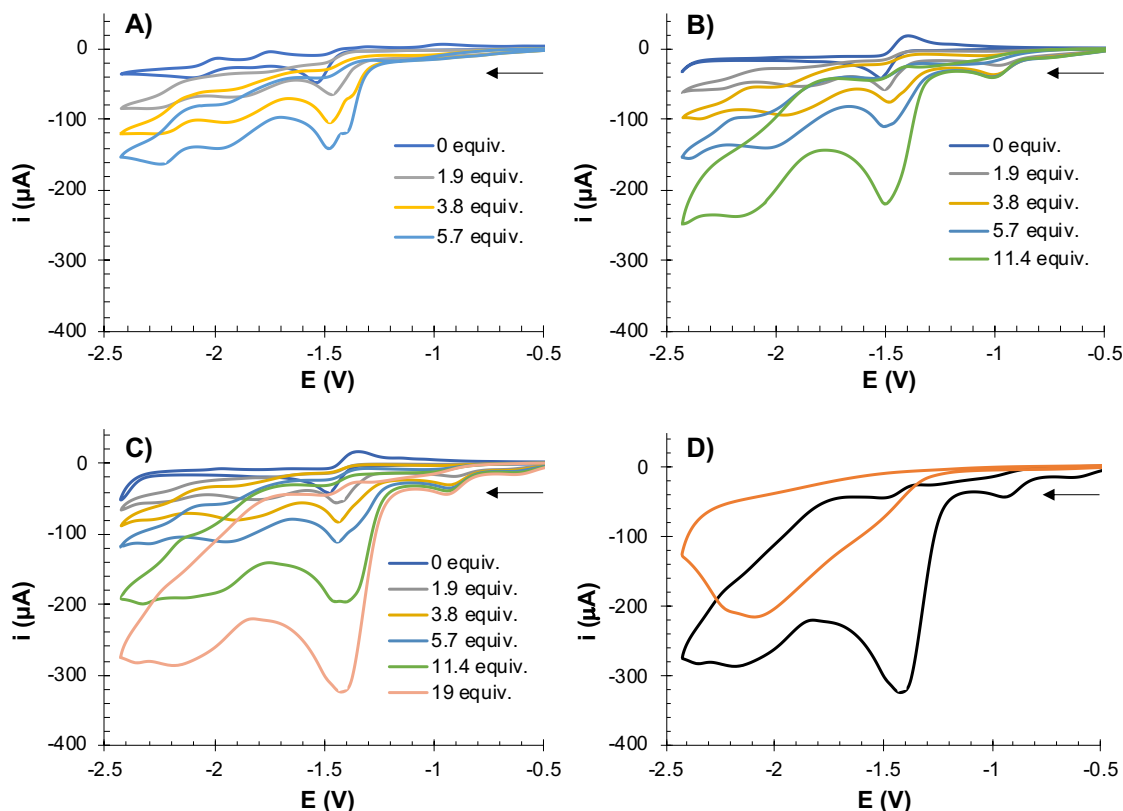


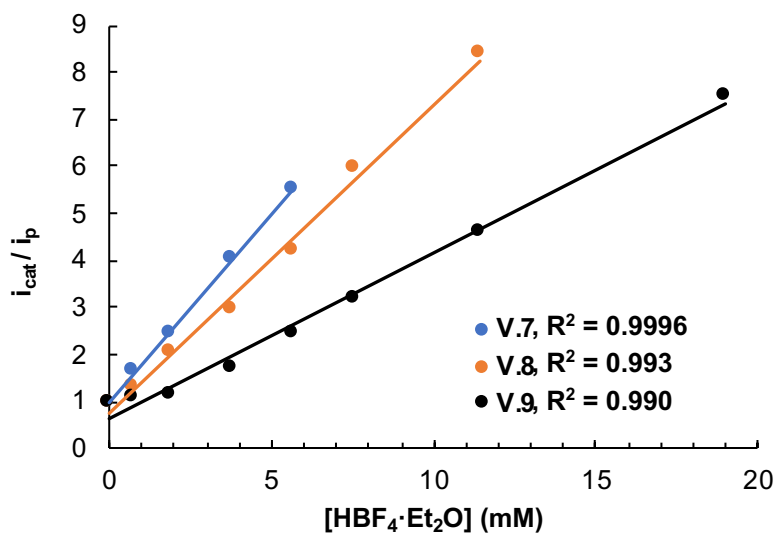
Figura V.12. VCs de los compuestos **A) V.7**, **B) V.8** y **C) V.9** con $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s . **D)** Comparativa entre la respuesta electroquímica del compuesto **V.9** con 19 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (negro) y aquella correspondiente a los mismos equiv. de ácido en ausencia de **V.9** (naranja).

La intensidad de corriente en el primer proceso de reducción (i_{cat}) aumenta linealmente con la concentración de ácido respecto a la intensidad de corriente basal de dicho proceso en ausencia de H^+ (i_{p}). Las representaciones de $i_{\text{cat}}/i_{\text{p}}$ frente a la concentración de $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mostraron distintas sensibilidades de los compuestos estudiados a la cantidad de ácido (Figura V.13). Aumentando la concentración de H^+ hasta 3.8 equivalentes por mol de compuesto se obtiene un incremento de la intensidad de corriente del 200-400 %, dependiendo del electrocatalizador empleado. El compuesto menos sensible al ácido es **V.9** (el complejo con el sistema conjugado más extendido).

Tabla V.2. Datos electroquímicos de los compuestos **V.7-V.9** con $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

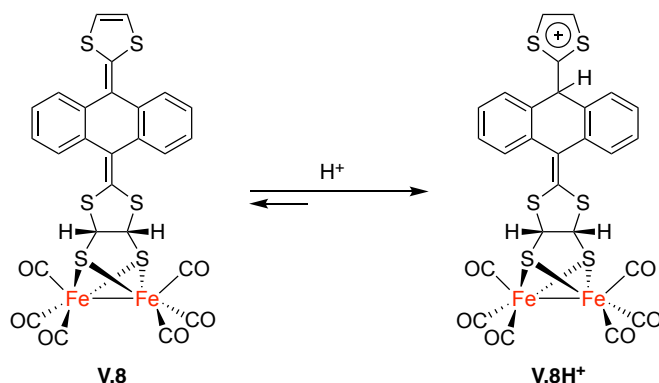
| Compuesto | V.7 | V.8 | V.9 |
|--|-------|-------|-------|
| E catálisis (V) ^{a,47} | -1.53 | -1.49 | -1.45 |
| η (V) ^b | 1.25 | 1.21 | 1.17 |
| TOF (s ⁻¹) ^c | 5.9 | 3.4 | 1.2 |
| TOF _{max} (s ⁻¹) ^d | 5.9 | 13.7 | 11.0 |

^a Datos obtenidos de la Figura V.12. ^b Sobrepotencial (η) calculado usando $E^0_{\text{HA}} = -0.28 \text{ V}$.⁴⁷ ^c TOF calculado con 5.7 mM de $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹⁴¹ ^d TOF_{max} calculado a la concentración más alta de ácido que cada compuesto es capaz de tolerar: 5.7 mM para V.7, 11.4 mM para V.8 y 19 mM para V.9.

**Figura V.13.** Representación de i_{cat}/i_p de los compuestos **V.7-V.9** vs $[\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}]$.

¹⁴¹ Stewart, M. P.; Ho, M.-H.; Wiese, S.; Lindstrom, M. L.; Thogerson, C. E.; Raugei, S.; Bullock, R. M.; Helm, M. L., High Catalytic Rates for Hydrogen Production Using Nickel Electrocatalysts with Seven-Membered Cyclic Diphosphine Ligands Containing One Pendant Amine. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6033-6046.

A altas concentraciones de $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, se observa una nueva onda a -0.93 V en los VCs de **V.8** y **V.9**. Esta se podría atribuir a la reducción de la especie protonada en el enlace $\text{S}_2\text{C}=\text{C}(\text{C}_{\text{Ar}})_2$ del fragmento de TTF más alejado de la unidad $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (Esquema V.4), ya que es conocido que esta especie experimenta un proceso de reducción a un potencial menor que la especie no protonada.¹⁴² La generación de estas especies protonadas en medio ácido fuerte se confirmó tras registrar varios espectros de RMN de ^1H a partir de disoluciones del compuesto **V.8** en CDCl_3 con 1 y 11 equivalentes de $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Figura V.14). En estos espectros se observa la desaparición de las señales correspondientes a los protones vinílicos del fragmento TTF a medida que la cantidad de ácido va aumentando. A su vez, se observa la aparición de nuevas señales en torno a 8.80 ppm correspondientes con el nuevo anillo aromático generado.



Esquema V.4. Protonación de la unidad de exTTF en el enlace $\text{C6}=\text{C20}$ del compuesto **V.8**.

¹⁴² Frère, P.; Skabara, P. J., Salts of extended tetrathiafulvalene analogues: relationships between molecular structure, electrochemical properties and solid state organisation. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 69-98.

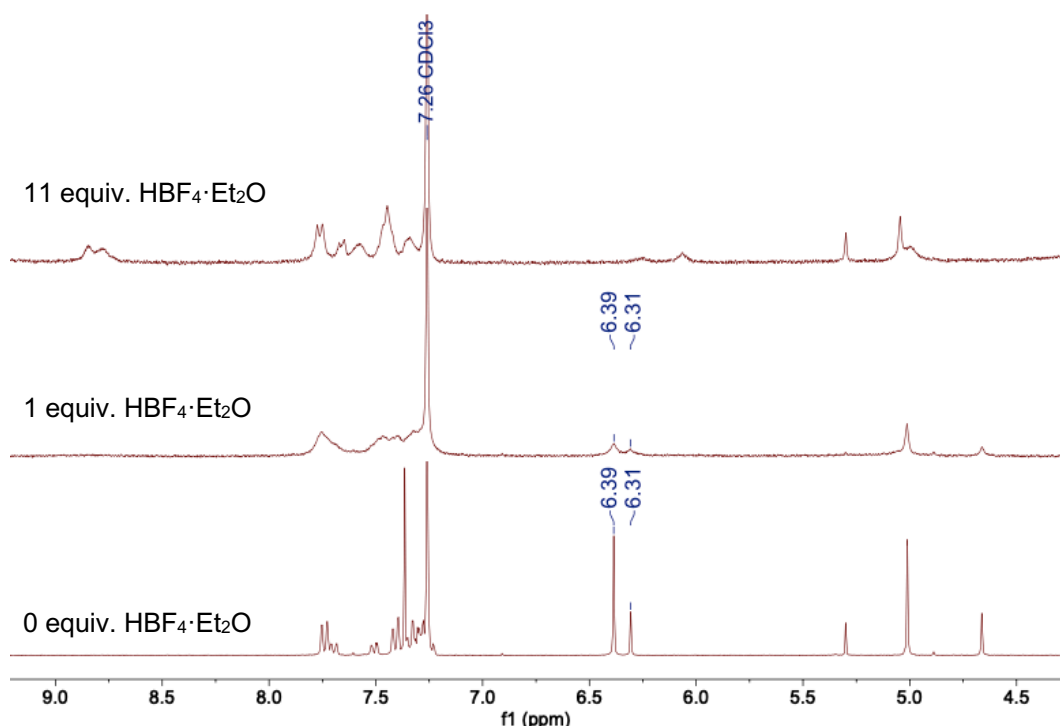


Figura V.14. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **V.8** en CDCl_3 en los que se observa la desaparición de las señales correspondientes a los ^1H vinílicos a medida que se añade $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Comportamiento electroquímico en presencia de O_2

La reactividad de las [FeFe] hidrogenasas con O_2 se ha estudiado extensamente.¹⁴³ Recientemente, se han publicado trabajos que apuntan a una relación entre la reactividad con oxígeno molecular y la estructura del ligando puente entre los dos átomos de Fe. En el caso de los complejos que tienen un ligando puente azaditiolato (ADT), la reactividad es mucho mayor que en aquellos compuestos que poseen un ligando propanoditiolato (PDT), que parecen ser más tolerantes al O_2 .^{143d}

¹⁴³ **a)** Magnuson, A.; Anderlund, M.; Johansson, O.; Lindblad, P.; Lomoth, R.; Polivka, T.; Ott, S.; Stensjö, K.; Styring, S.; Sundström, V.; Hammarström, L., Biomimetic and microbial approaches to solar fuel generation. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1899-1909. **b)** Ahmed, M. E.; Dey, S.; Darensbourg, M. Y.; Dey, A., Oxygen-tolerant H_2 production by [FeFe]- H_2 ase active site mimics aided by second sphere proton shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12457-12468. **c)** Land, H.; Senger, M.; Berggren, G.; Stripp, S. T., Current state of [FeFe]-hydrogenase research: biodiversity and spectroscopic investigations. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7069-7086. **d)** Wang, V. C. C.; Esmieu, C.; Redman, H. J.; Berggren, G.; Hammarström, L., The reactivity of molecular oxygen and reactive oxygen species with [FeFe] hydrogenase biomimetics: reversibility and the role of the second coordination sphere. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 858-865. **e)** Yang, X.; Darensbourg, M. Y., The roles of chalcogenides in O_2 protection of H_2 ase active sites. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9366-9377.

Teniendo en cuenta los precedentes sobre la reactividad redox del TTF en condiciones aeróbicas (Esquema V.1),¹³⁰⁻¹³² se evaluó la estabilidad de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa **V.7-V.9** frente al O₂. En este contexto, se empleó el complejo [(μ -BDT)Fe₂(CO)₆] (**I.3**)⁴⁹ como modelo en este estudio debido a que carece del fragmento TTF y sus propiedades electroquímicas están bien establecidas. En el VC de **I.3**, se observa la reducción dielectrónica correspondiente a la formación del dianión **I.3**²⁻ (ver apartado I.1.4.).^{79a,80,136e,144} En nuestras condiciones de trabajo, este proceso tiene lugar a -1.41 V. Esta onda de reducción experimenta algunos cambios cuando se borbotea aire en la disolución, tanto en ausencia como en presencia de HBF₄·Et₂O (Figura V.15). Los resultados obtenidos indican que el complejo **I.3** es reactivo frente al O₂, ya que tanto la intensidad como la reversibilidad del proceso **I.3/I.3**²⁻ se ven mermadas cuando se introduce aire en la disolución. Sin embargo, no se observan procesos de reducción adicionales.

Los mismos experimentos se llevaron a cabo con el compuesto **V.9** que contiene un fragmento de exTTF. En la Figura V.16 se muestran los VCs bajo Ar y en presencia de aire. En contraste con lo observado en el caso del complejo **I.3**, en el VC de **V.9** con O₂ disuelto se observa un proceso de reducción a -1.86 V, adicional al de -1.47 V comentado con anterioridad. Teniendo en consideración los resultados obtenidos, se puede atribuir esta nueva onda a la presencia del fragmento exTTF.

Un análisis de los experimentos anteriores junto a los datos derivados de las Figuras V.15 y V.16 sugiere que, como en el caso del complejo **I.3**, la respuesta electroquímica de **V.7-V.9** en medio ácido (HBF₄·Et₂O) bajo atmósfera inerte puede interpretarse como característica de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa y no como procesos redox que involucran la unidad de TTF o exTTF. Por otro lado, en presencia de aire, los fragmentos de TTF y exTTF tienen una clara influencia en el comportamiento de estos compuestos.¹³⁰ Parece lógico pensar que las diferencias observadas se deben a la rápida producción de TTF**

¹⁴⁴ a) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Activation of proton by the two-electron reduction of a di-iron organometallic complex. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, 595, 47-52. b) Huynh, M. T.; Wang, W.; Rauchfuss, T. B.; Hammes-Schiffer, S., Computational investigation of [FeFe]-hydrogenase models: characterization of singly and doubly protonated intermediates and mechanistic insights. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 10301-10311.

o exTTF⁺ en el medio aeróbico (Esquema V.1). No obstante, serán necesarios estudios adicionales para corroborar esta hipótesis.

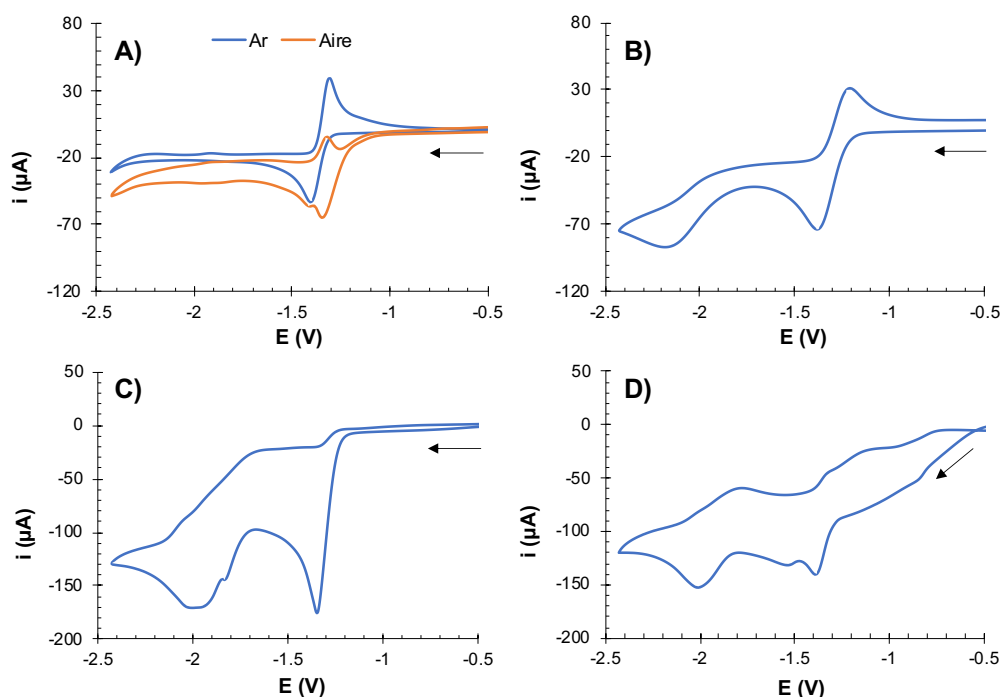


Figura V.15. **A)** Comparativa de los VCs de dos disoluciones del compuesto **1.3** (10^{-3} M) en MeCN, bajo Ar y al aire. El proceso a -1.35 V se debe a la reducción de O_2 (ver Figura V.15B). **B)** VC de MeCN al aire. **C)** VC de una disolución del compuesto **1.3** (10^{-3} M) en MeCN bajo Ar con 7.6 equiv $HBF_4 \cdot Et_2O$. **D)** VC de una disolución del compuesto **1.3** (10^{-3} M) en MeCN al aire con 7.6 equiv $HBF_4 \cdot Et_2O$. Datos obtenidos a partir de disoluciones conteniendo $[(n-Bu)_4N]PF_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

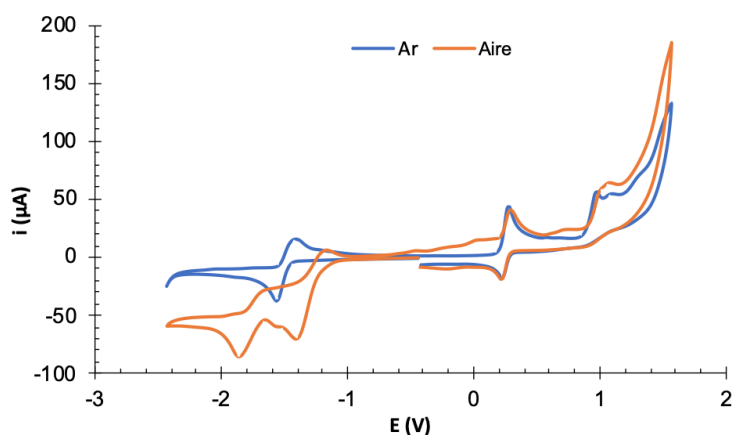


Figura V.16. Comparativa de los VCs de dos disoluciones del compuesto **V.9** bajo Ar y al aire. La primera onda en el VC naranja corresponde a la reducción de O_2 (ver Figura V.15B). Datos obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n-Bu)_4N]PF_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

V.3.3. Interacción con hidrocarburos aromáticos policíclicos

Tras el estudio electroquímico, se exploró la posibilidad de que los compuestos **V.7-V.9** interaccionasen con superficies orgánicas a través de la nube π de los fragmentos de TTF. Para ello se seleccionaron tres hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) como modelos de estas superficies: pireno, antraceno y coroneno, y se estudió su interacción con los complejos preparados mediante RMN de ^1H . Así, se prepararon disoluciones de los compuestos **V.7-V.9** en CDCl_3 y se añadieron cantidades crecientes de disoluciones patrón de los correspondientes HAP (1 y 11 equivalentes) con el fin de observar cambios en los desplazamientos químicos (δ) de las señales de los compuestos. En todos estos experimentos, las señales que experimentaron un mayor desplazamiento fueron las correspondientes a los protones $\text{S}_2\text{CH-CHS}_2$. Este cambio se mencionará de aquí en adelante como $|\Delta\delta|$, y se ha calculado a partir de los δ de estos protones en presencia y en ausencia del HAP.

Antes de iniciar estos experimentos, puesto que la concentración de las muestras de RMN no será constante durante las sucesivas medidas, se descartaron efectos asociados a la variación de la concentración, tales como fenómenos de autoapilamiento, mediante estudios de dilución.

Interacción con pireno

En primer lugar, se registraron espectros de RMN de ^1H de los compuestos **V.7-V.9** con pireno (Figura V.17). Para **V.7**, el desplazamiento que experimentan las señales de los protones es muy pequeño, siendo el $|\Delta\delta| = 0.018$ ppm cuando se añaden 11 equivalentes del HAP a la disolución. En el caso de **V.8**, el apantallamiento de las señales es muy parecido en ambos confórmeros, obteniéndose un $|\Delta\delta| \approx 0.08$ ppm para el minoritario y 0.07 ppm para el mayoritario, tras añadir 11 equivalentes de pireno. De la misma forma, en los espectros de **V.9** no se observa una gran diferencia entre los $|\Delta\delta|$ de ambos confórmeros, siendo estos de 0.05 ppm con 11 equivalentes de HAP.

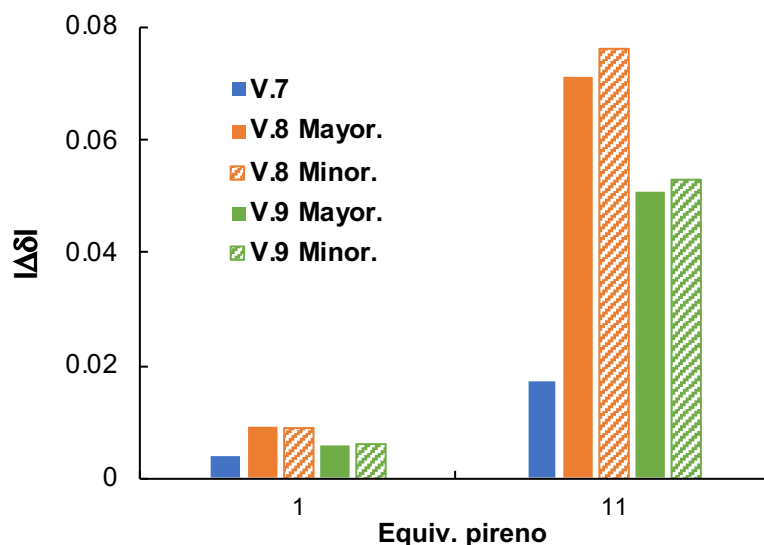


Figura V.17. Desplazamiento de las señales correspondientes a los protones del enlace $S_2CH-CHS_2$ de los compuesto **V.7-V.9** con pireno a 25 °C. “Mayor.” y “Minor.” está referido al correspondiente confórmero.

Interacción con antraceno

Un estudio similar al anterior se llevó a cabo con antraceno (Figura V.18). Para el compuesto **V.7** se obtiene un $|\Delta\delta|$ parecido al de los ensayos con pireno, siendo en este caso de 0.015 ppm con 11 equivalentes del HAP. Contrariamente a lo observado con pireno, en los compuestos **V.8-V.9** se aprecia una clara diferencia entre el comportamiento de los dos confórmeros. En ambos casos, el $|\Delta\delta|$ observado para los confórmeros minoritarios de **V.8** y **V.9** (0.07 y 0.05 ppm, respectivamente) es más del doble que el observado para las especies mayoritarias (0.03 y 0.02 ppm, respectivamente) con 11 equivalentes de antraceno.

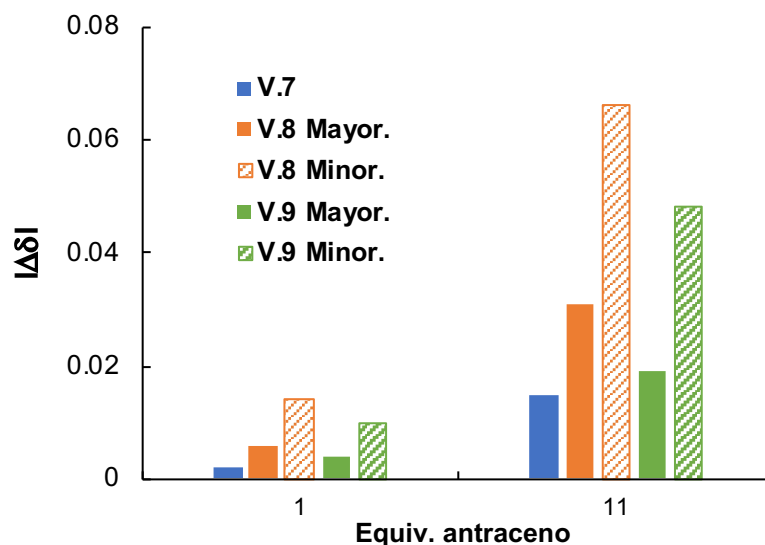


Figura V.18. Desplazamiento de las señales correspondientes a los protones del enlace $S_2CH-CHS_2$ de los compuesto **V.7-V.9** con antraceno a 25 °C. “Mayor.” y “Minor.” está referido al correspondiente conformero.

Interacción con coroneno

Debido a la baja solubilidad de este hidrocarburo a las concentraciones necesarias para realizar los experimentos de RMN de 1H solamente se registraron los espectros de los compuestos **V.7-V.9** con 1 equivalente de coroneno (Figura V.19). En el compuesto **V.7** se observa un $|\Delta\delta|$ de 0.003 ppm, valor muy parecido al obtenido con los otros dos HAP: 0.004 ppm con pireno y 0.002 ppm con antraceno. En el caso de **V.8** y **V.9**, al contrario de lo ocurrido con los otros hidrocarburos, la mayor interacción con coroneno se produce con las especies mayoritarias, siendo en **V.9** ligeramente más intensa que en **V.8**. Para este último, se obtiene un $|\Delta\delta|$ de 0.015 ppm en el isómero mayoritario y de 0.005 ppm en el minoritario. Respecto a **V.9**, se observa un $|\Delta\delta|$ de 0.018 ppm para la especie mayoritaria y de 0.01 ppm para la minoritaria.

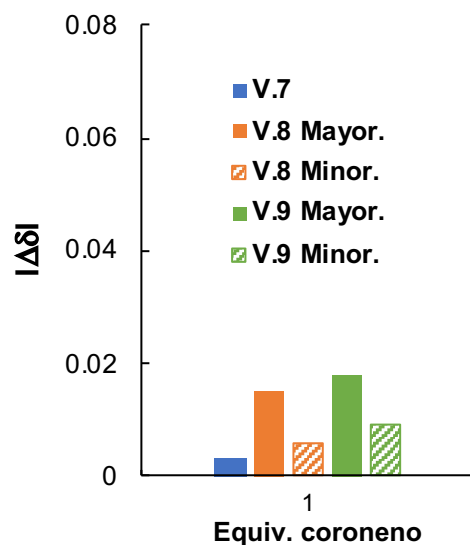


Figura V.19. Desplazamiento de las señales correspondientes a los protones del enlace $S_2CH-CHS_2$ de los compuesto **V.7-V.9** con antraceno a 25 °C. “Mayor.” y “Minor.” está referido al correspondiente confórmero.

A la vista de que los $|\Delta\delta|$ obtenidos para cada especie varían considerablemente dependiendo del hidrocarburo utilizado, se puede concluir que tanto el tamaño como la forma de los HAPs son factores cruciales que afectan a la interacción $\pi-\pi$ entre estas moléculas y los fragmentos TTF de **V.7-V.9**.

V.4. CONCLUSIONES

En este capítulo se han sintetizado nuevos complejos $[(\mu-SR)_2Fe_2(CO)_6]$ que contienen fragmentos de TTF y exTTF en su estructura, los cuales en ausencia de oxígeno poseen un comportamiento electrocatalítico típico de los miméticos de [FeFe] hidrogenasa.

Debido a su naturaleza electroactiva, los fragmentos de TTF y exTTF presentes en los compuestos **V.7-V.9** modifican los procesos de reducción de la unidad [FeFe]. En condiciones anaeróbicas, la generación de H_2 a partir de ácidos es electrocatalítica. Por el contrario, en condiciones aeróbicas, la unidad de TTF/exTTF tienen una fuerte influencia en el comportamiento electroquímico de los nuevos complejos. Esto se ha demostrado comparando la respuesta

electroquímica, en presencia y en ausencia de O₂, de **V.9** con la de otro complejo que mantiene relación estructural sin la unidad de TTF (**I.3**).

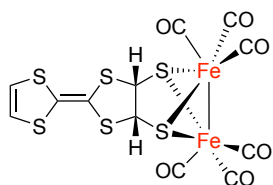
Por último, se ha puesto de manifiesto la capacidad de interacción de los compuestos **V.7-V.9** con distintos HAPs en disolución mediante un estudio espectroscópico. Esto indica que podrían ser buenos candidatos para futuros estudios de interacción con superficies orgánicas conductoras con el objetivo de desarrollar un catalizador soportado sobre superficies modificadas de grafito o grafeno.

V.5. PARTE EXPERIMENTAL

Procedimiento general para la reacción de cicloadición

En un tubo Pyrex, se añade 1 equivalente del complejo $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**), el correspondiente tetratiafulvaleno (1 equiv.) y THF como disolvente. La disolución se borbotea con CO durante 10 min; el tubo se sella y se irradia con una lámpara de Hg de media presión de 125 W durante 16 h. Después de este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna.

Síntesis del compuesto V.7

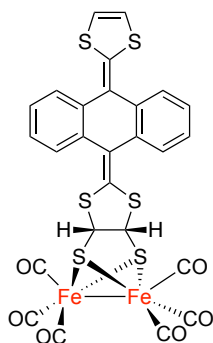


El compuesto **V.7** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 50 mg (0.15 mmol) de $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$, 30 mg (0.15 mmol) de TTF (**V.4**) y 50 mL de THF. El crudo se purificó mediante cromatografía en

columna (SiO₂, hexano). El producto puro se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 32 % (25 mg, 0.05 mmol).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.28 (s, 2H, SCH=CHS), 4.94 (s, 2H, S₂CH–CHS₂) ppm. ¹³C{¹H} RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 207.1 (CO), 128.0 (C), 119.0 (SCH=CHS), 108.8 (C), 70.0 (S₂CH–CHS₂) ppm. FTIR (película): ν_{C=O} 2084 (m), 2033 (f) y 1993 (mf) cm⁻¹. HRMS-ESI *m/z*: calcd. para C₁₂H₅Fe₂O₆S₆ [M+H]⁺: 548.7109; encontrado [M+H]⁺: 548.712.

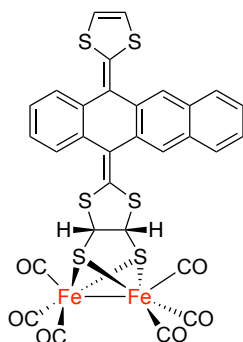
Síntesis del compuesto V.8



El compuesto **V.8** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 145 mg (0.42 mmol) de $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$, 160 mg (0.42 mmol) del exTTF **V.5** y 58 mL de THF. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 1:1 hexano/benceno). El producto puro se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 23 % (69 mg, 0.10 mmol). Por RMN se observó una mezcla de dos confórmeros en proporción 7:3 (determinada por RMN de ^1H).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH_{Ar} mayor.), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_{Ar} minor.), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_{Ar} minor.), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_{Ar} mayor.), 7.36 – 7.24 (m, 4H, CH_{Ar} mayor.; 4H, CH_{Ar} minor.), 6.38 (s, 2H, $\text{SCH}=\text{CHS}$ mayor.), 6.30 (s, 2H, $\text{SCH}=\text{CHS}$ minor.), 5.01 (s, 2H, $\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ mayor.), 4.66 (s, 2H, $\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ minor.) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 207.7 (s an, CO), 207.1 (s an, CO) 137.3 (C, mayor.), 137.1 (C, minor.), 136.7 (C, mayor.), 136.5 (C, minor.), 136.1 (C, mayor.), 135.1 (C, mayor.), 134.4 (C, minor.), 133.1 (C, minor.), 127.1 (CH, mayor.), 126.9 (CH, mayor., minor.), 126.8 (C, minor.), 126.7 (CH, mayor.), 126.4 (C, mayor.), 126.0 (CH, minor.), 126.0 (CH, mayor.), 125.0 (CH, mayor.), 125.0 (CH, minor.), 121.6 (C, mayor.), 121.5 (C, minor.), 117.4 ($\text{SCH}=\text{CHS}$, mayor., minor.), 68.0 ($\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ mayor.), 67.5 ($\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ minor.) ppm. FTIR (película): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 2075 (f), 2037 (mf) y 1993 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{Fe}_2\text{O}_6\text{S}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 724.7735; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 724.7729.

Síntesis del compuesto V.9



El compuesto **V.9** se preparó siguiendo el procedimiento general, usando 200 mg (0.58 mmol) de $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$, 250 mg (0.58 mmol) del exTTF **V.6** y 100 mL de THF. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 1:1 hexano/benceno). El producto puro se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 26 % (116 mg, 0.15 mmol). Por RMN se

observó una mezcla de dos confórmeros en proporción 7:3 (determinada por RMN de ^1H).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (s an, 1H, CH_{Ar} mayor.), 8.02 (s an, 1H, CH_{Ar} minor.), 7.92 – 7.89 (m, 1H, CH_{Ar} minor.), 7.84 – 7.80 (m, 3H, CH_{Ar} mayor.), 7.77 – 7.76 (m, 1H, CH_{Ar} mayor., 2H, CH_{Ar} minor.), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{Ar} minor.), 7.50 – 7.43 (m, 3H, CH_{Ar} mayor., 3H, CH_{Ar} minor.), 7.37 – 7.32 (m, 1H, CH_{Ar} mayor., 1H, CH_{Ar} minor.), 7.30 – 7.26 (m, 1H, CH_{Ar} mayor., 1H, CH_{Ar} minor.), 6.41 (ABq, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{SCH}=\text{CHS}$ mayor.), 6.33 (ABq, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{SCH}=\text{CHS}$ minor.), 5.04 (ABq, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ mayor.), 4.62 (ABq, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{S}_2\text{CH}-\text{CHS}_2$ minor.) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 137.7 (C), 137.6 (C), 137.6 (C), 137.3 (C), 137.2 (C), 136.8 (C), 136.1 (C), 135.1 (C), 135.1 (C), 134.5 (C), 134.5 (C), 134.5 (C), 134.4 (C), 134.0 (C), 133.4 (C), 132.1 (C), 132.0 (C), 131.5 (C), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.2 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 125.2 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 121.6 (C), 121.5 (C), 117.4 (CH), 117.4 (CH), 117.3 (CH), 67.9 (CH), 67.9 (CH), 67.5 (CH), 67.1 (CH) ppm. Las señales correspondientes a los CO coordinados al Fe no se observaron en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. FTIR (película): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 2076 (f), 2038 (f) y 1998 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{15}\text{Fe}_2\text{O}_6\text{S}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 774.7892; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 774.7860.

Detalles computacionales

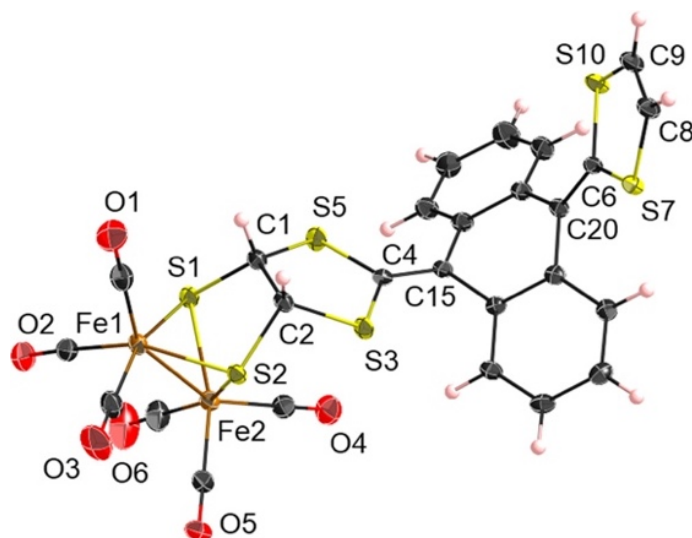
Todos los cálculos se llevaron a cabo en el nivel DFT usando el funcional M06-2X^{89, 145} con una rejilla de integración ultrafina¹⁴⁶ tal y como está implementado en Gaussian 16.⁹¹ Los átomos de Fe, S se describieron mediante el uso del potencial SDD⁹² y su conjunto básico de doble- ζ asociado

¹⁴⁵ a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167. b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., Applications and validations of the Minnesota density functionals. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *502*, 1-13.

¹⁴⁶ Wheeler, S. E.; Houk, K. N., Integration grid errors for meta-GGA-predicted Reaction energies: origin of grid errors for the M06 suite of functionals. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 395-404.

complementado con un conjunto de funciones de polarización f .¹⁴⁷ El conjunto de bases 6-31G** se utilizó para los átomos H, C, y O.^{93,94} Todas las estructuras fueron optimizadas en MeCN ($\epsilon = 8.93$) utilizando el modelo continuo SMD.⁹⁵

Datos cristalográficos del confórmero mayoritario del compuesto V.8



$C_{26}H_{12}Fe_2O_6S_6$, $M_r = 724.42$, triclínico, $a = 9.2289(5)$ Å, $b = 10.3173(6)$ Å, $c = 15.0606(8)$ Å, $\alpha = 91.047(2)^\circ$, $\beta = 90.335(2)^\circ$, $\gamma = 104.772(2)^\circ$, $V = 1386.32(13)$ Å³, grupo espacial $P\bar{1}$, $Z = 2$, $T = 120(2)$ K, $\lambda = 0.71073$ Å, $D_{calcd} = 1.735$ g cm⁻³, $\mu = 1.540$ cm⁻¹, 63127 medidas de reflexión, 9784 único ($R_{int} = 0.0549$), tableta roja obtenida por difusión de CH_2Cl_2/n -pentano, estructura cristalina resuelta por métodos de espacio dual con todos los átomos que no son de hidrógeno refinados anisotrópicamente en F^2 usando los programas SHELXT y SHELXL-2018. Los átomos de hidrógeno fueron incluidos usando un modelo de conducción, $GOF = 1.105$, $R(F_o, I > 2\sigma(I)) = 0.0660$, $R_w(F_o^2, \text{en todos los datos}) = 0.1411$.

¹⁴⁷ Ehlers, A. W.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Höllwarth, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G., A set of f -polarization functions for pseudo-potential basis sets of the transition metals Sc-Cu, Y-Ag and La-Au. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111-114.

Tabla V.3. Longitudes de enlace y ángulos obtenidos a partir de la estructura cristalográfica del conformero mayoritario de **V.8**.

| Enlace | Longitud (Å) | Ángulos (°) | |
|----------------|--------------|------------------------|-------------|
| Fe (1) -Fe (2) | 2.5184 (8) | S (2) - Fe (1) -S1 | 80.30 (4) |
| Fe (1) -S (1) | 2.2469 (10) | S (2) -Fe (2) -S (1) | 80.69 (4) |
| Fe (1) -S (2) | 2.2304 (10) | C (15) -C (4) - S (3) | 122.1 (3) |
| Fe (2) -S (1) | 2.2335 (10) | C (15) -C (4) -S (5) | 124.3 (3) |
| Fe (2) -S (2) | 2.2257 (11) | S (3) -C (4) -S (5) | 113.53 (19) |
| C (1) -C (2) | 1.528 (5) | C (4) -C (15) -C (22) | 124.5 (3) |
| C (4) -C (15) | 1.352 (5) | C (4) -C (15) -C (21) | 121.6 (3) |
| | | C (22) -C (15) -C (21) | 113.8 (3) |

VI. Modulación de las propiedades electrocatalíticas de complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{PEG}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$

VI.1. INTRODUCCIÓN

En los capítulos anteriores se han abordado distintas metodologías para la preparación de complejos de fórmula $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ con ligandos capaces de coordinarse a centros metálicos y que, potencialmente, pueden anclarse a superficies de distinta naturaleza. Las razones por las que se llevan a cabo estas uniones son, como se ha indicado, diversas, desde generar catalizadores heterogéneos a mejorar la solubilidad de los miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa, pasando por modificar las propiedades electroquímicas y favorecer la transferencia de electrones entre el complejo metálico o superficie y el centro $[\text{FeFe}]$. Respecto a la transferencia electrónica, uno de los factores que más afecta a la eficacia del proceso es la separación entre el dador y el aceptor electrónico. Aunque los electrones pueden transferirse a distancias relativamente grandes ($\sim 14 \text{ \AA}$) por efecto túnel, de forma general, cuanto menor es la distancia entre ambos fragmentos, más eficiente es el proceso de transferencia.¹⁴⁸ Este hecho ya se expuso en el apartado I.1.2. en relación con el clúster $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ de la enzima natural. Sin embargo, en todos los ejemplos descritos en la bibliografía en los que se fijan complejos $[\text{FeFe}]$ a superficies conductoras, los centros metálicos se encuentran muy separados de la entidad que suministra los electrones,⁷⁵⁻⁷⁸ y no se ha realizado ningún estudio sistemático para cuantificar el efecto de la distancia dador-aceptor en la producción electrocatalítica de H_2 .

En este capítulo se propone una forma simple de aproximar los centros involucrados en la transferencia electrónica. El supuesto inicial en el que se basa la hipótesis desarrollada en este capítulo es la utilización de superficies modificadas descritas por Darensbourg en 2009 (Figura VI.1), en las que un complejo $[\text{FeFe}]$ se une a través de una cadena de polietilenglicol (PEG) a una

¹⁴⁸ **a)** Ezzaher, S.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Kervarec, N., Influence of a pendant amine in the second coordination sphere on proton transfer at a dissymmetrically disubstituted diiron system related to the $[\text{2Fe}]_{\text{H}}$ subsite of $[\text{FeFe}]\text{H}_2\text{ase}$. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2-4. **b)** Wenger, O. S., Photoinduced electron and energy transfer in phenylene oligomers. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3538-3550. **c)** Natali, M.; Campagna, S.; Scandola, F., Photoinduced electron transfer across molecular bridges: electron- and hole-transfer superexchange pathways. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4005-4018. **d)** Kuss-Petermann, M.; Wenger, O. S., Unusual distance dependences of electron transfer rates. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 18657-18664.

superficie de poliestireno.¹⁴⁹ Este tipo de sistemas podrían emplearse para coordinar cationes alcalinos mediante los fragmentos de PEG, lo cual promovería el plegamiento de la estructura.¹⁵⁰ De esta manera, se propiciaría el acercamiento de los centros [FeFe] de los extremos a la superficie, favoreciéndose así la transferencia electrónica entre ambas partes (Esquema VI.1). Sin embargo, antes de llevar a cabo cualquier estudio en sistemas heterogéneos, se requiere estudiar si esta hipótesis es viable en sistemas discretos. En primer lugar, es necesario establecer la longitud adecuada de la cadena de PEG para que el plegamiento de la estructura sea óptimo. En relación con esto, también es imprescindible seleccionar el catión correcto para que la coordinación sea lo más eficiente posible. Por último, es necesario estudiar el comportamiento electroquímico de los complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ en presencia del catión añadido, para identificar la influencia de estos en el proceso electrocatalítico de las unidades [FeFe].

¹⁴⁹ Green, K. N.; Hess, J. L.; Thomas, C. M.; Darensbourg, M. Y., Resin-bound models of the [FeFe]-hydrogenase enzyme active site and studies of their reactivity. *Dalton Trans.* **2009**, 4344-4350.

¹⁵⁰ **a)** Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J., Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry. 1st ed.; John Wiley & Sons Inc.: England, 2007; pp 29-104. **b)** Steed, J. W.; Gale, P. A., *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials*. 1st ed.; John Wiley & Sons Inc.: 2012.

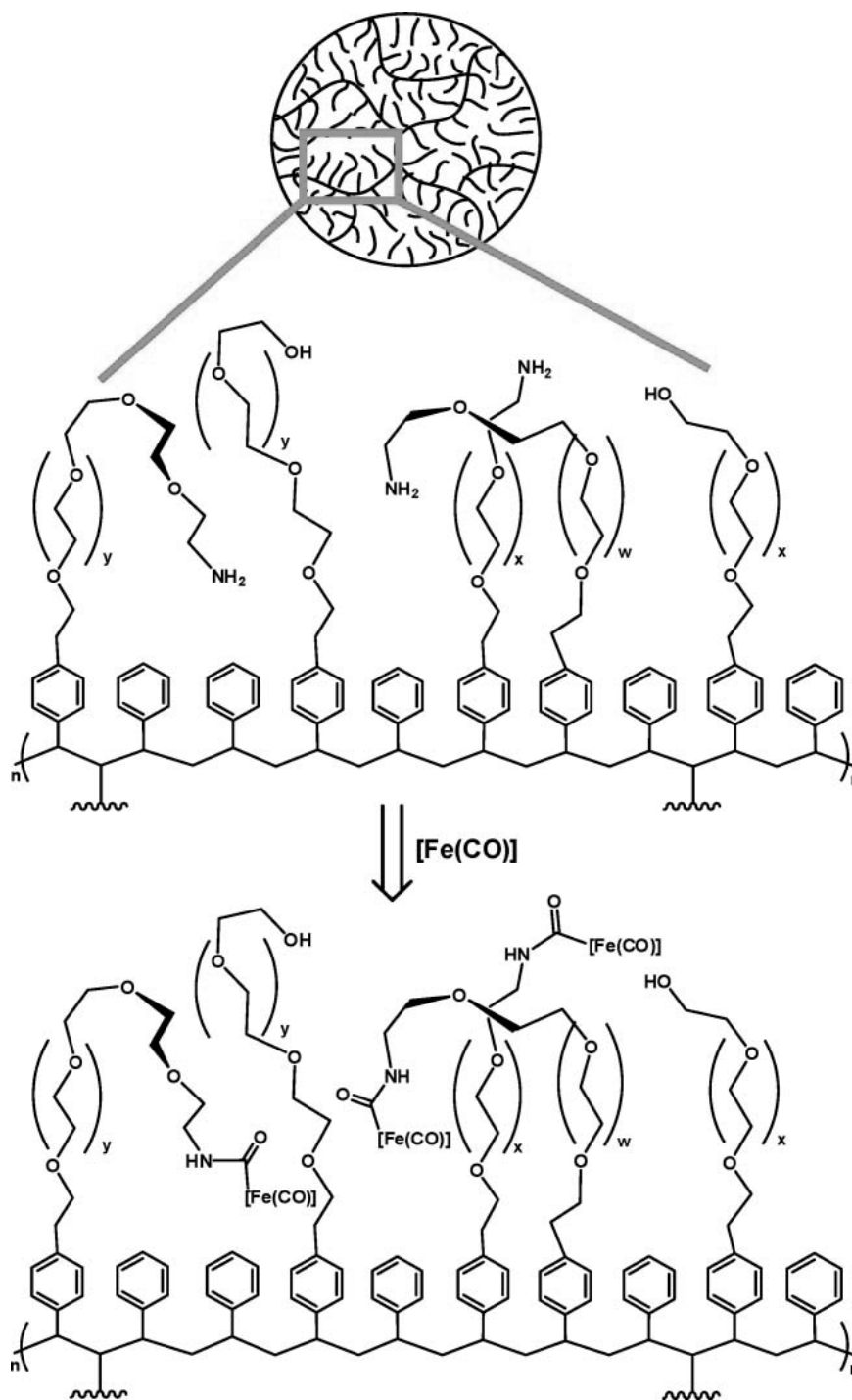
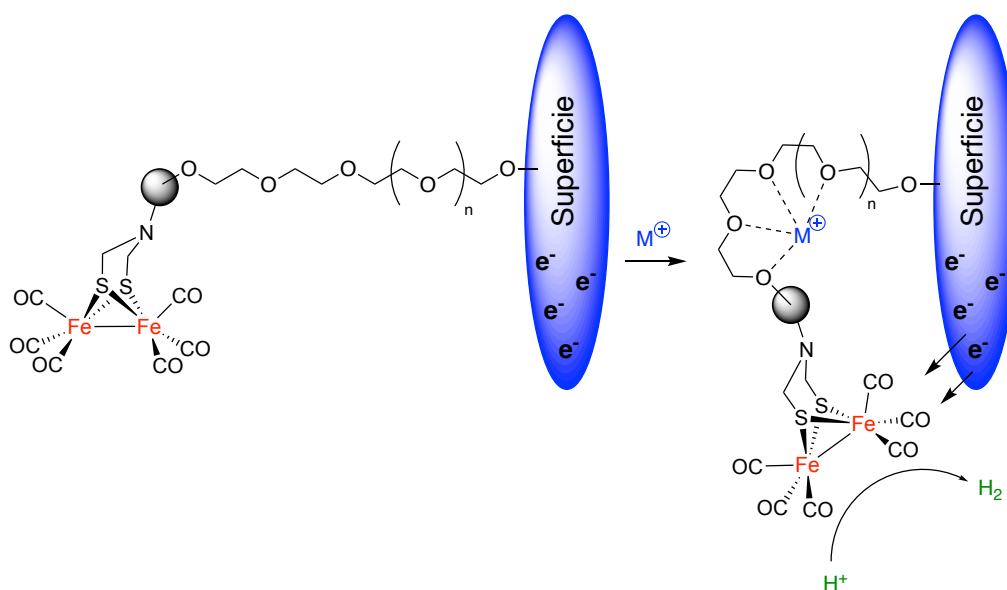


Figura VI.1. Superficie de poliestireno que une complejos $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ a través de una cadena de PEG. Imagen obtenida de la referencia 149.



Esquema VI.1. Hipótesis de trabajo: adición de un catión alcalino a una superficie que contiene un fragmento $[(\mu\text{-ADT}^{\text{PEG}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ para mejorar la transferencia electrónica.

Para comenzar el estudio de este problema complejo, en esta Tesis Doctoral se ha planteado la utilización de modelos más simples para entender el efecto de la longitud de la cadena de PEG y del catión alcalino en la proximidad de los extremos de la cadena, y su efecto en las propiedades electrocatalíticas de estos sistemas.

VI.2. OBJETIVOS

En este capítulo se propone la síntesis de miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa que contienen dos centros $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ unidos mediante 1,2,3-triazoles a fragmentos de PEG de longitud variable. Una vez preparados, se estudiará su capacidad de coordinación a cationes alcalinos para seleccionar el tamaño óptimo de la cadena de PEG en función del catión, teniendo en cuenta que los fragmentos de triazol pueden participar en esta coordinación. Además, se estudiarán las propiedades electrocatalíticas de estos miméticos $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa en medio ácido, en ausencia y en presencia del catión, con el fin de establecer el posible efecto de la proximidad de los núcleos $[\text{FeFe}]$ y de la

presencia del catión que surjan como consecuencia del plegamiento de la estructura.

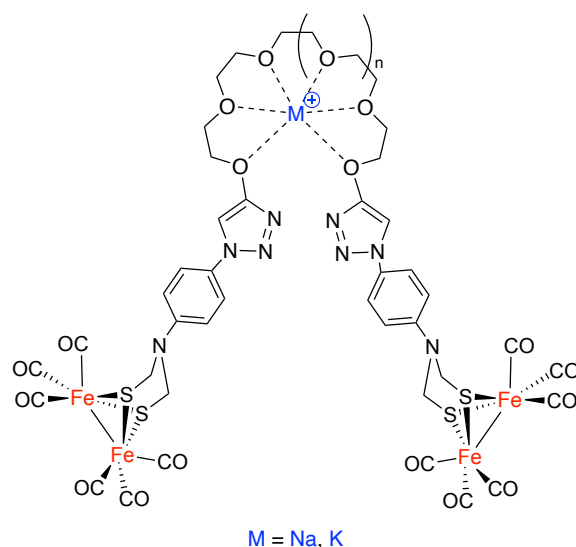
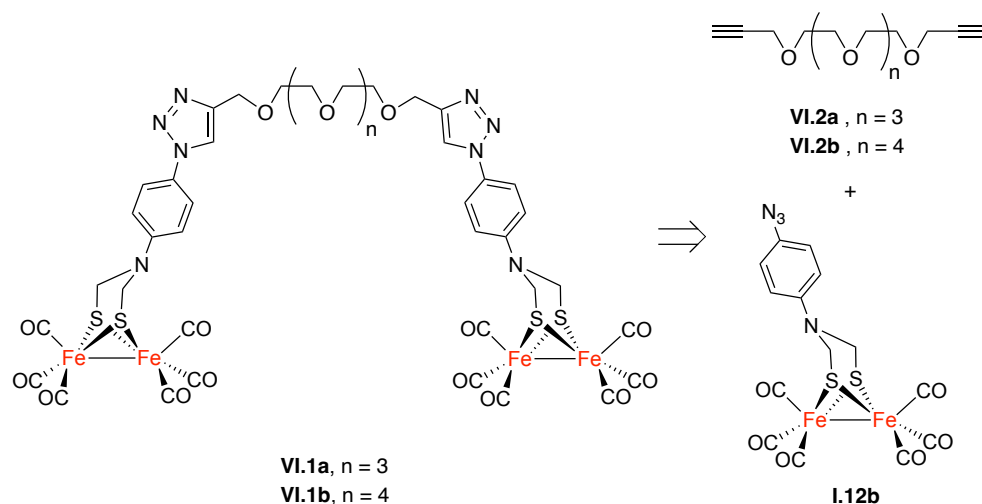


Figura VI.2. Modelo de interacción entre un mimético de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa con una unidad de PEG y un catión alcalino.

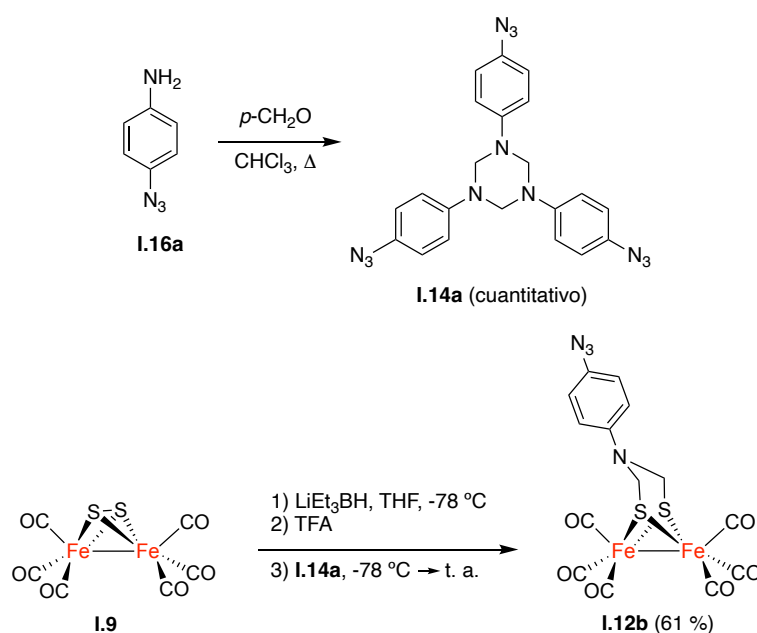
VI.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de miméticos de $[\text{FeFe}]$ hidrogenasa que contienen cadenas de PEG en su estructura (**VI.1a** y **VI.1b**) se planteó por reacción de cicloadición entre los alquinos **VI.2a** y **VI.2b** y la azida **I.12b** catalizada por Cu(I) (Esquema VI.2).⁵⁸



Esquema VI.2. Esquema retrosintético para la preparación de los cicloaductos **VI.1a** y **VI.1b**.

El complejo $[(\mu\text{-ADT}^{p\text{-PhN}_3})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ **I.12b** se preparó siguiendo el procedimiento descrito por nuestro grupo de investigación (Esquema VI.3).⁵⁸ En primer lugar, la anilina **I.16a**¹⁵¹ se hizo reaccionar con $p\text{-CH}_2\text{O}$ a reflujo durante 48 h, obteniéndose el compuesto **I.14a** con rendimiento cuantitativo. Posteriormente, el complejo **H₂-I.9**, generado tras el tratamiento de **I.9** con LiEt_3BH y TFA, se hizo reaccionar con **I.14a** durante dos horas a temperatura ambiente, dando lugar a **I.12b** con un rendimiento del 61 % tras la correspondiente purificación mediante cromatografía en columna.



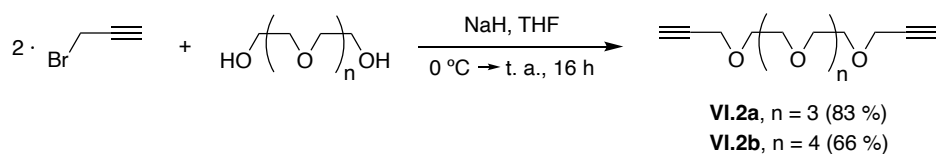
Esquema VI.3. Síntesis del complejo **I.12b**.

Paralelamente, se prepararon los alquinos **VI.2a**¹⁵² y **VI.2b**¹⁵³ tratando los correspondientes dioles comerciales con bromuro de propargilo y NaH en THF a temperatura ambiente (Esquema VI.4).

¹⁵¹ Mariani, A.; Bartoli, A.; Atwal, M.; Lee, K. C.; Austin, C. A.; Rodriguez, R., Differential targeting of human topoisomerase II isoforms with small molecules. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4851-4856.

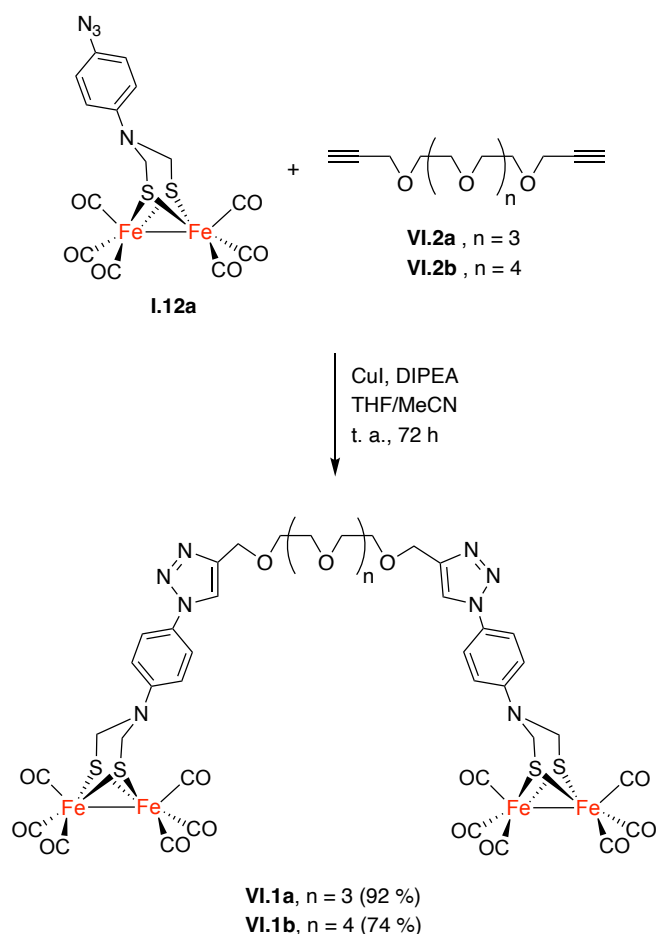
¹⁵² Koopmans, T.; Wood, T. M.; 't Hart, P.; Kleijn, L. H. J.; Hendrickx, A. P. A.; Willems, R. J. L.; Breukink, E.; Martin, N. I., Semisynthetic lipopeptides derived from nisin display antibacterial activity and lipid II binding on par with that of the parent compound. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9382-9389.

¹⁵³ Jervis, P. J.; Moulis, M.; Jukes, J.-P.; Ghadbane, H.; Cox, L. R.; Cerundolo, V.; Besra, G. S., Towards multivalent CD1d ligands: synthesis and biological activity of homodimeric α -galactosyl ceramide analogues. *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 152-162.



Esquema VI.4. Síntesis de los dialquinos **VI.2a** y **VI.2b**.

Una vez preparados los dos fragmentos, se realizó la cicloadición [1,3]-dipolar entre la azida y el alquino, en presencia de CuI y DIPEA, en una mezcla de THF/MeCN durante 72 h a temperatura ambiente. De esta manera, se obtuvieron los bistriazoles **VI.1a** y **VI.1b** con excelentes rendimientos (Esquema VI.5).



Esquema VI.5. Preparación de los complejos **VI.1a** y **VI.1b**.

Los compuestos **VI.1a** y **VI.1b** se caracterizaron mediante espectroscopia de FTIR y de RMN, y espectrometría HMRS-ESI. En los espectros de RMN de ^1H se observa la desaparición de las señales correspondientes a los protones de los grupos alquino y la aparición de un singlete a 7.96 ppm (para ambos compuestos) atribuible al CH de los nuevos 1,2,3-triazoles formados.

VI.3.1. Estudio de coordinación de los compuestos VI.1a y VI.1b

Una vez preparados los modelos moleculares **VI.1a** y **VI.1b**, se evaluó su capacidad para coordinar cationes alcalinos mediante RMN. Atendiendo al número de oxígenos de la cadena de polietilenglicol, los éteres corona análogos a **VI.1a** y **VI.1b** son el éter 15-corona-5 y el éter 18-corona-6. Según los datos de la bibliografía, los diámetros de las cavidades para estos éteres corona son de 1.7-2.2 y 2.6-3.2 Å, respectivamente, siendo capaces de formar complejos de coordinación, de estequiometría 1:1, con Na^+ ($\varnothing = 1.94$ Å) y K^+ ($\varnothing = 2.66$ Å) (Figura VI.3).¹⁵⁴ Por este motivo, los ensayos de coordinación con ambos miméticos de [FeFe] hidrogenasa se realizaron con estos cationes.

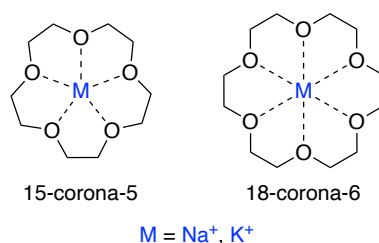


Figura VI.3. Complejos formados por los éteres 15-corona-5 y 18-corona-6 con Na^+ y K^+ .

Para realizar el estudio espectroscópico se usaron las sales NaPF_6 y KPF_6 como fuente de los cationes alcalinos por su mayor solubilidad en las condiciones en las que se llevaron a cabo los experimentos de RMN. Así, se registró una serie de espectros de RMN de ^1H de disoluciones de **VI.1a** y **VI.1b** en CD_3CN a las que se les añadieron cantidades crecientes de otra disolución

¹⁵⁴ a) Pedersen, C. J., Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036. b) Frensdorff, H. K., Stability constants of cyclic polyether complexes with univalent cations. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 600-606.

de NaPF_6 o KPF_6 (0-14 equiv.) en el mismo disolvente. En todos los casos, las señales de los protones de la unidad de poliéter se desplazan hacia campos más bajos a medida que aumenta la concentración de catión en la disolución, lo cual indica que los átomos de oxígeno de este fragmento se coordinan al catión metálico (Figuras VI.4 y VI.5). La señal que experimenta un mayor desapantallamiento es la correspondiente a los cuatro metilenos centrales de las unidades de poliéter. Esta señal aparece como singlete a 3.55 ppm para ambos compuestos, y sirve como referencia para los cálculos que se describen a continuación.

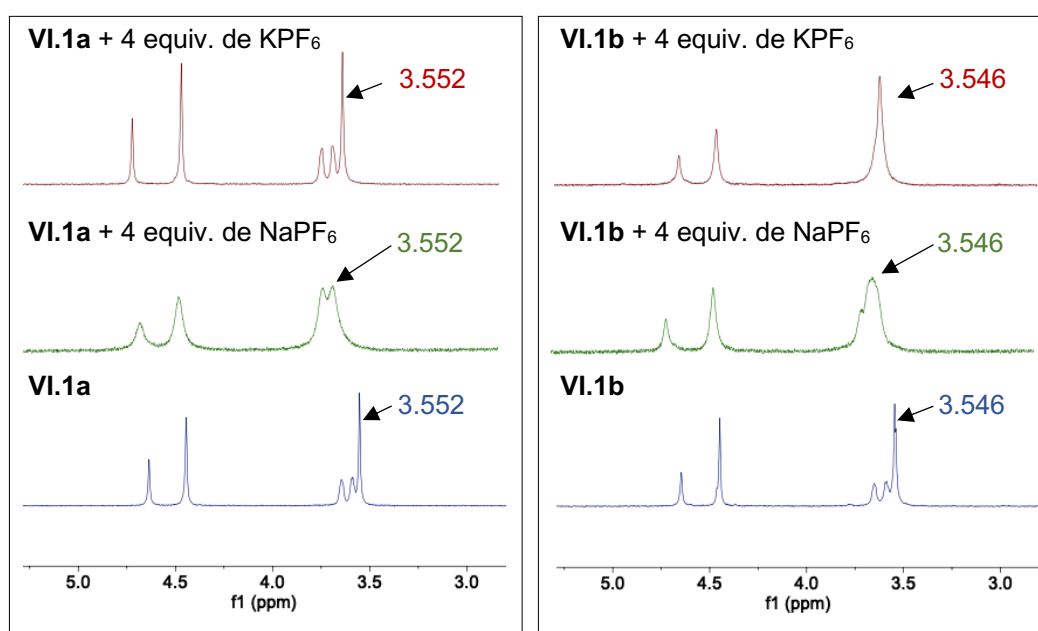


Figura VI.4. Espectros de RMN de ^1H (500 MHz) de **VI.1a** y **VI.1b** con 4 equiv. de NaPF_6 y KPF_6 en CD_3CN registrados a 25 °C.

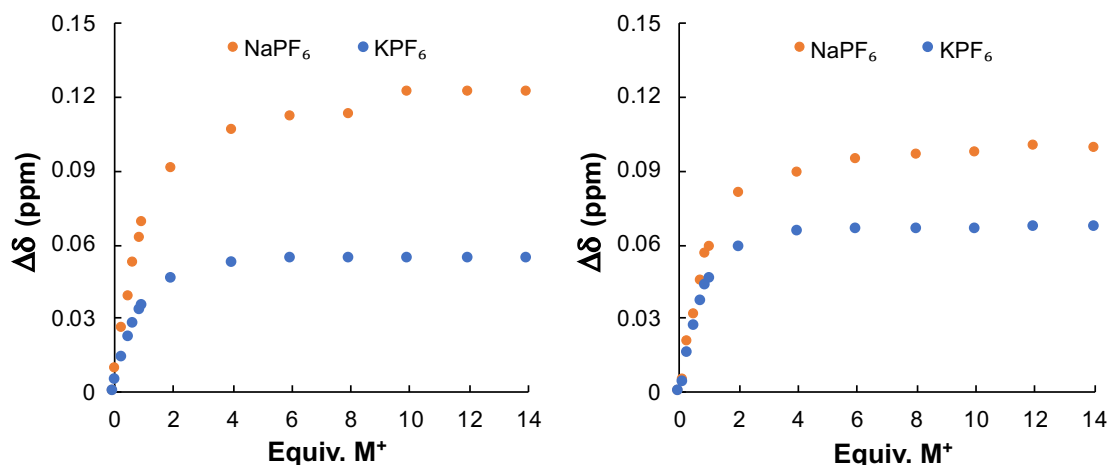


Figura VI.5. Representación del $\Delta\delta$ (ppm) vs equivalentes de Na^+ y K^+ para **VI.1a** (izquierda) y **VI.1b** (derecha) a 25 °C.

Con los datos obtenidos de los espectros de RMN de ^1H , se elaboraron los correspondientes diagramas de Job para determinar la estequiometría de los complejos formados (Figura VI.6). Para ello, se representó el producto de la fracción molar de **VI.1a** o **VI.1b** y el $\Delta\delta$ obtenido tras cada adición (calculado respecto al δ con 0 equivalentes de catión) frente a la fracción molar del correspondiente compuesto **VI.1**. Los máximos situados a $\chi_{\text{VI.1}} = 0.5$ indican que la estequiometría de los complejos formados es 1:1.¹⁵⁵

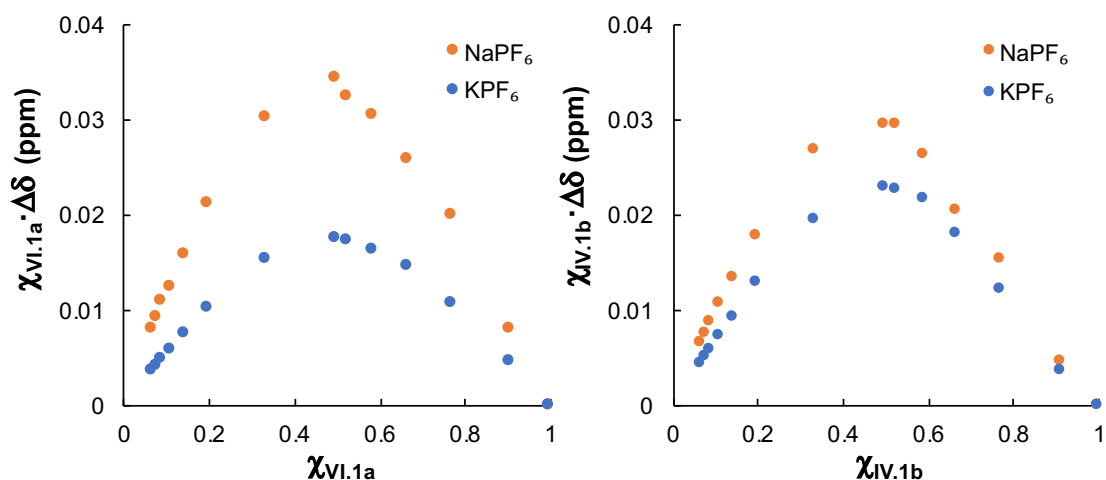
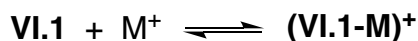


Figura VI.6. Representaciones de Job de los compuestos **VI.1a** (izquierda) y **VI.1b** (derecha) con NaPF_6 y KPF_6 a 25 °C.

Conocida la estequiometría de los complejos formados, se procedió al cálculo de la constante de afinidad (K_a) de los distintos equilibrios empleando las Ecuaciones VI.1-VI.7:¹⁵⁵



$$K_a = \frac{[(\text{VI.1-M})^+]}{[\text{VI.1}] \cdot [\text{M}^+]} \quad \text{Ecuación VI.1}$$

$$[\text{VI.1}] = [\text{VI.1}]_0 \cdot (1-x) \quad \text{Ecuación VI.3}$$

$$[\text{M}^+] = [\text{M}^+]_0 \cdot (1-x) \quad \text{Ecuación VI.2}$$

¹⁵⁵ Terashima, T.; Kawabe, M.; Miyabara, Y.; Yoda, H.; Sawamoto, M., Polymeric pseudo-crown ether for cation recognition via cation template-assisted cyclopolymerization. *Nat. Commun.* **2013**, 4, 2321.

$$K_a = \frac{[(\text{VI.1-M})^+]}{[\text{VI.1}]_0} = \frac{C\delta_1}{C\delta_{\text{max}}} \quad \text{Ecuación VI.4}$$

$$C\delta_1 = \delta_{\text{vi.1}/M+(1/1)} - \delta_{\text{vi.1}} \quad \text{Ecuación VI.5}$$

$$C\delta_{\text{max}} = \delta_{\text{max}} - \delta_{\text{vi.1}} \quad \text{Ecuación VI.7}$$

$$K_a (\text{M}^{-1}) = \frac{x}{[\text{VI.1}]_0 \cdot (1-x)^2} \quad \text{Ecuación VI.6}$$

Donde $\delta_{\text{vi.1}/M+(1/1)}$ es el δ de las señales de los metilenos con 1 equivalente del catión; $\delta_{\text{vi.1}}$ es el δ de estas mismas señales en ausencia del catión; y δ_{max} es el δ máximo que se obtiene una vez se ha producido la saturación (región estacionaria en la Figura VI.5).

Las K_a experimentales para **VI.1a** con Na^+ y K^+ son $6.66 \cdot 10^2$ y $1.16 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, respectivamente, mientras que para **VI.1b** son $8.49 \cdot 10^2$ y $1.63 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. Estas constantes son dos órdenes de magnitud inferiores a las descritas para los poliéteres cíclicos análogos con los mismos cationes.^{154,156} Sin embargo, las K_a asociadas a **VI.1a** y **VI.1b** son dos órdenes de magnitud superiores a las obtenidas con los poliéteres acíclicos análogos en presencia de Na^+ y K^+ .^{154b,155} Este hecho pone de manifiesto la capacidad de coordinación a cationes alcalinos de **VI.1a** y **VI.1b**.

VI.3.2. Estudio electroquímico

Una vez demostrada la capacidad de coordinación de los compuestos **VI.1a** y **VI.1b** frente a Na^+ y K^+ , se estudiaron sus propiedades electrocatalíticas en la reducción de H^+ , en ausencia y en presencia de estos cationes.

En primer lugar, se registraron los VCs de **VI.1a** y **VI.1b** en ausencia de los cationes. Como consecuencia de la similitud estructural entre ambos compuestos, la respuesta electroquímica encontrada fue prácticamente idéntica.

¹⁵⁶ Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Nielsen, S. A.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Sen, D., Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocyclic interaction. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 271-339.

A potenciales negativos, se observan dos procesos de reducción irreversibles: el primero de ellos a $E_{pc} = -1.57$ V y el segundo a $E_{pc} = -2.18$ V (Figura VI.7).

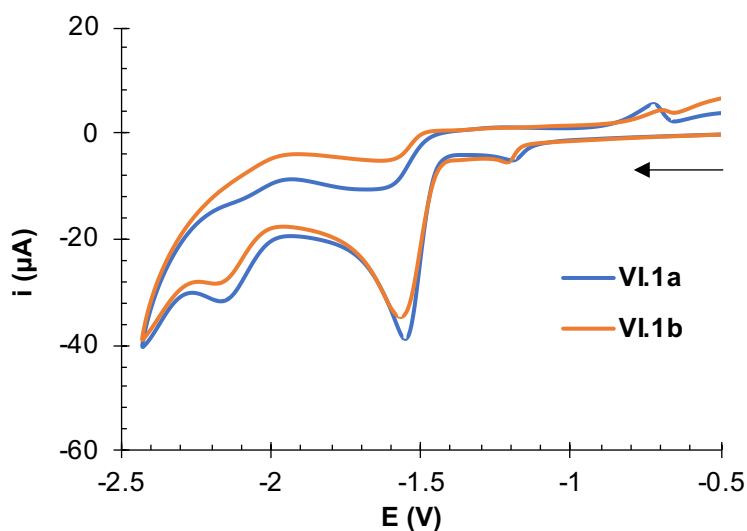


Figura VI.7. VCs de los compuestos **VI.1a** y **VI.1b** obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n-Bu)_4N]PF_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

El comportamiento en medio ácido de **VI.1a** y **VI.1b** (Figura VI.8) es el típico de los complejos $[(\mu-ADT^R)Fe_2(CO)_6]$.^{30b,66} En presencia de un ácido débil (AcOH) se observa que la intensidad de la segunda onda de reducción aumenta al añadir cantidades crecientes de ácido, lo que es indicativo de que las especies generadas a ese potencial participan en la reducción electrocatalítica de H^+ . Por otro lado, empleando TFA, se observa actividad electrocatalítica de ambos procesos de reducción.

En la Figura VI.9 se representan los VC de **VI.1a** y **VI.1b** (i_{cat}/i_p) frente a concentraciones crecientes de ambos ácidos. En esta figura se observa que la respuesta electrocatalítica del compuesto **VI.1b** es un 15 % mayor que la de **VI.1a** con el ácido débil. Sin embargo, con TFA, las respuestas observadas en cada compuesto son muy parecidas, siendo estas mayores que con AcOH, algo que es característico en este tipo de complejos $[(\mu-ADT^R)Fe_2(CO)_6]$.

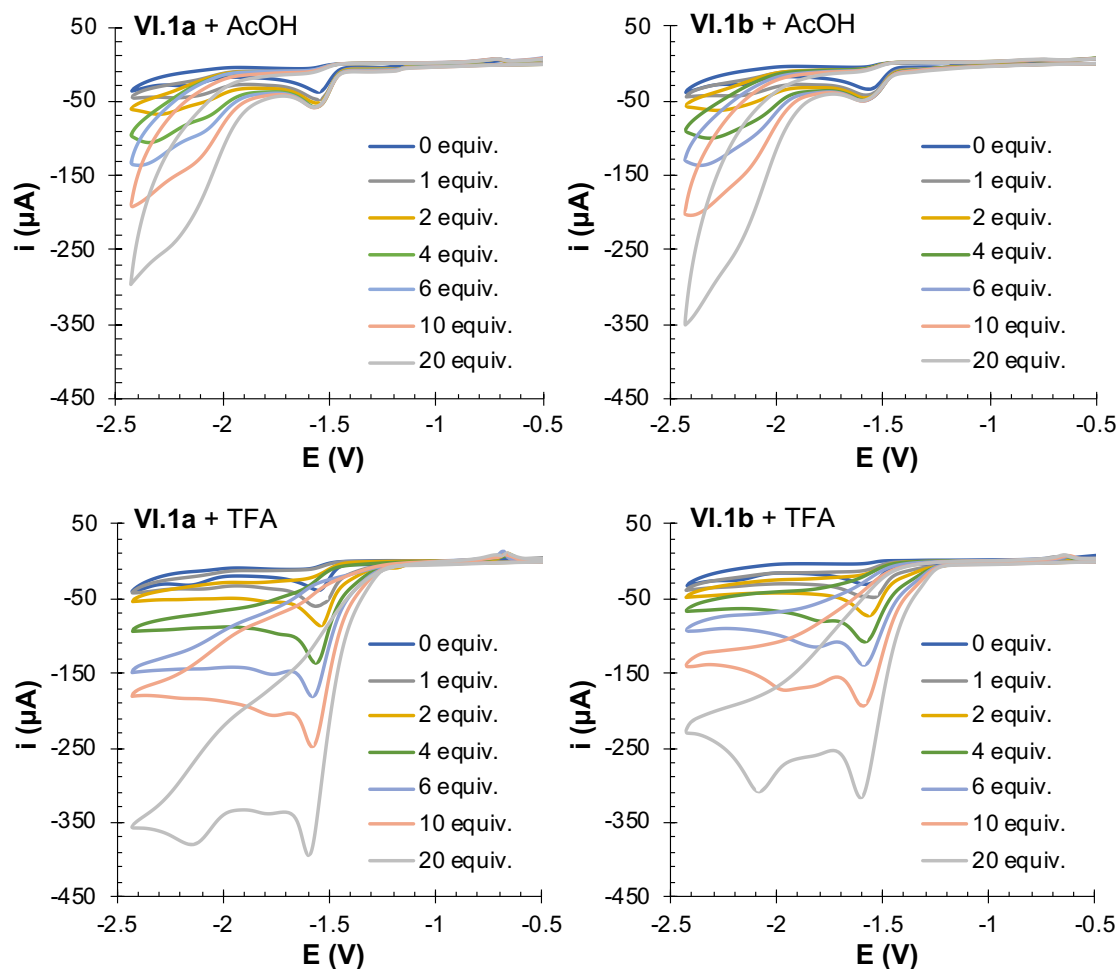


Figura VI.8. VCs de los compuestos **VI.1a** y **VI.1b** con AcOH y TFA obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s .

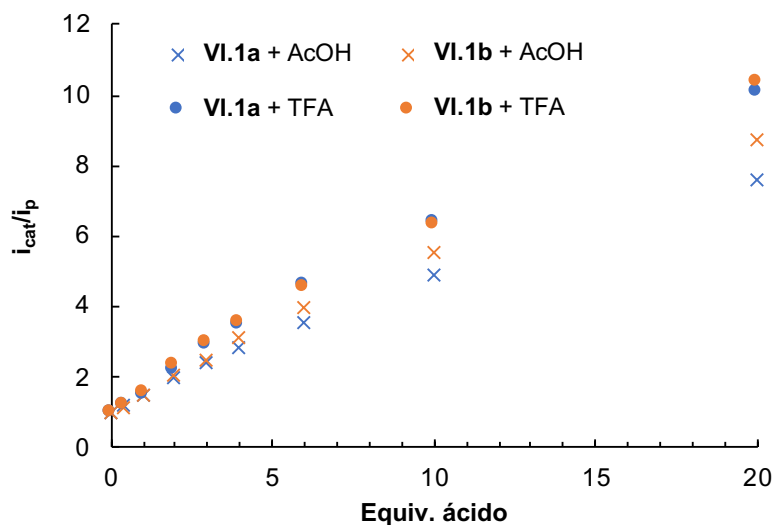


Figura VI.9. Representación de i_{cat}/i_p de **VI.1a** y **VI.1b** vs equivalentes de AcOH/TFA.

A continuación, se registraron VCs de **VI.1a** y **VI.1b** con cinco equivalentes de NaPF_6 y KPF_6 (Figura VI.10). La intensidad de corriente de la primera onda de reducción experimenta un incremento cuando se añade NaPF_6 a la disolución y disminuye ligeramente cuando se añade KPF_6 en ambos casos. La segunda onda se ve fuertemente afectada por el catión empleado. Al registrar el VC de **VI.1a** en presencia de Na^+ se observa un cruce de líneas al invertir la dirección del barrido de potencial. Este cruce se debe a la deposición de material insoluble en el electrodo de trabajo, el cual se genera tras la degradación electroquímica de los centros $[\text{FeFe}]$ (Figura VI.10). Frente al mismo catión, el compuesto **VI.1b** no mostró indicios de descomposición electroquímica. Por otro lado, con cinco equivalentes de KPF_6 en el medio, el segundo proceso de reducción deja de observarse en los VCs de ambos compuestos (Figura VI.10).

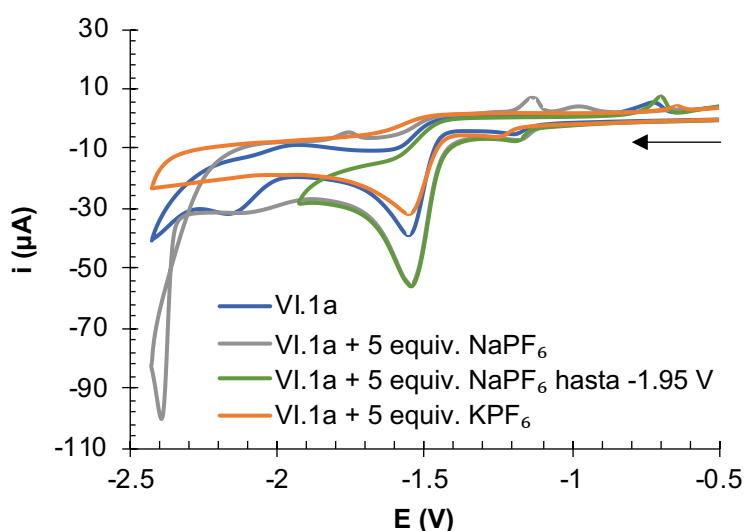


Figura VI.10. VCs del compuesto **VI.1a** en presencia de Na^+ y K^+ , obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

Tras esto, se estudiaron las respuestas electrocatalíticas de los compuestos **VI.1a** y **VI.1b** en medio ácido en presencia de Na^+ y K^+ . Para ello, se registró una serie de VCs de disoluciones de **VI.1a** y **VI.1b** con cinco equivalentes de NaPF_6 y KPF_6 a las que se les fueron añadiendo cantidades

crecientes de TFA (Figura VI.11; blancos en las Figuras VI.17-VI.19).¹⁵⁷ Empleando los datos obtenidos de la Figura VI.11, se representó i_{cat}/i_p frente a los equivalentes de TFA (Figura VI.12) para cuantificar la actividad de los electrocatalizadores **VI.1a** y **VI.1b** en las nuevas condiciones (Tabla VI.1).

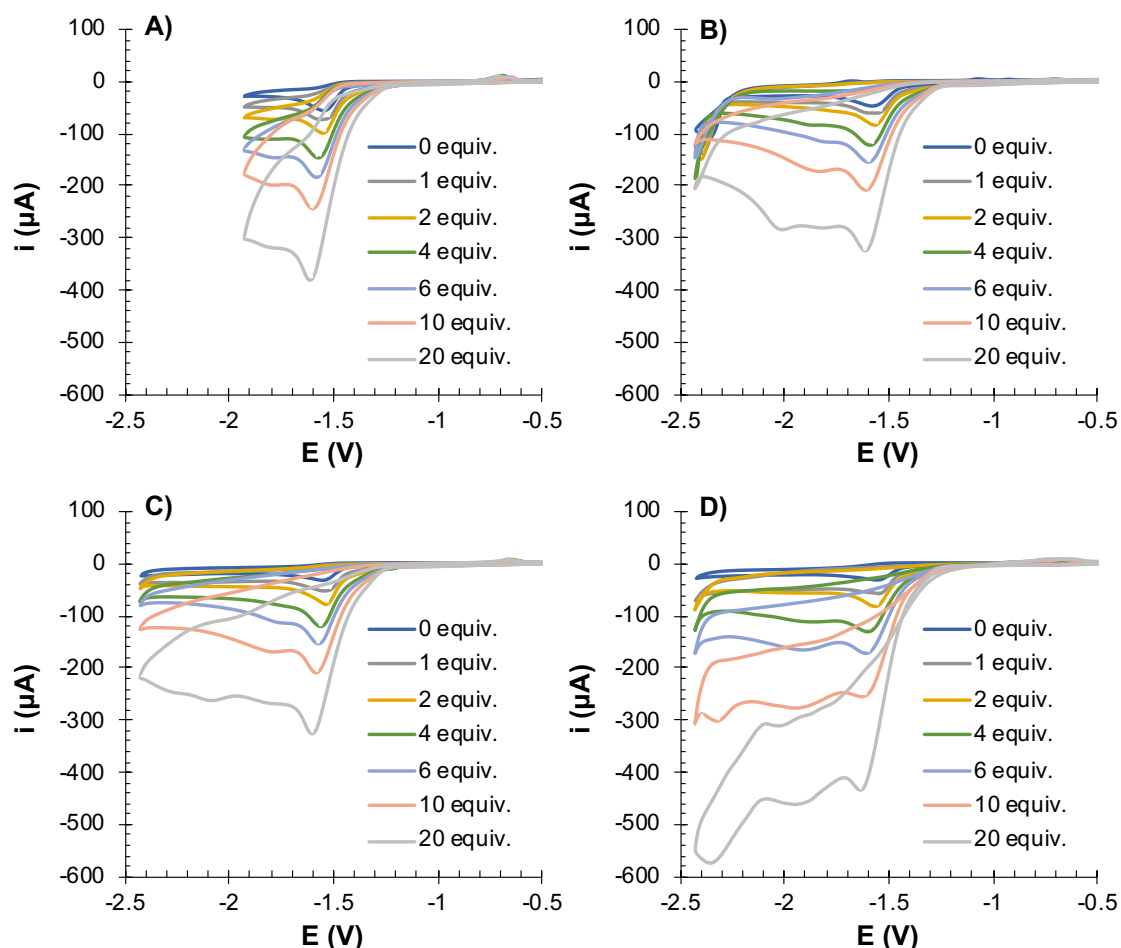


Figura VI.11. VCs de **A) VI.1a** con TFA + 5 equiv. de NaPF_6 , **B) VI.1b** con TFA + 5 equiv. de NaPF_6 , **C) VI.1a** con TFA + 5 equiv. de KPF_6 y **D) VI.1b** con TFA + 5 equiv. de KPF_6 , obtenidos a partir de disoluciones 10^{-3} M en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrados a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potenciales dados en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

¹⁵⁷ En este caso, los experimentos no se llevaron a cabo con AcOH debido a que, con este ácido, la actividad electrocatalítica ocurre a $E_{\text{pc}} < -1.95$ V, potencial a partir del cual el compuesto **VI.1a** se degrada en presencia de Na^+ .

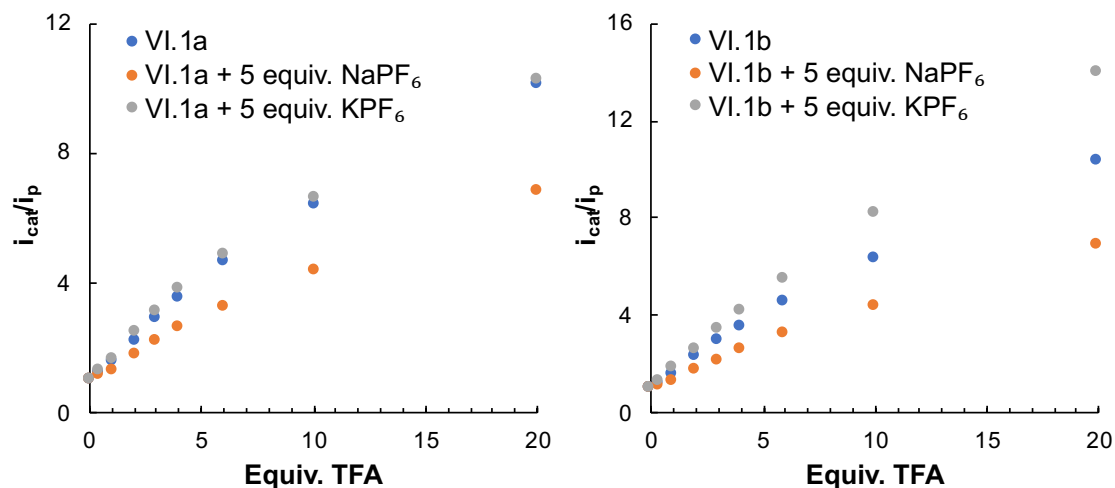


Figura VI.12. Representación de i_{cat}/i_p de **VI.1a** y **VI.1b** con 5 equivalentes de NaPF_6 y KPF_6 vs los equivalentes de TFA.

Tabla VI.1. Datos electroquímicos de **VI.1a** y **VI.1b** con TFA. ^{a, b}

| Compuesto | VI.1a | | | VI.1b | | |
|--------------------------------------|-------|---------------|--------------|-------|---------------|--------------|
| | - | Na^+ | K^+ | - | Na^+ | K^+ |
| TOF (s^{-1}) ^c | 19.9 | 9.0 | 20.4 | 21.0 | 9.2 | 37.9 |

^a Datos obtenidos de las Figuras VI.8, VI.9, VI.11, VI.12. ^b E de catálisis = -1.57 V; sobrepotencial (η) = 0.68 V, calculado usando $E_{TFA}^0 = -0.89$ V.⁴⁷ ^c TOF calculado con 20 equiv. de TFA.

La actividad electrocatalítica obtenida para los correspondientes complejos de Na^+ (**[VI.1a-Na]⁺** y **[VI.1b-Na]⁺**) es inferior a la de **VI.1a** y **VI.1b**, siendo el TOF un 50 % menor en aquellos. Por el contrario, en presencia de K^+ , los TOF de los complejos **[VI.1a-K]⁺** y **[VI.1b-K]⁺** se incrementan un 3 y un 80 %, respectivamente, frente a los de **VI.1a** y **VI.1b**. Estos cambios en la actividad electrocatalítica no parecen deberse al catión en sí, ya que existe una clara diferencia entre las respuestas electroquímicas de **[VI.1a-K]⁺** y **[VI.1b-K]⁺** a pesar de que con TFA **VI.1a** y **VI.1b** poseen actividades similares. Además, se sabe que la presencia de cationes alcalinos durante las medidas electroquímicas

produce un movimiento de los procesos de reducción hacia potenciales anódicos sin afectar a su intensidad.¹⁵⁸ Este efecto no se aprecia en los datos obtenidos en nuestros experimentos, por lo que parece razonable pensar que los cambios observados en el TOF se deben a un cambio en el proceso de protonación de los complejos [FeFe]-PEG derivado de la nueva disposición espacial adoptada. Para corroborar esta hipótesis, se realizó un estudio espectroscópico mediante RMN de ^1H del compuesto **VI.1b** y sus respectivos complejos de Na^+ y K^+ , ya que estos son los que presentan una mayor variación en cuanto a TOF.

De esta manera, en las Figuras VI.13-VI.15 se muestran las valoraciones de **VI.1b** con TFA, en presencia y ausencia de 5 equivalentes de NaPF_6 o KPF_6 . En los espectros de RMN de ^1H resultantes de la valoración en ausencia de catión (Figura VI.13) se observa que, a medida que la cantidad de ácido aumenta en la disolución, se produce el ensanchamiento de las señales correspondientes al fragmento triazol-PEG (8.17, 4.64, 3.67-3.50 ppm) hasta su total desaparición. Esta desaparición es probablemente debida al rápido intercambio del H^+ entre los distintos centros protonables de dicho fragmento. En contraposición, las señales de los ^1H del fragmento $[(\mu\text{-ADT}^{\text{p-PhR}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (7.70, 6.96 y 4.45 ppm) se mantienen inalteradas.

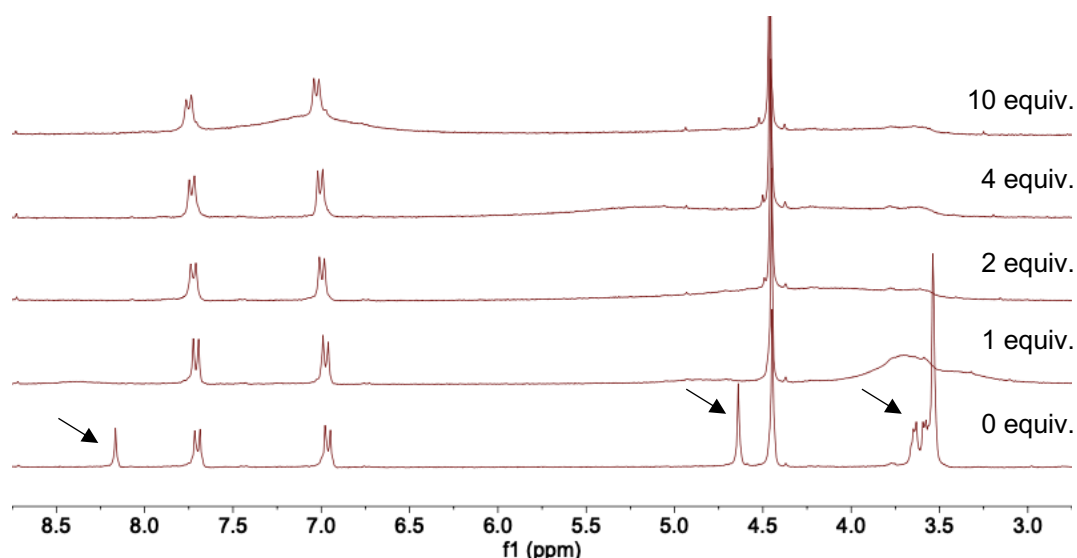


Figura VI.13. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **VI.1b** con TFA (0-10 equiv.) en CD_3CN a 25 °C. Las flechas indican las señales correspondientes al fragmento triazol-PEG.

¹⁵⁸ Savéant, J.-M., Effect of ion pairing on the mechanism and rate of electron transfer. Electrochemical aspects. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8995-9001.

Cuando la valoración se repite con Na^+ en el medio (Figura VI.14), se observa cómo todas las señales se mantienen inmóviles a medida que aumenta la concentración de TFA en la disolución, lo cual indica que el complejo [FeFe]-PEG no sufre ninguna protonación. Por otro lado, en presencia de K^+ (Figura VI.15), el comportamiento es similar al de **VI.1b** en ausencia de catión.

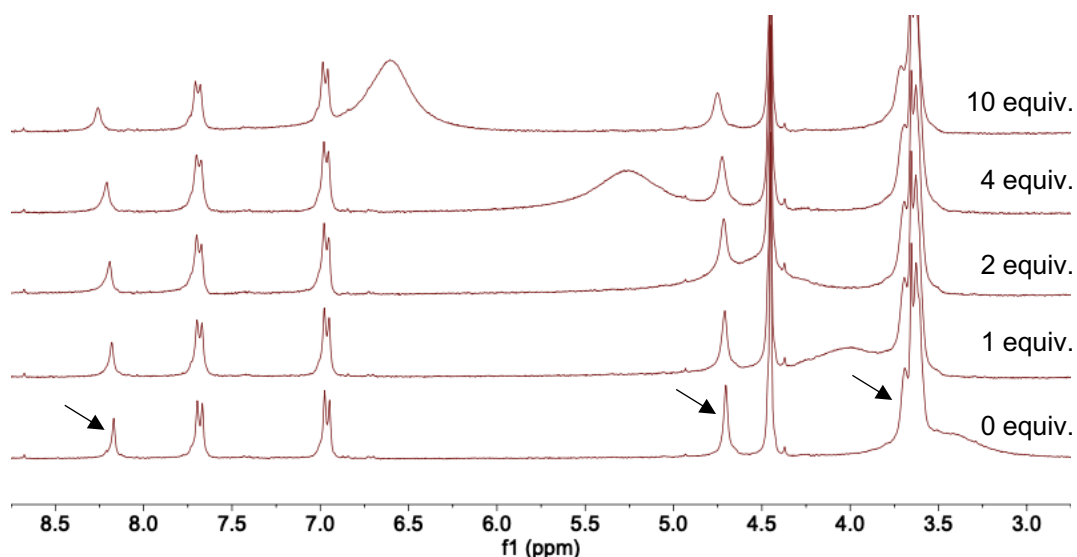


Figura VI.14. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **VI.1b** con 5 equiv. de NaPF_6 y TFA (0-10 equiv.) en CD_3CN a 25 °C. Las flechas indican las señales correspondientes al fragmento triazol-PEG.

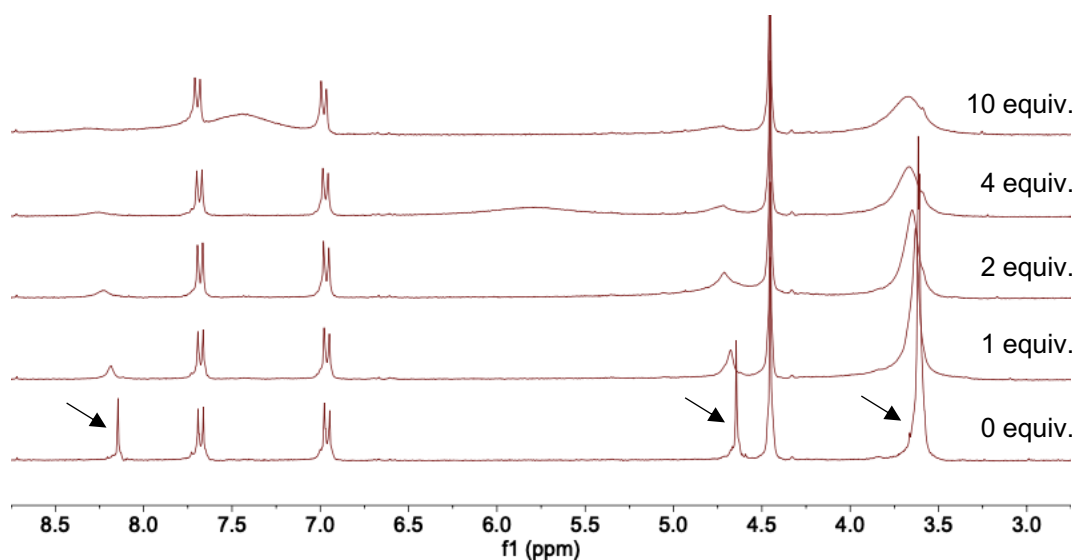


Figura VI.15. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) del compuesto **VI.1b** con 5 equiv. de KPF_6 y TFA (0-10 equiv.) en CD_3CN a 25 °C. Las flechas indican las señales correspondientes al fragmento triazol-PEG.

Para poder explicar los cambios observados en el análisis espectroscópico se calcularon, mediante DFT, las estructuras de los complejos **[VI.1b-Na⁺]** y **[VI.1b-K⁺]**. En la Figura VI.16 se observa cómo los fragmentos de triazol participan en la coordinación a ambos cationes alcalinos. En el complejo **[VI.1b-Na⁺]**, las distancias N-Na⁺ son de 2.49 y 2.65 Å, respectivamente; en cambio, las distancias de los mismos enlaces en el complejo **[VI.1b-K⁺]** son de 2.89 y 2.85 Å.

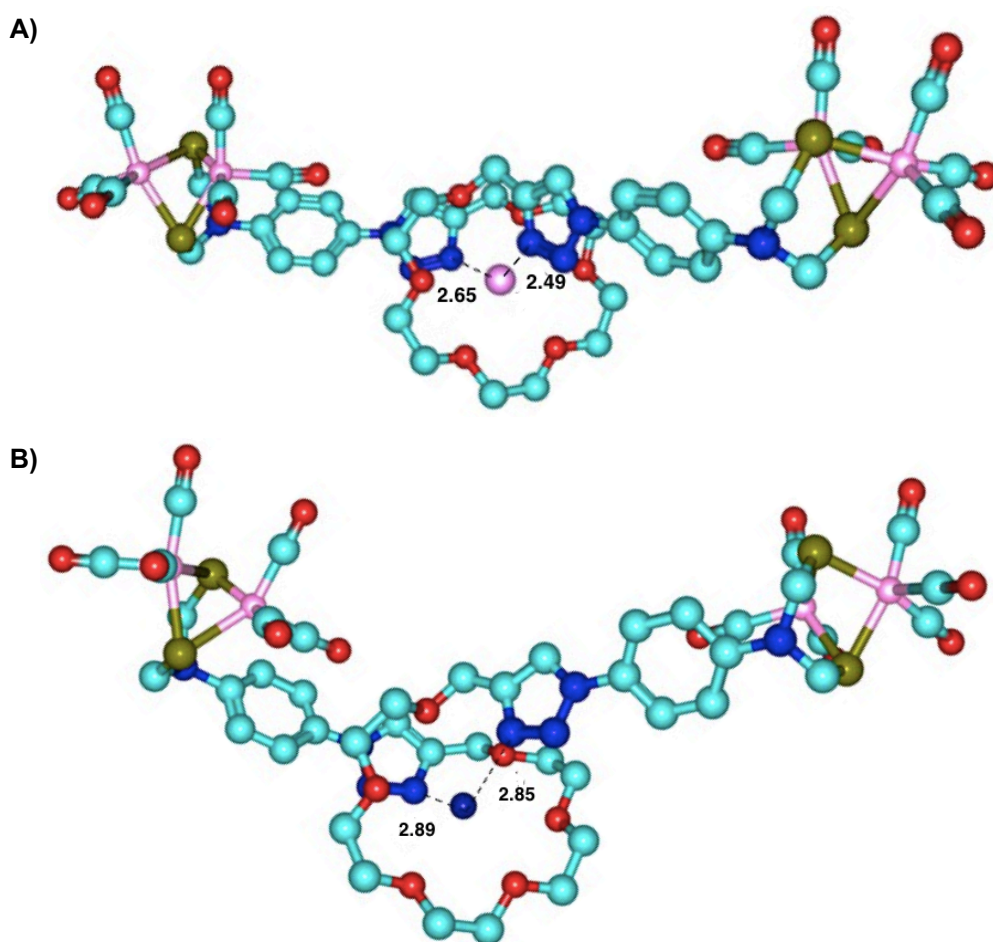


Figura VI.16. Estructuras calculadas de los complejos **A) [VI.1b-Na⁺]** y **B) [VI.1b-K⁺]**.

En vista de los resultados arrojados por el estudio espectroscópico y el análisis computacional, parece claro que la diferencia entre las actividades electrocatalíticas de **VI.1a** y **VI.1b** y sus correspondientes complejos de Na⁺ y K⁺ está ligada a la facilidad con la que se protona el fragmento 1,2,3-triazol. Así, el complejo **[VI.1b-Na⁺]** se protona con mayor dificultad (Figura VI.14) que el

complejo [FeFe]-PEG libre y, por consiguiente, el TOF disminuye (Tabla VI.1). En cambio, el complejo **[VI.1b-K⁺]** se protona fácilmente (Figura VI.15). Sin embargo, en este último caso, el TOF es mayor al del complejo [FeFe]-PEG libre. Parece lógico pensar que esta diferencia se debe a algún tipo de efecto cooperativo entre los dos núcleos [FeFe] como consecuencia de la nueva disposición espacial adoptada tras la coordinación al catión.

VI.4. CONCLUSIONES

Se han sintetizado miméticos de [FeFe] hidrogenasa que contienen dos centros $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ unidos a través de fragmentos de PEG por medio de 1,2,3-triazoles. La preparación de estos compuestos (**VI.1a** y **VI.1b**) se ha realizado mediante una reacción tipo click a partir de $[(\mu\text{-ADT}^{\text{p-PhN}_3})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.12b**) y los alquinos-PEG **VI.2a** y **VI.2b**.

La capacidad de los cicloaductos sintetizados para coordinarse a cationes alcalinos (Na^+ y K^+) se ha cuantificado mediante valoraciones por RMN de ^1H de los compuestos **VI.1a** y **VI.1b** con NaPF_6 y KPF_6 . Gracias a estos experimentos, se ha podido confirmar que, con ambos cationes, se forman complejos de estequiometría 1:1. Estos presentan constantes de asociación muy elevadas, siendo en algunos casos hasta dos órdenes de magnitud superiores a las de otros derivados PEG acíclicos análogos.^{154b,155}

La respuesta electrocatalítica de los complejos **VI.1a** y **VI.1b** en medio ácido (AcOH y TFA) es la típica de los complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$.^{30b,66} En presencia de cationes alcalinos, las propiedades electroquímicas de **VI.1a** y **VI.1b** se ven fuertemente afectadas. Los complejos formados con Na^+ (**[VI.1a-Na]⁺** y **[VI.1b-Na]⁺**) ven disminuida significativamente su actividad en la producción electrocatalítica de H_2 , independientemente del complejo [FeFe]-PEG. Por el contrario, la capacidad para producir H_2 de los complejos de K^+ sí se ve afectada por el derivado [FeFe]-PEG utilizado. Mientras que los TOFs de los complejos **[VI.1a-K]⁺** y **VI.1a** son muy similares, el TOF de **[VI.1b-K]⁺** se incrementa un 80 % respecto al del complejo **VI.1b**. Los experimentos de RMN de ^1H en presencia de TFA sugieren que el origen de estas diferencias reside en

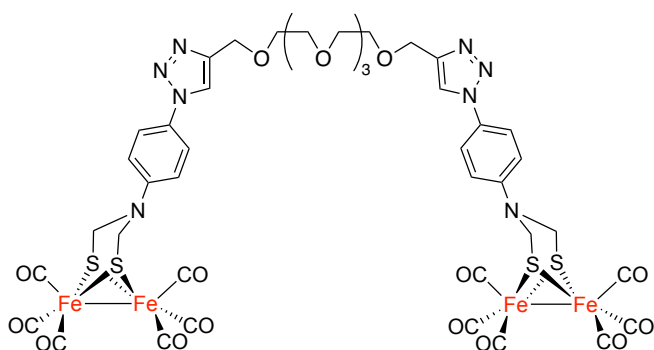
los procesos de protonación que sufren los diferentes compuestos. La protonación está más favorecida en el complejo de K^+ por lo que se produce la apertura del ciclo y la respuesta electrocatalítica es similar a la del complejo $[\text{FeFe}]\text{-PEG}$ libre.

VI.5. PARTE EXPERIMENTAL

Procedimiento general para la reacción CuAAC

En un matraz de fondo redondo se añaden 1 equivalente del correspondiente dialquino (**VI.2a** o **VI.2b**), 2 equivalentes de la azida **I.12b** y una mezcla de MeCN/THF 1:1. La suspensión obtenida se borbotea con Ar durante 10 min. Después se añaden 2 equivalentes de CuI y 2 equivalentes de DIPEA. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h. Tras este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5).

Síntesis de VI.1a



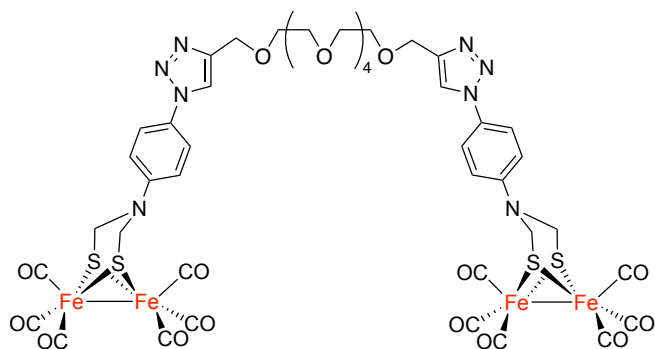
El compuesto **VI.1a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general usando 102 mg (0.38 mmol) del dialquino **VI.2a**, 381 mg (0.76 mmol) de **I.12b**, 18 mL de la mezcla de disolventes,

145 mg (0.76 mmol) de CuI y 0.13 mL (0.76 mmol) de DIPEA. Tras la purificación, **VI.1a** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 92 % (444 mg, 0.35 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazol}}$), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, CH_{Ar}), 4.76 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{triazol}}$), 4.35 (s, 8H, NCH_2S), 3.75–3.67 (m, 16H, CH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 206.9 (CO), 145.9 ($\text{C}_{\text{triazol}}$), 144.9 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 120.9 ($\text{CH}_{\text{triazol}}$), 116.4 (CH_{Ar}), 70.7 (CH_2), 70.0 (CH_2), 64.8 ($\text{OCH}_2\text{C}_{\text{triazol}}$), 49.8 (SCH_2N) ppm. FTIR

(película): $\nu_{C=O}$ 2073 (f), 2031 (mf) y 1992 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. Para $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{Fe}_4\text{N}_8\text{O}_{17}\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1278.8714; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1278.8724.

Síntesis de VI.1b



El compuesto **VI.1b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general usando 117 mg (0.37 mmol) del dialquino **VI.2b**, 378 mg (0.75 mmol) de **I.12b**, 18 mL de la mezcla de disolventes, 142 mg

(0.75 mmol) de CuI y 0.13 mL (0.75 mmol) de DIPEA . Tras la purificación, **VI.1b** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 74 % (367 mg, 0.28 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazol}}$), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H, CH_{Ar}), 4.76 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{triazol}}$), 4.35 (s, 8H, NCH_2S), 3.75–3.66 (m, 20H, CH_2) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 206.9 (CO), 145.9 ($\text{C}_{\text{triazol}}$), 144.9 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 120.9 ($\text{CH}_{\text{triazol}}$), 116.4 (CH_{Ar}), 70.7 (CH_2), 70.0 (CH_2), 64.8 ($\text{OCH}_2\text{C}_{\text{triazol}}$), 49.8 (SCH_2N) ppm. FTIR (película): $\nu_{C=O}$ 2073 (f), 2030 (mf) y 1991 (mf) cm^{-1} . HRMS-ESI m/z : calcd. para $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{Fe}_4\text{N}_8\text{O}_{18}\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1322.8976; encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1322.8986.

Datos electroquímicos adicionales

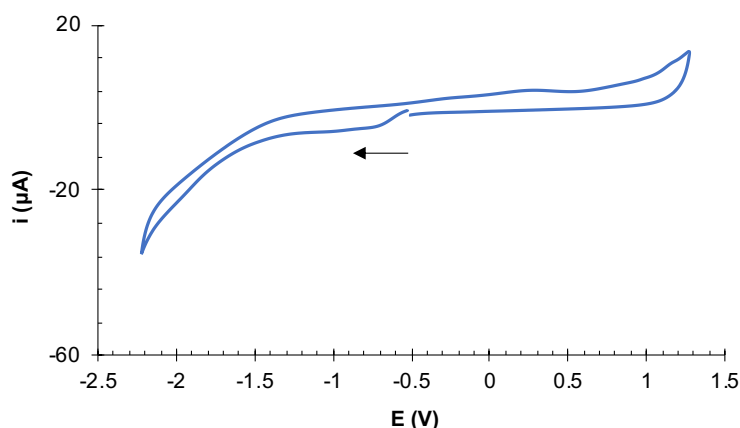


Figura VI.17. VC de una disolución 10^{-2} M de TFA en MeCN conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25 °C. Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

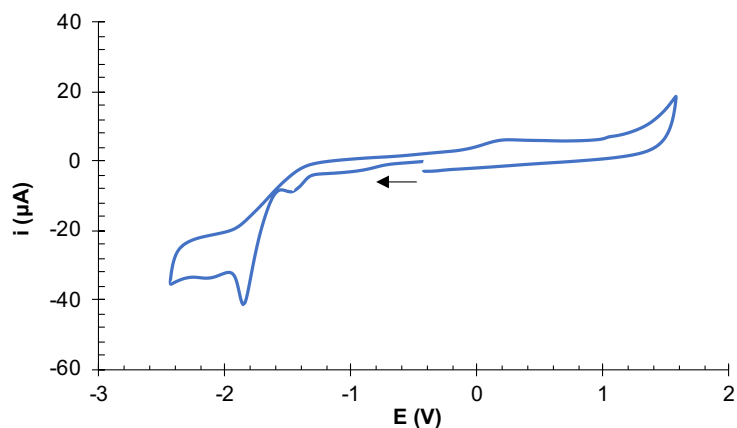


Figura VI.18. VC de una disolución 10^{-2} M de TFA en MeCN con NaPF_6 ($5 \cdot 10^{-3}$ M) conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

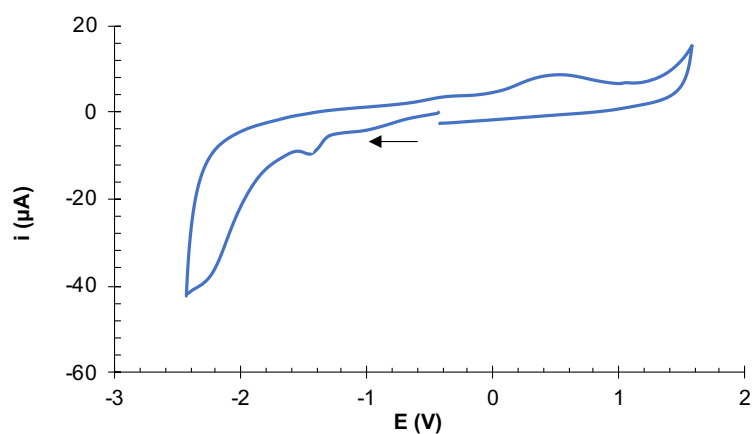


Figura VI.19. VC de una disolución 10^{-2} M de TFA en MeCN con KPF_6 ($5 \cdot 10^{-3}$ M) conteniendo $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ 10^{-1} M como electrolito soporte, registrado a 25°C . Contra-electrodo: Pt; electrodo de trabajo: carbón vítreo; potencial dado en V vs Fc^+/Fc ; velocidad de barrido: 100 mV/s.

VII. Conclusiones generales

Como conclusión general de esta Tesis Doctoral, se han desarrollado métodos sencillos y eficientes para la síntesis de miméticos de [FeFe] hidrogenasa heteropolimetálicos.

A continuación, se recogen las conclusiones más relevantes de este trabajo.

- Mediante estudios electroquímicos y computacionales se ha puesto de manifiesto la influencia electrónica que tiene el grupo R de un ligando $C\equiv N-Ar-R$ sobre las propiedades electrónicas y electroquímicas de miméticos de [FeFe] hidrogenasa (complejos **II.5**).
- Se han establecido correlaciones de energía libre entre el potencial de reducción y algunos parámetros espectroscópicos, como la $\nu_{C\equiv N}$ y el δ_{CNAr} , de miméticos de [FeFe] hidrogenasa (**II.5a-II.5f**). Esto ha permitido el desarrollo de un método para predecir el potencial de reducción de miméticos de [FeFe] hidrogenasa que contienen ligandos isonitrilo en su estructura. La validez de dicho método se ha demostrado usando el complejo **II.5h**, cuyo potencial de reducción calculado es similar al obtenido experimentalmente.
- Se ha sintetizado un mimético tetranuclear de [FeFe] hidrogenasa (**III.9**) formado por dos centros $[(\mu-BDT)Fe_2(CO)_5(CNR)]$ conectados a través de un ligando espaciador 5,5'-diisociano-2,2'-bipiridina. La incorporación de este ligando ha permitido sintetizar complejos de geometría plano-cuadrada de Ni(II) (**III.10**) y Pt(II) (**III.11a-III.11c**) y un complejo de geometría octaédrica de Ru(II) (**III.12**).
- Las propiedades electroquímicas y electrocatalíticas de los miméticos heteropolimetálicos de [FeFe] hidrogenasa **III.9-III.12** se han establecido mediante análisis computacional y electroquímico. Dependiendo del nuevo centro metálico introducido, se observa un cambio en comunicación electrónica entre las unidades [FeFe], mejorándola en el caso de **III.11a** o inhibiéndola por completo en **III.12**. Este hecho abre las puertas a modular las propiedades electrónicas, catalíticas y fotofísicas de nuevos miméticos polinucleares de [FeFe] hidrogenasa.

-
- Siguiendo otra aproximación para generar miméticos heteropolinucleares de [FeFe] hidrogenasa, se ha logrado sintetizar un mimético hexanuclear de [FeFe] hidrogenasa que contiene un grupo fosfito libre en su estructura capaz de coordinarse a otros centros metálicos (**IV.5a**). De esta forma, se han logrado preparar complejos heteropolimetálicos de Pd(II) (**IV.8a**), Pt(II) (**IV.8b**), Rh(III) (**IV.9a**) e Ir (III) (**IV.9b**).
 - El estudio electroquímico de los complejos **IV.8** y **IV.9** pone de manifiesto que las propiedades electrocatalíticas de las unidades [FeFe] originales se mantienen. Esto es indicativo de la gran versatilidad y robustez del complejo **IV.5a** como base para la preparación de catalizadores heterogéneos.
 - Se han sintetizado miméticos de [FeFe] hidrogenasa que contienen fragmentos de TTF unidos de forma covalente al complejo $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**V.7**, **V.8** y **V.9**). Las propiedades electrocatalíticas de estos complejos se han establecido mediante estudios electroquímicos. Los datos preliminares apuntan a que estos miméticos de [FeFe]-TTF hidrogenasa podrían ser resistentes al daño oxidativo.
 - A través de un estudio espectroscópico se ha demostrado que los complejos **V.7**, **V.8** y **V.9** interaccionan con HAPs, postulándose así, como miméticos de [FeFe] hidrogenasa capaces de ser soportados sobre superficies orgánicas conductoras.
 - Se han sintetizado miméticos de [FeFe] hidrogenasa tetranucleares que contienen dos centros $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ unidos a través de cadenas de PEG de distinta longitud (**VI.1a** y **VI.1b**), los cuales son capaces de formar complejos de estequiometría 1:1 con Na^+ y K^+ .
 - El estudio electroquímico de **VI.1a** y **VI.1b** indica que las propiedades electrocatalíticas de estos miméticos de [FeFe] hidrogenasa se ven fuertemente afectadas cuando se añade un catión alcalino al medio, observándose un aumento del TOF en presencia de K^+ y una disminución en presencia de Na^+ . El origen de estas diferencias reside en los procesos de protonación que sufren los diferentes compuestos, tal y como se ha puesto de manifiesto mediante un estudio espectroscópico.

VIII. Procedimientos experimentales generales

VIII.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS

Las reacciones que usan reactivos sensibles al oxígeno y a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar utilizando técnicas de Schlenk. Los disolventes THF, CH₂Cl₂ y Et₂O proceden de un sistema de purificación de disolventes (SPS) Pure Solvent PS-MD-5. El resto de los disolventes se purificaron mediante los protocolos establecidos, destilándolos sobre CaH₂ o P₂O₅ según el caso.¹⁵⁹ Los reactivos (incluyendo los compuestos **II.3a** y **V.4**) se adquirieron en las casas comerciales Merck, Acros Organics, Alfa Aesar y Fluorochem, y se usaron tal y como se recibieron sin realizar ninguna purificación adicional. Para la realización de la cromatografía en capa fina (CCF) se emplearon cromatofolios de gel de sílice tipo F254 (Merck) de 0.2 mm de espesor. La cromatografía en columna se llevó a cabo con gel de sílice Merck 230-400 mesh o con Al₂O₃ (neutro, actividad I) de la casa Scharlab.

Los compuestos **I.16a**,¹⁵¹ **II.2b-g**,¹⁶⁰ **II.3b-g**,¹⁶⁰ **III.6**,¹⁰¹ [Ni(dppe)Cl₂],¹⁶¹ [Pt(dppe)Cl₂],¹⁶² [Ru(bpy)₂Cl₂] \cdot 2H₂O,¹⁶³ **IV.4a**,¹⁰⁹ **IV.4b**,¹¹¹ **V.5**,¹³⁴ **V.6**,¹³⁴ **VI.2a**,¹⁵² y **VI.2b**¹⁵³ se sintetizaron siguiendo los protocolos descritos en la bibliografía.

¹⁵⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of laboratory chemicals*. 6th ed.; Butterworth-Heinemann Ltd: 1997.

¹⁶⁰ **a)** Kim, J.; Hong, S. H., Dual activation of nucleophiles and electrophiles by N-heterocyclic carbene organocatalysis: chemoselective N-iminination of indoles with isocyanides. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3259-3262. **b)** Škoch, K.; Císařová, I.; Štěpnička, P., Selective gold-catalysed synthesis of cyanamides and 1-substituted 1H-tetrazol-5-amines from isocyanides. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 13788-13791.

¹⁶¹ Standley, E. A.; Smith, S. J.; Müller, P.; Jamison, T. F., A broadly applicable strategy for entry into homogeneous nickel(0) catalysts from air-stable nickel(II) complexes. *Organometallics* **2014**, *33*, 2012-2018.

¹⁶² Oberhauser, W.; Evangelisti, C.; Caporali, S.; Dal Santo, V.; Bossola, F.; Vizza, F., Ethyl lactate from dihydroxyacetone by a montmorillonite-supported Pt(II) diphosphane complex. *J. Catal.* **2017**, *350*, 133-140.

¹⁶³ Sullivan, B. P.; Salmon, D. J.; Meyer, T. J., Mixed phosphine 2,2'-bipyridine complexes of ruthenium. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 3334-3341.

VIII.2. EQUIPAMIENTO Y MEDIDAS

La caracterización de los compuestos sintetizados se realizó utilizando los siguientes equipos:

RMN

Los espectros RMN de ^1H , ^1H - ^1H COSY, ^1H -NOE, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT-135 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ se registraron en CDCl_3 , CD_2Cl_2 , $\text{DMSO-}d_6$ o CD_3CN en un equipo Bruker 300 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y referenciados a la señal del disolvente (^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$) o a una referencia externa (disolución acuosa de H_3PO_4 al 85 % para $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ para $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$).

FTIR

Los espectros de FTIR se registraron en un espectrómetro MIR (8000-400 cm^{-1}), empleando la técnica de reflectancia total atenuada (ATR), a partir del compuesto en estado sólido o de una película generada tras la evaporación de una disolución del compuesto sobre el cristal del equipo. Las bandas de FTIR se expresan en función de su intensidad relativa: débil (d), media (m), fuerte (f), y muy fuerte (mf).

HMRS-ESI

Los análisis de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se llevaron a cabo mediante la técnica de ESI con un espectrómetro de precisión de masas Agilent 6500 con un analizador Q-TOF.

Análisis elemental

Los análisis elementales se realizaron en un microanalizador LECO CHNS-932.

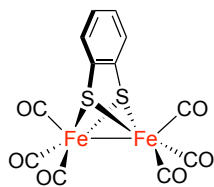
Medidas electroquímicas

Los voltamperogramas cíclicos y de onda cuadrada se registraron en un potenciómetro Metrohm Autolab modelo PGSTAT302N empleando un electrodo de trabajo de carbón vítreo de 3 mm, un contra-electrodo de hilo de Pt de 2 mm y un electrodo de referencia de Ag/AgCl 3 M. Todas las medidas, excepto aquellas en las que se especifica, se llevaron a cabo bajo Ar, a 25 °C, a partir de disoluciones de analito 10^{-3} M en CH_2Cl_2 o MeCN, las cuales contenían $[(n\text{-Bu})_4\text{N}]\text{PF}_6$ (10^{-1} M) como electrolito soporte.

VIII.3. SÍNTESIS DE COMPUESTOS DESCRITOS MÁS RELEVANTES

En este apartado se recogen los procedimientos sintéticos para preparar los compuestos descritos en la bibliografía que se han empleado en los diferentes capítulos de esta Tesis Doctoral.

Síntesis de **I.3** ⁴⁹

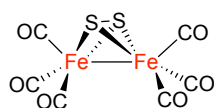


En un matraz de dos bocas de 1 L se preparó una disolución de 1.83 g (12.87 mmol, 1 equiv.) de benceno-1,2-ditioil y 6.50 g (12.87 mmol, 1 equiv.) de $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ en 440 mL de THF. La mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 h, se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexano), obteniéndose **I.3** como un sólido rojo con un rendimiento del 45 % (2.43 g, 5.79 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.16-7.10 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H) ppm.

El espectro de RMN de ^1H obtenido coincide con los datos publicados.⁴⁹

Síntesis de **I.9** ⁵³



A un matraz de fondo redondo de 5 L de tres bocas se conectó un agitador mecánico, una entrada de Ar y un borboteador. El sistema se purgó con Ar y, manteniendo el flujo

del gas, se adicionaron 50 mL de $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ (378.0 mmol, 1 equiv.) y 250 mL de MeOH previamente desgasificado mediante borboteo con Ar. A continuación, se añadieron lentamente 150 mL de una disolución acuosa de KOH al 50 % desgasificada y la mezcla se dejó agitando durante 30 minutos. La disolución se enfrió a 0 °C, tras lo cual, se añadieron 65.33 g (254.70 mmol, 5.5 equiv.) de S_8 en porciones en un intervalo de 10 min. Después de 1 h, se adicionaron 650 mL de H_2O , 1.50 L de pentano, ambos desgasificados, y 169 g (3.16 mol, 8.4 equiv.) de NH_4Cl . En este momento, se cerró el flujo de Ar y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este tiempo, las fases se separaron. La fase orgánica se filtró sobre Celita y se reservó; la acuosa se extrajo con pentano (3 x 500 mL) y las fases orgánicas resultantes se filtraron también sobre Celita. Los extractos de pentano se combinaron y el conjunto se lavó con H_2O (3 x 1 L), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , pentano), obteniéndose **I.9** como un sólido rojo con un rendimiento del 23 % (14.80 g, 43.04 mmol).

FTIR (película): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 2081 (m), 2033 (f) y 1987 (mf) cm^{-1} .

El espectro de FTIR obtenido coincide con los datos publicados.⁵³

Procedimientos para la preparación de los complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$:

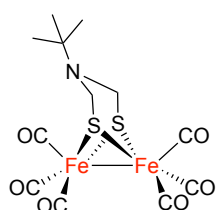
Método 1

En un matraz de fondo redondo se disuelve 1 equivalente de $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**) en THF (0.08 mmol/mL). La disolución resultante se enfría a -78 °C y a continuación, se añaden 2 equivalentes de una disolución de LiEt_3BH 1 M en THF gota a gota. Después de 30 min, se añaden lentamente 2 equivalentes de TFA. Tras 15 min, se añaden 2 equivalentes de CH_2O ac. al 37 %. La disolución resultante se deja agitando 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona 1 equivalente de la amina correspondiente y la mezcla de reacción se deja agitando durante 16 h. Tras este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

Método 2

En un matraz de fondo redondo se disuelve 1 equivalente de $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**) en THF (0.08 mmol/mL). La disolución resultante se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación, se añaden 2.1 equivalentes de una disolución de LiEt_3BH 1 M en THF gota a gota. Después de 30 min, se añaden lentamente 4 equivalentes de TFA. Tras 15 min, se añade 1 equivalente del trímero $(\text{CH}_2\text{N}^{\text{R}})_3$ correspondiente disuelto en THF (0.22 mmol/mL). La mezcla de reacción se saca del baño y se deja agitando durante aproximadamente 2 h hasta alcanzar temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

Síntesis de **II.4** ⁵³

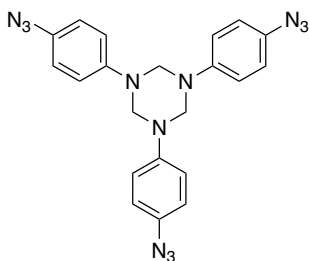


El compuesto **II.4** se sintetizó siguiendo el Método 1 para la preparación de los complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$, empleando 430 mg (1.25 mmol) del complejo $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**), 20 mL de THF, 2.62 mL (2.62 mmol) de la disolución de LiEt_3BH 1 M en THF, 0.20 mL (2.5 mmol) de TFA, 0.19 mL (2.5 mmol) de CH_2O ac. al 37 % y 0.14 mL (1.25 mmol) de *tert*-butilamina. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexano). El compuesto **I.7d** se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 40 % (220 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.22 (s an, 4H, NCH_2), 1.00 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

El espectro de RMN de ^1H obtenido coincide con los datos publicados.⁵³

Síntesis de **I.14a** ⁵⁸



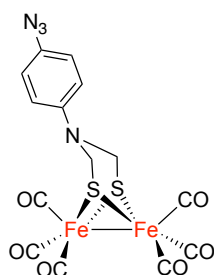
En un matraz de 100 mL se añadieron 1.82 g (13.50 mmol, 1 equiv.) de la anilina **I.16a**, 650 mg (20.31 mmol, 1.5 equiv.) de *p*- CH_2O y 78 mL de CHCl_3 . La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. Tras este tiempo, los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida, obteniéndose **I.14a** con un rendimiento cuantitativo (1.97 g,

4.50 mmol). Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin realizar ninguna purificación.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H, CH_{Ar}), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H, CH_{Ar}), 4.81 (s, 6H, CH_2) ppm.

El espectro de RMN de ^1H obtenido coincide con los datos publicados.⁵⁸

Síntesis de **I.12b**⁵⁸



El compuesto **I.12b** se sintetizó siguiendo el Método 2 para la preparación de los complejos $[(\mu\text{-ADT}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$, empleando 1.54 g (4.48 mmol) del complejo $[(\mu\text{-S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ (**I.9**), 90 mL de THF, 9.50 mL (9.50 mmol) de la disolución de LiEt_3BH 1 M en THF, 1.39 mL (17.92 mmol) de TFA y una disolución de 1.97 g (4.50 mmol) del compuesto **I.14a** en 20 mL de THF. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/ AcOEt 8:2) obteniéndose **I.12b** como un sólido negro con un rendimiento del 61 % (1.37 g, 2.72 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.01-6.98 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.75-6.72 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.30 (s, 4H, CH_2) ppm.

El espectro de RMN de ^1H obtenido coincide con los datos publicados.⁵⁸

IX. Referencias

1. U. S. Energy Information Administration. International Energy Outlook 2021. <https://www.eia.gov/outlooks/ieo/consumption/sub-topic-01.php> (acceso Oct 25, 2021).
2. a) Cammack, R. F., Michel; Robson, Robert, *Hydrogen as a fuel. Learning from the Nature*. 1st ed.; CRC Press: London, 2001. b) van Renssen, S., The hydrogen solution? *Nat. Clim. Change* **2020**, *10*, 799-801.
3. Ni, M.; Leung, M. K. H.; Sumathy, K.; Leung, D. Y. C., Potential of renewable hydrogen production for energy supply in Hong Kong. *Int. J. Hydrogen Energy* **2006**, *31*, 1401-1412.
4. a) Song, C., Introduction to hydrogen and syngas production and purification technologies. In *Hydrogen and syngas production and purification technologies*, 2009; pp 1-13. b) Rapier, R., Estimating the carbon footprint of hydrogen production. *Forbes* 6 Jun, 2020.
5. a) Carmo, M.; Fritz, D. L.; Mergel, J.; Stolten, D., A comprehensive review on PEM water electrolysis. *Int. J. Hydrogen Energy* **2013**, *38*, 4901-4934. b) You, B.; Sun, Y., Innovative strategies for electrocatalytic water splitting. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1571-1580.
6. Steinfeld, A., Solar thermochemical production of hydrogen—a review. *Sol. Energy* **2005**, *78*, 603-615.
7. Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A., Synthesis of transportation fuels from biomass: chemistry, catalysts, and engineering. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4044-4098.
8. Vignais, P. M.; Billoud, B.; Meyer, J., Classification and phylogeny of hydrogenases. *FEMS Microbiol. Rev.* **2001**, *25*, 455-501.
9. a) Stripp, S. T.; Happe, T., How algae produce hydrogen—news from the photosynthetic hydrogenase. *Dalton Trans.* **2009**, 9960-9969. b) Thauer, R. K.;

Kaster, A.-K.; Goenrich, M.; Schick, M.; Hiromoto, T.; Shima, S., Hydrogenases from *Methanogenic archaea*, nickel, a novel cofactor, and H₂ storage. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 507-536.

10. Tian, F.; Toon, O. B.; Pavlov, A. A.; De Sterck, H., A hydrogen-rich early earth atmosphere. *Science* **2005**, *308*, 1014.

11. a) Fontecilla-Camps, J. C.; Volbeda, A.; Cavazza, C.; Nicolet, Y., Structure/function relationships of [NiFe]- and [FeFe]-hydrogenases. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4273-4303. b) Vignais, P. M.; Billoud, B., Occurrence, classification, and biological function of hydrogenases: An Overview. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4206-4272.

12. Lubitz, W.; Ogata, H.; Rüdiger, O.; Reijerse, E., Hydrogenases. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4081-4148.

13. a) Peters, J. W.; Szilagyi, R. K.; Naumov, A.; Douglas, T., A radical solution for the biosynthesis of the H-cluster of hydrogenase. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 363-367. b) Driesener, R. C.; Challand, M. R.; McGlynn, S. E.; Shepard, E. M.; Boyd, E. S.; Broderick, J. B.; Peters, J. W.; Roach, P. L., [FeFe]-Hydrogenase cyanide ligands derived from s-adenosylmethionine-dependent cleavage of tyrosine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1687-1690. c) Driesener, R. C.; Duffus, B. R.; Shepard, E. M.; Bruzas, I. R.; Duschene, K. S.; Coleman, N. J. R.; Marrison, A. P. G.; Salvadori, E.; Kay, C. W. M.; Peters, J. W.; Broderick, J. B.; Roach, P. L., Biochemical and kinetic characterization of radical S-adenosyl-L-methionine enzyme HydG. *Biochemistry* **2013**, *52*, 8696-8707. d) Kuchenreuther Jon, M.; Myers William, K.; Stich Troy, A.; George Simon, J.; NejatyJahromy, Y.; Swartz James, R.; Britt, R. D., A radical intermediate in tyrosine scission to the CO and CN⁻ ligands of FeFe hydrogenase. *Science* **2013**, *342*, 472-475. e) Kuchenreuther Jon, M.; Myers William, K.; Suess Daniel, L. M.; Stich Troy, A.; Pelmeshnikov, V.; Shiigi Stacey, A.; Cramer Stephen, P.; Swartz James, R.; Britt, R. D.; George Simon, J., The HydG enzyme generates an Fe(CO)₂(CN) synthon in assembly of the FeFe hydrogenase H-cluster. *Science* **2014**, *343*, 424-427. f) Duffus, B. R.; Ghose, S.; Peters, J. W.; Broderick, J. B., Reversible H

atom abstraction catalyzed by the radical S-adenosylmethionine enzyme HydG. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13086-13089.

14. a) Thauer, R. K.; Klein, A. R.; Hartmann, G. C., Reactions with molecular hydrogen in microorganisms: evidence for a purely organic hydrogenation catalyst. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3031-3042. b) Lyon, E. J.; Shima, S.; Boecher, R.; Thauer, R. K.; Grevels, F.-W.; Bill, E.; Roseboom, W.; Albracht, S. P. J., Carbon monoxide as an intrinsic ligand to iron in the active site of the iron-sulfur-cluster-free hydrogenase H₂-forming methylenetetrahydromethanopterin dehydrogenase as revealed by infrared spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14239-14248.

15. Wu, L. F.; Mandrand, M. A., Microbial hydrogenases: Primary structure, classification, signatures and phylogeny. *FEMS Microbiol. Rev.* **1993**, *10*, 243-269.

16. a) Pierik, A. J.; Schmelz, M.; Lenz, O.; Friedrich, B.; Albracht, S. P. J., Characterization of the active site of a hydrogen sensor from *Alcaligenes eutrophus*. *FEBS Lett.* **1998**, *438*, 231-235. b) Bernhard, M.; Buhrke, T.; Bleijlevens, B.; De Lacey, A. L.; Fernandez, V. M.; Albracht, S. P. J.; Friedrich, B., The H₂ sensor of *Ralstonia eutropha*: biochemical characteristics, spectroscopic properties, and its interaction with a histidine protein kinase. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 15592-15597.

17. Thauer, R. K., Hydrogenases and the global H₂ cycle. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 919-921.

18. Adams, M. W. W., The structure and mechanism of iron-hydrogenases. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **1990**, *1020*, 115-145.

19. Jones, A. K.; Sillery, E.; Albracht, S. P. J.; Armstrong, F. A., Direct comparison of the electrocatalytic oxidation of hydrogen by an enzyme and a platinum catalyst. *Chem. Commun.* **2002**, 866-867.

-
- 20.** Schwörer, B.; Fernandez, V. M.; Zirngibl, C.; Thauer, R. K., H₂-forming N⁵,N¹⁰-methylenetetrahydromethanopterin dehydrogenase from *Methanobacterium thermoautotrophicum*. Studies of the catalytic mechanism of H₂ formation using hydrogen isotopes. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *212*, 255-261.
- 21.** a) Hatchikian, E. C.; Forget, N.; Fernandez, V. M.; Williams, R.; Cammack, R., Further characterization of the [Fe]-hydrogenase from *Desulfovibrio desulfuricans* ATCC 7757. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *209*, 357-365. b) Cammack, R., Hydrogenase sophistication. *Nature* **1999**, *397*, 214-215. c) Frey, M., Hydrogenases: hydrogen-activating enzymes. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 153-160.
- 22.** Peters John, W.; Lanzilotta William, N.; Lemon Brian, J.; Seefeldt Lance, C., X-ray crystal structure of the Fe-only hydrogenase (*Cpl*) from *Clostridium pasteurianum* to 1.8 angstrom resolution. *Science* **1998**, *282*, 1853-1858.
- 23.** a) Nicolet, Y.; Piras, C.; Legrand, P.; Hatchikian, C. E.; Fontecilla-Camps, J. C., *Desulfovibrio desulfuricans* iron hydrogenase: the structure shows unusual coordination to an active site Fe binuclear center. *Structure* **1999**, *7*, 13-23. b) Mulder, D. W.; Boyd, E. S.; Sarma, R.; Lange, R. K.; Endrizzi, J. A.; Broderick, J. B.; Peters, J. W., Stepwise [FeFe]-hydrogenase H-cluster assembly revealed in the structure of HydA^{ΔEFG}. *Nature* **2010**, *465*, 248-251.
- 24.** Nicolet, Y.; Lemon, B. J.; Fontecilla-Camps, J. C.; Peters, J. W., A novel FeS cluster in Fe-only hydrogenases. *Trends Biochem. Sci.* **2000**, *25*, 138-143.
- 25.** Knörzer, P.; Silakov, A.; Foster, C. E.; Armstrong, F. A.; Lubitz, W.; Happe, T., Importance of the protein framework for catalytic activity of [FeFe]-hydrogenases. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 1489-1499.
- 26.** a) Esmieu, C.; Guo, M.; Redman, H. J.; Lundberg, M.; Berggren, G., Synthesis of a miniaturized [FeFe] hydrogenase model system. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 2280-2284. b) Senger, M.; Mebs, S.; Duan, J.; Shulenina, O.; Laun, K.; Kertess, L.; Wittkamp, F.; Apfel, U.-P.; Happe, T.; Winkler, M.; Haumann, M.; Stripp, S. T., Protonation/reduction dynamics at the [4Fe-4S] cluster of the

hydrogen-forming cofactor in [FeFe]-hydrogenases. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 3128-3140. **c)** Rodríguez-Maciá, P.; Kertess, L.; Burnik, J.; Birrell, J. A.; Hofmann, E.; Lubitz, W.; Happe, T.; Rüdiger, O., His-ligation to the [4Fe-4S] subcluster tunes the catalytic bias of [FeFe] hydrogenase. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 472-481.

27. Page, C. C.; Moser, C. C.; Chen, X.; Dutton, P. L., Natural engineering principles of electron tunnelling in biological oxidation–reduction. *Nature* **1999**, *402*, 47-52.

28. **a)** Cornish, A. J.; Gärtner, K.; Yang, H.; Peters, J. W.; Hegg, E. L., Mechanism of proton transfer in [FeFe]-hydrogenase from *Clostridium pasteurianum*. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 38341-38347. **b)** Long, H.; King, P. W.; Chang, C. H., Proton transport in *Clostridium pasteurianum* [FeFe] hydrogenase I: a computational study. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 890-900. **c)** Hong, G.; Cornish, A. J.; Hegg, E. L.; Pachter, R., On understanding proton transfer to the biocatalytic [Fe—Fe]H sub-cluster in [Fe—Fe]H₂ases: QM/MM MD simulations. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2011**, *1807*, 510-517.

29. **a)** Berggren, G.; Adamska, A.; Lambertz, C.; Simmons, T. R.; Esselborn, J.; Atta, M.; Gambarelli, S.; Mouesca, J. M.; Reijerse, E.; Lubitz, W.; Happe, T.; Artero, V.; Fontecave, M., Biomimetic assembly and activation of [FeFe]-hydrogenases. *Nature* **2013**, *499*, 66-69. **b)** Esselborn, J.; Lambertz, C.; Adamska-Venkatesh, A.; Simmons, T.; Berggren, G.; Noth, J.; Siebel, J.; Hemschemeier, A.; Artero, V.; Reijerse, E.; Fontecave, M.; Lubitz, W.; Happe, T., Spontaneous activation of [FeFe]-hydrogenases by an inorganic [2Fe] active site mimic. *Nature Chemical Biology* **2013**, *9*, 607-609. **c)** Siebel, J. F.; Adamska-Venkatesh, A.; Weber, K.; Rumpel, S.; Reijerse, E.; Lubitz, W., Hybrid [FeFe]-hydrogenases with modified active sites show remarkable residual enzymatic activity. *Biochemistry* **2015**, *54*, 1474-83.

30. **a)** Adamska, A.; Silakov, A.; Lambertz, C.; Rüdiger, O.; Happe, T.; Reijerse, E.; Lubitz, W., Identification and characterization of the “super-reduced” state of the H-cluster in [FeFe] hydrogenase: a new building block for the catalytic

cycle? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11458-11462. **b)** Schilter, D.; Camara, J. M.; Huynh, M. T.; Hammes-Schiffer, S.; Rauchfuss, T. B., Hydrogenase enzymes and their synthetic models: the role of metal hydrides. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8693-8749. **c)** Wittkamp, F.; Senger, M.; Stripp, S. T.; Apfel, U. P., [FeFe]-Hydrogenases: recent developments and future perspectives. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5934-5942. **d)** Sanchez, M. L. K.; Sommer, C.; Reijerse, E.; Birrell, J. A.; Lubitz, W.; Dyer, R. B., Investigating the kinetic competency of CrHydA1 [FeFe] hydrogenase intermediate states via time-resolved infrared spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16064-16070. **e)** Kleinhaus, J. T.; Wittkamp, F.; Yadav, S.; Siegmund, D.; Apfel, U.-P., [FeFe]-hydrogenases: maturation and reactivity of enzymatic systems and overview of biomimetic models. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1668-1784.

31. **a)** Senger, M.; Laun, K.; Wittkamp, F.; Duan, J.; Haumann, M.; Happe, T.; Winkler, M.; Apfel, U.-P.; Stripp, S. T., Proton-Coupled Reduction of the Catalytic [4Fe-4S] cluster in [FeFe]-hydrogenases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16503-16506. **b)** Duan, J.; Mebs, S.; Laun, K.; Wittkamp, F.; Heberle, J.; Happe, T.; Hofmann, E.; Apfel, U.-P.; Winkler, M.; Senger, M.; Haumann, M.; Stripp, S. T., Geometry of the catalytic active site in [FeFe]-hydrogenase is determined by hydrogen bonding and proton transfer. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9140-9149. **c)** Winkler, M.; Senger, M.; Duan, J.; Esselborn, J.; Wittkamp, F.; Hofmann, E.; Apfel, U.-P.; Stripp, S. T.; Happe, T., Accumulating the hydride state in the catalytic cycle of [FeFe]-hydrogenases. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 16115.

32. **a)** Sommer, C.; Adamska-Venkatesh, A.; Pawlak, K.; Birrell, J. A.; Rüdiger, O.; Reijerse, E. J.; Lubitz, W., Proton coupled electronic rearrangement within the H-cluster as an essential step in the catalytic cycle of [FeFe] hydrogenases. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1440-1443. **b)** Birrell, J. A.; Pelmeshnikov, V.; Mishra, N.; Wang, H.; Yoda, Y.; Tamasaku, K.; Rauchfuss, T. B.; Cramer, S. P.; Lubitz, W.; DeBeer, S., Spectroscopic and computational evidence that [FeFe] hydrogenases operate exclusively with CO-bridged intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 222-232.

33. Haumann, M.; Stripp, S. T., The molecular proceedings of biological hydrogen turnover. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1755-1763.
34. Silakov, A.; Kamp, C.; Reijerse, E.; Happe, T.; Lubitz, W., Spectroelectrochemical characterization of the active site of the [FeFe] hydrogenase HydA1 from *Chlamydomonas reinhardtii*. *Biochemistry* **2009**, *48*, 7780-7786.
35. Roseboom, W.; De Lacey, A. L.; Fernandez, V. M.; Hatchikian, E. C.; Albracht, S. P. J., The active site of the [FeFe]-hydrogenase from *Desulfovibrio desulfuricans*. II. Redox properties, light sensitivity and CO-ligand exchange as observed by infrared spectroscopy. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2006**, *11*, 102-118.
36. Mészáros, L. S.; Ceccaldi, P.; Lorenzi, M.; Redman, H. J.; Pfitzner, E.; Heberle, J.; Senger, M.; Stripp, S. T.; Berggren, G., Spectroscopic investigations under whole-cell conditions provide new insight into the metal hydride chemistry of [FeFe]-hydrogenase. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4608-4617.
37. Bruschi, M.; Greco, C.; Kaukonen, M.; Fantucci, P.; Ryde, U.; De Gioia, L., Influence of the [2Fe]H subcluster environment on the properties of key intermediates in the catalytic cycle of [FeFe] hydrogenases: hints for the rational design of synthetic catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3503-3506.
38. a) Carroll, M. E.; Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B.; Carroll, P. J., Synthetic Models for the active site of the [FeFe]-hydrogenase: catalytic proton reduction and the structure of the doubly protonated intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18843-18852. b) Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A., Deuteration mechanistic studies of hydrogenase mimics. *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3934-3950.
39. Sørensen, B., Fuel Cells. In *Hydrogen and fuel cells*, 2nd ed.; Academic Press: 2012; pp 95-200.
40. a) Dale-Evans, A. R.; Robinson, M. J.; Lloyd-Laney, H. O.; Gavaghan, D. J.; Bond, A. M.; Parkin, A., A voltammetric perspective of multi-electron and

proton transfer in protein redox chemistry: insights from computational analysis of *Escherichia coli* HypD fourier transformed alternating current voltammetry. *Front. Chem.* **2021**, *9*. **b)** Yu, L.; Duan, J.; Zhao, W.; Huang, Y.; Hou, B., Characteristics of hydrogen evolution and oxidation catalyzed by *Desulfovibrio caledoniensis* biofilm on pyrolytic graphite electrode. *Electrochim. Acta* **2011**, *56*, 9041-9047. **c)** McIntosh, C. L.; Germer, F.; Schulz, R.; Appel, J.; Jones, A. K., The [NiFe]-hydrogenase of the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 Works bidirectionally with a bias to H₂ production. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11308-11319. **d)** Treviño, R. E.; Slater, J. W.; Shafaat, H. S., Robust carbon-based electrodes for hydrogen evolution through site-selective covalent attachment of an artificial metalloenzyme. *ACS Appl. Energy Mater.* **2020**, *3*, 11099-11112.

41. **a)** Xu, Q.; Gu, S.-X.; Jin, L.; Zhou, Y.-e.; Yang, Z.; Wang, W.; Hu, X., Graphene/polyaniline/gold nanoparticles nanocomposite for the direct electron transfer of glucose oxidase and glucose biosensing. *Sens. Actuators, B* **2014**, *190*, 562-569. **b)** Krishnan, S. K.; Singh, E.; Singh, P.; Meyyappan, M.; Nalwa, H. S., A review on graphene-based nanocomposites for electrochemical and fluorescent biosensors. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 8778-8881. **c)** Dutta, S.; Kim, J.; Ide, Y.; Ho Kim, J.; Hossain, M. S. A.; Bando, Y.; Yamauchi, Y.; Wu, K. C. W., 3D network of cellulose-based energy storage devices and related emerging applications. *Mater. Horiz.* **2017**, *4*, 522-545.

42. Cracknell, J. A.; Vincent, K. A.; Armstrong, F. A., Enzymes as working or inspirational electrocatalysts for fuel cells and electrolysis. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2439-2461.

43. Szczesny, J.; Birrell, J. A.; Conzuelo, F.; Lubitz, W.; Ruff, A.; Schuhmann, W., Redox-polymer-based high-current-density gas-diffusion H₂-oxidation bioanode using [FeFe] hydrogenase from *Desulfovibrio desulfuricans* in a membrane-free biofuel cell. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16506-16510.

44. Reihlen, H.; Gruhl, A.; v. Hessling, G., Über den photochemischen und oxydativen abbau von carbonylen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 472, 268-287.
45. Li, Y.; Rauchfuss, T. B., Synthesis of diiron(I) dithiolato carbonyl complexes. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7043-7077.
46. a) Olsen, M. T.; Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B., Hydrogen activation by biomimetic diiron dithiolates. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 7507-7509. b) Camara, J. M.; Rauchfuss, T. B., Combining acid–base, redox and substrate binding functionalities to give a complete model for the [FeFe]-hydrogenase. *Nature Chem.* **2012**, 4, 26-30. c) Lansing, J. C.; Camara, J. M.; Gray, D. E.; Rauchfuss, T. B., Hydrogen production catalyzed by bidirectional, biomimetic models of the [FeFe]-hydrogenase active site. *Organometallics* **2014**, 33, 5897-5906.
47. Felton, G. A. N.; Mebi, C. A.; Petro, B. J.; Vannucci, A. K.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L., Review of electrochemical studies of complexes containing the Fe₂S₂ core characteristic of [FeFe]-hydrogenases including catalysis by these complexes of the reduction of acids to form dihydrogen. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2681-2699.
48. Nametkin, N. S.; Tyurin, V. D.; Kukina, M. A., Synthesis and some properties of sulfur-containing iron tricarbonyl complexes. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 149, 355-370.
49. Cabeza, J. A.; Martínez-García, M. A.; Riera, V.; Ardura, D.; García-Granda, S., Binuclear iron(I), ruthenium(I), and osmium(I) hexacarbonyl complexes containing a bridging benzene-1,2-dithiolate ligand. Synthesis, X-ray structures, protonation reactions, and EHMO calculations. *Organometallics* **1998**, 17, 1471-1477.
50. Zhang, Q.-Q.; Dickson, R. S.; Fallon, G. D.; Mayadunne, R., A comparison of the reactions of pentacarbonyliron with cyclic thioethers and related dialkyl sulfides. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 627, 201-205.

-
51. Seyferth, D.; Hames, B. W., Synthesis of μ,μ' -(1,1'-dithiolatoferrocene)hexacarbonyldiiron. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, 77, L1-L2.
52. Apfel, U.-P.; Rudolph, M.; Apfel, C.; Robl, C.; Langenegger, D.; Hoyer, D.; Jaun, B.; Ebert, M.-O.; Alpermann, T.; Seebach, D.; Weigand, W., Reaction of $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ with octreotide—chemical, electrochemical and biological investigations. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 3065-3071.
53. Stanley, J. L.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R., Studies on the condensation pathway to and properties of diiron azadithiolate carbonyls. *Organometallics* **2007**, 26, 1907-1911.
54. Wen, N.; Xu, F.; Feng, Y.; Du, S., A new cumulene diiron complex related to the active site of Fe-only hydrogenases and its phosphine substituted derivatives: Synthesis, electrochemistry and structural characterization. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, 105, 1123-1130.
55. Seyferth, D.; Womack, G. B.; Henderson, R. S.; Cowie, M.; Hames, B. W., Michael-type addition reactions of bis(μ -mercapto)bis(tricarbonyliron): proximity-induced formation of bidentate organosulfur ligands. *Organometallics* **1986**, 5, 1568-1575.
56. Li, Y.-L.; Wu, Y.; Wei, J.; Xie, B.; Zou, L.-K.; Cheng, J.; Wang, Z.; He, J.; Wu, M.-L.; Zhao, P.-H., Investigations on the synthesis, structural characterization and electrochemical properties of diiron azadithiolate complexes and phosphine-substituted derivatives. *Polyhedron* **2017**, 135, 231-236.
57. Song, L. C., Investigations on butterfly Fe/S cluster S-centered anions (μ -S) $_2$ Fe $_2$ (CO) $_6$, (μ -S)(μ -RS)Fe $_2$ (CO) $_6$, and related species. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 21-8.
58. Merinero, A. D.; Collado, A.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Caballero, A.; Zapata, F.; Sierra, M. A., Triazole-containing

[FeFe] hydrogenase mimics: synthesis and electrocatalytic behavior. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 16267-16278.

59. a) Böhme, H.; Denis, J.-P.; Drechsler, H.-J., Bildung und reaktionsverhalten von N,N-bis(halogenmethyl)-carbonsäureamiden. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *1979*, 1447-1455. b) Lawrence, J. D.; Li, H.; Rauchfuss, T. B., Beyond Fe-only hydrogenases: -functionalized 2-aza-1,3-dithiolates $\text{Fe}_2[(\text{SCH}_2)_2\text{NR}](\text{CO})_x$ ($x = 5, 6$). *Chem. Commun.* **2001**, 1482-1483.

60. Liu, T.; Wang, M.; Shi, Z.; Cui, H.; Dong, W.; Chen, J.; Åkermark, B.; Sun, L., Synthesis, structures and electrochemical properties of nitro- and amino-functionalized diiron azadithiolates as active site models of Fe-Only hydrogenases. *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 4474-4479.

61. Aguado, S.; Casarrubios, L.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A., Revisiting the photochemical synthesis of [FeFe]-hydrogenase mimics: reaction optimization, mechanistic study and electrochemical behaviour. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 29855-29867.

62. Westmeyer, M. D.; Rauchfuss, T. B.; Verma, A. K., Iron sulfido derivatives of the fullerenes C₆₀ and C₇₀. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7140-7147.

63. Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Electron and proton transfers at diiron dithiolate sites relevant to the catalysis of proton reduction by the [FeFe]-hydrogenases. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1476-1494.

64. a) Borg, S. J.; Behrsing, T.; Best, S. P.; Razavet, M.; Liu, X.; Pickett, C. J., Electron transfer at a dithiolate-bridged diiron assembly: electrocatalytic hydrogen evolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16988-16999. b) Takahashi, K.; Murakami, M.; Yamanaka, S., Role of the phosphoinositide 3-kinase pathway in mouse embryonic stem (ES) cells. *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 1522-1525. c) Capon, J.-F.; Ezzaher, S.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Davin, T. J.; McGrady, J. E.; Muir, K. W., Electrochemical and

theoretical investigations of the reduction of $[\text{Fe}_2(\text{CO})_5\text{L}\{\mu\text{-SCH}_2\text{XCH}_2\text{S}\}]$ complexes related to $[\text{FeFe}]$ hydrogenase. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 2052-2064.

d) Greco, C.; Zampella, G.; Bertini, L.; Bruschi, M.; Fantucci, P.; De Gioia, L., Insights into the mechanism of electrocatalytic hydrogen evolution mediated by $\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{C}_3\text{H}_6)(\text{CO})_6$: the simplest functional model of the Fe-hydrogenase active site. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 108-116. **e)** Borg, S. J.; Ibrahim, S. K.; Pickett, C. J.; Best, S. P., Electrocatalysis of hydrogen evolution by synthetic diiron units using weak acids as the proton source: pathways of doubtful relevance to enzymic catalysis by the diiron subsite of $[\text{FeFe}]$ hydrogenase. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 852-860.

65. Felton, G. A. N.; Vannucci, A. K.; Chen, J.; Lockett, L. T.; Okumura, N.; Petro, B. J.; Zakai, U. I.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L., Hydrogen generation from weak acids: electrochemical and computational studies of a diiron hydrogenase mimic. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12521-12530.

66. **a)** Ott, S.; Kritikos, M.; Åkermark, B.; Sun, L.; Lomoth, R., A Biomimetic Pathway for hydrogen evolution from a model of the iron hydrogenase active site. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1006-1009. **b)** Capon, J.-F.; Ezzaher, S.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Electrochemical insights into the mechanisms of proton reduction by $[\text{Fe}_2(\text{CO})_6\{\mu\text{-SCH}_2\text{N}(\text{R})\text{CH}_2\text{S}\}]$ complexes related to the $[\text{2Fe}]\text{H}$ subsite of $[\text{FeFe}]$ hydrogenase. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 1954-1964.

67. Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L., A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *J. Chem. Educ.* **2018**, *95*, 197-206.

68. **a)** Gloaguen, F.; Lawrence, J. D.; Schmidt, M.; Wilson, S. R.; Rauchfuss, T. B., Synthetic and structural studies on $[\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{CN})_x(\text{CO})_{6-x}]^x$ as active site models for Fe-only hydrogenases. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12518-12527. **b)** Mejia-Rodriguez, R.; Chong, D.; Reibenspies, J. H.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y., The hydrophilic phosphotriazaadamantane ligand in the

development of H_2 production electrocatalysts: iron hydrogenase model complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12004-12014. **c)** Eilers, G.; Schwartz, L.; Stein, M.; Zampella, G.; de Gioia, L.; Ott, S.; Lomoth, R., Ligand versus metal protonation of an iron hydrogenase active site mimic. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 7075-7084. **d)** Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B., Terminal hydride in [FeFe]-hydrogenase model has lower potential for H_2 production than the isomeric bridging hydride. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2261-2263. **e)** Gao, S.; Fan, J.; Sun, S.; Peng, X.; Zhao, X.; Hou, J., Selenium-bridged diiron hexacarbonyl complexes as biomimetic models for the active site of Fe-Fe hydrogenases. *Dalton Trans.* **2008**, 2128-2135. **f)** Si, G.; Wang, W.-G.; Wang, H.-Y.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Facile synthesis and functionality-dependent electrochemistry of Fe-only hydrogenase mimics. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8101-8111.

69. **a)** Chong, D.; Georgakaki, I. P.; Mejia-Rodriguez, R.; Sanabria-Chinchilla, J.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y., Electrocatalysis of hydrogen production by active site analogues of the iron hydrogenase enzyme: structure/function relationships. *Dalton Trans.* **2003**, 4158-4163. **b)** Song, L.-C.; Yang, Z.-Y.; Bian, H.-Z.; Liu, Y.; Wang, H.-T.; Liu, X.-F.; Hu, Q.-M., Diiron oxadithiolate type models for the active site of iron-only hydrogenases and biomimetic hydrogen evolution catalyzed by $\text{Fe}_2(\mu\text{-SCH}_2\text{OCH}_2\text{S-}\mu)(\text{CO})_6$. *Organometallics* **2005**, *24*, 6126-6135. **c)** Hou, J.; Peng, X.; Liu, J.; Gao, Y.; Zhao, X.; Gao, S.; Han, K., A binuclear isocyanide azadithiolatoiron complex relevant to the active site of Fe-only hydrogenases: synthesis, structure and electrochemical properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 4679-4686. **d)** Dey, S.; Rana, A.; Dey, S. G.; Dey, A., Electrochemical hydrogen production in acidic water by an azadithiolate bridged synthetic hydrogenase mimic: role of aqueous solvation in lowering overpotential. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 429-436.

70. **a)** Costentin, C.; Drouet, S.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Turnover numbers, turnover frequencies, and overpotential in molecular catalysis of electrochemical reactions. Cyclic voltammetry and preparative-scale electrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11235-11242. **b)** Rountree, E. S.; McCarthy, B. D.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L., Evaluation of homogeneous electrocatalysts by cyclic voltammetry. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 9983-10002. **c)** Costentin, C.;

Passard, G.; Savéant, J.-M., Benchmarking of Homogeneous Electrocatalysts: Overpotential, turnover frequency, limiting turnover number. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5461-5467. **d)** Gloaguen, F., Electrochemistry of simple organometallic models of iron–iron hydrogenases in organic solvent and water. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 390-398.

71. Quentel, F.; Gloaguen, F., Kinetic and thermodynamic aspects of the electrocatalysis of acid reduction in organic solvent using molecular diiron-dithiolate compounds. *Electrochim. Acta* **2013**, *110*, 641-645.

72. Donovan, E. S.; McCormick, J. J.; Nichol, G. S.; Felton, G. A. N., Cyclic voltammetric studies of chlorine-substituted diiron benzenedithiolato hexacarbonyl electrocatalysts inspired by the [FeFe]-hydrogenase active site. *Organometallics* **2012**, *31*, 8067-8070.

73. Zhao, P.-H.; Hu, M.-Y.; Li, J.-R.; Ma, Z.-Y.; Wang, Y.-Z.; He, J.; Li, Y.-L.; Liu, X.-F., Influence of dithiolate bridges on the structures and electrocatalytic performance of small bite-angle PNP-chelated diiron complexes $\text{Fe}_2(\mu\text{-xdt})(\text{CO})_4\{\kappa^2\text{-(Ph}_2\text{P)}_2\text{NR}\}$ related to [FeFe]-hydrogenases. *Organometallics* **2019**, *38*, 385-394.

74. **a)** Ott, S.; Kritikos, M.; Åkermark, B.; Sun, L., Synthesis and structure of a biomimetic model of the iron hydrogenase active site covalently linked to a ruthenium photosensitizer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3285-3288. **b)** Wolpher, H.; Borgström, M.; Hammarström, L.; Bergquist, J.; Sundström, V.; Styring, S.; Sun, L.; Åkermark, B., Synthesis and properties of an iron hydrogenase active site model linked to a ruthenium tris-bipyridine photosensitizer. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 989-991. **c)** Ott, S.; Borgström, M.; Kritikos, M.; Lomoth, R.; Bergquist, J.; Åkermark, B.; Hammarström, L.; Sun, L., Model of the iron hydrogenase active site covalently linked to a ruthenium photosensitizer: synthesis and photophysical properties. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4683-4692. **d)** Ekström, J.; Abrahamsson, M.; Olson, C.; Bergquist, J.; Kaynak, F. B.; Eriksson, L.; Sun, L.; Becker, H.-C.; Åkermark, B.; Hammarström, L.; Ott, S., Bio-inspired, side-on attachment of a ruthenium photosensitizer to an iron

hydrogenase active site model. *Dalton Trans.* **2006**, 4599-4606. e) Gao, W.; Liu, J.; Jiang, W.; Wang, M.; Weng, L.; Åkermark, B.; Sun, L., An azadithiolate bridged Fe₂S₂ complex as active site model of FeFe-hydrogenase covalently linked to a Re(CO)₃(bpy)(py) photosensitizer aiming for light-driven hydrogen production. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 915-921.

75. Ahmed, M. E.; Dey, S.; Mondal, B.; Dey, A., H₂ evolution catalyzed by a FeFe-hydrogenase synthetic model covalently attached to graphite surfaces. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8188-8191.

76. a) Vijaikanth, V.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Chemically modified electrode based on an organometallic model of the [FeFe] hydrogenase active center. *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*, 427-430. b) Le Goff, A.; Artero, V.; Metayé, R.; Moggia, F.; Jusselme, B.; Razavet, M.; Tran, P. D.; Palacin, S.; Fontecave, M., Immobilization of FeFe hydrogenase mimics onto carbon and gold electrodes by controlled aryldiazonium salt reduction: an electrochemical, XPS and ATR-IR study. *Int. J. Hydrogen Energy* **2010**, *35*, 10790-10796.

77. Chmielowiec, B.; Saadi, F. H.; Baricuatro, J. H.; Javier, A.; Kim, Y.-G.; Sun, G.; Darensbourg, M. Y.; Soriaga, M. P., Molecular catalysis that transpires only when the complex is heterogenized: Studies of a hydrogenase complex surface-tethered on polycrystalline and (111)-faceted gold by EC, PM-FT-IRRAS, HREELS, XPS and STM. *J. Electroanal. Chem.* **2014**, *716*, 63-70.

78. Zaffaroni, R.; Detz, R. J.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H., A functional hydrogenase mimic chemisorbed onto fluorine-doped tin oxide electrodes: a strategy towards water splitting devices. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 209-218.

79. a) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Catalysis of the electrochemical H₂ evolution by di-iron sub-site models. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1664-1676. b) Wang, M.; Chen, L.; Li, X.; Sun, L., Approaches to efficient molecular catalyst systems for photochemical H₂ production using [FeFe]-hydrogenase active site mimics. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 12793-12800. c)

Wang, N.; Wang, M.; Chen, L.; Sun, L., Reactions of [FeFe]-hydrogenase models involving the formation of hydrides related to proton reduction and hydrogen oxidation. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 12059-12071. **d)** Rauchfuss, T. B., Diiron azadithiolates as models for the [FeFe]-hydrogenase active site and paradigm for the role of the second coordination sphere. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2107-2116. **e)** Arrigoni, F.; Mohamed Bouh, S.; Elleouet, C.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; De Gioia, L.; Zampella, G., Electrochemical and theoretical investigations of the oxidatively induced reactivity of the complex $[\text{Fe}_2(\text{CO})_4(\kappa^2\text{-dmpe})(\mu\text{-adt}^{\text{Bn}})]$ related to the active site of [FeFe] hydrogenases. *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24, 15036-15051. **f)** Arrigoni, F.; Bertini, L.; Bruschi, M.; Greco, C.; De Gioia, L.; Zampella, G., H_2 activation in [FeFe]-hydrogenase cofactor versus diiron dithiolate models: factors underlying the catalytic success of nature and implications for an improved biomimicry. *Chem. - Eur. J.* **2019**, 25, 1227-1241. **g)** Borthakur, B.; Vargas, A.; Phukan, A. K., A computational study of carbene ligand stabilization of biomimetic models of the rotated Hred state of [FeFe]-hydrogenase. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2019, 2295-2303. **h)** Ghosh, S.; Hollingsworth, N.; Warren, M.; Hrovat, D. A.; Richmond, M. G.; Hogarth, G., Hydrogenase biomimics containing redox-active ligands: $\text{Fe}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-edt})(\kappa^2\text{-bpcd})$ with electron-acceptor 4,5-bis(diphenylphosphino)-4-cyclopenten-1,3-dione (bpcd) as a potential $[\text{Fe}_4\text{-S}_4]_{\text{H}}$ surrogate. *Dalton Trans.* **2019**, 48, 6051-6060. **i)** Nurttala, S. S.; Zaffaroni, R.; Mathew, S.; Reek, J. N. H., Control of the overpotential of a [FeFe] hydrogenase mimic by a synthetic second coordination sphere. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 3081-3084.

80. Roy, L. E.; Batista, E. R.; Hay, P. J., Theoretical studies on the redox potentials of Fe dinuclear complexes as models for hydrogenase. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 9228-9237.

81. Jablonskytė, A.; Webster, L. R.; Simmons, T. R.; Wright, J. A.; Pickett, C. J., Electronic control of the protonation rates of Fe–Fe bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13038-13044.

- 82.** Rana, A.; Kumar Das, P.; Mondal, B.; Dey, S.; Crouthers, D.; Dey, A., Investigation of bridgehead effects on reduction potential in alkyl and aryl azadithiolate-bridged (μ -SCH₂XCH₂S) [Fe(CO)₃]₂ synthetic analogues of [FeFe]-H₂ase active site. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 2018, 3633-3643.
- 83.** a) Lawrence, J. D.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R., New class of diiron dithiolates related to the Fe-only hydrogenase active site: synthesis and characterization of [Fe₂(SR)₂(CNMe)₇]²⁺. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6193-6195. b) Song, L.-C.; Li, Q.-S.; Yang, Z.-Y.; Hua, Y.-J.; Bian, H.-Z.; Hu, Q.-M., Synthesis and characterization of diiron thiadithiolate complexes related to the active site of [FeFe]-hydrogenases. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2010, 1119-1128. c) Wang, W.-G.; Wang, F.; Wang, H.-Y.; Si, G.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Photocatalytic hydrogen evolution by [FeFe] hydrogenase mimics in homogeneous solution. *Chem. - Asian J.* **2010**, 5, 1796-1803.
- 84.** Crouthers, D. J.; Denny, J. A.; Bethel, R. D.; Munoz, D. G.; Darensbourg, M. Y., Conformational mobility and pendent base effects on electrochemistry of synthetic analogues of the [FeFe]-hydrogenase active site. *Organometallics* **2014**, 33, 4747-4755.
- 85.** Lyon, E. J.; Georgakaki, I. P.; Reibenspies, J. H.; Darensbourg, M. Y., Coordination sphere flexibility of active-site models for Fe-only hydrogenase: studies in intra- and intermolecular diatomic ligand exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3268-3278.
- 86.** Wang, W.-G.; Wang, F.; Wang, H.-Y.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Electron transfer and hydrogen generation from a molecular dyad: platinum(II) alkynyl complex anchored to [FeFe] hydrogenase subsite mimic. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 2420-2426.
- 87.** Tard, C.; Borg, S. J.; Fairhurst, S. A.; Pickett, C. J.; Best, S. P., Electronic communication between dithiolato-bridged diiron carbonyl and S-bridged redox-active centres. *Inorganics* **2019**, 7, 37.

88. a) Morvan, D.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Le Goff, A.; Marchivie, M.; Michaud, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Yaouanc, J.-J.; Pichon, R.; Kervarec, N., N-Heterocyclic carbene ligands in nonsymmetric diiron models of hydrogenase active sites. *Organometallics* **2007**, *26*, 2042-2052. b) He, J.; Deng, C.-L.; Li, Y.; Li, Y.-L.; Wu, Y.; Zou, L.-K.; Mu, C.; Luo, Q.; Xie, B.; Wei, J.; Hu, J.-W.; Zhao, P.-H.; Zheng, W., A new route to the synthesis of phosphine-substituted diiron aza- and oxadithiolate complexes. *Organometallics* **2017**, *36*, 1322-1330.

89. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.

90. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.

91. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.

92. Andrae, D.; Häußermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuß, H., Energy-adjusted *ab initio* pseudopotentials for the second and third row transition elements. *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123-141.
93. Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A., Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-2261.
94. Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A., Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3665.
95. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
96. Gao, S.; Liu, Y.; Shao, Y.; Jiang, D.; Duan, Q., Iron carbonyl compounds with aromatic dithiolate bridges as organometallic mimics of [FeFe] hydrogenases. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *402*, 213081.
97. Astruc, D., Ferrocenyl dendrimers: multi-electron redox reagents and their applications. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 764-772.
98. a) Chen, L.; Wang, M.; Gloaguen, F.; Zheng, D.; Zhang, P.; Sun, L., Multielectron-transfer templates *via* consecutive two-electron transformations: iron-sulfur complexes relevant to biological enzymes. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 13968-13973. b) Chen, L.; Wang, M.; Gloaguen, F.; Zheng, D.; Zhang, P.; Sun, L., Tetranuclear iron complexes bearing benzenetetra-thiolate bridges as four-electron transformation templates and their electrocatalytic properties for proton reduction. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 1798-1806.

99. Gao, W.; Liu, J.; Ma, C.; Weng, L.; Jin, K.; Chen, C.; Åkermark, B.; Sun, L., Synthesis, structures and electrochemical properties of amino-derivatives of diiron azadithiolates as active site models of Fe-only hydrogenase. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1071-1080.

100. a) Gao, W.; Ekström, J.; Liu, J.; Chen, C.; Eriksson, L.; Weng, L.; Åkermark, B.; Sun, L., Binuclear iron–sulfur complexes with bidentate phosphine ligands as active site models of Fe-hydrogenase and their catalytic proton reduction. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1981-1991. b) Surawatanawong, P.; Hall, M. B., Density functional study of the thermodynamics of hydrogen production by tetrairon hexathiolate, $\text{Fe}_4[\text{MeC}(\text{CH}_2\text{S})_3]_2(\text{CO})_8$, a hydrogenase model. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5737-5747. c) Cui, H.-H.; Wu, N.-N.; Wang, J.-Y.; Hu, M.-Q.; Wen, H.-M.; Chen, C.-N., Pyridyl- and pyrimidyl-phosphine-substituted [FeFe]-hydrogenase mimics: Synthesis, characterization and properties. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *767*, 46-53.

101. Sun, Q.; Aguila, B.; Perman, J.; Nguyen, N.; Ma, S., Flexibility matters: cooperative active sites in covalent organic framework and threaded ionic polymer. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15790-15796.

102. Cho, Y.-J.; Kim, S.-Y.; Choi, C. M.; Kim, N. J.; Kim, C. H.; Cho, D. W.; Son, H.-J.; Pac, C.; Kang, S. O., Photophysics and excited-state properties of cyclometalated iridium(III)–platinum(II) and iridium(III)–iridium(III) bimetallic complexes bridged by dipyridylpyrazine. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 5305-5315.

103. Zheng, G. Y.; Rillema, D. P.; DePriest, J.; Woods, C., Forbidden electronic transitions between the singlet ground state and the triplet excited state of Pt(II) complexes. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3588-3592.

104. a) Sheldrick, G. M., SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3-8. b) Sheldrick, G. M., Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3-8.

- 105.** Boncella, A. E.; Sabo, E. T.; Santore, R. M.; Carter, J.; Whalen, J.; Hudspeth, J. D.; Morrison, C. N., The expanding utility of iron-sulfur clusters: Their functional roles in biology, synthetic small molecules, maquettes and artificial proteins, biomimetic materials, and therapeutic strategies. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 214229.
- 106.** a) Wang, F.; Wang, W.-G.; Wang, X.-J.; Wang, H.-Y.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., A highly efficient photocatalytic system for hydrogen production by a robust hydrogenase mimic in an aqueous solution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3193-3197. b) Cao, W.-N.; Wang, F.; Wang, H.-Y.; Chen, B.; Feng, K.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Photocatalytic hydrogen production from a simple water-soluble [FeFe]-hydrogenase model system. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8081-8083. c) Wang, F.; Wen, M.; Feng, K.; Liang, W.-J.; Li, X.-B.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., Amphiphilic polymeric micelles as microreactors: improving the photocatalytic hydrogen production of the [FeFe]-hydrogenase mimic in water. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 457-460.
- 107.** a) Liu, T.; Li, B.; Singleton, M. L.; Hall, M. B.; Darensbourg, M. Y., Sulfur oxygenates of biomimetics of the diiron subsite of the [FeFe]-hydrogenase active site: properties and oxygen damage repair possibilities. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8296-8307. b) Sanabria-Chinchilla, J.; Javier, A.; Crouthers, D.; Baricuatro, J. H.; Darensbourg, M. Y.; Soriaga, M. P., Immobilization-enabled proton reduction catalysis by a di-iron hydrogenase mimic. *Electrocatalysis* **2014**, *5*, 5-7.
- 108.** Song, L.-C.; Li, C.-G.; Gao, J.; Yin, B.-S.; Luo, X.; Zhang, X.-G.; Bao, H.-L.; Hu, Q.-M., synthesis, structure, and electrocatalysis of diiron C-Functionalized propanedithiolate (PDT) complexes related to the active site of [FeFe]-hydrogenases. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4545-4553.
- 109.** Song, L.-C.; Luo, F.-X.; Tan, H.; Sun, X.-J.; Xie, Z.-J.; Song, H.-B., Synthesis, structures, and properties of diiron azadithiolate complexes containing a subphthalocyanine moiety as biomimetic models for [FeFe]-hydrogenases. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2549-2557.

-
- 110.** Zhang, Y.; Cai, Z.; Chi, Y.; Zeng, X.; Chen, S.; Liu, Y.; Tang, G.; Zhao, Y., Diphenyl diselenide-catalyzed synthesis of triaryl phosphites and triaryl phosphates from white phosphorus. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5158-5163.
- 111.** Song, L.-C.; Yin, B.-S.; Li, Y.-L.; Zhao, L.-Q.; Ge, J.-H.; Yang, Z.-Y.; Hu, Q.-M., Synthesis, structural characterization, and some properties of new N-functionally substituted diiron azadithiolate complexes as biomimetic models of iron-only hydrogenases. *Organometallics* **2007**, *26*, 4921-4929.
- 112.** a) Li, P.; Wang, M.; He, C.; Liu, X.; Jin, K.; Sun, L., Phosphane and phosphite unsymmetrically disubstituted diiron complexes related to the Fe-only hydrogenase active site. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 3718-3727. b) Chouffai, D.; Zampella, G.; Capon, J.-F.; De Gioia, L.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Oxidatively induced reactivity of $[\text{Fe}_2(\text{CO})_4(\kappa^2\text{-dppe})(\mu\text{-pdt})]$: an electrochemical and theoretical study of the structure change and ligand binding processes. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12575-12585.
- 113.** a) Cobley, C. J.; Pringle, P. G., Probing the bonding of phosphines and phosphites to platinum by NMR. Correlations of $^1\text{J}(\text{PtP})$ and Hammett substituent constants for phosphites and phosphines coordinated to platinum(II) and platinum(0). *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *265*, 107-115. b) Trzeciak, A. M.; Ziółkowski, J. J., Palladium chemistry related to benzyl bromide carbonylation: mechanistic studies. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **2000**, *131*, 1281-1291.
- 114.** Li, A.; Yang, J.; Lü, S.; Gui, M.-S.; Yan, P.; Gao, F.; Du, L.-B.; Yang, Q.; Li, Y.-L., Synthesis, characterization and electrochemical properties of diiron azadithiolate complexes $\text{Fe}_2[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CCH}](\text{CO})_5\text{L}$ (L = CO or monophosphines). *Polyhedron* **2021**, *196*, 115007.
- 115.** a) Chiarotto, I.; Carelli, I.; Carnicelli, V.; Marinelli, F.; Arcadi, A., Electrochemical behaviour of $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ in the presence of carbon monoxide and its use in the palladium-catalyzed electrochemical formylation of iodoanisole. *Electrochim. Acta* **1996**, *41*, 2503-2509. b) Downard, A. J.; Bond, A. M.; Clayton, A. J.; Hanton, L. R.; McMorran, D. A., Cyclic voltammetry of palladium(II)

complexes with tridentate arsine ligands. Separation of the two single-electron transfer steps of the Pd(II) \leftrightarrow Pd(0) interconversion based on thermodynamic and kinetic discrimination. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7684-7690.

116. a) Davies, J. A.; Uma, V., An investigation of the isomerization reactions of [PtCl₂(PR₃)₂] complexes by cyclic voltammetry. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1983**, *158*, 13-24. b) Davies, J. A.; Uma, V., A re-investigation of the electrochemistry of isomeric [PtCl₂(PR₃)₂] complexes by cyclic voltammetry. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *76*, L305-L307.

117. Tard, C.; Liu, X.; Ibrahim, S. K.; Bruschi, M.; Gioia, L. D.; Davies, S. C.; Yang, X.; Wang, L.-S.; Sawers, G.; Pickett, C. J., Synthesis of the H-cluster framework of iron-only hydrogenase. *Nature* **2005**, *433*, 610-613.

118. a) Zeng, X.; Li, Z.; Xiao, Z.; Wang, Y.; Liu, X., Using pendant ferrocenyl group(s) as an intramolecular standard to probe the reduction of diiron hexacarbonyl model complexes for the sub-unit of [FeFe]-hydrogenase. *Electrochem. Commun.* **2010**, *12*, 342-345. b) Liu, Y.-C.; Lee, C.-H.; Lee, G.-H.; Chiang, M.-H., Influence of a redox-active phosphane ligand on the oxidations of a diiron core related to the active site of Fe-only hydrogenase. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 1155-1162. c) Gimbert-Suriñach, C.; Bhadbhade, M.; Colbran, S. B., Bridgehead hydrogen atoms are important: unusual electrochemistry and proton reduction at iron dimers with ferrocenyl-substituted phosphido bridges. *Organometallics* **2012**, *31*, 3480-3491. d) Zhao, J.; Wei, Z.; Zeng, X.; Liu, X., Three diiron complexes bearing an aromatic ring as mimics of the diiron subunit of [FeFe]-hydrogenase: synthesis, electron transfer and coupled chemical reactions. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11125-11133.

119. Si, Y.; Charreter, K.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilon, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Non-innocent bma ligand in a dissymmetrically disubstituted diiron dithiolate related to the active site of the [FeFe] hydrogenases. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 1038-1042.

-
- 120.** Roy, S.; Groy, T. L.; Jones, A. K., Biomimetic model for [FeFe]-hydrogenase: asymmetrically disubstituted diiron complex with a redox-active 2,2'-bipyridyl ligand. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3843-3853.
- 121.** Liu, Y.-C.; Yen, T.-H.; Tseng, Y.-J.; Hu, C.-H.; Lee, G.-H.; Chiang, M.-H., Electron delocalization from the fullerene attachment to the diiron core within the active-site mimics of [FeFe]hydrogenase. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5997-5999.
- 122.** Becker, R.; Amirjalayer, S.; Li, P.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H., An iron-iron hydrogenase mimic with appended electron reservoir for efficient proton reduction in aqueous media. *Sci. Adv.* **2016**, *2*, e1501014.
- 123.** Li, P.; Amirjalayer, S.; Hartl, F.; Lutz, M.; Bruin, B. d.; Becker, R.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H., Direct probing of photoinduced electron transfer in a self-assembled biomimetic [2Fe2S]-hydrogenase complex using ultrafast vibrational spectroscopy. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 5373-5383.
- 124.** a) Song, L.-C.; Tang, M.-Y.; Mei, S.-Z.; Huang, J.-H.; Hu, Q.-M., The active site model for iron-only hydrogenases coordinatively bonded to a metalloporphyrin photosensitizer. *Organometallics* **2007**, *26*, 1575-1577. b) Li, X.; Wang, M.; Zhang, S.; Pan, J.; Na, Y.; Liu, J.; Åkermark, B.; Sun, L., Noncovalent assembly of a metalloporphyrin and an iron hydrogenase active-site model: photo-induced electron transfer and hydrogen generation. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 8198-8202. c) Kluwer, A. M.; Kapre, R.; Hartl, F.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Brouwer, A. M.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H., Self-assembled biomimetic [2Fe2S]-hydrogenase-based photocatalyst for molecular hydrogen evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 10460. d) Nurttala, S. S.; Becker, R.; Hessels, J.; Woutersen, S.; Reek, J. N. H., Photocatalytic hydrogen evolution by a synthetic [FeFe] hydrogenase mimic encapsulated in a porphyrin cage. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 16395-16406.
- 125.** a) Jana, A.; Ishida, M.; Park, J. S.; Bähring, S.; Jeppesen, J. O.; Sessler, J. L., Tetrathiafulvalene- (TTF-) derived oligopyrrolic macrocycles. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2641-2710. b) Jana, A.; Bähring, S.; Ishida, M.; Goeb, S.; Canevet,

D.; Sallé, M.; Jeppesen, J. O.; Sessler, J. L., Functionalised tetrathiafulvalene- (TTF-) macrocycles: recent trends in applied supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5614-5645.

126. Hammerich, O.; Nielsen, M. B., Extended tetrathiafulvalenes with polycyclic aromatic cores. *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7*, 2809-2822.

127. **a)** Gorgues, A.; Hudhomme, P.; Sallé, M., Highly functionalized tetrathiafulvalenes: riding along the synthetic trail from electrophilic alkynes. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5151-5184. **b)** Brunetti, F. G.; López, J. L.; Atienza, C.; Martín, N., π -Extended TTF: a versatile molecule for organic electronics. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4188-4205. **c)** Yamada, J.; Sugimoto, T., *TTF chemistry: fundamentals and applications of tetrathiafulvalene*. Springer: 2014. **d)** Yamada, H.; Yamashita, M.; Hayashi, H.; Suzuki, M.; Aratani, N., Semiconducting π -extended tetrathiafulvalene derivatives. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 18601-18612. **e)** Ukaj, D.; Bunzen, H.; Berger, J.; Kieslich, G.; Fischer, R. A., Charge-transfer-induced electrical conductivity in a tetrathiafulvalene-based metal-organic framework. *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 2532-2542.

128. **a)** Wudl, F.; Smith, G. M.; Hufnagel, E. J., Bis-1,3-dithiolium chloride: an unusually stable organic radical cation. *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1970**, 1453-1454. **b)** Guldi, D. M.; Sánchez, L.; Martín, N., Formation and characterization of the π -radical cation and dication of π -extended tetrathiafulvalene materials. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 7139-7144. **c)** Ziganshina, A. Y.; Ko, Y. H.; Jeon, W. S.; Kim, K., Stable π -dimer of a tetrathiafulvalene cation radical encapsulated in the cavity of cucurbit[8]uril. *Chem. Commun.* **2004**, 806-807. **d)** Bigot, J.; Charleux, B.; Cooke, G.; Delattre, F.; Fournier, D.; Lyskawa, J.; Sambe, L.; Stoffelbach, F.; Woisel, P., Tetrathiafulvalene end-functionalized poly(N-isopropylacrylamide): a new class of amphiphilic polymer for the creation of multistimuli responsive micelles. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10796-10801. **e)** Halling, M. D.; Bell, J. D.; Pugmire, R. J.; Grant, D. M.; Miller, J. S., Solid-state NMR spectra and long, intra-dimer bonding in the π -[TTF]₂²⁺ (TTF = tetrathiafulvalene) dication. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 6622-6629.

-
- 129.** Sun, W.; Xu, C.-H.; Zhu, Z.; Fang, C.-J.; Yan, C.-H., Chemical-driven reconfigurable arithmetic functionalities within a fluorescent tetrathiafulvalene derivative. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 16973-16983.
- 130.** Olaya, A. J.; Ge, P.; Gonthier, J. F.; Pechy, P.; Corminboeuf, C.; Girault, H. H., Four-electron oxygen reduction by tetrathiafulvalene. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12115-12123.
- 131.** Olaya, A. J.; Hidalgo-Acosta, J. C.; Omatsu, T.; Girault, H. H., Photosensitized hydrogen evolution on a floating electrocatalyst coupled to electrochemical recycling. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10149-10152.
- 132.** Olaya, A. J.; Omatsu, T.; Hidalgo-Acosta, J. C.; Riva, J. S.; Bassetto, V. C.; Gasilova, N.; Girault, H. H., A self-assembled organic/metal junction for water photo-oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6765-6774.
- 133.** **a)** Krishnan, S.; Armstrong, F. A., Order-of-magnitude enhancement of an enzymatic hydrogen-air fuel cell based on pyrenyl carbon nanostructures. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1015-1023. **b)** King, P. W., Designing interfaces of hydrogenase–nanomaterial hybrids for efficient solar conversion. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2013**, *1827*, 949-957. **c)** Watanabe, M.; Honda, Y.; Hagiwara, H.; Ishihara, T., [FeFe]-Hydrogenase and its organic molecule mimics—Artificial and bioengineering application for hydrogenproduction. *J. Photochem. Photobiol., C* **2017**, *33*, 1-26. **d)** Muñoz, A.; Rodríguez-Pérez, L.; Casado, S.; Illescas, B. M.; Martín, N., Multivalent fullerene/ π -extended TTF electroactive molecules – non-covalent interaction with graphene and charge transfer implications. *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7*, 8962-8968.
- 134.** **a)** Moore, A. J.; Bryce, M. R., Highly conjugated π -electron donors for organic metals: synthesis and redox chemistry of new 1,3-dithiole and 1,3-selenathiole derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 157-168. **b)** Martín, N.; Sánchez, L.; Seoane, C.; Fernández, C., Synthesis and redox properties of largely π -extended *p*-quinodimethane analogues of tetrathiafulvalene. *Synth. Met.* **1996**, *78*, 137-141.

- 135.** Rovira, C., Bis(ethylenethio)tetrathiafulvalene (BET-TTF) and related dissymmetrical electron donors: from the molecule to functional molecular materials and devices (OFETs). *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5289-5318.
- 136.** **a)** Baik, M.-H.; Ziegler, T.; Schauer, C. K., Density functional theory study of redox pairs. 1. Dinuclear iron complexes that undergo multielectron redox reactions accompanied by a reversible structural change. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9143-9154. **b)** Totten, L. A.; Roberts, A. L., Calculated one- and two-electron reduction potentials and related molecular descriptors for reduction of alkyl and vinyl halides in water. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2001**, *31*, 175-221. **c)** Kim, H.; Park, J.; Lee, Y. S., Prediction of the reduction potential of tris(2,2'-bipyridinyl)iron(III/II) derivatives. *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 33-41. **d)** Ghosh, S.; Rahaman, A.; Holt, K. B.; Nordlander, E.; Richmond, M. G.; Kabir, S. E.; Hogarth, G., Hydrogenase biomimetics with redox-active ligands: electrocatalytic proton reduction by $[\text{Fe}_2(\text{CO})_4(\kappa^2\text{-diamine})(\mu\text{-edt})]$ (diamine=2,2'-bipy, 1,10-phen). *Polyhedron* **2016**, *116*, 127-135. **e)** Collado, A.; Torres, A.; Gómez-Gallego, M.; Casarrubios, L.; Sierra, M. A., A model for the prediction of the redox potentials in [FeFe]-clusters from the electronic properties of isocyanide ligands. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 7177-7182.
- 137.** Avello, M. G.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A.; Gornitzka, H.; Hemmert, C., Central (S) to central (M=Ir, Rh) to planar (metallocene, M=Fe, Ru) chirality transfer using sulfoxide-substituted mesoionic carbene ligands: synthesis of bimetallic planar chiral metallocenes. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 13344-13353.
- 138.** Se asume la misma distribución de orbitales para **V.8** y **V.9** debido a las similitudes estructurales entre ambos compuestos y a su semejante comportamiento electroquímico.
- 139.** Felton, G. A. N.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L.; Evans, D. H., Iron-only hydrogenase mimics. Thermodynamic aspects of the use of electrochemistry to evaluate catalytic efficiency for hydrogen generation. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9181-9184.

140. a) Trautwein, R.; Almazahreh, L. R.; Görls, H.; Weigand, W., Steric effect of the dithiolato linker on the reduction mechanism of $[\text{Fe}_2(\text{CO})_6\{\mu\text{-(XCH}_2)_2\text{CRR}'\}]$ hydrogenase models (X = S, Se). *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 18780-18794. b) Abul-Futouh, H.; Skabeev, A.; Botteri, D.; Zagranyski, Y.; Görls, H.; Weigand, W.; Peneva, K., Toward a tunable synthetic [FeFe]-hydrogenase H-cluster mimic mediated by perylene monoimide model complexes: insight into molecular structures and electrochemical characteristics. *Organometallics* **2018**, *37*, 3278-3285. c) Gao, S.; Liang, Q.; Duan, Q.; Jiang, D.; Zhao, J., Electrochemical proton reductions in varying acidic media by a simple synthetic hydrogenase mimic. *Int. J. Hydrogen Energy* **2018**, *43*, 7245-7256.

141. Stewart, M. P.; Ho, M.-H.; Wiese, S.; Lindstrom, M. L.; Thogerson, C. E.; Raugei, S.; Bullock, R. M.; Helm, M. L., High catalytic rates for hydrogen production using nickel electrocatalysts with seven-membered cyclic diphosphine ligands containing one pendant amine. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6033-6046.

142. Frère, P.; Skabara, P. J., Salts of extended tetrathiafulvalene analogues: relationships between molecular structure, electrochemical properties and solid state organisation. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 69-98.

143. a) Magnuson, A.; Anderlund, M.; Johansson, O.; Lindblad, P.; Lomoth, R.; Polivka, T.; Ott, S.; Stensjö, K.; Styring, S.; Sundström, V.; Hammarström, L., Biomimetic and microbial approaches to solar fuel generation. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1899-1909. b) Ahmed, M. E.; Dey, S.; Darensbourg, M. Y.; Dey, A., Oxygen-Tolerant H_2 production by [FeFe]- H_2 ase active site mimics aided by second sphere proton shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12457-12468. c) Land, H.; Senger, M.; Berggren, G.; Stripp, S. T., Current State of [FeFe]-hydrogenase research: biodiversity and spectroscopic investigations. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7069-7086. d) Wang, V. C. C.; Esmieu, C.; Redman, H. J.; Berggren, G.; Hammarström, L., The reactivity of molecular oxygen and reactive oxygen species with [FeFe] hydrogenase biomimetics: reversibility and the role of the second coordination sphere. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 858-865. e) Yang, X.; Darensbourg, M. Y., The roles of chalcogenides in O_2 protection of H_2 ase active sites. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9366-9377.

- 144.** a) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J., Activation of proton by the two-electron reduction of a di-iron organometallic complex. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *595*, 47-52. b) Huynh, M. T.; Wang, W.; Rauchfuss, T. B.; Hammes-Schiffer, S., Computational investigation of [FeFe]-hydrogenase models: characterization of singly and doubly protonated intermediates and mechanistic insights. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 10301-10311.
- 145.** a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167. b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., Applications and validations of the Minnesota density functionals. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *502*, 1-13.
- 146.** Wheeler, S. E.; Houk, K. N., Integration grid errors for meta-GGA-predicted reaction energies: origin of grid errors for the M06 suite of functionals. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 395-404.
- 147.** Ehlers, A. W.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Höllwarth, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G., A set of f-polarization functions for pseudo-potential basis sets of the transition metals Sc-Cu, Y-Ag and La-Au. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111-114.
- 148.** a) Ezzaher, S.; Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Kervarec, N., Influence of a pendant amine in the second coordination sphere on proton transfer at a dissymmetrically disubstituted diiron system related to the [2Fe]_H subsite of [FeFe]H₂ase. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2-4. b) Wenger, O. S., Photoinduced electron and energy transfer in phenylene oligomers. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3538-3550. c) Natali, M.; Campagna, S.; Scandola, F., Photoinduced electron transfer across molecular bridges: electron- and hole-transfer superexchange pathways. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4005-4018. d) Kuss-Petermann, M.; Wenger, O. S., Unusual distance dependences of electron transfer rates. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 18657-18664.

-
- 149.** Green, K. N.; Hess, J. L.; Thomas, C. M.; Darensbourg, M. Y., Resin-bound models of the [FeFe]-hydrogenase enzyme active site and studies of their reactivity. *Dalton Trans.* **2009**, 4344-4350.
- 150.** a) Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J., Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry. 1st ed.; John Wiley & Sons Inc.: England, 2007; pp 29-104. b) Steed, J. W.; Gale, P. A., *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials*. 1st ed.; John Wiley & Sons Inc.: 2012.
- 151.** Mariani, A.; Bartoli, A.; Atwal, M.; Lee, K. C.; Austin, C. A.; Rodriguez, R., Differential targeting of human topoisomerase II isoforms with small molecules. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4851-4856.
- 152.** Koopmans, T.; Wood, T. M.; 't Hart, P.; Kleijn, L. H. J.; Hendrickx, A. P. A.; Willems, R. J. L.; Breukink, E.; Martin, N. I., Semisynthetic lipopeptides derived from nisin display antibacterial activity and lipid II binding on par with that of the parent compound. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9382-9389.
- 153.** Jervis, P. J.; Moulis, M.; Jukes, J.-P.; Ghadbane, H.; Cox, L. R.; Cerundolo, V.; Besra, G. S., Towards multivalent CD1d ligands: synthesis and biological activity of homodimeric α -galactosyl ceramide analogues. *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 152-162.
- 154.** a) Pedersen, C. J., Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036. b) Frensdorff, H. K., Stability constants of cyclic polyether complexes with univalent cations. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 600-606.
- 155.** Terashima, T.; Kawabe, M.; Miyabara, Y.; Yoda, H.; Sawamoto, M., Polymeric pseudo-crown ether for cation recognition via cation template-assisted cyclopolymerization. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2321.

- 156.** Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Nielsen, S. A.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Sen, D., Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocycle interaction. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 271-339.
- 157.** En este caso, los experimentos no se llevaron a cabo con AcOH debido a que, con este ácido, la actividad electrocatalítica ocurre a $E_{pc} < -1.95$ V, potencial a partir del cual el compuesto **VI.1a** se degrada en presencia de Na^+ .
- 158.** Savéant, J.-M., Effect of ion pairing on the mechanism and rate of electron transfer. Electrochemical aspects. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8995-9001.
- 159.** Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., *Purification of laboratory chemicals*. 6th ed.; Butterworth-Heinemann Ltd: 1997.
- 160.** **a)** Kim, J.; Hong, S. H., Dual activation of nucleophiles and electrophiles by N-heterocyclic carbene organocatalysis: chemoselective N-imation of indoles with isocyanides. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3259-3262. **b)** Škoch, K.; Císařová, I.; Štěpnička, P., Selective gold-catalysed synthesis of cyanamides and 1-substituted 1H-tetrazol-5-amines from isocyanides. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 13788-13791.
- 161.** Standley, E. A.; Smith, S. J.; Müller, P.; Jamison, T. F., A Broadly Applicable strategy for entry into homogeneous nickel(0) catalysts from air-stable nickel(II) complexes. *Organometallics* **2014**, *33*, 2012-2018.
- 162.** Oberhauser, W.; Evangelisti, C.; Caporali, S.; Dal Santo, V.; Bossola, F.; Vizza, F., Ethyl lactate from dihydroxyacetone by a montmorillonite-supported Pt(II) diphosphane complex. *J. Catal.* **2017**, *350*, 133-140.
- 163.** Sullivan, B. P.; Salmon, D. J.; Meyer, T. J., Mixed phosphine 2,2'-bipyridine complexes of ruthenium. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 3334-3341.