



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

Síntesis de nuevos complejos *mono-*, *bis-* y *tris-*ciclometalados de osmio
y su aplicación como agentes de transferencia de electrones con oxidoreductasas

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Ricardo Cerón Camacho



TUTOR: Dr. Ronan Le Lagadec

AÑO: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Anatoly Yatsimirsky	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. María de los Ángeles Paz Sandoval	CINVESTAV, IPN
Vocal	Dra. Larissa Alexandrova	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM
Vocal	Dr. Juventino José García Alejandre	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe	Instituto de Química, UNAM

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio Química Inorgánica 2
Instituto de Química, UNAM

Department of Chemistry
Carnegie Mellon University, Pittsburgh PA, USA

NOMBRE DEL TUTOR

Dr. Ronan Le Lagadec
Instituto de Química, UNAM

SUSTENTANTE

M. en C. Ricardo Cerón Camacho

Dedicado a mi bebíta Alízel.

Por ser la luz que inunda de felicidad mi alma y da fuerza a mi vida,

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Paty, por su amor y compañía. Conjuntamente a la vida por darme a mi hija Alitzel.

A mis padres Laura y Mario, mi hermana Bety y mi sobrina Amellalli. Por ser el núcleo en el que me formé como ser humano.

A Ronan Le Lagadec, por haber confiado una vez más en mí, por formarme como un buen científico, pero sobre todo por su amistad.

Al Dr. Alexander D. Ryabov, por haber sido el motor principal de la revolución científica en mi proyecto y formación, le agradezco su apoyo, confianza y consejos.

A los miembros de mi comité tutelar: Dr. Juventino García y Dr. Jean Michel Grevy. Por sus valiosos aportes humanos y científicos.

A los amigos que estuvieron conmigo en las buenas y en las malas. A mis compadres Noel y Anaíd. A Cuauhtemoc, Omar García, Juan, Roberto, Omar Saavedra, Manuel y Mauricio.

A quienes me aconsejaron y ayudaron en diversos aspectos académicos: al Dr. David Morales-Morales, al M. en C. Simón Hernández, al Dr. Bernardo Frontana y a la M. en C. Virginia Gómez-Vidales.

Al CONACYT por la beca otorgada para los estudios de doctorado (No. Registro 173997) y la beca mixta otorgada para la realización de una estancia de investigación en Carnegie Mellon University.

Se agradece el financiamiento para este trabajo de investigación: proyecto CONACYT-57556, proyecto PAPIIT IN-205209 y proyecto PAPIIT IN-209306.

RESUMEN

Usando como material de partida el complejo dimérico $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]_2$ se pueden obtener compuestos *mono*-ciclometalados de osmio(II) en buenos rendimientos, vía activación de un enlace $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ de 2-fenilpiridina y $\text{N,N}'$ -dimetibencilamina. En este caso particular, las reacciones de ciclometalación son sensibles a la naturaleza de la base que se emplea. Estos compuestos *mono*-ciclometalados se derivatizan usando ligantes como acetonitrilo, 2,2'-bipiridina y 1,10-fenantrolina para dar los correspondientes complejos octaédricos. Los estudios electroquímicos muestran que estos compuestos presentan reversibilidad electroquímica en medio acuoso y acetonitrilo. El potencial redox de $\text{Os}^{\text{II/III}}$ se encuentra en el rango de 200-300 mV vs Ag/AgCl. Además se estudia como una posible aplicación su actividad como mediador en la transferencia de electrones con glucosa oxidasa. Las correspondientes constantes de velocidad de transferencia de electrones (k_2) son del orden de $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 25 °C y pH 7.

La preparación de especies *bis*- y *tris*-ciclometaladas de osmio(III) se da por una reacción de transmetalación entre un derivado organomercurado y compuesto *mono*-ciclometalado del tipo $[\text{OsCl}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$. En los estudios electroquímicos se observa que al introducir enlaces $\sigma \text{ C-Os}$ a la esfera de coordinación, hay una disminución en el potencial redox. En los estudios realizados con la enzima peroxidasa de rábano (HRP) se muestra que los compuestos ciclometalados son eficientes mediadores en la transferencia de electrones con el sitio activo de la enzima. Las constantes de transferencia de electrones (k_2) para los compuestos *bis*- y *tris*-ciclometalados son del orden de 10^8 y $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ a pH 7.4 y 25 °C, respectivamente.

Además, compuestos ciclometalados de rutenio y osmio reaccionan como agentes de transferencia de electrones con un complejo de hierro FeTAML, el cual funciona como enzima artificial. El estudio electroquímico permite establecer la posibilidad construir un sensor químico de peróxido de hidrógeno.

CONTENIDO

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. Química del osmio	2
2.2. Compuestos ciclometalados	3
2.3. Biosensores amperométricos enzimáticos	11
2.3.1. Definición de un biosensor	11
2.3.2. Biosensores amperométricos	12
2.3.3. Glucosa oxidasa (GO)	16
2.3.4. Peróxidasa de rábano (HRP)	18
2.3.5. Propiedades de los mediadores	21
3. Hipótesis	25
4. Objetivos	25
5. Resultados y discusión	26
5.1. Síntesis del precursor $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]_2$	26
5.2. Activación electrofílica del enlace C-H. Ciclometalación de 2-fenilpiridina y N,N-dimetilbencilamina	27
5.2.1. Derivatización de los complejos <i>mono</i> -ciclometalados	30
5.2.2. Estudio estructural por difracción de rayos X	32
6. Propiedades electroquímicas y actividad con la GO	37
7. Activación directa del enlace C-H. Ciclometalación de 2-fenilpiridina, 2- <i>p</i> -toluilpiridina y 7,8-benzoquinolina.	44
8. Complejos <i>bis</i> -ciclometalados de osmio	48
8.1. Difracción de rayos X del compuesto <i>bis</i> -ciclometalado (13)	52

8.2. Propiedades electroquímicas de los compuestos <i>bis</i> -ciclometalados	55
9. Complejos <i>tris</i> -ciclometalados de osmio	57
9.1. Difracción de rayos X del compuesto <i>tris</i> -ciclometalado (17)	62
9.2. Propiedades electroquímicas de los compuestos <i>tris</i> -ciclometalados	65
10. Comparación de las propiedades electroquímicas entre los compuestos <i>mono</i> -, <i>bis</i> - y <i>tris</i> -ciclometalados	67
11. Estudio electroquímico con la HRP	70
12. Compuestos ciclometalados de rutenio y osmio como agentes de transferencia de electrones con un complejo FeTAML	77
12.1. Generalidades del complejo FeTAML	77
12.2. Actividad de peroxidasa del complejo FeTAML	79
12.3. Estudio electroquímico entre compuestos ciclometalados En presencia de un complejo FeTAML	80
13. Conclusión	88
14. Perspectivas	89
15. Parte experimental	90
15.1. Materiales y métodos	90
15.2. Síntesis de $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-benceno})_2]$ (1)	92
15.3. Síntesis de $[\text{Os}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ (2)	92
15.4. Síntesis de $[\text{Os}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{-}\kappa\text{C,N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ (3)	93
15.5. Síntesis de $[\text{Os}(\text{o-4-MeOC}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{-}\kappa\text{C,N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ (3')	94
15.6. Síntesis $[\text{Os}(\text{o-3,5-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{-}\kappa\text{C,N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ (3'')	94
15.7. Síntesis de $[\text{Os}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})(\text{phen})(\text{NCMe})_2]\text{PF}_6$ (4)	95
15.8. Síntesis de $[\text{Os}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ (5)	96

15.9. Síntesis de [Os(o-C ₆ H ₄ py-κC,N)(phen) ₂]PF ₆ (6)	96
15.10. Síntesis de [Os(o-C ₆ H ₄ CH ₂ NMe ₂ -κC,N)(phen)(NCMe) ₂]PF ₆ (7)	97
15.11. Síntesis de [Os(o-C ₆ H ₄ CH ₂ NMe ₂ -κC,N)(bpy) ₂]PF ₆ (8)	98
15.12. Síntesis de [Os(o-C ₆ H ₄ CH ₂ NMe ₂ -κC,N)(phen)]PF ₆ (9)	98
15.13. Síntesis de [OsCl(C ₆ H ₄ py-κC,N)(η ⁶ -C ₆ H ₆)] (10)	99
15.14. Síntesis de [OsCl(o-(p-CH ₃)-C ₆ H ₃ py-κC,N)(η ⁶ -C ₆ H ₆)] (11)	99
15.15. Síntesis de [OsCl(7,8-benzoquinolina-κC,N)(η ⁶ -C ₆ H ₆)] (12)	100
15.16. Síntesis de [Os(o-C ₆ H ₄ py-κC,N) ₂ (bpy)]PF ₆ (13)	100
15.17. Síntesis de [Os(o-(p-CH ₃)C ₆ H ₃ py-κC,N) ₂ (bpy)]PF ₆ (14)	101
15.18. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N)(o-C ₆ H ₄ py-κC,N)(bpy)]PF ₆ (15)	102
15.19. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N)(o-(p-CH ₃)-C ₆ H ₃ py-κC,N)(bpy)]PF ₆ (16)	102
15.20. Síntesis de [Os(o-C ₆ H ₄ py-κC,N) ₃] (17)	103
15.21. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N)(o-C ₆ H ₄ py-κC,N) ₂] (18)	103
15.22. Síntesis de [Os(o-(p-CH ₃)-C ₆ H ₃ py-κC,N) ₃] (19)	104
15.23. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N)(o-(p-CH ₃)C ₆ H ₃ py-κC,N) ₂] (20)	104
15.24. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N) ₃] (21)	105
16. Referencias	106

Anexos

1. Introducción

Tener el control de las propiedades del centro metálico mediante un sistema de ligantes ha sido la meta de la química inorgánica y organometálica, de esta forma se logra tener una diversidad de complejos con diferentes aplicaciones.¹ En este contexto, existen diversas reacciones químicas que conducen a la formación de diferentes tipos de compuestos, una de ellas es la reacción de ciclometalación que se utiliza en muchos laboratorios, y su campo de estudio ha crecido enormemente. Muchos de los metales de transición han sido empleados con éxito para este propósito, en particular los metales del grupo del platino Ru, Os, Rh, Ir, Pd y Pt.²

En general, el osmio ha recibido mucho menos atención en comparación con su análogo de la misma familia: el rutenio. Muchas de las formas de obtener osmaciclos ocurren por adición oxidante y por transmetalación.^{2,3} Debido a que hay escasos reportes con este metal, en este trabajo se presentan nuevas rutas sintéticas para la preparación de derivados ciclometalados de osmio.

Es bien conocido que los complejos de metales de transición son los mejores materiales para la transferencia de electrones entre el sitio activo de una enzima y un electrodo, a éstos compuestos se les denomina mediadores en biosensores amperométricos.⁴ Los biosensores utilizan una enzima que procesa moléculas de sustrato, transfiriendo electrones por cada molécula procesada. El mediador regenera la forma activa de la enzima. Finalmente la “regeneración” del mediador se da en un electrodo y la corriente eléctrica generada es utilizada como una medida de la concentración del analito.⁵ Es aquí donde la química juega un papel relevante, porque no cualquier compuesto químico es ideal para desempeñar la función de mediador. Así, para los químicos el verdadero reto es diseñar y preparar estas moléculas. Como una posible aplicación para los nuevos compuestos ciclometalados de osmio se estudiaron sus propiedades electroquímicas en presencia de las enzimas glucosa oxidasa (GO) y peroxidasa de rábano (HRP), dos de las enzimas más empleadas en biosensores amperométricos.

2. Antecedentes

2.1. Química del osmio

El osmio es el elemento químico de número atómico 76 que se encuentra en el grupo 8 por debajo del hierro y del rutenio en la tabla periódica de los elementos y se clasifica dentro del grupo del platino. Lo descubrió Smithson Tennant, en el año 1803. Su etimología procede del griego *osmé* (olor), y su nombre alude a los vapores penetrantes de su óxido. Se trata de un metal de transición blanco grisáceo, duro y brillante, incluso a altas temperaturas, aunque es difícil encontrarlo en esta forma.⁶ Es más fácil obtener osmio en polvo, aunque expuesto al aire tiende a la formación del tetraóxido de osmio, OsO_4 compuesto muy tóxico (peligroso para los ojos), muy oxidante, de un olor fuerte y volátil que se emplea en síntesis orgánica como oxidante y en el proceso de tinción de tejidos (fijación) para su observación mediante microscopía electrónica, y en otras técnicas biomédicas como la identificación de traumatismos en piel.⁷

En la naturaleza se encuentra en la corteza terrestre aleado en menas de platino y tiene una densidad similar a la del iridio, siendo ésta muy alta, generalmente están aleados. Las aleaciones de osmio e iridio en las que hay mayor cantidad de osmio se conocen como *osmiridio*, mientras las que tienen más iridio son llamadas *iridiosmio*. Las aleaciones de osmio se emplean en contactos eléctricos, puntas de bolígrafos, y otras aplicaciones en las que es necesaria una gran dureza y durabilidad.⁶

Es bastante conocido que la química del osmio puede extrapolarse a la del rutenio.⁶ Sin embargo, algunos complejos con osmio son difíciles de preparar por las mismas rutas de sus correspondientes análogos de rutenio. Aun así, existe una diversidad de compuestos de coordinación y organometálicos con éste metal.

Los compuestos de osmio y rutenio pueden presentar estados de oxidación de 0 hasta VIII. Pero no es posible alcanzar altos estados de oxidación con compuestos de hierro, que es el elemento cabecera de este grupo. Generalmente la mayoría de los compuestos de coordinación u organometálicos de osmio son de estado de oxidación II al IV. En los de bajo estado de oxidación

predominan los ligantes que son buenos donadores σ (aminas) y aceptores π (N-heterociclos: piridinas, etc.). Hay pocos compuestos organometálicos de osmio(0). Sin embargo, existen compuestos de coordinación como el $[\text{Os}(\text{PR}_3)_5]$ con geometría bipirámide-trigonal. El osmio(I) necesita ligantes que logren estabilizar este bajo estado de oxidación, generalmente son compuestos ciano. En el estado de oxidación (II) existen una diversidad de complejos, muchos de ellos con ligantes como: N-heterociclos, fosfinas, ciano y CO que son muy estables. En general los compuestos de Os(II) son octaédricos y de bajo espín, aunque también hay pentacoordinados y heptacoordinados como el $[\text{Os}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$ y $[\text{Os}(\text{bpy})(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})(\text{H})_2]$. El osmio(III) también es estabilizado por ligantes con átomos donadores de N, O, S, y P, y sus derivados son buenos oxidantes, y en general octaédricos y de bajo espín. En contraste, los altos estados de oxidación (IV al VIII) son estabilizados por ligantes que son fuertes donadores σ y donadores π ; los compuestos de Os(IV) son estabilizados por halogenuros y bases π fuertes (O^{2-}), algunos son octaédricos y poseen propiedades magnéticas interesantes.⁶ Uno de éstos muy representativo es el $[\text{OsCl}_6]^{2-}$, el cual fue utilizado en este trabajo en su forma Na_2OsCl_6 .

2.2. Compuestos ciclometalados

La reacción de ciclometalación fue descubierta en los años 60.⁸ Desde entonces ha crecido el interés por el estudio de esta reacción y por la gran importancia que posee el concepto de funcionalización. Sin duda, en química organometálica es una reacción muy importante ya que involucra ligantes que contienen anillos aromáticos, sustituidos o no sustituidos, unidos a grupos con átomos donadores. También es conocida como reacción de *orto*-metalación⁹ y posteriormente se le llamó reacción de ciclometalación, término que fue introducido por Trofimenko.¹⁰

Se define como metalociclo a aquel ciclo en el cual al menos uno de sus miembros es un metal, que tiene un enlace átomo donador-metal y además existe un enlace *sigma* entre un átomo de carbono y el centro metálico. Ligantes como la 2,2'-bipiridina forman anillos donde uno de ellos es un metal. En este tipo de compuestos es importante puntualizar que solo aquellos donde existe un enlace σ C-M pueden considerarse como metalociclos, por lo tanto el producto formado por un metal y la 2,2'-bipiridina es un compuesto quelato o compuesto de coordinación. En

química organometálica es interesante el estudio de metalociclos porque se incrementa la estabilidad de los compuestos. Esto se debe a la rigidez que brinda el enlace σ C-M al complejo.^{1,3}

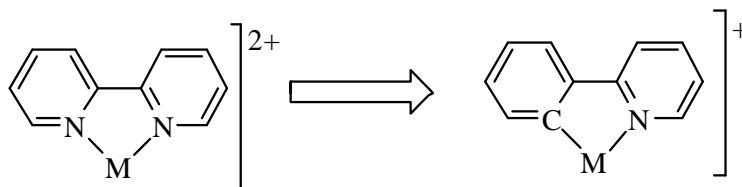
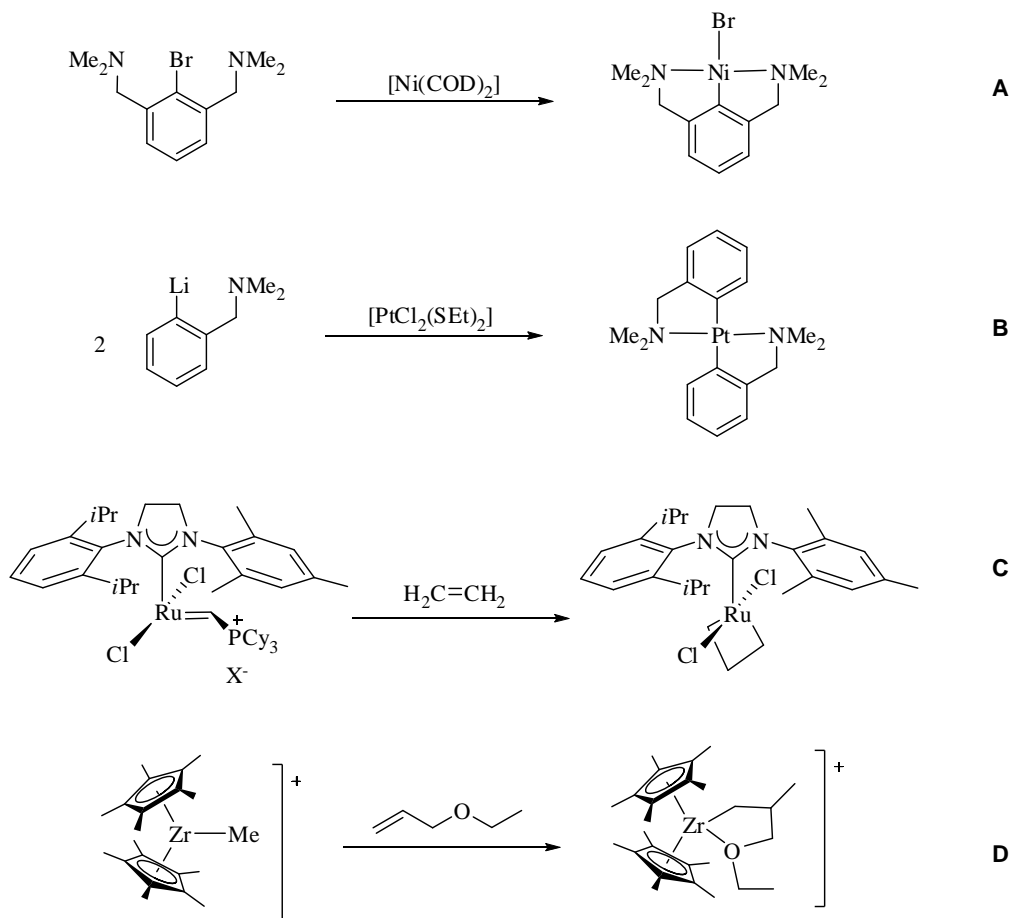


Figura 1. La 2,2'-bipiridina se coordina a M^{2+} para formar el correspondiente compuesto de coordinación. Al sustituir un átomo donador por un carbono se obtiene el metalociclo organometálico.

Se conocen metalociclos que contienen átomos donadores de nitrógeno y de fósforo, también abundan aquéllos cuyo átomo donador es arsénico, oxígeno o azufre; e incluso se encuentran complejos donde la función donadora la ejerce una olefina o un grupo ciclopentadienilo. Sin embargo, la mayoría de los ligantes que dan lugar a compuestos ciclometalados contienen átomos donadores de nitrógeno, y los más importantes suelen ser aquéllos con al menos un anillo aromático sustituido.³

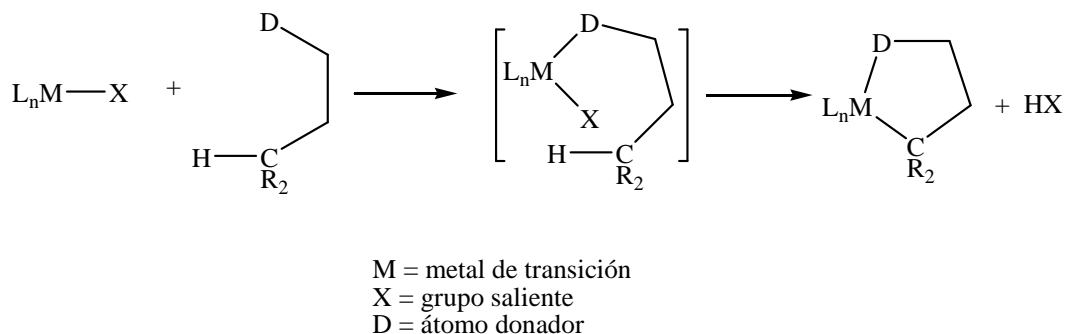
Los metales de transición más empleados en compuestos ciclometalados son los del grupo 6, 7, 8, 9 y 10, siendo los metales que originan un mayor número de complejos los de configuraciones d^6 (Mn^I , Fe^{II} , Ru^{II} , Os^{II} , Rh^{III}) y d^8 (Co^I , Rh^I , Ir^I , Ni^{II} , Pd^{II} , Pt^{II}).

Desde el punto de vista sintético existen diferentes formas de obtener metalociclos, las más comunes son por adición oxidante que involucran la activación de enlaces C-X ($X = F, Cl, Br, I, OTf$).¹¹ La transmetalación, que consiste en la activación de un enlace RC- M' (donde M' puede ser Li, Mg, Sn, B, Ag, Au, Zn, Hg).¹² Otros métodos son por eliminación-cicloadición,¹³ donde hay un buen grupo saliente y hay una adición para formar el ciclo y por hidrometalación,¹⁴ por ejemplo la inserción de enlaces insaturados C=C en enlaces M-H o M-R.



Esquema 1. Diferentes rutas sintéticas para obtener metalociclos. **A**, por adición oxidante (activación de un enlace C-X). **B**, por transmetalación. **C**, por eliminación-cicloaddición. **D**, por hidrometalación.

Otra forma de obtener metalociclos es por activación electrofílica directa de un enlace C-H, un caso particular es la *orto*-metalación directa. En este caso el centro metálico tiene carácter electrofílico dada su baja densidad electrónica y esto promueve la activación de un enlace C-H. Se ha propuesto que la formación del enlace metal-carbono se produce a través de una interacción previa del átomo donador y del metal dando lugar a un complejo de coordinación (que puede ser aislable o no), el cual sufre posteriormente la eliminación de un átomo de hidrógeno por combinación con un grupo saliente adecuado.^{2,3}



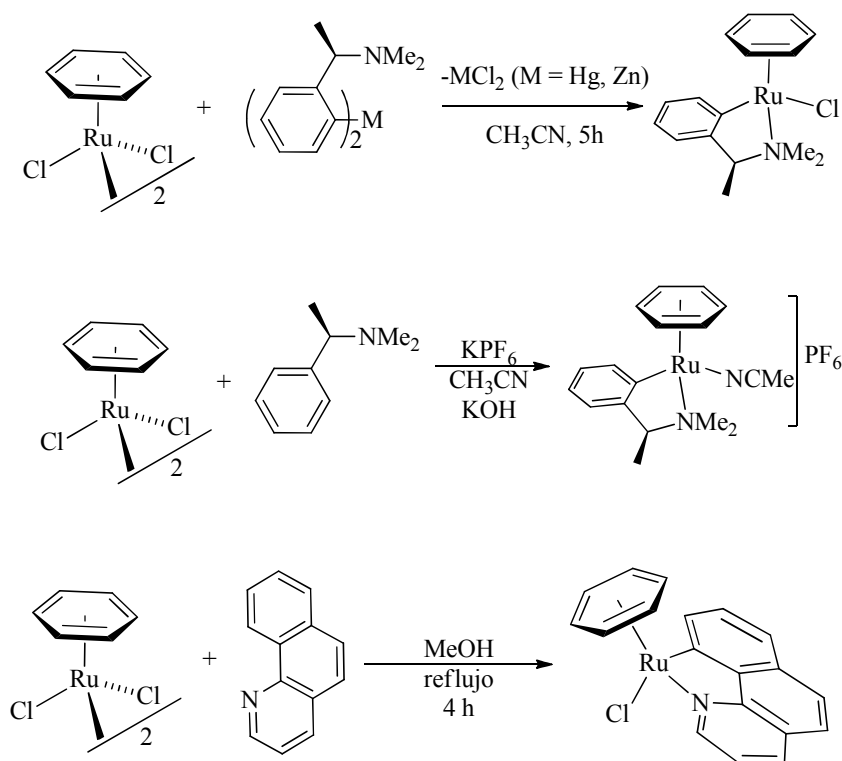
Esquema 2. Reacción de ciclometalación por activación electrofílica de un enlace C-H.

Existen ciertos factores que afectan directamente la formación del metalociclo deseado y los más importantes son: el átomo o grupo donador del ligante, la naturaleza del metal, la estructura del ligante para formar el enlace C-M y el impedimento estérico.

El efecto del átomo donador es importante. Átomos donadores como N, P, O provenientes de aminas, fosfinas o alcóxidos tienen mayor éxito para coordinarse ya que la fuerza coordinativa del ligante los hace unos donadores más fuertes frente a otros ligantes que tengan oxígeno o azufre como alcoholes o tioles.¹⁵ También es importante señalar que el compuesto que contiene al metal y que servirá como precursor de alguna forma debe favorecer la coordinación del ligante a ciclometalar.¹⁶ Así, los precursores más empleados son aquellos con estructura dimérica que son capaces de formar un sitio vacante o bien aquellos complejos que ya tengan el sitio vacante: $[MCl_2(p\text{-cimeno})]_2$ $M = Ru, Os$, $[MCl(COD)]_2$ ($M = Ir, Rh$, COD = 1,5-ciclooctadieno) o $[Os(PR_3)_3Cl_2]$. También se usan compuestos que puedan perder ligantes fácilmente como $[Os(PR_3)_2H_3(H_2)]$, $[PdCl_2(NCMe)_2]$ o $[Ir(PPh_3)_2H_3(H_2)]$. O bien, complejos con ligantes aniónicos que pueden ser fácilmente desplazados por ligantes neutros, como ejemplos están el K_2PdCl_4 o K_2PtCl_4 .

Al tener coordinado el ligante por el átomo donador se altera la densidad electrónica del metal de manera importante, por lo que el siguiente paso que es la formación del enlace C-M y depende de la naturaleza electrofílica del metal y de que la estructura del ligante sea favorable para la quelación y la activación del enlace C-H. A veces, el factor estérico puede jugar un papel importante, pero no siempre.²

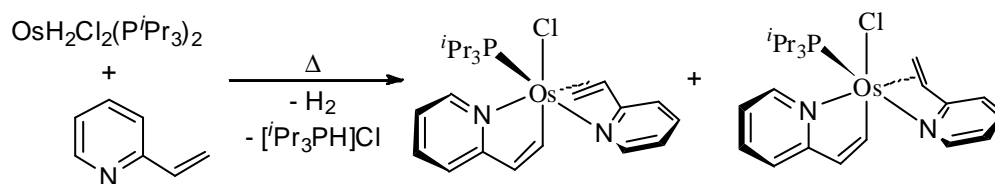
La formación de rutenociclos ha sido ampliamente estudiada a través del desarrollo de distintas técnicas de síntesis. Por ejemplo: Pfeffer y colaboradores¹⁷ estudiaron este proceso a través de reacciones de transmetalación. A partir del dímero de rutenio $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ y derivados de zinc o mercurados de N,N-dimetilbencilaminas, se obtienen los correspondientes rutenociclos. Además, lograron formar el complejo catiónico con adición de KPF_6 en medio básico¹⁸ (Esquema 3). También recientemente se han estudiado reacciones de activación directa del enlace C-H para formar metalociclos con benzoquinolina.¹⁹



Esquema 3. Formación de los metalociclos de Ru(II): por transmetalación (arriba) y por activación directa (centro y abajo).

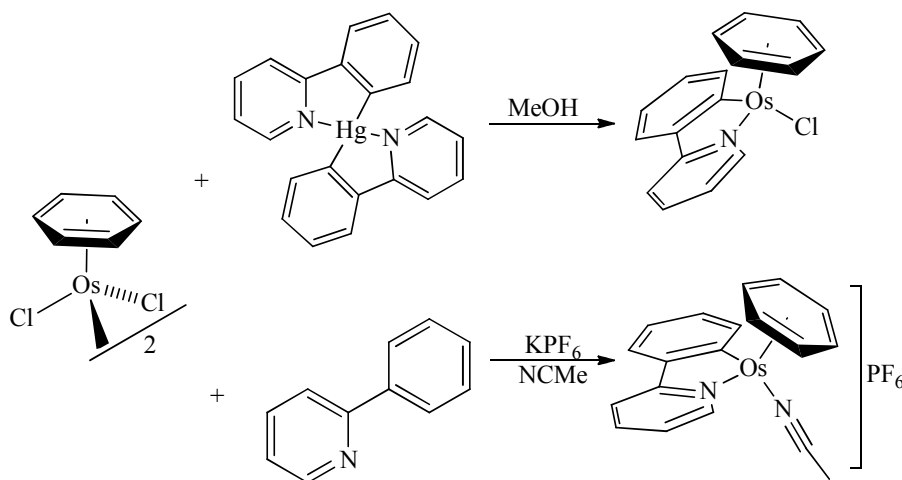
La ciclometalación usando osmio ha recibido menos atención en comparación con su análogo de la misma familia, el rutenio. La mayoría de estas reacciones involucra activaciones del enlace C-H mediadas por adición oxidante de un ligante ya coordinado. De acuerdo a esto, compuestos de osmio de bajo estado de oxidación son particularmente atractivos para este tipo de ciclometalaciones. Han sido usados precursores de osmio(0) como el $\text{Os}_3(\text{CO})_{12}$.²⁰ Sin embargo, el ligante 2-fenilpiridina adopta un modo de coordinación de puente con el centro Os_3 formando un metalociclo que incluye dos centros metálicos.²¹

También se ha observado una ciclometalación de osmio por eliminación reductora usando vinilpiridina con $\text{OsH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$.²²



Esquema 4. Ciclometalación por eliminación reductora.

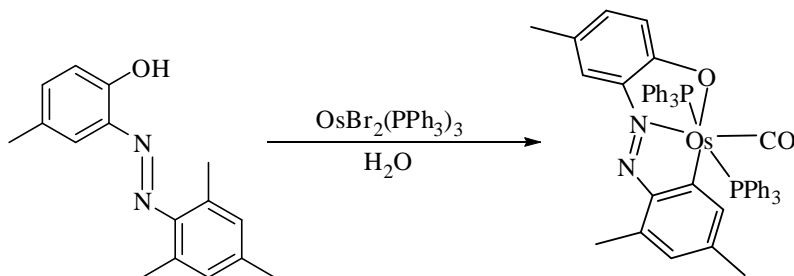
Muchos de los compuestos ciclometalados de osmio han sido obtenidos por reacciones de transmetalación con derivados mercurados.²¹ Por ejemplo Ryabov y colaboradores han ciclometalado la 2-fenilpiridina (phpy) en rendimientos del 16%.²²



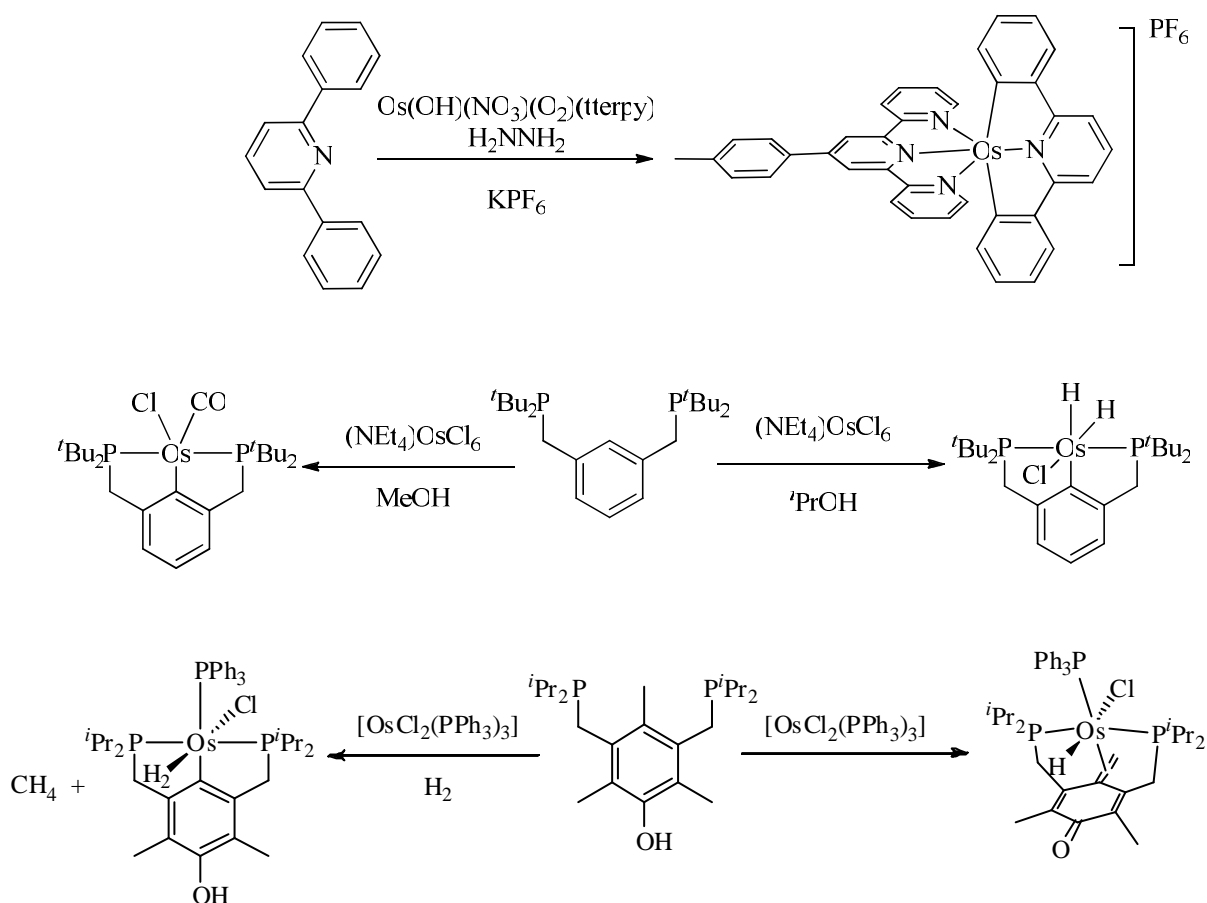
Esquema 5. Reacciones de ciclometalación de osmio.

También han sido estudiados complejos $\text{OsX}(\text{Cp})(\text{PR}_3)_2$ ($\text{X} = \text{OTf}$, $\text{R} = \text{Ph}$, $i\text{Pr}$) donde estos sufren la abstracción de X mediante un intercambio de anión con NaPF_6 y ocurre la activación C-H para dar lugar a la ciclometalación de una de las fosfinas coordinadas. En estos casos se han observado activaciones de enlaces $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ y $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de trifenilfosfina y tri-isopropilfosfina respectivamente.²³ El compuesto $\text{OsCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ y su análogo dibromado son precursores empleados para la activación del enlace $\text{C}_{\text{aril}}\text{-C}_{\text{alquil}}$ para formar un ligante CNO tridentado que

puede ciclometalarse con la consecuente ruptura-oxidación de un grupo metilo en medio acuoso para formar CO y el enlace C-Os del fragmento ciclometalado.²⁴



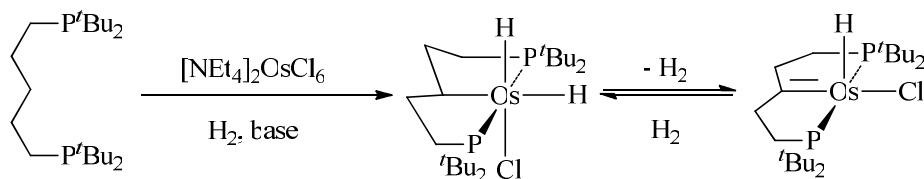
Esquema 6. En esta reacción se observa la ciclometalación del ligante CNO donde el CO proviene de la oxidación del grupo metilo en presencia de agua.



Esquema 7. Metalociclos de osmio con ligantes tipo pinza CNC y PCP.

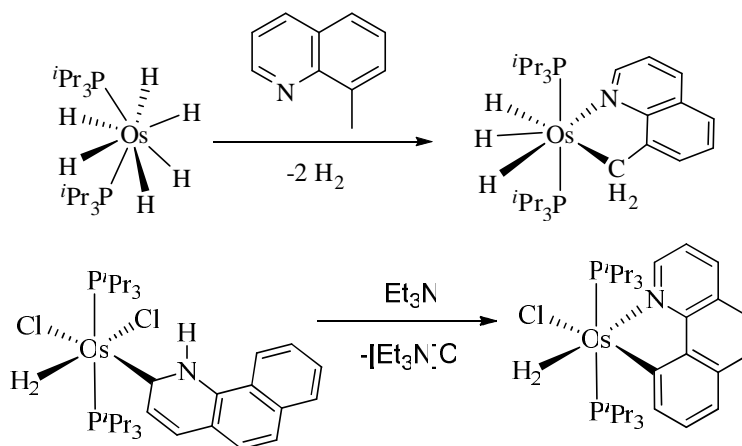
Más recientemente se han estudiado reacciones de ciclometalación con osmio usando ligantes tridentados tipo pinza PCP,²⁵ NCN²⁶ que tienen una alta capacidad de coordinación usando como

precursor $[\text{Et}_4\text{N}]_2\text{OsCl}_6$. En este caso se observa una activación $\text{C}_{\text{alquilo}}\text{-H}$ de una difosfina, esta reacción procede en atmósfera de hidrógeno y en presencia de una base.²⁷ En el producto hay dos hidruros que promueven la activación C-H. En el caso de alquil fosfinas PCP se ha logrado preparar el complejo análogo de rutenio.²⁸



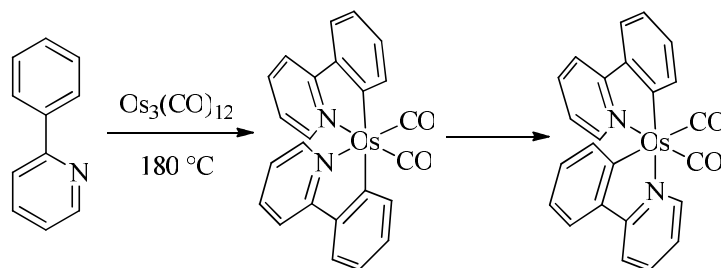
Esquema 8. Activación $\text{C}_{\text{alquilo}}\text{-H}$ de una difosfina para dar un compuesto ciclometalado.

Esteruelas y colaboradores han informado estudios DFT sobre el mecanismo de activación intramolecular del enlace $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ del metilo de 8-metilquinolina o 2-dimetilaminopiridina por el complejo $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$. La disociación de dos moléculas de hidrógeno seguido de la coordinación del ligante por el nitrógeno y una adición oxidante de un enlace C-H para producir el osmaciclo correspondiente.²⁹ Este grupo de investigación ha demostrado que la ciclometalación también puede ocurrir por la estabilización del tautómero N-H de la 7,8-benzoquinolina y la posterior desprotonación da el metalociclo esperado desde el inicio.³⁰



Esquema 9. Metalociclos de osmio por activación intramolecular.

No es sencillo formar este tipo de metalociclos, por lo que incorporar a la esfera de coordinación del metal un segundo fragmento ciclometalado es más difícil aún. Solo existe un caso de adición oxidante que da lugar a la formación de dos metalociclos, es decir un *bis*-ciclometalado de 2-fenilpiridina, pero las condiciones de reacción son realmente drásticas usando una temperatura de 180 °C.³¹



Esquema 10. Reacción de *bis*-ciclometalación de osmio por adición oxidante de 2-fenilpiridina. Se observa la formación de dos isómeros donde el segundo que está cinéticamente favorecido.

2.3. Biosensores amperométricos enzimáticos

2.3.1. Definición de un biosensor

Un sensor es un dispositivo capaz de detectar o medir una propiedad física o química, tal como la temperatura o la concentración de un componente (analito) en una mezcla. Un sensor químico es aquel dispositivo que responde a un analito en particular, de manera selectiva a través de una reacción química. En otras palabras, un sensor es un instrumento para la medición de parámetros de interés y esta formado por: i) un elemento de reconocimiento, que lo hace selectivo a una sustancia o propiedad física y ii) un transductor, que transforma la información generada entre el reconocedor y el analito en una señal analítica útil. El transductor puede ser de tipo óptico, piezoeléctrico, térmico, magnético, amperométrico, etc.⁵ Se nombra a los sensores dependiendo del tipo de transductor, por ejemplo si el transductor es de tipo amperométrico, entonces se trata de un sensor amperométrico. El analito a estudiar, puede ser tomado de la naturaleza o ser de origen sintético.

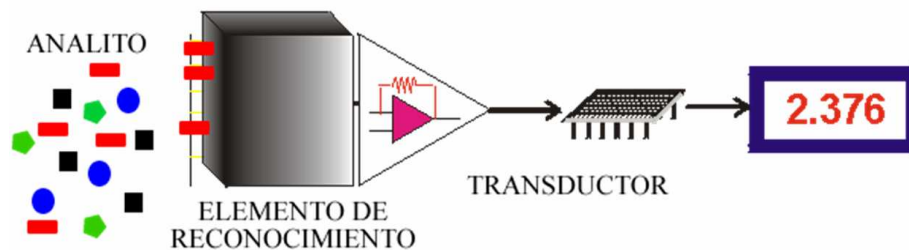


Figura 2. Esquema general de las partes de un sensor. El elemento de reconocimiento es sensible a rectángulos rojos, el transductor convertirá la información generada entre el reconocedor y el analito en información útil, en este caso la concentración de cuadros rojos.

Transductor	Parámetro medido
Amperométrico	Corriente
Potenciométrico	Voltaje
Conductimétrico	Impedancia
Colorimétrico	Color
Luminiscente	Intensidad de luz
Fluorescente	Intensidad de luz

Tabla 1. Tipos de transductores más comunes utilizados en sensores.

Un biosensor es un sensor químico que incorpora en su diseño una entidad biológica sensible, la cual funcionará como el elemento de reconocimiento. El elemento de reconocimiento puede ser tejido celular, microorganismos, anticuerpos, enzimas, ácidos nucleicos, entre otros. El transductor transforma la información generada por la interacción entre el elemento de reconocimiento y analito en una señal cuantificable que puede ser la concentración de un componente en una mezcla compleja.⁵

2.3.2. Biosensores amperométricos

Como se ha visto, los biosensores combinan un elemento biológico selectivo como reconocedor y un transductor sensible. Son herramientas analíticas versátiles aplicadas cada vez

más en diversos campos, tales como medicina, nutrición, control de calidad,³² seguridad, y supervisión de la contaminación del ambiente. Estos dispositivos desempeñan un papel muy importante en la mejora de la calidad de vida. En este contexto, investigaciones recientes han innovado en el diseño y desarrollo de biosensores para el análisis de muestras con importancia médica, ambiental o industrial.³³

En este contexto, enzimas como colesterol oxidasa, lactato deshidrogenasa o peroxidasa de rábano son ejemplos de enzimas empleadas en biosensores, y que tienen una gran importancia en áreas como la medicina y ciencias de la salud. Éstos utilizan una enzima (elemento de reconocimiento) que procesa moléculas de sustrato, transfiriendo electrones por cada molécula procesada, dichos electrones son recogidos en un electrodo (transductor amperométrico) y el flujo de electrones es utilizado como una medida de la concentración de analito.

Por ejemplo, un “alcoholímetro” puede ser usado para determinar el grado de alcoholización de los conductores o también para conocer el grado de alcohol en bebidas embriagantes así como saber si estas han sido adulteradas. En este caso, se usa la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) como el reconocedor biológico, el mediador es un derivado de ferroceno, y el transductor es de tipo amperométrico.^{5, 33}

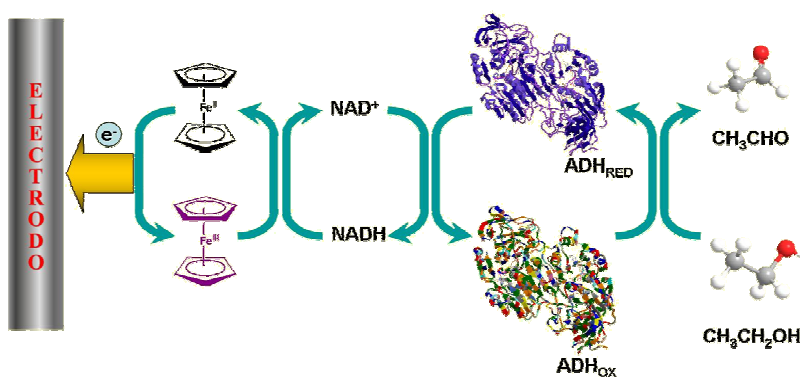


Figura 3. Biosensor amperométrico de etanol: la enzima Alcohol deshidrogenasa (ADH) en su forma oxidada procesa moléculas de etanol para formar el aldehído y la forma inactiva (reducida) de la enzima, la cual es regenerada por el grupo NAD^+ para dar NADH (nicotinamida adenina dinucleótido, coenzima de la ADH); el NADH se oxida por un mediador de tipo ferroceno, el cual es regenerado por vía electroquímica.

Enzima	Analito	Aplicación
Glucosa oxidasa	Glucosa	Detección en sangre
Fructosa deshidrogenasa	Fructosa	Detección en alimentos
Alcohol deshidrogenasa	Etanol	Detección en saliva humana y bebidas alcohólicas
Acetato cinasa		
Piruvato cinasa	Acetato	Detección en vinos
Piruvato oxidasa		
Colesterol oxidasa	Colesterol	Detección en pacientes y alimentos
Colesterol deshidrogenasa		
Alcohol oxidasa	Metanol	Detección en bebidas alcohólicas
Peroxidasa de rábano		

Tabla 2. Aplicaciones de enzimas utilizadas en biosensores amperométricos.

Muchos biosensores amperométricos operan bajo el mismo principio de acción y para cada analito corresponde una enzima selectiva a esa sustancia. Estos dispositivos tienen una gran selectividad por el analito, poseen límites de detección muy bajos, un tiempo de respuesta relativamente corto y una precisión muy confiable, además de ser pequeños y portátiles.

Sin duda, el analito más estudiado es la glucosa y para ello se emplea la glucosa oxidasa de *Aspergillus niger* como elemento de reconocimiento. Esta es la enzima que se toma como modelo para estudiar de forma general los biosensores enzimáticos amperométricos ya que el mecanismo de acción es muy sencillo y permite un rango de trabajo amplio, es decir, la enzima es estable de pH 5 a pH 8, permite trabajar a temperatura ambiente y en estado sólido es bastante estable.³⁴ Dentro de los biosensores amperométricos, existe una clasificación según el modo en que ocurren las reacciones en el dispositivo:^{5, 35}

- 1ª. Generación: basados en electrodos de oxígeno (solo para glucosa oxidasa).
- 2ª. Generación: basados en mediadores (compuestos químicos)
- 3ª. Generación: basados en electrodos acoplados al sistema enzima-mediador.

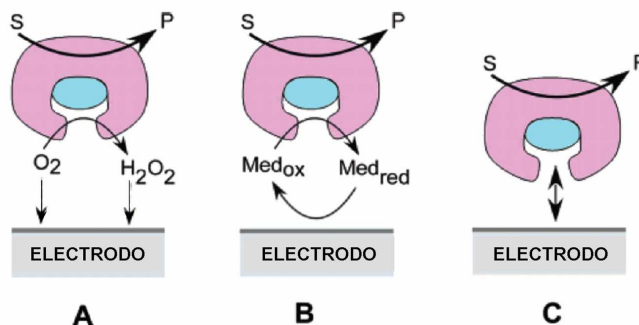


Figura 4. Las tres generaciones de biosensores enzimáticos amperométricos. (A) electrodo de oxígeno para glucosa. (B) Basada en mediadores artificiales. (C) Sistema acoplado a la superficie del electrodo.

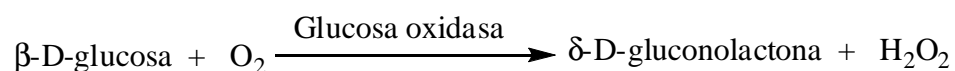
Los biosensores amperométricos “primera generación” solo se usan para el estudio del proceso con glucosa oxidasa y están basados en la reacción natural de la enzima ya que se emplea un electrodo de oxígeno (electrodo de Clark). Sin embargo, el proceso no es electroquímicamente reversible, además de que se forman como subproductos peróxidos, lo que genera radicales libres y se debe tener un estricto control sobre la concentración de oxígeno, lo cual no siempre es posible. Así, con la finalidad de sustituir al oxígeno como oxidante natural de la enzima surgen los agentes de transferencia de electrones para regenerar la forma activa de la enzima y se les conoce como “mediadores” porque su función es “transportar” los electrones entre el transductor y el sitio activo de la enzima.^{5, 35}

Finalmente, los biosensores amperométricos de segunda y tercera generación difieren en el modo en que se encuentra el sistema enzima-mediador: en los de segunda generación el sistema enzima-mediador se encuentra libremente difundiendo (es decir esta en disolución) mientras que en los de tercera generación se encuentra inmovilizado en la superficie del electrodo mediante procesos de adsorción, mezcla con pasta de carbón o mediante una red polimérica. En todos los procesos anteriormente mencionados se corre el riesgo de desnaturar a la enzima, conllevando en algunos de los casos a la pérdida de especificidad, así como de la sensibilidad dentro del proceso analítico desarrollado. Es por ello que implementar biosensores de tercera generación llega a ser una tarea difícil.^{5, 35} Así, para tener un biosensor de tercera generación, primero se deben hacer estudios en un biosensor de segunda generación.

En el presente trabajo se empleó la Glucosa oxidasa (GO) de *Aspergillus niger* y la Peroxidasa de *rábano* (HRP) que son dos de las enzimas más estudiadas, por lo que es importante conocer el mecanismo de acción de estas dos enzimas.

2.3.3. Glucosa oxidasa (GO)

Esta es una enzima “libre de metales”.³⁶ Cataliza la oxidación de β -D-glucopiranososa (glucosa) en δ -D-gluconolactona mediante una molécula de oxígeno que es reducida a H_2O_2 , es decir, de forma natural, la enzima Glucosa oxidasa de *Aspergillus niger*, realiza la siguiente reacción:³⁷



La GO esta formada por dos subunidades idénticas que tienen 120 puntos de contacto y un peso molecular total de 160 kDa. Cada subunidad tiene un grupo prostético flavin adenin dinucleótido (FAD) unido de forma no covalente. La separación entre los dos grupos FAD en la enzima es de 40 Å. El sitio activo se encuentra a una profundidad de 13-18 Å de la superficie del glóbulo proteico y hay una cavidad que conduce al FAD con un diámetro de 10 Å.³⁸

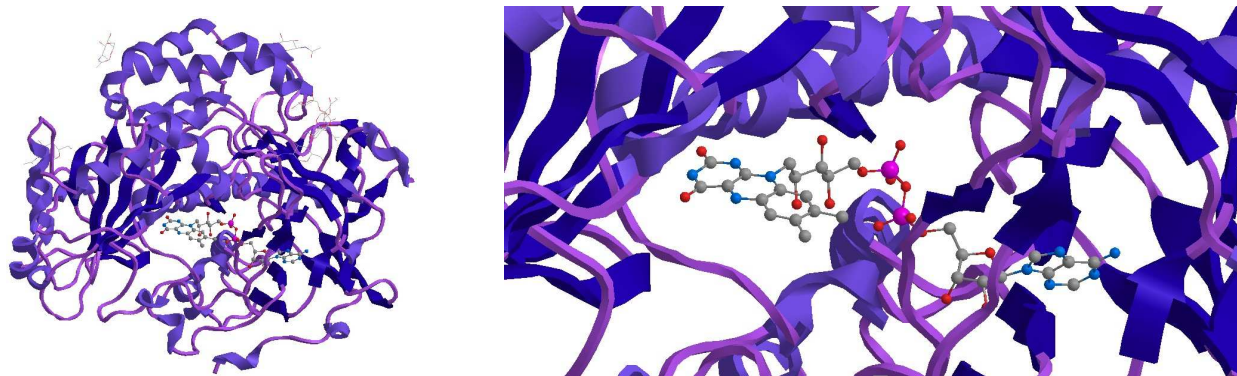
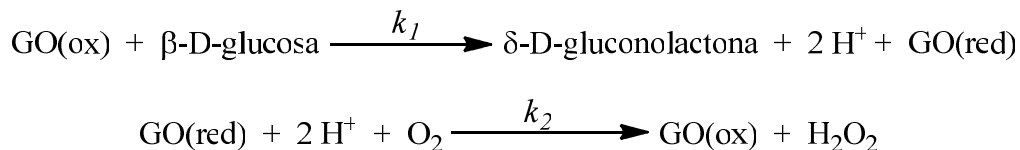


Figura 5. Subunidad de GO de *Aspergillus niger* con el sitio activo de FAD inmerso en el glóbulo proteico (izquierda) y una ampliación del sitio activo FAD (derecha).

Como se mencionó con anterioridad, la GO usa como mediador natural al oxígeno, el cual obtiene del medio ambiente.



Esquema 11. Mecanismo de oxidación de glucosa por la GO usando oxígeno molecular como mediador.

El valor de $k_1 = 1 \times 10^{-6} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a pH 7,³⁴ en la segunda ecuación se define k_2 que es la constante de velocidad para la transferencia de electrones entre el oxígeno y la forma reducida de la enzima y a pH 5 tiene un valor de $1.6 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ y este valor disminuye conforme aumenta el pH por ejemplo $k_2 = 1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a pH 7.^{37, 39} Así para sustituir al oxígeno, se usa un mediador el cual deberá regenerar la forma activa de la enzima y ser capaz de regenerarse de forma electroquímica en la superficie de un electrodo. Esta es la forma en la que opera la versión comercial del biosensor amperométrico de glucosa y esta basada en un biosensor de tercera generación.

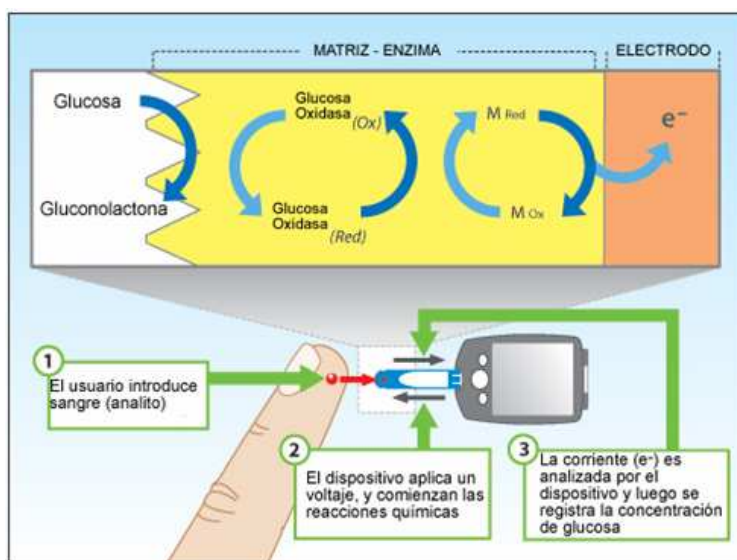


Figura 6. Funcionamiento típico de un biosensor amperométrico: La oxidación de glucosa a gluconolactona se lleva a cabo con la consecuente reducción del sitio activo de la enzima. El sitio activo de la enzima es regenerado en presencia del mediador (M_{ox}), el cual pasa a su forma reducida. Finalmente la especie reducida (M_{red}) se oxida en el electrodo.

2.3.4. Peroxidasa de rábano (HRP)

La Peroxidasa de rábano (Horseradish peroxidase, HRP por sus siglas en inglés) *isoenzima C* cataliza la oxidación de una variedad de compuestos orgánicos (H_2A) por peróxido de hidrógeno. Es una enzima extracelular de plantas que actúa en la regulación del crecimiento y diferenciación celular y en la oxidación de metabolitos secundarios esenciales en funciones de defensa celular.⁴⁰ El sitio activo es un grupo hemo que está coordinado a la apoenzima por un nitrógeno de imidazol de His170 al centro metálico de Fe(III). Esta enzima consta de una sola cadena polipeptídica con masa molecular de 44 kDa y el grupo hemo está inmerso en el glóbulo proteico y una parte del sitio activo está expuesta a la superficie.⁴¹

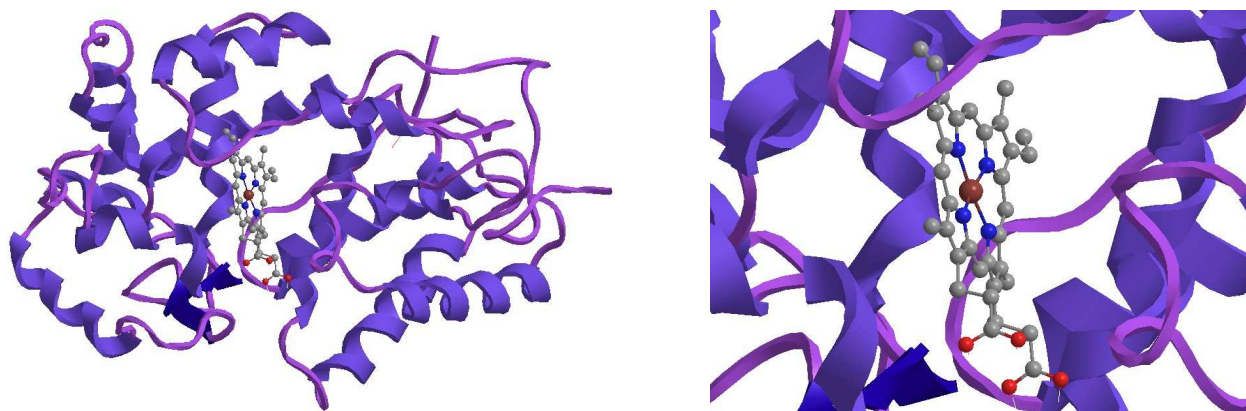
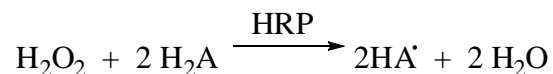
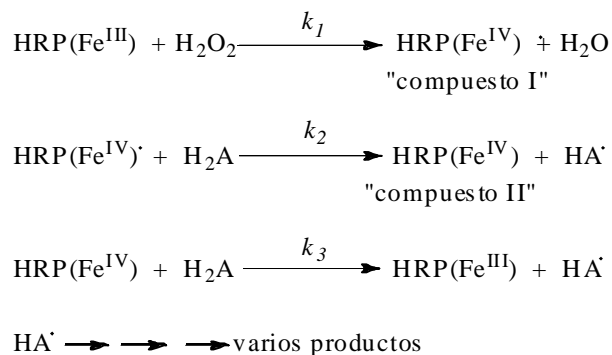


Figura 7. Reacción general que cataliza la HRP (arriba). Estructura de la enzima que muestra su sitio activo (izquierda) y un acercamiento al grupo hemo (derecha).

En la enzima, el hierro está en estado de oxidación III y cuando reacciona con H_2O_2 da el llamado “compuesto I” de la HRP. La correspondiente constante de segundo orden para esta reacción es de $1.7 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a pH 7.3.⁴² Este compuesto está involucrado en dos subsecuentes oxidaciones de un electrón. La primera oxidación genera el “compuesto II” de la HRP y este regenera la forma nativa de la enzima, con la oxidación de dos equivalentes de H_2A . El compuesto I es un catión radical donde el estado de oxidación del metal es Fe(IV) y en el complejo II es un oxo-complejo de Fe(IV), ambos compuestos son oxidantes muy fuertes. Cabe

destacar que el compuesto I es usualmente 10 a 100 veces más reactivo que el compuesto II. Es decir, $k_2 \approx 100 \times k_3$.⁴³



Esquema 12. Mecanismo de la HRP oxidando dos equivalentes de H_2A por H_2O_2 , además se presentan las dos formas oxidadas de la HRP.

En biosensores amperométricos se utiliza la HRP para medir concentraciones de peróxido de hidrógeno que se origina de diversos procesos o bien se usa acoplado a otro biosensor. Por ejemplo la determinación de colesterol no es directa, se necesita de un sistema de tres enzimas y un mediador para lograr este propósito.^{5,33}

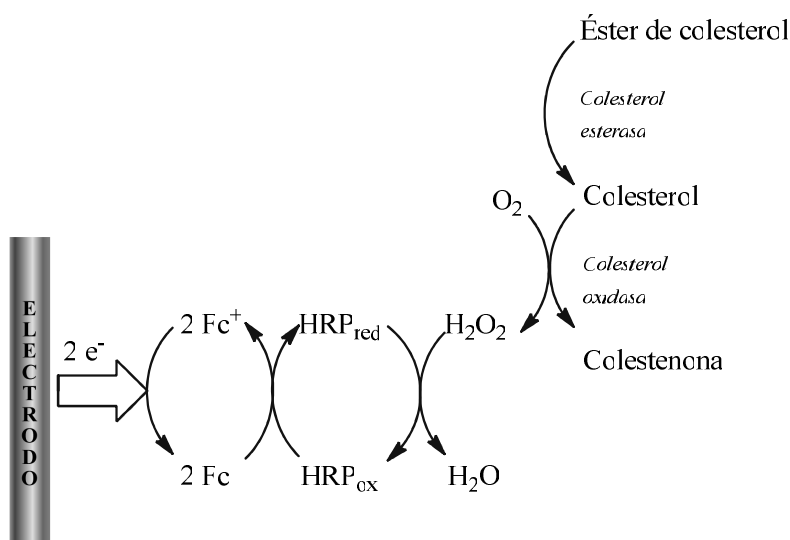
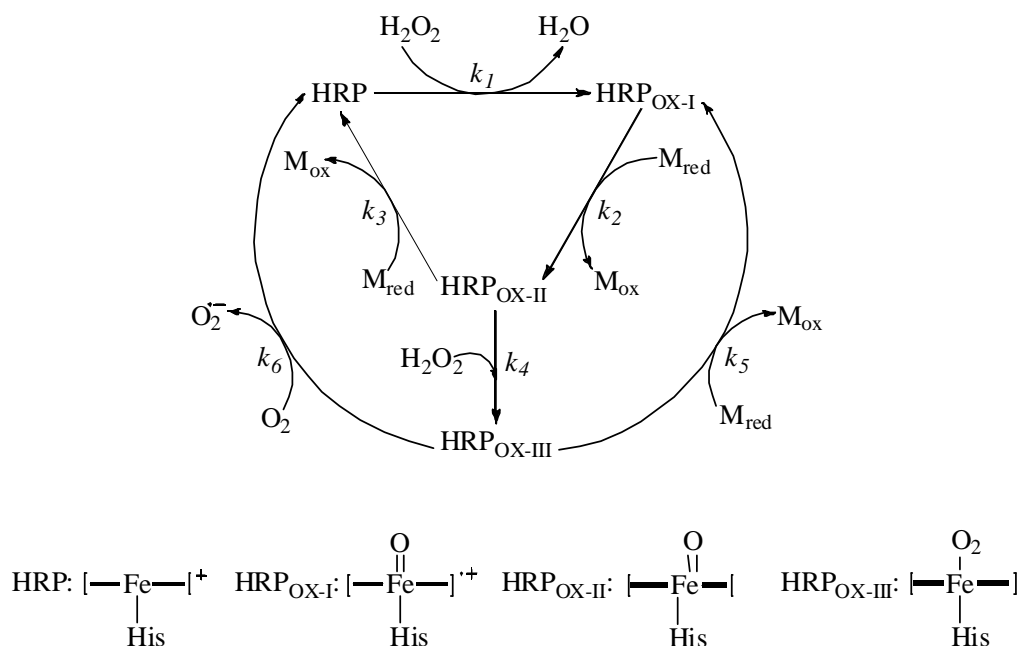


Figura 8. Biosensor enzimático amperométrico para la determinación de colesterol. Se observa que la determinación de este analito no es directa y usa la HRP para conocer la cantidad de peróxido de hidrógeno producido de la reacción entre la Colesterol oxidasa y el colesterol. La HRP se regenera gracias a la presencia de un mediador de ferroceno.

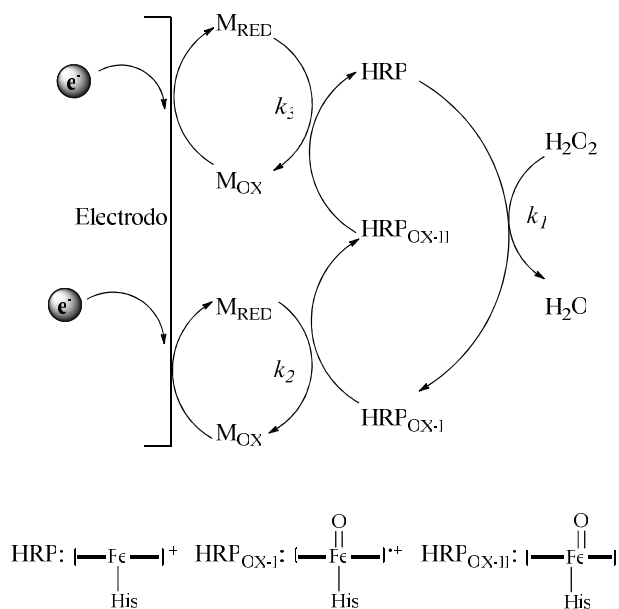
Por lo tanto es muy importante estudiar un biosensor de peróxido de hidrógeno usando la HRP. Cuando se emplea un mediador el mecanismo es complejo ya que involucra varias reacciones.⁴⁴



Esquema 13. Mecanismo “completo” de la HRP utilizando H_2O_2 como sustrato y un mediador.

El mecanismo “completo” considera que la HRP reacciona con su sustrato H_2O_2 , aquí k_1 tiene un valor de $1.7 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a pH 7.3,⁴² entonces el complejo I reacciona con la forma reducida del mediador para dar el complejo II, éste reacciona con un segundo equivalente de mediador para regenerar la forma activa de la enzima. Sin embargo, a altas concentraciones de peróxido de hidrógeno (mayores a 3 mM) se puede formarse un “compuesto III” de la HRP ($k_4 = 55 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), y esta otra forma oxidada de la enzima puede reaccionar con un tercer equivalente de mediador (k_5) o bien reacciona con el oxígeno del medio para regenerar la forma nativa de la enzima ($k_6 = 0.012 \text{ s}^{-1}$).⁴⁴

Una forma de simplificar el mecanismo es trabajar a concentraciones de H_2O_2 menores de 3 mM. Cumpliendo esta condición ya no se forma el “compuesto III” de la HRP y por lo tanto solo se toma en cuenta k_1 de la cual conocemos su valor, k_2 y k_3 que son las constantes de transferencia de electrones entre las formas oxidadas de la HRP y el mediador.



Esquema 14. Mecanismo de acción “simplificado” de la HRP.

2.3.5. Propiedades de los mediadores

Se ha usado el término “mediador”, sin embargo es importante entender su definición. Es un agente químico que tiene un potencial redox apropiado, el cual se oxida o se reduce para así regenerar la forma activa de una enzima y formar un ciclo catalítico mediante un electrodo, y además su concentración puede ser controlada. Se le conoce como mediador porque su función es “transportar” los electrones entre el transductor y el sitio activo de la enzima. Las propiedades necesarias para que un compuesto sea mediador son:⁵

- Mostrar reversibilidad electroquímica.
- Tener un bajo potencial de regeneración.
- El compuesto debe ser estable en su forma oxidada y reducida.
- No debe reaccionar con el oxígeno.
- Debe comportarse de forma independiente del pH.
- Debe reaccionar rápidamente con el sitio activo de la enzima.

Esta última característica es la más importante y es fundamental que la transferencia de electrones entre la forma inactiva de la enzima y el mediador sea la más rápida posible para evitar interferencias con el oxígeno y otras sustancias presentes en la muestra a analizar. Las primeras

características son relativamente fáciles de alcanzar con el uso de complejos de metales de transición, pero en general la tendencia a intercambiar electrones con los sitios activos de la enzima es baja.³⁴

Los mediadores más usados en biosensores de glucosa comerciales son compuestos organometálicos derivados del ferroceno porque cumplen con los requisitos para ser un mediador y tienen constantes de velocidad de transferencia asistida de electrones con GO del orden de $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ valor que supera la actividad del mediador natural que es el oxígeno.⁴⁵

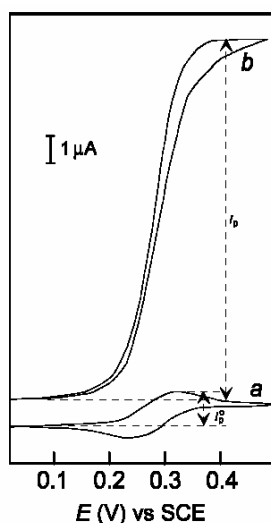


Figura 9. Voltamperometría cíclica del ferroceno mono ácido carboxílico en presencia de glucosa (a), y el mismo sistema, pero con adición de Glucosa oxidasa (b), observándose un incremento en la corriente (corriente catalítica).

Para conocer la velocidad de transferencia de electrones entre la enzima y el mediador se hacen estudios de voltamperometría cíclica. Primero se determina el voltamperograma del mediador en ausencia de enzima, posteriormente se adiciona el sustrato y la enzima observándose un incremento en la corriente lo que se conoce como corriente catalítica. Si esto ocurre significa que hay intercambio de electrones entre el mediador y la enzima. Se han probado diversos compuestos químicos de naturaleza orgánica o inorgánica como mediadores en biosensores amperométricos y sus actividades frente a la Glucosa oxidasa y Peroxidasa de rábano se pueden ver en la Tabla 3 donde los mejores mediadores son complejos ciclometalados de rutenio⁴⁶⁻⁵³ y osmio,²² ya que tienen valores de constantes de transferencia de electrones (k) más altos.

Mediadores	E° (mV) vs ECS	k_2 para GO	k_3 para HRP	Referencia
		oxidación (M ⁻¹ s ⁻¹)	reducción (M ⁻¹ s ⁻¹)	
Ferroceno	210	5x10 ⁵	2x10 ⁵	50, 54
Ácido carboxil ferroceno	290	1.5x10 ⁵	1.1x10 ⁴	55, 56
Dimetil amino metil ferroceno	370	5.25x10 ⁵	2.5x10 ³	45, 56
[Ru(bpy) ₂ Cl ₂]	300	1.8x10 ⁵	1.5x10 ⁴	57, 58
[Ru(bpy) ₃] ²⁺	1044	2.1x10 ⁵		59
[Ru(fen) ₃] ²⁺	1110	1.1x10 ⁵		59
[Ru(DMBA)(bpy) ₂]PF ₆	190	1x10 ⁷	3x10 ⁷	51a
[Ru(phpy)(bpy) ₂]PF ₆	280	3.5x10 ⁶	3x10 ⁷	51a
[Ru(phpy)(fen) ₂]PF ₆	280	7.5x10 ⁶	1.7x10 ⁸	51a
[Ru(phpy)(5,6-Me ₂ phen) ₂]PF ₆	340	1.8x10 ⁷	3.8x10 ⁷	51a
[Ru(tolpy)(fen) ₂]PF ₆	265	9.3x10 ⁶	1.1x10 ⁸	51a
[Os(bpy) ₃] ²⁺	585	7.9x10 ⁵		60
[Os(phpy)(fen) ₂]PF ₆	100	1.1x10 ⁷		22
[Os(Me ₂ bpy)Cl ₂]	150	1.2x10 ⁵		57
[Os(bpy) ₂ (py)Cl] ²⁺	200		2x10 ⁸	44
Promazina	530	2.8x10 ⁶		55
Tetratiafulvaleno	150	1.28x10 ⁷		61
Azul de metileno	30	1.86x10 ⁴		61
1,4-bis(N,N-dimetil aminobenceno)	450	1.2x10 ⁶		61
1,4-benzoquinona	275	1.97x10 ⁵		62
4,4'-dihidroxibifenilo	320	3x10 ⁵		63

Tabla 3. Mediadores, su potencial redox (en medio acuoso) y su constante de velocidad en la transferencia de electrones (k_2) en presencia de Glucosa oxidasa (GO) y (k_3) para Peroxidasa de rábano (HRP).

El compuesto de coordinación $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ ($E^\circ=1044 \text{ mV vs ECS}$),⁵⁹ que tiene seis nitrógenos en la esfera de coordinación (6N/0C) puede compararse con el complejo que contiene un enlace σ C-Ru, cinco nitrógenos y un carbono en la esfera de coordinación (5N/1C) $[\text{Ru}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]^+$ ($E^\circ = 280 \text{ mV vs ECS}$).^{51a} Solo por introducir un enlace *sigma* C-M, el potencial redox disminuye considerablemente por efecto de un fuerte donador σ y que la carga del complejo disminuye en una unidad. Esto representa una serie de ventajas que ofrece trabajar con compuestos ciclometalados ya que al cambiar un nitrógeno por un carbono se conserva la estructura, se disminuye el potencial redox y las constantes de velocidad de transferencia de electrones k_2 con glucosa oxidasa y peroxidasa de rábano tienen un valor de al menos un orden de magnitud más alto respecto al análogo compuesto de coordinación.

En nuestro grupo de trabajo se han desarrollado diferentes rutas para la síntesis de derivados ciclometalados de metales de transición, en particular de rutenio y osmio.⁵¹⁻⁵³ Dichos compuestos organometálicos han sido probados como mediadores de la glucosa oxidasa y tienen constantes de velocidad de transferencia asistida de electrones del orden de 10^6 - $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, lo que muestra la alta capacidad de estos compuestos para intercambiar electrones con el sitio activo de la enzima.

Estudios con otras enzimas fueron también muy exitosos ya que se encontraron velocidades muy altas de intercambio de electrones con el centro activo de glucosa deshidrogenasa, los valores de k son del orden de $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$,^{51b} mientras que con la peroxidasa del rábano se alcanzan velocidades de intercambio de hasta $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.^{52a} Otra enzima estudiada exitosamente fue la alcohol deshidrogenasa.^{53a} Estos datos son de los más altos informados en la literatura científica.

Todos los resultados anteriores demuestran la alta capacidad de los complejos ciclometalados de rutenio y osmio para intercambiar electrones con enzimas del tipo oxidoreductasa (es decir enzimas que promueven reacciones de oxidación o reducción). La ventaja de trabajar con osmio es que permite tener potenciales redox más bajos, lo que para aplicaciones prácticas es mejor, y que los valores de k pueden ser semejantes o mayores a los análogos de rutenio.²² Por lo que es interesante estudiar la posible actividad como mediador de compuestos *mono*-ciclometalados de osmio, y posteriormente conocer el efecto que tendría en la reacción si se introducen más enlaces σ C-M al tener compuestos *bis*- y *tris*-ciclometalados.

3. Hipótesis

La activación de enlaces C(sp²)-H de arilpiridinas da lugar a la obtención de compuestos ciclometalados de osmio. Al introducir enlaces σ C-Os a la esfera de coordinación del metal ocurrirá una disminución considerable del potencial redox. Esto también permitirá preparar una serie de complejos que pueden intercambiar electrones rápidamente con los sitios activos de oxidoreductasas.

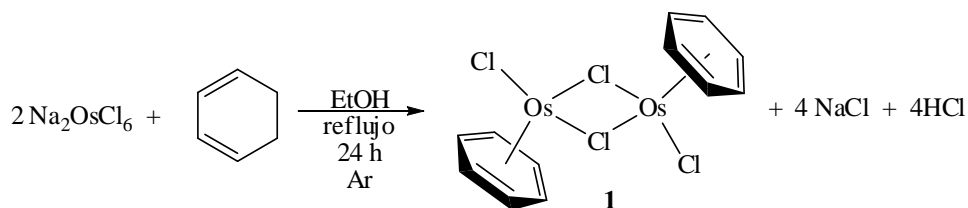
4. Objetivos

- Encontrar rutas de síntesis para preparar complejos ciclometalados de osmio
 - a. Obtener complejos *mono*-ciclometalados por activación del enlace C(sp²)-H de la 2-fenilpiridina, N,N-dimetilbencilamina, 2-p-toluilpiridina y 7,8-benzoquinolina.
 - b. Preparar complejos *bis*- y *tris*-ciclometalados homolépticos y heterolépticos con los ligantes 2-fenilpiridina, 2-p-toluilpiridina y 7,8-benzoquinolina.
 - c. Comparar las propiedades electroquímicas entre los compuestos *mono*-, *bis*- y *tris*-ciclometalados de osmio.
- Realizar un estudio electroquímico de cada compuesto en presencia de dos oxidoreductasas para determinar el valor de la constante de velocidad en la transferencia de electrones.
 - a. Con glucosa oxidasa de *Aspergillus niger*.
 - b. Con peroxidasa de *rábano*.

5. Resultados y discusión

5.1. Síntesis del precursor $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]_2$

Primero se sintetizó el precursor **1**: $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]_2$.⁶⁴ El material de partida fue la sal comercial de Na_2OsCl_6 o bien el $\text{OsCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en presencia de 1,3-ciclohexadieno a reflujo de etanol absoluto, bajo atmósfera inerte.



Esquema 15. Síntesis de **1** que sirvió como precursor de los compuestos ciclometalados.

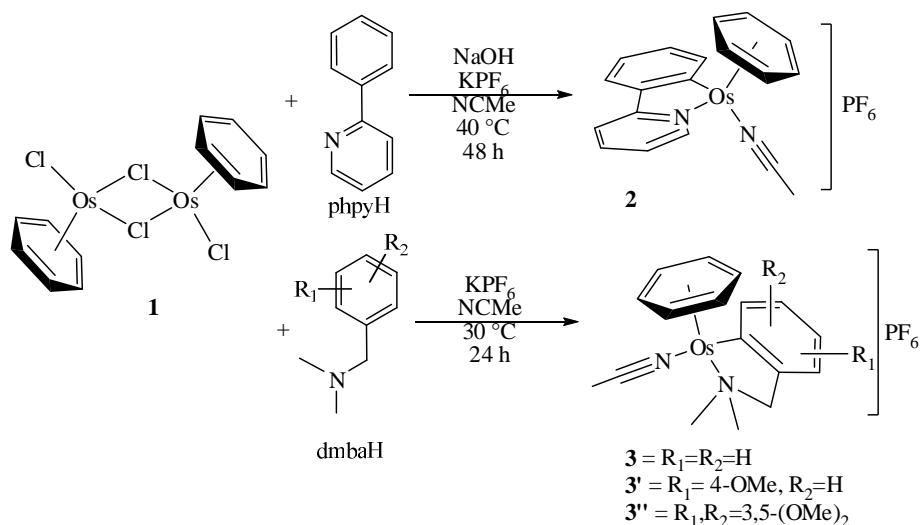
Cuando se parte de Na_2OsCl_6 el producto **1** es un polvo color amarillo ligeramente verdoso en 78% de rendimiento. Se logró mejorar el rendimiento reportado (34%)^{64a} al dejar más tiempo la reacción y usando etanol absoluto y burbujeado con argón. Si se parte de tricloruro de osmio el producto es un polvo amarillo y se obtiene en un rendimiento de 90% que corresponde a lo reportado.^{64b} La diferencia de colores del producto puede deberse a que la sal de partida es distinta y a que en el caso del Na_2OsCl_6 se forman sales de sodio y otro tipo de impurezas coloridas que son eliminadas al lavar el producto con agua y esto puede explicar ese ligero tono verde en el producto. Cuando se usa $\text{OsCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ la reacción es más limpia y esos subproductos coloridos no se forman por lo que el producto es completamente amarillo. Sin embargo, se trata del mismo compuesto ya que no se observa diferencia en cuanto a reactividad o variabilidad en los rendimientos de los productos obtenidos a partir de éste. Luego, a partir de éste dímero se obtuvieron los complejos ciclometalados con la *N,N*-dimetilbencilamina (dmbaH), 2-fenilpiridina (phpyH), 2-*p*-toluilpiridina (tolpyH) y 7,8-benzoquinolina (bzqH) que posteriormente fueron derivatizados.

5.2. Activación electrofílica del enlace C-H. Ciclometalación de 2-fenilpiridina y *N,N*-dimetilbencilamina

Los osmaciclos $[\text{Os}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{phpy})(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ **2** (54%) y $[\text{Os}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{dmba})(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ **3** (83%), fueron obtenidos al ciclometalar la 2-fenilpiridina (phpyH) y la *N,N*-dimetilbencilamina (dmbaH). Ambos compuestos tienen estructuras similares. Estos productos son sólidos cristalinos de color amarillo y son estables bajo condiciones atmosféricas, mientras que **2** es sensible al aire en disolución. Por espectroscopía IR se observa para ambos compuestos una banda intensa alrededor de 840 cm^{-1} que corresponde al ión hexafluorofosfato y una banda débil en 2280 cm^{-1} correspondiente al triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del acetonitrilo. El espectro RMN ^1H de **2** muestra un singulete que integra para 6 hidrógenos correspondientes al benceno en 6.79 ppm, otro singulete en 2.33 ppm correspondiente al metilo del acetonitrilo, además de las señales aromáticas entre 7.13 y 9.20 ppm. Para el compuesto **3** se observan las señales para hidrógenos aromáticos entre 7.94 y 6.96 ppm, la correspondiente señal para el benceno en 5.67 ppm, también se tienen dobletes en 3.94 y 3.54 ppm que integran para un hidrógeno cada una con una constante de acoplamiento $^2J = 13.7\text{ Hz}$ y que corresponden al grupo metileno de la dmba. Este desdoblamiento se debe a que los hidrógenos no son equivalentes entre sí y al ciclometalarse la dmba al metal estos átomos de hidrógeno se vuelven diasterotópicos. Finalmente se observan dos singuletes para los metilos del grupo amino y otro que corresponde al metilo del acetonitrilo.

Existe una diferencia relevante en cuanto a las condiciones de reacción. El precursor $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]_2$ **1** reacciona con un 2.2 equivalentes de 2-fenilpiridina en acetonitrilo a $30\text{ }^\circ\text{C}$ para dar **2** en un rendimiento muy bajo (9%), el cual no mejora aumentando la temperatura. La presencia de una base fuerte como NaOH (2 equivalentes) incrementa el rendimiento a 54% donde el tiempo de reacción es de 48 horas. Con la *N,N*-dimetilbencilamina, se obtiene **3** en 83% de rendimiento a $30\text{ }^\circ\text{C}$ usando un exceso (10 equivalentes) de dmbaH, pero si se agrega NaOH el rendimiento baja a alrededor del 10%. Es evidente que la concentración y fuerza de la base juega un papel importante en la ciclometalación de osmio y es una evidencia importante para proponer un mecanismo de tipo electrofílico por una activación intramolecular del enlace C-H.³ El grupo fenilo de la dmbaH es más rico en densidad electrónica que el de la 2-fenilpiridina y ante esto la *N,N*-dimetilbencilamina opera como sustrato y como base por lo que no necesita de otra base

como NaOH. La 2-fenilpiridina tiene un $pK_b = 8.87$ y el pK_b de la *N,N*-dimetilbencilamina tiene un valor de 5.07, esto significa que ésta última es una base más fuerte,⁶⁵ y por lo tanto la 2-fenilpiridina no puede asistir como base a la disociación de hidrógeno en protón. En el caso de la formación de **2**, el NaOH sí se requiere por su mayor basicidad que la 2-fenilpiridina.



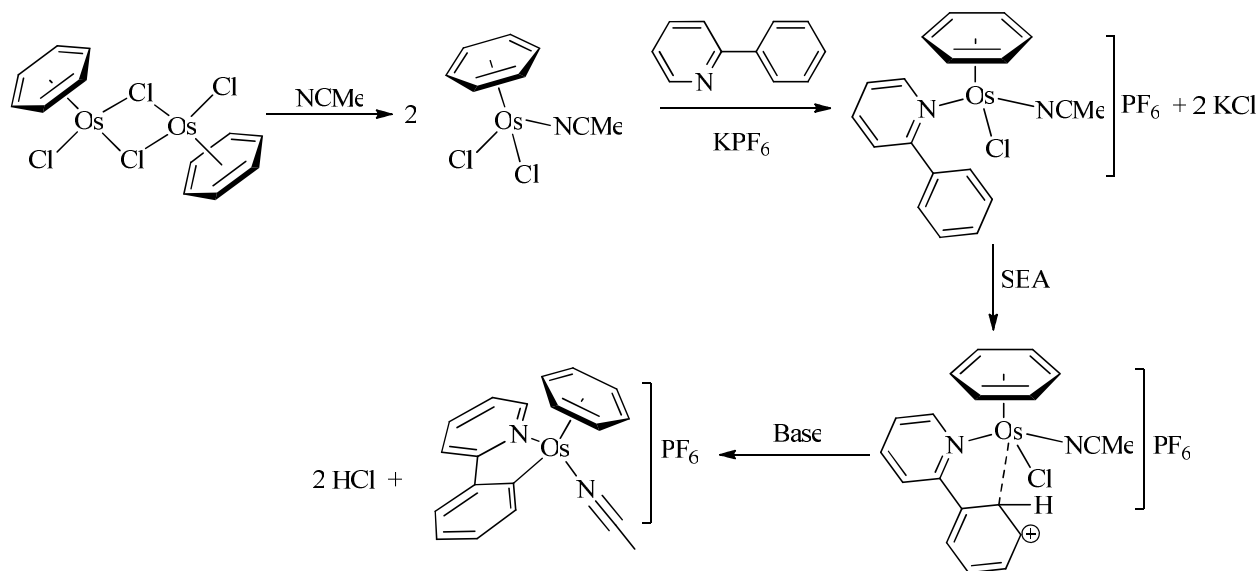
Esquema 16. Reacciones para formar los osmáciclos de 2-fenilpiridina y *N,N*-dimetilbencilamina.

Para los correspondientes análogos de rutenio la reactividad es diferente. Si se usa el complejo dimérico $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-benceno})]_2$ como material de partida, la ciclometalación en presencia de NaOH conduce a la formación de un complejo octaédrico $[\text{Ru}(\text{phpy})(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$.^{52b} Un producto semejante a éste no se obtiene con osmio debido a que el enlace $(\eta^6\text{-benceno})\text{-Os}$ es más fuerte que el enlace $(\eta^6\text{-benceno})\text{-Ru}$.^{66a,b} Este efecto es conocido debido a la periodicidad de los elementos, en una el bloque d hay contracción lantánida, por lo que aumenta el traslape de los orbitales enlazantes, es decir, aumenta el tamaño y aumenta la fuerza de los enlaces.^{66c}

Para comprobar que la base juega un papel relevante en la reacción, se decidió preparar algunos derivados sustituidos de la *N,N*-dimetilbencilamina.⁶⁷ Los ligantes dmbaH sustituidos fueron: 4-metoxi-*N,N*-dimetilbencilamina y 3,5-dimetoxi-*N,N*-dimetilbencilamina y se hicieron reaccionar bajo las mismas condiciones de reacción empleadas para la síntesis de **3**. Los productos obtenidos fueron los osmáciclos **3'** y **3''** en rendimientos de 28% y 21%

respectivamente. También se observó que el derivado 4-nitro-*N,N*-dimetilbencilamina no reacciona bajo las mismas condiciones de reacción, porque se recupera cuantitativamente este reactivo. La diferencia en reactividad bajo las mismas condiciones de reacción se debe directamente a que las *N,N*-dimetilbencilaminas sustituidas tienen diferente basicidad. Es importante señalar que para que ocurra la ciclometalación se debe tener una base fuerte para favorecer la formación del producto, de lo contrario la reacción no procede como es el caso de la 4-nitro-*N,N*-dimetilbencilamina con un grupo electroattractor que hace que el ligante sea una base débil. Respecto a los derivados con grupos metoxi, el rendimiento es más bajo probablemente porque los factores estéricos empiezan a manifestarse.

Esto hace llegar a la conclusión de que el mecanismo de ciclometalación de osmio es por activación electrofílica similar a ciclopaladaciones donde se activa un enlace C(sp²)-H asistida por una base.⁶⁸



Esquema 17. Mecanismo propuesto de la ciclometalación de 2-fenilpiridina por sustitución electrofílica aromática (SEA) donde el centro metálico es el electrófilo.

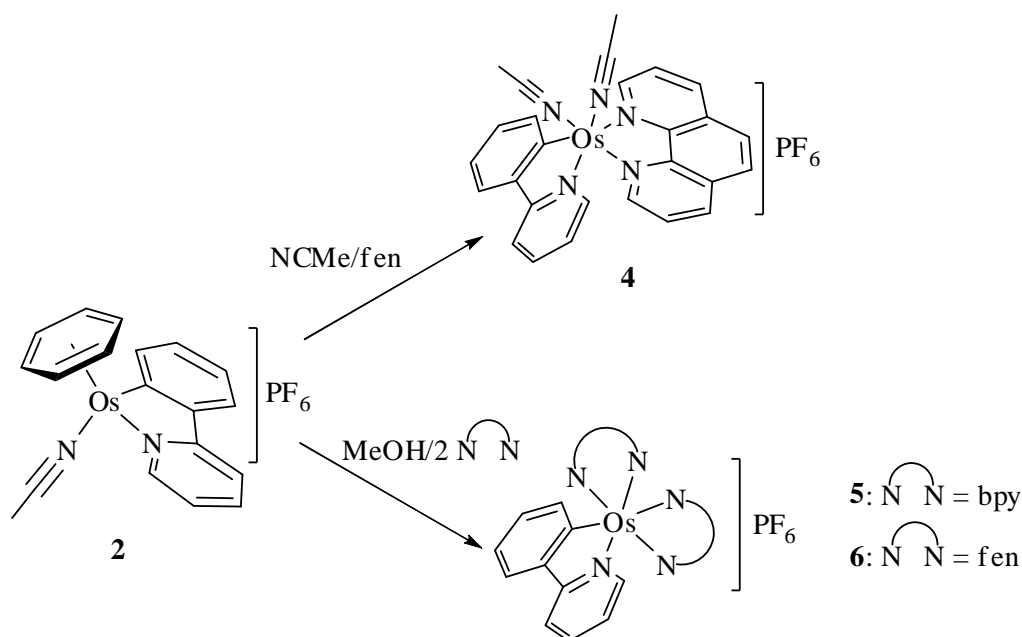
La reacción comienza cuando el dímico $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]_2$ forma la especie monomérica en acetonitrilo $[\text{OsCl}_2(\text{NCMe})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$.⁶⁹ Posteriormente, el átomo de nitrógeno de la 2-fenilpiridina se coordina al metal para dar KCl y $[\text{OsCl}(\text{phenylH})(\text{NCMe})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]\text{PF}_6$. La

sustitución electrofílica aromática ocurre cuando el fenilo de la 2-fenilpiridina ataca al centro electrofílico¹⁸ de osmio formando un intermediario *sigma* que en presencia de una base se asiste la activación del enlace C(sp²)-H para dar HCl y el osmaciclo deseado.⁷⁰

5.2.1. Derivatización de complejos *mono-ciclometalados*

Esta etapa consistió en la derivatización de **2** y **3**, usando para ello acetonitrilo y ligantes bidentados nitrogenados como la 1,10-fenantrolina (fen) y la 2,2'-bipiridina (bpy) para obtener complejos con estructura octaédrica.

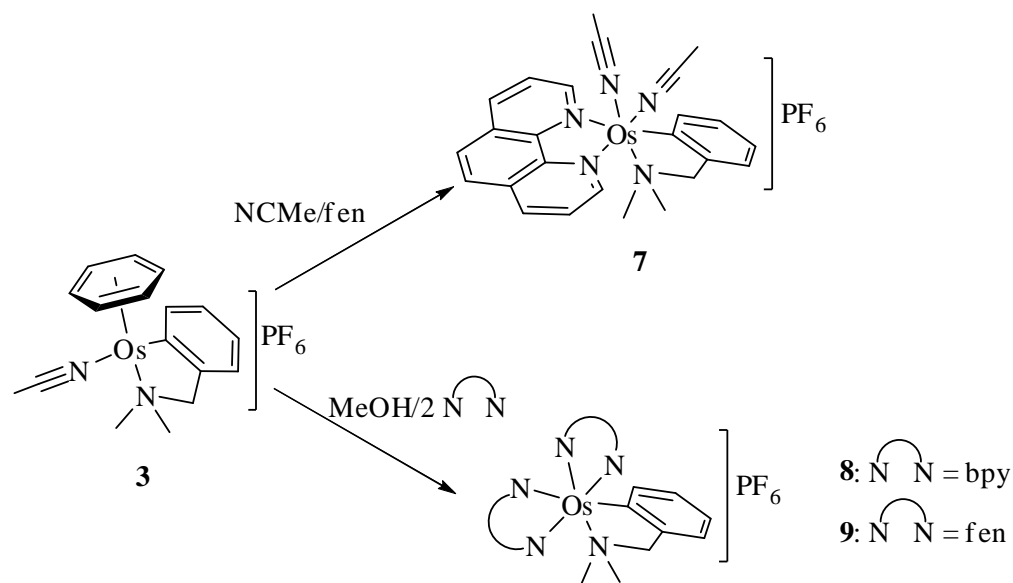
Primero se trabajó con **2** usando como disolvente acetonitrilo y un equivalente de 1,10-fenantrolina para obtener el compuesto [Os(phpy)(fen)(NCMe)₂]PF₆ **4**. Con la utilización de un disolvente prótico de mayor polaridad como el metanol se obtuvieron los compuestos [Os(phpy)(bpy)₂]PF₆ **5** y [Os(phpy)(fen)₂]PF₆ **6** en presencia de 2.2 equivalentes del ligante.



Esquema 18. Esquema de reacción para la obtención de complejos *mono-ciclometalados* de osmio con el fragmento ciclometalado de 2-fenilpiridina.

Al usar el complejo **3** como precursor y empleando condiciones de reacción similares a las de los compuestos anteriores, se obtienen $[\text{Os}(\text{dmba})(\text{bpy})(\text{NCMe})_2]\text{PF}_6$ **7**, $[\text{Os}(\text{dmba})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ **8** y $[\text{Os}(\text{dmba})(\text{fen})_2]\text{PF}_6$ **9** de estructura parecida a los derivados de 2-fenilpiridina.

La caracterización de estos compuestos *mono-ciclometalados* se realizó por IR, RMN ^1H , espectrometría de masas (FAB $^+$) y análisis elemental. Por IR se corroboró la presencia del anión hexafluorofosfato y el grupo nitrilo del acetonitrilo para los compuestos **4** y **7**. Los espectros de RMN ^1H muestran señales en la región de 9.6 a 6.5 ppm correspondientes a los hidrógenos de los anillos aromáticos de la dmba, bpy o fen. También se observan los correspondientes singletes correspondientes a los metilos del acetonitrilo en aproximadamente 2 ppm, así como los metilos de la dmba y los dos hidrógenos diasterotópicos del metileno con una constante de acoplamiento $^2J = 14.31$ Hz. La espectrometría de masas (modo de ionización FAB $^+$) ayudó a conocer la masa molecular del complejo, ya que principalmente se observaba la pérdida del ion PF_6^- y la subsecuente pérdida de uno de los ligantes.



Esquema 19. Esquema de reacción para la obtención de complejos *mono-ciclometalados* de osmio con el fragmento ciclometalado de dmba.

En general los derivados con 1,10-fenantrolina ($\text{pK}_b = 8.80$) tienen un mejor rendimiento en comparación con los de 2,2'-bipiridina ($\text{pK}_b = 9.57$) debido a que la fenantrolina tiene mayor

poder coordinante.⁶⁵ Estos productos son sólidos cristalinos color morado, estables bajo condiciones atmosféricas en sólido y disolución y se obtienen en rendimientos de alrededor del 60%.

Partiendo de los compuestos $[\text{Os}(\text{C,N})(\text{NCMe})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]\text{PF}_6$ (C,N = phpy, dmba) en presencia de 2,2'-bipiridina y acetonitrilo, no fue posible obtener los complejos $[\text{Os}(\text{dmba})(\text{bpy})(\text{NCMe})_2]\text{PF}_6$ y $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})(\text{NCMe})_2]\text{PF}_6$. Esto se debe a que la fuerza coordinante de la 2,2'-bipiridina no es suficiente para desplazar al areno. Además el acetonitrilo no logra polarizar el enlace Os-($\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$), por lo que se recupera de forma cuantitativa el precursor correspondiente. Esto explica el porque no se forma el producto y porque tampoco se obtiene un complejo como $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$ o $[\text{Os}(\text{dmba})(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$.^{18, 53a}

Con rutenio se sabe que es más fácil coordinar 1,10-fenantrolina que 2,2'-bipiridina, aunque se ha logrado aislar el $[\text{Ru}(\text{phpy})(\text{NCMe})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ usando diclorometano como disolvente, pero se parte del precursor $[\text{Ru}(\text{phpy})(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$ que con osmio no se puede aislar por lo explicado anteriormente.^{52b} En este caso en particular, se intentó hacer la reacción en condiciones parecidas, usando el complejo **2** como material de partida y 1.2 equivalentes de 2,2'-bipiridina a 35 °C en CH_2Cl_2 por hasta 100 horas, y el resultado de esta reacción es la recuperación cuantitativa (> 90%) del complejo **2** y una pequeña cantidad de productos de descomposición.

5.2.2. Estudio estructural por difracción de rayos X

Se logró caracterizar por difracción de rayos X a los compuestos **3**, **7** y **4** con lo cual se corroboró la estructura. Los compuestos **3** y **7** tienen ciclometalada la *N,N*-dimetilbencilamina y el compuesto **4** contiene el fragmento ciclometalado de 2-fenilpiridina. Los datos cristalográficos se muestran en la tabla 4. Cabe señalar que todos los complejos son muy solubles en diclorometano, acetonitrilo, metanol, acetona, y parcialmente soluble en dietiléter lo que en un principio dificultó la cristalización, aunque finalmente la cristalización se hizo por difusión lenta de pentano en acetona.

En estas estructuras el anión hexafluorofosfato presenta un alto grado de desorden. Las estructuras de los compuestos **3** y **7** cristalizan en el sistema monoclinico. Mientras que el complejo **4** tiene dos moléculas de acetona en la celda, pertenece al sistema cristalino triclinico y al grupo espacial Cc que es no-centrosimétrico, debido al empaquetamiento de las moléculas y a una interacción π - π de los anillos aromáticos de fenantrolina.

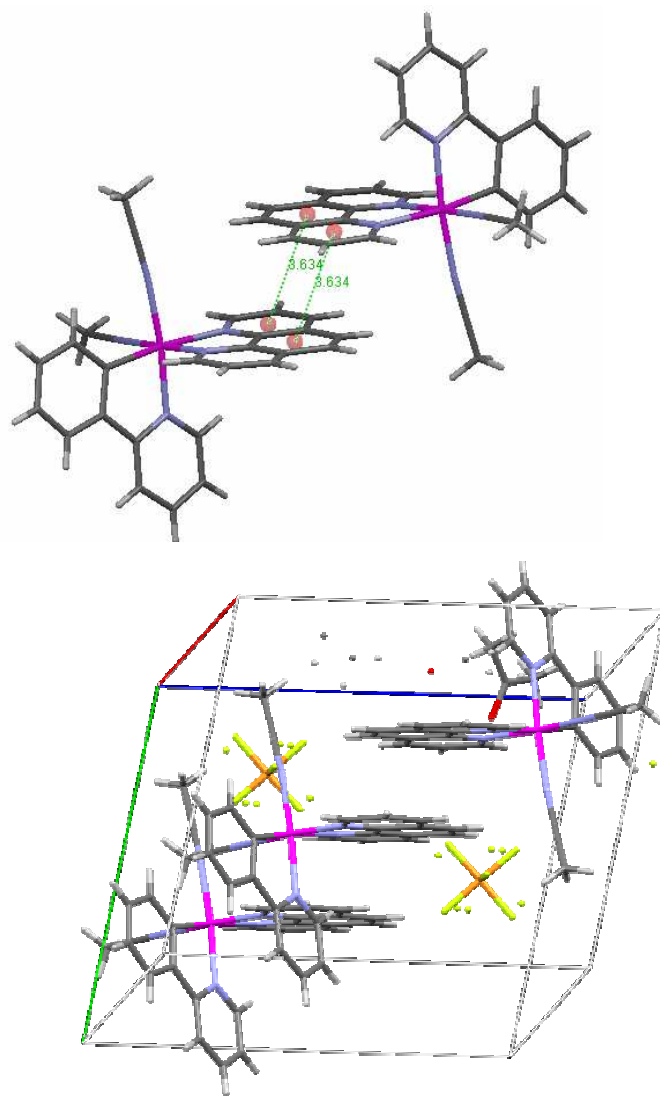


Figura 10. Interacciones de apilamiento en la estructura cristalina del complejo **4**. La distancia centroide-centroide es de 3.634 Å (izquierda). Celda unitaria (derecha).

	3	7	4
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ Os PF ₆	C ₂₅ H ₂₆ F ₆ N ₅ Os P	C ₃₀ H ₂₈ F ₆ N ₅ O Os P
Peso fórmula	588.53	731.68	809.74
Temperatura	291(2) K	291(2) K	298(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	Cc	P2(1)/c
Celda unitaria	a= 10.8424(12) Å, α= 90° b= 12.7042(13) Å, β= 95.302(2)° c= 14.0603(15) Å, γ= 90°	a=11.2693(7) Å, α= 90° b=12.4643(8) Å, β=96.271(10)° c= 18.8585(12) Å, γ= 90°	a= 9.9527(7) Å, α=101.997(10)° b= 12.0274(9) Å, β=90.836(10)° c= 14.3999(11) Å, γ= 100.940(10)°
Volumen	1928.4(4) Å ³	2633.1(3) Å ³	1652.8(2) Å ³
Z	4	4	2
Densidad (calculada)	2.027 mg/m ³	1.846 mg/m ³	1.627 mg/m ³
Coefficiente de absorción	6.755 mm ⁻¹	4.971 mm ⁻¹	3.970 mm ⁻¹
F(000)	1128	1424	792
Tamaño del cristal	0.24 x 0.12 x 0.06 mm	0.03 x 0.09x 0.07 mm	0.32 x 0.11 x 0.11 mm
Rango de colección de datos θ	2.16 to 25.00°	2.17 to 25.00°.	1.77 to 25.00°.
Rango de índices	-12 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -22 ≤ l ≤ 22,	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	15454	10529	13233
Reflexiones independientes	3391 [R(int) = 0.0375]	4597 [R(int) = 0.0403]	5798 [R(int) = 0.0397]
Corrección de absorción	Análítico	Integración	Análítico
Método de refinamiento	Mín. cuadrados-matrices totales	Mín. cuadrados-matrices totales	Mín. cuadrados-matrices totales
Dato/restricción/parámetro	3391 / 0 / 241	45978 / 337 / 402	5798 / 404 / 451
Bondad de los datos en F ²	0.999	0.880	0.897
Índices Finales R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0280, wR2 = 0.0754	R1 = 0.0278, wR2 = 0.0518	1 = 0.0335, wR2 = 0.0685
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0327, wR2 = 0.0767	R1 = 0.0356, wR2 = 0.0534	R1 = 0.0445, wR2 = 0.0704
Mín.-Máx. dens. elec. residual	0.759 y -0.617 eÅ ⁻³	0.764 y -0.395 eÅ ⁻³	1.045 y -0.672 e.Å ⁻³

Tabla 4. Datos cristalográficos de los complejos: [Os(η⁶-benceno)(dmba)(NCMe)]PF₆ (**3**), [Os(dmba)(fen)(NCMe)₂]PF₆, (**7**) [Os(phpy)(fen)(NCMe)₂]PF₆ (**4**).

Como se observa en la estructura de **3**, el centro metálico de osmio tiene estructura de medio sandwich o “banco de piano con tres piernas” con ángulos y distancias de enlace dentro del rango esperado para este tipo de complejos. La distancia promedio Os-C_{benceno} es de 2.203 Å y se puede comparar con la distancia de enlace de 2.206 Å de su respectivo análogo de rutenio.^{51b}

Los compuestos **4** y **7** tienen geometría octaédrica. Por ejemplo, para **4** se observa que la distancia de enlace Os-N(1) es de 2.134 Å y se encuentra *trans* al enlace Os-C(21) (2.040 Å) que

es mayor respecto a otro enlace Os-N(12) (2.050 Å, valor promedio) del mismo complejo, esto debido a una influencia *trans* que ejerce el enlace C-Os. En cuanto a la distancia del enlace σ C-Os, en todos los compuestos es semejante (aproximadamente 2.060 Å). Es importante señalar, que en el caso de **7** también hay influencia *trans* del enlace Os-C(16) (2.053 Å) al enlace Os-N(12) (2.126 Å).

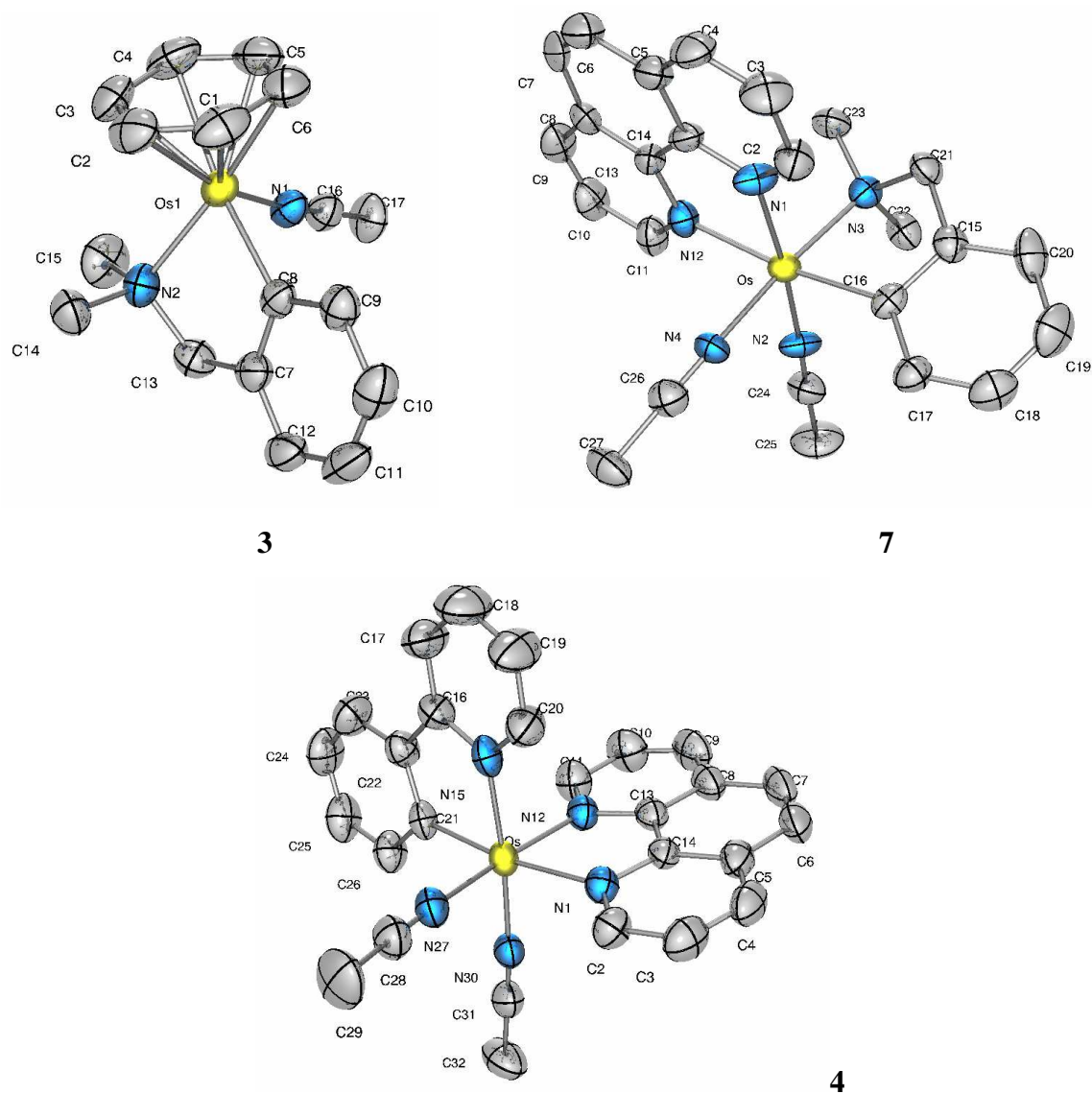


Figura 11. Diagrama ORTEP al 50% de probabilidad para los compuestos **3**, **7** y **4**. En todos los casos se omitió la presencia del anión hexafluorofosfato e hidrógenos para mayor claridad.

3		7		4	
Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)
Os1-N1	2.037(4)	Os-N1	2.056(14)	Os-N27	2.005(5)
Os1-C8	2.088(5)	Os-N2	1.984(14)	Os-N30	2.008(5)
Os1-N2	2.178(5)	Os-N3	2.168(7)	Os-N15	2.048(5)
Os1-C1	2.168(6)	Os-N4	2.003(7)	Os-N12	2.050(5)
Os1-C2	2.178(6)	Os-N12	2.126(6)	Os-N1	2.134(4)
Os1-C3	2.213(6)	Os-C16	2.053(8)	Os-C21	2.040(5)
Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
N1-Os1-C8	85.57(16)	N2-Os-N1	174.4(2)	N27-Os-N15	91.07(19)
N1-Os1-N2	84.94(15)	C16-Os-N3	79.0(3)	N30-Os-N15	172.86(18)
N2-Os1-C8	77.57(17)	N2-Os-N3	90.5(4)	C21-Os-N15	79.6(2)
C16-N1-Os1	174.4(4)	N4-Os-N3	175.2(3)	N27-Os-N12	172.14(19)

Tabla 5. Distancias de enlace y ángulos representativos para los compuestos **3**, **7** y **4**.

6. Propiedades electroquímicas y actividad con la GO

Se determinó el potencial redox por voltamperometría cíclica de los compuestos **4**, **5**, **6**, **7**, **8** y **9**, usando como disolvente acetonitrilo y hexafluorofosfato de tetrabutilamonio 0.1 M como medio electrolítico, la concentración del complejo ciclometalado fue de 1 mM. El electrodo de referencia usado fue carbón vítreo, el electrodo de referencia de Ag/AgCl y un alambre de Pt como electrodo auxiliar.

Los voltamperogramas de los complejos ciclometalados de 2-fenilpiridina y dmbsa que tienen coordinados dos ligantes bidentados consisten de tres ondas reversibles y una irreversible correspondientes a la transferencia de un electrón. Los picos alrededor de +0.3 V corresponden al par $\text{Os}^{\text{II/III}}$, el cual es el par redox de interés para los estudios con oxidoreductasas. Los que están cerca de -1.8 y -1.4 V pueden ser debido a otro sistema a un electrón del osmio y la señal irreversible de +1.4V se debe al ligante fenantrolina. Cuando se tiene un ligante bidentado y dos acetonitrilos en la esfera de coordinación, el voltamperograma difiere ya que solo se observan dos ondas reversibles a un electrón cada una, una de ellas aparece cerca de +0.3 V que corresponde al sistema $\text{Os}^{\text{II/III}}$. Mientras que la otra se encuentra aproximadamente en -1.5 V y finalmente aparece un sistema de ondas irreversibles arriba de +1.5 V que se debe a la fenantrolina y posiblemente a los ligantes acetonitrilos.

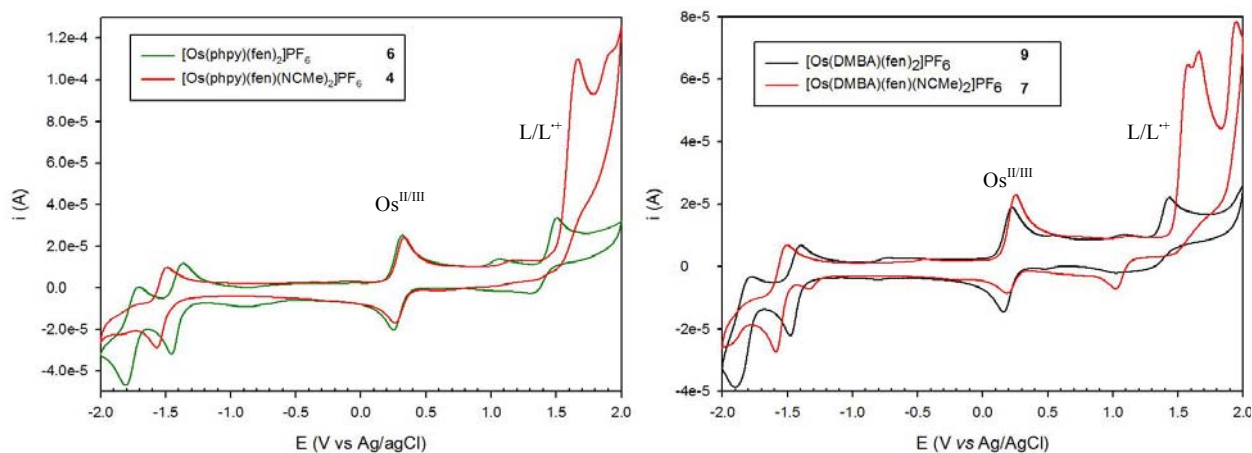


Figura 12. Comparación de los voltamperogramas de osmaciclos de 2-fenilpiridina y DMBA. $[\text{Os}] = 1 \text{ mM}$, $0.1 \text{ M } (n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$, velocidad de barrido 0.1 Vs^{-1} .

Se observa que los compuestos de DMBA tienen el potencial redox más bajo respecto a los análogos de 2-fenilpiridina. También hay un aumento en el potencial al sustituir 1,10-fenantrolina por NCMe. En general, los valores de potencial para estos complejos se encuentran entre 191 y 299 mV vs Ag/AgCl. Se tomaron dos criterios de reversibilidad para estos compuestos. A una velocidad de barrido de 100 mV/s el cociente de la corriente de oxidación y reducción debe ser aproximadamente igual a uno. Otro fue la separación de los picos de oxidación y reducción (ΔE_p) que debe estar en el rango de 0.056-0.063 V. Esto es prueba de la reversibilidad electroquímica (usando acetonitrilo como disolvente) para los compuestos *mono*-ciclometalados.

Complejo	E° en NCMe (mV vs Ag/AgCl)	i_{pc}/i_{pa}	ΔE_p (V)
[Os(dmba)(bpy) ₂]PF ₆ (8)	191	1.020	0.056
[Os(dmba)(fen) ₂]PF ₆ (9)	192	1.010	0.063
[Os(dmba)(fen)(NCMe) ₂]PF ₆ (7)	221	1.013	0.059
[Os(phpy)(bpy) ₂]PF ₆ (5)	271	1.008	0.059
[Os(phpy)(fen) ₂]PF ₆ (6)	282	1.033	0.061
[Os(phpy)(fen)(NCMe) ₂]PF ₆ (4)	299	1.020	0.061

Tabla 6. Potenciales redox de los complejos 1 mM en NCMe, 25° C, 0.1 M (*n*-Bu)₄NPF₆, velocidad de barrido 0.1 Vs⁻¹ y sus respectivos valores de i_{pc}/i_{pa} y ΔE_p .

Es importante hacer la observación de que el potencial redox en acetonitrilo de éstos compuestos de Os(II) disminuye alrededor de 300 mV respecto a sus análogos de Ru(II).^{22,70} Es decir, solo por cambiar el centro metálico se tiene una disminución del potencial, ya que el osmio tiene mayor densidad electrónica y es más fácil oxidarlo.

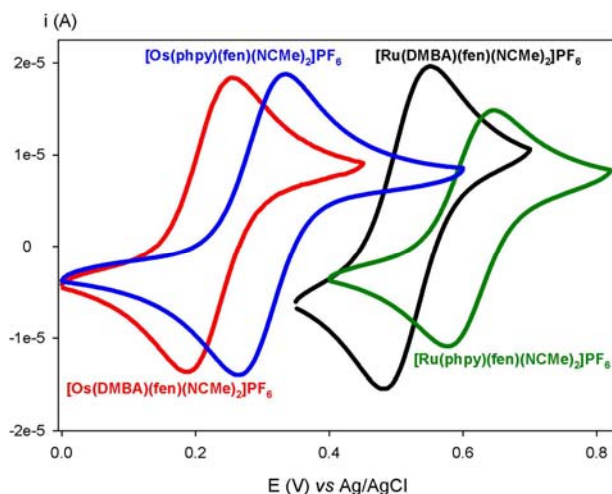


Figura 13. VCs de los complejos en NCME, 25° C, 0.1 M $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$, velocidad de barrido 0.1 Vs^{-1} . Se observa que los compuestos de Os(II) tienen un potencial redox menor al análogo de Ru(II).

Se probaron los complejos **4**, **5**, **6**, **7**, **8** y **9** como mediadores de la glucosa oxidasa de *Aspergillus Níger*. Se uso esta enzima porque es un “sistema modelo” para probar compuestos como mediadores, ya que si son buenos mediadores con GO, es posible que sean buenos mediadores con otras oxidoreductasas. Al colocar un compuesto ciclometalado de osmio como mediador entre un electrodo y la enzima, se esperaba formar un ciclo catalítico como el que se muestra en la figura 14. La oxidación de glucosa a gluconolactona se lleva a cabo con la consecuente reducción del sitio activo de la enzima. El sitio activo de la enzima es regenerado en presencia del mediador (Os^{3+}), el cual pasa a su forma reducida (Os^{2+}) se oxida en el electrodo. En la segunda reacción se define k_2 , que es la constante de velocidad de transferencia de electrones. Un valor de k_2 mayor a $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (valores promedio de los derivados de ferroceno)^{50,55} nos permite saber si los osmáciclos empleados son mediadores eficientes. Para conocer este parámetro fue necesario hacer un estudio electroquímico por voltamperometría cíclica en medio acuoso.

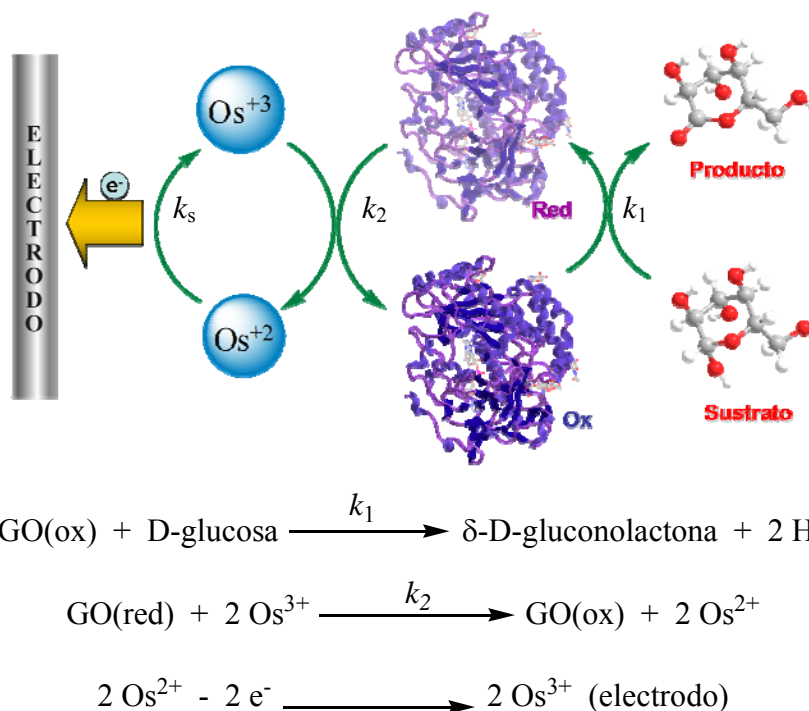


Figura 14. Ciclo catalítico para la reacción entre Glucosa oxidasa y glucosa en presencia de un mediador y un electrodo (arriba). Reacciones involucradas durante el proceso, en la segunda ecuación se define k , que es la constante de velocidad de transferencia de electrones entre la forma activa de la enzima y la forma oxidada del mediador (abajo).

Para esto, primero se determinaron los potenciales redox de cada complejo en medio acuoso. Sin embargo, la solubilidad de estos osmaciclos en agua es muy baja, por lo que se recurrió a usar aproximadamente 5% de disolvente orgánico (acetonitrilo). En este caso el medio electrolítico fue un buffer de fosfatos 0.01 M a pH 7 ya que es el pH más utilizado para aplicaciones prácticas y por motivos de comparación respecto a otros mediadores encontrados en la literatura.

El experimento consiste en determinar el potencial redox del compuesto ciclometalado en una concentración de 1×10^{-4} M en presencia de 0.05 M de glucosa (esta no muestra actividad electroquímica) y se hace a diferentes velocidades de barrido (3, 5, 10, 20, 40 y 50 mV/s) en dirección de oxidación. Posteriormente a esta celda se adiciona la enzima GO (1×10^{-6} M en la celda) y se vuelven a obtener los voltamperogramas a las velocidades de barrido antes mencionadas.

La alta capacidad de estos compuestos en la transferencia de electrones con el sitio activo de la GO se observa en la figura 15: para el voltamperograma del complejo **7** (en ausencia de GO) se mide la corriente de oxidación (i_{p0}), y cuando hay GO se puede ver un incremento en la corriente conocida como corriente catalítica (i_{pc}); esto significa que se está llevando a cabo el ciclo catalítico mencionado anteriormente. Ver anexo 1, para los voltamperogramas de **4**, **5**, **6**, **8** y **9**.

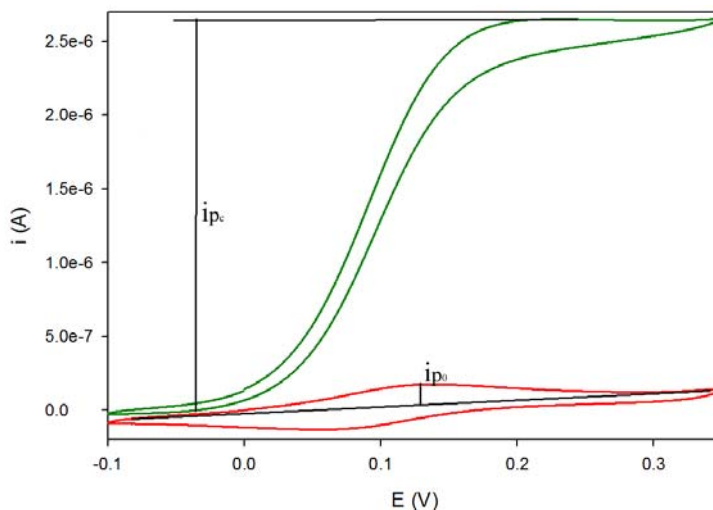


Figura 15. Voltamperometría cíclica del complejo **7** (1×10^{-4} M) en ausencia (línea roja) y en presencia (línea verde) de GO (1×10^{-6} M) y 0.05 M de D-glucosa; a pH 7 (0.01 M fosfatos), velocidad de barrido 3 mVs^{-1} .

Bourdillon y colaboradores⁵⁵ encontraron que el cociente de la corriente catalítica y la corriente cero (i_{pc}/i_{p0}) está en función de la velocidad de barrido (v en $\text{V} \cdot \text{s}^{-1}$) y la concentración de la enzima (mol/L) empleada (Ecuación 1). Donde R es la constante universal de los gases ($R = 8.3145 \frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}}$), T la temperatura absoluta en Kelvin y F es la constante de Faraday ($F = 96484.5561 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$).

$$\frac{i_{pc}}{i_{p0}} = \frac{1}{0.446} \left(\frac{2k_2RT}{F} \right)^{\frac{1}{2}} \left(\frac{[GO]}{v} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$m = \frac{\sqrt{2}}{0.446} \left(\frac{k_2RT}{F} \right)^{\frac{1}{2}} = 3.17 \sqrt{\frac{kRT}{F}}$$

$$k_2 = \frac{m^2}{0.258}$$

Ecuación 1. Ecuaciones del método de Bourdillon.

De manera que la gráfica i_{pc}/i_{p0} vs $([GO]/v)^{1/2}$ tiene una tendencia lineal. La ecuación de esta recta está relacionada con el valor de la constante de transferencia de electrones, k_2 .

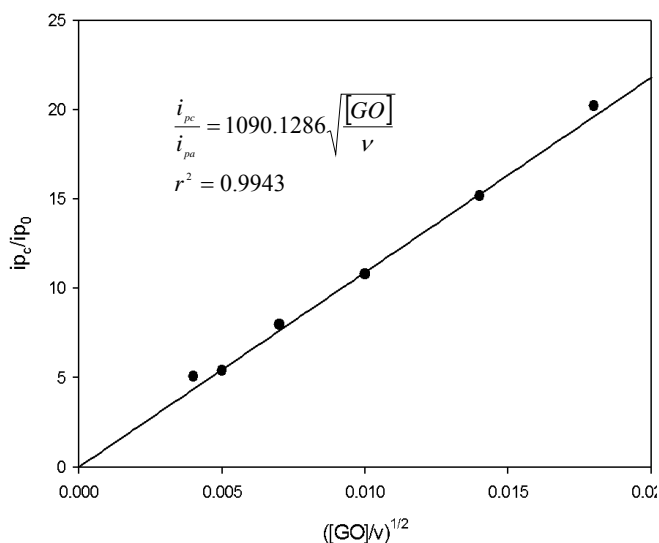


Figura 16. La gráfica i_{pc}/i_{p0} vs $([GO]/v)^{1/2}$ para el compuesto $[Os(phpy)(fen)(NCMe)_2]PF_6$ tiene una tendencia lineal y se necesita el valor de la pendiente (m) para calcular k_2 .

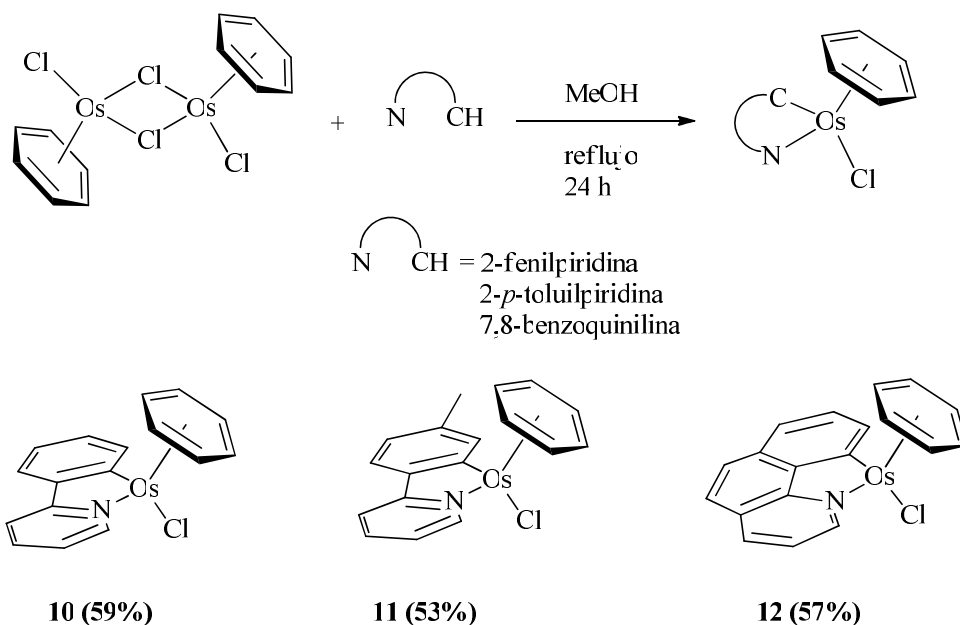
En agua, los potenciales redox de los compuestos son bajos y la separación de picos de oxidación y reducción (ΔE_p) se encuentran en el rango de 0.060-0.079 V, por lo que estos complejos *mono*-ciclometalados de osmio(II) presentan un alto grado de reversibilidad electroquímica en medio acuoso. Los valores de potencial redox en agua, así como los valores de k_2 para los diferentes complejos se muestran en la tabla 7. Éstos valores muestran una alta velocidad de transferencia de electrones entre el compuesto y los sitios FAD^+ de la enzima. En consecuencia, estos complejos pueden considerarse como eficientes mediadores para biosensores amperométricos de glucosa ya que los valores de la constante de velocidad de transferencia de electrones (k_2) con el sitio activo de la glucosa oxidasa son mayores que para los derivados comerciales de ferroceno.⁵⁰

Complejo	E° (mV vs Ag/AgCl)	i_{pc}/i_{pa}	ΔE_p H ₂ O	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)
[Os(dmba)(bpy) ₂]PF ₆	-51	1.233	0.064	6.70x10 ⁵ ±0.02
[Os(dmba)(fen) ₂]PF ₆	13	1.167	0.057	4.80x10 ⁶ ±0.3
[Os(dmba)(fen)(NCMe) ₂]PF ₆	32	0.950	0.054	2.00x10 ⁶ ±0.3
[Os(phpy)(bpy) ₂]PF ₆	84	2.304	0.079	3.90x10 ⁶ ±0.1
[Os(phpy)(fen) ₂]PF ₆	31	2.500	0.060	1.80x10 ⁶ ±0.2
[Os(phpy)(fen)(NCMe) ₂]PF ₆	109	1.188	0.074	2.90x10 ⁶ ±0.3

Tabla 7. Potenciales redox de los complejos en agua, 25° C, 0.01 M buffer de fosfatos pH 7, velocidad de barrido 3 mVs⁻¹ y sus correspondientes valores de k_2 .

7. Activación directa del enlace C-H. Ciclometalación de 2-fenilpiridina, 2-*p*-toluilpiridina y 7,8-benzoquinolina.

La formación del complejo $[\text{OsCl}(\text{phpy})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$ ha sido estudiada a través de la transmetalación de un derivado organomercurado de la 2-fenilpiridina, obteniendo el producto en un rendimiento muy bajo.²² En este trabajo se logró preparar una familia de nuevos compuestos ciclometalados por activación electrofílica directa el enlace C-H de una arilpiridina, ruta que no involucra derivados organomercurados.



Esquema 20. Reacción de ciclometalación por activación electrofílica directa de un enlace C-H de una arilpiridina (arriba). Productos obtenidos por esta ruta sintética (abajo).

La ciclometalación de 2-fenilpiridina (phpyH), 2-*p*-toluilpiridina (tolpyH) y 7,8-benzoquinolina (bzqH) ocurre en reflujo de metanol para dar el correspondiente complejo neutro (**10**, **11** y **12**) de estructura de medio sándwich en rendimientos de aproximadamente 50%. Si comparamos esta ruta sintética con la que se emplea para formar el compuesto **2**, observamos que la formación de **2** se favorece por la presencia de NaOH y usando como disolvente acetonitrilo. Sin embargo, en estas condiciones de reacción la base es la misma arilpiridina o la benzoquinolina correspondiente usando 2.2 equivalentes. Además el disolvente juega un papel importante en la reacción, ya que al usar un disolvente prótico y polar como el metanol se favorece que la arilpiridina asista la activación del enlace C-H para la ciclometalación. Existen

casos reportados donde se obtienen complejos de rutenio del tipo $[RuCl(bzq)(\eta^6-C_6H_6)]^{19}$ o $[RuCl(phpy)(\eta^6-C_6H_6)]$ en reflujo de metanol.¹⁷

Es importante señalar el que el derivado $[OsCl(dmba)(\eta^6-C_6H_6)]$ no se logró obtener usando la misma ruta sintética, esto se puede deber a que la dmbaH no asiste la formación del metalociclo por lo que en un disolvente prótico polar no se ve tan favorecida la activación del enlace C-H ya que la dmbaH se recupera cuantitativamente (80%).

Estos compuestos son cristalinos de colores naranja y solubles en diclorometano, acetonitrilo, acetona y alcoholes, son estables en condiciones atmosféricas, ya sea en disolución o estado sólido. Fueron caracterizados por RMN 1H , donde se observaba la señal correspondiente al benceno en alrededor de 5-6 ppm con integración para seis hidrógenos y las correspondientes señales en la región de aromáticos para la arilpiridina. En espectrometría de masas se observa el pico del ion molecular y la pérdida del cloruro en cada caso. La cristalización por difusión de dietiléter sobre diclorometano da cristales color naranja, los cuales al ser estudiados por difracción de rayos X de mono cristal confirmaron las estructuras de los compuestos **11** y **12**.

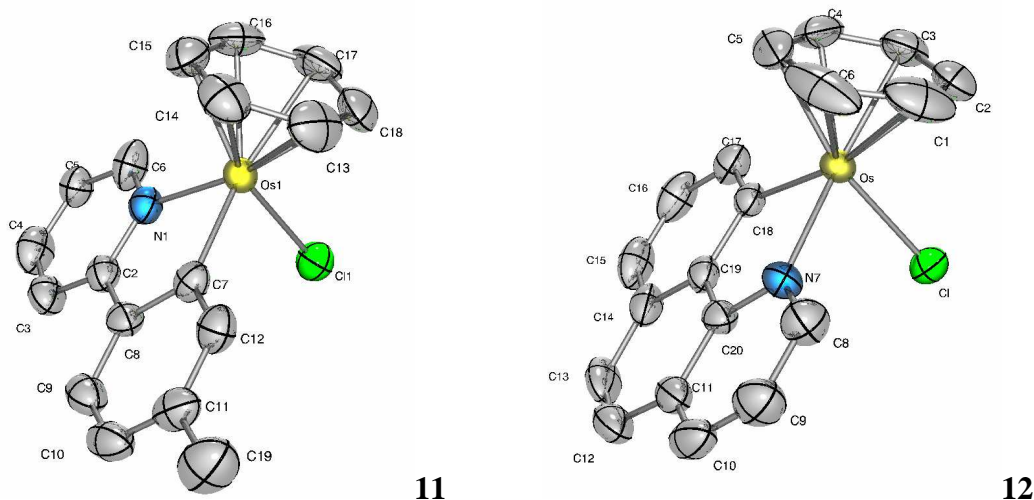


Figura 17. Diagrama ORTEP al 50% de probabilidad para los complejos **11** y **12**. Se observa la geometría “*piano stool*” en ambos casos. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

	11	12
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₁₆ Cl N Os	C ₁₉ H ₁₄ Cl N Os
Peso fórmula	471.97	481.96
Temperatura	298(2) K	291(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorómbico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	Pbca
Celda unitaria	a= 10.8370(10) Å, α= 90° b= 11.2374(10) Å, β= 98.1060(10)° c= 12.7399(11) Å, γ= 90°	a=10.9090(6) Å, α= 90° b=12.7867(8) Å, β=90° c= 21.6969(12) Å, γ= 90°
Volumen	1541.1(2) Å ³	3026.5 (3) Å ³
Z	4	8
Densidad (calculada)	2.034 mg/m ³	2.115 mg/m ³
Coefficiente de absorción	8.440 mm ⁻¹	8.597 mm ⁻¹
F(000)	869	1824
Tamaño del cristal	0.31 x 0.28 x 0.24 mm	0.36 x 0.10x 0.10 mm
Rango de colección de datos θ	2.31 to 25.38°	1.88 to 25.00°.
Rango de índices	-13 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15	-12 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 15, -25 ≤ l ≤ 25,
Reflexiones colectadas	12329	23158
Reflexiones independientes	2836 [R(int) = 0.0804]	2657 [R(int) = 0.0497]
Corrección de absorción	Empírica	Analítica
Método de refinamiento	Mín. cuadrados-matrices totales	Mín. cuadrados-matrices totales
Dato/restricción/parámetro	2836 / 0 / 191	2657 / 0 / 190
Bondad de los datos en F ²	0.980	0.930
Índices finales R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0226, wR2 = 0.0493	R1 = 0.0186, wR2 = 0.0386
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0269, wR2 = 0.0503	R1 = 0.0237, wR2 = 0.0395
Mín.-Máx. dens. elec. residual	1.338 y -0.573 eÅ ⁻³	0.614 y -0.428 eÅ ⁻³

Tabla 9. Datos cristalográficos para los compuestos **11** y **12**.

En los compuestos **11** y **12**, el osmio tiene una estructura de medio sándwich “piano stool” con ángulos y distancias de enlace semejantes a los complejos **10**²² y **3**. Sin embargo, la distancia promedio del enlace Os-C_{benceno} es de 1.685 Å y 1.667 Å para **11** y **12** respectivamente, las cuales

son más cortas en comparación con la distancia de enlace Ru-C_{benceno} de 1.701 Å del análogo de rutenio¹⁹ [RuCl(bzq)(η^6 -C₆H₆)] el cual cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico y en el grupo espacial Pbc_a al igual que **12**. Los enlaces C_{bzq}-Ru y N_{bzq}-Ru del fragmento ciclometalado miden 2.200 Å y 2.100 Å respectivamente, mientras que en el complejo de osmio las longitudes para los respectivos enlaces Os-C18 y Os-N7 son de 2.249 Å y 2.098 Å.

11			
Enlace	Longitud (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Os-Cl1	2.422(1)	Cl1-Os1-N1	82.65(9)
Os-N1	2.103(3)	N1-Os1-C7	77.80(1)
Os-C7	2.037(4)	C7-Os1-Cl1	88.00(1)
Os-C _{benceno}	1.685		
12			
Enlace	Longitud (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Os-Cl	2.4137(9)	Cl-Os-C18	86.57(5)
Os-N7	2.098(3)	Cl-Os-N7	84.04(8)
Os-C18	2.249(5)	C18-Os-N7	78.44(9)
Os-C _{benceno}	1.677		

Tabla 8. Distancias de enlace y ángulos representativos para los compuestos **11** y **12**.

Estos compuestos *mono*-ciclometalados neutros fueron utilizados como precursores de los compuestos *bis*- y *tris*-ciclometalados de osmio que se describirán más adelante.

8. Complejos bis-ciclometalados de osmio

Pocos ejemplos de compuestos *bis*-ciclometalados de metales de transición han sido informados. Los metales más empleados para preparar éste tipo de compuestos son rodio⁷¹ e iridio,⁷² algunos se muestran en la figura 18. Con el ligante 2-fenilpiridina solo se conoce un ejemplo de compuesto *bis*-ciclometalado de osmio, [Os(phpy)₂(CO)₂], obtenido en rendimiento del 10-25% a 180 °C en dietilenglicolmetiléter.³¹

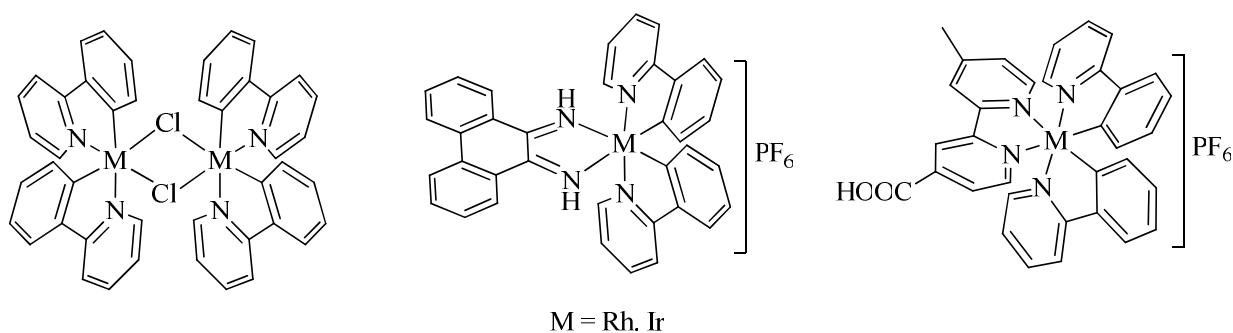
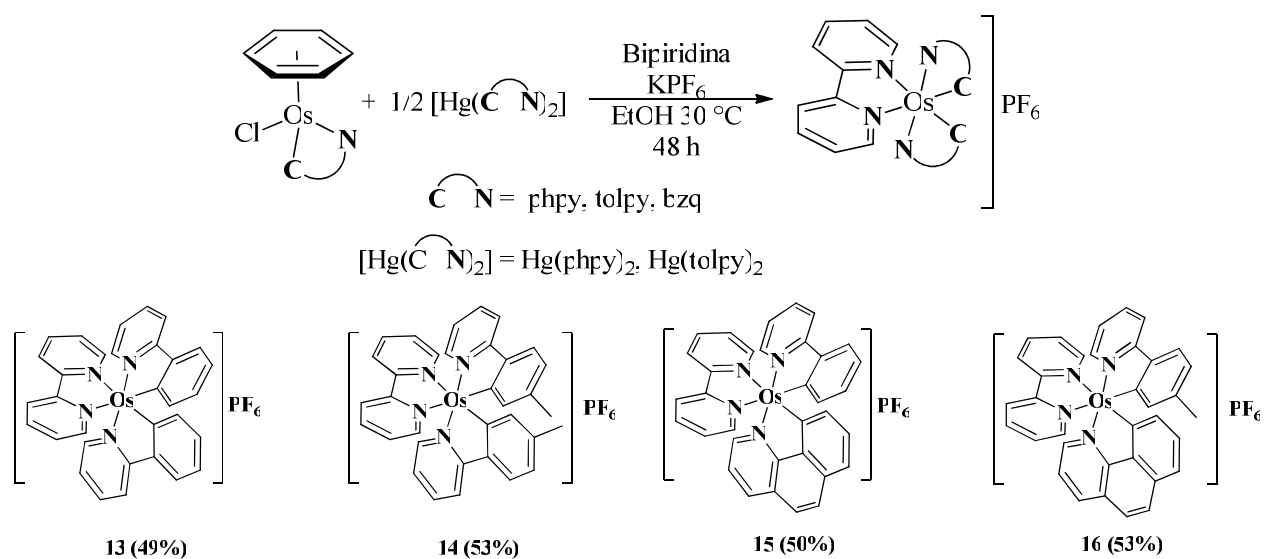


Figura 18. Compuestos *bis*-ciclometalados de rodio e iridio.

El primer paso para tratar de introducir otro enlace σ C-Os a la esfera de coordinación de los complejos *mono*-ciclometalados de osmio fue utilizar el método de activación electrofílica del enlace C-H de un segundo equivalente de arilpiridina. Sin embargo, partiendo del compuesto **2** en presencia de un equivalente de 2-fenilpiridina, un equivalente de NaOH y empleando acetonitrilo como disolvente, no fue posible obtener el producto deseado. Inclusive a reflujo de acetonitrilo o metanol se recupera el 90% del material de partida (**2**) y una mezcla de productos difícil de separar.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una ruta sintética para obtener compuestos de rutenio *bis*-ciclometalados. El método consiste en partir del compuesto *mono*-ciclometalado [Ru(dmiba)(bpy)(NCMe)₂]₂PF₆ que reacciona con un derivado organomercurado [Hg(phpy)Cl] en metanol. El producto de esta reacción de transmetalación es el compuesto [Ru(phpy)₂(bpy)]PF₆ en rendimiento del 50%.^{53a} En un principio se intentó una reacción parecida con los compuestos de osmio, es decir se usó como material de partida el compuesto **7** [Os(dmiba)(fen)(NCMe)₂]₂PF₆ y [Hg(phpy)Cl], pero no se obtuvo el producto esperado, ya que se recupera el derivado

organomercurado (98%) y el complejo de osmio en un 90%. Esto muestra la gran estabilidad de los compuestos *mono*-ciclometalados de osmio. También se intentó hacer la reacción con los derivados de areno (**2** y **3**) pero no se tuvo éxito. Finalmente se encontró que los complejos *mono*-ciclometalados neutros $[\text{OsCl}(\text{phpy})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{Cl})]$ reaccionan con el organomercurado, aunque se obtiene una mezcla de productos difícil de separar, ya que estos quedan adsorbidos en la columna de alúmina que se empleaba para la purificación. Por lo tanto se tomó la decisión de trabajar con el derivado *bis*-organomercurado $[\text{Hg}(\text{phpy})_2]$ que es más reactivo que el $[\text{Hg}(\text{phpy})\text{Cl}]$,⁷³ lo cual dio mejores resultados.



Esquema 21. Ruta de síntesis de los compuestos *bis*-ciclometalados de osmio(III) (arriba). Estructuras de los compuestos **13**, **14**, **15** y **16** (abajo).

La reacción para llegar al compuesto *bis*-ciclometalado de osmio consistió en hacer reaccionar medio equivalente de $[\text{Hg}(\text{phpy})_2]$, un equivalente de 2,2'-bipiridina y un equivalente del compuesto neutro (**10**, **11** o **12**) en presencia de un exceso de KPF_6 , usando como disolvente etanol absoluto a 30 °C. Se obtiene el correspondiente compuesto *bis*-ciclometalado de osmio en rendimientos del 50%. Los compuestos *bis*-ciclometalados **13**, **14**, **15** y **16** son sólidos cristalinos de color negro en estado sólido y café cuando están en disolución, son solubles en acetonitrilo, diclorometano, acetona y alcoholes e insolubles en éter y hexano. Además son estables en condiciones atmosféricas.

Cabe destacar que si se usa una cantidad mayor a medio equivalente del organomercurado, o se usa metanol como disolvente, se obtiene una mezcla de productos. Por ejemplo, si se parte del compuesto **10** se obtiene: $[\text{OsCl}(\text{phpy})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$ (**10**) en un 30%, $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ (**5**) 20%, $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (**13**) en un 20% y $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ (**17**) en 10%, y otros productos que se descomponían en la columna de separación y que no se lograron caracterizar. Por otro lado, se puede acceder a la formación de la especie *tris*-ciclometalada en rendimientos muy bajos, pero la síntesis de estos compuestos se discutirá más adelante.

Es importante señalar que en esta reacción la estequiometría del derivado organomercurado juega un papel importante. Por esta razón solo se usa medio equivalente del organomercurado, ya que se pueden obtener más productos además del esperado. También se decidió trabajar con etanol, que es un disolvente menos polar que el metanol, y de esta forma se tiene un control cinético de la reacción y se favorece la formación del complejo *bis*-ciclometalado y evitar la formación de **5** y del compuesto $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ que fue caracterizado por espectrometría de masas (FAB⁺). A temperaturas mayores de 40 °C o de reflujo de etanol, también se obtiene el producto pero el rendimiento baja hasta el 25% y con la mezcla de productos antes descrita. Estas fueron las razones por las que se decidió trabajar a 30 °C, decir a estas condiciones de reacción se tiene un mejor rendimiento y el producto se obtiene más puro.

En el espectro de infrarrojo es posible observar la presencia del anión hexafluorofosfato por la banda intensa en aproximadamente 830 cm⁻¹. En la espectrometría de masas aparecen los picos esperados para los iones moleculares y la pérdida consecutiva de PF₆⁻ y posteriormente de la bipyridina. Con esta información se sabe que hay dos fragmentos ciclometalados en la esfera de coordinación y un ligante bipyridina, además tiene como contraión al PF₆⁻. El análisis elemental correspondiente concuerda con lo calculado para cada compuesto. Lo que sugiere una estructura de 17 electrones con osmio en estado de oxidación tres. A diferencia de los complejos *mono*-ciclometalados, no fue posible caracterizarlos estos compuestos *bis*-ciclometalados por RMN ¹H, debido a que se trata de compuestos paramagnéticos con un electrón desapareado (configuración de bajo espín d⁵ y S = 1/2) lo que confirma el estado de oxidación del metal y la existencia de una especie paramagnética. Por lo general, los compuestos paramagnéticos tienen como principal mecanismo de relajación una contribución del espín electrónico, la cual es la contribución más

eficiente y que da lugar a tiempos de relajación largos que por consiguiente implican señales muy anchas y no se observa el espectro de RMN ^1H pero se puede obtener un buen espectro de EPR.⁷⁶

Fragmento Compuesto	[(M+H)-PF ₆]		[(M+H)-(bpy+PF ₆)]	
	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.
13	654	20	500	6
14	684	10	528	6
15	680	25	524	15
16	694	25	538	5

Tabla 10. Fragmentos observados en espectrometría de masas (FAB⁺) para los complejos bis-ciclometalados de osmio.

Estudios de RPE revelaron que existe paramagnetismo en los compuestos *bis*-ciclometalados de Os(III). Por ejemplo para el compuesto **13** en estado sólido a temperatura ambiente se observa un espectro donde se puede ver un acoplamiento de tipo superhiperfino con un átomo de nitrógeno (S=1) ya que hay un triplete 1:1:1 con una constante de acoplamiento $A_{\perp} = 19.85$ mT. A 6.7 K la anisotropía del espectro se resuelve como axial comprimido donde $g_{\parallel} < g_{\perp}$. En disolución de NCMe a 6.7 K. La anisotropía es más clara confirmando que se trata de un sistema con anisotropía axial comprimida.⁷⁶ Esto sugiere que los nitrógenos de las fenilpiridinas están *trans* entre sí, es decir, las posiciones axiales están más comprimidas o con enlaces más cortos y los nitrógenos son equivalentes. Es probable que con uno de estos átomos de nitrógeno ocurre el acoplamiento superhiperfino. A baja temperatura no es observable el acoplamiento superhiperfino debido a que el electrón tiene menor energía cinética para acoplarse con otros núcleos.

El compuesto **14** también presentó un espectro axial de características similares (anexo 2). Con esta información se puede proponer de manera general que los compuestos *bis*-ciclometalados de osmio(III) tienen una estructura semejante, donde los átomos de nitrógeno de las arilpiridinas están *trans* entre sí, y los carbonos de los enlaces Os-C están en posición *cis*.

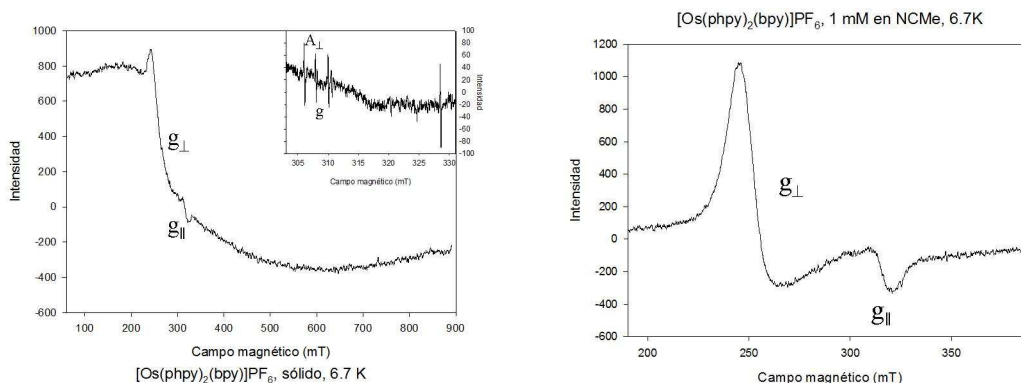


Figura 19. Espectros de RPE para el compuesto **13**. En estado sólido a temperatura 6.7 K (izquierda), a temperatura ambiente (gráfica insertada). En disolución: [Os] 1 mM en acetonitrilo a 6,7 K (derecha).

Condiciones	Espectro	g	$g_{ }$	g_{\perp}	A_{\perp} (mT)
Sólido, T. A.	Axial	2.3304	-	-	1.985
Sólido, 6.7 K	Axial	-	2.0147	2.6737	-
Disolución,* a 6.7 K	Axial	-	2.0245	2.5388	-

* [Os] 1 mM en acetonitrilo

Tabla 11. Datos espectroscópicos de RPE para el compuesto **13**.

8.1. Difracción de rayos X de el compuesto *bis-ciclometalado* (**13**)

Se confirmó la estructura del compuesto **13** por difracción de rayos X. Se recrystalizó por difusión de dietiléter sobre diclorometano, obteniendo cristales de color negro. La estructura del centro metálico Os(III) es octaédrica distorsionada. Además se observa que los átomos de nitrógeno de los ligantes fenilpiridina se encuentran *trans* entre sí con unas distancias de enlace Os-N25 2.061 Å y Os-N13 2.069 Å. Mientras que los átomos de carbono C19 y C31 muestran una influencia *trans* respecto a los átomos de nitrógeno de la bipyridina N7-Os 2.136 Å y Os-N1 2.143 Å, respectivamente y esto concuerda con el espectro axial de EPR y la multiplicidad de la constante de acoplamiento superhiperfino, por lo que de solo se obtiene el isómero A.

En el compuesto *bis-ciclometalado* de rutenio [Ru(tolpy)₂(fen)]⁺ solo se observa el isómero B,^{53a} a diferencia de **13**, por lo cual hay diferencias en las distancias de enlace: el enlace Ru-C

tiene una distancia de 1.999 Å y es más corta que C19-Os (2.039 Å). Otras diferencias son que **13** cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico y el grupo espacial $Pbca$, mientras que el compuesto de rutenio cristaliza en el sistema tricínico y $P1$.

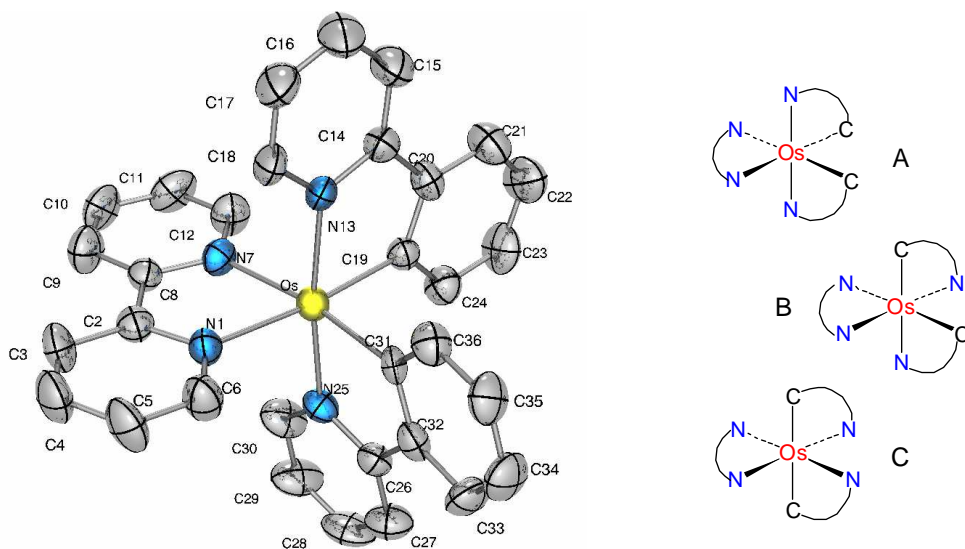


Figura 20. Diagrama ORTEP al 50% de probabilidad para la parte catiónica de **13** (isómero A) y sus posibles isómeros geométricos. El anión hexafluorofosfato y los átomos de hidrógeno se omitieron para mayor claridad.

El refinamiento de la estructura de un ligante bipyridina y dos fenilpiridinas unidas al centro metálico de osmio se realizó por el análisis de las distancias de enlace Os-C y Os-N lo que permitió determinar que cada átomo de C estaba en posición *trans* a un átomo de N de bipyridina.

13			
Enlace	Longitud (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Os-N1	2.143(5)	N13-Os-C19	78.7(2)
Os-N7	2.136(5)	C31-Os-N25	79.4(2)
Os-N13	2.069(5)	N1-Os-N7	75.2(2)
Os-N25	2.061(5)	N7-Os-N13	88.3(2)
Os-C19	2.039(6)	C19-Os-C31	88.8(2)
Os-C31	2.030(6)	N25-Os-N1	90.1(2)

Tabla 12. Distancias y ángulos de enlace para el compuesto **13**.

13	
Fórmula empírica	C ₃₂ H ₂₄ F ₆ N ₄ OsP
Peso fórmula	799.72
Temperatura (K)	298(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca
Celda unitaria	$a=11.0431(9)$, $\alpha=90$ $b=15.8867(13)$, $\beta=90$ $c=33.671(3)$, $\gamma=90$
Volumen (Å ³)	5907.2(8)
Z	8
Densidad (mg/m ³ , calculada)	1.798
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	4.439
F(000)	3112
Tamaño del cristal (mm)	0.32 x 0.30 x 0.04
Rango de colección θ (°)	2.21 a 25.35
Rango de índices	$-13 \leq h \leq 13$ $-19 \leq k \leq 19$ $-40 \leq l \leq 40$
Reflexiones colectadas	46381
Reflexiones independientes	5422[R(int)=0.0725]
Corrección de absorción	semi-emp. por equivalencia
Método de refinamiento	Mín. cuadrados-matrices totales
dato/restricción/parámetro	5422/411/452
Bondad de los datos en F ²	1.00
Índices finales R [$I > 2\sigma(I)$]	R1=0.0432, wR2=0.1050
Índices R (todos los datos)	R1=0.0736, wR2=0.1215
Mín.-Máx. dens. elec. residual (eÅ ⁻³)	1.187 y -0.482

Tabla 13. Datos cristalográficos para el compuesto **13**.

8.2. Propiedades electroquímicas de los compuestos *bis*-ciclometalados

Una vez confirmada la estructura de estos compuestos, la siguiente etapa fue la caracterización electroquímica. La determinación del potencial redox se realizó usando las mismas condiciones antes descritas para los complejos *mono*-ciclometalados.

La voltamperometría cíclica de los complejos consiste de tres ondas de un electrón cuasi-reversibles y una irreversible alrededor de +0.791 V perteneciente a la bipyridina. Fueron interpretados mediante comparación de las especies *bis*-ciclometaladas de rutenio. La onda correspondiente a $\text{Os}^{\text{II/III}}$ es la que se encuentra alrededor de -0.360 V. Los picos de -1.7 y +1.0 V podrían ser asignados a $\text{Os}^{\text{I/II}}$ y $\text{Os}^{\text{III/IV}}$ respectivamente, asimismo, cuando hay toluilpiridina en la esfera de coordinación se observa otra señal irreversible cerca de +1.5 V que puede ser de este ligante. También aparecen señales “reversibles” de menor intensidad en -1.4, +0.27 y 1.45 que siguen cada onda asignada, esto puede ser debido a fenómenos de adsorción en la superficie del electrodo, que no se observan con los complejos compuestos *mono*-ciclometalados.^{53a}

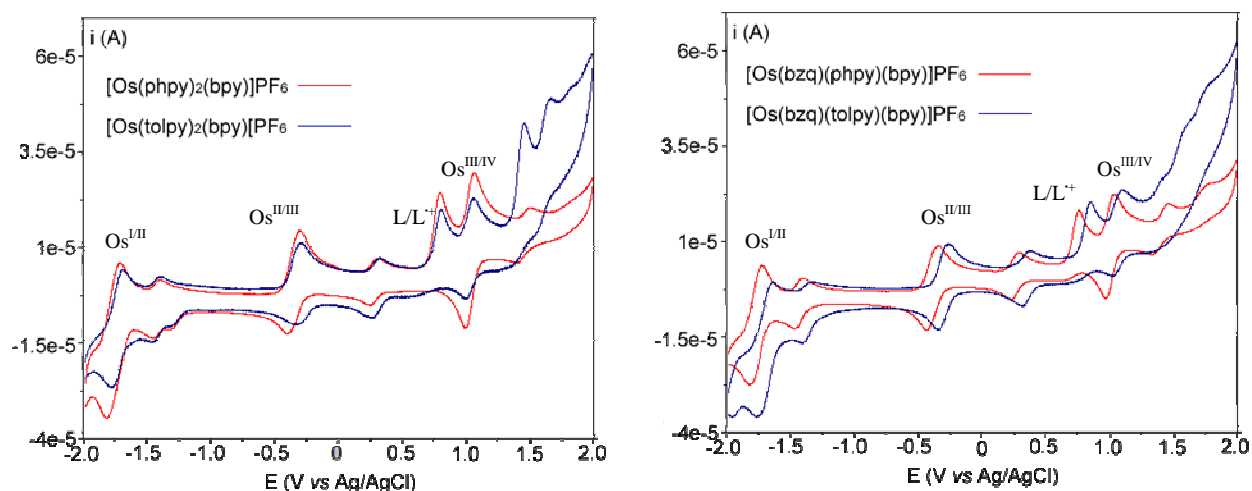


Figura 21. Voltamperometría cíclica de los osmaciclos **13**, **14** (izquierda) y de **15**, **16** (derecha) en NCMc, $[\text{Os}] = 1 \text{ mM}$, $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$ 0.1 M, velocidad de barrido 0.1 Vs^{-1} .

El par $\text{Os}^{\text{II/III}}$ esta cerca de -0.360 V, esto significa que por introducir un segundo enlace *sigma* C-Os, hubo una disminución del potencial redox de aproximadamente 0.7 V. Por otra parte, la reversibilidad electroquímica disminuye ligeramente, ya que el ΔE_p esta entre 0.076-0.087 V,

valores que sobrepasan lo esperado. Sin embargo los cocientes de corrientes i_{pc}/i_{pa} están cercanos al valor esperado de uno. Por esta razón se considera que tienen un buen comportamiento reversible en acetonitrilo.

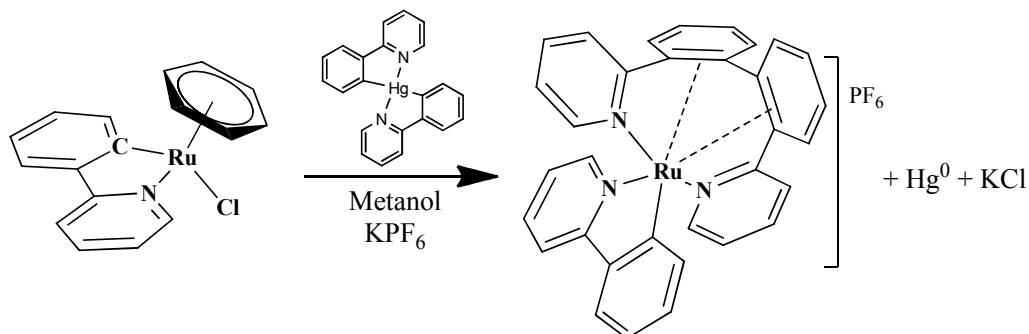
Complejo	i_{pc}/i_{pa}	ΔE_p (V) ^a	E° (Os ^{III})	E° (Os ^{II/III})	E° (L/L ⁺) ^b	E° (Os ^{III/IV})
[Os(phpy) ₂ (bpy)]PF ₆ (13)	1.001	0.087	-1754 (-1420) ^c	-365 (285) ^c	791	1032 (1450) ^c
[Os(tolpy) ₂ (bpy)]PF ₆ (14)	0.975	0.074	-1744 (-1422) ^c	-389 (289) ^c	805	1035
[Os(bzq)(phpy)(bpy)]PF ₆ (15)	1.078	0.079	-1762 (-1425) ^c	-386 (262) ^c	757	1005 (1397) ^c
[Os(bzq)(tolpy)(bpy)]PF ₆ (16)	0.957	0.076	-1712 (-1354) ^c	-308 (353) ^c	844	1060

^a para Os^{II/III}, ^b irreversible, ^c post-pico

Tabla 14. Potenciales redox (mV vs Ag/AgCl) de los complejos **13**, **14**, **15** y **16**. [Os] = 1 mM en NCMe, 25° C, 0.1 M (*n*-Bu)₄NPF₆, velocidad de barrido 0.1 Vs⁻¹ y sus respectivos criterios de reversibilidad i_{pc}/i_{pa} y ΔE_p .

9. Complejos tris-ciclometalados de osmio

Se sabe que la preparación de las especies tris-ciclometaladas es complicada. Sin embargo, nuestro grupo de trabajo ha tratado de preparar el complejo $[\text{Ru}(\text{phpy})_3]^{+n}$ pero en lugar de esto se ha obtenido el complejo $[\text{Ru}(\text{phpy})(\text{pbp})]\text{PF}_6$ ($\text{pbp} = 2,2'$ -bis(2-piridinil)-1,1'-bifenilo). El cual se obtiene presumiblemente de una eliminación reductora “intramolecular” de la especie tris-ciclometalada.⁷⁴

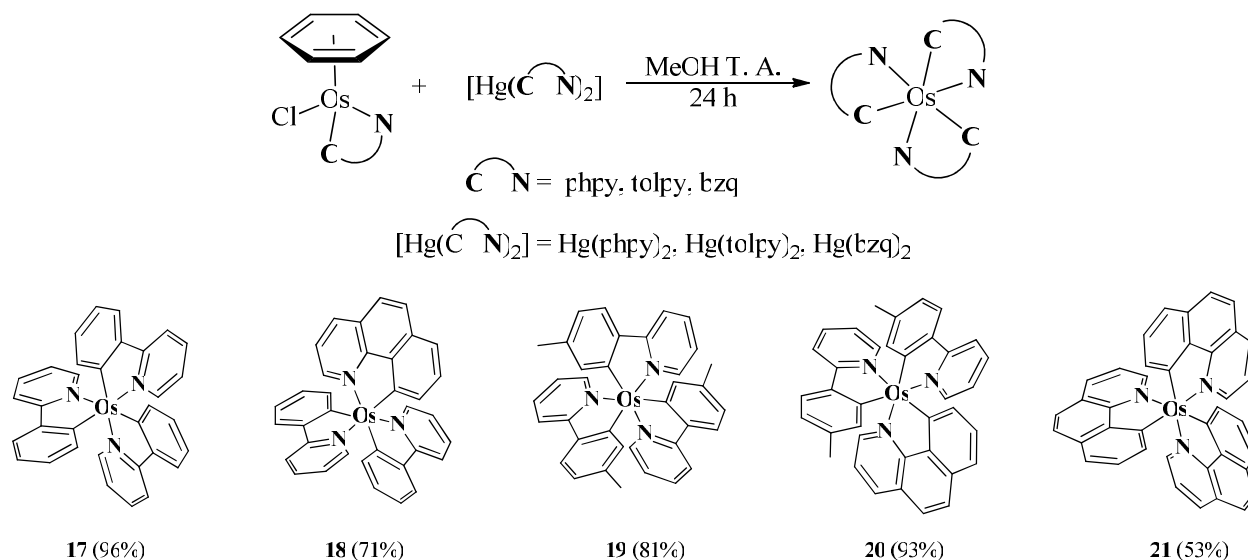


Esquema 22. Reacción para la síntesis del complejo $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{phpy})(\text{pbp})]\text{PF}_6$.

Debido a que los complejos de osmio son menos reactivos y a que los enlaces metal-ligante son más fuertes, se pensó que sería posible obtener la especie tris-ciclometalada de osmio. Por otra parte, solo se han reportado en la literatura complejos tris-ciclometalados $[\text{M}(\text{phpy})_3]$ de Ir^{III} y Rh^{III} .⁷⁵ Hasta ahora no se ha informado ningún metal del grupo 8 que forme especies de este tipo.

De este modo, se trabajó en la introducción de un tercer enlace *sigma* C-Os en la estructura. Con la experiencia adquirida en la síntesis de los compuestos *mono-* y *bis-*ciclometalados, ahora sabemos que la mejor ruta de síntesis para introducir más de un C-Os es la transmetalación. Con base en esta premisa, se intentó la reacción entre compuestos del tipo $[\text{OsCl}(\text{phpy})(\eta^6\text{-benceno})]$ con derivados organomercurados. En un principio, se hizo la reacción entre un equivalente de compuesto de osmio, un equivalente de $[\text{Hg}(\text{phpy})_2]$ en presencia de KPF_6 y se aisló un producto de color rojo que al ser caracterizado por IR no mostraba la banda del anión hexafluorofosfato. Además, el producto formado se obtenía con impurezas, las cuales eran productos de descomposición porque cambiaban de color rápidamente en la columna de separación. Por estas

razones se usó un exceso de derivado mercurado (2,5 equivalentes), un equivalente del compuesto **10** usando como disolvente metanol y a temperatura ambiente. El resultado de esta reacción fue la obtención del compuesto $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ **17** en un rendimiento del 96%.



Esquema 23. Ruta de síntesis de los compuestos *tris*-ciclometalados de osmio(III) (arriba). Estructuras de los compuestos **17**, **18**, **19**, **20** y **21** (abajo).

De esta forma se obtuvieron los compuestos *tris*-ciclometalados de osmio en rendimientos altos. Son polvos microcristalinos color rojo, estables en condiciones atmosféricas solo en estado sólido, ya que en disolución se descomponen. Otra característica de estos nuevos compuestos es la solubilidad: **17** y **19** son muy solubles en diclorometano mientras que en acetonitrilo y acetona disminuye ligeramente la solubilidad, **18** y **20** son menos solubles en los disolventes antes mencionados, finalmente **21** es insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. Sin embargo, fue soluble en dimetil sulfóxido, lo que permitió su caracterización por RMN ^1H y espectrometría de masas (FAB $^+$), además del análisis elemental.

En la caracterización por espectrometría de masas se observa el pico correspondiente al ion molecular y la pérdida de uno de los ligantes. El análisis elemental encontrado concuerda con el calculado. El estado de oxidación del metal es III y son complejos de neutros de 17 electrones, al

igual que los compuestos *bis*-ciclometalados. Sin embargo, con estos compuestos es posible observar espectros de RMN ^1H , lo cual es inusual en compuestos paramagnéticos.⁷⁶

Tomando como ejemplo el compuesto $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ **17**, en RMN ^1H se observa un espectro muy simétrico que tiene cinco señales en la región de aromáticos, en cada una se puede observar acoplamiento y es posible calcular constantes de acoplamiento. Esto nos da idea de la alta simetría que posee el compuesto **17**, por lo cual se concluye que solo se obtiene el isómero *fac*, donde cada nitrógeno estaría *trans* al carbono correspondiente a una fenilpiridina.

δ (ppm)	multiplicidad	3J (Hz)
8.68	d	4.7
7.97	d	7.4
7.73	d	7.9
7.48-7.39	m	-
7.52-7.20	m	-

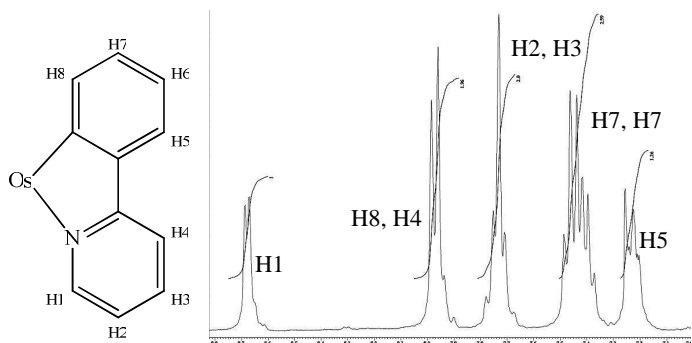


Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ) del espectro RMN ^1H en CDCl_3 del compuesto **17**. A la derecha se muestra una ampliación de la región aromática.

Recordemos que la configuración de Os(III) es d^5 , $S = 1/2$ que corresponde a un electrón desapareado. El espectro de RMN se debe a que cuando al tiempo de relajación del espín electrónico es corto (como los observados en los compuestos diamagnéticos) se obtienen señales finas.⁷⁷ En otras palabras, la presencia de enlaces covalentes entre un metal y sus ligantes provee un patrón para la deslocalización de los electrones no apareados a través de la molécula. Se ha observado que compuestos en estado basal triplemente degenerado (T_{2g}), es decir aquellos que tienen un tiempo de vida pequeño del espín del electrón, dan señales finas en RMN y anchas en RPE. El ancho de la señal se debe a que el electrón cambia de estado de espín con el tiempo. Es decir, si el espín electrónico se invierte rápidamente ($S = \pm 1/2$) en comparación con el tiempo de correlación de partículas en disolución, el acoplamiento del espín nuclear con la red será eliminado casi por completo por lo tanto tiempo de relajación espín nuclear será grande (del orden de milisegundos), y el ancho de la señal disminuirá. En estos casos, no se observarán los espectros de RPE.^{77a, d}

Cuando tenemos un tiempo relativamente grande de relajación del espín electrónico ($\sim 10^{-9}$ s) se observan señales finas en el espectro de RPE y muy anchas en RMN. Por otro lado, si el tiempo de relajación es extremadamente corto ($\sim 10^{-11}$ s), se podrán observar espectros en RMN (normalmente como líneas finas). Esta es la misma causa de porque en los compuestos *tris*-ciclometalados no se observa señal de RPE a temperatura ambiente. La inactividad a temperatura ambiente en RPE también puede deberse a que se trata de un complejo de bajo espín con fuertes acoplamientos espín-órbita lo que hace que el tiempo de relajación del electrón sea corto.^{77b, 78} Existe la posibilidad de que en estado sólido los espines se acoplen rápidamente entre sí a través de la red cristalina y por ello no sea observable el espectro RPE a temperatura ambiente.

A una temperatura de 6.7 K en estado sólido es posible observar la señal de RPE y se resuelve la anisotropía donde $g_{\parallel} > g_{\perp}$ que corresponde a un espectro axial. En disolución tienen valores semejantes del tensor g aunque las señales son menos intensas debido a que podría ocurrir un acoplamiento espín-espín intermolecular en disolución.^{77a, 77c, 79}

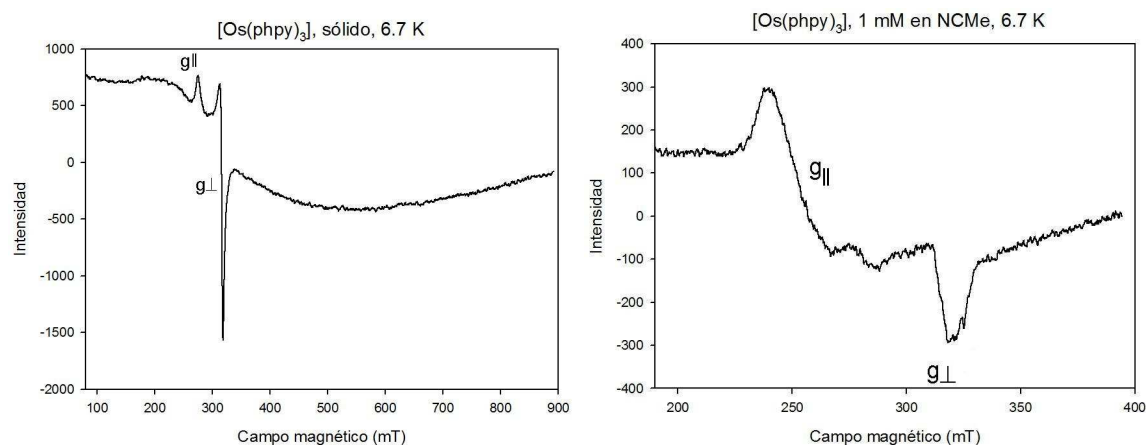


Figura 22. Espectros de RPE para el compuesto **17**. En estado sólido a temperatura 6.7 K (izquierda), y en disolución de NCMc a 6,7 K (derecha). Ver anexo 3 para los espectros RPE de **18**, **19** y **20**.

Condiciones	Espectro	g_{\parallel}	g_{\perp}
Sólido, 6.7 K	Axial	2.3633	2.0554
En NCMc, a 6.7 K	Axial	2.5275	2.0822

Tabla 16. Valores del tensor g para el compuesto **17**, que corresponden a un espectro de tipo axial.

Como se explicó anteriormente, el compuesto **17** a temperatura ambiente tiene señales anchas en RPE y el paramagnetismo se manifiesta mejor a 6.7 K. Esto fue confirmado al realizar un par de experimentos a temperatura variable. Uno fue estudiar la variación de la intensidad de la señal de RPE. Se registró el espectro y la intensidad de la señal partiendo de temperatura ambiente y gradualmente bajar la temperatura hasta 6.8 K, donde se observa que la intensidad aumenta conforme disminuye la temperatura. Mientras que el otro experimento fue observar el cambio de la susceptibilidad magnética (χ) en función de la temperatura. En este caso se observa un comportamiento para la ley de Curie que dice que la susceptibilidad magnética es inversamente proporcional a la temperatura, y con esto se descarta ferromagnetismo o antiferromagnetismo para el compuesto **17**.⁸⁰

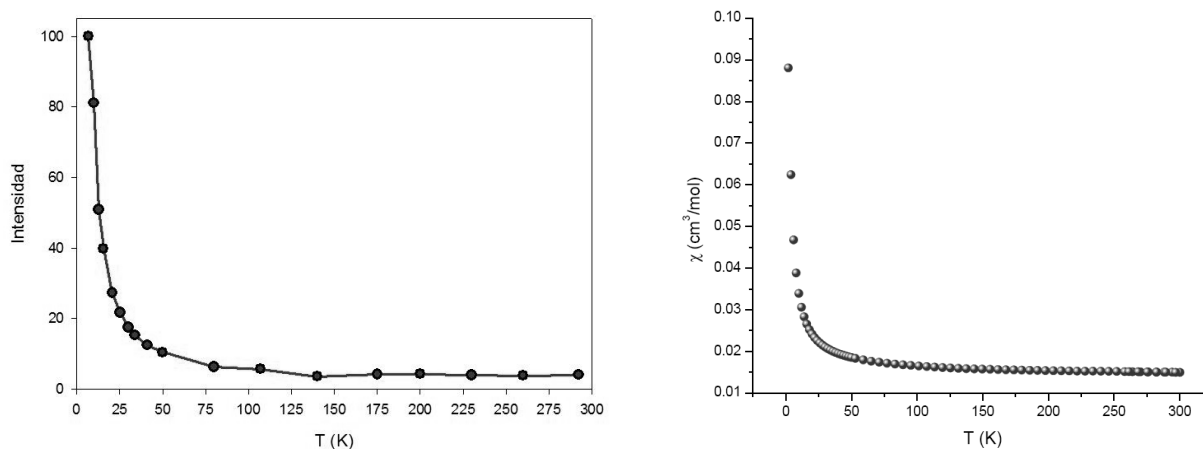


Figura 23. Experimentos de RPE (izquierda) y susceptibilidad magnética (derecha) en función de la temperatura.

Los compuestos *tris*-ciclometalados **18**, **19** y **20** mostraron un comportamiento similar (ver anexo 3). A temperatura ambiente se observa el espectro de RMN ^1H mientras que el espectro de RPE muestra una señal ancha, pero a baja temperatura (6.7 K) se observa un espectro axial.

9.1. Difracción de rayos X del compuesto *tris*-ciclometalado (**17**)

La difracción de rayos X confirmó la estructura del compuesto **17**. Cada átomo de nitrógeno se encuentra *trans* a un átomo de carbono, que corresponde al isómero *fac*. Es una geometría octaédrica distorsionada. Las distancias de enlace C-Os son muy parecidas entre sí (en promedio 2.040 Å), así como las distancias N-Os (2.148 Å valor promedio). El compuesto cristaliza en el sistema tetragonal y en el grupo espacial P-42₁c. Esta geometría concuerda con los datos de RMN ¹H, que muestra un espectro de cinco señales, como consecuencia de la alta simetría del compuesto. Con ello se concluye que todos los compuestos *tris*-ciclometalados son el isómero *fac*.

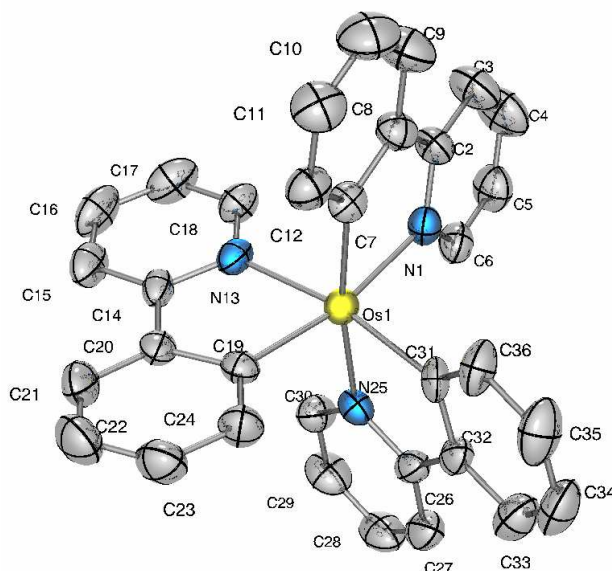


Figura 24. Diagrama ORTEP de **17**. Los elipsoides están dibujados al 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se omitieron para mayor claridad.

Al comparar **17** y **13**, se observa que el compuesto *tris*-ciclometalado es neutro, y el *bis*-ciclometalado es catiónico. Además, en el compuesto **13** el enlace Os-N1 es de 2.143 Å, el cual presenta influencia *trans* por el enlace C19-Os (2.039 Å), y estos valores son parecidos a las distancias promedio de los enlaces C-Os (2.040 Å) y N-Os (2.148 Å) del compuesto **17**. En el refinamiento de la estructura, se analizaron las distancias de enlace Os-C y Os-N lo que permitió determinar que cada átomo de C estaba en posición *trans* a un átomo de N.

17			
Enlace	Longitud (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Os1-N1	2.145(4)	N1-Os1-C7	78.1(2)
Os1-N25	2.151(4)	N19-Os1-C19	77.8(2)
Os1-N13	2.149(4)	N25-Os1-C31	78.1(2)
Os1-C7	2.026(5)	N1-Os1-C19	168.2(2)
Os1-C19	2.044(4)	N13-Os1-C31	168.5(2)
Os1-C31	2.041(5)	N25-Os1-C7	170.9(2)

Tabla 17. Distancias y ángulos de enlace para el compuestos **17**.

Analizando la red cristalina, se observa que hay un empaquetamiento que permitiría la comunicación intramolecular. Una de ellas es la corta distancia intramolecular a través de los anillos aromáticos (3.375 Å) y la otra es que todas las moléculas están ordenadas de forma que los anillos aromáticos están paralelos entre sí a una distancia de 9.125 Å. Esto puede podría explicar el porque a temperatura ambiente en estado sólido se observa un espectro RPE con señales anchas. Es decir podría haber acoplamiento de espín en estado sólido.

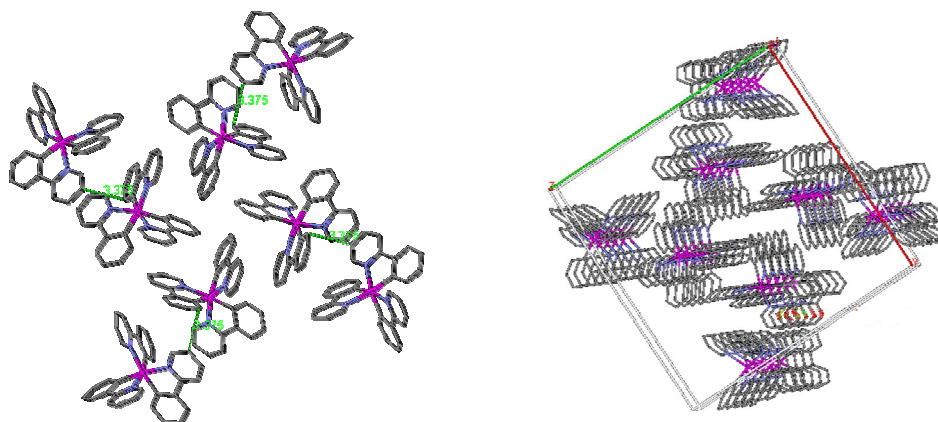


Figura 25. Celda unitaria del compuesto **17**. Se observa que las distancias intramoleculares son de 3.375 Å y además los anillos aromáticos están apilados a 9.125 Å de distancia.

	17
Fórmula empírica	C ₃₃ H ₂₄ N ₃ Os
Peso fórmula	652.75
Temperatura (K)	298(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	tetragonal
Grupo espacial	P-42 ₁ c
Celda unitaria	$a=23.4566(10)$, $\alpha=90$ $b=23.4566(10)$, $\beta=90$ $c=9.1255(8)$, $\gamma=90$
Volumen (Å ³)	1928.4(4)
Z	4
Densidad (mg/m ³ , calculada)	2.027
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	6.755
F(000)	1128
Tamaño del cristal (mm)	0.24 x 0.12 x 0.06
Rango de colección θ (°)	2.16 a 25.00
Rango de índices	$-12 \leq h \leq 12$ $-15 \leq k \leq 15$ $-16 \leq l \leq 16$
Reflexiones colectadas	15454
Reflexiones independientes	3391[R(int)=0.0375]
Corrección de absorción	Analítico
Método de refinamiento	Mín. cuadrados-matrices totales
Dato/restricción/parámetro	4590/0/334
Bondad de los datos en F ²	0.919
Índices finales R [I>2 σ (I)]	R1=0.0242, wR2=0.0421
Índices R (todos los datos)	R1=0.0296, wR2=0.0431
Mín.-Máx. dens. elec. residual (eÅ ⁻³)	0.735 y -0.364

Tabla 18. Datos cristalográficos para el compuesto **17**.

9.2. Propiedades electroquímicas de los compuestos *tris*-ciclometalados

La determinación del potencial redox solo se realizó para los compuestos **17**, **18**, **19** y **20** usando la técnica de voltamperometría cíclica en las mismas condiciones que los compuestos anteriores. Para el complejo **21** no fue posible realizar este experimento, esto debido a que no es soluble en acetonitrilo ni ningún otro disolvente empleado en análisis electroquímico.

De forma general, el voltamperograma consiste de cuatro ondas, dos de ellas reversibles a un electrón y las dos restantes son irreversibles que corresponden a la oxidación del ligante fenilpiridina (+0.150 V y +1.699 V). La onda en -0.958 V corresponde a $\text{Os}^{\text{II/III}}$ y la de +0.223 V puede deberse al par $\text{Os}^{\text{III/IV}}$. Esta última tiene mayor altura respecto a la de la especie $\text{Os}^{\text{II/III}}$, ésta diferencia puede deberse a que las especies difunden de forma distinta en disolución, es decir, el par $\text{Os}^{\text{II/III}}$ tendría un coeficiente de difusión menor. Los restantes compuestos *tris*-ciclometalados muestran un patrón voltamperométrico parecido.

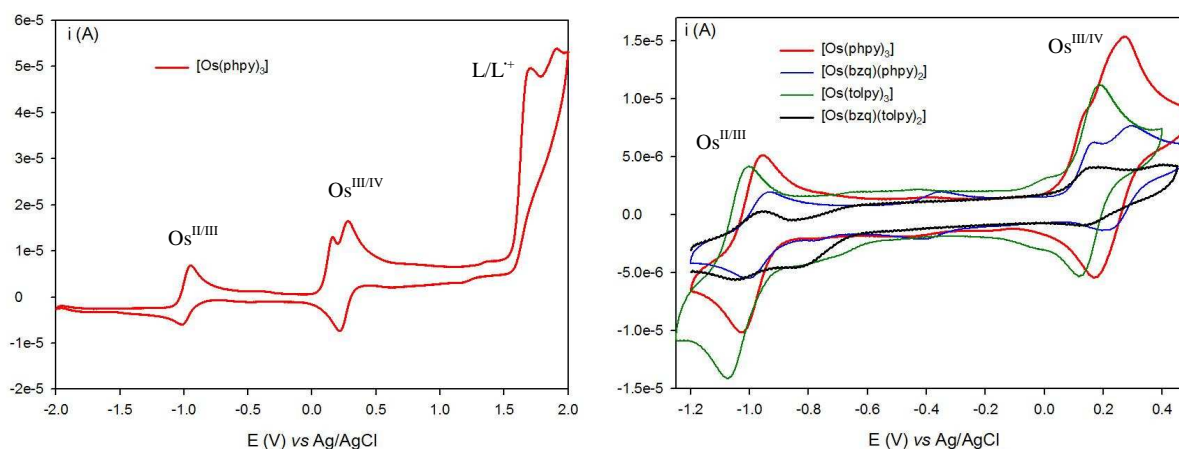


Figura 26. Voltamperometría cíclica del compuesto **17** (izquierda) y de los compuestos, **17**, **18**, **19** y **20** en NCMe, $[\text{Os}] = 1 \text{ mM}$, $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$ 0.1 M, velocidad de barrido 0.1 Vs^{-1} (derecha).

Los compuestos **17** y **19** muestran una semejanza en cuanto a la altura de los picos voltamperométricos, pero en **18** y **20** tienen una altura menor. Una explicación podría ser que hay una diferencia en los coeficientes de difusión, y a que los complejos **18** y **20** tienen el ligante

benzoquinolina, ligante que es más rígido y le confiere la característica de difundir más lentamente en disolución a los compuestos antes mencionados.

En la tabla 19, se muestran los valores de potencial redox, así como los criterios de reversibilidad que se emplearon. Puede observarse que el potencial de $\text{Os}^{\text{II/III}}$ disminuye por la presencia de tolulpiridina que tiene un metilo en el anillo aromático que tiene un efecto inductivo hacia el metal y lo hace más rico en densidad electrónica. Con la benzoquinolina ocurre algo similar, al ser una estructura rígida es buen donador sigma. Esto afecta también la reversibilidad de los compuestos en acetonitrilo, los valores de $i_{\text{pc}}/i_{\text{pa}}$ son cercanos a la unidad para los compuestos **17** y **18**, pero para los compuestos **19** y **20** el valor es mayor a uno y son los que tienen tolulpiridina coordinada. Sin embargo, los valores de ΔE_p se encuentran en el rango 0.054-0.064 V por lo que se considera que tienen buena reversibilidad.

Complejo	$E^\circ (\text{Os}^{\text{II/III}})$ (mV vs Ag/AgCl)	$i_{\text{pc}}/i_{\text{pa}}$	ΔE_p (V)
[Os(phpy) ₃] (17)	-958	0.809	0.062
[Os(bzq)(phpy) ₂] (18)	-967	0.967	0.060
[Os(tolpy) ₃] (19)	-1042	1.297	0.054
[Os(bzq)(tolpy) ₂] (20)	-995	1.290	0.064

Tabla 19. Potenciales redox del par $\text{Os}^{\text{II/III}}$ de los complejos tris-ciclometalados **17**, **18**, **19** y **20**. [Os] = 1 mM en NCMe, 25° C, 0.1 M (*n*-Bu)₄NPF₆, velocidad de barrido 0.1 Vs⁻¹ y sus respectivos criterios de reversibilidad $i_{\text{pc}}/i_{\text{pa}}$ y ΔE_p .

10. Comparación de las propiedades electroquímicas entre los compuestos *mono-, bis- y tris-ciclometalados*

Una vez preparadas las series de complejos ciclometalados de osmio se hizo una comparación entre ellos. Para ver como afectaba el número de enlaces σ C-Os en la esfera de coordinación fue necesario preparar el complejo $[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ que ha sido previamente reportado.⁸¹

Los compuestos $[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ **5**, $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ **13** y $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ **17** tienen geometría octaédrica y se tiene desde el compuesto de coordinación que no tiene enlaces C-Os, hasta los derivados organometálicos que tienen uno, dos y tres fragmentos ciclometalados. Una diferencia es el color en disolución (usando metanol, acetona, diclorometano o acetonitrilo). El compuesto $[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ en disolución es de color verde, **5** es morado, **13** es café y **17** es rojo. Además las cargas de los complejos cambian a medida que se introducen enlaces σ C-Os, desde 2+ (0C/6N), 1+ (1C/5N, 2C/4N) hasta cero (3N/3C). Además, en estado sólido todos los compuestos son estables en condiciones atmosféricas. Sin embargo, en disolución sólo el compuesto **17** (3N/3C) se descompone, ya que pasa de color rojo a verde cuando la disolución se expone al aire. En la tabla 20 se pueden ver las propiedades de estos complejos.

Compuesto	#C/#N	Color ^a	E. O. ^b	Carga	D (cm ² /s) ^c	E° Os ^{II/III} (mV)
$[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	0C/6N	verde	II	2+	$(8.2 \pm 0.1) \times 10^{-6}$	888
$[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ 5	1C/5N	morado	II	+	$(8.6 \pm 0.2) \times 10^{-6}$	271
$[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ 13	2C/4N	café	III	+	$(6.0 \pm 0.1) \times 10^{-6}$	-356
$[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ 17	3C/3N	rojo	III	0	$(4.2 \pm 0.1) \times 10^{-6}$	-958

^a Color en disolución.

^b Estado de oxidación del metal.

^c Determinado por la ecuación de Randles-Ševcík.⁸²

Tabla 20. Comparación de algunas propiedades de los compuestos ciclometalados con el compuesto $[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$. Potenciales redox de Os^{II/III} vs Ag/AgCl, en NCMe, [Os] = 1 mM, N(n-Bu)₄PF₆ 0.01M, velocidad de barrido 100 mV/s.

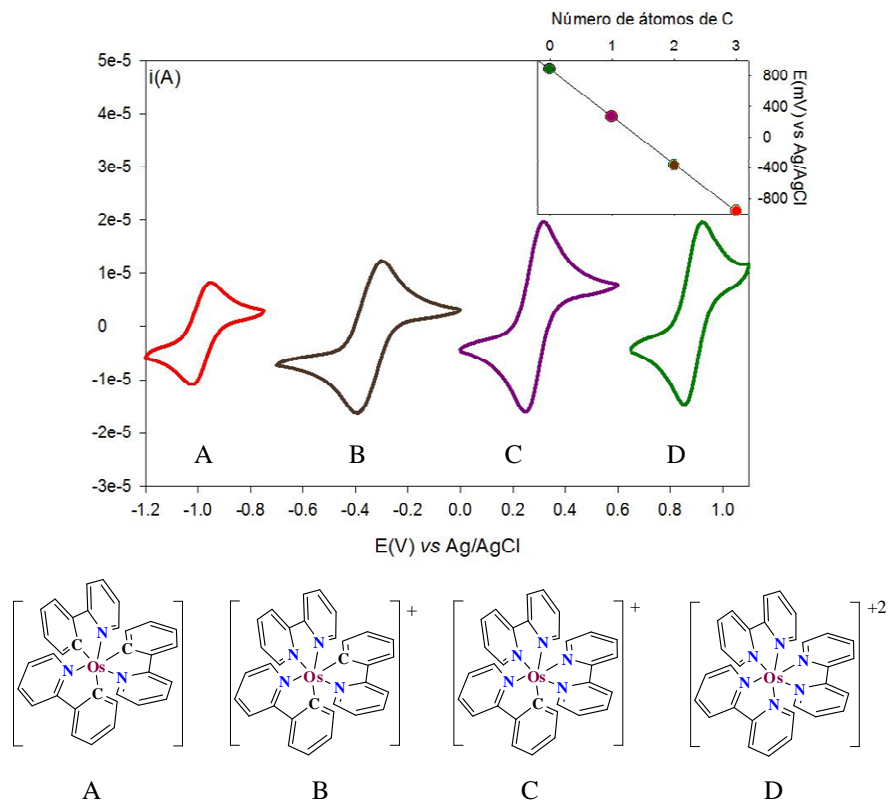


Figura 27. Voltamperometría cíclica de los complejos ciclometalados de osmio con tres, dos, uno y cero átomos de carbono en la esfera de coordinación en NCMc, $[Os] = 1 \text{ mM}$, $N(n\text{-Bu})_4\text{PF}_6$ 0.01M , velocidad de barrido 100 mV/s (arriba), tendencia lineal del potencial *vs* número de carbonos (gráfica insertada) y estructuras de los compuestos comparados (abajo).

El potencial redox del compuesto $[Os(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ es de $888 \text{ mV vs Ag/AgCl}$, tiene seis N-Os (0C/6N), el cual disminuye por introducir un enlace σ C-Os a la esfera de coordinación (compuesto **5**), al introducir el segundo fragmento ciclometalado hay otra disminución en el potencial redox (compuesto **13**) y finalmente se tiene un potencial muy bajo con el compuesto **17** (-958 mV). Con lo cual, se estableció la siguiente ecuación con un $r^2 = 0.9998$, $E(\text{V vs Ag/AgCl}) = (0.88 \pm 0.01) - (0.617 \pm 0.006)x$, donde x es el número de átomos de carbono enlazados al metal y el potencial redox disminuye aproximadamente 617 mV por cada enlace σ C-Os en la esfera de coordinación. Es decir, a medida que se agrega otro enlace C-Os, el metal cada vez es más rico en densidad electrónica por tener coordinados átomos de carbono que son mejores donadores *sigma*.

Si se grafica el potencial redox del par $\text{Os}^{\text{II/III}}$ en función del número de átomos de carbonos enlazados al metal, se observa una tendencia lineal. Además al comparar los voltamperogramas correspondientes, se puede ver que a pesar de estar a la misma concentración, la altura de los picos de los complejos **13** y **17** es menor respecto a **5** y el *tris*-bpy, esto se explica por las diferencias que hay en los coeficientes de difusión. En la tabla 20 puede verse que los compuestos **13** y **17** tienen un coeficiente de difusión menor a **5** y $[\text{Os}(\text{bpy})_3]^{2+}$, lo que explica la diferencia en la altura de los picos en la voltamperometría cíclica. Los coeficientes de difusión (D) fueron determinados voltamperométricamente usando la ecuación de Randles-Ševcík:⁸²

$$i = (2.69 \times 10^5) n^{3/2} S D^{1/2} v^{1/2} C$$

Donde n , es el número de electrones transferidos, S es la superficie del electrodo (cm^2), D es el coeficiente de difusión (cm^2/s), v la velocidad de barrido (V/s), C la concentración (M) y la constante de proporcionalidad 2.69×10^5 tiene unidades $\text{C} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{V}^{-1/2}$.

11. Estudio electroquímico con la HRP

En vista de que los potenciales redox de los compuestos *bis-* y *tris-*ciclometalados son negativos, la reacción entre ellos y la glucosa oxidasa no ocurre. Porque al hacer los experimentos con esta enzima, se observó que no muestran corriente catalítica. El potencial redox del grupo FAD/FADH₂ en la enzima GO es de -135 mV *vs* Ag/AgCl⁴ por lo tanto la GO_{red} como los compuestos son reductores, lo que no favorece la reacción redox. Por esta razón se hicieron estudios con la enzima peroxidada de rábano (HRP).

Como se mencionó anteriormente, el mecanismo de acción de esta enzima es más complejo a comparación con la glucosa oxidasa. La reacción modelo para estudiar el mecanismo de la HRP fue usando como sustrato al peróxido de hidrógeno para formar las dos diferentes formas oxidadas de la enzima, las cuales deben reaccionar con un mediador (un compuesto ciclometalado de osmio) y regenerar la forma activa de la enzima. Para ello se trabajó a una concentración de 1 mM de H₂O₂ y se calcularon dos constantes de transferencia de electrones (k_2 y k_3).⁴⁴ Sin embargo, el cálculo de las constantes de velocidad de transferencia de electrones no es directo, por lo que para ello se recurrió al uso de un software de simulación electroquímica llamado DigiElch 4.0.⁸³

Las condiciones experimentales del estudio electroquímico fueron:⁴⁴ buffer de fosfatos pH 7.4 (NaH₂PO₄ 4.3 mM, Na₂HPO₄ 15.1 mM y NaCl 50 mM), H₂O₂ 1 mM, HRP 0.2 μM y [Os] 20 μM, y se trabajó a 10 mV/s en dirección de reducción. Es muy importante usar el buffer de fosfatos en la concentración y pH adecuados para obtener una buena actividad y respuesta de la enzima peroxidasa de rábano.

El experimento consistió en medir el voltamperograma de cada osmaciclo, empleando para ello un 3% de metanol para lograr su solubilización en medio acuoso. Posteriormente se adicionó a la celda, la enzima y el H₂O₂ para volver a tomar el voltamperograma correspondiente. En este caso se observa un incremento en la corriente (i_p , corriente catalítica) como resultado del intercambio de electrones entre el sitio activo de la HRP y los compuestos ciclometalados (figura 28).

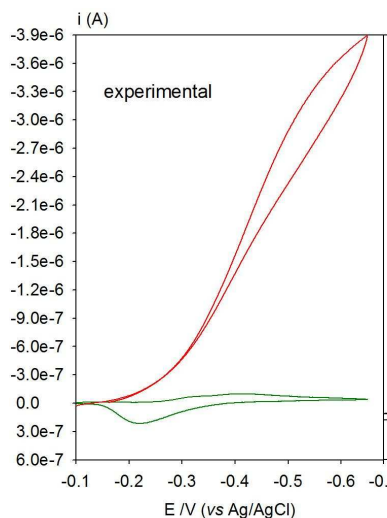


Figura 28. Voltamperometría cíclica con sustracción del blanco para el complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ en ausencia de HRP y H_2O_2 (línea verde), cuando se adicionan estos reactivos se observa un incremento de corriente (línea roja). Condiciones: $[\text{Os}]$ 20 μM , HRP 0.2 μM , H_2O_2 1 mM en buffer de fosfatos pH 7.4. Velocidad de barrido 10 mV/s.

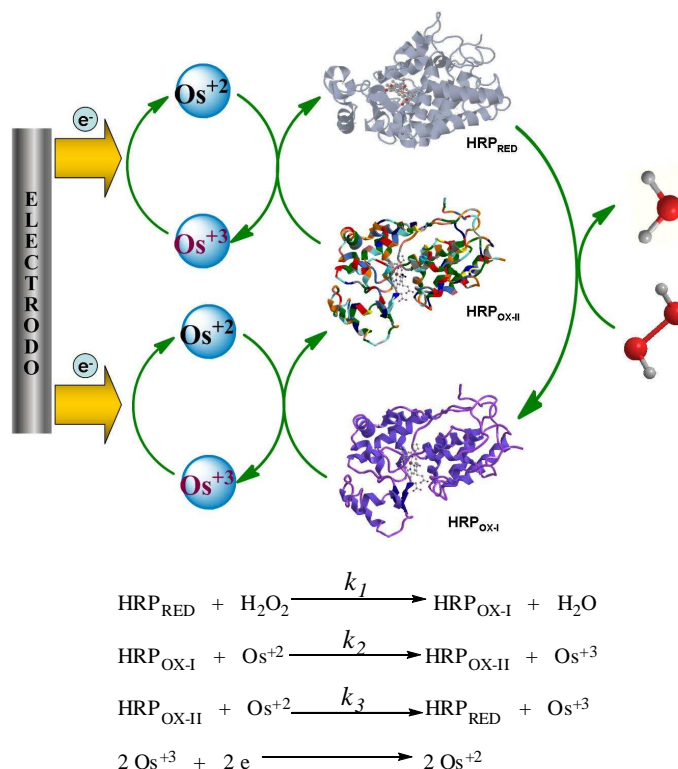


Figura 29. Mecanismo de acción de la HRP en presencia de H_2O_2 y un mediador (arriba). Reacciones involucradas en el proceso donde k_2 y k_3 son las constantes de transferencia de electrones entre el complejo de osmio y las formas oxidadas de la HRP (abajo).

El mecanismo de la reacción empieza cuando la forma activa de la enzima HRP_{RED} reacciona con el sustrato peróxido de hidrógeno para dar agua y $\text{HRP}_{\text{OX-I}}$. Ésta a su vez reacciona con un equivalente de $[\text{Os}]_{\text{RED}}$ para formar la segunda forma oxidada $\text{HRP}_{\text{OX-II}}$ que reacciona con un segundo equivalente de $[\text{Os}]_{\text{RED}}$ para regenerar la forma activa de la enzima. Los dos equivalentes de $[\text{Os}]_{\text{OX}}$ formados durante el proceso son reducidos en la superficie del electrodo. En la figura 29 se muestran las ecuaciones químicas antes descritas. En la segunda ecuación se define k_2 y en la tercera se define k_3 que son las dos constantes de velocidad de transferencia de electrones a evaluar.

Para la simulación en el programa DigiElch 4.0 fue necesario usar datos experimentales, los cuales fueron:

- Concentraciones de reactivos (M).
- Superficie del electrodo de trabajo (diámetro de 3 mm, 0.0707 cm^2).
- Velocidad de barrido durante el experimento (0.010 V/s).
- Caída ohmica experimental (Ohm).
- Pasos de potencial aplicado (0.00106 V).
- Ventana de potencial.
- Tiempo de equilibrio (5 s).
- Coeficiente de difusión del H_2O_2 ($1.6 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$).⁸⁴
- Coeficiente de difusión de la HRP^{44} ($1 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$).
- El valor de k_1 en la reacción entre la HRP y H_2O_2 ($k_1 = 1.7 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$).⁴⁰

Los valores de k_2 y k_3 fueron simulados hasta alcanzar el valor absoluto de la corriente catalítica y la forma de la curva voltamperométrica. Cuando estas se ajustaban lo más posible al experimental, es porque se habían encontrado los valores de k_2 y k_3 . De esta manera se determinaron las constantes de velocidad de transferencia de electrones para los complejos $[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, **5**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17** y **18** (anexo 4).

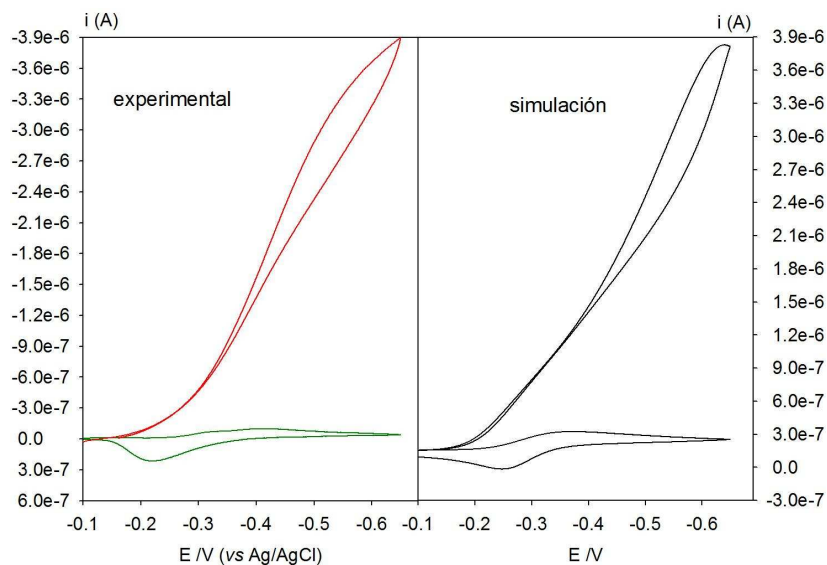


Figura 30. VC experimental con substracción del blanco (izquierda): voltamperograma del complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ en ausencia de HRP y H_2O_2 (línea verde), cuando se adicionan estos reactivos se observa un incremento de corriente (línea roja). Simulación (derecha) para el complejo $[\text{Os}]$ 20 μM , HRP 0.2 μM , H_2O_2 1 mM en buffer de fosfatos pH 7.4. Velocidad de barrido 10 mV/s.

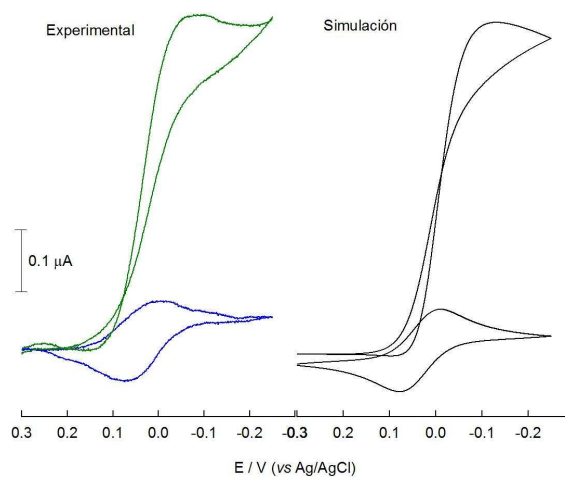


Figura 31. VC experimental con substracción del blanco (izquierda): voltamperograma del complejo $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ en ausencia de HRP y H_2O_2 (línea azul), cuando se adicionan estos reactivos se observa un incremento de corriente (línea verde). Simulación (derecha) para el complejo $[\text{Os}]$ 20 μM , HRP 0.2 μM , H_2O_2 1 mM en buffer de fosfatos pH 7.4. Velocidad de barrido 10 mV/s.

Los valores obtenidos de k_2 y k_3 para cada complejo se muestran en la tabla 21. En general, los compuestos *bis*-ciclometalados tienen los valores más altos. Además se observa que cuando no hay enlaces σ C-Os ($[\text{Os}(\text{bpy})_3]^{+2}$), k_2 y k_3 tienen valores muy bajos ($1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), mientras que al ir introduciendo átomos de carbono a la esfera de coordinación, los valores de estas constantes van aumentando hasta alcanzar los valores más altos con el complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ y cuando se tiene el compuesto *tris*-ciclometalado, hay un ligero descenso en k_2 y k_3 . Esto puede deberse a que el potencial del compuesto $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ es muy negativo (muy reductor) y a que no muestra reversibilidad electroquímica en medio acuoso, sin embargo reacciona con la enzima al observarse corriente catalítica. En contraste con el complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ que presenta un comportamiento cuasirreversible, pero aun así tiene los valores de k_2 y k_3 más altos, y esto puede ser porque tiene un potencial redox adecuado para reaccionar con el sitio activo de la enzima, es decir el potencial no es tan reductor.

Compuesto	E° (mV) en H_2O	ΔE	i_{pc}/i_{pa}	D (cm^2/s)	k_2 ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	k_3 ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)
$[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$	652	0.065	0.955	5×10^{-6}	1×10^5	9.7×10^4
$[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$	35	0.064	1.002	5×10^{-6}	2×10^6	1.1×10^6
$[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	-294	0.132	0.353	$^a 2 \times 10^{-6}$	6×10^8	4×10^7
$[\text{Os}(\text{phpy})_3]$	-1103	0.108	0.016	1×10^{-6}	5×10^7	9×10^6
$[\text{Os}(\text{bzq})(\text{phpy})_2]$	-1151	0.027	0.236	8×10^{-6}	4×10^7	2×10^7
$[\text{Os}(\text{tolpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	-314	0.154	2.243	6×10^{-6}	1×10^8	7×10^6
$[\text{Os}(\text{bzq})(\text{phpy})(\text{bpy})]\text{PF}_6$	-302	0.200	2.598	9×10^{-6}	2×10^8	2×10^7
$[\text{Os}(\text{bzq})(\text{tolpy})(\text{bpy})]\text{PF}_6$	-236	0.189	1.983	5×10^{-6}	1×10^8	1.4×10^6

^a Se determinó experimentalmente el valor de $1.98 \pm 0.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.

Tabla 21. Datos electroquímicos y constantes de transferencia de electrones para la reducción de HRP_{OXI} (k_2) y $\text{HRP}_{\text{OX-2}}$ (k_3) por compuestos ciclometalados de osmio. El E° esta referido a Ag/AgCl . $[\text{Os}]$ 20 μM , HRP 0.2 μM , H_2O_2 1 mM en buffer de fosfatos pH 7.4. Velocidad de barrido 10 mV/s.

En vista de que el complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ resultó ser el mejor mediador para la HRP, se decidió hacer el cálculo directo de k_3 usando el método de Savéant⁴⁴ empleando la ecuación:

$$i_p = FS\sqrt{D_{\text{Os}}C_{\text{Os}}^0}\sqrt{2k_3C_{\text{HRP}}^0}$$

Donde, F es la constante de Faraday, S es la superficie del electrodo de trabajo (cm^2), D_{Os} es el coeficiente de difusión para el complejos de osmio, C_{HRP}^0 es la concentración inicial de la enzima y k_3 la constante de transferencia de electrones correspondiente. El experimento se realizó haciendo voltamperometría cíclica a diferentes concentraciones del complejo de osmio C_{Os}^0 usando una velocidad de barrido de 50 mV/s, y k_3 se calculó a partir de la parte lineal de la gráfica i_p vs C_{Os}^0 . Esta ecuación funciona cuando se aplican altas velocidades de barrido (en este caso se trabajo a 50 mV/s) y a concentraciones de H_2O_2 menores a 5 mM, ya que si se usan velocidades de barrido muy bajas, no hay una buena reproducibilidad del experimento, debido al fenómeno de “incubación de la enzima” que hace que la corriente catalítica decaiga en un 30% al cabo de unos minutos, además hay que recordar que a altas concentraciones de peróxido de hidrógeno (mayores a 5 mM) existe la posibilidad de formar la tercer forma oxidada de la HRP, lo que haría que el mecanismo fuera diferente.

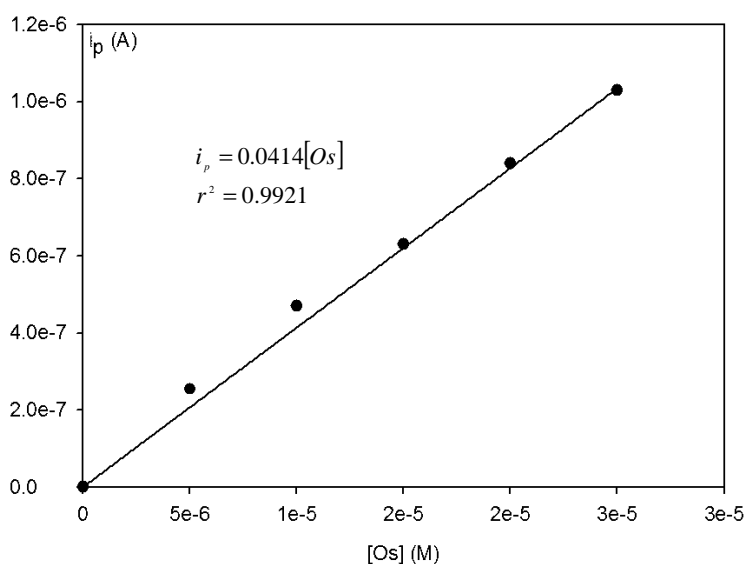


Figura 32. Parte lineal de la gráfica corriente catalítica (i_p) en función de la concentración de mediador para calcular la constante de velocidad de transferencia de electrones k_3 por reacción entre HRP_{OXII} y el compuesto $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ en concentraciones 0, 5, 10, 15, 10 y 15 μM . Buffer de fosfatos pH 7.4, HRP 0.2 μM , H_2O_2 1 mM, velocidad de barrido 50 mVs^{-1} .

Por el método experimental se encontró que $k_3 = 4.65 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \pm 0.002$, y al compararlo con el valor encontrado por simulación, se observa que son muy semejantes. Esto da soporte a que los valores encontrados por simulación, son correctos y nos ayudan a establecer que los mejores mediadores para la transferencia de electrones con la HRP son los compuestos *bis*-ciclometalados, seguidos de los *tris*-ciclometalados y *mono*-ciclometalados de osmio.

Complejo	k_3 (usando DigiElch) ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)	k_3 (experimental) ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)
$[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	4×10^7	$4.65 \times 10^7 \pm 0.002$

Tabla 22. Valores encontrados para k_3 : usando DigiElch 4.0 y el método experimental.

12. Compuestos ciclometalados de rutenio y osmio como agentes de transferencia de electrones con un complejo FeTAML

Se realizó una estancia de investigación en el período entre el 1° de febrero de 2009 al 31 de mayo de 2009 en Carnegie Mellon University, Pittsburgh, Pennsylvania, U. S. A. en el grupo de investigación del Profesor Terry Collins, bajo la supervisión del Dr. Alexander D. Ryabov. The Institute for Green Science dirigido por el Prof. Terry Collins ha desarrollado importantes investigaciones con un enfoque de química verde ó sostenible. La principal línea de investigación consiste en la reducción de la contaminación por lo que se están diseñando compuestos a base de hierro y TAML® (Tetra-Amido Macrocyclic Ligand, por sus siglas en inglés), que son activadores de peróxido de hidrógeno. Estos compuestos están patentados y registrados por Carnegie Mellon University.

La estancia se llevó a cabo como parte de la estrecha colaboración que existe con nuestro grupo de trabajo, por lo que algunos complejos ciclometalados de rutenio y osmio fueron preparados y llevados a Carnegie Mellon University para estudiar su comportamiento como mediadores en la transferencia de electrones en un sensor químico de peróxido de hidrógeno usando como elemento de reconocimiento un compuesto de hierro FeTAML.

12.1. Generalidades del complejo FeTAML

El grupo de investigación de Collins ha contribuido sustancialmente a la preparación de ligantes que se conocen como “Tetra-Amido Macrocyclic Ligands” (TAMLs).⁸⁵ Estos ligantes poseen propiedades interesantes tales como la rigidez que le brindan a un complejo, además contiene cuatro grupos amida que cuando se desprotonan se pueden unir fuertemente a cualquier centro metálico. Esto permitió la producción de complejos de hierro (Fe^{III}TAMLs), que en presencia de oxidantes como H₂O₂ son capaces de catalizar de manera eficiente y selectiva la oxidación de varios sustratos con aplicaciones tecnológicamente importantes. Hasta ahora, se ha informado la oxidación de colorantes orgánicos solubles en agua,⁸⁶ la degradación significativa de organoclorados provenientes de los efluentes de las plantas de celulosa,⁸⁷ la deslignificación rápida y selectiva de la pulpa de madera,⁸⁸ la degradación de contaminantes

persistentes como los clorofenoles,⁸⁹ y la oxidación selectiva de compuestos tiofénicos que se encuentran en la gasolina y el diesel.⁹⁰ Más recientemente se ha conseguido la desactivación de esporas bacterianas y la degradación total de plaguicidas organofosforados.⁹¹ Estas aplicaciones han sido probadas de manera efectiva y reproducible en el laboratorio, y algunas han sido probadas en su campo de aplicación.

La estructura de los compuestos FeTAML consiste de una geometría pentacoordinada de pirámide con base cuadrada alrededor del hierro. Normalmente en la posición axial se tiene un ligante H₂O y los cuatro grupos amido están coordinados al centro de Fe(III) por los nitrógenos que previamente han sido desprotonados. La estructura tiene dos partes principales: la cabeza, que es fragmento del anillo aromático y la cola donde usualmente hay dos grupos R entre dos grupos carbonílicos. Estos sitios suelen ser sustituidos por grupos metilo, metoxi, cloruro, nitro o ácido carboxílico, para modular las propiedades electrónicas del centro metálico.⁹²

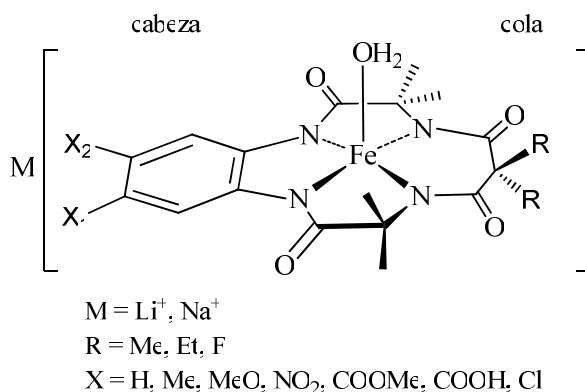


Figura 33. Estructura general del compuesto Fe-TAML. El estado de oxidación del hierro es tres y presenta una geometría de pirámide de base cuadrada.

Además, estos compuestos presentan diferentes propiedades en función del pH, aunque esto depende en gran medida de los sustituyentes. En general a pH 3-4 ocurre la demetalación del complejo y a pH mayores a 12 ocurre la hidrólisis del mismo. Por otra parte cuando los complejos FeTAML reaccionan con peróxido de hidrógeno originan una especie muy oxidante (Fe^{ox}TAML) de la cual no se sabe con precisión cual es el estado de oxidación del metal. Sin embargo, existen estudios DFT^{92a} que sugieren un estado de oxidación Fe(IV) con dos ligantes acuo o bien un Fe(V) con un ligante oxo unido al metal.

12.2. Actividad de peroxidasa del complejo FeTAML

Las peroxidasas catalizan reacciones en presencia de H_2O_2 . Por lo tanto, se han venido desarrollando compuestos que tienen similitud con los sitios activos de enzimas. En este contexto, el grupo hemo ha sido estudiado y para ello se han desarrollado compuestos modelo para entender el mecanismo de acción de enzimas que contienen este sitio activo.

Esta también es un área de interés en la química de compuestos Fe^{III} TAML. Otro importante éxito en la investigación ha sido imitando peroxidasas con una actividad similar a estas enzimas. Estos compuestos contienen un centro férrico coordinado en la cavidad de un ligante TAML (tetra-aniónico). El complejo FeTAML reacciona con peróxido de hidrógeno para formar agua y la forma oxidada del complejo del complejo de hierro: $\text{FeTAML} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{\text{OX}}\text{TAML} + \text{H}_2\text{O}$. La correspondiente constante de velocidad de segundo orden de esta reacción puede variar respecto al pH, pero a pH 10 muestra su máximo de actividad.⁹³

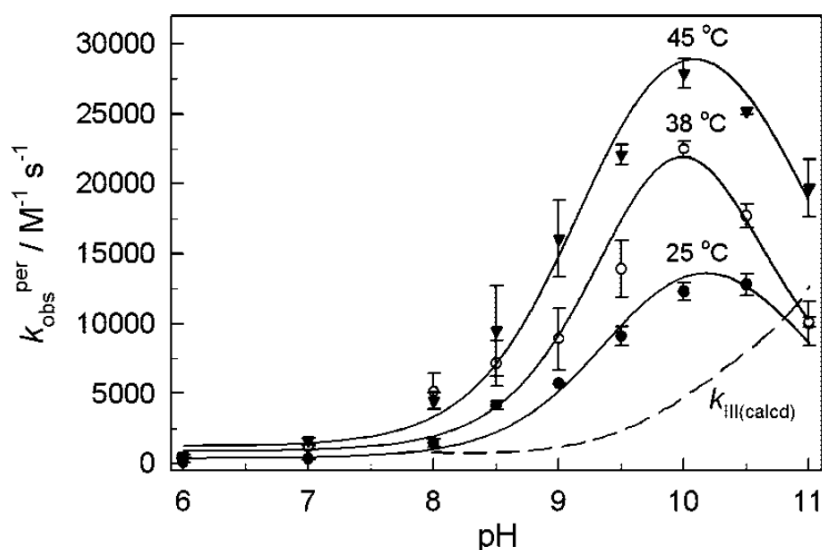


Figura 34. Perfil de la constante de velocidad k_{obs} en función del pH para la reacción entre FeTAML y H_2O_2 a diferentes temperaturas. Condiciones: FeTAML 1.28×10^{-7} M, H_2O_2 3.3×10^{-4} M, buffer de fosfatos 0.001 M.

Esta reacción también se lleva a cabo con peróxidos orgánicos, por lo que conocer más sobre esta actividad de peroxidasa es un tema atractivo que no ha sido explorado por vía electroquímica.

12.3. Estudio electroquímico entre compuestos ciclometalados en presencia de un complejo FeTAML

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado compuestos ciclometalados de rutenio que tiene potenciales aplicaciones como mediadores en la transferencia de electrones con oxidoreductasas. En ese sentido, el trabajo experimental de la estancia se centró en usar compuestos ciclometalados de rutenio y osmio como mediadores en un sensor químico de peróxido de hidrógeno, empleado una “enzima artificial” con actividad de peroxidasa como son los compuestos FeTAML.

Los compuestos ciclometalados de rutenio $[\text{Ru}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ y $[\text{Ru}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ fueron preparados conforme a lo reportado.^{51a, 53a} También se emplearon los compuestos de osmio $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$, $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ y $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$. El complejo FeTAML usado fue el que se muestra en la figura 35 y se empleó como sustrato al peróxido de hidrógeno.

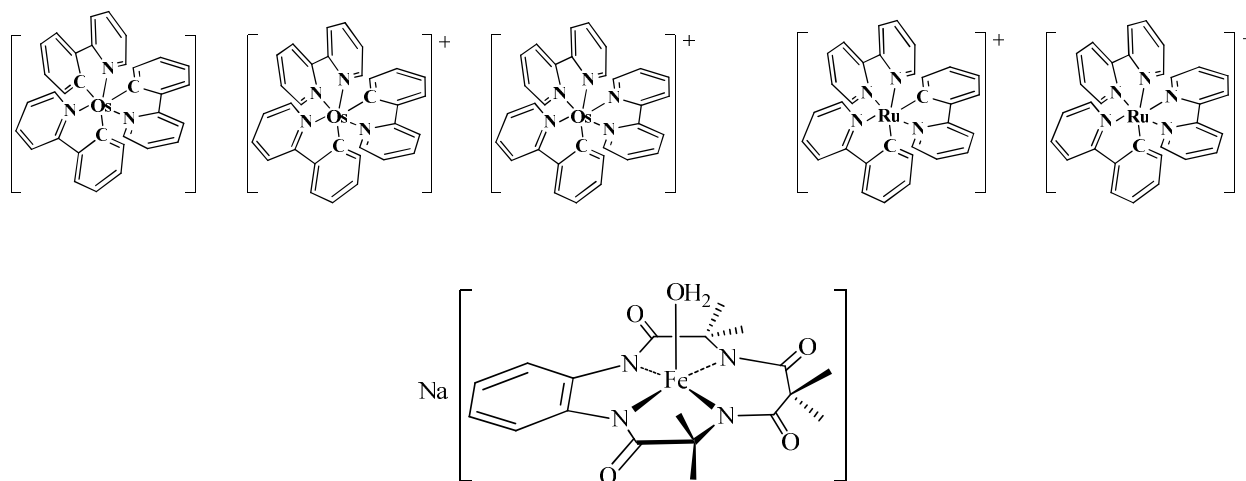


Figura 35. Compuestos ciclometalados de osmio y rutenio (arriba). Estructura del complejo FeTAML empleado como enzima artificial (abajo).

Para conocer el valor de la constante de velocidad de transferencia de electrones entre el complejo FeTAML y los compuestos ciclometalados de rutenio y osmio se hicieron estudios por voltamperometría cíclica en agua, usando buffer de fosfatos pH 10, bajo cuatro diferentes condiciones:

- Adsorbiendo en la superficie del electrodo de trabajo el complejo de osmio o rutenio, y el complejo de hierro en disolución.
- Adsorbiendo el mediador y el complejo de hierro en el electrodo de trabajo.
- Soportando en una matriz polimérica a ambos compuestos en la superficie del electrodo.
- Todos en disolución.

El mecanismo propuesto consiste en que el compuesto FeTAML reacciona con peróxido de hidrógeno para dar agua y la forma oxidada ($\text{Fe}^{\text{ox}}\text{TAML}$). Esta especie no se puede regenerar directamente por lo que reacciona con la forma reducida del mediador (M_{red}) y así se recupera la forma activa del complejo de hierro mientras que la forma oxidada del mediador (M_{ox}) se reduce en la superficie del electrodo. En la segunda ecuación se define k_2 , que es la constante de transferencia de electrones entre la forma oxidada del compuesto de hierro y la forma reducida del mediador. El valor de k_1 es conocido y es igual a $1.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a pH 10, donde el compuesto FeTAML muestra su mayor actividad.⁹³

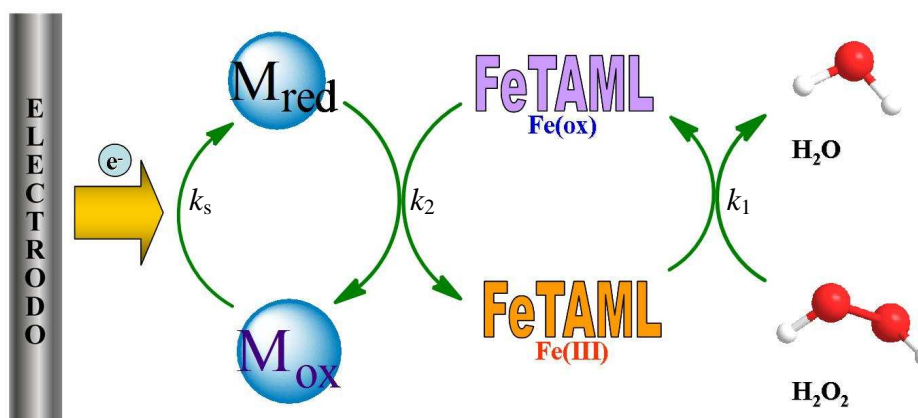


Figura 36. Proceso de transferencia asistida de electrones entre el compuesto FeTAML y los compuestos ciclometalados de rutenio y osmio.

La alta capacidad de los complejos de rutenio y osmio para transferir electrones con el compuesto de hierro se muestra en la figura 37. En ausencia de FeTAML y peróxido de hidrógeno solo se observa el voltamperograma del mediador de osmio o rutenio, pero en presencia de ellos se observa un incremento en la corriente, lo que hace pensar que se está llevando a cabo un ciclo catalítico semejante al de la enzima peroxidasa de rábano, es decir, el compuesto FeTAML muestra actividad como una peroxidasa.

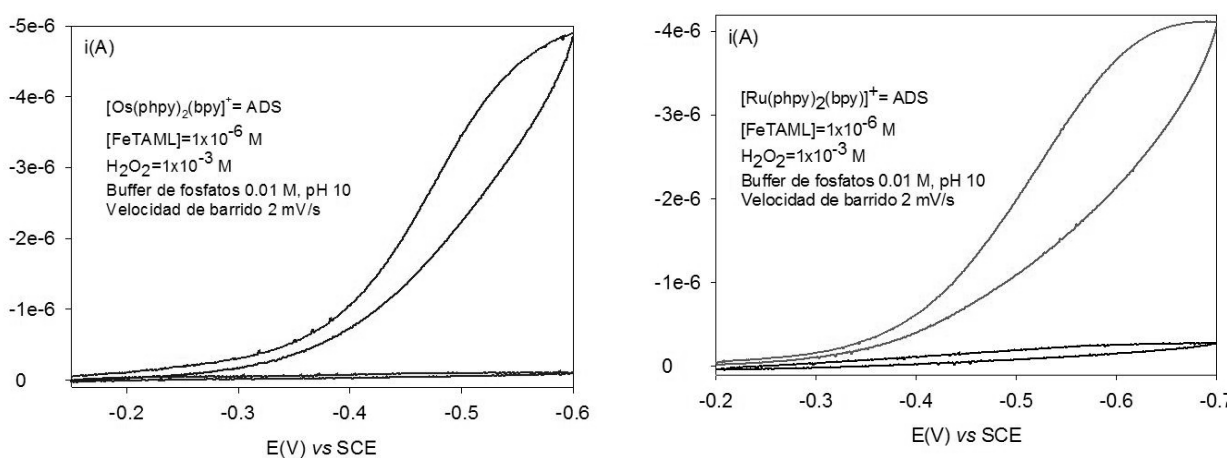


Figura 37. Voltamperometría cíclica cuando se soporta en la superficie del electrodo un mediador de osmio (izquierda) o rutenio (derecha) y el complejo FeTAML se mantiene en disolución. Condiciones: [M] adsorbido, FeTAML $1 \mu\text{M}$, H_2O_2 1 mM, en buffer de fosfatos 0.01 M a pH 10, velocidad de barrido 2 mV/s.

Cuando se tiene adsorbido en la superficie del electrodo al mediador y complejo FeTAML, se observa el mismo comportamiento (corriente catalítica). Si se realizan los experimentos a pH 8 la corriente catalítica es menor en aproximadamente 30%, esto de acuerdo a la actividad esperada del complejo de hierro.⁹³ Al emplear la matriz polimérica se usa pH 8, se hizo en estas condiciones porque para una aplicación práctica es mejor un pH cercano a la neutralidad, además podría ser comparado con un biosensor de HRP que trabaja a pH 7.4.

El polímero empleado fue proporcionado por el Dr. Nicolay V. Tsarevsky (Carnegie Mellon University). Tiene como estructura general grupos metilacrilato y metilpropil en la misma proporción y ambos están anclados a un grupo amonio sustituido con un alcohol y un éter. Este material al ser catiónico podía interactuar con el complejo FeTAML que es aniónico y así favorecer la estabilidad del sistema polímero-FeTAML. Primeramente se adsorbe en el electrodo de trabajo el complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (que es el mejor mediador para la HRP), posteriormente se adsorbe la mezcla polímero-FeTAML, formando así un electrodo modificado que es un prototipo de un sensor químico de tercera generación. Los resultados muestran que este sistema tiene sensibilidad al peróxido de hidrógeno, es decir, se observa la corriente catalítica a diferentes concentraciones del sustrato.

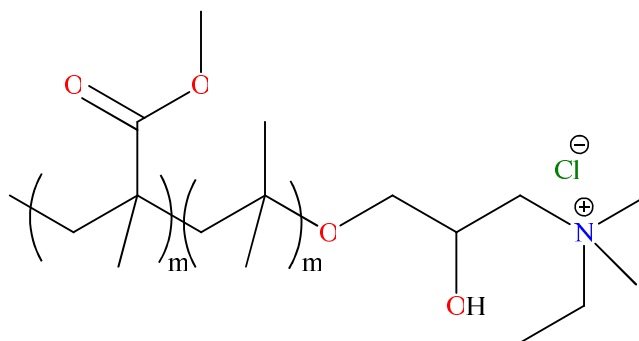


Figura 38. Polímero usado para soportar el complejo FeTAML a la superficie del electrodo. Tiene grupos metilacrilato y metilpropilo en la misma proporción. Peso molecular 20 000 g/mol.

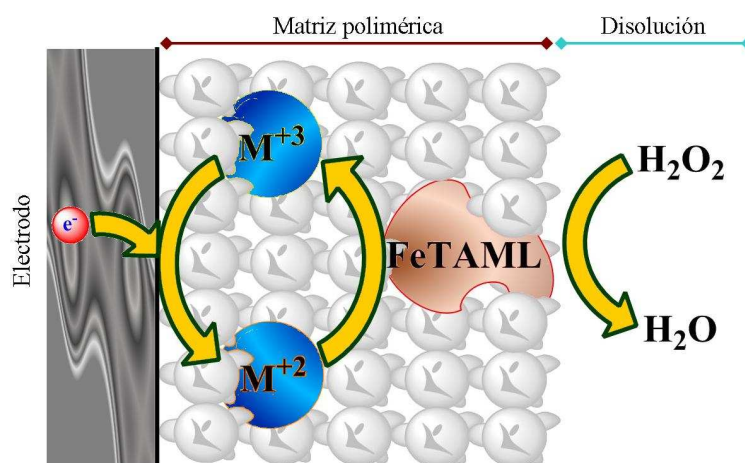


Figura 39. Esquematación de la superficie del electrodo modificado. En la matriz polimérica esta soportado el complejo de osmio que será usado como mediador y el complejo FeTAML que será la enzima artificial que reaccionará con peróxido de hidrógeno que esta en disolución.

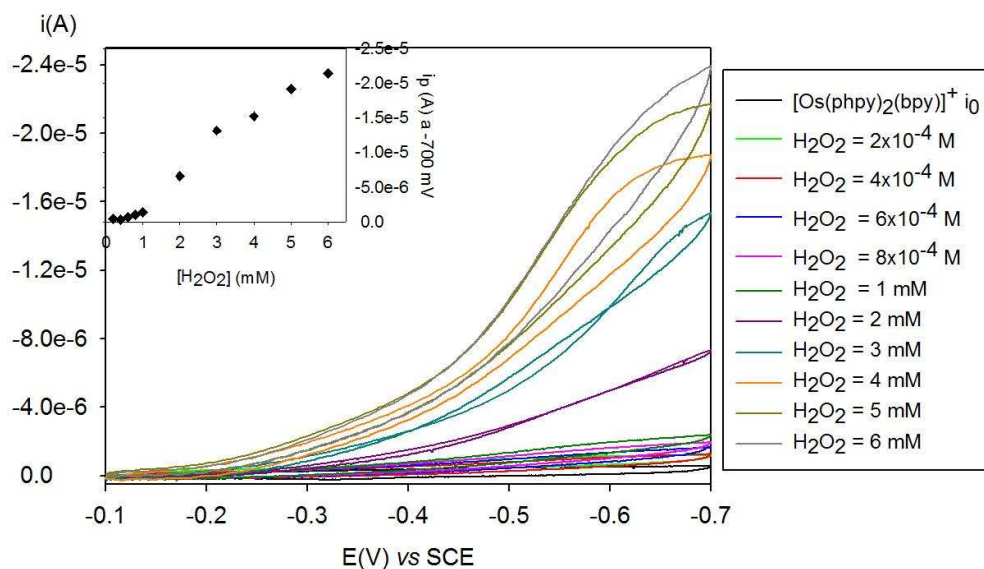
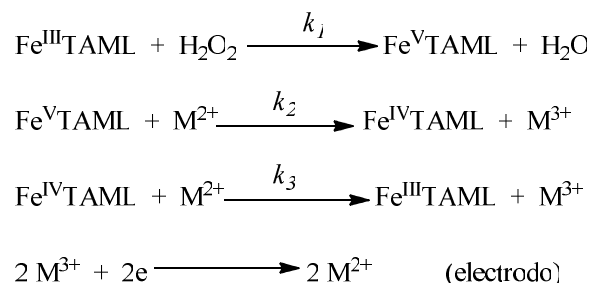


Figura 40. Voltamperogramas del electrodo modificado en presencia de diferentes concentraciones de peróxido de hidrógeno. En la gráfica insertada se observa la tendencia diferentes concentraciones de H_2O_2 . Condiciones: buffer de fosfatos 0.01 M pH 8, velocidad de barrido 2 mV/s.

En la figura 40 se muestra la respuesta que presenta el electrodo modificado a diferentes concentraciones de peróxido de hidrógeno, es decir, aun cuando el complejo FeTAML esta inmovilizado en la superficie del electrodo, tiene una buena actividad de peroxidasa. Además, existe una relación proporcional entre la corriente catalítica y la concentración de H_2O_2 por lo que en el rango de concentraciones de peróxido de 0.8 mM hasta 6 mM hay una tendencia lineal, lo que es muestra de la buena sensibilidad de este electrodo modificado.

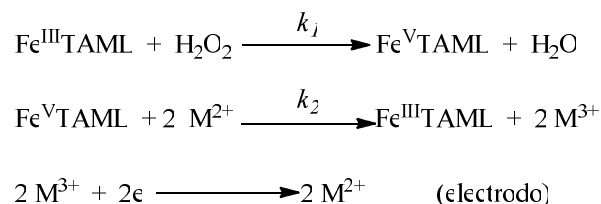
Es posible volver a reutilizar el mismo electrodo modificado, solo hay que lavar con agua HPLC y “guardarlo en seco” ya que si se guarda en agua o buffer, la matriz polimérica empieza a degradarse. Una forma de evaluar la estabilidad del electrodo modificado, fue usar el mismo electrodo en diferentes disoluciones de peróxido de hidrógeno a la misma concentración pero se encontró que puede usarse sin problemas hasta 20 horas después de soportar la matriz polimérica. Luego de ese tiempo la respuesta decrece en un 30-40% y comienza la degradación de la matriz polimérica.

El valor de k_2 fue calculado por simulaciones usando todos los datos experimentales y el programa DigiElch 4.0.⁸³ Sin embargo, solo se calcularon los valores de k_2 cuando todos los componentes estaban en disolución, ya que era necesario comparar con los datos obtenidos con la enzima HRP. El mecanismo propuesto se basó en lo que se conoce para la enzima Peroxidasa de rábano, y sería el que se muestra en el esquema 24, con la condición de que $k_2 > k_3$ para que fuera lo más parecido.



Esquema 24. Mecanismo propuesto para la actividad de peroxidasa del FeTAML en base al mecanismo de la HRP. En este caso hay dos constantes de transferencia de electrones k_2 y k_3 .

Este mecanismo es semejante al de la HRP. Sin embargo, al tratar de simularlo, no fue posible encontrar una correlación entre el simulado y el experimental. Por estas razones se sugirió otro mecanismo: el primer paso consiste en la reacción entre el $\text{Fe}^{\text{III}}\text{TAML}$ y H_2O_2 que es una reacción a dos electrones y que forma una especie oxidada de $\text{Fe}^{\text{V}}\text{TAML}$ y agua. Esta especie oxidada se reduce en un solo paso por la reacción con dos equivalentes de la forma reducida del mediador (M_{red}) para dar $\text{Fe}^{\text{III}}\text{TAML}$ y la forma oxidada del mediador (M_{ox}) que se reduce en la superficie del electrodo. Cuando se simuló este mecanismo, se encontró que era más parecido al experimental. De esta manera se calculó solo una constante de transferencia de electrones (k_2).



Esquema 25. Mecanismo propuesto para la actividad de peroxidasa del FeTAML mediada por complejos ciclometalados de rutenio y osmio. La constante de transferencia de electrones k_2 se define en la segunda ecuación.

La comparación entre los voltamperogramas experimental y simulados se muestra en la figura 41. La forma y el valor máximo de corriente catalítica son muy parecidos, esto da soporte al mecanismo propuesto. El valor de k_2 para el complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ es de $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ que es del mismo orden de magnitud que se encontró para la HRP ($k_2 = 6 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), y se sugiere que el complejo FeTAML puede emplearse como enzima artificial. Los otros compuestos ciclometalados de osmio mostraron buena actividad, así como los de rutenio, aunque en menor proporción. De forma general puede decirse que los compuestos *bis*-ciclometalados $[\text{M}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ ($\text{M} = \text{Os}, \text{Ru}$) son los mejores mediadores en la transferencia de electrones con el complejo FeTAML. Estos resultados se presentan en la tabla 23.

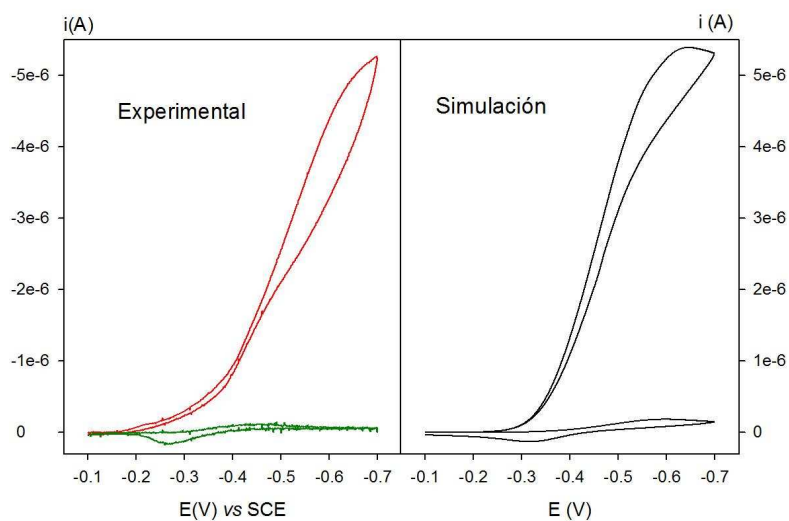


Figura 41. VC experimental con substracción del blanco (izquierda): voltamperograma de $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ en ausencia de FeTAML y H_2O_2 (línea verde), al adicionar estos reactivos se observa un incremento de corriente (línea roja). Simulación (derecha). Condiciones: $[\text{Os}]$ 0.1 mM, FeTAML 1 μM , H_2O_2 1 mM en buffer de fosfatos 0.01 M pH 10. Velocidad de barrido 2 mV/s.

Complejo	E° (mV) vs ECS	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)
[Os(phpy)(bpy) ₂]PF ₆	-30	1x10 ⁴
[Os(phpy) ₂ (bpy)]PF ₆	-420	1x10 ⁸
[Os(phpy) ₃]	-1052	1x10 ⁷
[Ru(phpy)(bpy) ₂]PF ₆	252	1x10 ⁴
[Ru(phpy) ₂ (bpy)]PF ₆	-185	3x10 ⁷

Tabla 23. Potenciales redox en agua y constantes de transferencia de electrones k_2 para la reducción de Fe^VTAML por compuestos ciclometalados de Os y Ru a pH 10 y 25 °C. k_2 fue calculada usando el software DigiElch 4.0

Éstos resultados refuerzan lo realizado con la enzima HRP, ya que los compuestos ciclometalados de rutenio y osmio reaccionan como eficientes mediadores con un compuesto de tipo FeTAML (enzima artificial). Las constantes de transferencia de electrones (k_2) encontradas son altas y comparables con las encontradas en el estudio entre compuestos ciclometalados de osmio y la HRP.

13. Conclusión

La activación electrofílica de un enlace C(sp²)-H de una arilpiridina es una ruta sintética adecuada para obtener complejos *mono*-ciclometados de osmio(II). La posterior derivatización con ligantes bidentados nitrogenados permitió la obtención de complejos octaédricos estables en condiciones atmosféricas. Estos osmaciclos tienen una alta capacidad para intercambiar electrones con el sitio activo de esta enzima, y ello se corroboró al calcular experimentalmente los valores de k_2 , la constante de velocidad de transferencia de electrones, que estuvieron del orden de $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Estos valores son más altos que para los derivados de ferroceno y algunos derivados ciclometalados de rutenio.

La transmetalación empleando derivados organomercurados fue el método sintético para preparar compuestos *bis*- y *tris*-ciclometalados de osmio(III) en buenos rendimientos. Estos presentan potenciales redox menores a los *mono*-ciclometalados. Se observó una dependencia lineal del potencial redox, el cual disminuye aproximadamente 617 mV por cada enlace σ C-Os en la esfera de coordinación.

Los compuestos ciclometalados fueron empleados en estudios con la peroxidasa de rábano. En este caso se usó un software de simulación para calcular las correspondientes constantes de transferencia de electrones (k_2 y k_3). Los mejores mediadores estudiados fueron los complejos *bis*- y *tris*-ciclometalados. Se calculó experimentalmente el valor de k_3 para el compuesto [Os(phpy)₂(bpy)]PF₆ y el valor obtenido es semejante al encontrado con el software DigiElch, esto refuerza los resultados encontrados por simulación. De forma general se puede decir que los compuestos ciclometalados son eficientes mediadores en la transferencia de electrones con óxidoreductasas.

El compuesto FeTAML fue usado como enzima artificial (peroxidasa) y esto fue corroborado con el estudio de un sensor químico (de segunda y tercera generación) de peróxido de hidrógeno, donde los compuestos ciclometalados de rutenio y osmio fueron buenos mediadores en la transferencia asistida de electrones.

14. Perspectivas

El éxito obtenido en la preparación de compuestos *mono-*, *bis-* y *tris-*ciclometalados de osmio permitió estudiar por vía electroquímica su comportamiento como mediadores con dos de las enzimas más importantes empleadas en biosensores enzimáticos amperométricos: la glucosa oxidasa y la peroxidasa de rábano. Tras haber encontrado que estos compuestos pueden emplearse en biosensores, se pueden continuar investigando los puntos siguientes:

- Diseñar nuevos compuestos ciclometalados de osmio con ligantes que permitan mayor rigidez, como por ejemplo ligantes tipo pinza que se enlacen al metal de forma tridentada, por ejemplo ligantes NCN o CNC.
- Preparar compuestos ciclometalados solubles en medio acuoso.
- Tratar de preparar compuestos ciclometalados de hierro, los cuales pueden presentar mejor “bio-compatibilidad” con las enzimas.
- Estudiar el comportamiento electroquímico frente a otras enzimas redox como la glucosa deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa.
- Realizar un estudio detallado del mecanismo de acción del compuesto FeTAML y tratar de modificar las condiciones experimentales para poder construir un sensor químico de peróxido de hidrógeno.

15. Parte experimental

15.1. Materiales y métodos

Todos los experimentos se realizaron empleando las técnicas Schlenk usando nitrógeno o argón. Los siguientes disolventes fueron destilados y secados con su respectivo agente secante: diclorometano (P_2O_5), acetonitrilo (P_2O_5), etanol y metanol (Mg). Disolventes grado HPLC como acetona, pentano, agua desionizada y éter etílico anhidro se usaron como se recibieron. La *N,N*-dimetilbencil amina (dmbaH), 2-fenil-piridina (phpyH), 2-*p*-toluilpiridina (tolpyH), 7,8-benzoquinolina (bzqH), el hexafluoro fosfato de potasio, el hexafluorofosfato de tetrabutilamonio, la 1,10-fenantrolina (fen), 2,2'-bipiridina, NaCl, NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , peróxido de hidrógeno 31% V/V, la Glucosa oxidasa de *Apergillus Níger* (tipo VII), la Peroxidasa de rábano de *isoenzima C* (tipo VI, RZ=3.1) fueron adquiridos en Aldrich Chemical Co. El 1,3-ciclohexadieno y guaiacol fueron adquiridos en Fluka, el hexacloroosmato de sodio y tricloruro de osmio fueron comprados en Strem Chemicals.

La actividad del grupo FAD de la Glucosa oxidasa fue determinada por UV-Vis usando el coeficiente de extinción molar $\epsilon=1.31 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ a 450 nm.³⁷ La concentración de grupo hemo de la Peroxidasa fue medida calculando la relación $RZ=A_{403\text{nm}}/A_{275\text{nm}}$ y la actividad fue calculada usando el ensayo de guaiacol por UV-Vis.⁹⁴ Para los experimentos con HRP se prepararon diariamente disoluciones frescas de H_2O_2 usando un estándar de H_2O_2 al 31% midiendo $A_{230\text{nm}}$ y el coeficiente de extinción molar⁸⁴ $\epsilon=72.4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ en un equipo UV-Vis Spectrophotometer Cary 400 Conc Varian o en equipo UV-Vis Hewlett Packard Diode Array spectrophotometers models 8453 usando celdas de cuarzo.

Los espectros de RMN 1H fueron obtenidos con un espectrómetro JEOL GX300 (1H a 300 MHz) los desplazamientos químicos son reportados en ppm empleando como disolventes CD_3CN , $CDCl_3$, $(CD_3)_2CO$ y $(CD_3)_2SO$. La referencia para cada espectro fue el mismo disolvente deuterado, las constantes de acoplamiento están en Hz. Los espectros de masas fueron obtenidos usando un espectrómetro JEOL JMS-SX102A, con alcohol *m*-nitrobenzilico como matriz (Modo de ionización: FAB⁺, m/z [abundancia relativa (%)]). Los espectros IR fueron realizados en un

equipo Bruker-Tensor 27 FT-IR usando KBr en la técnica reflectancia difusa y en un equipo Bruker-Alpha ATR. Los análisis elementales se hicieron en un instrumento analizador Exeter Analytical CE-440 y por USAI-UNAM en un instrumento analizador EA 1108 FISIONS. La susceptibilidad magnética fue medida en un Quantum Design Magnetometer usando una cápsula de gelatina. Los experimentos de EPR se hicieron en tubos de cuarzo en un equipo EPR JEOL JES-TE300 en banda X a 100 KHz de frecuencia de modulación con una cavidad cilíndrica del modo TE_{011} . La calibración del campo magnético externo se hizo con un Gaussómetro de precisión JEOL ES-FC5, algunos experimentos fueron hechos a temperatura de helio líquido (6.1 K) usando un equipo criogénico OXFORD con controlador de temperatura ITS₅₀₃.

Las determinaciones electroquímicas se realizaron en un galvanostato potenciostato AUTOLAB modelo PGSTAT 12 en una celda de tres electrodos: electrodo auxiliar de platino; electrodo de referencia Ag/AgCl o ECS y el electrodo de trabajo fue de carbón vítreo. El electrodo de trabajo fue cuidadosamente pulido con 3 disoluciones de diamante de 15, 3 y 1 μm y antes de realizar cada medición con alúmina de 0.05 μm y fue lavado con acetona y agua HPLC. Los electrolitos soporte usados fueron buffer de fosfatos 0.01 M de pH 7, 8 y 10 (en medio acuoso) o bien hexafluorofosfato de tetrabutilamonio 0.1 M en acetonitrilo. Los voltamperogramas (i_0) de los complejos de osmio o rutenio fueron obtenidos en ausencia de GO, HRP o FeTAML. Las corrientes catalíticas (i_p) se obtuvieron en presencia de las enzimas y sus sustratos o de FeTAML y H_2O_2 bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

La adsorción de los compuestos se realiza preparando una disolución 1 mM de compuesto ciclometalado en diclorometano, se toma una gota y se deposita en la superficie del electrodo de trabajo previamente pulido. Se espera a que se evapore el disolvente. La adsorción del complejo FeTAML se realizó de la misma manera.

El electrodo modificado se prepara disolviendo FeTAML (2.63 mg, 0.005 mmol) en 5 mL de una mezcla etanol/agua (10%), a esta mezcla se le añadió el polímero (100 mg, 0.005 mmol) y se agita por dos horas a temperatura ambiente. La disolución se guarda en frío. Se prepara otra disolución 1 mM de $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ en diclorometano. Luego de pulir el electrodo, se coloca una gota de la disolución de osmio y se espera a que el disolvente se evapore, luego se

pone una gota de la mezcla que contiene el polímero y el FeTAML y se espera unos minutos a que el disolvente se evapore.

El precursor organometálico de osmio: $[\text{Os}(\eta^6\text{-benceno})\text{Cl}_2]_2$, fue preparado según lo descrito en la literatura.^{64a,b} Para preparar 4-OMe(DMBA), 3,5-(OMe)₂-DMBA y 4-NO₂-DMBA se siguió el método reportado.⁶⁷ Los derivados organomercurados Hg(phpy)₂, Hg(tolpy)₂ y Hg(bzq)₂ fueron sintetizados conforme a lo descrito en la literatura.⁷³

15.2. Síntesis de $[\text{OsCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-benceno})]_2$ (1)

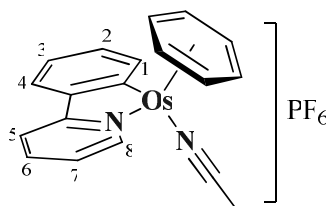
Método A. Se puso bajo Ar una disolución de Na₂OsCl₆ (1g, 2.227 mmol) en 10 mL de etanol absoluto desgasificado con Ar, luego se adicionó (10 mL, 104.829 mmol) de 1,3-ciclohexadieno, esta mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo por 24 horas, todo el tiempo bajo atmósfera inerte. Luego de este tiempo se forma un precipitado de color verdoso, el cual se filtra con vidrio poroso y este sólido es lavado con 5 mL de etanol frío, posteriormente se lava con agua destilada (3x5 mL) para eliminar las sales de sodio presentes, después se lava con etanol frío (5mL), y finalmente se lava con 10 mL de diétil éter, se deja secar por 3 horas al vacío, y se obtiene un polvo verde-amarillo; (rendimiento: 592 mg, 78%), el cual se usa así para las siguientes reacciones.

Método B. Partiendo de (0.97 g, 2.75 mmol) de OsCl₃·3H₂O en 50 mL de etanol absoluto desgasificado con Ar, se le adicionan (3 mL, 32 mmol) de 1,3-ciclohexadieno, la mezcla de reacción se pone a reflujo por 49 horas. Al término del tiempo se observa un precipitado de color amarillo que se filtra con vidrio poroso. Se lava con etanol (3x5 mL) y con 10 mL de dietil éter. Se seca al vacío para obtener un polvo fino de color amarillo (rendimiento: 820 mg, 95%), el cual se utiliza así para futuras reacciones.

15.3. Síntesis de $[\text{Os}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{py}-\kappa\text{C},\text{N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ (2)

A una suspensión de $[(\eta^6\text{-benceno})\text{OsCl}_2]_2$ (100 mg, 0.147 mmol), NaOH (12 mg, 0.294 mmol), KPF₆ (91 mg, 0.588 mmol) en 15 mL de acetonitrilo, se le adiciona 2-fenilpiridina (Phpy)

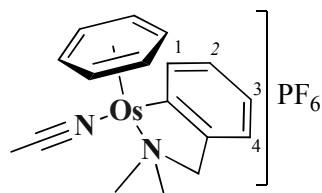
(49 μL , 0.294 mmol), se deja agitando por 48 horas a 40 $^{\circ}\text{C}$. Transcurrido el tiempo de reacción el disolvente es removido al vacío, teniéndose un sólido café oscuro, el cual se disuelve en CH_2Cl_2 y la disolución se filtra por una pequeña columna de alúmina, primeramente eluyendo con 10 mL de CH_2Cl_2 y posteriormente con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NCMe}$ (10:1), colectando la fracción amarilla, una vez colectada, se concentra hasta aproximadamente 1 mL y se adiciona éter etílico (10 mL), con lo que precipita un polvo amarillo. Rendimiento: 95 mg, 54%. RMN ^1H (CD_3CN): 9.20 (dd, 1H, $^3J = 6.60$, $^4J = 0.83$, H-8), 8.09 (dd, 1H, $^3J = 6.47$, $^4J = 0.55$, H-5), 8.03 (dd, 1H, $^3J = 7.71$, $^4J = 0.83$, H-1), 7.93 (td, 1H, $^3J = 6.60$, $^4J = 1.65$, H-7), 7.84 (dd, 1H, $^3J = 7.15$, $^4J = 1.38$ Hz, H-4), 7.25-7.13 (m, 3H, H-2 + H-3 + H6), 5.79 (s, 6H, C_6H_6), 2.23 (s, 3H, NCMe). EM-FAB $^+$: 569 (2%) [(M + H)-NCMe] $^+$, 465 (18%) [(M + H)-PF $_6$] $^+$, 424 (44%) [(M + H) - (NCMe + PF $_6$)] $^+$. IR-RD, KBr: $\nu(\text{N}\equiv\text{C})$ 2287 (baja), $\nu(\text{PF}_6)$ 837 (fuerte). Anal. Elem. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_2\text{OsP}\cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 35.98; H, 2.79; N, 4.30. Encontrado: C, 36.15; H, 2.85; N, 4.38.



15.4. Síntesis de $[\text{Os}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{-}\kappa\text{C},\text{N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{NCMe})]\text{PF}_6$ (**3**)

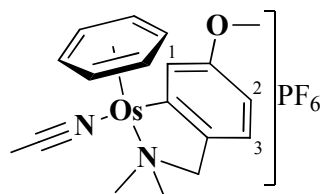
Se utiliza el mismo método para preparar **3**, **3'** y **3''**. A una suspensión de $[(\eta^6\text{-benceno})\text{OsCl}_2]_2$ (50 mg, 0.073 mmol), KPF_6 (27 mg, 0.147 mmol) en 10 mL de acetonitrilo, se adiciona 0.2 mL (1.330 mmol) de la *N,N*-dimetilbencil amina (dmbaH), se deja agitando por 24 horas a 30 $^{\circ}\text{C}$, luego el disolvente es removido al vacío, teniéndose un sólido oscuro, al cual se le adiciona 5 mL de CH_2Cl_2 y la disolución se filtra por una pequeña columna de alúmina, primeramente eluyendo con 10 mL de CH_2Cl_2 y posteriormente con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NCMe}$ (10:1), colectando una fracción amarilla, una vez colectada se concentra hasta aproximadamente 1 mL y se adiciona éter etílico, con lo que precipita un polvo amarillo. Rendimiento: 69 mg, 83%. RMN ^1H (CD_3CN): 7.94 (m, 1H, H-1), 7.10 (m, 1H, H-4), 6.96 (m, 2H, H-2 + H-3), 5.67 (s, 6H, C_6H_6), 3.94 (d, 1H $^2J = 13.76$, CH_2), 3.54 (d, 1H, $^2J = 13.76$, CH_2), 3.18 (s, 3H, NMe), 2.94 (s, 3H, NMe), 2.14 (s,

3H, NCMe). EM-FAB⁺: 445 (5%) [(M + H)-PF₆]⁺, 404 (20%) [(M + H)- (NCMe + PF₆)]⁺. IR-RD, KBr: ν(N≡C) 2284 (baja), ν(PF₆) 842 (fuerte). Anal. Elem. Calculado para C₁₇H₂₁F₆N₂OsP·2CH₂Cl₂: C, 30.09; H, 3.32; N, 3.60. Encontrado: C, 29.02; H, 2.80; N, 3.74.



15.5. Síntesis de [Os(o-4-MeOC₆H₃CH₂NMe₂-κC,N)(η⁶-C₆H₆)(NCMe)]PF₆ (3')

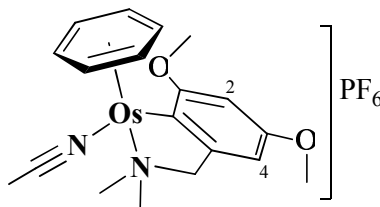
A partir de [(η⁶-benceno)OsCl₂]₂ (20 mg, 0.0294 mmol), KPF₆ (11 mg, 0.0588 mmol) en 10 mL de acetonitrilo y se adiciona (9 mg, 0.052 mmol) de 4-OMe-DMBA. Rendimiento: 26 mg, 28%. RMN ¹H (CD₃CN): 7.50 (s, 1H, H-1), 7.03 (d, 1H, ³J = 7.9, H-2), 6.55 (dd, 1H, ³J = 8.2, ⁴J = 1.9, H-3), 5.69 (s, 6H, C₆H₆), 3.93 (d, 1H ²J = 13.7, CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (d, 1H, ²J = 13.7 Hz, CH₂), 3.14 (s, 3H, Me), 2.95 (s, 3H, Me), 1.96 (s, 3H, NCMe). EM-FAB⁺: 618 (<1%) [M + H]⁺, 473 (<5%) [(M + H)-PF₆]⁺, 432 (100%) [(M + H) - (NCMe + PF₆)]⁺. IR-RD, KBr: ν(PF₆) 837 (fuerte).



15.6. Síntesis [Os(o-3,5-(MeO)₂C₆H₂CH₂NMe₂-κC,N)(η⁶-C₆H₆)(NCMe)]PF₆ (3'')

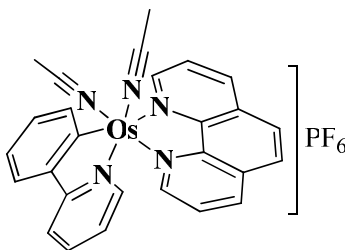
A partir de [(η⁶-benceno)OsCl₂]₂ (20 mg, 0.0294 mmol), KPF₆ (11 mg, 0.0588 mmol) en 10 mL de acetonitrilo y se adiciona (11 mg, 0.052 mmol) de 3,5-(OMe)₂-DMBA. Rendimiento: 8 mg, 21%. RMN ¹H (CD₃CN): 6.40 (d, 1H, ⁴J = 2.1, H-2), 6.29 (d, 1H, ⁴J = 2.4, H-4), 5.80 (s, 6H, C₆H₆), 3.93 (d, 1H, ²J = 13.8, CH₂), 3.84 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.56 (d, 1H, ²J = 13.8, CH₂), 3.15 (s, 3H, Me), 2.91 (s, 3H, Me), 1.96 (s, 3H, NCMe). EM-FAB⁺: 650 (1%)

$[M + H]^+$, 505 (<5%) $[(M + H)-PF_6]^+$, 464 (80%) $[(M + H) - (NCMe + PF_6)]^+$. IR-RD, KBr: $\nu(PF_6)$ 839 (fuerte).



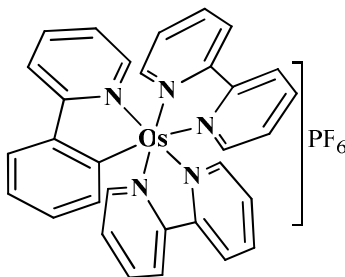
15.7. Síntesis de $[Os(o-C_6H_4py-\kappa C,N)(phen)(NCMe)_2]PF_6$ (**4**)

A una disolución de (**2**) (40 mg, 0.068 mmol) en 10 mL de acetonitrilo se adiciona (15 mg, 0.082 mmol) de 1,10-fenantrolina. La mezcla de reacción se deja a reflujo por 48 horas; el disolvente es removido al vacío. El sólido color negro se redissuelve en 5 mL de diclorometano, para pasarla por una columna corta de alúmina, la cual se eluye con una mezcla diclorometano-acetonitrilo (5%), colectándose la fracción morada. Se vuelve a evaporar el disolvente, el sólido oscuro es cristalizado de acetona-pentano, obteniéndose cristales morado oscuros, los cuales se lavan con éter y se secan al vacío, (rendimiento: 33 mg, 64 %). RMN 1H (CD_3CN): 9.55 (d, 1H, $^3J = 4.68$), 8.49 (d, 1H, $^3J = 8.26$), 8.17-6.40 (m, 14H), 2.38 (s, 3H, Me), 2.15 (s, 3H, Me). EM-FAB $^+$: 608 (<5%) $[(M + H)-PF_6]^+$, 567 (<5%) $[(M + H)-(NCMe - PF_6)]^+$, 526 (4%) $[(M + H)-(2NCMe - PF_6)]^+$. IR-RD, KBr: $\nu(N\equiv C)$ 2361 y 2249 (baja), $\nu(PF_6)$ 843 (intensa). Anal. Elem. Calculado para $C_{27}H_{22}F_6N_5OsP \cdot 0.5CH_2Cl_2$: C, 41.59; H, 2.92; N, 8.82. Encontrado: C, 41.69; H, 2.91; N, 8.64.



15.8. Síntesis de $[Os(o-C_6H_4py-\kappa C,N)(bpy)_2]PF_6$ (**5**)

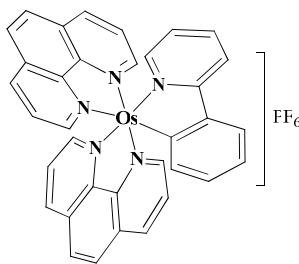
Una disolución de (**2b**) (35 mg, 0.057 mmol) y (23 mg, 0.127 mmol) de 2,2-bipiridina (bpy) en 10 mL de metanol se calienta a temperatura de reflujo por 24 horas. El disolvente es removido al vacío y se purifica por columna de alúmina eluyendo con diclorometano-acetonitrilo (10%), colectándose una fracción morada-oscuro, la cual es evaporada y el sólido es redissuelto en 1 mL de acetona y luego por difusión de pentano precipita un polvo microcristalino oscuro. Rendimiento: 37mg, 68%. RMN 1H (CD_3CN): 8.39 (t, 2H, $^3J = 9.36$), 8.28 (t, 2H, $^3J = 9.63$), 7.99-7.46 (m, 12H), 7.26 (m, 2H), 7.15-6.96 (m, 3H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.67-6.62 (m, 1H), 5.91 (m, 1H). EM-FAB $^+$: 801 (<5%) $[(M + H)]^+$, 656 (55%) $[(M + H)-PF_6]^+$, 502 (15%) $[(M + H)-(bpy)]^+$. IR-RD, KBr: $\nu(PF_6)$ 842 (fuerte). Anal. Elem. Calculado para $C_{31}H_{24}F_6N_5OsP$: C, 46.44; H, 3.02; N, 8.74. Encontrado: C, 46.05; H, 3.19; N, 8.65.



15.9. Síntesis de $[Os(o-C_6H_4py-\kappa C,N)(phen)_2]PF_6$ (**6**)

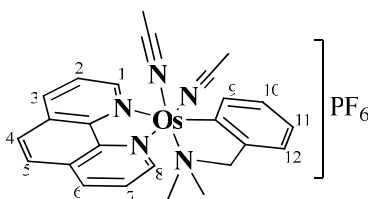
Una disolución de (**2**) (35 mg, 0.057 mmol) y (23 mg, 0.127 mmol) de 1,10-fenantrolina en 10 mL de metanol se calienta a temperatura de reflujo por 48 horas. El disolvente es removido al vacío y se purifica por columna de alúmina eluyendo con diclorometano-acetonitrilo (1%), colectándose una fracción morada-oscuro, la cual es evaporada y el sólido es redissuelto en 1 mL de acetona y luego por difusión de pentano precipita un polvo microcristalino oscuro. Rendimiento: 40 mg, 82%. RMN 1H (CD_3CN): 8.43-8.24 (m, 4H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.87-7.75 (m, 4H), 7.69-7.46 (m, 5H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 3H), 6.15 (m, 1H). EM-FAB $^+$: 851 (5%) $[(M + H)]^+$, 706 (58%) $[(M + H)-PF_6]^+$. IR-RD, KBr: $\nu(PF_6)$ 843

(fuerte). Anal. Elem. Calculado para $C_{35}H_{24}F_6N_5OsP \cdot CH_2Cl_2$: C, 46.26; H, 2.80; N, 7.49. Encontrado: C, 46.36; H, 3.22; N, 7.69.



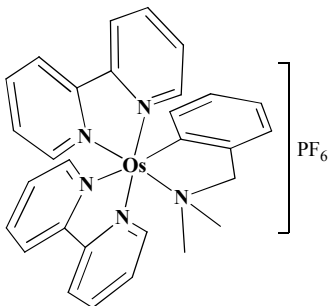
15.10. Síntesis de $[Os(o-C_6H_4CH_2NMe_2-\kappa C,N)(phen)(NCMe)_2]PF_6$ (7)

A una disolución de (3) (30 mg, 0.051 mmol) en 10 mL de acetonitrilo se adiciona (9 mg, 0.051 mmol) de 1,10-fenantrolina, la mezcla de reacción se deja en agitación por 72 horas a temperatura ambiente. El disolvente es removido al vacío, y el sólido color negro se redisuelve en 5 mL de diclorometano, para pasarla luego por una columna corta de alúmina, la cual se eluye con una mezcla diclorometano-acetonitrilo (5%), colectándose la fracción morada. Se vuelve a evaporar el disolvente, el sólido oscuro es cristalizado de acetona-pentano, obteniéndose cristales verde-oscuro, los cuales se lavan con éter y se secan al vacío. Rendimiento: 22 mg, 59 %. RMN 1H (CD_3CN): 9.52 (d, 1H, $^3J = 5.23$, H-8), 8.91 (d, 1H, $^3J = 5.23$, H-1), 8.34 (d, 1H, $^3J = 8.26$, H-6), 8.15-8.05 (m, 3H, H-2 + H-3 + H-7), 7.98-7.93 (m, 1H, H-12), 7.95-7.51 (m, 2H, H-4 + H-5), 7.18-7.11 (m, 2H, H-9 + H-10), 6.76 (t, 1H, $^3J = 7.15$, H-11), 4.14 (d, 1H, $^2J = 12.93$, CH_2), 3.52 (d, 1H, $^2J = 13.48$, CH_2), 2.98 (s, 3H, Me), 2.34 (s, 3H, Me), 2.26 (s, 3H, NCMe), 2.14 (s, 3H, NCMe). EM-FAB $^+$: 733 (19%) [(M + H) $^+$], 588 (60%) [(M + H)-PF $_6$] $^+$, 547 (5%) [(M + H)-(NCMe + PF $_6$)] $^+$, 504 (90%) [(M + H)-(2NCMe + PF $_6$)] $^+$. IR-RD, KBr: $\nu(N\equiv C)$ 2260 (mediana), $\nu(PF_6)$ 845 (intensa). Anal. Elem. Calculado para $C_{25}H_{26}F_6N_5OsP$: C, 41.04; H, 3.58; N, 9.57. Encontrado: C, 40.85; H, 3.53; N, 9.05.



15.11. Síntesis de $[Os(o-C_6H_4CH_2NMe_2-\kappa C,N)(bpy)_2]PF_6$ (8)

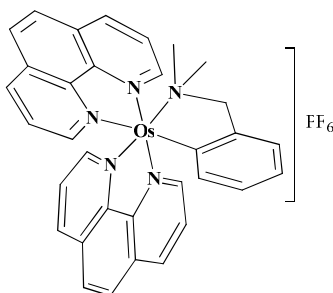
Una disolución de (2) (30 mg, 0.053 mmol) y (17 mg, 0.112 mmol) de 2,2-bipiridina en 10 mL de metanol se lleva a temperatura de reflujo por 24 horas. El disolvente es removido al vacío y se purifica por columna de alúmina eluyendo con diclorometano-acetonitrilo (20%), colectándose una fracción morada-oscura, la cual es evaporada y el sólido es redissuelto en 1 mL de acetona y luego por difusión de pentano precipita un polvo microcristalino morado oscuro. Rendimiento: 15 mg, 36%. RMN 1H (CD_3CN): 9.31 (d, 1H, $^3J = 6.05$), 8.81 (d, 1H, $^3J = 5.50$), 8.46-8.02 (m, 6H), 7.76-7.18 (m, 7H), 6.89-6.53 (m, 2H), 5.91 (m, 1H, $^3J = 6.33$), 4.79 (d, 1H, $^2J = 14.03$, CH_2), 3.53 (d, 1H, $^2J = 14.31$, CH_2), 2.56 (s, 3H, Me), 2.14 (s, 3H, Me). EM-FAB $^+$: 638 (5%) $[(M + H)-PF_6]^+$, 504 (<5%) $[(M + H)-DMBA]^+$. IR-RD, KBr: $\nu(PF_6)$ 843 (fuerte). Anal. Elem. Calculado para $C_{29}H_{28}F_6N_5OsP$: C, 44.55; H, 3.61; N, 8.96. Encontrado: C, 44.57; H, 3.65; N, 8.20.



15.12. Síntesis de $[Os(o-C_6H_4CH_2NMe_2-\kappa C,N)(phen)]PF_6$ (9)

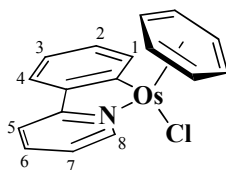
Una disolución de (3) (40 mg, 0.068 mmol) y (27 mg, 0.149 mmol) de 1,10-fenantrolina en 10 mL de metanol se lleva a temperatura de reflujo por 24 horas. El disolvente es removido al vacío y se purifica por columna de alúmina eluyendo con diclorometano-acetonitrilo (1%), colectándose una fracción morada-oscura, la cual es evaporada y el sólido es redissuelto en 1 mL de acetona y luego por difusión de pentano precipita un polvo microcristalino morado oscuro. Rendimiento: 44 mg, 78%. RMN 1H (CD_3CN): 9.72 (d, 1H, $^3J = 5.50$), 9.12 (d, 1H, $^3J = 4.95$), 8.36-7.41 (m, 13H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.56-6.52 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 4.99 (d, 1H, $^2J = 14.31$, CH_2), 3.63 (d, 1H, $^2J = 14.31$, CH_2), 2.70 (s, 3H, Me), 2.16 (s, 3H, Me). EM-FAB $^+$: 829 (1%) $[(M+H)]^+$, 686 (18%) $[(M + H)-PF_6]^+$, 552 (4%) $[(M + H)-DMBA]^+$. IR-RD, KBr: $\nu(PF_6)$ 843

(fuerte). Anal. Elem. Calculado para $C_{33}H_{28}F_6N_5OsP$: C, 47.76; H, 3.40; N, 8.44. Encontrado: C, 47.87; H, 3.52; N, 8.63.



15.13. Síntesis de $[OsCl(C_6H_4py-\kappa C,N)(\eta^6-C_6H_6)]$ (10)

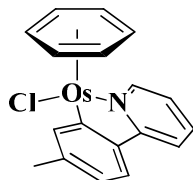
A partir de $[OsCl(\mu-Cl)(\eta^6-C_6H_6)]_2$ (50 mg, 0.0735 mmol) en 15 mL de metanol y 2-fenilpiridina (23 μ L, 0.1620 mmol) se calienta a reflujo por 24 horas. El disolvente es removido al vacío y el sólido resultante es disuelto en 10 mL de diclorometano, la disolución es filtrada por una columna de alúmina usando CH_2Cl_2 como eluyente. Se colecta la fracción amarilla y se concentra hasta 1 mL. Se cristaliza por difusión de dietiléter/ CH_2Cl_2 para dar cristales naranja, que son lavados con dietiléter y secados al vacío. Rendimiento: 40 mg, 59%. 1H NMR ($CDCl_3$): 9.20 (d, 1H, $^3J = 5.2$, H-8), 8.12 (d, 1H, $^3J = 7.4$, H-1), 7.82 (d, 1H, $^3J = 8.2$, H-4), 7.69 (m, 2H, H-6 + H7), 7.16 (dd, 1H, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.3$, H-5), 7.03 (m, 2H, H-2 + H-3), 5.57 (s, 6H, C_6H_6). EM-FAB $^+$: 459 (20%) $[M + H]^+$, 424 (18%) $[(M + H) - Cl]^+$, 381 (5%) $[(M + H) - C_6H_6]^+$.



15.14. Síntesis de $[OsCl(o-(p-CH_3)-C_6H_3py-\kappa C,N)(\eta^6-C_6H_6)]$ (11)

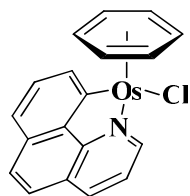
A partir de $[OsCl(\mu-Cl)(\eta^6-C_6H_6)]_2$ (75 mg, 0.1103 mmol) en 15 mL de metanol y 2-p-toluilpiridina (42 μ L, 0.2426 mmol) se calienta a reflujo por 24 horas. El disolvente es removido al vacío y el sólido resultante es disuelto en 5 mL de diclorometano, la disolución es filtrada por una columna de alúmina usando CH_2Cl_2 como eluyente. Se colecta la fracción amarilla y se

concentra hasta 1 mL. Se cristaliza por difusión de dietiléter/CH₂Cl₂ para dar cristales naranjas, que son lavados con dietiléter y secados al vacío. Rendimiento: 55 mg, 53%. ¹H NMR (CDCl₃): 9.24 (dd, 1H, ³J = 6.2, ⁴J = 0.8), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, ³J = 7.9), 7.73 (dd, 1H, ³J = 7.4, ⁴J = 1.6), 7.62 (d, 1H, ³J = 7.9), 7.06 (td, 1H, ³J = 5.7, ⁴J = 1.3), 6.82 (dd, 1H, ³J = 8.2, ⁴J = 0.55), 5.55 (s, 6H, C₆H₆), 2.36 (s, 3H, CH₃). EM-FAB⁺: 473 (22%) [M + H]⁺, 436 (18%) [(M + H) - Cl]⁺, 393 (5%) [(M + H) - C₆H₆]⁺. Anal. Elem. Calculado para C₁₈H₁₆ClNOs: C, 45.80; H, 3.42; N, 2.97. Encontrado: C, 45.88; H, 3.36; N, 3.06.



15.15. Síntesis de [OsCl(7,8-benzoquinolina-κC,N)(η⁶-C₆H₆)] (12).

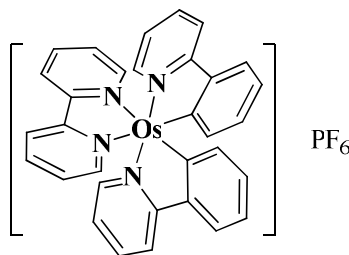
Se sigue el mismo método usado para **10**. A partir de [OsCl(μ-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] (100 mg, 0.1470 mmol) y 7,8-benzoquinolina (58 mg, 0.3240 mmol). Rendimiento: 82 mg, 57%. ¹H NMR (CDCl₃): 9.36 (dd, 1H, ³J = 5.2, ⁴J = 1.1), 8.27 (m, 1H), 8.10 (dd, 1H, ³J = 8.5, ⁴J = 1.1), 7.74 (d, 1H, ³J = 8.8), 7.49(m, 2H), 7.35 (dd, 1H, ³J = 7.9, ⁴J = 5.23), 7.19 (s, 1H), 6.60 (s, 6H, C₆H₆). EM-FAB⁺: 483 (5%) [M + H]⁺, 448 (5%) [(M + H) - Cl]⁺, 405 (<5%) [(M + H) - C₆H₆]⁺. Anal. Elem. Calculado para C₁₉H₁₄ClNOs: C, 47.74; H, 2.93; N, 2.91. Encontrado: C, 46.58; H, 2.83; N, 2.97.



15.16. Síntesis de [Os(o-C₆H₄py-κC,N)₂(bpy)]PF₆ (13).

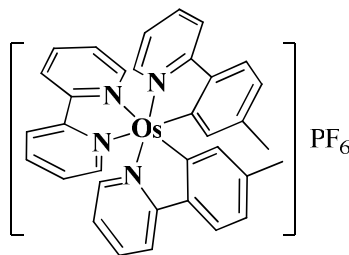
Una mezcla de [OsCl(o-C₆H₄py-κC,N)(η⁶-C₆H₆)] (20 mg, 0.043 mmol), [Hg(o-C₆H₄py-κC,N)₂] (11 mg, 0.022 mmol), 2,2'-bipiridina (7 mg, 0.045 mmol) y KPF₆ (16 mg, 0.087 mmol) en 15 mL de etanol se agita por 48 horas a 30 °C. Se evapora el disolvente al vacío y el residuo se redissuelve en 5 mL de diclorometano. La disolución se pasa por una columna de alúmina usando

como eluyente diclorometano y luego una mezcla CH₂Cl₂/NCMe (10 %). Se colecta la banda color café, la cual se concentra a 1 mL. Se cristaliza por difusión de dietiléter sobre diclorometano para dar cristales negros, los cuales son lavados con dietiléter y secados al vacío. Rendimiento: 17 mg, 49%. IR-ATR: νPF₆ 832 (fuerte). EM-FAB⁺: 654 (20%) [(M+H)-PF₆]⁺, 500 (6%) [(M+H)-(phpy + PF₆)]⁺. Anal. Elem. Calculado para C₃₂H₂₄N₄OsPF₆·0.5CH₂Cl₂: C, 46.35; H, 2.99; N, 6.65. Encontrado: C, 46.86; H, 3.03; N, 6.84.



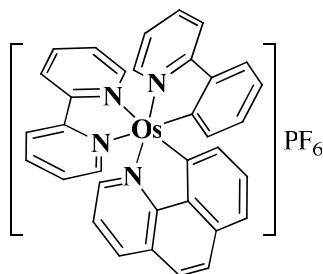
15.17. Síntesis de [Os(o-(p-CH₃)C₆H₃py-κC,N)₂(bpy)]PF₆ (14).

Se emplea el mismo método empleado con **13**. [OsCl(o-(p-CH₃)C₆H₃py-κC,N)(η⁶-C₆H₆)] (20 mg, 0.04237 mmol), [Hg(o-(p-CH₃)C₆H₃py-κC,N)₂] (11 mg, 0.0218 mmol), 2,2-bipiridina (6.6 mg, 0.04237 mmol) y KPF₆ (16 mg, 0.087 mmol). Rendimiento: 18 mg, 53%. IR-ATR: 831 νPF₆. EM-FAB⁺: 684(10%) [(M+H)-PF₆]⁺, 528(6%) [(M+H)-(bpy + PF₆)]⁺. Anal. Elem. Calculado para C₃₄H₂₈N₄OsPF₆·CH₂Cl₂: C, 46.06; H, 3.31; N, 6.14. Encontrado: C, 46.97; H, 3.10; N, 6.41.



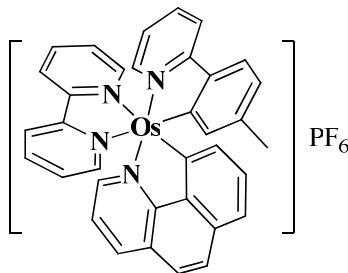
15.18. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N)(o-C₆H₄py-κC,N)(bpy)]PF₆ (15).

Se emplea el mismo método empleado con **13**. A partir de [OsCl(7,8-benzoquinolina-κC,N)(η⁶-C₆H₆)] (20 mg, 0.04123 mmol), [Hg(o-(C₆H₄py-κC,N)₂] (10.5 mg, 0.0206 mmol), 2,2-bipiridina (6.4 mg, 0.04237 mmol) y KPF₆ (15 mg, 0.083 mmol). Rendimiento: 18 mg, 53%. IR-ATR: 832 νPF₆. EM-FAB⁺: 688(25%) [(M+H)-PF₆]⁺, 524(6%) [(M+H)-(bpy + PF₆)]⁺. Anal. Elem. Calculado para C₃₄H₂₅N₄OsPF₆·0.5CH₂Cl₂: C, 48.74; H, 2.91; N, 6.47. Encontrado: C, 48.13; H, 3.14; N, 6.70.



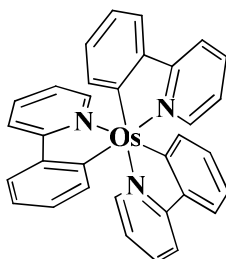
15.19. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N)(o-(p-CH₃)-C₆H₃py-κC,N)(bpy)]PF₆ (16).

Se emplea el mismo método empleado con **13**. [OsCl(7,8-benzoquinolina-κC,N)(η⁶-C₆H₆)] (20 mg, 0.04123 mmol), [Hg(o-(p-CH₃)C₆H₃py-κC,N)₂] (11 mg, 0.0206 mmol), 2,2-bipiridina (6.4 mg, 0.04123 mmol) y KPF₆ (15 mg, 0.083 mmol). Rendimiento: 17 mg, 49%. IR-ATR: 830 νPF₆. EM-FAB⁺: 694(25%) [(M+H)-PF₆]⁺, 538(5%) [(M+H)-(bpy + PF₆)]⁺. Anal. Elem. Calculado para C₃₅H₂₆N₄OsPF₆·1.5CH₂Cl₂: C, 45.42; H, 3.03; N, 5.80. Encontrado: C, 45.52; H, 3.44; N, 6.31.

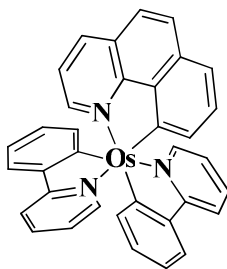


15.20. Síntesis de $[\text{Os}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})_3](17)$.

A una disolución de $[\text{OsCl}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$ (20 mg, 0.0436 mmol) en 15 mL de metanol, se adiciona $[\text{Hg}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})_2]$ (55 mg, 0.1089 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 24 horas. El disolvente es evaporado al vacío y el residuo rojo se redissuelve en 5 mL de diclorometano. La disolución se pasa por una columna de alumina bajo atmósfera de nitrógeno. Se usa como eluyente diclorometano y posteriormente una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NCMe}$ (10 %). Se colecta la fracción roja y se concentra hasta 1 mL. Se adiciona 30 mL de pentano y precipita un polvo rojo que se lava con pentano y se seca al vacío. Se puede cristalizar por difusión de pentano sobre CH_2Cl_2 para dar cristales rojo oscuro. Rendimiento: 30 mg, 96%. RMN ^1H (CDCl_3): 8.68 (d, 3H, $^3J = 4.7$), 7.97 (d, 6H, $^3J = 7.4$), 7.73 (d, 6H, $^3J = 6.6$), 7.48-7.39 (m, 6H), 7.52-7.20 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3): 168.09, 160.50, 148.63, 146.52, 139.36, 136.88, 128.61, 127.60, 127.16, 121.85, 121.29. EM-FAB $^+$: 654(30%) $[(\text{M}+\text{H})]^+$, 575(<5%) $[(\text{M}+\text{H})-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})]^+$, 500(24%) $[(\text{M}+\text{H})\text{-phpy}]^+$. Anal. Elem. Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Os}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 55.35; H, 3.55; N, 5.70. Encontrado: C, 55.79; H, 4.12; N, 5.76.

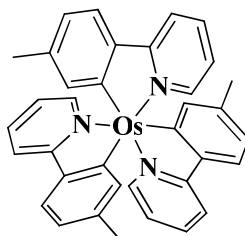
**15.21. Síntesis de $[\text{Os}(7,8\text{-benzoquinolina-}\kappa\text{C,N})(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})_2](18)$**

Se usa el mismo procedimiento usado para **17**. Una disolución del compuesto $[\text{OsCl}(7,8\text{-benzoquinolina-}\kappa\text{C,N})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$ (20 mg, 0.0414 mmol) y $[\text{Hg}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{py-}\kappa\text{C,N})_2]$ (53 mg, 0.1037 mmol). Rendimiento: 20 mg, 71%. RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 8.13-8.01 (m, 9H), 7.98-7.8 (m, 3H), 7.83-7.67 (m, 3H), 7.48-7.31 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 3H). EM-FAB $^+$: 678(<5%) $[(\text{M}+\text{H})]^+$, 524(<5%) $[(\text{M}+\text{H})\text{-phpy}]^+$. Anal. Elem. Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Os}\cdot 1.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 54.51; H, 3.38; N, 5.22. Encontrado: C, 53.49; H, 3.46; N, 5.75.



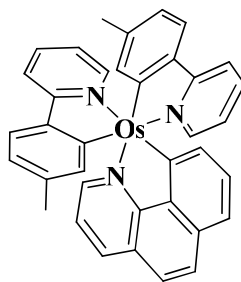
15.22. Síntesis de $[Os(o-(p-CH_3)-C_6H_3py-\kappa C,N)_3]$ (19)

Se usa el mismo procedimiento usado para **17**. Una disolución del complejo $[OsCl(o-(p-CH_3)-C_6H_3py-\kappa C,N)(\eta^6-C_6H_6)]$ (15 mg, 0.0317 mmol) y $[Hg(o-(p-CH_3)-C_6H_3py-\kappa C,N)_2]$ (38 mg, 0.0794 mmol). Rendimiento: 18 mg, 81%. RMN 1H (CD_3CN): 8.61 (d, 3H, $^3J = 4.4$), 7.93 (d, 6H, $^3J = 7.9$), 7.80 (m, 6H), 7.29 (d, 6H, $^3J = 7.9$), 2.37 (s, 9H, Me). EM-FAB $^+$: 696(20%) $[(M+H)]^+$, 681(<5%) $[(M+H)-CH_3]^+$, 528(13%) $[(M+H)-tolpy]^+$. Anal. Elem. Calculado para $C_{36}H_{30}N_3Os \cdot 1.5CH_2Cl_2$: C, 54.78; H, 4.05; N, 5.11. Encontrado: C, 54.44; H, 3.90; N, 5.35.



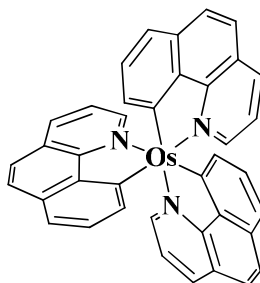
15.23. Síntesis de $[Os(7,8-benzoquinolina-\kappa C,N)(o-(p-CH_3)C_6H_3py-\kappa C,N)_2]$ (20)

Se usa el mismo procedimiento usado para **17**. Una disolución del compuesto $[OsCl(7,8-benzoquinolina-\kappa C,N)(\eta^6-C_6H_6)]$ (20 mg, 0.0414 mmol) y $[Hg(o-(p-CH_3)-C_6H_3py-\kappa C,N)_2]$ (49 mg, 0.1035 mmol). Rendimiento: 27 mg, 93%. RMN 1H (CD_3CN): 8.60 (s, 1H), 7.97-7.73 (m, 11H), 7.47 (s, 2H), 7.30-7.05 (m, 8H), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃). EM-FAB $^+$: 706(5%) $[(M+H)]^+$, 690(<5%) $[(M+H)-CH_3]^+$, 538(<5%) $[(M+H)-tolpy]^+$, 528(35%) $[(M+H)-tolpy]^+$. Anal. Elem. Calculado para $C_{37}H_{28}N_3Os \cdot 1.5CH_2Cl_2$: C, 55.56; H, 3.75; N, 5.05. Encontrado: C, 56.61; H, 3.82; N, 5.56.



15.24. Síntesis de [Os(7,8-benzoquinolina-κC,N)₃] (21).

Se usa el mismo procedimiento usado para **17**. Una disolución del compuesto [OsCl(7,8-benzoquinolina-κC,N)(η⁶-C₆H₆)] (20 mg, 0.0414 mmol) y [Hg(7,8-benzoquinoline-κC,N)₂] (57.6 mg, 0.1035 mmol) en 15 mL de metanol se ponen a relujo por 72 horas. El disolvente es removido al vacío y el residuo rojo es lavado con diclorometano (3 x 10 mL) y dietiéter (2 x 10 mL) para dar un polvo rojo que es secado al vacío. Rendimiento: 17 mg, 53%. RMN ¹H ((CD₃)₂SO): 8.39 (m, 6H), 8.09-7.84 (m, 15H), 7.56-7.52 (m, 3H). EM-FAB⁺: 548(<5%) [(M+H)-bzq]⁺, 369(<5%) [(M+H)-2bzq]⁺. Anal. Elem. Calculado para C₃₉H₂₄N₃Os·1.5CH₂Cl₂: C, 57.08; H, 3.19; N, 4.93. Encontrado: C, 57.29; H, 3.21; N, 4.81.



16. Referencias

- (1) (a) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. John Wiley & Sons. New Jersey **2005**. (b) Astruc, D. *Química Organometálica*. Reverté. España **2003**.
- (2) (a) Albrecht, M. van Koten G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750-3781. (b) Djukic, J. P.; Sortais, J. B.; Barloy, L.; Pfeffer, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 817-853. (c) Morales-Morales, D.; Jensen, C. M. *The Chemistry of Pincer Compounds*. Elsevier. Amsterdam **2007**. (d) Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim **2008**. (e) Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 576-623.
- (3) Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403-424.
- (4) Ryabov, A. D. *Adv. Inorg. Chem.* **2004**, *55*, 201-270.
- (5) Brian Eggins, R. *Chemical Sensors and Biosensors*. John Wiley & Sons. England **2002**.
- (6) Lay, P. A.; Harman, W. D. *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 219-379.
- (7) Ligon, J. J.; Abraham, J. L. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2001**, *45*, 949-952.
- (8) (a) Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545. (b) Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272-3273.
- (9) Cope, A. C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909-913.
- (10) Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1215-1221.
- (11) Grove, D. M.; van Koten, G.; Ubbels, H. J. C.; Zoet, R.; Spek, A. L. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1003-1009.
- (12) Canziani, F.; Chini, P.; Fantucci, P.; Longoni, G. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, 413-425.
- (13) (a) Poznjak, A. L.; Pawlowski, V. I.; Schkolnikowa, L. M.; Djaltova, N. M.; Iljuchin, A. B. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *314*, c59-c62. (b) Wenzel, A. G.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16048-16049.
- (14) Bijpost, E. A.; Zuideveld, M. A.; Meetsma, A.; Teuben, J. H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *551*, 159-164.
- (15) Pearson, R. G. *Chemical Hardness*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1997**.
- (16) Rothwell, I. P. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 153-159.
- (17) Abbenhuis, H. C. L.; Pfeffer, M.; Sutter, J. P.; de Cian, A.; Fischer, J.; Li Ji, H.; Nelson, J. H. *Organometallics*. **1993**, *12*, 4464-4468.

- (18) Fernández, S.; Pfeffer, M.; Ritleng, V.; Sirlin, C. *Organometallics*. **1999**, *18*, 2390-2394.
- (19) Małecki, J. G.; Jaworska, M.; Kruszynski, R.; Kłak, J. *Polyhedron*. **2005**, *24*, 3012-3014.
- (20) (a) Colbran, S. B.; Irele, P. T.; Johnson, B. F. G.; Lahoz, F. J.; Lewis, J.; Raithby, P. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 2023-2031. (b) Poola, B.; Carrano, C. J.; Richmond, M. G. *Organometallics* **2008**, *27*, 3018-3028. (c) Raha, A. K.; Ghosh, S.; Karim, M. M.; Tocher, D. A.; Begum, N.; Sharmin, A.; Rosenberg, E.; Kabir, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3613-3621.
- (21) (a) Clark, A. M.; Rickard, C. E. F.; Roper, W. R.; Wright, L. J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 262-275. (b) A. M.; Rickard, C. E. F.; Roper, W. R.; Wright, L. J. *Organometallics*, **1999**, *18*, 2813-2820.
- (22) Ryabov, A. D.; Sukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6598-6600.
- (23) (a) Wanandi, P. W.; Tilley, T. D. *Organometallics* **1997**, *16*, 4299-4313. (b) Esteruelas, M. A.; Lopez, A. M.; Ruiz, N.; Tolosa, J. I. *Organometallics* **1997**, *16*, 4657-4667. (c) Esteruelas, M. A.; Gutierrez-Puebla, E.; Lopez, A. M.; Oñate, E.; Tolosa, J. I. *Organometallics* **2000**, *19*, 275-284.
- (24) (a) Majumder, K.; Peng, S.-M.; Bhattacharya, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 284-288. (b) Zhang, L.; Dang, L.; Wen, T. B.; Sung, H. H.-Y.; Williams, I. D.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2007**, *26*, 2849-2860.
- (25) Gusev, D. G.; Dolgushin, F. M.; Antipin, M. Y. *Organometallics* **2001**, *20*, 1001-1007.
- (26) (a) Beley, M.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4539-4543. (b) Beley, M.; Chodorowski, S.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Flamigni, L.; Barigelletti, F. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2543-2547.
- (27) Gusev, D. G.; Lough, A. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 2601-2603.
- (28) Gauvin, R. M.; Rozenberg, H.; Shimon, L. J. W.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1382-1393.
- (29) Baya, M.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Lledos, A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2007**, *26*, 5140-5152.
- (30) Esteruelas, M. A.; Fernández-Alvarez, F. J.; Oñate, E. *Organometallics*, **2007**, *26*, 5239-5245.

- (31) Hwang, K. C.; Chen, J. L.; Chi, Y.; Lin, C. W. Cheng, Y. M.; Lee, G. H.; Chou, P. T.; Lin, S. Y.; Shu, C. F. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3307-3317.
- (32) Sanz Alaejos, M.; García Montelongo, F. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3239-3266.
- (33) Castillo, J.; Gáspar, S.; Leth, S.; Niculescu, M.; Mortari, A.; Bontidean, I.; Soukharev, V.; Dorneanu, S. A.; Ryabov, A. D.; Csöregi, E. *Sens. and Act. B.* **2004**, *102*, 179-194.
- (34) Ryabov, A. D. *Adv. Inorg. Chem.* **2004**, *55*, 201-269.
- (35) Wang, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 814-825.
- (36) Wilson, R.; Turner, A. P. F. *Biosens. Bioelectron.* **1992**, *7*, 165-185.
- (37) Weibel, M. K.; Bright, H. J. *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 2734-2744.
- (38) (a) Hecht, H. J.; Kalisz, H. M.; Hendle, J.; Schmid, R. D.; Schomburg, D. *J. Mol. Biol.* **1993**, *229*, 153-172. (b) Wohlfahrt, G.; Witt, S.; Hendle, J.; Schomburg, D., Kalisz, H. M.; Hecht, H. J. *Acta Crystallogr. Sect. D: Biol. Crystallogr.* **1999**, *D55*, 969-977.
- (39) Su, Q.; Klinman, J. P. *Biochemistry* **1999**, *38*, 8572-8581.
- (40) Dunford, H. B. *Heme Peroxidases*; Wiley-VCH: New York, Chichester, Weinheim, **1999**.
- (41) (a) Gajhede, M.; Schuller, D. J.; Henriksen, A.; Smith, A. T.; Poulos, T. L. *Nature Struct. Biol.* **1997**, *4*, 1032-1038. (b) Henriksen, A.; Smith, A. T.; Gajhede, M. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 35005-35011.
- (42) Dolman, D.; Newell, G. A.; Thurlow, M. D.; Dunford, H. D. *Can. J. Biochem.* **1975**, *53*, 53495-53501.
- (43) Veitch, N. C.; Smith, A. T. *Adv. Inorg. Chem.* **2000**, *51*, 107-162.
- (44) Dequaire, M.; Limoges, B.; Moiroux, J.; Savéant, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 240-253.
- (45) Cass, A. E. G.; Davis, G.; Francis, G. D.; Hill, H. A. O.; Aston, W. J.; Higgins, I. J.; Plotkin, E. O.; Scott, L. D. L.; Turner, A. P. F. *Anal. Chem.* **1984**, *56*, 667-671.
- (46) (a) Heller, A. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 128-134. (b) Heller, A. *J. Phys. Chem.*, **1992**, *96*, 3579-3587.
- (47) Marcus, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, *105*, 1161-1172.
- (48) Marcus, R. A.; Sutin, N. *Biochim. Biophys. Acta*, **1985**, *811*, 265-322.
- (49) Gray, H. B.; Winkler, J. R. *Annu. Rev. Biochem.*, **1996**, *65*, 537-561.
- (50) Ryabov, A. D.; Amon, A.; Gorbatova, R. K.; Ryabova, E.S.; Gnedenko, B. B. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 14072-14077.

- (51) (a) Ryabov, A. D.; Sukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6529-6532. (b) Le Lagadec, R.; Rubio, L.; Alexandrova, L.; Toscano, R. A.; Ivanova, E. V.; Meskys, R.; Laurinavicius, V.; Pfeffer, M.; Ryabov, A. D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4820-4832.
- (52) (a) Ryabov, A. D.; Kurova, V. S.; Ivanova, E. V.; Le Lagadec, R.; Alexandrova, L. *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 1132-1139. (b) Ryabov, A. D.; Le Lagadec, R.; Estevez, H.; Toscano, R. A.; Hernández, S.; Alexandrova, L.; Kurova, V. S.; Fischer, A.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1626-1634.
- (53) (a) Le Lagadec, R.; Alexandrova, L.; Estévez, H.; Pfeffer, M.; Laurinavicius, V.; Razumiene, J.; Ryabov, A. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2735-2738. (b) Espinosa-Jalapa, N.; Cerón-Camacho, R.; Le Lagadec, R. *Materiales Avanzados* **2009**, *13*, 27-32. (c) Le Lagadec, R.; Estevez, H.; Cerón-Camacho, R.; Alexandrova, L.; Ryabov, A. D. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 567-573.
- (54) Ryabov, A. D.; Goral, V. N. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 182-190.
- (55) Bourdillon, C.; Demaille, C.; Moiroux, J.; Savéant, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2-10.
- (56) Goral, V. N.; Ryabov, A. D. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1998**, *45*, 61-71.
- (57) Ryabov, A. D.; Firsova, Y. N.; Ershov, A. Y.; Dementiev, I. A. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 175-182.
- (58) Ryabov, A. D.; Firsova, Y. N.; Goral, V. N.; Sukharev, V. S.; Ershov, A. Y.; Lejbolle, C.; Bjerrum, M. J.; Eliseev, A. V. *Inorg. React. Mech.* **2000**, *2*, 243-360.
- (59) Zhang, C.; Haruyama, T.; Kobatake, E.; Aizawa, M. *Anal. Chim. Acta* **2000**, *408*, 225-232.
- (60) Nakabayashi, Y.; Nakamura, K.; Kawachi, M.; Motoyama, T.; Yamauchi, O. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *3*, 45-52.
- (61) Kulys, J.; Buch-Rasmussen, T.; Bechgaard, K.; Razumas, V.; Kazlauskaite, J.; Marcinkeviciene, J.; Christensen, J. B.; Hansen, H. E. *J. Mol. Catal.* **1994**, *91*, 407-420.
- (62) Kulys, J.; Cenas, N. K. *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, *744*, 57-63.
- (63) Fraser, D. M. *Anal. Lett.* **1994**, *27*, 2039-2053.
- (64) (a) Arthur, T.; Stephenson, T. A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 369-387. (b) Peacock, A. F. A.; Habtemariam, A.; Fernández, R.; Walland, V.; Fabbiani, F. P. A.; Parsons, S.; Aird, R. E.; Jodrell D. I.; Sadler, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1739-1748.

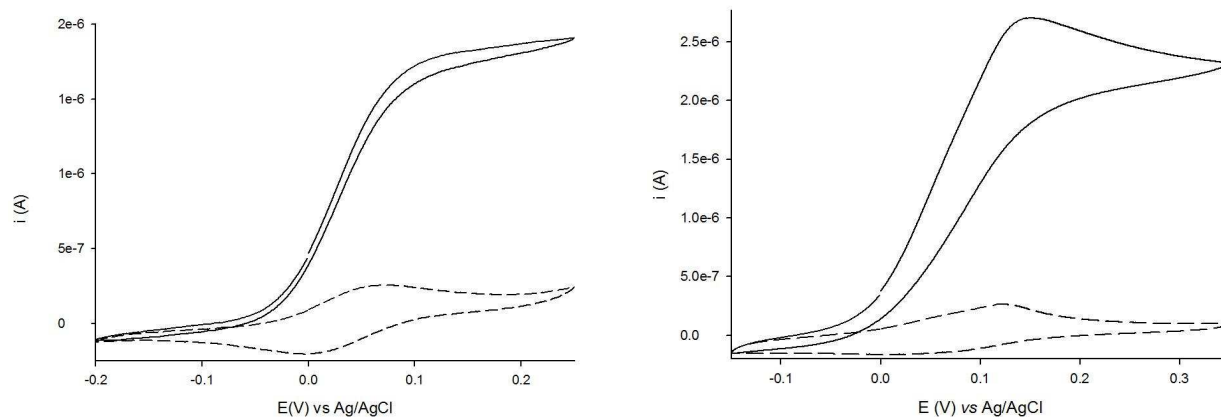
- (65) Smith, R. M.; Martell, A. E. *Critical Stability Constants, Vol. 2: Amines*; Plenum Press: NY and London, **1975**.
- (66) (a) Fischer, E. O.; Grubert, H. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2301–2309. (b) Dorcier, A.; Dyson, P. J.; Gossens, C.; Rothlisberger, U.; Scopelliti, R.; Tavernelli, I. *Organometallics* **2005**, *24*, 2114-2123. (c) Rayner-Canham, G. *Química Inorgánica Descriptiva*. Prentice Hall. México **2000**.
- (67) Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4928-4929.
- (68) Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2629-2638.
- (69) (a) Hung, Y. H.; Kung, W. J.; Taube, H. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 457-463. (b) Freedman, D. A.; Magnuson, D. J.; Mann, K. R. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2617-2624.
- (70) Cerón-Camacho, R.; Morales-Morales, D.; Hernández, S.; Le Lagadec, R. Ryabov, A. D. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4988-4995.
- (71) (a) Kisko, J. L.; Barton, J. K.; *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4942-4949. (b) Waern, J. B.; Desmarests, C.; Chamoreau, L. M.; Amouri, H.; Barbieri, A.; Sabatini, C.; Ventura, B.; Barigelletti, F. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3340-3348.
- (72) (a) Whittle, V. L.; Williams, J. A. G. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 6596-6607. (b) Tamayo, A. B.; Garon, S.; Sajoto, T.; Djurovich, P. I.; Tsyba, I. M.; Bau, R.; Thompson, M. E. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8723-8732.
- (73) Black, D. S. C.; Deacon, G. B.; Edwards, G. L.; Gatehouse, B. M. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1323-1336.
- (74) Saavedra-Díaz, O.; Cerón-Camacho, R.; Hernández, S.; Ryabov, A. D.; Le Lagadec, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4866-4869.
- (75) (a) Colombo, M. G.; Brunold, T. C.; Riedener, T.; Güdel, H. U. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 545-550. (b) Huo, S.; Deaton, J. C.; Rajeswaran, M.; Lenhart, W. C. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3155-3157. (c) Ren, X.; Giesen, D. J.; Rajeswaran, M.; Madaras, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 6079-6089.
- (76) (a) Drago, R. S.; Zink, J. I.; Richman, R. M.; Perry, W. D. *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 371-376. (b) Drago, R. S.; Zink, J. I.; Richman, R. M.; Perry, W. D. *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 646-467.

- (77) (a) Bertini, I.; Turano, P.; Vila, A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2833-2932. (b) McGarvey, B. R.; Batista, N. C.; Bezerra, C. W. B.; Schultz, M. S.; Franco, D. W. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2865-2872. (c) Silva, W. C.; Lima, J. B.; Moreira, I. S.; Neto, A. M.; Gandra, F. C. G.; Ferreira, A. G.; McGarvey, B. R.; Franco, D. W. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6898-6906. (d) Rangel Salas, I. I.; Ariza Castolo, A. *Educ. Quím.* **1997**, *8*, 231-240.
- (78) Das, A.; Basuli, F.; Falvello, L. R.; Bhattacharya, S. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4085-4088.
- (79) (a) Leung, W. H.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8812-8818. (b) Kawata, S.; Yokoi, H.; Iwaizumi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3414-3419. (c) Franco, L.; Pasimeni, L.; Ponterini, G.; Ruzzi, M.; Segre, U. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 1736-1742.
- (80) Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica, Principios de estructura y reactividad*. Oxford University Press. México, **1997**.
- (81) Demadis, K. D.; Dattelbaum, D. M.; Kober, E. M.; Concepcion, J. J.; Paul, J. J.; Meyer, T. J.; White, P. S. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 1143-1153.
- (82) (a) Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Electrochemical methods Fundamentals and Applications* John Wiley & Sons, U. S. A. **2002**. (b) Yoshida, K. *Electrooxidation in Organic Chemistry*, Krieger Publishing Company, Florida, **1993**.
- (83) Rudolph, M. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *543*, 23-39.
- (84) Prabhu, V. G.; Zarakar, L. R.; Dhaneshwar, R. G. *Electrochim. Acta* **1981**, *26*, 725-729.
- (85) (a) Collins, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 279-285. (b) Bartos, M. J.; Gordon-Wylie, S. W.; Fox, B. G.; James W., L.; Weintraub, S. T.; Kauffmann, K. E.; Munck, E.; Kostka, K. L.; Uffelman, E. S.; Rickard, C. E. F.; Noon, K. R.; Collins, T. J. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *174*, 361-390.
- (86) Horwitz, C. P.; Fooksman, D. R.; Vuocolo, L. D.; Gordon-Wylie, S. W.; Cox, N. I. J.; Collins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4867-4868.
- (87) Anastas, T.; Crabtree, R. H. *Handbook of Green Chemistry-Green Catalysis, Volume 1: Homogeneous Catalysis, Chapter 3*. Wiley-VCH, Germany, **2009**.
- (88) Collins, T. J.; Fattaleh, N. L.; Vuocolo, L. D.; Horwitz, C. P.; Hall, J. A.; Wright, L. J.; Suckling, I. D.; Allison, R. W.; Fullerton, T. J. *Pulping Conference*, **1998**; Vol. 3, pp 1291-1300.

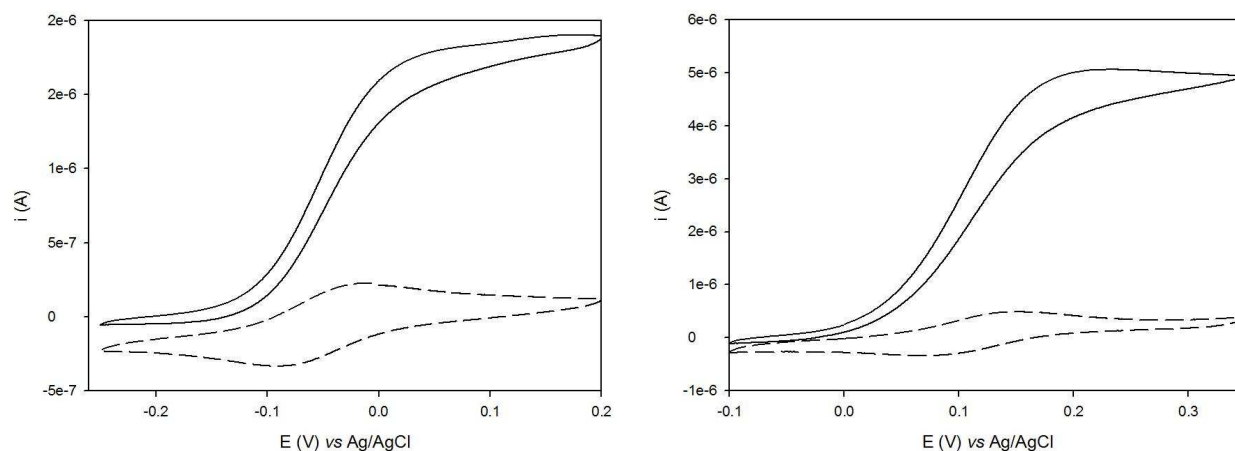
- (89) Sen Gupta, S.; Stadler, M.; Noser, C. A.; Ghosh, A.; Steinhoff, B.; Lenoir, D.; Horwitz, C. P.; Schramm, K.-W.; Collins, T. J. *Science* **2002**, *296*, 326-328.
- (90) Hangun, Y.; Alexandrova, L.; Khetan, S.; Horwitz, C.; Cugini, A.; Link, D. D.; Howard, B.; Collins, T. J. *Preprints - ACS, Div. Pet. Chem.* **2002**, *47*, 42-44.
- (91) Chahbane, N.; Popescu, D. L.; Mitchell, D. A.; Chanda, A.; Lenoir, D.; Ryabov, A. D.; Schramm, K. W.; Collins, T. J. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 49-57.
- (92) (a) Ryabov, A. D.; Collins, T. J. *Adv. Inorg. Chem.*, **2009**, *61*, 471-521. (b) Chanda, A.; Ryabov, A. D.; Mondal, S.; Alexandrova, L.; Ghosh, A.; Hangun-Balkir, Y.; Horwitz, C. P.; Collins, T. J. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 9336-9345.
- (93) (a) Ghosh, A.; Mitchell, D. A.; Chanda, A.; Ryabov, A. D.; Popescu, D. L.; Upham, E. C.; Collins, G. J.; Collins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15116-15126.
- (94) Bergmeyer, H. U. *Methods of enzymatic Analysis I*, Academic Press, New York. 1974, page 495.

ANEXO 1

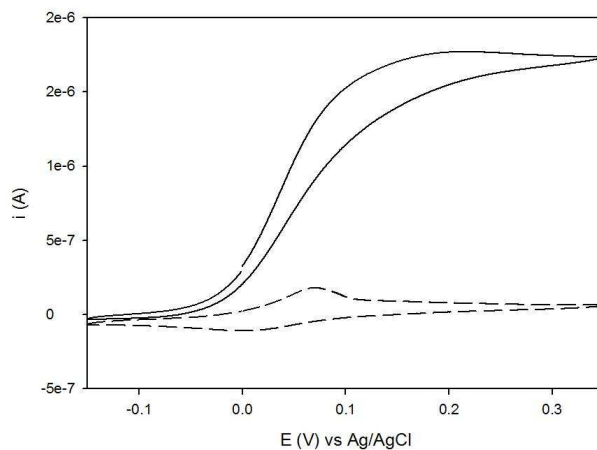
Voltamperogramas en presencia de GO



A1. Voltamperometría cíclica de los complejos $[\text{Os}(\text{dmba})(\text{fen})_2]\text{PF}_6$ (izquierda) y de $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{fen})_2]\text{PF}_6$ (derecha). Condiciones: $[\text{Os}] = 1 \times 10^{-4}$ M en ausencia (línea punteada) y en presencia (línea negra) de GO (1×10^{-6} M) y 0.05 M de D-glucosa; a pH 7 (0.01 M fosfatos), velocidad de barrido 3 mVs^{-1} .



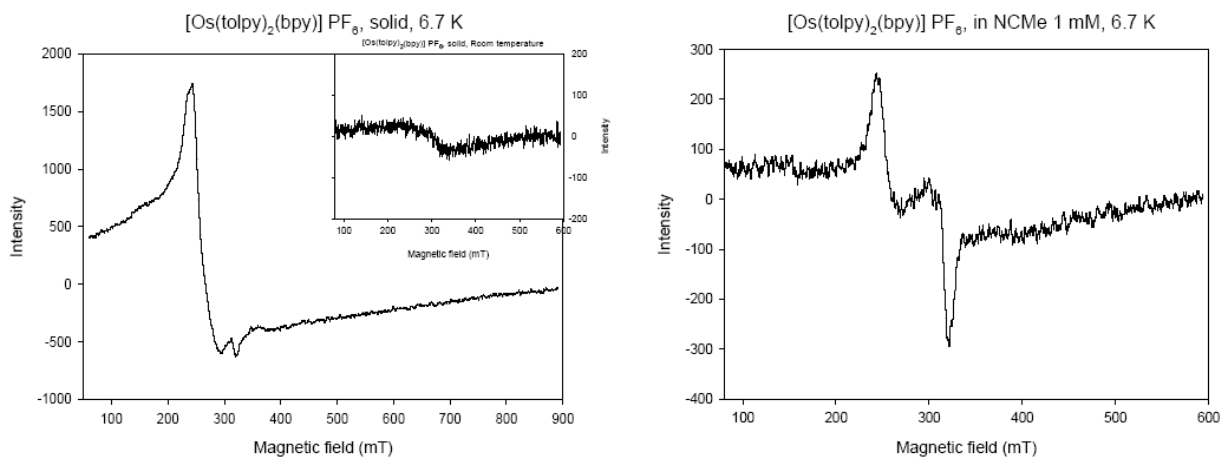
A2. Voltamperometría cíclica de los complejos $[\text{Os}(\text{dmba})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ (izquierda) y de $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{fen})(\text{NCMe})_2]\text{PF}_6$ (derecha). Condiciones: $[\text{Os}] = 1 \times 10^{-4}$ M en ausencia (línea punteada) y en presencia (línea negra) de GO (1×10^{-6} M) y 0.05 M de D-glucosa; a pH 7 (0.01 M fosfatos), velocidad de barrido 3 mVs^{-1} .



A3. Voltamperometría cíclica del complejo $[\text{Os}(\text{phpy})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$. Condiciones: $[\text{Os}] = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$ en ausencia (línea punteada) y en presencia (línea negra) de GO ($1 \times 10^{-6} \text{ M}$) y 0.05 M de D-glucosa; a pH 7 (0.01 M fosfatos), velocidad de barrido 3 mVs^{-1} .

ANEXO 2

Espectros EPR de compuestos *bis*-ciclometalados



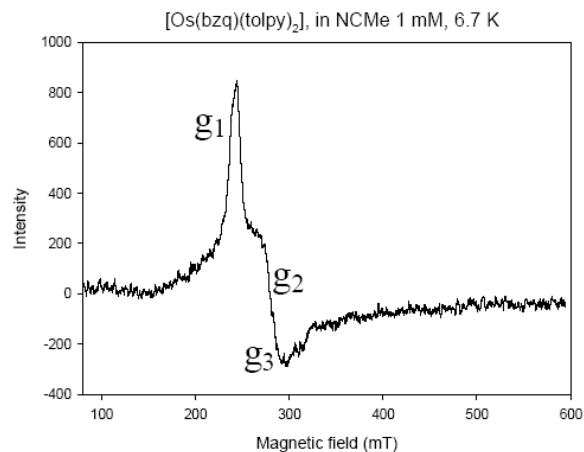
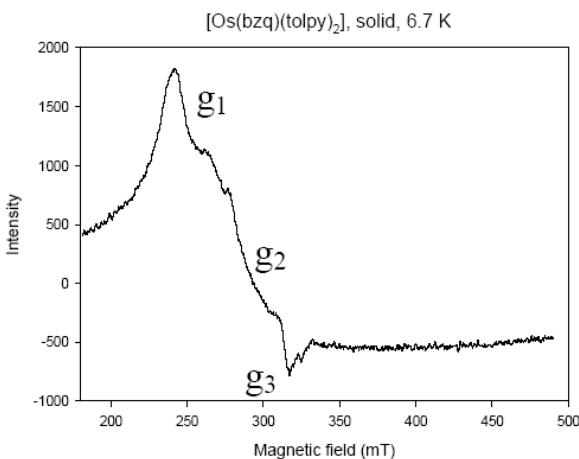
Condiciones	Espectro	g	g_{\parallel}	g_{\perp}
Sólido, T. A.	Axial	2.1077	-	-
Sólido, 6.7 K	Axial	-	2.0333	2.4374
Disolución, a 6.7 K	Axial	-	2.0172	2.4835

A3. Espectros de EPR del compuesto $[\text{Os}(\text{tolpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (**14**) en estado sólido (izquierda) y en disolución 1 mM en acetonitrilo y tabla con los valores de g .

En sólido a temperatura ambiente se observa un espectro con una banda muy ancha y la anisotropía del tensor g no es observable. A 6.7 K se el espectro se resuelve como axial donde $g_{\parallel} < g_{\perp}$ con un electrón desapareado. En disolución de NCMe a 6.7 K la anisotropía es más clara confirmando que se trata de un sistema con anisotropía axial comprimida. Por lo tanto se confirma que se tiene una estructura semejante al complejo $[\text{Os}(\text{phpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ donde los átomos de nitrógeno de toluilpiridina están *trans* entre sí.

ANEXO 3

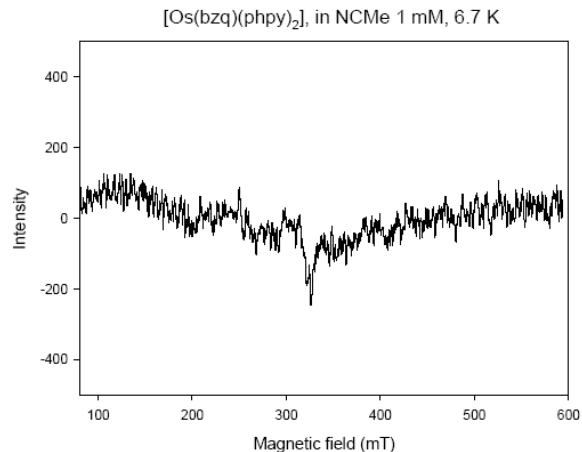
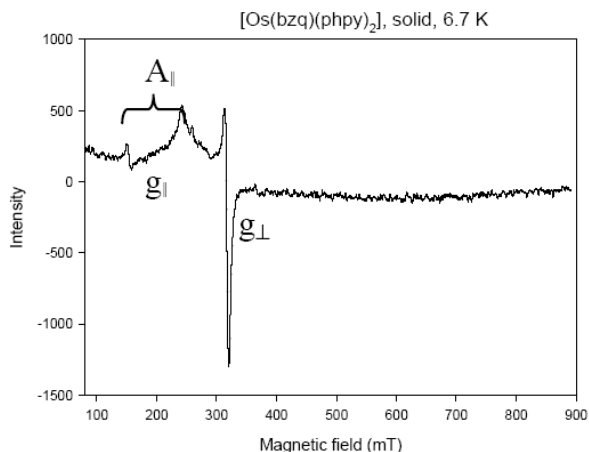
Espectros EPR de compuestos *tris*-ciclometalados



Condiciones	Espectro	g	g ₁	g ₂	g ₃
Sólido, T. A.		2.2731	-	-	-
Sólido, 6.7 K	rómbico	-	2.6834	2.2072	2.0473
Disolución, a 6.7 K	rómbico	-	2.6618	2.3240	2.1801

A4. Espectros de EPR del compuesto $[\text{Os}(\text{bzq})(\text{tolpy})_2]$ (**20**) en estado sólido (izquierda) y en disolución 1 mM en acetonitrilo y tabla con los valores de g.

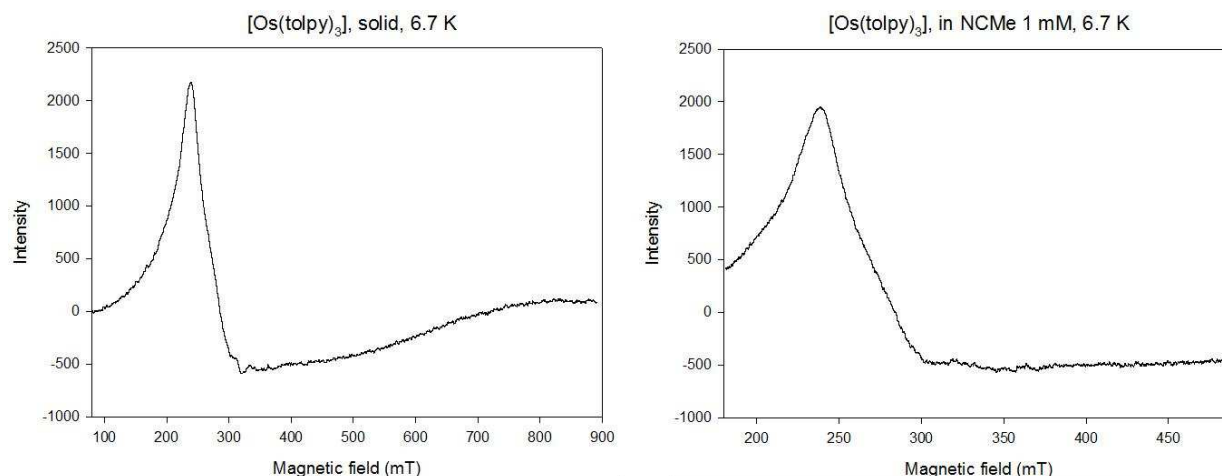
Este es un espectro rómbico por la poca simetría estructural del compuesto ya que los átomos de carbono o nitrógeno no son equivalentes entre sí, lo que concuerda con el isómero *fac* para este complejo. Por eso se tienen tres valores diferentes de g.



Condiciones	Espectro	g	g_{\parallel}	A_{\parallel} (mT)	g_{\perp}
Sólido, T. A.	Axial	2.0898	-	-	-
Sólido, 6.7 K	Axial	-	3.3120	91.315	2.0523
Disolución, a 6.7 K	Axial	-	2.5923	-	2.0674

A5. Espectros de EPR del compuesto $[\text{Os}(\text{bzq})(\text{phpy})_2]$ (**18**) en estado sólido (izquierda) y en disolución 1 mM en acetonitrilo y tabla con los valores de g .

A temperatura ambiente se percibe una señal débil de un espectro axial, a 7.6 K se observa con claridad un espectro axial donde $g_{\parallel} > g_{\perp}$ y existe un acoplamiento hiperfino con el núcleo del osmio ($I=1/2$) es un doblete con un valor de $A_{\parallel}=91.315$ mT que es alto y es consecuencia de que el espín electrónico se acopla fuertemente con el espín nuclear del metal. En disolución solo se percibe un espectro axial con señales débiles.



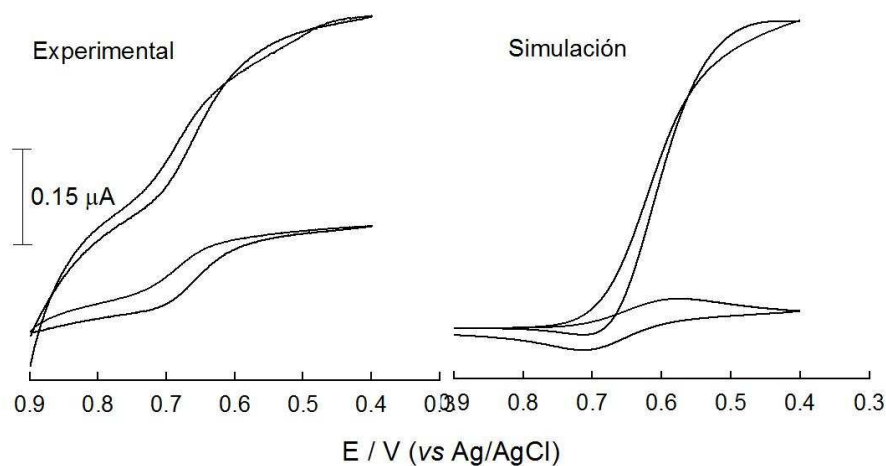
Condiciones	Espectro	g	g	g _⊥
Sólido, T. A.	Axial	2.2184	-	-
Sólido, 6.7 K	Axial	-	2.0256	2.2745
Disolución, a 6.7 K	Axial	-	-	2.2875

A6. Espectros de EPR del compuesto $[\text{Os}(\text{tolpy})_3]$ (**19**) en estado sólido (izquierda) y en disolución 1 mM en acetonitrilo y tabla con los valores de g.

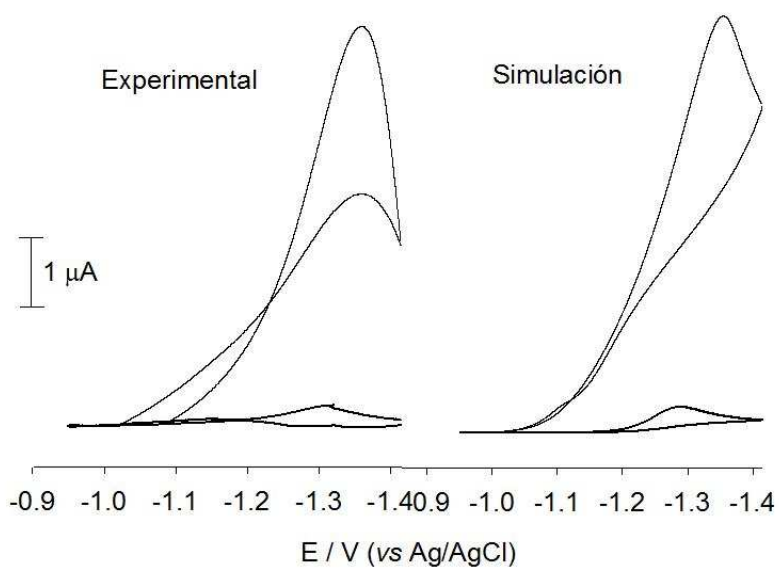
En sólido a temperatura ambiente se observa un espectro ancho y la anisotropía de g no es observable, a baja temperatura se observa mejor un espectro axial comprimido, lo que no se observa bien en disolución, quizá a mayor frecuencia se resolvería mejor la anisotropía. Es una estructura parecida al $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ (**17**) con alta simetría estructural.

ANEXO 4

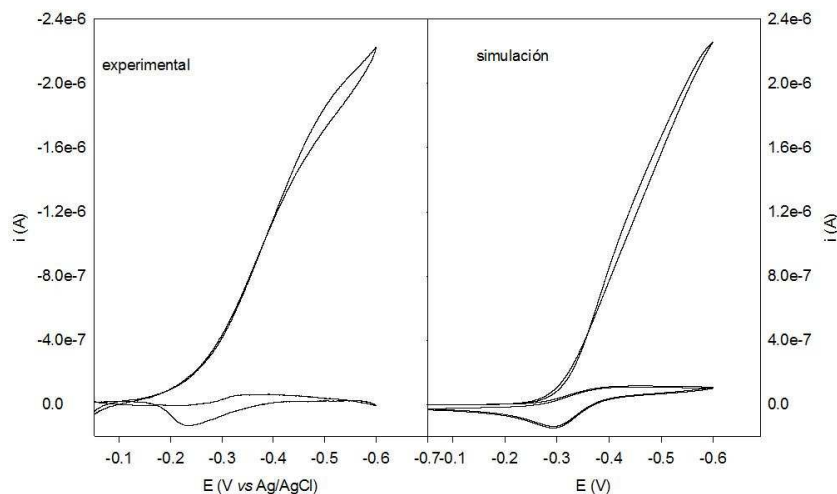
Simulaciones con HRP



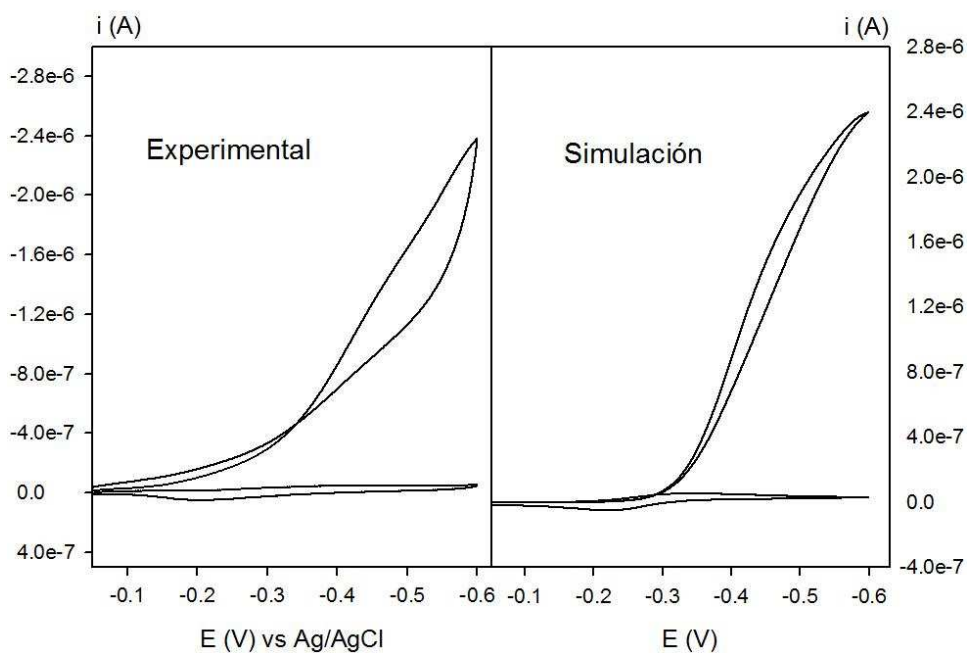
A7. Voltamperogramas experimental con substracción del blanco y simulación para el complejo $[\text{Os}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ obtenidos en ausencia y en presencia de HRP/ H_2O_2 . Condiciones: $[\text{Os}] = 20 \mu\text{M}$, HRP $0.2 \mu\text{M}$, H_2O_2 1 mM , buffer de fosfatos pH 7.4; velocidad de barrido 10 mV s^{-1} .



A8. Voltamperogramas experimental con substracción del blanco y simulación para $[\text{Os}(\text{phpy})_3]$ (**17**) obtenidos en ausencia y en presencia de HRP/ H_2O_2 . Condiciones: $[\text{Os}] = 20 \mu\text{M}$, HRP $0.2 \mu\text{M}$, H_2O_2 1 mM , buffer de fosfatos pH 7.4; velocidad de barrido 10 mV s^{-1} .



A9. Voltamperogramas experimental con substracción del blanco y simulación para el complejo $[\text{Os}(\text{tolpy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (**14**) obtenidos en ausencia y en presencia de HRP/ H_2O_2 . Condiciones: $[\text{Os}] = 20 \mu\text{M}$, HRP $0.2 \mu\text{M}$, H_2O_2 1 mM , buffer de fosfatos pH 7.4; velocidad de barrido 10 mVs^{-1} .



A10. Voltamperogramas experimental con substracción del blanco y simulación para el complejo $[\text{Os}(\text{bzq})(\text{phpy})(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (**15**) obtenidos en ausencia y en presencia de HRP/ H_2O_2 . Condiciones: $[\text{Os}] = 20 \mu\text{M}$, HRP $0.2 \mu\text{M}$, H_2O_2 1 mM , buffer de fosfatos pH 7.4; velocidad de barrido 10 mVs^{-1} .

Easy Access to Bio-Inspired Osmium(II) Complexes through Electrophilic Intramolecular C(sp²)-H Bond Cyclometalation

Ricardo Cerón-Camacho,[†] David Morales-Morales,[†] Simon Hernandez,[†] Ronan Le Lagadec,^{*,†} and Alexander D. Ryabov[‡]

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04511 México DF, Mexico, and Department of Chemistry, Carnegie Mellon University, 4400 Fifth Avenue, Pittsburgh, Pennsylvania 15213

Received February 12, 2008

Mild electrophilic C(sp²)-H cyclometalation of 2-phenylpyridine and *N,N*-dimethylbenzylamine by the chloro-bridged osmium(II) dimer [OsCl(μ-Cl)(η⁶-C₆H₆)]₂ in acetonitrile affords cyclometalated pseudotetrahedral Os^{II} complexes [Os(C~N)(η⁶-C₆H₆)(NCMe)]PF₆ (C~N = *o*-C₆H₄py-*κ*-C,N (**2**) and *o*-C₆H₄CH₂NMe₂-*κ*-C,N (**5**), respectively) in good to excellent yields. The cyclometalation reactions are super sensitive to the nature of an external base. Sodium hydroxide is essential for cyclometalation of 2-phenylpyridine, but NaOH retards metalation of *N,N*-dimethylbenzylamine, the tertiary amine being self-sufficient as a base. Further reactions of compounds **2** and **5** with 1,10-phenanthroline or 2,2'-bipyridine (N~N) lead to the substitution of the η⁶-bound benzene to produce octahedral species [Os(C~N)(N~N)(NCMe)₂]PF₆ or [Os(C~N)(N~N)₂]PF₆ in MeCN or MeOH as solvent, respectively. The cis configuration of the MeCN ligands in [Os(C~N)(phen)(NCMe)₂]PF₆ has been confirmed by an X-ray crystallographic study. Electrochemical investigation of the octahedral osmium(II) cycles by cyclic voltammetry showed a pseudoreversible M^{III/II} redox feature at (−50)–(+109) and 190–300 mV versus Ag/AgCl in water and MeCN, respectively. As a possible application of the compounds, a rapid electron exchange between the reduced active site of glucose oxidase enzyme from *Aspergillus niger* and the electrochemically generated Os^{III} species has been demonstrated. The corresponding second-order rate constants cover the range (0.7–4.8) × 10⁶ M^{−1} s^{−1} at 25 °C and pH 7.

Introduction

Intramolecular cleavage of C–H bonds by osmium complexes to produce cyclometalated compounds is a matter of precedent.^{1–8} The reported examples of synthesis of

bidentate C~N osmacycles through C–H bond cleavage are limited.^{9–15} Most of cyclometalated osmium compounds are synthesized through transmetalation of ortho-mercurated aryl derivatives thus eliminating the most challenging C–H bond activation step.^{10,16} When osmium compounds do cyclom-

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: ronan@servidor.unam.mx.

[†] Universidad Nacional Autónoma de México.

[‡] Carnegie Mellon University.

- (1) Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403–424.
- (2) Jameson, G. B.; Muster, A.; Robinson, S. D.; Wingfield, J. N.; Ibers, J. A. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2448–2456.
- (3) Kisenyi, J. M.; Sunley, G. J.; Cabeza, J. A.; Smith, A. J.; Adams, H.; Salt, N. J.; Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 2459–2466.
- (4) Mamo, A.; Stefio, I.; Poggi, A.; Tringali, C.; Di Pietro, C.; Campagna, S. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1173–1185.
- (5) Majumder, K.; Peng, S.-M.; Bhattacharya, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 284–288.
- (6) Gusev, D. G.; Dolgushin, F. M.; Antipin, M. Y. *Organometallics* **2001**, *20*, 1001–1007.
- (7) Das, A.; Basuli, F.; Falvello, L. R.; Bhattacharya, S. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4085–4088.

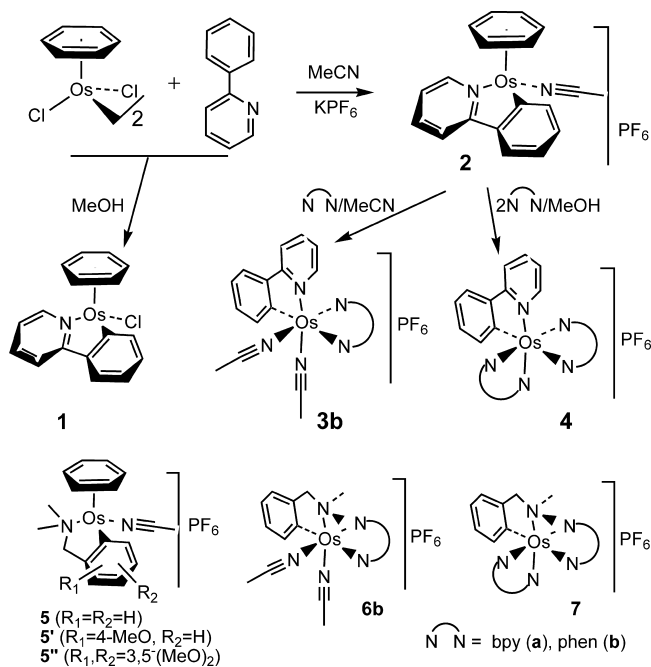
- (8) Gupta, P.; Butcher, R. J.; Bhattacharya, S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5405–5411.
- (9) Gallop, M. A.; Rickard, C. E. F.; Roper, W. R. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *395*, 333–340.
- (10) Clark, A. M.; Rickard, C. E. F.; Roper, W. R.; Wright, L. J. *Organometallics* **1999**, *18*, 2813–2820.
- (11) Brunner, H.; Zwack, T.; Zabel, M. *Polyhedron* **2003**, *22*, 861–865.
- (12) Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2005**, *24*, 4343–4346.
- (13) Esteruelas, M. A.; Fernandez-Alvarez, F. J.; Olivan, M.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4596–4597.
- (14) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Goni, E.; Olivan, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3076–3083.
- (15) Baya, M.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Lledos, A.; Olivan, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2007**, *26*, 5140–5152.
- (16) Bennett, M. A.; Clark, A. M.; Contel, M.; Rickard, C. E. F.; Roper, W. R.; Wright, L. J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 299–304.

etalate C–H bonds to form bidentate metalacycles, the C–H bond cleavage occurs predominantly via the oxidative addition mechanism involving d⁶ osmium(II) reactive species.¹⁵ The oxidative addition usually requires rather sophisticated osmium compounds for an easy generation of coordinatively unsaturated intermediates.¹ For example, Esteruelas et al. recently reported density-functional theory (DFT) mechanistic studies of the intramolecular activation of methyl C(sp³)-H bonds of 8-methylquinoline or 2-(dimethylamino)pyridine by the eight-coordinated hexahydride OsH₆(PⁱPr₃)₂ which starts with the dissociation of two H₂ molecules to produce Os^{II} species followed by oxidative addition of the C–H bond to form trihydride seven-coordinated osmium(IV) cycles.¹⁵ However this exciting chemistry might not be synthetically appealing as a route to cyclometalated bidentate osmium complexes because of its complexity.

Electrophilic cyclometalation of C–H bonds by transition metal complexes is less demanding. It requires simpler starting compounds and is therefore a handier synthetic procedure.^{1,17–19} Partially because of this ease, the chemistry of bidentate pallada-, platina-, and ruthenacycles has developed extensively, and the compounds have found various applications.^{18,20–24} Therefore, the addition of osmium to the electrophilic cyclometalation list is a tempting challenge, and this work reports on the successful cycloosmation of 2-phenylpyridine and *N,N*-dimethylbenzylamine using the common osmium(II) chloro-bridged dimer [OsCl(μ-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] as starting material.

The present work emerged from our previous investigations²⁵ aimed at the synthesis of cyclometalated osmium(II) compounds structurally identical to the corresponding Ru^{II} metalacycles,^{26,27} which proved to be versatile electron shuttles between the active sites of several oxidoreductases and the electrode.²⁸ In the earlier work, we have found that the dimer [OsCl(μ-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] reacts with symmetric ortho-mercurated 2-phenylpyridine to obtain **1**, a precursor to targeted compounds of type **5** (Scheme 1). Compound **1** could also be synthesized through the direct C–H cyclometalation of 2-phenylpyridine though in a very low yield.²⁵ We are pleased to report here that the mercury-involved transmetalation pathway should now be abandoned and

Scheme 1. Synthetic Procedures Used for Synthesis of 2-Phenylpyridine Complexes **1–4**; Corresponding Procedures Applied to *N,N*-Dimethylbenzylamine Afford **5–7**



replaced by the much “greener”²⁹ synthesis via electrophilic cyclometalation of C(sp²)-H bonds. X-ray structural characterization of representative osmium(II) cycles, tentative mechanistic considerations, and electrochemical and bioelectrochemical properties of new compounds with respect to glucose oxidase (GO) from *Aspergillus niger* are also described within.

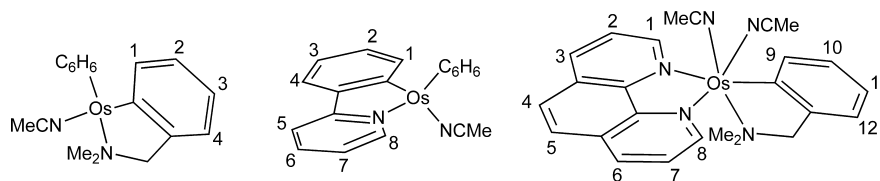
Experimental Section

General Information. All experiments were performed under dry argon using Schlenk techniques. All solvents were dried and distilled under nitrogen prior to use. *N,N*-dimethylbenzylamine, 2-phenylpyridine, potassium hexafluorophosphate, tetra-*n*-butylammonium hexafluorophosphate, 2,2'-bipyridine (bpy), 1,10-phenanthroline (phen), 1,3-cyclohexadiene, and glucose oxidase from *A. niger* (type VII) were purchased from Sigma Aldrich Chemical and were used as received. Sodium hexachloroosmate(IV) was purchased from Strem Chemicals and converted into [OsCl(μ-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] as described elsewhere.³⁰ Substituted *N,N*-dimethylbenzylamines were prepared according to the literature procedures.³¹ The activity of glucose oxidase in terms of catalytically active FAD was determined spectrophotometrically using the extinction coefficient of 1.31 × 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹ at 450 nm.³² All NMR spectra were recorded on a JEOL GX300 (¹H at 300.53 MHz) spectrometer in CD₃CN. Chemical shifts (δ) are in ppm and referenced to the residual solvent peaks. Coupling constants (*J*) are in Hz. The adopted numbering schemes are shown in Chart 1. Mass spectra (FAB⁺) were obtained using a JEOL JMS-SX102A instrument with *m*-nitrobenzyl alcohol as a matrix. IR spectra were recorded on a Bruker-Tensor 27 FT-IR apparatus (KBr disks, diffuse reflection

- (17) Ryabov, A. D. *Synthesis* **1985**, 233–252.
 (18) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917–1927.
 (19) Ritzleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769.
 (20) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23–41.
 (21) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
 (22) Albrecht, M.; van Koten, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750–3781.
 (23) Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787–1796.
 (24) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055–4082.
 (25) Ryabov, A. D.; Soukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6598–6600.
 (26) Ryabov, A. D.; Sukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6529–6532.
 (27) Le Lagadec, R.; Alexandrova, L.; Estevez, H.; Pfeffer, M.; Laurinavicius, V.; Razumiene, J.; Ryabov, A. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2735–2738.
 (28) Ryabov, A. D. *Adv. Inorg. Chem.* **2004**, *55*, 201–270.

- (29) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, New York, Tokyo, 1998.
 (30) Arthur, T.; Stephenson, T. A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 369–387.
 (31) Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4928–4929.
 (32) Weibel, M. K.; Bright, H. J. *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 2734–2744.

Chart 1. Carbon Numbering for Osmium Complexes Adopted in This Work



mode). Elemental analyses were carried out by USAI-UNAM on an EA 1108 FISONs Instruments analyzer.

Electrochemical measurements were performed on a PC-interfaced potentiostat-galvanostat AUTOLAB PGSTAT 12. A three-electrode setup was used with a BAS working glassy carbon electrode, Ag/AgCl reference electrode, and auxiliary Pt electrode. Before each measurement, the working electrode was polished with a diamond paste and rinsed with acetone and distilled water. Anodic peak currents (i_o) were obtained from cyclic voltammograms in the absence of the enzyme. Catalytic currents (i_{cat}) were obtained in the presence of GO and D-glucose under nitrogen. The rate constants, k_3 , were calculated from the slopes of linear plots of the ratio i_{cat}/i_o against $[\text{GO}]/\nu^{1/2}$ (ν is the scan rate), as originally described elsewhere³³ and applied in our previous studies.^{25,26,34,35}

[OsCl(μ -Cl)(η^6 -C₆H₆)]₂ (1). To a suspension of [OsCl(μ -Cl)(η^6 -C₆H₆)]₂ (50 mg, 0.0735 mmol) in 15 mL of methanol was added 2-phenylpyridine (23 μ L, 0.162 mmol). The mixture was refluxed for 24 h. The solvent was evaporated under vacuum, and the residue was dissolved in 10 mL of CH₂Cl₂. The solution was filtered through Al₂O₃, using CH₂Cl₂ as eluent. The bright yellow fraction was collected and concentrated to about 1 mL. Crystallization from CH₂Cl₂/diethylether (slow diffusion) gave yellow crystals, which were washed with diethylether and dried under vacuum (40 mg, 59%). ¹H NMR: 9.20 (d, 1H, ³J = 5.2, H-8), 8.12 (d, 1H, ³J = 7.4, H-1), 7.82 (d, 1H, ³J = 8.2, H-4), 7.69 (m, 2H, H-6 + H-7), 7.16 (dd, 1H, ³J = 8.1, ⁴J = 1.3, H-5), 7.03 (m, 2H, H-2 + H-3), 5.57 (s, 6H, C₆H₆). MS-FAB⁺: 459 (20%) [M + H]⁺, 424 (18%) [(M + H) - Cl]⁺, 381 (5%) [(M + H) - C₆H₆]⁺.

[Os(o-C₆H₄py- κ C,N)(η^6 -C₆H₆)(NCMe)]PF₆ (2). To a suspension of [OsCl(μ -Cl)(η^6 -C₆H₆)]₂ (100 mg, 0.147 mmol), NaOH (12 mg, 0.294 mmol) and KPF₆ (91 mg, 0.588 mmol) in 15 mL of acetonitrile was added 2-phenylpyridine (49 μ L, 0.294 mmol). The mixture was stirred at 40 °C for 48 h. The solvent was evaporated under vacuum, and the dark residue was dissolved in 20 mL of CH₂Cl₂. The solution was filtered through Al₂O₃, using a 10:1 CH₂Cl₂/NCMe mixture as eluent. The bright yellow fraction was collected and concentrated to about 1 mL. Addition of 10 mL of diethyl ether caused precipitation of a yellow solid (95 mg, 54%). ¹H NMR: 9.20 (dd, 1H, ³J = 6.6, ⁴J = 0.8, H-8), 8.09 (dd, 1H, ³J = 6.3, ⁴J = 0.5, H-5), 8.03 (dd, 1H, ³J = 8.3, ⁴J = 0.8, H-1), 7.93 (td, 1H, ³J = 8.3, ⁴J = 1.7, H-7), 7.84 (dd, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.7, H-4), 7.25–7.13 (m, 3H, H-2 + H-3 + H-6), 5.79 (s, 6H, C₆H₆), 2.23 (s, 3H, NCMe). MS-FAB⁺: 569 (2%) [(M + H) - NCMe]⁺, 465 (18%), 424 (44%) [(M + H) - (NCMe + PF₆)]⁺. IR (cm⁻¹): 2287 (weak, $\nu_{N=C}$), 837 (strong, ν_{PF_6}). Anal. Calcd for C₁₉H₁₇F₆N₂OsP·0.5CH₂Cl₂: C, 35.98; H, 2.79; N, 4.30. Found: C, 36.15; H, 2.85; N, 4.38%.

[Os(o-C₆H₄CH₂NMe₂- κ C,N)(η^6 -C₆H₆)(NCMe)]PF₆ (5). To a suspension of [OsCl(μ -Cl)(η^6 -C₆H₆)]₂ (50 mg, 0.073 mmol) and KPF₆ (27 mg, 0.147 mmol) in 10 mL of acetonitrile was added *N,N*-dimethylbenzylamine (0.2 mL, 1.33 mmol). The mixture was stirred at 30 °C for 24 h. The solvent was evaporated under vacuum, and the dark residue was dissolved in 10 mL of dichloromethane. The solution was filtered through Al₂O₃ using a 10:1 CH₂Cl₂/NCMe mixture as eluent. The bright yellow fraction was collected and concentrated to about 1 mL. Addition of diethyl ether (ca. 10 mL) caused precipitation of a yellow solid (69 mg, 83%). ¹H NMR: 7.94 (dd, 1H, ³J = 6.0, H-1), 7.10 (m, 1H, H-4), 6.96 (m, 2H, H-2 + H-3), 5.67 (s, 6H, C₆H₆), 3.94 (d, 1H ²J = 13.7, CH₂), 3.54 (d, 1H, ²J = 13.7, CH₂), 3.18 (s, 3H, NMe₂), 2.94 (s, 3H, NMe₂), 2.14 (s, 3H, NCMe). MS-FAB⁺: 445 (5%) [(M + H) - PF₆]⁺, 404 (20%) [(M + H) - (NCMe + PF₆)]⁺. IR (cm⁻¹): 2284 (weak, $\nu_{N=C}$), 842 (strong, ν_{PF_6}). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁F₆N₂OsP·2CH₂Cl₂: C, 30.09; H, 3.32; N, 3.60. Found: C, 29.02; H, 2.80; N, 3.74%.

[Os(o-4-MeOC₆H₃CH₂NMe₂- κ C,N)(η^6 -C₆H₆)(NCMe)]PF₆ (5'). [Os(o-4-MeOC₆H₃CH₂NMe₂- κ C,N)(η^6 -C₆H₆)(NCMe)]PF₆ was obtained using the same procedure from [OsCl(μ -Cl)(η^6 -C₆H₆)]₂ (20 mg, 0.0294 mmol), KPF₆ (11 mg, 0.0588 mmol), and 4-MeO-*N,N*-dimethylbenzylamine (9 mg, 0.052 mmol) in 28% (26 mg) yield. RMN ¹H: 7.50 (s, 1H, H-1), 7.03 (d, 1H, ³J = 7.9, H-2), 6.55 (dd, 1H, ³J = 8.2, ⁴J = 1.9, H-3), 5.69 (s, 6H, C₆H₆), 3.93 (d, 1H, ²J = 13.7, CH₂), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.51 (d, 1H, ²J = 13.7, CH₂), 3.14 (s, 3H, Me), 2.95 (s, 3H, Me), 1.96 (s, 3H, NCMe). MS-FAB⁺: 618 (<1%) [(M + H)]⁺, 473 (<5%) [(M + H) - PF₆]⁺, 732 (100%) [(M + H) - (NCMe + PF₆)]⁺. IR: 837 (strong, ν_{PF_6}).

[Os(o-3,5-(MeO)₂C₆H₂CH₂NMe₂- κ C,N)(η^6 -C₆H₆)(NCMe)]PF₆ (5''). [Os(o-3,5-(MeO)₂C₆H₂CH₂NMe₂- κ C,N)(η^6 -C₆H₆)(NCMe)]PF₆ was obtained using the same procedure from [OsCl(μ -Cl)(η^6 -C₆H₆)]₂ (20 mg, 0.0294 mmol), KPF₆ (11 mg, 0.0588 mmol), and 3,5-bis-MeO-*N,N*-dimethylbenzylamine (11 mg, 0.052 mmol) in 21% (8 mg) yield. RMN ¹H 6.40 (d, 1H, ⁴J = 2.1, H-2), 6.29 (d, 1H, ⁴J = 2.4, H-4), 5.80 (s, 6H, C₆H₆), 3.93 (d, 1H, ²J = 13.8, CH₂), 3.84 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.56 (d, 1H, ²J = 13.8, CH₂), 3.15 (s, 3H, Me), 2.91 (s, 3H, Me), 1.96 (s, 3H, NCMe). MS-FAB⁺: 650 (1%) [(M + H)]⁺, 505 (<5%) [(M + H) - PF₆]⁺, 464 (80%) [(M + H) - (NCMe + PF₆)]⁺. IR: 839 (strong, ν_{PF_6}).

[Os(o-C₆H₄CH₂NMe₂- κ C,N)(phen)(NCMe)₂]PF₆ (6b). A solution of **5** (30 mg, 0.051 mmol) with 1,10-phenanthroline (9 mg, 0.051 mmol) in acetonitrile (10 mL) was stirred at room temperature for 72 h. The solvent was evaporated under vacuum, and the dark brown residue was dissolved in 10 mL of CH₂Cl₂. The solution was filtered through Al₂O₃ using a 10:0.5 CH₂Cl₂/NCMe mixture as eluent. The purple fraction was collected and evaporated to dryness under vacuum. Crystallization from acetone/pentane (slow diffusion) gave dark purple crystals, which were washed with pentane and dried under vacuum (22 mg, 59%). ¹H NMR: 9.52 (d, 1H, ³J = 5.2, H-8), 8.91 (d, 1H, ³J = 5.5, H-1), 8.34 (d, 1H, ³J = 8.3, H-6), 8.10 (dd, 3H, ³J = 8.8, H-3 + H-4 + H-5), 7.96 (m, 1H, H-9), 7.54 (dd, 2H, ³J = 5.5), 7.14 (dd, 2H, ³J = 7.1, H-10 + H-11), 6.76 (dd, 1H, ³J = 7.1, H-12), 4.14 (d, 1H, ²J = 13.5, CH₂),

(33) Bourdillon, C.; Demaille, C.; Moiroux, J.; Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2–10.

(34) Soukharev, V. S.; Ryabov, A. D.; Csöregi, E. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *668*, 75–81.

(35) Le Lagadec, R.; Rubio, L.; Alexandrova, L.; Toscano, R. A.; Ivanova, E. V.; Meskys, R.; Laurinavicius, V.; Pfeiffer, M.; Ryabov, A. D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4820–4832.

3.52 (d, 1H, ²J = 13.5, CH₂), 2.98 (s, 3H, Me), 2.34 (s, 3H, Me), 2.26 (s, 3H, NCMe), 2.14 (s, 3H, NCMe). MS-FAB⁺: 733 (19%) [(M + H)⁺], 588 (60%) [(M + H) - PF₆]⁺, 547 (5%) [(M + H) - NCMe]⁺, 504 (90%) [(M + H) - 2 NCMe]⁺ IR (cm⁻¹): 2260 (medium, ν_{N=C}), 845 (strong, ν_{PF₆}). Anal. Calcd for C₂₅H₂₆F₆N₅OsP: C, 41.04; H, 3.58; N, 9.57. Found: C, 40.85; H, 3.53; N, 9.05%.

[Os(o-C₆H₄py-κC,N)(phen)(NCMe)₂PF₆ (3b). A solution of **2** (40 mg, 0.068 mmol) with 1,10-phenanthroline (15 mg, 0.082 mmol) in acetonitrile (10 mL) was refluxed for 48 h. The solvent was evaporated under vacuum, and the dark brown residue was dissolved in 10 mL of CH₂Cl₂ and filtered through Al₂O₃ using a 10:0.5 CH₂Cl₂/NCMe mixture as eluent. The purple fraction was collected and evaporated to dryness under vacuum. Crystallization from CH₂Cl₂/pentane or acetone/pentane (slow diffusion) gave dark purple crystals, which were washed with diethyl ether and dried under vacuum (33 mg, 64%). ¹H NMR: 9.55 (d, 1H, ³J = 5.2), 8.49 (d, 1H, ³J = 7.9), 8.17–7.90 (m, 6H), 7.82 (d, 1H, ³J = 7.7), 7.37–7.27 (m, 3H), 7.05 (d, 1H, ³J = 5.5), 2.84 (s, 3H, Me), 2.38 (s, 3H, Me). MS-FAB⁺: 753 (10%) [(M + H)⁺], 608 (45%) [(M + H) - PF₆]⁺, 526 (43%) [(M + H) - (2 NCMe + PF₆)]⁺. IR (cm⁻¹): 2361, 2249 (medium, ν_{N=C}), 843 (strong, ν_{PF₆}). Anal. Calcd for C₂₇H₂₂F₆N₅OsP·0.5CH₂Cl₂: C, 41.59; H, 2.92; N, 8.82. Found: C, 41.69; H, 2.91; N, 8.64%.

General Method of Synthesis of Complexes 4 and 7. A solution of **2** or **5** with 1,10-phenanthroline or 2,2'-bipyridine in methanol (10 mL) was refluxed for 24 h (except 48 h for **7a**). The solvent was evaporated under vacuum, and the dark brown residue was dissolved in 10 mL of CH₂Cl₂. The solution was filtered through Al₂O₃ using a 90:10 CH₂Cl₂/NCMe mixture as eluent. The purple fraction was collected and evaporated to dryness under vacuum. Crystallization from acetone/pentane or dichloromethane/pentane (slow diffusion) gave dark purple microcrystals, which were washed with pentane and dried under vacuum.

[Os(o-C₆H₄CH₂NMe₂-κC,N)(phen)₂PF₆ (7b). [Os(o-C₆H₄CH₂NMe₂-κC,N)(phen)₂]PF₆ was obtained from **5** (40 mg, 0.068 mmol) and 1,10-phenanthroline (27 mg, 0.149 mmol) in 78% yield (44 mg). ¹H NMR: 9.72 (d, 1H, ³J = 5.5), 9.12 (d, 1H, ³J = 4.9), 8.36 (d, 1H, ³J = 4.4), 7.29–7.58 (m, 11H), 7.45 (m, 1H), 6.95 (dd, ³J = 5.5, 2H), 6.56–6.52 (m, 2H), 5.91 (d, ³J = 6.6, 1H), 4.99 (d, 1H, ²J = 14.3), 3.63 (d, 1H, ²J = 14.3), 2.70 (s, 3H, Me), 2.16 (s, 3H, Me). MS-FAB⁺: 831 (1%) [(M + H)⁺], 686 (18%) [(M + H) - PF₆]⁺, 552 (4%) [(M + H) - (dmba + PF₆)]⁺. IR (cm⁻¹): 843 (strong, ν_{PF₆}). Anal. Calcd for C₃₃H₂₈F₆N₅OsP: C, 47.76; H, 3.40; N, 8.44. Found: C, 47.87; H, 3.52; N, 8.63%.

[Os(o-C₆H₄CH₂NMe₂-κC,N)(bpy)₂PF₆ (7a). [Os(o-C₆H₄CH₂NMe₂-κC,N)(bpy)₂]PF₆ was obtained from **5** (30 mg, 0.053 mmol) and 2,2'-bipyridine (17 mg, 0.112 mmol) in 36% yield (15 mg). ¹H NMR: 9.31 (d, 1H, ³J = 5.5), 8.81 (dd, 1H, ³J = 5.8, ⁴J = 0.55), 8.44 (d, 1H, ³J = 8.3), 8.38 (d, 1H, ³J = 8.3), 8.16–8.10 (m, 2H), 8.04 (d, 1H, ³J = 7.9), 7.72 (ddd, 1H, ³J = 7.5, ⁴J = 1.4), 7.64 (ddd, 1H, ³J = 7.5, ⁴J = 1.4), 7.56 (ddd, 1H, ³J = 7.6, ⁴J = 1.4), 7.47–7.30 (m, 4H), 7.20 (ddd, 1H, ³J = 7.2, ⁴J = 1.4), 6.88 (d, 1H, ³J = 7.4), 6.77 (ddd, 1H, ³J = 7.4, ⁴J = 1.4), 6.72–6.67 (m, 1H), 6.56 (ddd, 1H, ³J = 7.4, ⁴J = 1.4), 5.87 (dd, 1H, ³J = 6.0, ⁴J = 1.1), 4.79 (d, 1H, ²J = 14.0), 3.54 (d, 1H, ²J = 14.0), 2.56 (s, 3H, Me), 2.14 (s, 3H, Me). MS-FAB⁺: 638 (5%) [(M + H) - PF₆]⁺, 504 (<5%) [(M + H) - dmba]⁺. IR (cm⁻¹): 843 (strong, ν_{PF₆}). Anal. Calcd for C₂₉H₂₈F₆N₅OsP: C, 44.55; H, 3.61; N, 8.96. Found: C, 44.57; H, 3.65; N, 8.20%.

[Os(o-C₆H₄py-κC,N)(phen)₂PF₆ (4b). [Os(o-C₆H₄py-κC,N)(phen)₂]PF₆ was obtained from **2** (35 mg, 0.057 mmol) and 1,10-phenanthroline (23 mg, 0.127 mmol) in 82% yield (40 mg). ¹H NMR: 8.36 (d, 1H, ³J = 4.7), 8.24 (d, 1H, ³J = 8.3), 8.12–7.87

(m, 12H), 7.76 (d, 1H, ³J = 5.2), 7.58–7.45 (m, 4H), 7.28–7.18 (m, 2H), 6.72–6.60 (m, 3H). MS-FAB⁺: 851 (5%) [(M + H)⁺], 706 (58%) [(M + H) - PF₆]⁺, 526 (9%) [(M + H) - (phen + PF₆)]⁺. IR (cm⁻¹): 843 (strong, ν_{PF₆}). Anal. Calcd for C₃₅H₂₄F₆N₅OsP·CH₂Cl₂: C, 46.26; H, 2.80; N, 7.49. Found: C, 46.36; H, 3.22; N, 7.69%.

[Os(o-C₆H₄py-κC,N)(bpy)₂PF₆ (4a). [Os(o-C₆H₄py-κC,N)(bpy)₂]PF₆ was obtained from **2** (35 mg, 0.057 mmol) and 2,2'-bipyridine (23 mg, 0.127 mmol) in 68% yield (37 mg). ¹H NMR: 8.38–8.31 (m, 2H), 8.26 (m, 2H), 8.02–7.97 (m, 1H), 7.79–7.75 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.57–7.46 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 3H), 6.87–6.75 (m, 3H), 6.15 (m, 1H). MS-FAB⁺: 803 (<5%) [(M + H)⁺], 658 (52%) [(M + H) - PF₆]⁺, 502 (15%) [(M + H) - (bpy + PF₆)]⁺. IR (cm⁻¹): 842 (strong, ν_{PF₆}). Anal. Calcd for C₃₁H₂₄F₆N₅OsP: C, 46.44; H, 3.02; N, 8.74. Found: C, 46.05; H, 3.19; N, 8.65%.

X-Ray Structural Study of Complexes 3b, 5, and 6b. Diffraction intensities data were collected with a SMART APEX diffractometer equipped with a graphite monochromated Mo Kα radiation and a CCD area detector at room temperature. The detector was placed at a distance of 4.837 cm from the crystals in all cases. A total of 1800 frames were collected with a scan width of 0.3 in ω and an exposure time of 10 s/frame. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package³⁶ using a narrow-frame integration algorithm. The intensity data were corrected by Lorentz and polarization effects, and an analytical absorption correction was applied in all cases. The data integration was done using a monoclinic unit cell for **3b** and **5**, triclinic for **6b** to yield a total of 15454, 10529, and 13233 reflections for **5**, **3b**, and **6b**, respectively, of which 3391 to **5**, 4597 to **3b**, and 5798 to **6b** were independent. Analysis of the data showed negligible decay during the data collection in all cases. The structures were solved by Patterson method using the SHELXS-97³⁷ program, completed by subsequent difference Fourier synthesis map, and refined by full matrix least-squares procedures on *F*². Hydrogen atoms were input at calculated positions and allowed to ride on the atoms to which they are attached. Thermal parameters were refined for hydrogen atoms on the aromatic groups using *U*_{eq} = 1.2 Å² and *U*_{eq} = 1.5 Å² for methyl groups to precedent atom in all cases. For all complexes, the final cycle of refinement was carried out on all nonzero data using SHELXL-97 and anisotropic thermal parameters for all non-hydrogen atoms. The structures have incorporated solvent molecules, which were refined isotropically. The distorted anions PF₆⁻ in all crystal structures were modeled and refined anisotropically in two major contributors. Compound **6b** was solved in the noncentrosymmetric monoclinic spatial group *Cc*. The solution in the monoclinic *C2/c* group was not possible and various factors such as *E*²-1, the Flack parameter for absolute configuration of -0.003(1), and the packing of the molecules allowed us to assign the noncentrosymmetric *Cc* spatial group. All calculations were performed using the SHELXTL (6.12) program package. Additional details are summarized in Table 1.

Results and Discussion

Electrophilic C–H Cyclometalation of 2-Phenylpyridine and *N,N*-Dimethylbenzylamine. The synthetic procedures described in this work are shown in Scheme 1 by the example of the cyclometalation and derivatization of 2-phenylpyridine. These lead to osmacycles **1–4**. Essentially, the same

(36) AXS, SAINT Software Reference Manual; Bruker: Madison, WI, 1998.
(37) Sheldrick, G. M. SHELXTL (Version 6.10). Bruker AXS Inc; Madison, WI, 2000.

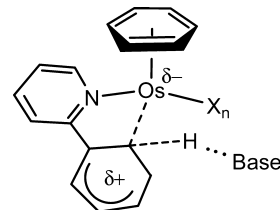
Table 1. Crystallographic Data for Compounds **5**, **6b**, and **3b**

	5	6b	3b.acetone
empirical formula	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₈ OsPF ₆	C ₂₅ H ₂₆ F ₆ N ₅ O ₈ SP	C ₃₀ H ₂₈ F ₆ N ₅ O ₈ OsP
formula weight	588.53	731.68	809.74
temperature (K)	291(2)	291(2)	298(2)
wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic
space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>C</i> <i>c</i>	<i>P</i> 2(1)/ <i>c</i>
unit cell dimensions (in Å and °)	<i>a</i> = 10.8424(12), α = 90 <i>b</i> = 12.7042(13), β = 95.302(2) <i>c</i> = 14.0603(15), γ = 90	<i>a</i> = 11.2693(7), α = 90 <i>b</i> = 12.4643(8), β = 96.271(10) <i>c</i> = 18.8585(12), γ = 90	<i>a</i> = 9.9527(7), α = 101.997(10) <i>b</i> = 12.0274(9), β = 90.836(10) <i>c</i> = 14.3999(11), γ = 100.940(10)
volume (Å ³)	1928.4(4)	2633.1(3)	1652.8(2)
<i>Z</i>	4	4	2
density (mg/m ³ , calculated)	2.027	1.846	1.627
absorption coeff. (mm ⁻¹)	6.755	4.971	3.970
<i>F</i> (000)	1128	1424	792
crystal size (mm)	0.24 × 0.12 × 0.06	0.03 × 0.09 × 0.07	0.32 × 0.11 × 0.11
θ range for data collection (°)	2.16 to 25.00	2.17 to 25.00	1.77 to 25.00
index ranges	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -15 ≤ <i>k</i> ≤ 15 -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -22 ≤ <i>l</i> ≤ 22	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17
reflections collected	15454	10529	13233
independent reflections	3391 [<i>R</i> (int) = 0.0375]	4597 [<i>R</i> (int) = 0.0403]	5798 [<i>R</i> (int) = 0.0397]
absorption correction	analytical	integration	analytical
refinement method	full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
data/restraints/parameters	3391/411/302	4597/337/402	5798/404/451
goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.952	0.880	0.897
final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0212, <i>wR</i> 2 = 0.0459	<i>R</i> 1 = 0.0278, <i>wR</i> 2 = 0.0518	<i>R</i> 1 = 0.0335, <i>wR</i> 2 = 0.0685
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0259, <i>wR</i> 2 = 0.0467	<i>R</i> 1 = 0.0356, <i>wR</i> 2 = 0.0534	<i>R</i> 1 = 0.0445, <i>wR</i> 2 = 0.0704
largest diff. peak and hole (e Å ⁻³)	0.461 and -0.510	0.764 and -0.395	1.045 and -0.672

reactions run using *N,N*-dimethylbenzylamine afford structurally similar compounds **5**–**7**.

There is a remarkable, mechanistically relevant difference between reactions of 2-phenylpyridine and *N,N*-dimethylbenzylamine. Complex [OsCl(*μ*-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] reacts with 2-phenylpyridine in acetonitrile at 30 °C to give **2** in a very low yield (ca. 9%). The yield did not improve at higher temperatures. The presence of a strong base such as NaOH is essential for increasing the yield up to 54%. The reaction is complete in a matter of 24–48 h. The situation is opposite for *N,N*-dimethylbenzylamine, and **5** is obtained in 83% isolated yield at 30 °C in the absence of NaOH, though when NaOH is added the yield of **5** drops to as low as 10%. Obviously, the bases in the scene, that is, 2-phenylpyridine, *N,N*-dimethylbenzylamine, and hydroxide, play an important role in the cyclometalation by osmium, and this is important evidence for the electrophilic mechanism of intramolecular C–H bond activation.¹ The phenyl group of *N,N*-dimethylbenzylamine is more electron-rich than that of 2-phenylpyridine, and therefore, *N,N*-dimethylbenzylamine operates both as a substrate and as a base in such a way that no extra NaOH is required. The basicity of 2-phenylpyridine is by several orders of magnitude lower than that of *N,N*-dimethylbenzylamine,³⁸ and the pyridine base cannot assist in the dissociation of hydrogen as a proton. Therefore, the nucleophilic assistance of NaOH as external base is essential for the formation of **2** (Scheme 2). Deeper mechanistic discussion without kinetic data is speculative at the moment, but the mechanism is presumably similar to the C(sp²)-H cyclopal-

Scheme 2. Postulated Transition State for the Electrophilic Cycloosmiation of *N*-Coordinated 2-Phenylpyridine with the Nucleophilic Assistance That Involves a Base (Hydroxide) As a Proton Acceptor^a



^a A similar mechanism is assumed for *N,N*-dimethylbenzylamine with the amine acting as a base. Only partial charges are shown for clarity.

lation where the nucleophilic assistance during the rate-limiting electrophilic attack is reliably documented experimentally³⁹ and theoretically.⁴⁰ The electrophilic nature of the cycloosmiation is also supported by the fact that methoxy-substituted *N,N*-dimethylbenzylamines (4-MeO and 3,5-(MeO)₂) afford metalacycles **5'** and **5''** respectively, which are similar to **5**, whereas 4-NO₂-*N,N*-dimethylbenzylamine is unreactive under the same reaction conditions.

Cyclometalation of 2-phenylpyridine by [OsCl(*μ*-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] occurs also in refluxing methanol to afford the previously reported²⁵ compound **1** in 60% yield. The osmium reactions in acetonitrile proceed differently as compared to those with Ru^{II} chloro-bridged dimer [RuCl(*μ*-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂].^{41,42} Cycloruthenation in the presence of NaOH involves dissociation of the η⁶-bound benzene and the formation of [Ru(*o*-C₆H₄py-κC,N)(MeCN)₄]PF₆. No such product was detected when [OsCl(*μ*-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] was used as metalating agent. Attempts to prepare [Os(*o*-C₆H₄py-

(38) Smith, R. M.; Martell, A. E. *Critical Stability Constants, Vol. 2: Amines*; Plenum Press: NY and London, 1975.

(39) Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629–2638.

(40) Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754–13755.

(41) Fernandez, S.; Pfeffer, M.; Ritleng, V.; Sirlin, C. *Organometallics* **1999**, *18*, 2390–2394.

(42) Ryabov, A. D.; Estevez, H.; Alexandrova, L.; Pfeffer, M.; Le Lagadec, R. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 883–887.

$\kappa C,N$ (MeCN)₄]PF₆ were unsuccessful. In particular, refluxing a solution of **2** in acetonitrile for 48 h leads to the quantitative recovery of **2**. The η^6 -benzene ring is obviously more tightly bound to osmium(II) than to ruthenium(II), and its displacement by acetonitrile is more difficult in the Os^{II} case. A similar tendency has been experimentally observed for metallocenes Cp₂M (M = Fe, Ru, Os)⁴³ and theoretically predicted by DFT for Ru^{II} and Os^{II} η^6 -complexes of benzene and *p*-cymene.⁴⁴

Derivatization of 2 and 5: Synthesis of Complexes 3, 4, 6, and 7. Compounds **3b** and **6b** were obtained from **2** and **5**, respectively, on prolonged treatment with 1,10-phenanthroline in acetonitrile. Despite many efforts, compounds **3a** and **6a** with bpy could not be prepared. In the ruthenium case, coordination of 2,2'-bipyridine is also much more difficult than that of 1,10-phenanthroline,⁴² but [Ru(*o*-C₆H₄py- $\kappa C,N$)(bpy)(MeCN)₂]PF₆ was obtained by using dichloromethane instead of acetonitrile as solvent.⁴⁵ The same approach did not work in the present case, and an increase in temperature and/or reaction time was not successful either. In particular, after complex **2** and 1.2 equiv of 2,2'-bipyridine were kept at 35 °C in CH₂Cl₂ for 100 h, **2** was recovered quantitatively along with a small amount of decomposition products. We have previously discussed in detail the lower reactivity of bpy compared to phen toward similar ruthena(II)cycles.⁴⁵ Arguments put forward previously are applicable for the osmium compound reported here. A new factor is a stronger binding of the benzene ligand to the osmium center. Therefore, its substitution by both 2,2'-bipyridine and acetonitrile should be even more difficult.

Protic methanol is a better medium for ligand substitution, and compounds **4a,b** and **7a,b** were synthesized by refluxing methanolic solutions of **2** or **5** in the presence of 2,2'-bipyridine or 1,10-phenanthroline in good yields. It is worth mentioning that the bpy complexes **4a** and **7a** were isolated in lower yields compared to the corresponding phen species **4b** and **7b**.

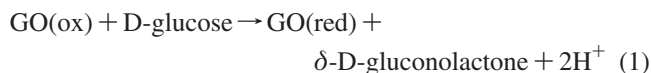
X-ray Structural Studies. Structures of *N,N*-dimethylbenzylamine compounds **5** and **6b**, as well as that of 2-phenylpyridine derivative **3b**, were confirmed by single crystal X-ray diffraction studies (Figure 1). The crystallographic data are summarized in Table 1. As seen in Figure 1, osmium in complex **5** is at the center of a pseudotetrahedron with bond distances and angles within the usual range observed for such compounds. The mean Os–C_{benzene} distance of 2.203 Å should be compared with that of 2.212 Å for **1**²⁵ and 2.206 Å for [Ru(*o*-C₆H₄CH₂NMe₂- $\kappa C,N$)(η^6 -C₆H₆)(NCMe)]PF₆.³⁵ Octahedral structures **3b** and **6b** are also similar to their ruthenium counterparts. The higher trans effect of the C atom σ -bound to the metal is reflected in longer Os–N distances for the nitrogen atoms trans to the carbon atom.

There are intermolecular π - π interactions in the solid-state structure of **3b** involving phenanthroline ligands. The closest distance between the rings equals 3.624 Å (Figure 2). It is a noteworthy fact that although the 2-phenylpyridine moiety is also prone to exhibit π - π stacking, this does not occur probably because of the symmetry adopted by the molecule in the solid state and the fact that the counterions present in the lattice hinder a close proximity of other flat fragments (e.g., 1,10-phenanthroline or 2-phenylpyridine).

Electrochemical Properties. Cyclic voltammograms of selected osma(II)cycles obtained in acetonitrile are shown in Figure 3 together with the data for the corresponding ruthena(II)cycles for comparison. The data for all osmium compounds listed in Scheme 1 and for the corresponding ruthenium species⁴² obtained in both acetonitrile and water containing about 5% acetonitrile for increasing solubility are summarized in Table 2. As seen in Figure 3, the M^{II}/M^{III} redox feature is well defined for both Os and Ru metalacycles, and the reduction potentials of osmium derivatives are by 260–310 mV more cathodic than those of the ruthenium counterparts. At the scan rate of 0.1 V s⁻¹ the peak separation for Os species is usually in the range of 0.056–0.063 and 0.060–0.079 V in MeCN and water, respectively, indicating a higher level of reversibility when acetonitrile is used as solvent.

Electron transfer with Glucose Oxidase (GO) from *A. niger*. The relatively low reduction potentials of these cyclometalated octahedral osmium(II) complexes and the numerous applications of other Os^{II} species as electron carriers to/from active sites of oxidoreductases^{28,46–50} encouraged us to test complexes **3**, **4**, **6**, and **7** as mediators of GO enzyme. GO, the biological function of which is to oxidize β -D-glucopyranose into the corresponding γ -lactone,⁵¹ is a kind of model enzyme for probing a mediator capability of a low-molecular-weight electron carrier.²⁸ If it mediates electron transport with GO well, then the mediator is worth testing with other less available or more expensive enzymes.

The high capability of **7b** to exchange electrons with the active site of GO, that is, to be a mediator, is demonstrated in Figure 4. Cyclic voltammograms of **7b** with and without GO and D-glucose in water illustrate a significant current increase when GO and D-glucose are present. The current growth is accounted for in terms of eqs 1–3.



Step 2 is known to follow second-order kinetics, and the corresponding rate constants k_3 for step 2, calculated by means of the procedure of Bourdillon et al.,³³ are shown in Table 2.

(43) Fischer, E. O.; Grubert, H. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2301–2309.

(44) Dorcier, A.; Dyson, P. J.; Gossens, C.; Rothlisberger, U.; Scopelliti, R.; Tavernelli, I. *Organometallics* **2005**, *24*, 2114–2123.

(45) Ryabov, A. D.; Le Lagadec, R.; Estevez, H.; Toscano, R. A.; Hernandez, S.; Alexandrova, L.; Kurova, V. S.; Fischer, A.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1626–1634.

(46) Degani, Y.; Heller, A. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 1285–1289.

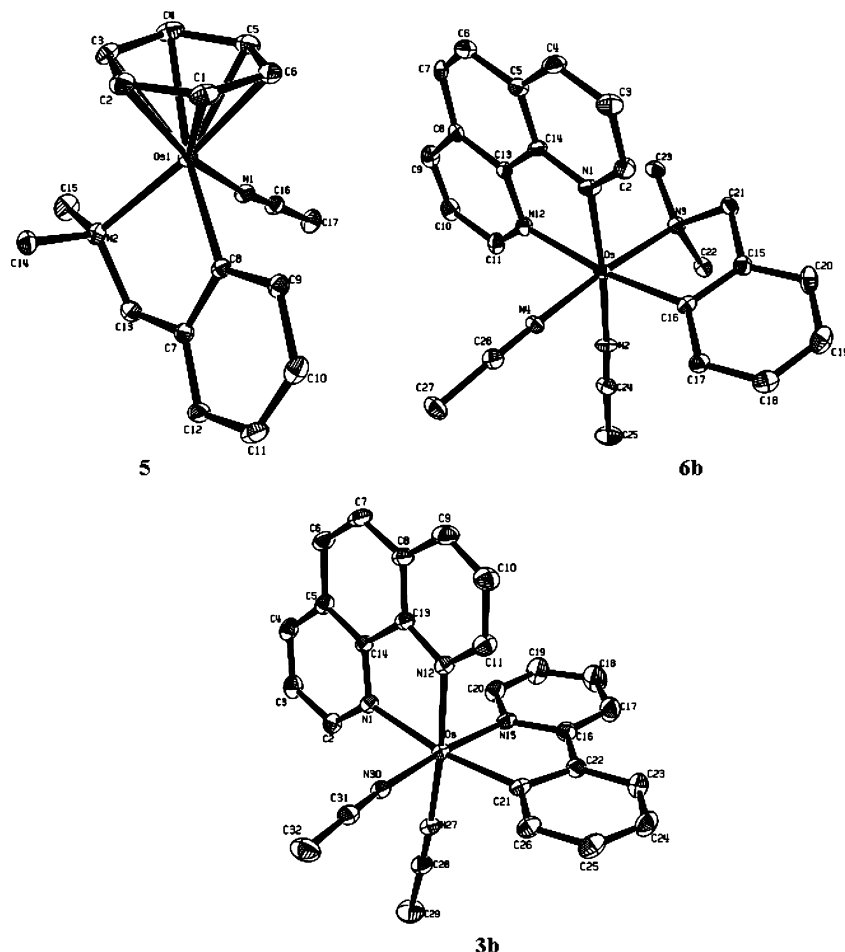


Figure 1. ORTEP views of osmacycles **3b**, **5**, **6b**. Thermal ellipsoids are drawn with 50% probability level. Hydrogen atoms and PF_6^- anions are omitted for clarity. Selected bond lengths (in Å) and angles (in $^\circ$): **5**: Os1–N1 2.043(4), Os1–C8 2.082(4), Os1–N2 2.178(4), Os1–C1 2.175(5), Os1–C2 2.175(5), Os1–C3 2.215(5), N1–Os1–C8 85.57(16), N1–Os1–N2 84.94(15), N2–Os1–C8 77.57(17), C16–N1–Os1 174.4(4). **3b**: Os–N27 2.005(5), Os–N30 2.008(5), Os–N15 2.048(5), Os–N12 2.050(5), Os–N1 2.134(4), Os–C21 2.040(5), N27–Os–N15 91.07(19), N30–Os–N15 172.86(18), C21–Os–N15 79.6(2), N27–Os–N12 172.14(19), C21–Os–N1 171.1(2). **6b**: Os–N1 2.056(14), Os–N2 1.984(14), Os–N3 2.168(7), Os–N4 2.003(7), Os–N12 2.126(6), Os–C16 2.053(8), N2–Os–N1 174.4(2), C16–Os–N12 171.7(4), N2–Os–N3 90.5(4), N4–Os–N3 175.2(3), C16–Os–N3 79.0(3).

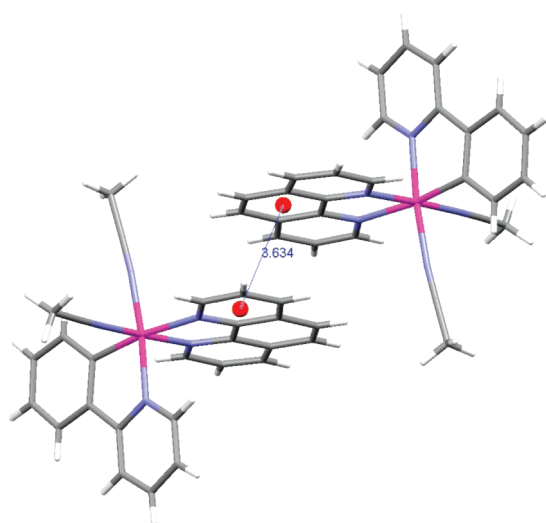


Figure 2. Stacking interactions in the crystal structure of complex **3b** with the centroid–centroid distance of 3.634 Å.

The rate constants k_3 are rather high for all compounds. There is no significant difference between the complexes, but compound **7a** has the lowest value of k_3 . Interestingly,

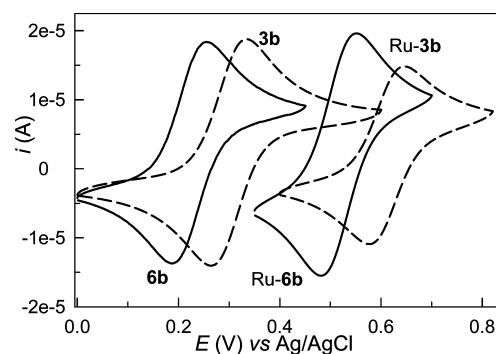


Figure 3. Comparison of cyclic voltammograms of selected cyclometalated osmium compounds reported here and the corresponding ruthenium counterparts. Conditions: complexes 10^{-3} M, glassy carbon working electrode, 25 $^\circ\text{C}$, scan rate 0.1 V s^{-1} , 0.1 M $(n\text{-Bu})_4\text{NPF}_6$ in MeCN.

the k_3 for **7b** is higher almost by the order of magnitude though **7b** contains phen instead of bpy as in **7a**. One may also notice that the reduction potentials of **7a** and **7b** are the same in acetonitrile, but **7b** is more oxidizing than **7a** by about 60 mV in water. Curiously, this effect is not observed for the **4a,b** pair of 2-phenylpyridine complexes. It should also be mentioned that in this study we were unable to

Table 2. Reduction Potentials (in mV versus Ag/AgCl) at 25 °C, Scan Rate 0.1 V s⁻¹, 0.1 M (n-Bu)₄NPF₆ in CH₃CN or Water, and the Rate Constants *k*₃ (in M⁻¹ s⁻¹) for Oxidation of GO(red) by the Electrochemically Generated Os^{III} Species at pH 7.0 (0.01 M phosphate)

compound	M = Os		M = Ru		10 ⁶ × <i>k</i> ₃
	MeCN	H ₂ O	MeCN	H ₂ O	
[M(<i>o</i> -C ₆ H ₄ CH ₂ NMe ₂ - <i>κ</i> C, <i>N</i>)(bpy) ₂]PF ₆ (7a)	191	-51	479	231	0.67 ± 0.02
[M(<i>o</i> -C ₆ H ₄ CH ₂ NMe ₂ - <i>κ</i> C, <i>N</i>)(phen) ₂]PF ₆ (7b)	192	13	471	250	4.80 ± 0.3
[M(<i>o</i> -C ₆ H ₄ CH ₂ NMe ₂ - <i>κ</i> C, <i>N</i>)(phen)(NCMe) ₂]PF ₆ (6b)	221	32	510	332	2.0 ± 0.3
[M(<i>o</i> -C ₆ H ₄ py- <i>κ</i> C, <i>N</i>)(bpy) ₂]PF ₆ (4a)	271	84	531	329	3.9 ± 0.1
[M(<i>o</i> -C ₆ H ₄ py- <i>κ</i> C, <i>N</i>)(phen) ₂]PF ₆ (4b)	282	31	537	324	1.8 ± 0.2
[M(<i>o</i> -C ₆ H ₄ py- <i>κ</i> C, <i>N</i>)(phen)(NCMe) ₂]PF ₆ (3b)	299	109	605	423	2.9 ± 0.3

achieve the *k*₃ of 10⁷ M⁻¹ s⁻¹ for **4b** as previously reported.²⁵ We could not suggest obvious reasons for this inconsistency. The value of *k*₃ could be affected by slightly different properties of the GO sample used in this study and by the fact that determination of the *i*_{cat}/*i*_o ratio from the data such as in Figure 4 is rather arbitrary. This might explain the fluctuation in *k*₃. It should be noted that in some cases the reported values of *k*₃ differ by a factor of 100.²⁸ In any case, the values of the rate constants *k*₃ summarized in Table 2 do sound reasonable²⁸ and, supported by the fact that these now easier accessible complexes have low reduction potentials in aqueous medium, make the complexes promising materials for biochemical and related applications.

Conclusions

Electrophilic C(sp²)-H cyclometalation by chloro-bridged osmium(II) dimer [OsCl(μ-Cl)(η⁶-C₆H₆)₂] affords a set of

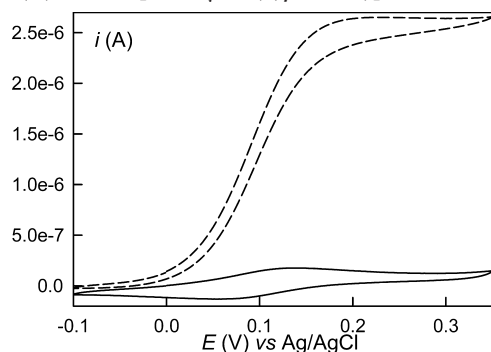


Figure 4. Cyclic voltammogram of complex **7b** (1 × 10⁻⁴ M) without (solid line) and in the presence (dotted line) of GO (1 × 10⁻⁶ M) and 0.05 M of D-glucose at pH 7.0, scan rate 3 mV s⁻¹.

easy to derivatize cyclometalated osmium(II) compounds such as **1**, **2**, and **5** in good yields under very mild conditions. This procedure is obviously cleaner than the synthesis of the compounds using toxic mercurated precursors and makes bidentate osmium(II) cycles more accessible. The octahedral compounds are readily reduced/oxidized at the electrode and have, by about 0.3 V, lower reduction potentials compared to the corresponding Ru^{II} counterparts. New compounds may find applications in various fields including bioamperometric biosensors⁵² because they have been shown to possess high activity as mediators of glucose oxidase.

Acknowledgment. We would like to thank CONACyT for financial support (Project 57556) and for a grant to R.C.-C.

Supporting Information Available: Crystallographic CIF files for compounds **3b**, **5**, and **6b**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

IC800251T

- (47) Degani, Y.; Heller, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2357–2358.
 (48) Heller, A. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 128–134.
 (49) Dequaire, M.; Limoges, B.; Moiroux, J.; Saveant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 240–253.
 (50) Soukharev, V.; Mano, N.; Heller, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8368–8369.
 (51) Wilson, R.; Turner, A. P. F. *Biosens. Bioelectron.* **1992**, *7*, 165–185.
 (52) Castillo, J.; Gáspár, S.; Leth, S.; Niculescu, M. A.; Mortari, A.; Bontidean, I.; Soukharev, V.; Dorneanu, S. A.; Ryabov, A. D.; Csöregi, E. *Sens. Actuators, B* **2004**, *102*, 179–194.