

Bimetallikompleksikatalyyysi

Pro Gradu -tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

Orgaanisen kemian osasto

12.6.2021

Toni Penttilä

Tiivistelmä

Tämän Pro Gradu -tutkielman kirjallisessa osassa käsitellään perinteisen metallikatalyysin pohjalta syntynyttä bimetallikatalyysiä, jossa joko kahdesta samasta tai eri siirtymämetallista koostuva kompleksi toimii reaktiivisena katalyyttinä. Tutkielmassa tutustutaan, kuinka kahden metallin tuoma dinukleaarisuus vaikuttaa yhdisteen ominaisuuksiin ja mitä etuja ne antavat monometallikomplekseihin nähden. Lisäksi käydään läpi luonnosta löytyvien dinukleaaristen metalloentsyymien rakenteita, reaktiomekanismeja ja tärkeyttä biologisissa reaktioissa. Lopuksi esitellään esimerkkejä bimetallikatalysoiduista reaktioista, joissa bimetallikatalyytit ovat esittäneet mielenkiintoista reaktiokykyä, selektiivisyyttä tai paremmuutta vastaaviin monometallikatalyytteihin verrattuna.

Tutkielman kokeellisessa osuudessa syntetisoitiin onnistuneesti yksi dipalladiumkompleksi sekä kahden orgaanisen ligandin synteetit aloitettiin. Dipalladiumkompleksin katalyyttisiä ominaisuuksia tutkittiin Suzuki- ja Heck-ristikytöntäreaktioissa, joissa tulokset olivat vaihtelevia. Suzuki-kytkennässä katalyytti toimi paremmin elektroniköyhällä metyyli-4-bromobentsoaatilla kuin elektronirikkaalla 4-bromoanisolilla, mutta konversiot jäivät silti mataliksi. Heck-kytkennässä ei havaittu reaktiota metyyli-4-bromobentsoatin ja sykloheksenin välillä.

Esipuhe

Pro Gradu -tutkielman erikoistyö suoritettiin Jyväskylän yliopistossa orgaanisen kemian osastolla keväällä 2019 osana tutkijatohtori Toni T. Metsäsen tutkimusprojektia, jonka on rahoittanut Suomen Akatemia. Tutkielman kirjallisen osan aineisto ja lähdemateriaali on etsitty SciFinder- ja Google Scholar -tietokantoja sekä eri kustantajien verkkosivustoja hyödyntäen. Tutkielman aiheen inspiraationa toimi oma mielenkiinto metalli- ja katalyysikemiaa kohtaan, jonka lisäksi vaikutteita haettiin erityisesti Christopher Uyedan ja Neil P. Mankadin tutkimuksista, jotka keskittyvät bimetallikatalyysin ja metalli–metalli-vuorovaikutusten hyödyntämiseen orgaanisen kemian synteesissä.

Tutkielman vastaavina ohjaajina toimivat tutkijatohtori Toni T. Metsänen ja professori Petri M. Pihko, joita haluan kiittää erittäin lämpimästi avusta ja ideoista. Lisäksi kiitän myös professori Matti Haukkaa tutkielman tarkastuksesta. Kiitos kaikille Pihko Group:n jäsenille sekä ystäväilleni päivittäisistä nauruista, tsempeistä ja seurasta. Tiiviin yhteisöimme ansiosta muistelen ruoka- ja kahvituntiemme huulenheittoja lämpimin mielin vielä tulevinakin vuosina. Olen erityisen kiitollinen perheelleni ja läheisilleni, jotka valoivat toivoa ja pitivät pääni ylhäällä henkisesti raskainakin aikoina.

Jyväskylässä 12.6.2021

Toni Penttilä

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	i
Esipuhe.....	ii
Sisällysluettelo.....	iii
Käytetyt lyhenteet.....	v
KIRJALLINEN OSA.....	1
1 Johdanto.....	2
2 Siirtymämetallikompleksien luokittelu.....	5
3 Bimetallikatalyysi.....	7
3.1 Metalli–metalli-vuorovaikutus.....	9
3.2 Katalyysityypit.....	11
4 Luonnon dinukleaariset metalloentsyymit.....	15
4.1 Happea sitovat proteiinit.....	16
4.1.1 Hemosyaniini.....	16
4.1.2 Hemerytriini.....	17
4.2 Hapetus–pelkistysreaktioihin osallistuvat bimetallientsyymit.....	18
4.2.1 Metaanimono-oksigenaasi.....	18
4.2.1.1 Liukeneva metaanimono-oksigenaasi, sMMO.....	19
4.2.1.2 Pienhiukkasmetaanimono-oksigenaasi, pMMO.....	20
4.2.1.3 Metaanimono-oksigenaasin hapetusreaktio.....	21
4.2.2 Tyrosinaasi.....	22
4.2.3 Ribonukleotidireduktaasi.....	24
4.2.4 Hydrogenaasi.....	28
5 Esimerkkejä bimetallikatalysoiduista reaktioista.....	32
5.1 Hapetus–pelkistys-reaktiot.....	33
5.1.1 Vetymolekyylin aktivointi metallikatalyytillä.....	33
5.1.1.1 Olefiinien hydraus.....	34
5.1.1.2 Alkyynien osittaisvedytys.....	36
5.1.2 α -Hydroksylaatio.....	39
5.2 Syklisaatioreaktiot.....	40
5.2.1 Syklotrimerisaatio.....	40
5.2.2 Dihydroalkoksylaatio.....	43
5.3 Kumada-ristikytäntäreaktio.....	45
5.4 Alkyynien hydrostannylaatio.....	48
6 Yhteenveto.....	53
KOKEELLINEN OSA.....	54
7 Työn tarkoitus.....	55

8	Synteesisuunnittelu.....	55
9	Tulokset.....	58
9.1	Ligandien synteesi	58
9.2	Dipalladiumkompleksin muodostus	61
9.3	Testireaktioiden tulokset.....	63
10	Yhteenvedo.....	65
11	Kokeelliset menetelmät	66
11.1	Reagenssit ja mittalaitteet	66
11.2	2,2'-Bipyridiiniligandi	67
11.2.1	<i>N</i> ⁶ , <i>N</i> ^{6'} -bis(1-hydroksi-2-metyylipropan-2-yyli)-[2,2'-bipyridiini]-6,6'- dikarboksamidi	67
11.2.2	6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiini	68
11.3	1,8-Naftyridiiniligandi	69
11.3.1	2-amino-7-hydroksi-1,8-naftyridiini	69
11.3.2	1,8-naftyridiini-2,7-dioli.....	69
11.3.3	2,7-dikloori-1,8-naftyridiini	71
11.3.4	1,8-naftyridiini-2,7-dikarbonitriili.....	71
11.3.5	1,8-naftyridiini-2,7-dikarbaldehydi	72
11.3.6	2-metyyli-1,8-naftyridiini.....	73
11.4	4,5-diatsafluoreeniligandi	74
11.4.1	4,5-diatsafluoren-9-oni	74
11.5	Bis(asetonitriili)dikloropalladium, Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	75
11.6	Kompleksointireaktiot.....	75
11.6.1	Bis(dikloropalladium)(124)-kompleksi.....	75
11.7	Testireaktiot	76
11.7.1	Suzuki-kytkentöjen yleinen synteesimenetelmä	76
11.7.2	Heck-kytkentöjen yleinen synteesimenetelmä	77
12	Lähteet.....	78
	Liitteet	87

Käytetyt lyhenteet

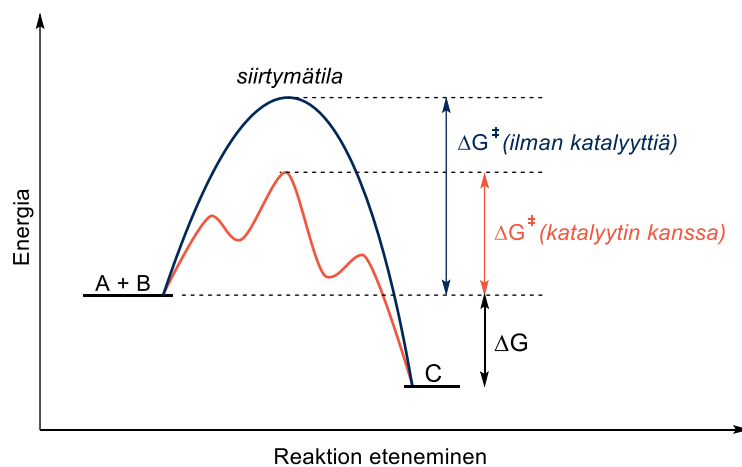
Ac	asetyyli
Ar	aryyli
ATR	heikentynyt kokonaisheijastus, <i>attenuated total reflectance</i>
BDY	2,2'-bipyridiini
bpm	bis(pyratsol-1-yyli)metaani
Bu	butyyli
COD	syklo-okta-1,5-dieeni
DAD	1,4-diatsadieeni
DCM	dikloorimetaani
DFT	tiheysfunktionaaliteoria, <i>density functional theory</i>
DMAP	4-dimetyyliaminopyridiini
DMF	dimetyyliformamidi
DMSO	dimetyylisulfoksidi
dppb	1,4-bis(difenyylifosfino)butaani
Et	etyyli
Hex	heksaani, heksyyli
HOMO	korkein miehitetty molekyyliorbitaali, <i>highest occupied molecular orbital</i>
hppH	1,3,4,6,7,8-heksahydro-2 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i>]pyrimidiini
H ₄ MPT	tetrahydrometanopteriini
<i>i</i>	<i>iso-</i>
IP	2-iminopyridiini
IR	infrapuna, <i>infrared</i>
LUMO	alin miehittämätön molekyyliorbitaali, <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
Me	metyyli
Mes	2,4,6-trimetyylifenyyl (mesityyli)
MMO	metaanimono-oksigenaasi
NADPH	nikotiiniamidiadeniinidinukleotidifosfaatti
NDI	naftirydiinidiimiini

NHC	N-heterosyklikarbeeni
NMR	ydinmagneettinen resonanssi, <i>nuclear magnetic resonance</i>
Okt	oktyyli
<i>p</i>	<i>para-</i> , paine
Ph	fenyyl
pMMO	pienhiukkasmetaanimono-oksigenaasi, <i>particulate methane monooxygenase</i>
Pr	propyyli
rNDP	ribonukleosididifosfaattireduktaasi
rt	huoneenlämpötila, <i>room temperature</i>
sMMO	liukeneva metaanimono-oksigenaasi, <i>soluble methane monooxygenase</i>
sp	sulamispiste
T	lämpötila
<i>t</i>	<i>tert-</i>
TCE- <i>d</i> ₂	Deuteroitu 1,1,2,2-tetrakloorietaani
TEA	trietyyliamiini
THF	tetrahydrofuraani
TLC	ohutkerroskromatografia, <i>thin-layer chromatography</i>
TMEDA	N, N, N', N'-tetrametyylietaani-1,2-diamiini
TOF	katalyyttinen frekvenssi, <i>turnover frequency</i>
Tol	tolueeni
Ts	tolueenisulfonyyli (tosyyli)
UV	ultravioletti

KIRJALLINEN OSA

1 Johdanto

Katalyyysi on prosessi, jossa systeemissä itsessään kulumaton yhdiste, katalyytti, nostaa reaktion reaktionopeutta muuttamatta Gibbsin kokonaisenergiämäärää.¹ Katalyytin toiminta perustuu substraattien välisen aktivaatioenergian alentamiseen, jolloin muodostuu uusi, vaihtoehtoinen reaktioreitti (Kaavio 1). Tämän lisäksi tuotteiden määrästä ja reaktiotyypistä riippuen, katalyytin avulla voidaan usein selektiivisesti muodostaa vain yhtä haluttua tuotetta. On myös mahdollista, että reaktio ei etene ollenkaan ilman katalyytin läsnäoloa, koska reaktionopeus on muutoin liian hidas.² Koska katalyytti ei itse kulu reaktiossa, hyvinkin pienillä ainemäärillä voidaan saavuttaa moninkertainen hyöty. Jokapäiväinen esimerkki katalyytistä on esimerkiksi autojen pakoputkistossa sijaitseva katalysaattori. Se on rakenteeltaan hunajakennon tapainen jalometalleilla, kuten palladiumilla, platinalla ja rodiumilla päällystetty tiheä metallikehys, joka katalysoi pakokaasun sisältämän hiilimonoksidin ja hiilivetyjen hapettumista sekä typpioksidien pelkistymistä ilmastolle vähemmän haitallisiksi yhdisteiksi.³



Kaavio 1: Yksinkertainen potentiaalienergiadiagrammi eksotermisestä katalyyysi-reaktiosta. Aktivaatioenergia on huomattavasti korkeampi ilman katalyyttiä (sininen) kuin katalyytin kanssa (oranssi).

Katalyyysiprosessit voidaan jakaa kahteen luokkaan: heterogeeniseen ja homogeeniseen katalyyysiin. Heterogeenisessä katalyyysissä katalyytti ja lähtöreagenssit ovat eri faasissa, kun taas homogeenisessä katalyyysissä ne ovat samassa faasissa. Heterogeenisen katalyyysin hyviä puolia ovat usein katalyytin helppo erotus reaktioseoksesta, mutta homogeeniseen katalyyysiin verrattuna selektiivisyys ja reaktionopeus voivat olla heikompia. Teollisuudessa katalyyysin

hyödyntäminen on lähes välttämätöntä ja arvioidaankin, että kaikista kaupallisesti tuotetuista kemikaaleista 90 % sisältää valmistusprosessissaan vähintään yhden katalyyttisen vaiheen.^{4,5} Tärkeimpiin katalyysiprosesseihin kuuluvat muun muassa ammoniakkin ja rikkihapon valmistus, polymeerikemia sekä öljynjalostus.⁶

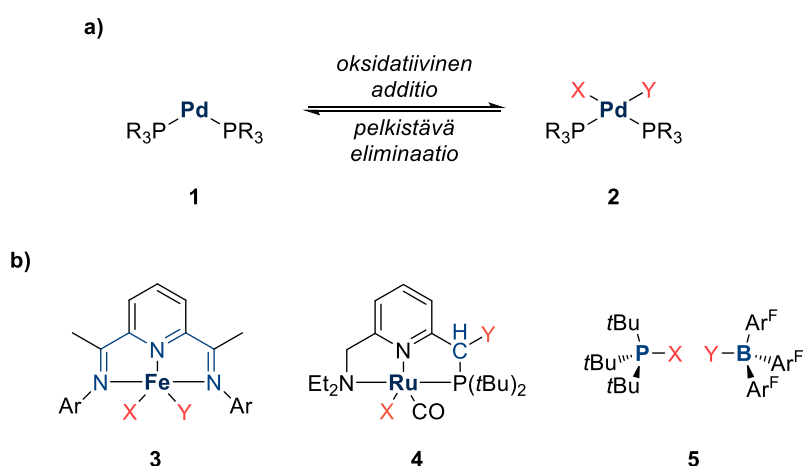
Siirtymämetallit ovat keskinäisessä asemassa katalyysireaktioissa, mikä johtuu niiden monipuolisista ominaisuuksista ja erilaisista kemiallisista luonteista. Siirtymämetallit voivat olla joko neutraaleja tai voivat muodostaa useita eri hapetusasteen kationeja, mikä vaikuttaa niiden hapetus–pelkistysominaisuuksiin. Lisäksi siirtymämetalleilla osittain täyttyneet d-orbitaalit aiheuttavat komplekseissa erityyppisiä elektronisia ja sähkömagneettisia piirteitä, mikä johtaa kompleksien taipumukseen yhden elektronin hapetus–pelkistysreaktioihin. Korkean elektroniaffiniteetin omaavilla metalleilla on myös Lewis-hapanta luonnetta (Taulukko 1). Ligandit ovat merkittävässä roolissa kompleksien muodostumisessa ja pystyvät koordinoituessaan vuorovaikuttamaan metallikompleksien termodynaamisiin ja kineettisiin ominaisuuksiin. Ligandit ovat usein myös reaktion kannalta tärkeä osa yhdisteen avaruudellista rakennetta.⁷

Taulukko 1: Valittujen metalli-ionien luokittelu Pearsonin HSAB-teorian⁸ mukaan

Kovat Lewis-hapot	Rajalla olevat Lewis-hapot	Pehmeät Lewis-hapot
K ⁺ , Li ⁺ , Na ⁺ , Be ²⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Sr ²⁺ , Al ³⁺ , Co ³⁺ , Cr ³⁺ , Fe ³⁺ , Ga ³⁺ , In ³⁺ , Sc ³⁺ , Si ⁴⁺ , Ti ⁴⁺ , Zr ⁴⁺	Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Fe ²⁺ , Ni ²⁺ , Pb ²⁺ , Sn ²⁺ , Zn ²⁺ , Ir ³⁺ , Rh ³⁺ ,	M ⁰ (metalliatomit) Ag ⁺ , Au ⁺ , Cs ⁺ , Cu ⁺ , Hg ⁺ , Cd ²⁺ , Hg ²⁺ , Pd ²⁺ , Pt ²⁺

Orgaanisen kemian homogeenisen katalyysin vallitsevana ajatusmallina on perinteisesti ollut yhden reaktiivisen paikan sisältävien katalyysisysteemien käyttö.⁹ Esimerkiksi Pd-katalysoidut C–C- tai C–X-kytkentäreaktiot (X = esim. B, O, N, halidi) ovat mullistaneet synteetikemian mahdollistamalla monimutkaisten molekyylien muodostamisen yksinkertaisemmista rakennuspalikoista.¹⁰ Vaikkakin huolellisella ligandien steeristen ja elektronisten ominaisuuksien kontrolloinnilla voidaan vaikuttaa katalyytin reaktiivisuuteen ja/tai selektiivisyyteen, reaktion kannalta oleellimmat vaiheet – sidosten aktivointi ja

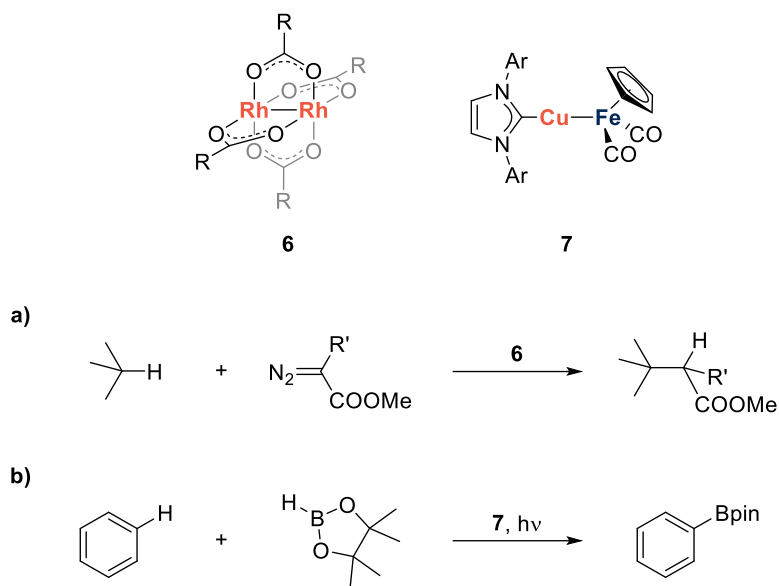
muodostuminen – tapahtuvat silti yhden metallikeskuksen kautta. Ligandit toimivat siis eräänlaisina sivustakatsojina metallin tehdessä kaiken työn (Kaavio 2 a)). Aihetta on lähestytty hyödyntämällä hapetus–pelkistysaktiivisia ligandeja tai turhautuneita Lewisin happo–emäspareja, jotka pystyvät ominaisuuksistaan riippuen osallistumaan katalyyttiseen sykliin joko vastaanottamalla ja luovuttamalla elektroneja tai auttamalla substraattien kovalenttisten sidosten muodostamisessa ja katkaisemisessa (Kaavio 2 b)).^{9,11} Tällöin nämä reaktiovaiheet eivät enää keskity vain metallikeskukselle, vaan delokalisoituvat kahden reaktiivisen paikan, metallin ja ligandin, kesken.⁹



Kaavio 2: **a)** Tavallisen Pd-katalyytin hapetus–pelkistysvaiheet katalyyttisessä syklissä.

b) Kaksi hapetus–pelkistysaktiivisen ligandin muodostamaa kompleksia ja turhautunut Lewisin happo–emäs-pari.^{12–14}

Vaihtoehtoisesti metallien määrää voidaan lisätä katalyyttisessä systeemissä, sillä metalli–metalli-sidoksia sisältävien kompleksien on jo pitkään tunnettu osallistuvan sidosaktivaatioreaktioihin (Kaavio 3). Erityisesti homobimetallikompleksit ovat osoittautuneet lupaaviksi katalyyteiksi, jotka teoriassa pystyvät delokalisoimaan sekä hapetus- ja pelkistys- että sidosten aktivointi- ja muodostusvaiheita kahden reaktiivisen metallin välille. Heterobimetallikompleksit taas muistuttavat mekanistisesti pääryhmien turhautuneita Lewis-pareja delokalisoidessaan sidosaktivoinnin/sidoksen muodostamisen kahden metallin välille, mutta joista vain toinen on hapetus–pelkistysaktiivinen.⁹



Kaavio 3: Siipiratasta muistuttava dirodiumkatalyytti sekä CuFe-katalyytti.

a) Karbenoidin C–H-funktionalisointireaktio.¹⁵

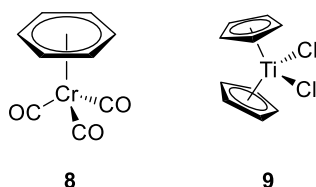
b) Fotokemiallinen C–H-borylaatioreaktio.¹⁶

Näiden alkusanojen valossa tämän Pro gradu -tutkielman teemana käsitellään perinteisen katalyyysin pohjalta syntyneitä bimetallikatalyysejä, metalli–metalli-vuorovaikutuksen hyödyntämistä orgaanisessa kemiassa sekä pohditaan, mitä etuja bimetallikompleksit voivat mahdollisesti antaa monometallikatalyytteihin verrattuna.

2 Siirtymämetallikompleksien luokittelu

Siirtymämetallikompleksien luokittelussa käytetään yleisesti M. L. H. Greenin julkaisemaa CBC-metodia (*Covalent Bond Classification method*) metallien ja ligandien välisten kovalenttisten sidosten kuvaamiseen. Normaalisti muodollista hapetusastetta laskiessa homopolaariset metalli–metallisidokset jätetään huomiotta, vaikka pohjimmiltaan useissa siirtymämetalliyhdisteissä sidos ei eroa tavallisesta kovalenttisesta sidoksesta mitenkään. Tämän pohjalta metodi ei ota kantaa hapetusasteeseen, joka esimerkiksi monimutkaisissa organometallikomplekseissa voi aiheuttaa vaikeuksia alkuaineen kemiallisten ominaisuuksien hahmottamiseen. Lisäksi koordinaatiolukua, eli keskusatomiin, -ioniin tai -molekyyliin sitoutuneiden atomien/ionien/molekyylien määrää, ei käytetä CBC-metodissa, koska sen käyttö

voi olla sekavaa polyhaptisissa ligandeissa, jotka eivät sitoudu keskusatomiin kahden elektronin sidoksilla. Näihin ligandeihin lukeutuvat muun muassa η^6 -bentseeni ja syklopentadienyyl (η^5 -C₅H₅⁻), joihin voidaan viitata asiayhteydestä riippuen yhtenä ligandina, ”pseudokolmekoordinaattina” elektroniparien lukumäärän mukaan tai metallikeskukseen sitoutuneiden hiiliatomien (6 ja 5) perusteella (Kuva 1).¹⁷



Kuva 1: (Bentseeni)trikarbonyylichromi ja titanoseenidikloridi sisältävät polyhaptisia ligandeja.^{18,19}

CBC-metodissa ligandit on jaettu X-, L- ja Z-tyyppeihin ligatoituvien atomien sidostyyppin mukaan (Kaavio 4). X-tyypin ligandit ovat neutraaleja tai anionisia, luovuttavat yhden elektronin keskusmetallille (M) ja vastaanottavat metallilta yhden elektronin, eli muodostavat niin sanotusti tavallisen kovalenttisen sidoksen. L-tyypin ligandit luovuttavat sitoutuessaan kaksi elektronia metallille, kun taas Z-tyypin ligandit vastaanottavat metallilta kaksi elektronia. L- ja Z-tyypin ligandit muodostavat metallin kanssa datiivisen kovalenttisen sidoksen. Näiden määritelmien perusteella metallikompleksit voidaan siis esittää muodossa $[ML_lX_xZ_z]^{n\pm}$. Asia ei kuitenkaan ole yksinkertaisuudessaan aina näin helppoa, sillä esimerkiksi suurimmassa osassa yhdisteissä, joissa esiintyy Z-tyypin ligandeja, esiintyy myös L-tyypin ligandeja. Näissä tapauksissa käytetään lisäsääntöä $LZ \rightarrow X_2$ (esim. $H_3N-M-BR_3 \equiv H_3N^+-M-B^-R_3 = XMX$), koska ottaen huomioon myös elektronien jakaantumisen ligandeilla, tämä kuvaa kompleksia paremmin. Lisäksi muunnettaessa kationit ja anionit neutraaliin MLX-luokkaan, käytetään sääntöjä $L^+ \rightarrow X$ ja $X^- \rightarrow L$ sekä harvoissa tapauksissa $L^- \rightarrow LX$ ja $X^+ \rightarrow Z$.

$M \overset{\cdot\cdot}{\curvearrowright} X$	1 e ⁻ donori	X = halogeeni, H, OH, CN, alkyyli, aryyli...
$M \leftarrow :L$	2 e ⁻ donori	L = amiinit, fosfiinit, CO, H ₂ O, N-heterosyklisarbeenit...
$M : \rightarrow Z$	2 e ⁻ akseptori	Z = Lewis-hapot (AlMe ₃ , boraanit...)

Kaavio 4: Metalliliigandi-sidosten luokittelu CBC-metodilla siirtymämetalliyhdisteissä.^{17,20}

Taulukko 2: Esimerkkejä eri yhdisteiden luokittelusta CBC-metodilla¹⁷

Luokka	Esimerkkiyhdiste
ML ₂ X ₂	Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂
ML ₃ X ₃	[CoF ₆] ³⁻ , [Co(NH ₃) ₆] ³⁺
ML ₆	Mo(CO) ₆ , Cr(η ⁶ -bentseeni)(CO) ₃
ML ₄ X ₄ Z	Mo(η-C ₅ H ₅) ₂ H ₂ (AlMe ₃)
ML ₆ X ₂	Ti(η ⁵ -C ₅ H ₅) ₂ (CO) ₂
MLX ₇	[Ir(PR ₃) ₂ H ₆] ⁺

3 Bimetallikatalyyysi

Homogeenisen katalyyysin siirtymämetallikatalyytit ovat tyypillisesti koostuneet vain yhdestä reaktiivisesta paikasta, siirtymämetallikeskuksesta (Taulukko 3), ja sitä ympäröivistä ligandeista.²¹ Katalyyttisten reaktioiden suunnitteluvaiheessa pääpaino on tällöin ollut metallin luonteesta ja ligandien elektronisen ja avaruudellisen rakenteen muokkaamisessa, minkä avulla katalyyttien selektiivisyyteen sekä tehokkuuteen on pystytty vaikuttamaan. Vaikkakin kyseinen katalyyttisuunnittelu on tuottanut valtavan määrän uusia reaktioita, useamman kuin yhden aktiivisen metallikeskuksen sisältämä systeemi voi mahdollistaa pääsyn moneen vaikeaan ja/tai aiemmin saavuttamattomaan yhdisteeseen.²² Bimetallikatalyytit tuovat esille erilaisen näkökulman suunnitteluvaiheeseen, kun lisämuuttujiksi nousevat kahden metallin välinen yhteensopivuus sekä katalyytin kaksiytimisyys, eli dinukleaarisuus, minkä ansiosta ne voivat tarjota potentiaalisesti täysin uudet ja tehostetut ominaisuudet monometallikatalyytteihin verrattuna.²¹

Taulukko 3: Jaksollisen järjestelmän d-lohkon siirtymämetallit.

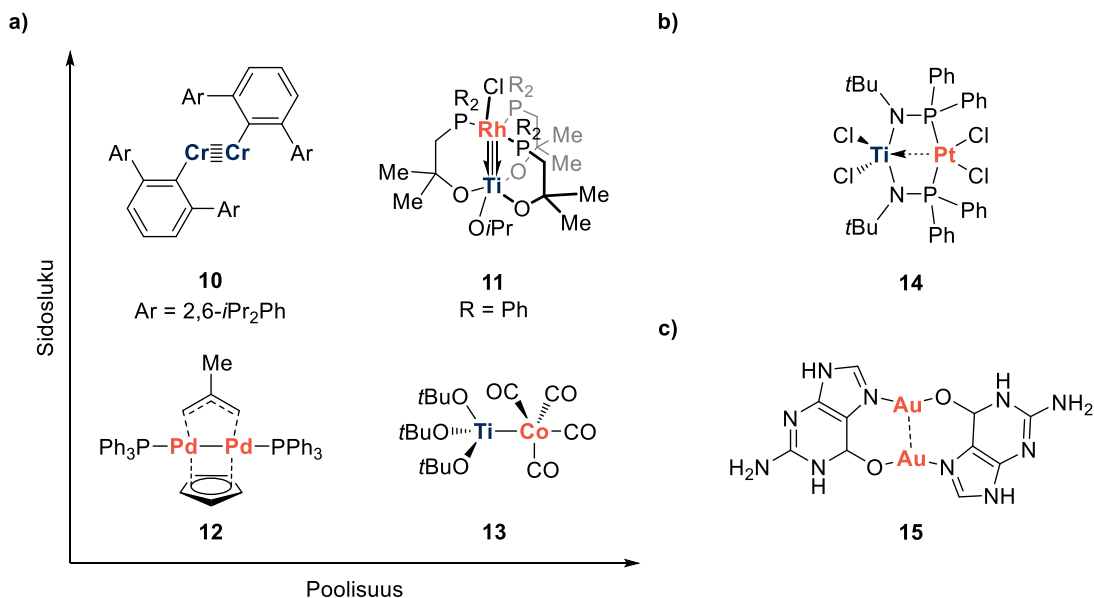
Ryhmä Jakso	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4	²¹ Sc	²² Ti	²³ V	²⁴ Cr	²⁵ Mn	²⁶ Fe	²⁷ Co	²⁸ Ni	²⁹ Cu	³⁰ Zn
5	³⁹ Y	⁴⁰ Zr	⁴¹ Nb	⁴² Mo	⁴³ Tc	⁴⁴ Ru	⁴⁵ Rh	⁴⁶ Pd	⁴⁷ Ag	⁴⁸ Cd
6	⁵⁷ La	⁷² Hf	⁷³ Ta	⁷⁴ W	⁷⁵ Re	⁷⁶ Os	⁷⁷ Ir	⁷⁸ Pt	⁷⁹ Au	⁸⁰ Hg
7	⁸⁹ Ac	¹⁰⁴ Rf	¹⁰⁵ Db	¹⁰⁶ Sg	¹⁰⁷ Bh	¹⁰⁸ Hs	¹⁰⁹ Mt	¹¹⁰ Ds	¹¹¹ Rg	¹¹² Cn

Inspiraation bimetallikatalyyteille laboratoriosynteeseissä voidaan sanoa olevan lähtöisin luonnon monimutkaisista metalloentsyymeistä, jotka suorittavat hapetus–pelkistys-reaktioita erittäin selektiivisesti useiden metallikompleksien toimiessa yhteistyössä keskenään.²³ Monipuolisten mahdollisuuksien ansiosta metalli–metalli-koordinoituneet yhdisteet herättävät kiinnostusta niiden potentiaalisista käyttökohteista erilaisissa sovelluksissa ja reaktiotyypeissä, minkä takia avaintekijänä onkin tutkia ja ymmärtää, kuinka kahden siirtymämetallin välinen vuorovaikutus toimii, jotta sitä voitaisiin hyödyntää.²⁴

Bimetallikatalyyysi ei ole varsinaisesti täysin uusi konsepti monometallikatalyyysiin verrattuna, mutta se ei ole alana levinnyt kovin laajalle. Ensimmäisiä artikkeleita homobimetallikatalyyttien käytöstä orgaanisen kemian reaktioissa julkaistiin jo 1970-luvulla, kun Teyssié *et al.* hyödynsivät Rh₂(OAc)₄-katalyyttiä etyylidiatsoasetatin insertiossa veden, alkoholien tai heikkojen happojen hydroksyyliidokseen.²⁵ Viime vuosikymmenen aikana bimetallikatalyyysin osalta on keskitytty lähinnä katalyyttiseen aktiivisuuteen: joko kehittämällä uusia reaktioita, jotka hyväksikäyttävät kahden metallin yhteistyötä tai tutkimalla jo löydettyjä reaktioita, joissa bimetallisysteemit osoittavat parannusta reaktionopeuteen.²⁶ Koska monometallikatalyyysiin verrattuna käsitteen kehitys ja soveltaminen ovat vielä alkutekijöissä, joissakin olemassa olevissa tapauksissa bimetallivuorovaikutus on saatettu löytää *post hoc* tai oletettu bimetalliyhteistyö onkin osoittautunut monometallien tandemreaktioiksi. Tästä huolimatta, näidenkin tapausten reaktiomekanismien ja selektiivisyystekijöiden ymmärtäminen toimii pohjatietona uusien bimetallisysteemien kehityksessä, joissa nukleaarisuutta ja metalli–metalli-yhteensopivuutta voidaan muokata muista reaktioparametreista riippumatta.

3.1 Metalli–metalli-vuorovaikutus

Siirtymämetallien rooli katalyysissä juontaa niiden kykyyn hyödyntää d-orbitaaleja stabiilien kovalenttisten sidosten muodostuksessa orgaanisten yhdisteiden kanssa.²⁴ Nämä samat elektroniset ominaisuudet mahdollistavat koordinoitumisen ligandien lisäksi myös suoraan kahden metallin välille. Vaikka tämän teorian perusteella mitkä tahansa metallit voisivat osallistua metalli–metalli-sitoutumiseen, käytännössä kyse on lähes aina kahden siirtymämetallin välisestä vuorovaikutuksesta.²³ Metallien välinen sidosvahvuus vaihtelee laajasti niiden elektronisten ominaisuuksien ja sitoutuneiden ligandien mukaan hyvin lyhyestä ja vahvasta sidoksesta, pitkään ja heikkoon sidokseen eri polaarisuuksilla (Kaavio 5 a)).²⁷ Korkea sidospolarisuus on odotettavissa, jos metallien välinen ero hapetusluvussa on huomattava. Homobimetalliyhdisteet ovat yleensä symmetrisiä dimeerejä, jolloin keskusten välinen sidos on pooliton. Ligandien avulla eroavaisuutta muodollisissa hapetusluvuissa voidaan kuitenkin kasvattaa tiettyyn pisteeseen asti, jolloin myös homobimetalliyhdisteissä reaktioon osallistuvien metallien roolien väliset erot korostuvat. Vaihtamalla toinen metalleista kokonaan toiseksi siirtymämetalliksi, saadaan aikaan heterobimetalliyhdiste, jonka ominaisuudet eroavat jo merkittävästi monometalli- tai homobimetallikompleksiin verrattuna.



Kaavio 5: **a)** Eri poolisuuden ja sidoskerraluvun sisältäviä bimetalliyhdisteitä.^{28–31}

Tietyt metallit pystyvät vuorovaikuttamaan toistensa kanssa myös ei-kovalenttisesti:

b) Ti–Pt-datiivinen sidos ja **c)** Au–Au-aurofiilinen vuorovaikutus.^{32,33}

Kovalenttisten sidosten lisäksi tietyt metallit pystyvät vuorovaikuttamaan toistensa kanssa dattiivisten sidosten tai metallofiilisten vuorovaikutusten kautta (Kaavio 5 b)).^{32,33} Datiivista vuorovaikutusta voi esiintyä niin kutsutuissa ”aikaisissa/myöhäisissä” heterobimetalliyhdisteissä, joissa kaksi d-lohkon eri ääripään metallia muodostavat kompleksin.³⁴ Metallien välisen elektronitiheyseronsa takia elektronirikkaampi, myöhäinen Lewis-hapan siirtymämetalli voi Z-tyypin ligandin tavoin luovuttaa elektroniparin elektroniköyhemmälle, aikaiselle Lewis-emäksiselle siirtymämetallille, jolloin muodostuu kovalenttista sidosta muistuttava dattiivinen sidos. Vuorovaikutuksella on voimakas vaikutus molempien siirtymämetallien hapetus–pelkistys-aktiivisuuteen ja se helpottaa myöhemmän siirtymämetallin pelkistymistä. Lisäksi sitoutumiseen osallistuvien orbitaalien lukumäärän kasvaessa myös mahdolliset koordinaatiopaikat lisääntyvät, mikä voi vaikuttaa positiivisesti katalyytin reaktiivisuuteen.

Metallofiiliset vuorovaikutukset (Kaavio 5 c)) ovat vahvempia kuin van der Waalsin voimat, mutta heikompia kuin kovalenttinen sitoutuminen, eli ne ovat vahvuudeltaan verrattavissa vetysidoksiin. Niiden vahvuuden ansiosta metalli–metalli-vuorovaikutusta voidaan hyödyntää muun muassa supramolekyylisessä. Interaktio voi tapahtua inter- tai intramolekulaarisesti ja se on ominainen ryhmän 11 metallikationeilla, kuten kuparilla, hopealla ja kullalla, joilla on täysi valenssikuori.^{32,35} Näistä kolmesta kullalla metallofiilinen vuorovaikutus on yleisesti uskottu olevan vahvin relativististen syiden takia, mutta toisaalta ottaen huomioon metallien kemialliset ominaisuudet yhdisteiden muodostuksessa, esimerkiksi hopea on koordinaatiolukunsa ja -geometriansa ansiosta monipuolisempi.³⁵ Bio- ja nanoteknologian näkökulmasta tällaiset metallien väliset interaktiot ovat erityisen kiinnostavia, sillä hypoteettisesti tulevaisuudessa DNA:n emäspareja voitaisiin korvata metalli–emäs-pareilla, pinota ne metallofiilisten vuorovaikutusten avulla ja lopulta integroida sähköisiin DNA-laitteisiin.³⁶

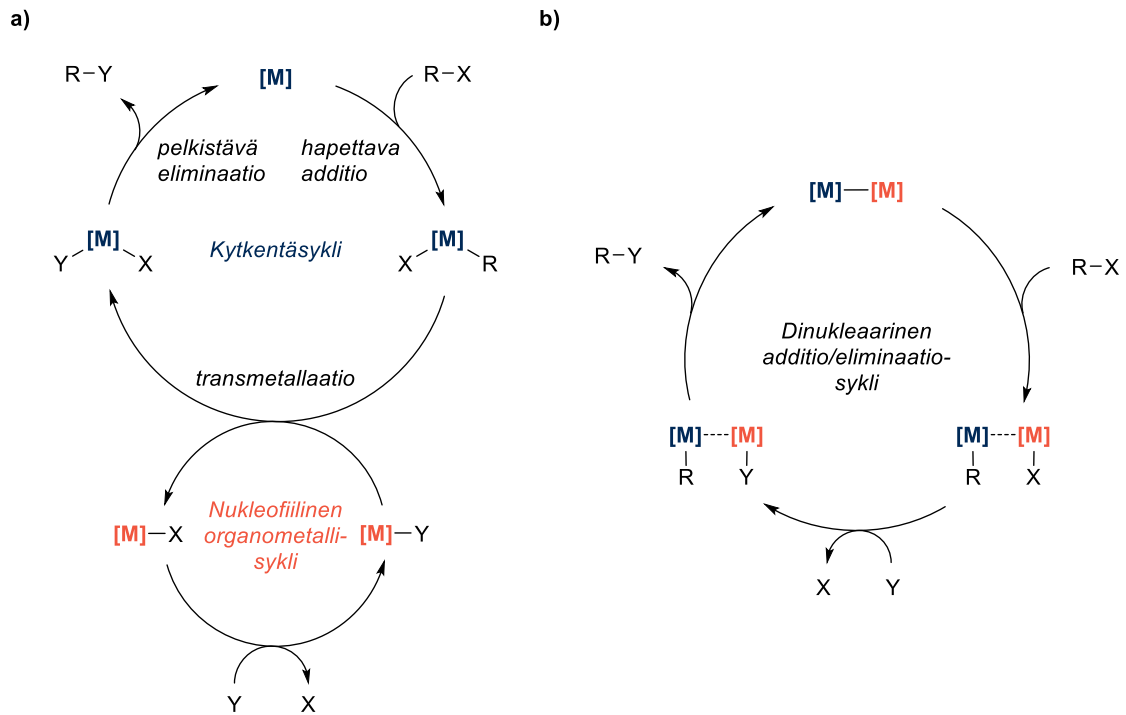
Metalli–metalli-sidosten osallisuus katalyysissä tuo myös haasteita. Metallien välinen sitoutuminen kilpailee metallin ja ligandien välisen sitoutumisen kanssa katalyysireaktion aikana, koska mono- ja dinukleaariset yhdisteet voivat nopeasti muuntua keskenään toisikseen. Vaikka katalyysin aikana muodostuisikin väliaikainen bimetallikompleksi, se ei ole riittävä peruste yhdisteen katalyyttiselle relevanssille, eikä tällöin voida puhua bimetallikatalyysistä. Tämän lisäksi useat systeemit, jotka mahdollistavat stabiilien metalli–metalli-sidosten

muodostumisen, käyttävät katalyyysin kannalta haitallisia tai steerisesti estäviä ligandeja. Vain pieni osa tunnetuista bimetallisysteemeistä sallii orgaanisten substraattien sitoutumisen apikaaliseen asemaan metalli–metalli-sidokseen verrattuna ja vielä harvempi sallii sitoutumisen kahden metallin välille. Siltikin, näiden haasteiden lomassa, kehitysmahdollisuudet stabiilien ja reaktiivisten bimetallikatalyyttien kehitykselle ovat valtavat.²³

Luonnon metallokokofaktorit toimivat tavallisesti happea sitovien proteiinien tai biologisten hapetus–pelkistys-reaktioiden aktiivisina reaktiopaikkoina. Monet näistä kofaktoreista sisältävät metalleja, jotka ovat koordinoituneena aminohappojäännöksiin tai siltaaviin ligandeihin, kuten hydroksideihin, karboksylaatteihin, sulfideihin tai tiolaatteihin. Suorat metalli–metalli-vuorovaikutukset ovat melko harvinaisia, mutta muutamat kokeellisesti karakterisoidut yhdisteet antavat ymmärtää, että metalli–metalli-sidokset voivat toimia tärkeässä roolissa etenkin metallien matalien hapetusasteiden stabiloinnissa. Ilmiö on varsin merkittävä entsyymeillä, sillä biologisten ligandien heikon elektronisen luonteen takia ne ovat yleensä vähemmän sopivia tähän tehtävään. Tästä syystä synteettisissä katalyyteissä käytetään esimerkiksi fosfiineja, koska ne ovat spektrokemialliselta luonteeltaan vahvoja ligandeja.²³

3.2 Katalyyesityypit

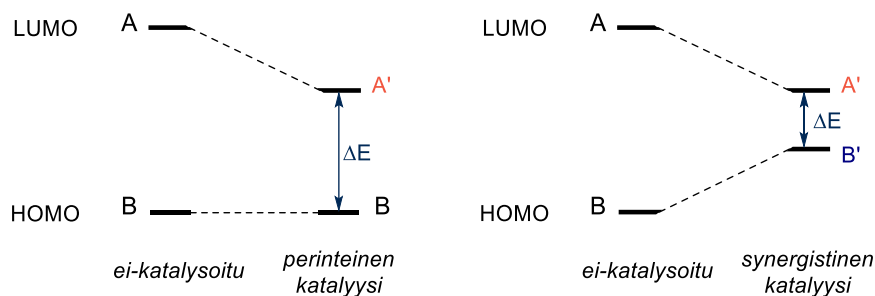
Bimetallisysteemit voidaan jakaa karkeasti kahteen alaryhmään.¹⁰ 1) Ensimmäisessä alaryhmässä reaktiossa on kaksi siirtymämetallikatalyyttiä ja kaksi katalyyttistä sykliä: toisessa syklissä apukatalyytti muodostaa välituotteen, joka transmetallaation kautta liittyy perinteisellä additio/eliminaatio-syklillä toimivaan pääkatalyyttiin (Kaavio 6 a)). Reaktio etenee tällöin synergistisen katalyyysin mukaisesti. 2) Toisessa alaryhmässä reaktiossa on yksi dinukleaarinen katalyyttinen sykli: bimetallisysteemissä metallien välinen sidos katkeaa hapettavassa additiovaiheessa ja muodostuu uudestaan pelkistävässä eliminaatiossa (Kaavio 6 b)).



Kaavio 6: a) Kahden metallin synergistinen katalyysimekanismi.

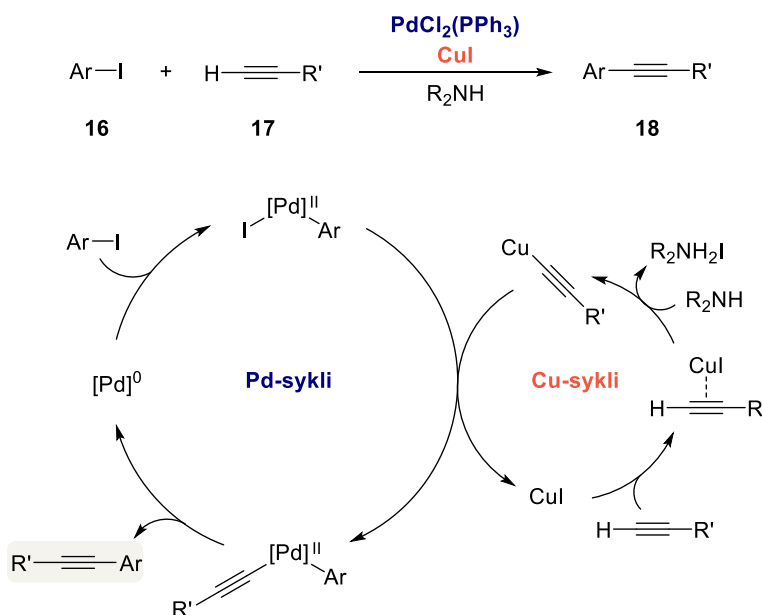
b) Kahden metallin dinukleaarinen katalyysimekanismi.¹⁰

Synergistisessä katalyysissä sekä nukleofiili että elektrofiili aktivoidaan samanaikaisesti eri katalyyteillä, mikä johtaa kahteen reaktiiviseen substraattiin: toiseen, jolla on korkeammalla energialla oleva HOMO-orbitaali sekä toiseen, jolla on matalammalla energialla oleva LUMO-orbitaali lähtöaineiden perustilaan verrattuna (Kuva 2). Oikealla tavalla valittuna substraatit reagoivat aktivaation jälkeen toistensa kanssa nopeasti ja muodostavat tuotteen. Mitä lähempänä orbitaalien energiat ovat toisiaan, sitä suuremmaksi reaktionopeus kasvaa.²²



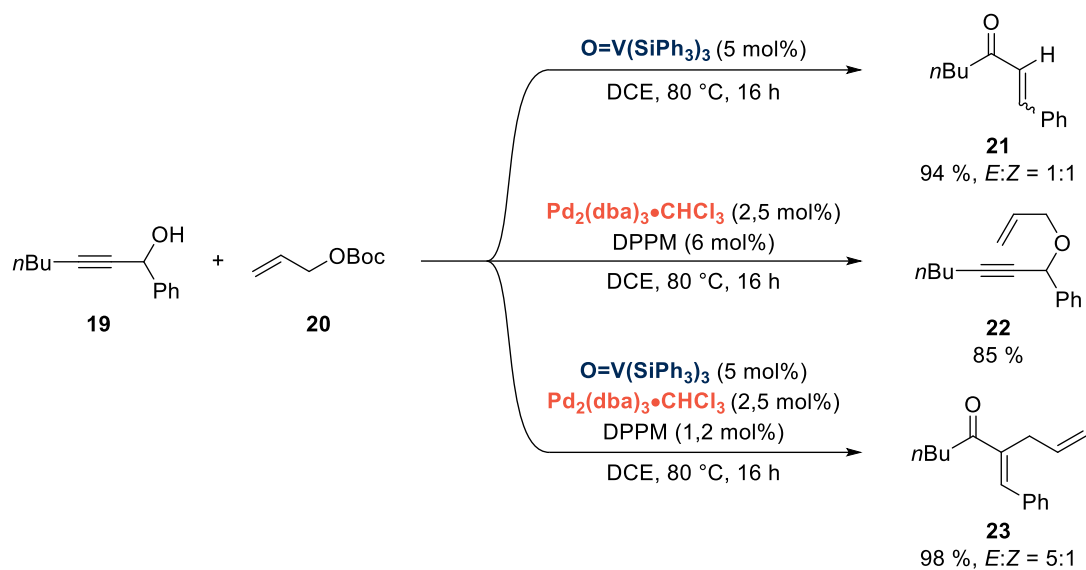
Kuva 2: Perinteisen ja synergistisen katalyysin ero LUMO- ja HOMO-orbitaalien avulla kuvattuna.²²

Tyypillinen esimerkki ensimmäisen alaryhmän reaktiosta on klassinen Sonogashira-kytkentä, jossa aryylihalidin **16** ja terminaalisen alkyynin **17** välille muodostetaan uusi C–C-sidos ja saadaan tuote **18** (Kaavio 7).³⁷ Palladium toimii reaktiossa pääkatalyyttinä ja kupari apukatalyyttinä. Alussa aktivoitu Pd⁰-katalyytti **19** reagoi hapettavalla additiolla aryylihalidin kanssa, jolloin muodostuu Pd^{II}-välituote. Samaan aikaan Cu^I-katalyytti reagoi emäksen läsnä ollessa alkyynisubstraatin kanssa, jolloin tuotteena saadaan kupariasetylidi. Pd^{II}-välituote ja kupariasetylidi reagoivat keskenään transmetallaation kautta ja asetylidi korvaa palladiumiin sitoutuneen halidiligandin, ja jäljelle jäänyt kupari regeneroituu takaisin omaan katalyyttiseen sykliinsä. Seuraavaksi tapahtuu pelkistävä eliminaatio ja asetylidin ja aryylin välille muodostuu uusi C–C-sidos. Tämän jälkeen Pd^{II}-kompleksi pelkistyy takaisin aktiiviseen Pd⁰-muotoon ja aloittaa uuden katalyyttisen syklin. Muodostunut tuote voi reagoida uudelleen, mikäli C–C-kolmoissidoksen substituuttina on vielä vety.



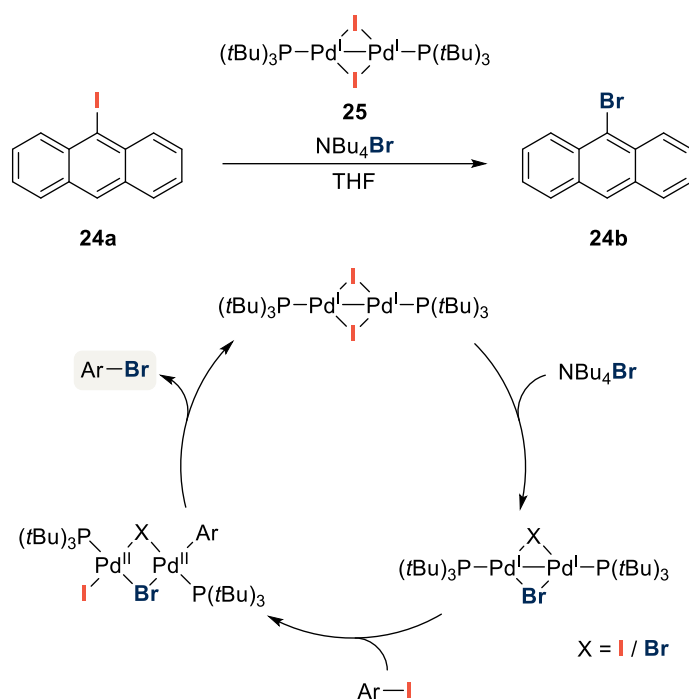
Kaavio 7: Tyypillinen Sonogashira-kytkentä tapahtuu synergistisellä Pd/Cu-katalyysillä.³⁷

Toinen esimerkki nähdään propargyylialkoholin **19** ja allylikarbonaatin **20** välisessä reaktiossa, joka etenee katalyyttistä riippuen eri tuotteeseen (Kaavio 8).³⁸ Vanadiinikatalyytin avulla tuotteena syntyy Meyer–Schuster toisiintumisreaktion kautta enoni **21** ja vastaavasti Pd-kompleksin katalysoimana Tsuji–Trost-allylaatioreaktion kautta *O*-allyloitu alkoholi **22**. Kun molempia katalyyttejä käytetään yhdessä, esille nousee kolmas reaktiotyyppi, joka päihittää taustalla kilpailevat sivureaktiot ja tuotteena muodostuu α-allyloitu enoni **23** loistavalla saannolla.



Kaavio 8: Erikseen ja yhdessä – katalyytistä tai katalyyteistä riippuen reaktiotuotteena muodostuu eri yhdisteitä.³⁸

Toiseen alaryhmään kuuluva reaktio voidaan nähdä Schoenebeck *et al.* kehittämässä Pd^{I} -katalysoidussa aryylin halidinvaihtoreaktiossa (Kaavio 9).^{39,40} Reaktio tapahtuu mielenkiintoisen dimeerisen Pd^{I} -kompleksin kautta, eikä normaalin $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -sekvenssin tai radikaalireaktion välityksellä. Ehdotetussa katalyyttisessä syklissä Pd^{I} -dimeerin **25** joko toinen tai molemmat μ -siltaavat jodit vaihtuvat *n*-tetrabutyyliammoniumbromidin ylimäärässä bromeiksi ennen aryylijodidin **24a** oksidatiivista additiota. Väliaikaisesti muodostuva Pd^{II} -dimeeri käy läpi pelkistävän eliminaation muodostaen bromivaihdetun tuotteen **24b**, jonka jälkeen katalyytti palaa takaisin Pd^{I} -dimeeriksi.



Kaavio 9: Schoenebeck *et al.* kehittämä Pd(I)-katalysoitu aryylin halidinvaihtoreaktio.^{39,40}

4 Luonnon dinukleaariset metalloentsyymit

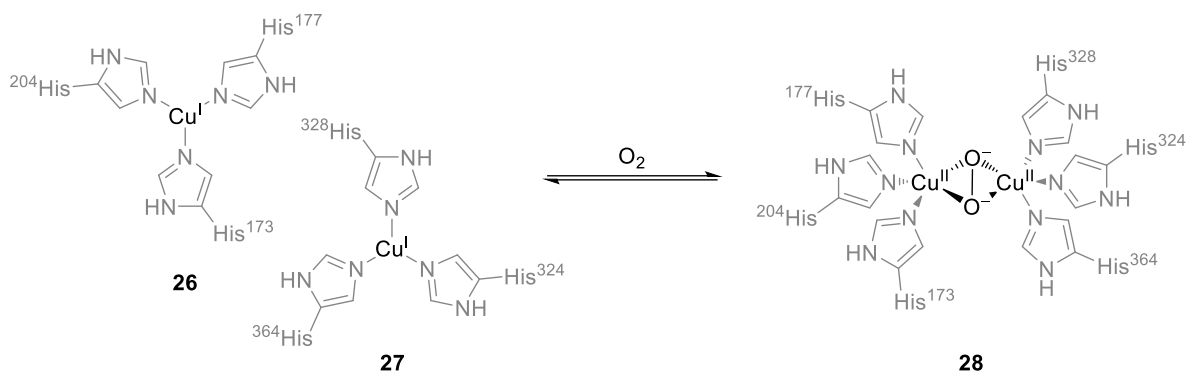
Luonto käyttää hyväkseen metallien monipuolisia ominaisuuksia suorittaakseen selektiivisiä reaktiosarjoja, pitääkseen yllä makromolekyylien rakenteita, varauksia ja sähkönjohtavuutta sekä reversiibelisti sitoakseen molekyyliä. Luonnossa esiintyvät katalyytit sisältävät enimmäkseen ensimmäisen rivin siirtymämetalleja: rautaa, nikkeliä, kuparia, mangaania ja kobolttia, sillä ne ovat yleisimpiä maankuoressa esiintyviä siirtymämetalleja. Metallikeskusten reaktiivisuus perustuu pääosin niiden Lewis-happamaan ja hapetus-pelkistys-aktiiviseen luonteeseen. Vahvat Lewis-happamat metallikeskukset voivat aktivoida koordinoituneita ligandeja reaktiivisemmiksi ja edesauttaa reaktioiden alkamista. Entsyymien kofaktorit sisältävät usein metalleja, jotka pystyvät esiintymään useilla hapetusasteilla ja näin ollen suorittamaan hapetus-pelkistys-reaktioita. Luonnosta löytyvät dinukleaariset metalloentsyymit esiintyvät useimmiten pienorganismeissa, kuten bakteereissa ja arkeissa, ja ovat yleensä tärkeä osa niiden aineenvaihduntaa.⁷

4.1 Happea sitovat proteiinit

Luonnon organismeista löytyy kolme reversiibelisti happea sitovaa pääproteiiniluokkaa: hemoglobiinit, hemosyaniinit ja hemerytriinit.^{41,42} Näistä kolmesta hemosyaniinit ja hemerytriinit ovat dinukleaarisia metalloproteiineja. Hemoglobiinin hemi koostuu yhdestä Fe^{II} -ionista, joka on kelatoituneena protoporfyrini IX:ään, tehden siitä näin ollen mononukleaarisen metalloproteiinin.⁴³

4.1.1 Hemosyaniini

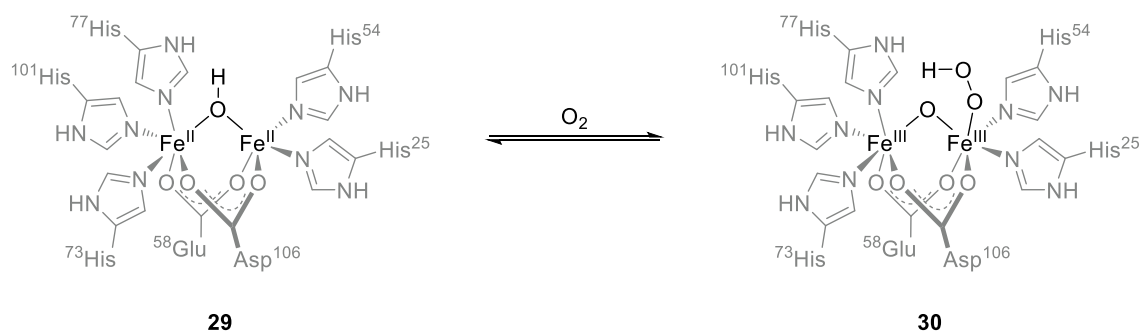
Hemosyaniinit ovat happea kuljettavia metalloproteiineja, joita tavataan vain nilviäisissä, kuten viinimäkikotiloissa (*Helix pomatia*) ja niveljalkaisissa, kuten molukkiravuissa (*Limulus polyphemus*). Ne kiertävät solujen ulkopuolella hemolymfaattisessa kiertojärjestelmässä suurina komplekseina solujen sijaan. Nilviäisissä jokainen hemosyaniiniproteiini koostuu 350–450 kDa kokoisista alayksiköistä, jotka ovat laskostuneet onton sylinterin muotoisesti. Niveljalkaisissa hemosyaniinit koostuvat heksameereista tai noin 75 kDa kokoisista heksameerialayksiköistä. Jokaisessa niveljalkaisen hemosyaniinin alayksikössä on yksi happea sitova keskus, mutta nilviäisissä keskuksia on useita. Toisin kuin hemoglobiini ja hemerytriini, jotka sisältävät rautaa, hemosyaniinin aktiivinen kohta koostuu kahdesta Cu^{I} -kompleksista **26** ja **27**. Kupari-ionit ovat koordinoituneet ympärillä sijaitseviin proteiinisivuketjujen histidiiniligandeihin, eivätkä hapettumattomina ole vuorovaikutuksissa toisiinsa. Kun systeemiin tuodaan molekulaarista happea, tapahtuu kahden elektronin hapettuminen: kuparit hapettuvat Cu^{II} -ioneiksi ja sitovat happimolekyylin peroksidi-ionina välilleen muodostaen dikuparikompleksin **28** ($\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2$ -koordinaatio⁴⁴, Kaavio 10). Hapettuessaan hemosyaniinin väri muuttuu värittömästä siniseksi, mistä nimi on saanutkin alkunsa (*cyanos*, kreik. sininen).^{41,42}



Kaavio 10: *Limulus*-suvusta löytyvän alayksikön II deoksi- ja oksihemosyaniinin rakenteet.^{41,45}

4.1.2 Hemerytriini

Hemerytriiniä tavataan lähinnä meressä elävissä selkärangattomissa pääjakson eläimissä, kuten ruiskumadoissa (*Sipuncula*).⁴⁶ Se esiintyy pääasiassa oktameerinä, mutta myös joitain dimeerisiä, trimeerisiä ja tetrameerisiä proteiini-isoformeja tunnetaan. Nimestään huolimatta, hemerytriini ei sisällä hemiä, vaan dinukleaarisen rautakeskuksen. Metallikeskuksen kahdesta rautaionista toinen on koordinoitunut kahteen ja toinen kolmeen histidiinisivuketjuun. Asparagiini- ja glutamiinihappoketjut siltaavat rautaionit toisistaan karboksylaattiryhmiensä happien avulla, minkä lisäksi kaikissa hemerytriinin muodoissa vedestä peräisin oleva happiatomi muodostaa μ -koordinoituneen (Fe- μ -O-Fe) sillan ionien välille. Deoksihemerytriinissä (29) hapen uskotaan olevan protonoitu. Deoksihemerytriinin hapettuessa oksihemerytriiniksi (30) molekulaarinen happi sitoutuu toiseen rautaioniin peroksidina ja hapettaa sen Fe^{III}-ioniksi (Kaavio 11). Koska sitoutumiskohta on varsin hydrofobinen, μ -hydroksosilta luovuttaa protonin peroksidi-ionille lisätäkseen sen stabiilisuutta. Protonin siirtyessä peroksidille, myös jäljellä ollut Fe^{II}-ioni hapettuu Fe^{III}-ioniksi.^{47,48}



Kaavio 11: Ruiskumadosta *Themiste dyscrita* löytyvien deoksihemerytriinin ja oksihemerytriinin rakenteet.^{47,48}

4.2 Hapetus–pelkistysreaktioihin osallistuvat bimetallientsyymit

Oksidaasit ja reduktasit ovat entsyymejä, jotka toimivat keskeisessä roolissa biologisissa hapetus–pelkistys-reaktioissa. Nimensä mukaan oksidaasientsyymit katalysoivat hapetusreaktioita ja reduktasit pelkistysreaktioita. Luonnosta löytyviä bimetallikeskuksen sisältäviä hapettavia entsyymejä ovat muun muassa metaanimono-oksigenaasit ja tyrosinaasit ja pelkistäviä entsyymejä ribonukleotidireduktasit.^{49–51} Hydrogenaasit katalysoivat reversiibeilitä molekulaarisen vedyn (H₂) hapetus–pelkistysreaktioita.⁵²

4.2.1 Metaanimono-oksigenaasi

Metanogeeniarkit tuottavat metaania suurina määrinä soissa ja sedimenteissä orgaanisen materiaalin anaerobisen metabolian pääloputuotteena elinympäristössä.⁴⁹ Vapautuessaan ilmakehään metaani toimii erittäin vahvana kasvihuonekaasuna ja sen uskotaankin aiheuttaneen noin 20 % maan ilmakehän lämpenemisestä esiteollisista ajoista lähtien.⁵³ Metaania hyödynnetään teollisuudessa muun muassa Fischer–Tropsch-menetelmässä, jossa siitä tuotetaan nestepolttoainetta.⁵⁴ Maaperästä vapautuvaa metaania estävät kuitenkin metanotrofibakteerit, jotka hyödyntävät sitä ainoana hiili- ja energialähteenään hapettamalla sitä.⁴⁹ Metanotrofit voidaan jakaa kolmeen luokkaan I, II ja X, solumorfologian, aineenvaihduntareitin sekä muiden fysiologisten ja geneettisten piirteiden perusteella.^{49,54} Ensimmäisen luokan bakteerit hyödyntävät hiilen otossaan ribuloosimonofosfaattireittiä, kun taas toisen luokan metanotrofit seriinireittiä. Luokan X metanotrofibakteerit hyödyntävät

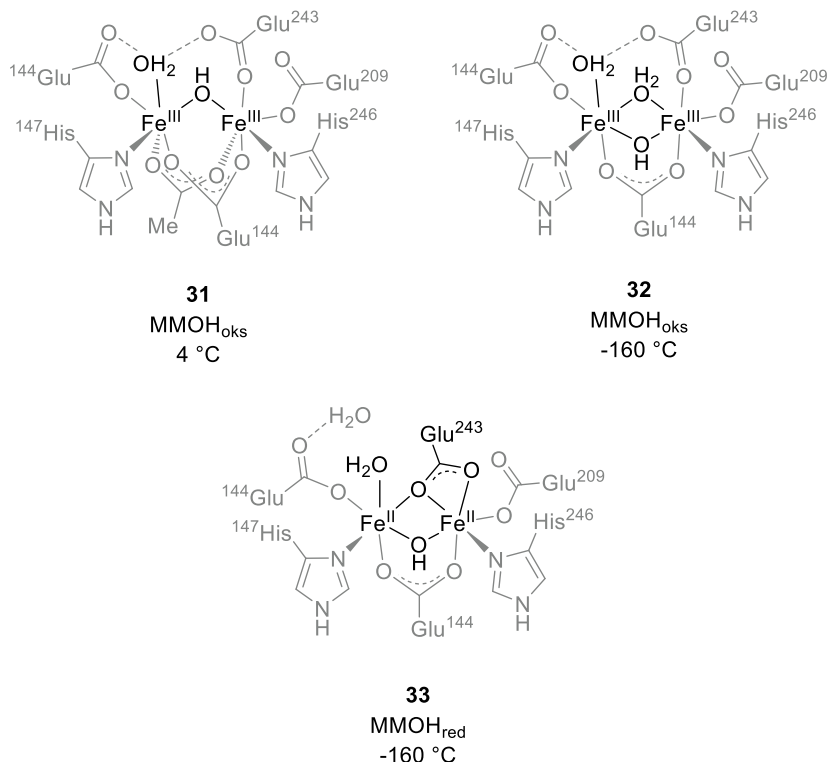
ensimmäisen luokan tavoin ribuloosimonofosfaattireittiä, mutta erittävät luokan II bakteerien aineenvaihduntareitissäkin käytettävää ribuloosibifosfaattikarboksylaasientsyymejä.

Metanotrofibakteerit erittävät metaanimono-oksigenaasientsyymejä (MMO) katalysoidakseen metaanin hapettumista metanoliksi. Entsyymejä on kahta tyyppiä: solulimaan liukeneva MMO (sMMO), jota erittää vain pieni osa metanotrofeista, sekä solukalvoon sitoutunut pienhiukkas-MMO (pMMO), jota tavataan lähes kaikissa metanotrofeissa. Metanotrofit, jotka pystyvät tuottamaan molempia entsyymejä, säätelevät niiden tuotantoa solujen sisäisten kuparitasojen mukaan: kun kuparitasot ovat alhaiset, pMMO:n tuotantoa lisätään ja sMMO:n tuotantoa vähennetään. Nämä säädökset heijastuvat entsyymien aktiivisten reaktiopaikkojen suhteen, jotka ovat pMMO:lla mononukleaarinen kuparikeskus ja sMMO:lla hemiä sisältämätön dinukleaarinen rautakeskus.⁵⁴ sMMO ja pMMO eivät ole homologisesti samankaltaisia, vaikka ne toimivatkin samalla periaatteella. pMMO sisältää kuitenkin useita yhtäläisyyksiä ammoniakkimono-oksigenaasin kanssa, joka katalysoi ammoniakin hapetusreaktiota.⁵⁵

4.2.1.1 Liukeneva metaanimono-oksigenaasi, sMMO

sMMO koostuu kolmesta proteiinikomponentista: hydroksylaasista (MMOH), säätelyproteiinista (MMOB) ja reduktaasista (MMOR).⁵⁴ MMOH on rakenteeltaan $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ -homodimeeri ja koostuu pääasiassa α -kierteistä. Lepotilassa (MMOH_{oks} (**31**)) hydroksylaasin aktiivinen metallikeskus koostuu kahdesta Fe^{III}-ionista, joista toinen on koordinoitunut His¹⁴⁷- ja Glu¹⁴⁴-jäännöksiin sekä yhteen vesimolekyyliin, ja toinen rautaioni His²⁴⁶-, Glu²⁰⁹- ja Glu²⁴³-jäännöksiin (Kuva 3). Rautaioneja siltaa μ -hydroksosilta sekä asetaatti- että Glu¹⁴⁴-jäännös. Kristallografisten tutkimusten mukaan hyvin alhaisessa lämpötilassa (-160 °C (**32**)), rautaionien on huomattu koordinoivan toiseen vesimolekyyliin asetaatin sijaan.⁵⁶ Aktiivisessa muodossaan (MMOH_{red} (**33**)) rautaionit pelkistyvät kahden elektronin pelkistyksellä Fe^{II}-ioneiksi ja siltaavan vesimolekyylin korvaa karboksylaattivaihdon kautta Glu²⁴³.⁵⁴ Ainoastaan aktiivisessa muodossaan hydroksylaasi pystyy reagoimaan molekulaarisen hapen kanssa ja aloittamaan katalyyttisen kierron. Entsyymien reduktaasikomponentti, MMOR, koostuu kolmesta osasta: [2Fe-2S]-ferredoksiinikofaktorista sekä nikotiinadeniinidinukleotidia ja flaviinadeniinidinukleotidia sitovista alueista. Sen tehtävänä on auttaa hydroksylaasia nostamalla sen pelkistyspotentiaalia. Säätelyproteiini, MMOB, ei sisällä kofaktoreita tai metalleja, mutta sen sitoutuminen hydroksylaasiin muokkaa dirautakeskuksen geometriaa

kiihdyttäen samalla metaanin reaktioväliaineiden muodostumista sekä molekulaarisen hapen että protonien kuljettamista reaktiopaikalle.



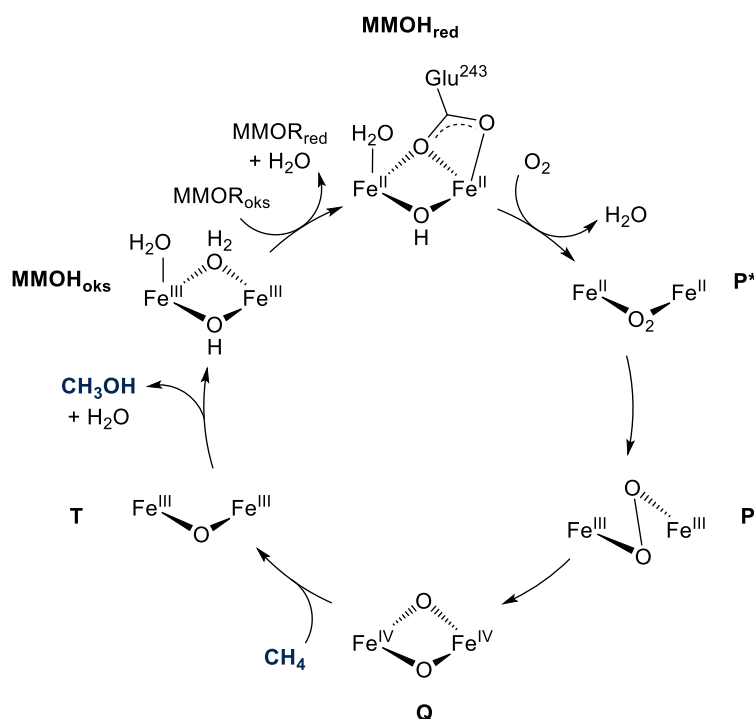
Kuva 3: *M. capsulatus* (Bath) -bakteerin sMMO-hydroksylaasin rakenne eri lämpötiloissa lepotilassa (MMOH_{oks}) ja aktiivisessa muodossa (MMOH_{red}).^{56,57}

4.2.1.2 Pienhiukkasmetaanimono-oksigenaasi, pMMO

Vaikkakin pMMO:a tavataan huomattavasti enemmän metanotrofeissa, sen rakennetta ei ole pystytty yksikäsitteisesti selvittämään.⁵⁴ pMMO:n aktiivisen kuparikeskuksen nuklearisuutta, sijaintia ja kompleksisuutta on ollut hankala määrittää, sillä eristys- ja puhdistusvaiheen on ehdotettu aiheuttavan muutoksia päämetallikofaktorin rakenteessa tai jopa sen menettämistä kokonaan.⁵⁸ Useat kiderakenteet paljastavat kuitenkin, että pMMO on rakenteeltaan $\alpha_3\beta_3\gamma_3$ -trimeeri, jonka protomeerit koostuvat valtaosin kahdesta solukalvoproteiinin alayksiköstä PmoA ja PmoC sekä alayksiköstä PmoB, jolla on suuri periplasminen domeeni. *M. capsulatus* (Bath) -bakteerista löytyneen pMMO rakenteesta on löydetty kolme toisistaan eroavaa kuparia sitovaa keskusta – kaksi monokuparikeskusta PmoB-alayksikössä sekä yksi koordinoitunut kupari-ioni PmoC-alayksikössä.⁵⁴

4.2.1.3 Metaanimono-oksigenaasin hapetusreaktio

Molemmat metaanimono-oksigenaasientsyymit pystyvät aktivoimaan metaanin C–H-välisen sidoksen ja katalysoimaan hapettumisreaktiota normaalissa ilmanpaineessa ja lämpötilassa.⁵⁴ Koska pMMO:n aktiivista katalyysipaikkaa ei tunneta, sen reaktiomekanismia ei ole pystytty selvittämään. sMMO:n hapetusreaktion mekaniismista ei olla täysin varmoja, mutta muodostuvat välituotteet (Kaavio 12) on pystytty karakterisoimaan ja laskennallisten ja kokeellisten tutkimusten perusteella useita eri mekanismeja on ehdotettu.^{54,59} Erään ehdotuksen mukaan reaktion alussa MMOH_{oks} pelkistyy MMOR:n avulla aktiiviseen muotoonsa MMOH_{red} ja Glu²⁴³:n karboksylaattivaihto luo avoimen koordinaatiopaikan molekulaariselle hapelle, jonka kanssa MMOH_{red} muodostaa hypoteettisen välituotekompleksin. Tämä välituote muuttuu edelleen välituotteeksi **P*** ja peroksidiksi **P**. Happimolekyylin homolyttinen halkaisu muodostaa hapettavan yhdisteen **Q**, joka reagoi metaanin kanssa ja liittyy siihen happiatomin tuottaakseen metanolia. Viimeiseksi muodostuu välituote **T**, jonka päätteeksi hydroksylaasi palaa takaisin lepotilaansa MMOH_{oks}.

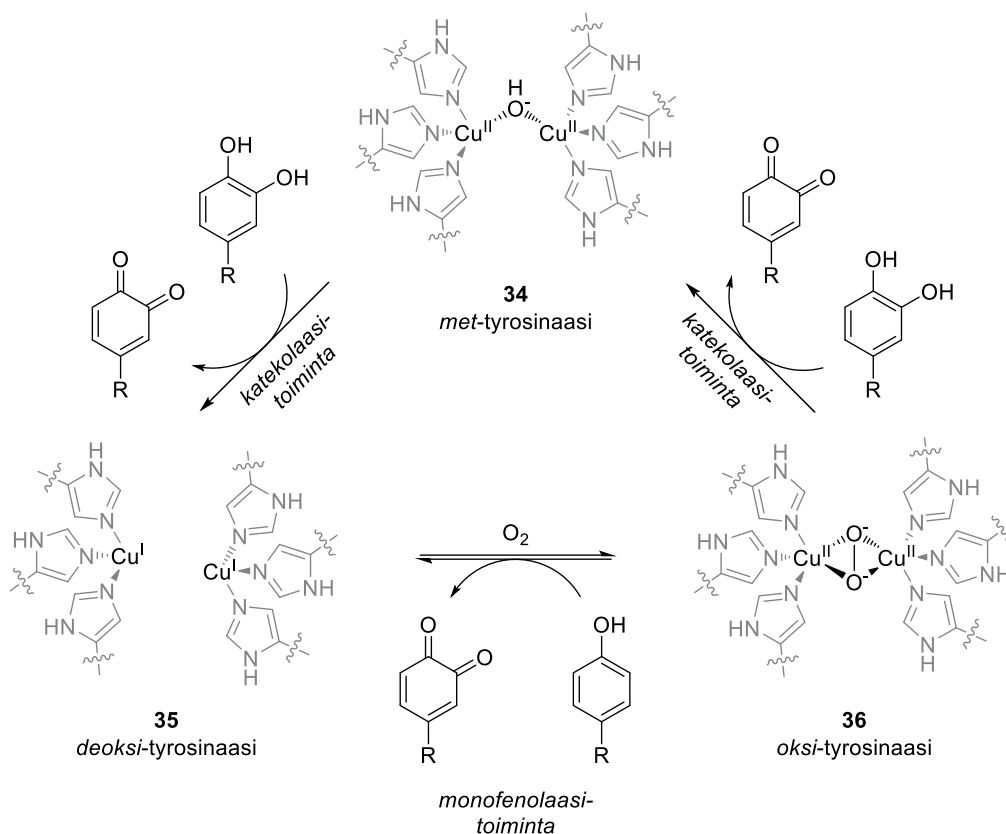


Kaavio 12: sMMO:n ehdotettu katalyyttinen sykli.^{54,56}

4.2.2 Tyrosinaasi

Tyrosinaasit (TYR) ovat dinukleaarisen kuparikeskuksen sisältäviä oksidaaseja, jotka katalysoivat nisäkkäiden melanogeneesiin, eli melaniinin tuotannon, kahta ensimmäistä vaihetta ja aiheuttavat hedelmien, vihannesten ja sienten entsyymaattista tummumista sekä ihon hyperpigmentaatiota.⁵⁰ Tämän seurauksena ne ovat syynä myös melaniinin liikatuotannosta aiheutuvista sairauksista ja taudeista, minkä takia entsyymin toiminnan kontrolloinnista on tullut tärkeä tutkimuskohde.⁶⁰ Tummumisen estämiseksi tyrosinaasi-inhibiittoreita on kehitetty muun muassa kosmetiikan, lääketieteen, maatalouden ja elintarviketeollisuuden tarpeisiin.

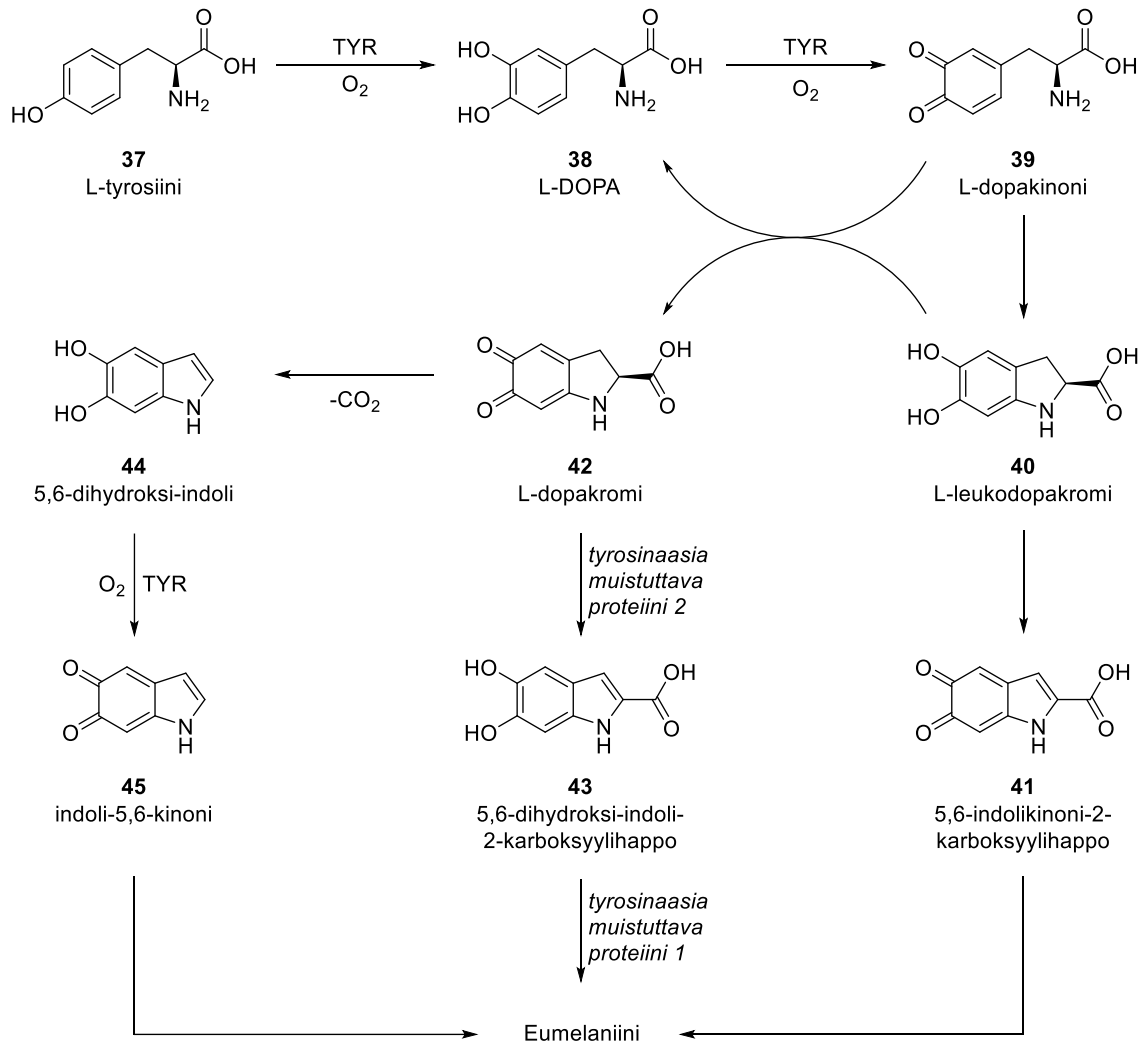
Tyrosinaasit (EC 1.14.18.1) toimivat kahdella tavalla niiden katalyyttisessä syklissä (Kaavio 13): monofenolaasina katalysoiden monofenolien (esim. L-tyrosiini (37)) hydroksylaatiota *o*-difenoleiksi (esim. L-DOPA (38)) ja katekolaasina katalysoiden *o*-difenolien hapettumista *o*-kinoneiksi (L-dopakinoni (39)).^{50,60} Terminä tyrosinaasi viittaa sen tyypillisimpään substraattiin, tyrosiiniin, mutta katalyyttisestä toiminnasta riippuen substraatteja on muitakin.⁵⁰ L-isomeerit sitoutuvat entsyymiin paremmin kuin vastaavat D-isomeerit. Tyrosinaasin ominaisuudet vaihtelevat aktiivisen kohdan kupariatomien hapetusasteen mukaan.⁶¹ Entsyymi esiintyy pääasiassa *met*-muodossa 34, jossa kupari-ioneja siltaa hydroksidi-ioni. Tässä muodossa kaikkien fenolien on mahdollista sitoutua kompleksiin, mutta ainoastaan difenolit pystyvät hapettumaan entsyymien toimesta, minkä seurauksena kompleksi pelkistyy *deoksi*-muotoon 35. Entsyymien pelkistyneessä muodossa kupari-ionit ovat Cu^I-hapetusasteella ja kompleksoitumattomina toisiinsa. *Deoksi*-tyrosinaasi sitoo nopeasti molekulaarista happea, hapettaen kupari-ionit Cu^{II}-hapetusasteelle ja muodostaen *oksi*-tyrosinaasin (36), joka on entsyymien päähapetusmuoto. Hapettunut muoto muistuttaa pitkälti oksihemosyaniinin rakennetta (Kaavio 10), jossa molekulaarinen happi siltaa peroksidina μ - η^2 : η^2 -koordinaatiolla kahta Cu^{II}-ionia, joihin molempiin on koordinoituneena kolme histidiiniligandia. Molekulaarisen hapen läsnä ollessa *oksi*-tyrosinaasi voi toimia joko monofenolaasina tai katekolaasina. Ajoittain entsyymi saattaa käsitellä difenolia monofenolin tapaan ja se hapettuu *oksi*-tyrosinaasin toimesta väärällä mekanismilla. Tämä johtaa tyrosinaasin peruuttamattomaan deaktivoitumiseen, jossa toinen kupari-ioneista pelkistyy Cu⁰:ksi ja voi diffundoitua pois aktiivisesta keskuksesta. Yhtä yhteistä tyrosinaasientsyymiä ei ole olemassa, vaan lajista ja alkuperästä riippuen tyrosinaasien rakenteet eroavat jonkin verran koon, glykosylaation ja aminohapposekvenssin perusteella toisistaan, mutta kaikilla on kuitenkin samankaltainen aktiivinen kohta.⁶²



Kaavio 13: Tyrosinaasientsyymien eri muodot.⁶¹

Melaniinit, joiden tuotantoa tyrosinaasit katalysoivat, ovat ryhmä luonnosta löytyviä värillisiä biopolymeerejä, jotka voidaan jakaa kahteen pääryhmään: eumelaniineihin ja feomelaniineihin. Eumelaniinit koostuvat toisiinsa kytkeytyneistä 5,6-indolikinoni-2-karboksyylihapoista (**41**), 5,6-dihydroksi-indoli-2-karboksyylihapoista (**43**) ja 5,6-dihydroksi-indoleista (**44**). Feomelaniinit eroavat eumelaniineista rakenteellisesti siten, että ne koostuvat rikkiä sisältävistä rakenneyksiköistä, jotka ovat peräisin kysteiniinistä.⁵⁰

Melanogeneesi alkaa tyrosiinin (**37**) katalyyttisellä hapetuksella ensin L-DOPAksi (**38**) ja sitten L-dopakinoniksi (**39**). Tämä on synteessin reaktionopeutta rajoittava vaihe, sillä loput reaktioketjusta etenee spontaanisti fysiologisessa pH-arvossa 5. Eumelanogeneesissä (Kaavio 14) L-dopakinoni voi muuttua L-leukodopakromin (**40**) kautta L-dopakromiksi (**42**) tai pelkistyä takaisin L-DOPAksi. Koska uudestaan muodostunut L-DOPA on tyrosinaasin substraatti, se hapettuu uudelleen L-dopakinoniksi. Erilaisten jatkohapetussarjojen kautta muodostuvat tuotteet polymerisoituvat eumelaniiniksi. Kysteiniin tai glutationin läsnä ollessa L-dopakinoni seuraa feomelanogeneesireittiä ja muuttuu joko kysteinyyli- tai glutationyyliDOPAksi, jolloin reaktiosarjan päätteeksi muodostuu feomelaniinia.⁵⁰



Kaavio 14: Tyrosinaasientsyymin katalysoima eumelaniinin biosynteesireitti.^{50,63,64}

4.2.3 Ribonukleotidireduktaasi

Ribonukleotidireduktaasit (ribonukleosidifosfaattireduktaasi, rNDP) ovat entsyymejä, jotka katalysoivat DNA:n synteesiin tarvittavien deoksiribonukleotidien (60) tuotantoa.⁵¹ Ne voidaan jakaa kolmeen pääluokkaan (I, II, III) rakenteellisten erojen ja radikaalinmuodostusmekanismien perusteella (Taulukko 4).⁶⁵ Ensimmäinen luokka on jaettu edelleen kahteen alaluokkaan, Ia ja Ib, pääasiassa allosteeriseen säätelyyn, mutta myös apuproteiinien käyttöön perustuen. Ainoastaan I-luokan entsyymit sisältävät bimetallikeskuksen. Luokkaan I kuuluvien entsyymien rakenne koostuu kahdesta homodimeerialayksiköstä R1 (α_2) ja R2 (β_2). Suuret α -polypeptidiketjut toimivat entsyymin katalyysipaikkana sekä allosteeristen substraattien sitoutumispaikkana. Pienemmät β -ketjut sisältävät rakenteissaan kaksi dinukleaarista rautakeskusta ja entsyymin ollessa pelkistyneessä

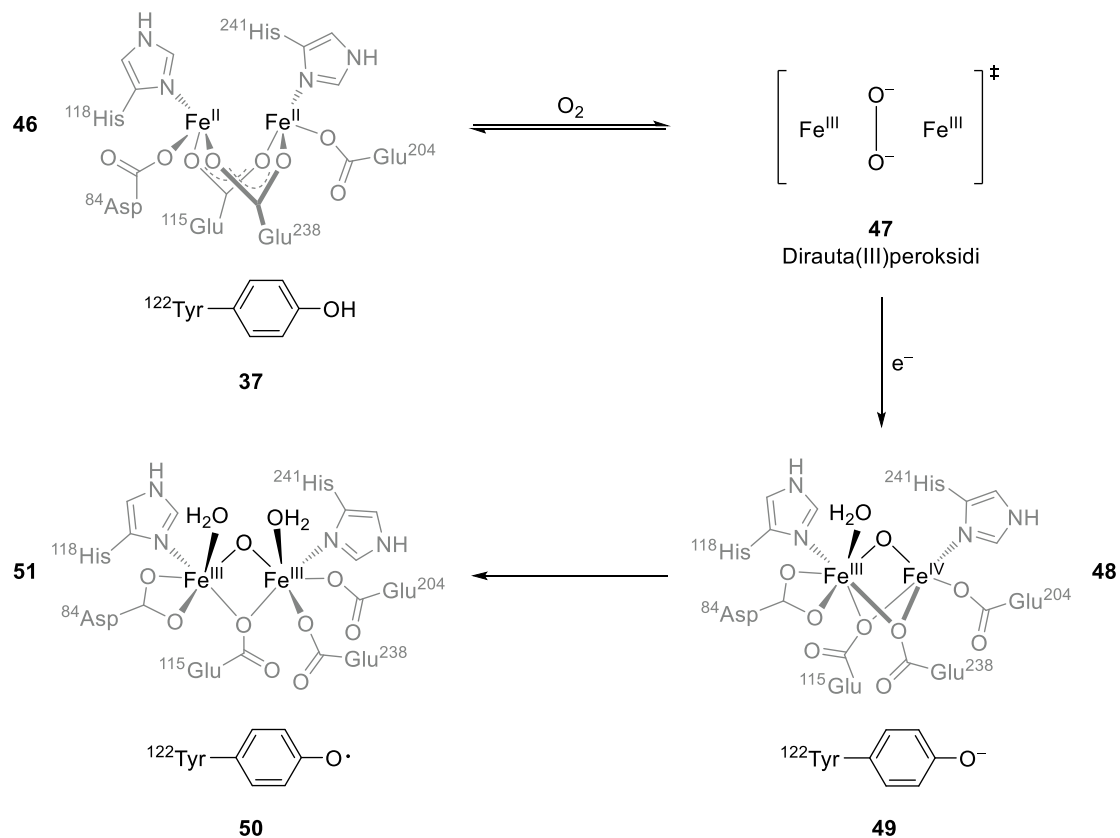
muodossaan, ne suojaavat stabiilia tyrosyyliradikaalia. Joillakin luokan Ib entsyymeillä on tavattu myös dinukleaarinen mangaanikeskus. Luokan II entsyymit ovat rakenteeltaan monomeerejä tai dimeerejä ja sisältävät adenosyylidikobalamiinikeskuksen (AdB12). Luokan III entsyymit rakentuvat ensimmäisen luokan tavoin tetrameeristä $\alpha_2\beta_2$, mutta eivät sisällä bimetallikeskusta, vaan FeS-klusterin. Klusteri sijaitsee β -ketjussa *S*-adenosyylimetioniinin (AdoMet) kanssa ja ne yhdessä muodostavat α -ketjussa sijaitsevan pelkistysreaktion tarvittavan stabiilin glysyyliradikaalin.⁶⁵

Taulukko 4: Ribonukleotidireduktaasien ominaisuuksia luokittain^{57,65}

Ominaisuus	Ia	Ib	II	III
Happiriippuvuus	Aerobinen	Aerobinen	Aerobinen/ anaerobinen	Anaerobinen
Rakenne	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha(\alpha_2)$	$\alpha_2\beta_2$
Metallikeskus	Fe-O-Fe	Fe-O-Fe Mn-O-Mn	Co	Fe-S
Radikaali	Tyr-Cys	Tyr-Cys	AdB12-Cys	AdoMet-Gly- Cys
Substraatti	NDP	NDP	NDP/NTP	NTP
Pelkistin	Tioredoksiini Glutaredoksiini	NrdH-redoksiini Glutaredoksiini	Tioredoksiini	Formaatti
Allosteeriset paikat	2	1	1	2
dATP-inhibitio	Kyllä	Ei	Ei	Kyllä
Esiintymä	Aitotumaiset Bakteerit Bakteriofagit Virukset	Bakteerit	Arkit Bakteerit Bakteriofagit	Arkit Bakteerit Bakteriofagit
Prototyyppi	<i>E. coli</i> Hiiri	<i>S. typhimurium</i> <i>C. ammoniagenes</i>	<i>L. leichmannii</i>	<i>E. coli</i>

Ribonukleotidireduktaasit tuottavat DNA:n synteesiin tarvittavia 2'-deoksinukleotideja kaikissa elävissä soluissa. Entsyymien allosteerisen konfiguraation perusteella jokin neljästä ribonukleotidista sitoutuu katalyysialueelle difosfaattina (NDP) tai luokan III entsyymeillä trifosfaattina (NTP). Luokastaan riippumatta kaikki entsyymit toimivat radikaalikemiaa käyttäen. *E. coli* -bakteerissa entsyymien toiminnan aloittaa molekulaarinen happi, joka muodostaa R2:n rautakeskuksessa **46** ensin oletettavasti dirauta(III)peroksidi-välituotteen **47** ja

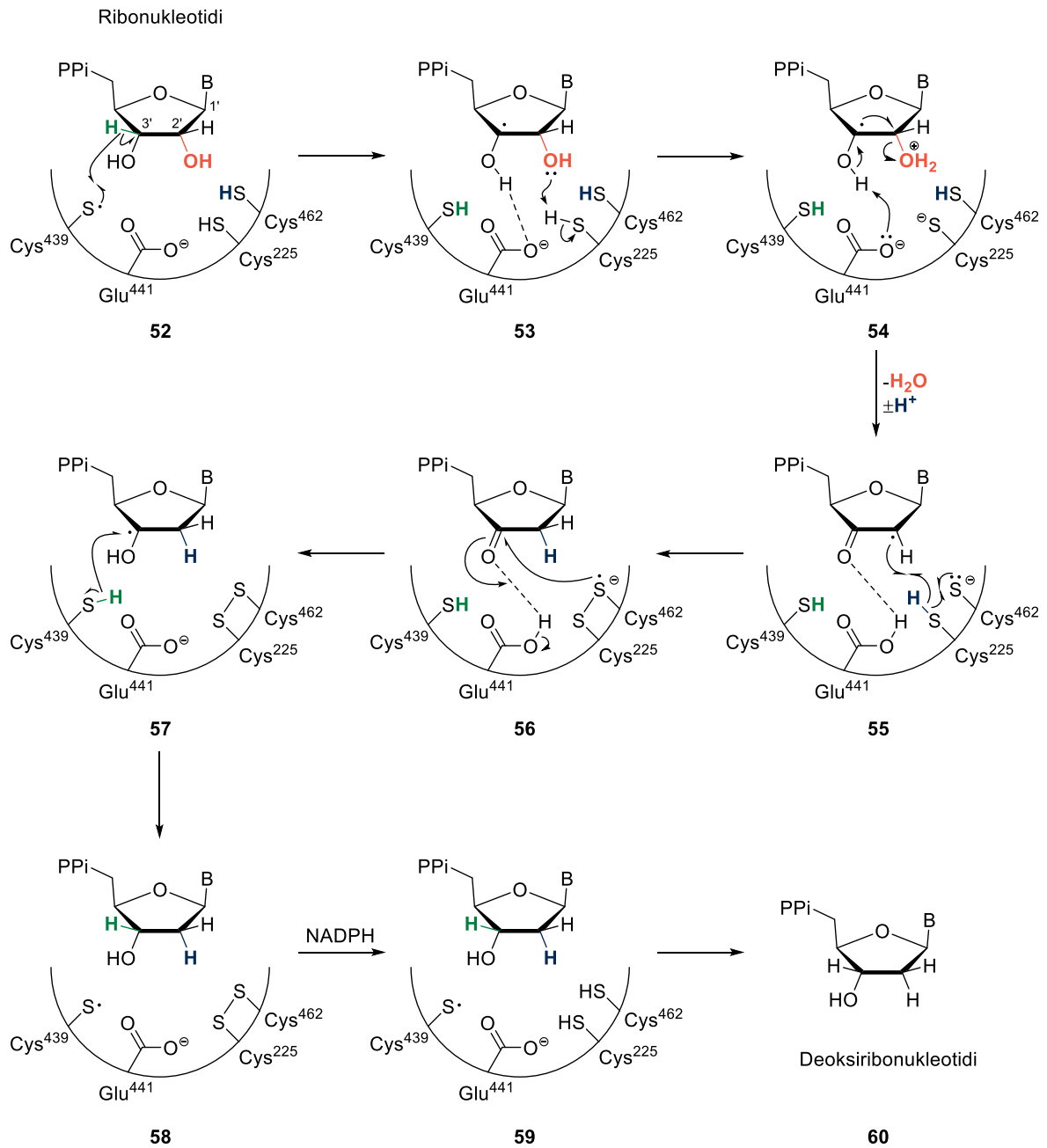
ulkupuolisen elektroninluovuttajan avulla lopulta stabiilin tyrosyyliradikaalin (**50**) (Kaavio 15).^{57,65}



Kaavio 15: Ehdotettu mekanismi tyrosyyliradikaalin muodostumiselle *E. coli* -ribonukleotidireduktaasin β -ketjun dirautakeskuksessa.^{57,66}

R2:ssa muodostunut tyrosyyliradikaali siirtää useiden aminohappojäännösten kautta radikaalifunktion kysteiinijäännökseen Cys⁴³⁹ R1:n sisällä, jolloin muodostuu väliaikainen tiyyyliradikaali. Cys⁴³⁹ aloittaa ribonukleotidin pelkistämisen ottamalla vedyn C-3'-paikasta (**52**), jonka jälkeen C-2':ssa sijaitseva hydroksidi nappaa pelkistimenä toimivan tioredoksiinin Cys²²⁵:ltä protonin ja eliminoituu vesimolekyylinä pois (**53–54**). Samaan aikaan C-3':ssa oleva hydroksidiryhmä hapettuu ketoniksi ja protoni siirtyy Glu⁴⁴¹:lle. Seuraavaksi tapahtuu protoninsiirto Cys⁴⁶²:lta Cys²²⁵:lle. Negatiivisesti varautuneen Cys⁴⁶² hyökätessä Cys²²⁵:een vety siirtyy radikaalireaktion kautta C-2':lle ja kysteiinijäännösten välille muodostuu radikaali anioninen disulfidisilta (**55**). Ribonukleotidissa oleva ketoni pelkistyy hydroksidiksi vastaanottaessaan protonin takaisin Glu⁴⁴¹:ltä radikaalin siirtyessä Cys⁴⁶²:lta C-3':lle sen hapettuessa (**56**). Viimeisenä tapahtuu ensimmäisen vaiheen käänteisreaktio, jossa vety siirtyy

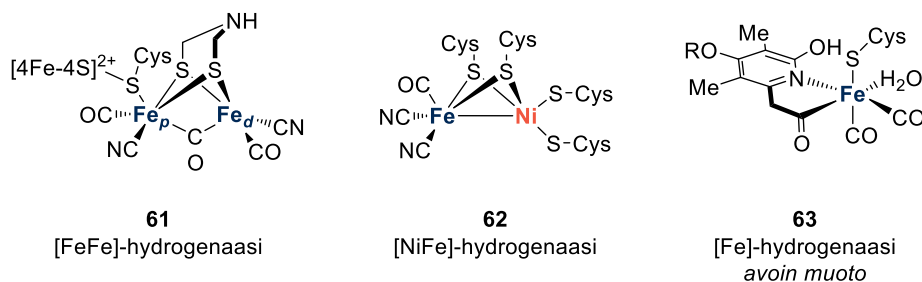
Cys⁴³⁹:ltä takaisin C-3':lle (57). Reaktiosarjan kulku on esitetty alapuolella (Kaavio 16). Tioredoksiinin kysteini jäännösten välillä oleva disulfidisilta pelkistyy nikotiiniamididinuokletidifosfaatin (NADPH) avulla takaisin tioliryhmiksi (58–59).⁶⁷



Kaavio 16: Ribonukleotidireduktaasin reaktiomekanismi *E. coli* -bakteerissa.^{65,67}

4.2.4 Hydrogenaasit

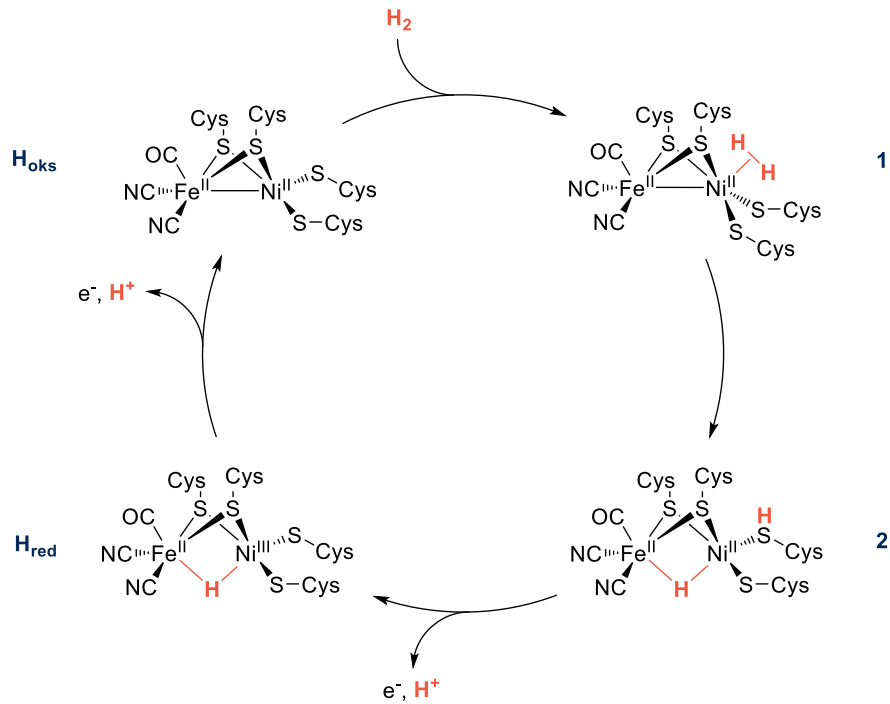
Kun elämä kehittyi maapallolla, vety (H_2) oli yksi eliöiden ensimmäisistä energianlähteistä, ja edelleenkin tänä päivänä monet mikro-organismit hyödyntävät sitä niiden metaboliassaan.⁶⁸ Näissä mikrobeissa vedyn reversiibeliä hapetus-pelkistysreaktiota, $H_2 \rightleftharpoons 2 H^+ + 2 e^-$, katalysoivat hydrogenaasientsyymit. Entsyymit voidaan jakaa kolmeen eri luokkaan niiden keskusmetallien mukaan: bimetallisiin [FeFe]-hydrogenaaseihin **61** (anaerobiset bakteerit ja aitotumalliset) ja [NiFe]-hydrogenaaseihin **62** (bakteerit ja arkit) sekä monometallisiin [Fe]-hydrogenaaseihin **63** (metanogeeniset arkit) (Kuva 4).⁵² Vaikka entsyymit ovat toiminnaltaan samankaltaisia, ne eivät ole evolutiivisesti sukua toisilleen eli polveutuneet toisistaan. Hydrogenaasientsyymit ovat siis kehittyneet itsenäisesti samankaltaisessa ympäristössä ja ovat esimerkki konvergenttisestä evoluutiosta.



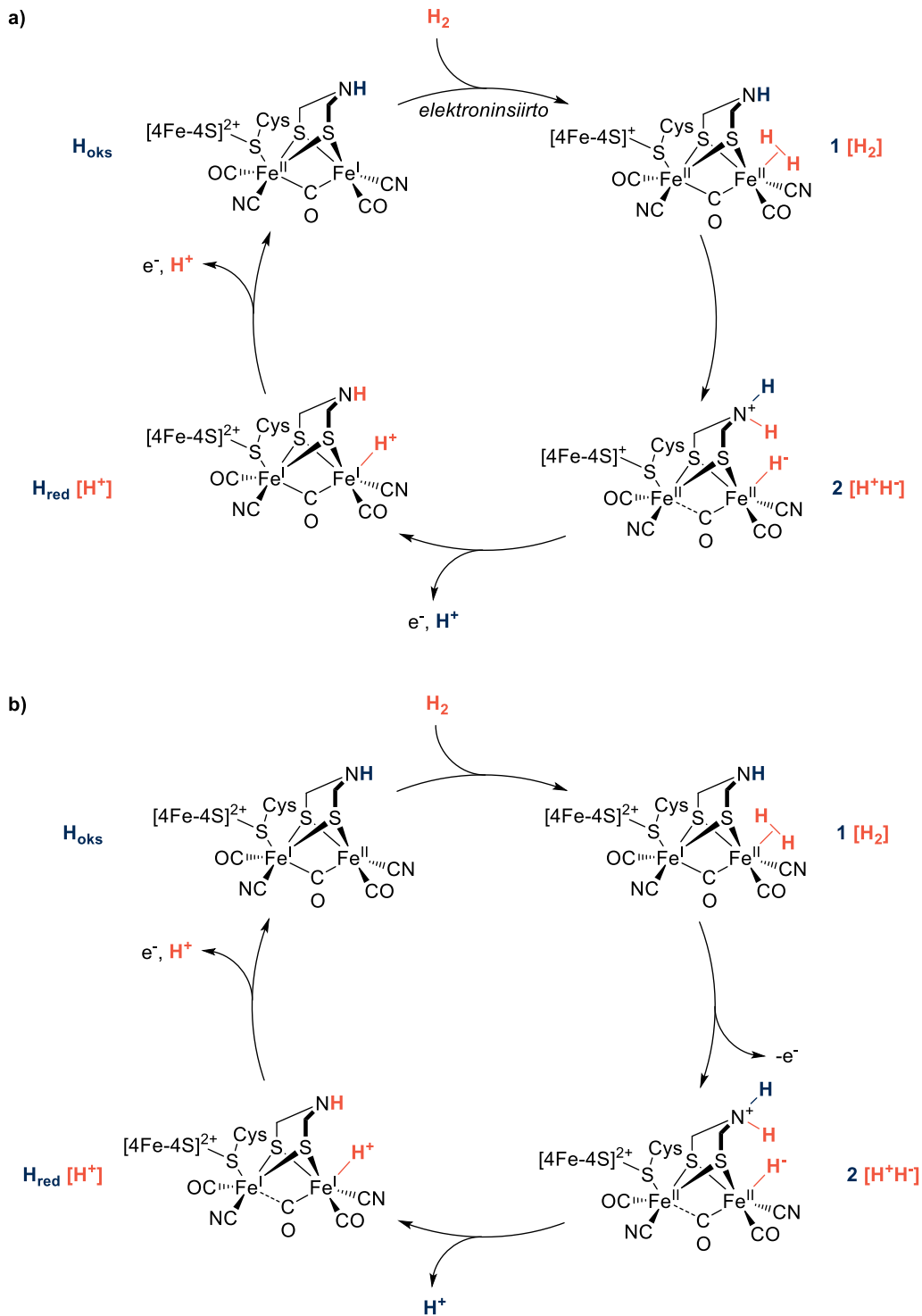
Kuva 4: [FeFe]-, [NiFe]- ja [Fe]-hydrogenaasit (R = guanylyylinukleotidi).^{52,69–71}

[FeFe]- ja [NiFe]-hydrogenaasien aktiiviset keskuksset ovat rakenteellisesti osittain samankaltaisia.^{52,69,70,72} [FeFe]-hydrogenaasin pääklusteri, H-klusteri, koostuu [4Fe-4S]- ja 2Fe-alaklustereista ($2Fe = Fe_p/Fe_d$), jotka ovat sitoutuneena toisiinsa kysteiiniolaatin kautta. 2Fe-alaklusterilla on organometallista luonnetta, sillä rautaioneihin on koordinoituneena ei-proteiinimaisia syanidi-, atsaditiolaatti- ja hiilimonoksidiligandeja ja se toimii entsyymin toiminnan kannalta aktiivisena keskuksena. [NiFe]-hydrogenaasin aktiivisen keskuksen rautaionilla on samankaltaisuuksia 2Fe-alaklusterin Fe-ioninen kanssa, sillä siihen on koordinoituneena kaksi syanidiligandia ja yksi hiilimonoksidiligandi. Nikkeliin on koordinoituneena kaksi kysteiiniolaattia ja se toimii katalyysireaktion pääreaktiopaikkana. [NiFe]-hydrogenaasin keskusmetallit ovat sitoutuneena toisiinsa kahden siltaavan kysteiiniolaatin kautta. Molemmissa hydrogenaaseissa hiilimonoksidi- ja syanidiligandit toimivat vahvoina π -akseptoreina, jotka helpottavat Fe-ionien matalan spinin I/II-

hapetusasteita.⁵² Joka tapauksessa, hydrogenaasit edellyttävät tehokkaita protoninsiirto- ja protonikytkettyjä elektroninsiirtoreaktioita saavuttaakseen korkeat H₂-aktivaationopeudet. [FeFe]- ja [NiFe]-hydrogenaasien reaktiomekanismit ovat periaatteiltaan samankaltaisia, mutta eroavat protoninsiirron ja elektronien keskinäisen jaon suhteen toisistaan. Ehdotetut reaktiomekanismit on esitetty alla (Kaavio 17 ja Kaavio 18).



Kaavio 17: Ehdotettu DFT-tuloksiin perustuva [NiFe]-hydrogenaasin katalyyttinen reaktiomekanismi.⁷²

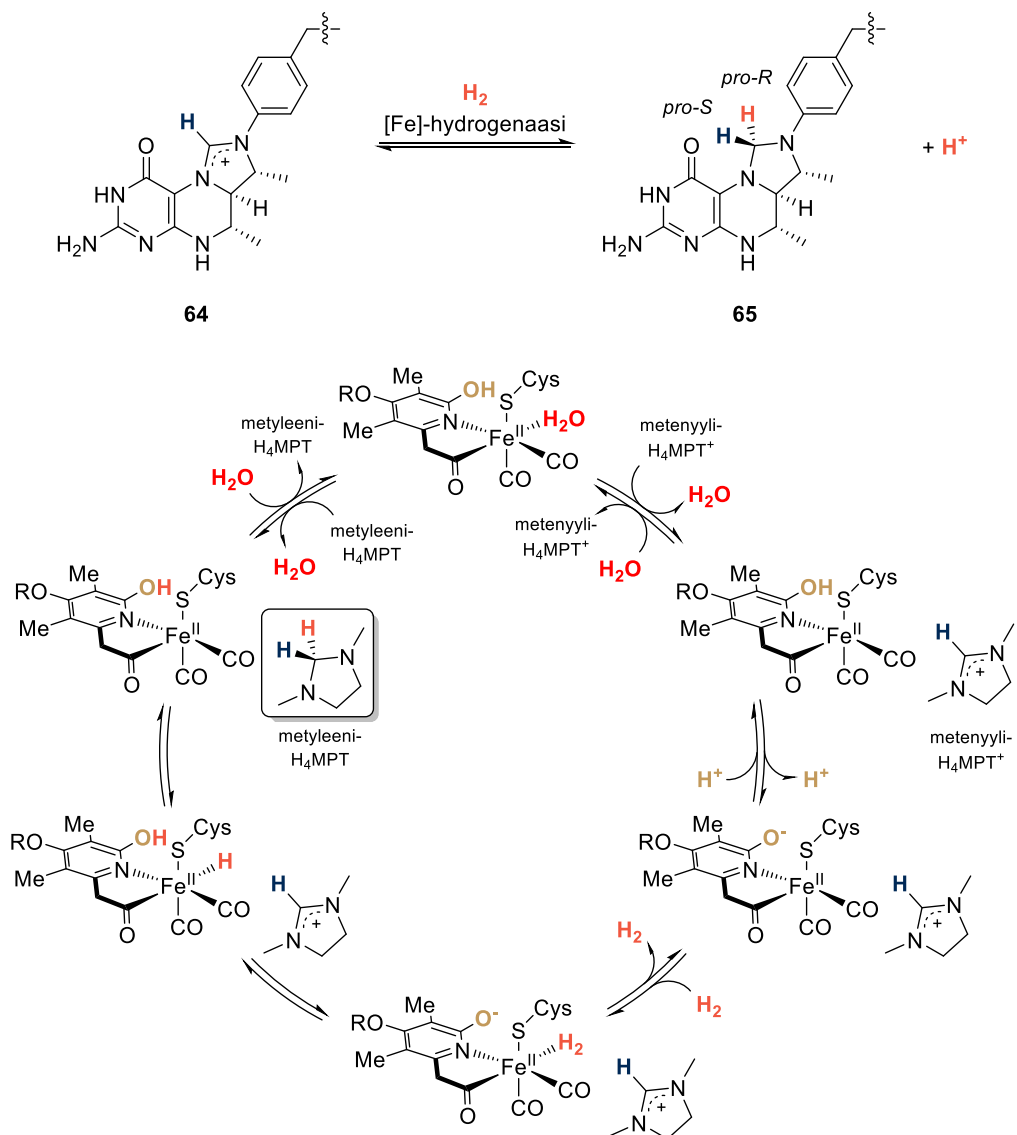


Kaavio 18: Kaksi ehdotettua EPR- ja FTIR-analyysiin perustuvaa [FeFe]-hydrogenaasin katalyyttistä reaktiomekanismia entsyymien hapettuneesta lepotilasta, H_{oks}, riippuen.

a) H_{oks}: [4Fe-4S]²⁺, 2Fe = Fe^{II}_p/Fe^I_d.⁶⁹ b) H_{oks}: [4Fe-4S]²⁺, 2Fe = Fe^I_p/Fe^{II}_d.⁷⁰

[Fe]-hydrogenaasi muodostaa kolmannen hydrogenaasiluokan ja toimii ainoana monometallisena hydrogenaasina. Sen aktiivinen keskus koostuu rautaionista, johon on

koordinoituneena kaksi hiilimonoksidiligandia, kysteiniolaatti, vesimolekyyli (avoimessa muodossa) sekä bidentaatti guanylyylipyridinoli johdannainen sen typen ja asyyliiryhmän hiilen kautta. [Fe]-hydrogenaasi katalysoi pääasiassa reversiibeliä hydridinsiirtoreaktiota H_2 -molekyyliltä metenyyli-tetrahydrometanopteriinille (**64**, metenyyli- H_4MPT^+) muodostaakseen metyleeni- H_4MPT :a (**65**) (Kaavio 19). Tämän lisäksi entsyymi pystyy katalysoimaan metyleeni- H_4MPT :n *pro-R*-paikassa olevien vetyatomien vaihtoreaktiota vesimolekyylien protonien kanssa sekä metenyyli- H_4MPT^+ :n seurassa protoninvaihto- (H_2/D^+ tai $\text{H}_2/2\text{D}^+$) tai H_2 -molekyylin *para/orto*-spininvaihtoreaktioita.⁷¹



Kaavio 19: [Fe]-hydrogenaasin katalysoima metenyyli- H_4MPT^+ :n reversiibeli pelkistyminen metyleeni- H_4MPT :ksi.⁷¹

Teollisissa vedytysreaktioissa katalyyttinä käytetään yleisesti platinaa, mutta katalyyttimäärille tarvitaan vaihtoehtoisia ratkaisuja sen korkean hinnan ja hankalan saatavuuden takia. Nikkeliä ja/tai rautaa sisältävät hydrogenaasit katalysoivat vedytysreaktioita tehokkaammin kuin platina, minkä seurauksena yksi mahdollinen lähestymistapa ongelman ratkaisemiseksi voisi olla valmistaa katalyyttejä, jotka matkivat hydrogenaasientsyymien aktiivisia metallikeskuksia. Tällöin platinan sijaan pystyttäisiin käyttämään helpommin saatavilla olevia metalleja ja yleiset kustannukset saataisiin laskemaan.⁶⁸

5 Esimerkkejä bimetallikatalysoiduista reaktioista

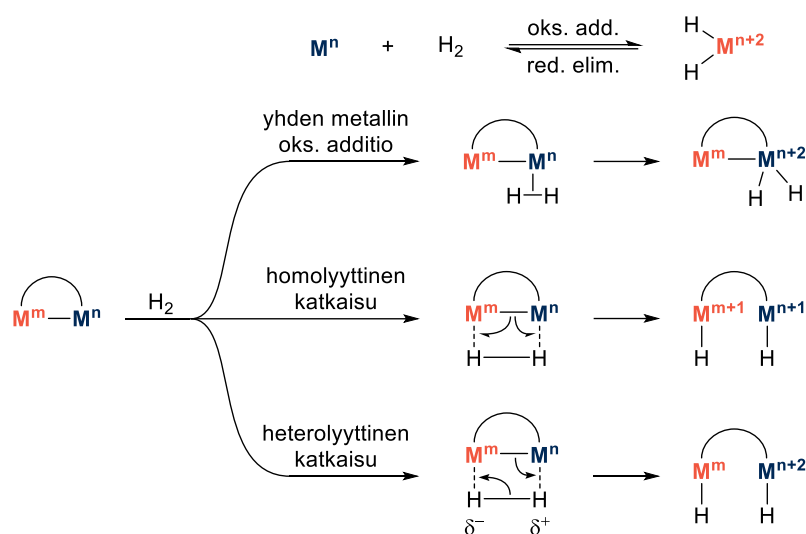
Siirtymämetallikomplekseja on käytetty katalyytteinä pitkään erityisesti hydroaminaatio-, hydrosilylaatio- ja hydroalkoksyylaatioreaktioissa, jotka tarjoavat avainreittejä eettereihin, heterosykleihin ja amiineihin.⁷³ Bimetallikatalyyysin synnyn jälkeen on tutkittu valtavia määriä katalyyttejä, mutta suurin osa niistä on perustunut kuitenkin jalometallien käyttöön keskusmetalleina.⁷⁴ Teollisesta näkökulmasta ajatellen jalometallikatalyyttien käyttöä rajaa kuitenkin niiden korkea hinta ja alhainen saatavuus, mikä on saanut huomion kiinnittymään katalyytteihin, jotka sisältävät helpommin saatavilla olevia siirtymämetalleja. Esimerkiksi nikkelistä on tullut yksi laajimmin käytetyistä keskusmetalleista siirtymämetallikatalyyteissä, koska sillä on korkea kyky muodostaa bimetallisysteemejä muiden metallien kanssa. Tämän seurauksena dinukleaaristen Ni-katalyyttien kirjo on kasvanut hyvinkin nopeasti edellisen vuosikymmenen aikana. Koska bimetallikompleksien on tutkitusti havaittu toimivan hyvin tehokkaina katalyytteinä monometallikomplekseihinsa verrattuna useissa orgaanisen kemian reaktioissa, vastaavasti myös bimetallikompleksien muodostukseen sopivien orgaanisten ligandien kysyntä on kasvussa. Seuraavassa kappaleessa esitetään valikoituja esimerkkejä bimetallikatalysoiduista reaktioista, joissa bimetallikatalyytit ovat osoittaneet merkittävää reaktiokykyä, selektiivisyyttä tai paremmuutta monometallikatalyytteihin verrattuna.

5.1 Hapetus–pelkistys-reaktiot

5.1.1 Vetymolekyylin aktivointi metallikatalyytillä

Kahden metallin välinen yhteistyö bimetalliyhdisteissä voi helpottaa usean elektronin hapetus- ja pelkistysreaktioita monometalliyhdisteisiin verrattuna stabiloimalla paremmin substraattimolekyylejä. Jo suhteellisen vähäisillä reaktiovaiheilla pystytään tuottamaan useita erilaisia rakenteellisia muutoksia substraattimolekyyleissä, minkä ansiosta bimetalliyhdisteet tarjoavat etuja muun muassa pienmolekyyliden aktivoinnissa ja katalyyssissä. Erityisesti aikaiset/myöhäiset heterobimetallikompleksit mahdollistavat substraateille avaruudellisesti helpomman pääsyn reaktiiviselle metallikeskukselle, jossa kompleksin polaarinen metalli–metalli-sidos edesauttaa substraatin aktivaatiota. Elektronitiheuseronsa takia heterobimetallikatalyytit vaikuttavat olevan parhaiten sopivia polaarille substraateille, mutta niiden käyttöä on myös sovellettu pienimmän polaarittoman substraatin, H₂-molekyylin, aktivoinnissa.⁷⁵

H₂-molekyylin aktivointi voidaan esittää perinteisesti homolyyttisenä sidoksen katkeamisena monometallikatalyytillä, jolloin kahden elektronin hapetuksen jälkeen muodostuu metallidihydridikompleksi (Kaavio 20). Bimetallikatalyytillä vetymolekyylin on mahdollista aktivoitua kuitenkin kolmella eri tavalla.⁷⁵ 1) Monometallikatalyytin tavoin oksidatiivisen addition kautta yhdellä metallikeskuksella, jolloin kyseisen metallin hapetusluku nousee kahdella. 2) Homolyyttisen H–H-sidoksen katkeamisen kautta, jolloin molemmat metallit hapettuvat yhdellä elektronilla. 3) Heterolyyttisen metalli–metalli- ja H–H-sidoksen katkeamisen kautta, jolloin toinen metalleista hapettuu kahdella elektronilla.⁷⁶ Aikaisilla/myöhäisillä heterobimetallikomplekseilla viimeinen aktivointitapa on todennäköisin, mikä johtuu hyvin polaarista metalli–metalli-sidoksesta. Elektronitiheusero metallikeskusten välillä indusoi hydridisen M–H-sidoksen muodostumista aikaisella metallilla ja happaman M–H-sidoksen muodostumista myöhäisellä metallilla.⁷⁵ Vetymolekyylin bifunktionaalilla aktivoinnilla on omat etunsa: perinteisen katalyyttisen hydrauksen turvautuessa jalometallikatalyyttien, kuten palladiumin ja platinan käyttöön, metallien yhteistyöllä voidaan hyödyntää epäjalometalleja ja sen kautta laajentaa käytettävien alkuaineiden kirjoa.⁷⁷ Tästä on seurannut uusien reaktio- ja selektiivisyystyyppien ilmeneminen, joskus jopa aivan vahingossakin.

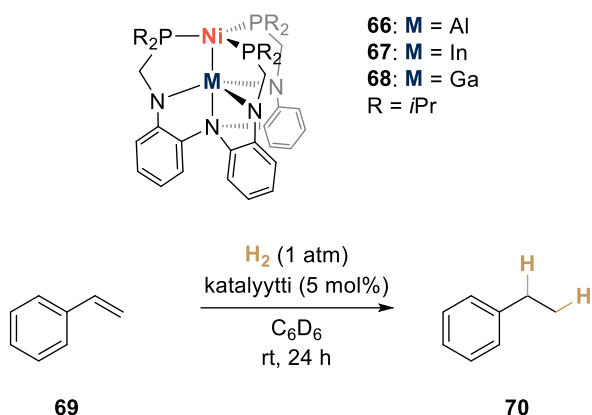


Kaavio 20: Vetymolekyylin aktivointi monometalli- ja bimetallikatalyytillä.^{75,76}

5.1.1.1 Olefiinien hydraus

Eräiden NiML₃-heterobimetallikatalyyttien (M = Al, In, Ga, L = [*i*Pr₂PCH₂NPh]⁻) on havaittu katalysoivan lähes kvantitatiivisesti olefiinien hydraus- ja alkyynien osittaishydrausreaktioita.^{78,79} Bifunktionaalinen H₂-molekyylin aktivointi edellytti elektronirikkaan Ni⁰-keskuksen ja Lewis-happaman siirtymämetallin (M^{III}) yhteistyötä, sillä vastinmetalli-ionin koko ja kyky vetää puoleensa elektroneja nikkelistä osoittautuvat avaintekijöiksi reaktion toiminnan kannalta. Tutkimukset osoittivat, että metalli-ionien Lewis-happamuus korreloi vahvasti nikkelin kykyyn sitoa vetymolekyyli, koska kooltaan suuremmat ionit pystyvät muodostamaan paremman peittointegraalin Lewis-emäksenä toimivan nikkelin kanssa.

Ensimmäiset olefiinien hydraustestit suoritettiin styreenille (**69**) Ni–Al-, Ni–In- ja Ni–Ga-katalyyteillä (Kaavio 21), mutta saadut tulokset olivat hyvin vaihtelevat. Ni–Al-katalyytillä (**66**) reaktio ei toiminut ollenkaan, Ni–In-katalyytin (**67**) havaittiin katalysoivan hydrausta, mutta hyvin hitaasti, ja Ni–Ga-katalyytillä (**68**) styreeni pelkistyi etyylibentseeniksi erittäin tehokkaasti. Näiden tulosten perusteella jatkotutkimuksissa keskityttiin lähinnä Ni–Ga-katalyytin testaamiseen. Testit suoritettiin samoissa reaktio-olosuhteissa eri olefiinisubstraateille.⁷⁸



Kaavio 21: Ni–M-heterobimetallikatalysoitu styreenin hydrausreaktio.⁷⁸

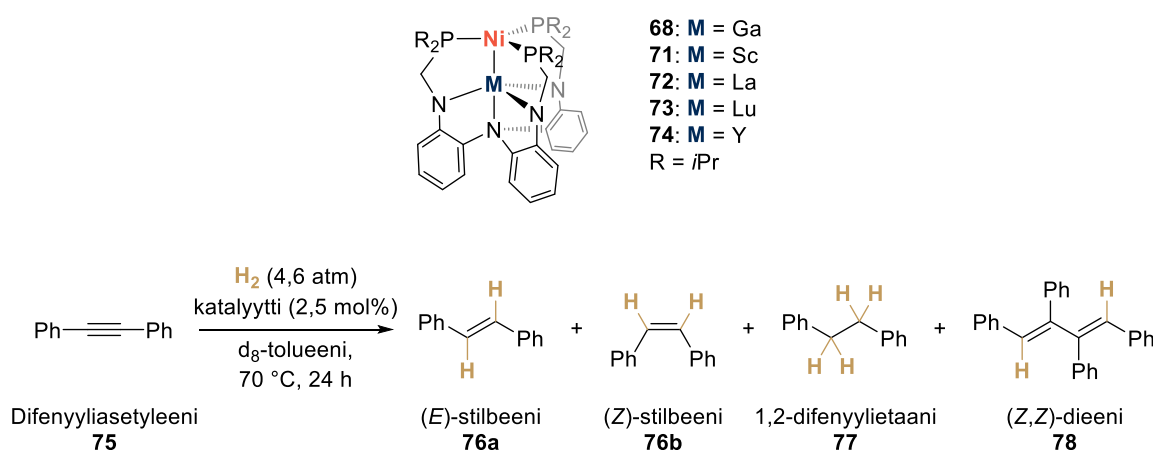
Ni–Ga-bimetallikatalyytin havaittiin hydraavan lähes kvantitatiivisesti ja lyhyessä reaktioajassa suhteellisen estymättömiä alkeeneja, kuten 1-hekseeniä, 1-okteenia ja *cis*-syklo-okteenia. Avaruudellisesti estyneet ja ei-terminaaliset alkeenit eivät reagoineet ollenkaan tai hyvin hitaasti, mikä johtunee katalyytin ligandin isopropyyliryhmien aiheuttamasta steerisistä esteistä. Bentsaldehydin karbonyylisidos tai fenyyliasetyleenin C–C-kolmoissidos eivät reagoineet näissä reaktio-olosuhteissa. Ni–In-katalyytti reagoi tehokkaimmin 1-okteenin kanssa, jolloin 47 % pelkistyi *n*-oktaaniksi ja 53 % isomerisoitui 2-okteeniksi *E:Z*-suhteella 4:1.⁷⁸

Sähkökemiallisten ja rakenteellisten tutkimusten perusteella kooltaan suuremman pääryhmän 13 metalli-ionit vetävät nikkelistä enemmän elektronitiheyttä itselleen, tehden nikkelistä reaktiivisemmän ja alttiimman sitomaan pieniä molekyyliä. Nämä tulokset eivät kuitenkaan päteneet tutkimuksessa käytännössä, sillä tuloksista voidaan selvästi nähdä Ni–Ga-katalyytin korkeampi reaktiivisuus ja reaktionopeus Ni–In-katalyyttiin verrattuna. Alhaisessa lämpötilassa Ni–Ga-katalyytin lepotilaksi karakterisoitiin **68**-H₂, joten korkeamman reaktiivisuuden arveltiin johtuvan huoneenlämpötilassa olefiinien reversiibelistä sitoutumisesta tähän muotoon. Vastaavasti Ni–In-katalyytin katalyyttisen lepotilan, **67**-H₂, perusteella H₂-molekyylin aktivoituminen reaktion seuraavassa vaiheessa on todennäköisesti katalyytin reaktionopeutta määrittävä vaihe. Reaktion mekanismia ei vielä oltu pystytty määrittämään.⁷⁸

5.1.1.2 Alkyynien osittaisvedytys

Alkyynien katalyyttisellä osittaisvedytyksellä alkeeneiksi on tärkeä rooli käyttö- ja hienokemikaalien tuotannossa.^{79,80} Osittaisvedytyksen päähaasteena on kemo- ja stereoselektiivisyyden kontrollointi, sillä reaktiossa on mahdollista muodostua (*E*)- ja (*Z*)-isomeerien lisäksi ylipelkistyneet sivutuotteet.⁸⁰ Prosessissa on perinteisesti käytetty Lindlar-katalyyttiä, eli kalsiumkarbonaatin ja palladiumin seosta, joka on myrkytetty lyijyllä ja kinoliinilla.^{81,82} Lindlar-katalyytin ominaispiirre on kolmoissidosten stereoselektiivinen hydraaminen kaksoissidoksiksi syn-additiolla ((*Z*)-isomeeri). Ongelmana ovat kuitenkin lyijyn myrkyllisyys, katalyytin deaktivoituminen, uudelleenkäytettävyys ja tarve ylimääräiselle aminoyhdisteelle. (*E*)-alkeenit muodostuvat tavallisimmin *cis-trans*-isomerisaation kautta (*Z*)-isomeeriksi hydrautuneesta alkyynistä, ja ovat lisäksi huomattavasti haasteellisempia muodostaa, kun pelkistimenä käytetään H₂-kaasua.⁷⁹

Olefiinien hydrauksessa käytettyjen NiML₃-katalyyttien (kappale 5.1.1.1) on havaittu myös osittaisvedyttävän difenyyliasetyleenin (**75**) stilbeeniksi (**76**) suhteellisen lievissä olosuhteissa, kun nikkelin metalli-ioniparina käytettiin galliumia tai harvinaisia maametalleja (M = Sc, La, Lu, Y) (Kaavio 22).⁷⁹



Kaavio 22: Ni–M-heterobimetallikatalysoitu difenyyliasetyylin osittaisvedytys.⁷⁹

Seulonnassa Ni–Lu- (**73**), Ni–Y- (**74**) ja Ni–Ga-katalyytit (**68**) menestyivät parhaiten tuottaen selektiivisesti > 99:1 suhteella (*E:Z*) (*E*)-stilbeeniä (**76a**) erinomaisilla saannoilla (Taulukko 5). Lisäksi sivutuotteina syntyvien 1,2-difenyylietaanin (**77**) ja 1,2,3,4-tetrafenyyli-1,3-butadienin (**78**, (*Z,Z*)-dieeni) määrät pysyivät hyvin alhaisina. Ni–Sc- (**71**) ja Ni–La-katalyytit

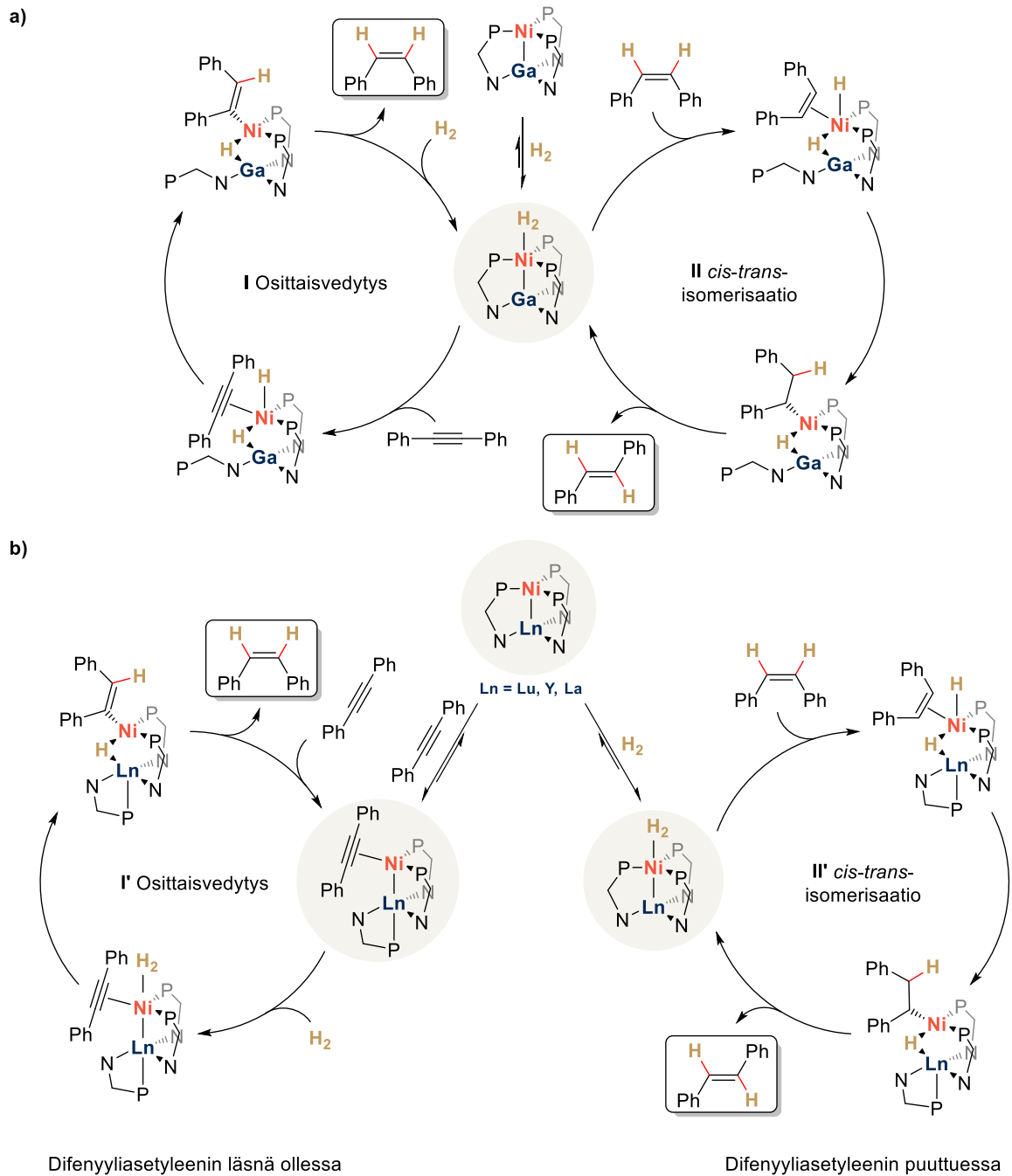
(72) tuottivat difenyyliasetyleenistä suhteessa enemmän (*Z*)-stilbeeniä (76b), mutta eivät täysin selektiivisesti. Lantaanin tapauksessa reaktioseoksessa huomattiin eri hajoamistuotteita, mukaan lukien *i*Pr₂PH:a, joka on peräsin orgaanisesta ligandista. Tästä voitiin päätellä *cis-trans*-isomerisaation estyneen katalyytin hajoamisen seurauksena, eikä tällöin (*E*)-isomeeriä pystynyt muodostumaan. Ni–Sc-katalyytti oli selvästi kaikkia muita katalyyttejä heikompi, sillä lähtöaineen konversio jäi välttäväksi, stilbeenin saanto alhaiseksi ja reaktiossa muodostui eniten sivutuotetta 78.⁷⁹

Taulukko 5: Difenyyliasetyleenin osittaisvedytystuloksia⁷⁹

Katalyytti	Konversio	Stilbeenin saanto	<i>E:Z</i> -suhde	77 saanto	78 saanto
71	74 %	58 %	40 : 60	1 %	15 %
72	98 %	91 %	20 : 80	2 %	5 %
73	> 99 %	91 %	> 99 : 1	7 %	2 %
68	> 99 %	92 %	> 99 : 1	1 %	7 %
74	> 99 %	99 %	> 99 : 1	< 1 %	< 1 %

Mekanistisesti reaktio voidaan jakaa kahteen osaan: osittaisvedytykseen ja *cis-trans*-isomerisaatioon. Ni–Ga- ja Ni–Ln-katalyyttien (Ln = Lu, Y, La) erilaisten lepotilojen takia, ne toimivat reaktiossa hieman eri tavalla (Kaavio 23). Ni–Ga-katalyytillä lepotilassa nikkeliin on sitoutuneena H₂-molekyylillä ja Ni–Ln-katalyytit suosivat tilaa, jossa difenyyliasetyleeni on koordinoituneena nikkeliin vety-molekyylin sijaan (Ni(η²-PhC≡CPh)) ja fosfiiniketju Ln-ioniin. Vaikka H₂-kaasua ei varsinaisesti kulu reaktion jälkimmäisessä vaiheessa, sen löydettiin olevan välttämätön (*E*)-isomeerin muodostumisen kannalta, sillä alkeeni-isomerisaatiota ei joko tapahdu ollenkaan tai se on hyvin hidasta sen puuttuessa. Reaktiossa Ni–Ga-katalyytti sitoutuu ensin H₂-molekyyliin, jota seuraa fosfiinin dissosiaatio ja difenyyliasetyleenin koordinoituminen nikkeliin. Alkyyni insertoituu Ni–H-sidokseen ja muodostaa vinyyliväliuotteen, jonka jälkeen pelkistävä eliminaatio päättää osittaisvedytyssyklin ja muodostaa (*Z*)-stilbeenin. Isomerisaatiosyklissä H₂-molekyylillä aktivoi katalyytin, jonka jälkeen fosfiini dissosioituu antaen tilaa alkeenille koordinoitua nikkeliin. Migratorisen insertion kautta alkeeni liittyy Ni–H-sidokseen ja muodostaa Ni–difenyylietyyliväliuotteen. Viimeisessä vaiheessa tapahtuu C–C-sidoksen pyörähtäminen *trans*-asentoon ja lopulta β-hydridin eliminaatio, joka tuottaa (*E*)-stilbeenin. Ni–Ln-katalyytit toimivat lähes samalla tavalla kuin

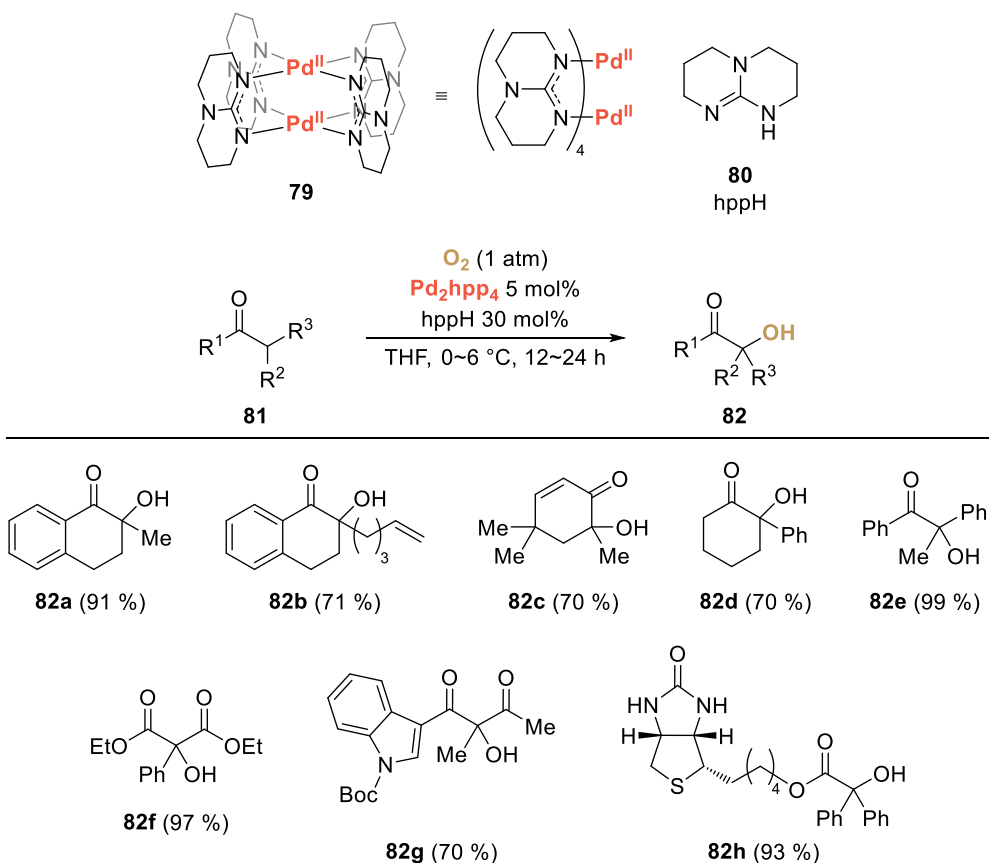
Ni–Ga-katalyytti, mutta koska ne suosivat difenyyliasetyleenin koordinoitumista H_2 -molekyylin sijaan, isomerisaatiosykliin siirtyminen alkaa vasta, kun lähes kaikki lähtöaineesta on kulutettu loppuun.



Kaavio 23: Ehdotettu katalyyttinen sykli a) Ni–Ga- ja b) Ni–Ln-katalysoidulle (Ln = Lu, Y, La) difenyyliasetyleenin selektiiviselle osittaisvedytykselle (*E*)-stilbeeniksi.⁷⁹

5.1.2 α -Hydroksylaatio

Karboonyliyhdisteiden α -hydroksylaatioreaktiot suoritetaan tyypillisesti vastaavien enolaattien tai silyylienolieettereiden hapetuksella käyttäen happea kuljettavia reagensseja, kuten *meta*-klooriperoksibentsoehappoa tai dimetyylidioksiraania. Negatiivisena puolena on kuitenkin reaktion eri vaiheissa muodostuva stoikiometrinen määrä jätettä, ja jos happilähteenä käytetään molekulaarista happea (O_2), metallikatalysoidut reaktiot tuottavat yleensä hydroperoksiedeja ja tarvitsevat tällöin jatkopelkistykseen päästäkseen lopputuotteeseen. Dipalladiumkatalyytin, Pd_2hpp_4 (**79**) ($hppH = 1,3,4,6,7,8$ -heksahydro-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidiini (**80**)), havaittiin katalysoivan kemo- ja regioselektiivisesti karboonyliyhdisteiden **81** α -hydroksylaatiota muodostaakseen tertiäärisiä alkoholeja **82** käyttäen molekulaarista happea (Kaavio 24). Katalyytin ligandina käytettyä vahvaa emästä, $hppH$, lisättiin reaktioseokseen lisäaineena, jotta vähemmän happamat yhdisteet reagoisivat paremmin. Sen funktio reaktiossa ei kuitenkaan todennäköisesti ollut pelkästään auttaa enolaatin muodostuksessa, koska muilla vastaavilla vahvoilla emäksillä hyötyä ei esiintynyt.⁸³



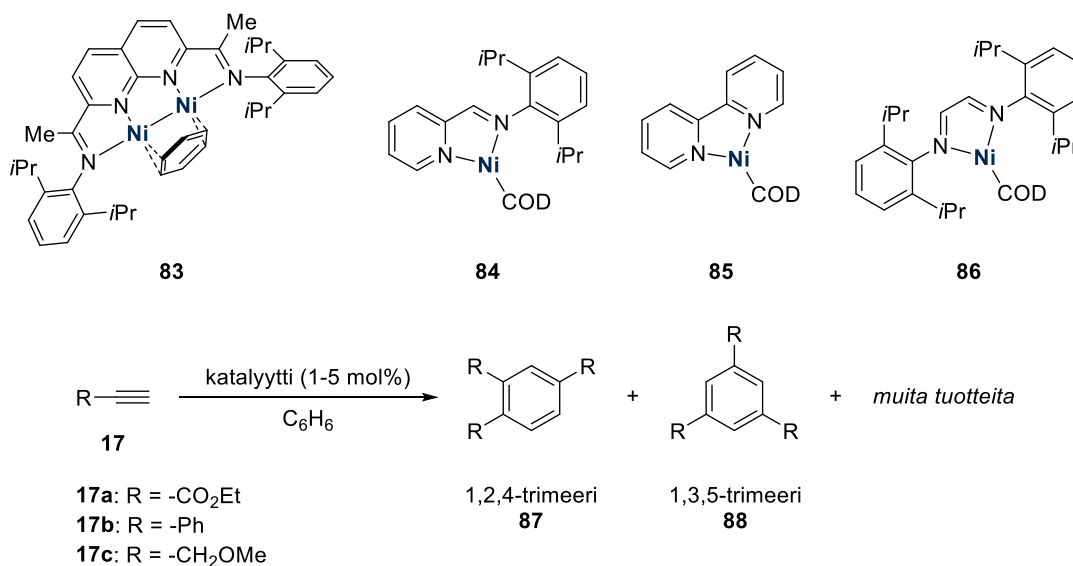
Kaavio 24: Dipalladiumkatalysoidun α -hydroksylaatioreaktion tuloksia.⁸³

Hydroksylaatioreaktio osoittautui kemo- ja regioselektiiviseksi ja muodosti tertiäärisiä alkoholeja, vaikka substraatti olisi sisältänyt enemmän kuin yhden happaman C–H-ryhmän. Kemoselektiivisyys voitiin havaita substraateilla, jotka sisälsivät kaksoissidoksia tai sulfideja, sillä niiden on tunnettu reagoivan elektrofiilisten ja nukleofiilisten happea kuljettavien reagenssien kanssa. Reaktion mekanismia ei oltu pystytty selvittämään.⁸³

5.2 Syklisaatioreaktiot

5.2.1 Syklotrimerisaatio

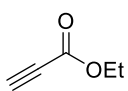
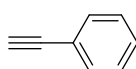
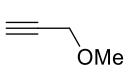
Siirtymämetallikatalysoidut sykloadditioreaktiot ovat suora ja tehokas tapa tuottaa syklisiä orgaanisia molekyyliä, mutta käytettävät katalyytit ja ligandit on valittava tarkkaan, jotta haluttua tuotetta saadaan muodostettua selektiivisesti ja korkein saannoin. Erilaiset matalan hapetusasteen Ni-katalyytit, kuten Ni(COD)₂, muuntavat terminaalisia alkyynejä syklisiksi (syklo-oktatetraeenien regioisomeereiksi ja areeneiksi) ja asyklisiksi (polymeereiksi ja oligomeereiksi) tuoteseoksiksi (Kaavio 25). Ligandien avulla selektiivisyyttä on pyritty parantamaan ja esimerkiksi fosfiiniligandien avulla onkin yleensä saatu tuotettua bentseenijohdannaisia.⁸⁴



Kaavio 25: Terminaalisten alkyynien syklotrimerisaation testireaktio.⁸⁴

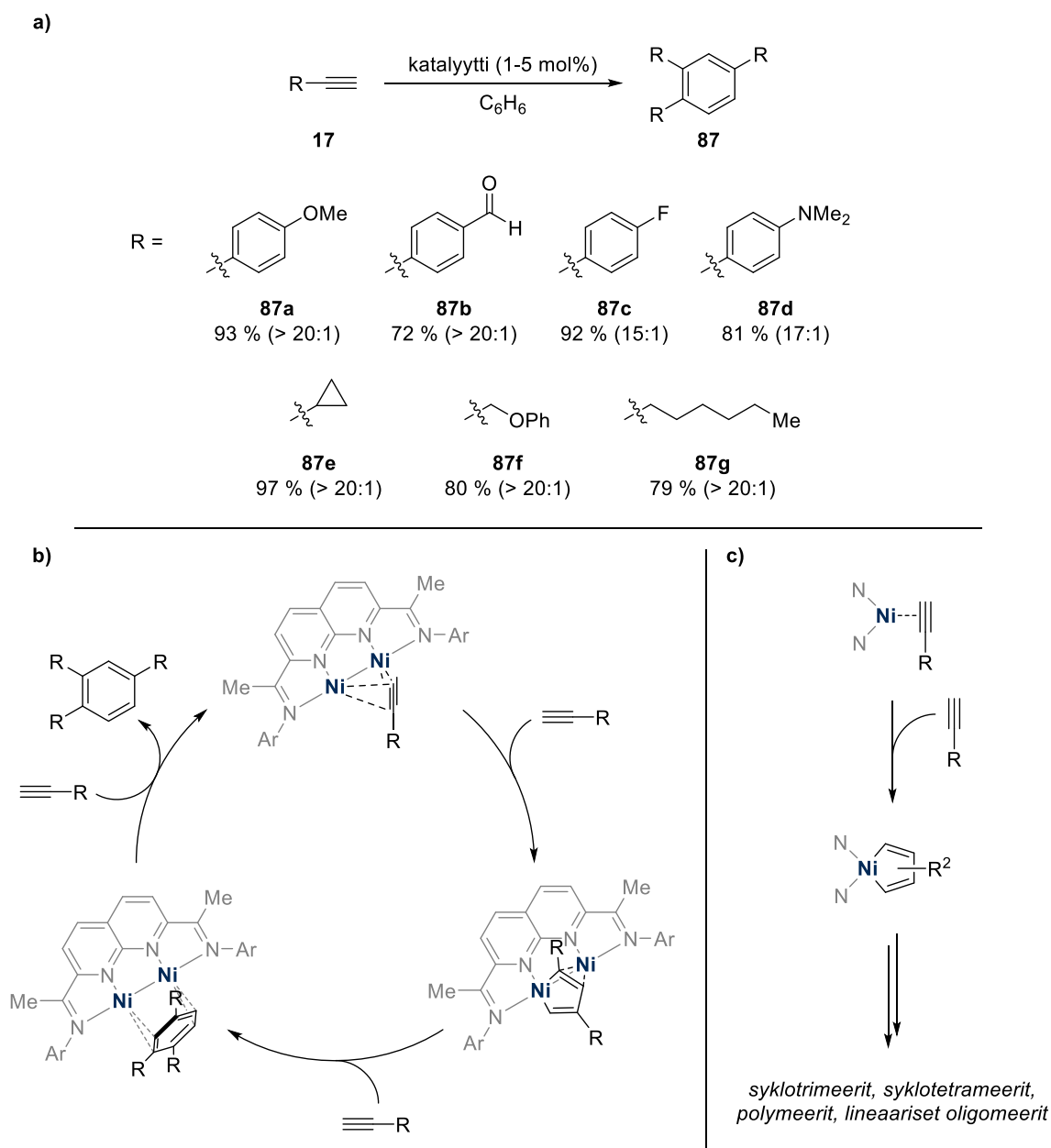
Dinukleaarinen $[iPrNDI]Ni_2(C_6H_6)$ -kompleksi (**83**, NDI = naftyridiiniidiimiini) katalysoi tehokkaasti ja selektiivisesti terminaalisten alkyynien **17** syklotrimerisaatioreaktiota 1,2,4-trisubstituoiduiksi areeneiksi **87**. Alkutesteissä bimetallikatalyyttiä verrattiin neljään mononukleaariseen Ni-katalyyttiin, $[iPrIP]Ni(COD)$ - (**84**, IP = 2-iminopyridiini, COD = syklo-okta-1,5-dieeni), $[BPY]Ni(COD)$ - (**85**, BPY = 2,2'-bipyridiini), $[iPrDAD]Ni(COD)$ - (**86**, DAD = 1,4-diatsadieeni) sekä $Ni(COD)_2$ -katalyyttiin. Bimetallikatalyytti osoittautui ainoaksi syklotrimerisaatioselektiiviseksi katalyytiksi, kun muut katalyytit tuottivat joko hyvin sekalaisesti syklotetraenejä tai muita tuotteita etyylipropiolaatista (**17a**), fenyyliaesityleenistä (**17b**) tai metyylipropargyylieetteristä (**17c**) (Taulukko 6).⁸⁴

Taulukko 6: Testireaktioiden keskiarvotulokset katalyyttiä kohden.⁸⁴

Substraatti	Katalyytti	Konversio	Trimeerien yhdistetty saanto	1,2,4- : 1,3,5-trimeerien suhde
 17a	83	> 99 %	90 %	3,1 : 1
	84	33 %	7,5 %	2,8 : 1
	85	32 %	14 %	5,6 : 1
	86	73 %	13 %	3,4 : 1
	$Ni(COD)_2$	93 %	14 %	3,0 : 1
 17b	83	> 99 %	> 99 %	33 : 1
	84	53 %	28 %	5,2 : 1
	85	40 %	16 %	3,6 : 1
	86	16 %	12 %	8,9 : 1
	$Ni(COD)_2$	50 %	23 %	2,6 : 1
 17c	83	> 99 %	99 %	68 : 1
	84	2,5 %	< 1 %	1,1 : 2
	85	7,8 %	< 1 %	1,2 : 1
	86	2,3 %	< 1 %	2,3 : 1
	$Ni(COD)_2$	23 %	2,7 %	1,2 : 1

Bimetallikatalyyttiä testattiin muilla substraateilla (Kaavio 26 a)), joiksi valittiin alkyylisubstituoituneita ja aryylisubstituoituneita terminaalisia alkyynejä. Elektroneja puoleensavetäviä substituentteja sisältävät substraatit reagoivat nopeammin kuin elektroneja luovuttavia sisältävät. Kaikissa tapauksissa 1,2,4-isomeerin muodostuminen oli hyvin selektiivistä, eikä kilpailevien syklo-oktatetraeenien muodostusta havaittu. Reaktiomekanismin suhteen DFT-laskelmien perusteella alkyynin sitoutuminen kahden metallin välille rajoittaa

toisessa vaiheessa syntyvän metallasyklin geometriaa, jolloin muiden mahdollisten regioisomeerien muodostuminen on epäsuotuisaa (Kaavio 26 b)). Seuraavaksi tapahtuva butadienyyliligandin ja liittyvän alkyynisubstraatin [4+2]-sykloadditiota helpottaa metallien koordinaatio molempiin substraatteihin. Tämän lisäksi sykloaddition selektiivisyyttä kontrolloi dieenin π -systeemin elektronivaikutus, joka johtuu sekundäärisestä η^2 -koordinaatiosta katalyytin toiseen Ni-keskukseen.⁸⁴

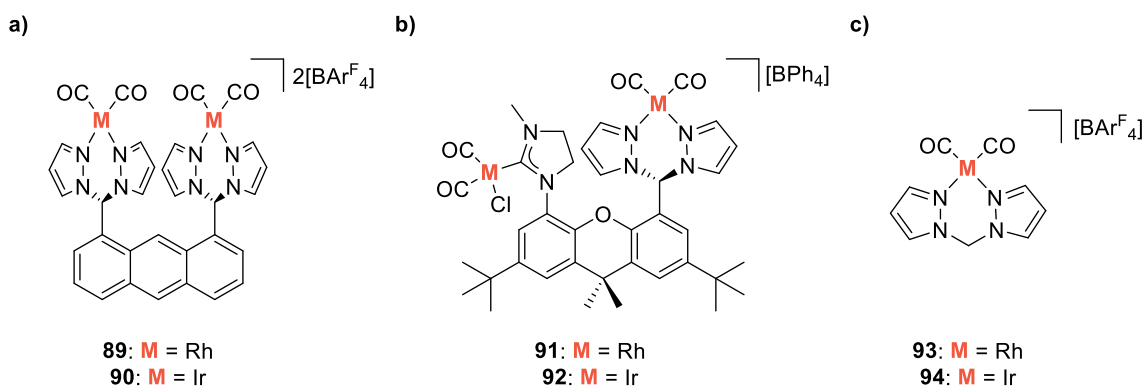


Kaavio 26: a) Terminaalisten alkyynien syklotrimerisaatioreaktio ja testattuja substraatteja.

Alkyynien oligomerisaatiomekanismi b) dinukleaarisella ja c) mononukleaarisella Ni-katalyytillä.⁸⁴

5.2.2 Dihydroalkoksylaatio

Homo- ja heteroditooppisten Rh^I- ja Ir^I-homobimetallikompleksien **89–92** (Kuva 5 a) ja b)) on havaittu osoittaneen mielenkiintoista reaktiivisuutta kaksivaiheisessa alkyylidiolien tandem-dihydroalkoksyylaatioreaktiossa, jossa tuotteena syntyy asetaali.^{73,85} Homoditooppisena liganditelineenä käytettiin antraseenia, jonka koordinaatiopaikkoina toimivat kaksi bis(pyratsol-1-yyli)metaani-sivuketjua (bpm), ja heteroditooppisena liganditelineenä ksanteenijohdannaista N-heterosyklikarbeeni- (NHC) ja bpm-koordinaatiosivuketjuilla. Tutkimusten tavoitteena oli tutkia ja verrata Rh- ja Ir-homobimetallikompleksien katalyyttistä aktiivisuutta sekä selektiivisyyttä spiroketaalien syntetisoinnissa aiemmin kehitettyihin monometallikatalyytteihin **93–94** (Kuva 5 c)).

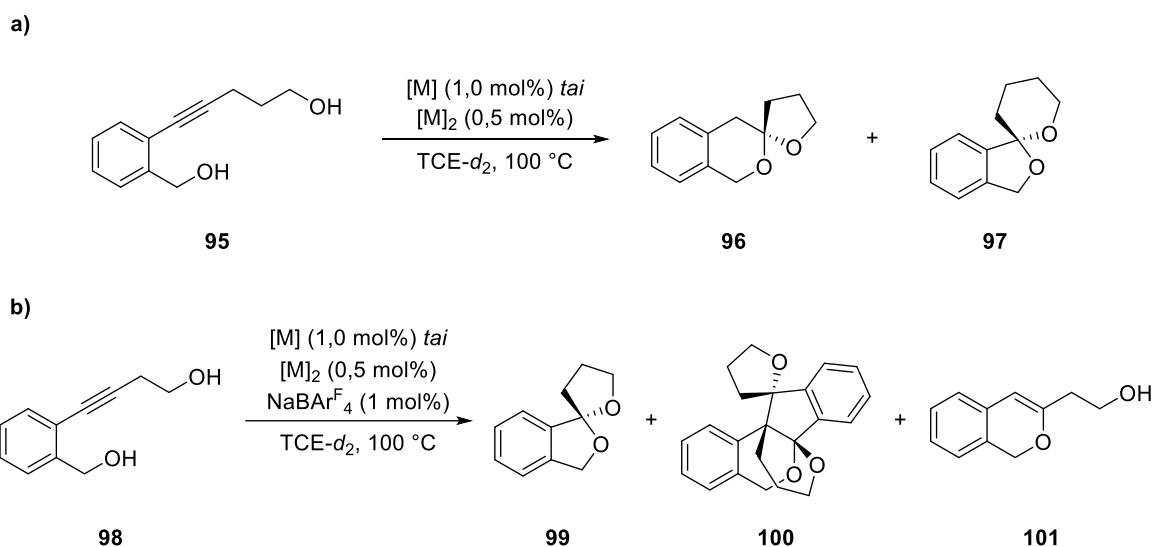


Kuva 5: a) Homoditooppiset ja b) heteroditooppiset Rh- ja Ir-homobimetallikatalyytit.

c) Bimetallikatalyyttien mononukleaarianalogit.^{73,85}

Metallikatalyyttejä testattiin 2-(5-hydroksipent-1-ynyyli)bentsyylialkoholin (**95**) ja 2-(4-hydroksibut-1-ynyyli)bentsyylialkoholin (**98**) dihydroalkoksyylaatioreaktioissa (Kaavio 27). Reaktioiden yleisessä menetelmässä substraatti ja katalyytti liuotettiin deuteroituun 1,1,2,2-tetrakloorietaaniin (TCE-*d*₂) 100 °C:ssa. Reaktioita seurattiin käyttäen ¹H-NMR-spektroskopiaa, jonka avulla myös konversiot määritettiin. Lisäksi katalyyteille laskettiin katalyyttiset frekvenssit (*turnover frequency*, TOF) sillä ajan hetkellä, kun 50 % substraatista oli konvertoitunut tuotteeksi. Heteroditooppisen Rh-katalyytin **91** huomattiin olevan testeissä erittäin hidaskonversio (98 % konversio 17 tunnissa), minkä epäiltiin johtuvan kompleksin BPh₄-vastinanionista, sillä homoditooppisissa ja monometallikatalyyteissä ionina toimi tetrakis[3,5-bis(trifluorometyyli)fenyyli]boraatti (BAr^F₄). NaBAr^F₄:n tunnetaan lisäävän reaktiivisuutta

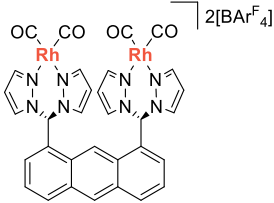
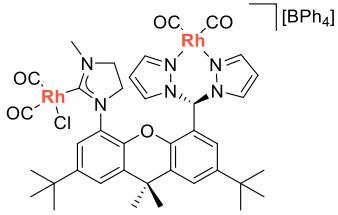
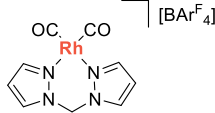
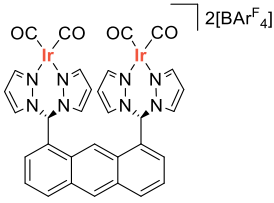
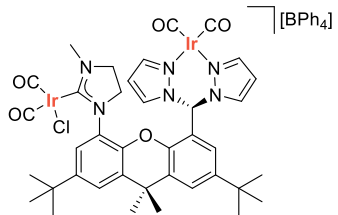
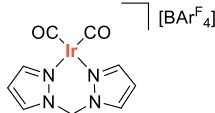
NHC-siirtymämetallikomplekseissa, joissa metalliin on kiinnittynyt halidiligandi, koska se toimii halideja sitovana yhdisteenä. Tämän perusteella **91**- ja **92**-katalyyttien reaktioihin lisättiin myös kaksi mooliekvivalenttia $\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$:a katalyyttien ainemäärää kohden. Lisäksi reaktiomatriisin muutoksella haluttiin nähdä, onko kloridiligandilla/vastinoinilla vaikutusta katalyyttien aktiivisuuteen. Rh-katalyytin **91** reaktiivisuudessa havaittiin olosuhteiden muutoksella huomattava parannus, kun 98 % konversio saavutettiin jo 54 minuutissa.⁷³



Kaavio 27: Rh- ja Ir-katalyyttien dihydroalkoksylaatiotestireaktiot.^{73,85}

Yleisenä trendinä tuloksissa (Taulukko 7) nähdään, että homoditooppiset bimetallikatalyytit olivat testireaktioissa reaktiivisimpia ja heteroditooppiset katalyytit vähiten reaktiivisia. Rh-bimetallikatalyytit **89** ja **91** olivat reaktiivisempia kuin vastaavat Ir-katalyytit **90** ja **92**. Mielenkiintoisesti **92** oli ainoa katalyytti, joka selektiivisesti tuotti substraatista **98** vain tuotetta **99**. Samalla se on ensimmäinen osoitus pääryhmän 9 metallikompleksista, joka suosii enemmän kineettistä kuin termodynaamista spiroketaalituotetta **97**. Testireaktioiden tulosten perusteella on selvää, että elektronisilta ja steerisiltä ominaisuuksiltaan erilaiset liganditelineet vaikuttavat huomattavasti metallikeskusten väliseen yhteistyöhön, vaikkakin ei aina reaktionopeutta parantavalla tavalla.

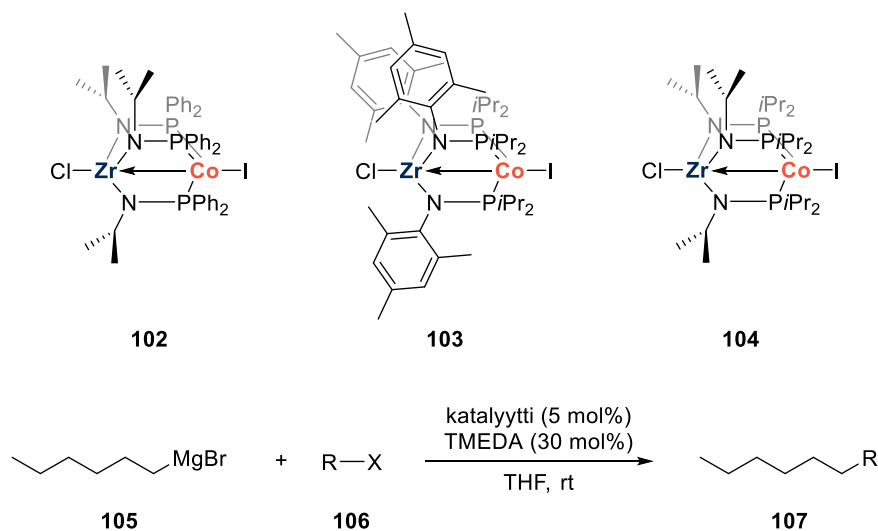
Taulukko 7: Rh- ja Ir-katalyyttien dihydroalkoksyalaatiotuloksia^{73,85}

Katalyytti	Substraatti	Tuotesuhde 96:97 99:100:101	Reaktioaika (min) (konversio)	TOF (h ⁻¹)
	103	1,3:1	5 (98 %)	9523
	106	2,3:0:1	2 (98 %)	> 3030
	103	1:1,3	54 (98 %)	601
	106	1:0,43:0	41 (94 %)	660
	103	1,4:1	13 (98 %)	961
	106	1,8:0:1	5,4 (98 %)	1121
	103	1,7:1	16 (98 %)	2468
	106	14,7:0:1	8 (98 %)	2754
	103	1:2	229 (98 %)	88
	106	1:0:0	150 (91 %)	120
	103	1,1:1	35 (98 %)	374
	106	3,6:0:1	19 (98 %)	535

5.3 Kumada-ristikytäentäreaktio

Ristikytäentäreaktiot, joilla muodostetaan uusia C–C-sidoksia, ovat yksiä orgaanisen synteetikemian yleisimpiä siirtymämetallikatalysoituja reaktioita. Siirtymämetalleista varsinkin palladiumia on käytetty useissa luonnonaineiden kokonaissynteeseissä, ja sen käyttöä on sovellettu suuressakin mittakaavassa.⁸⁶ Aikaisten/myöhäisten Zr/Co-

heterobimetallikompleksien, $\text{ClZr}(\text{R}'\text{NPR}_2)_3\text{CoI}$ (**102**, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = i\text{Pr}$; **103**, $\text{R} = i\text{Pr}$, $\text{R}' = 2,4,6\text{-trimetyylifenyyli (Mes)}$; **104**, $\text{R} = \text{R}' = i\text{Pr}$) on löydetty katalysoivan alkyylihalidien Kumada-ristikytöntäreaktiota alkyloitujen Grignardin reagenssien kanssa (Kaavio 28).⁸⁷ Tuloksia verrattiin vastaavaan mononukleaariseen $\text{ICo}(\text{Ph}_2\text{PNHiPr})_3$ -katalyyttiin.



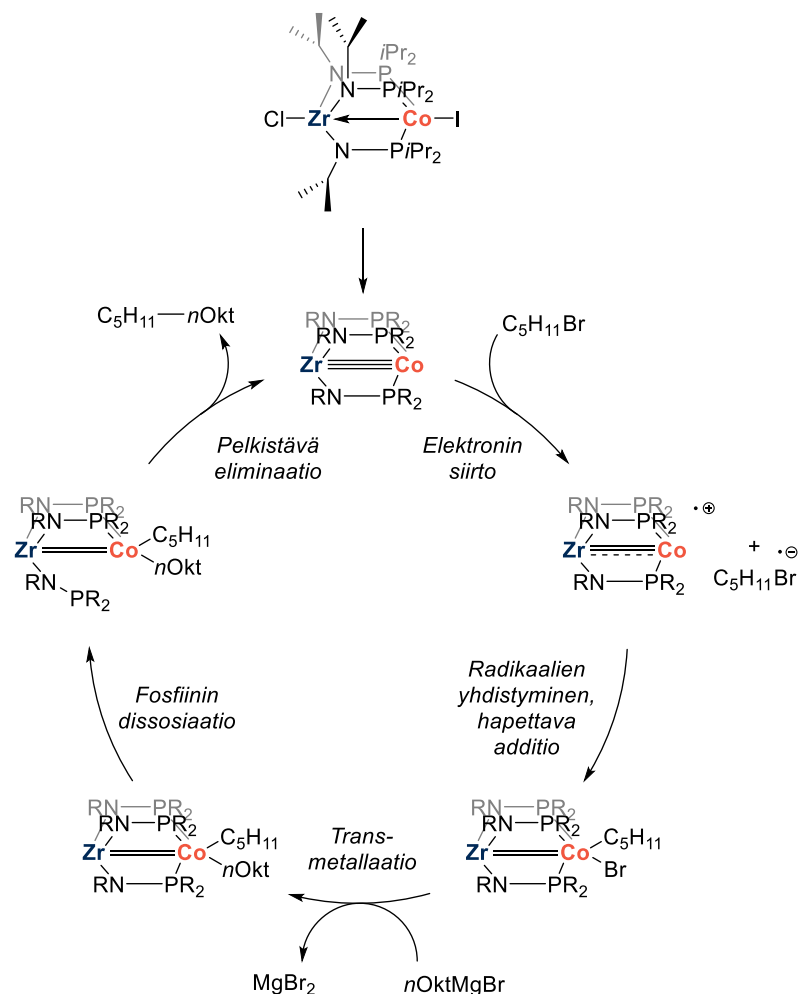
Alkyylihalidi R-X	102 Saanto	103 Saanto	104 Saanto	$\text{ICo}(\text{Ph}_2\text{PNHiPr})_3$ Saanto
	62,9 %	81,9 %	83,3 %	38,0 %
	28,0 %	45,8 %	77,2 %	jäämiä
	92,6 %	95,4 %	99,1 %	–
	10,9 %	42,7 %	42,9 %	10,2 %
	13,8 %	33,4 %	41,7 %	–
	63,7 %	93,2 %	99,0 %	–
	37,5 %	55,9 %	77,9 %	jäämiä

Kaavio 28: Zr/Co-katalysoitu Kumada-ristikytöntäreaktio ja sen tuloksia.⁸⁷

Grignardin reagenssina käytettiin *n*-oktyylimagnesiumbromidia (**105**) ja alkyylisubstraatteina pääasiassa primäärisiä tai sekundäärisiä alkyylibromideja ja -klorideja **106**. Tetrametyylietyleenidiamiini (TMEDA) osoittautui reaktiossa välttämättömäksi lisäaineeksi korkeampien saantojen saamiseksi ja vaikutuksen pääteltiin johtuvan kelaatiosta Grignardin

reagenssiin. Tulosten perusteella bimetallikompleksit osoittivat epätavallisen korkeaa aktiivisuutta alkyylidiklorideja kohtaan, vaikka alkyylibromidisubstraattien saannot olivatkin yleisellä tasolla korkeammat. **102**-katalysoitujen reaktioiden saannot olivat selvästi muita pienemmät, mutta tämä johtunee kompleksin elektroniköyhemmästä luonteesta toisiin bimetallikatalyytteihin verrattuna. Mononukleaariseen kobolttianalogiin verrattuna bimetallikompleksit olivat merkittävästi tehokkaampia, mikä viittaa siihen, että zirkonium on tärkeä osa katalyytin reaktiivisuutta.⁸⁷

Vasta pelkistävässä olosuhteissa Zr/Co-bimetallikompleksit aktivoituvat reaktiivisiksi katalyyteiksi. Tällöin zirkoniumin ja koboltin välillä oleva dativinen sidos muuttuu moninkertaiseksi. Ehdotettu reaktiomekanismi **104**-kompleksin pentyylibromidin ja *n*-oktyylimagnesiumbromidin Kumada-ristikytkennälle on esitetty alla (Kaavio 29). Katalyytin aktiivisen muodon korkea elektroninluovutusmäärä mahdollistaa ensimmäisenä tapahtuvan nopean elektronin siirron ja muodostuu radikaaliväliuote. Radikaalit yhdistyvät ja muodostavat hapettavan addition kautta uuden väliuotteen. Katalyyysi jatkuu *n*-oktyyliryhmän transmetallaation kautta fosfiiniligandin dissosiaatioon ja lopulta pelkistävän eliminaation tuotteena muodostuu *n*-undekaani.^{87,88}

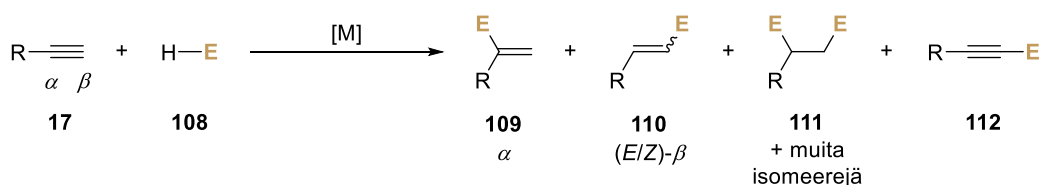


Kaavio 29: Ehdotettu mekanismi Zr/Co-bimetallikatalysoidulle Kumada-ristikytkenälle.^{87,88}

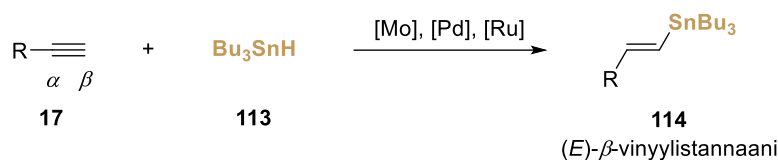
5.4 Alkyyneiden hydrostannylaatio

Useita regio- ja stereoselektiivisiä synteisireittejä on kehitetty orgaanisten tinayhdisteiden valmistamiseen käyttäen muun muassa kobolttia, kuparia, molybdeeniä, nikkeliä, palladiumia, ruteniumia tai sinkkiä sisältäviä siirtymämetallikatalyyttejä.⁸⁹⁻⁹¹ Niitä voidaan syntetisoida esimerkiksi alkyyneistä hydrofunkionalisoimalla, mutta Markovnikov- ja anti-Markovnikov-selektiivisyyden kontrollointi yhdisteiden valmistuksessa sekä vaara ylipelkistykseen tuottavat edelleen ongelmia (Kaavio 30 a)).⁸⁹ Varsinkin vinyylitannaanit ovat tärkeä osa orgaanista synteisikemiaa niiden monipuolisen jatkofunktionaalisoinnin, kuten palladiumkatalysoidun Stille-ristikytkenäreaktion, ansiosta. Yleispätevää metodia α - tai β -vinyylitannaanien valmistukseen on ollut vaikea kehittää ja useimmat alkyyneisubstraatit ovatkin täytyneet sisältää ohjaavia ryhmiä, jotta regioselektiivisyyttä on pystytty kontrolloimaan (Kaavio 30 b) ja c)).

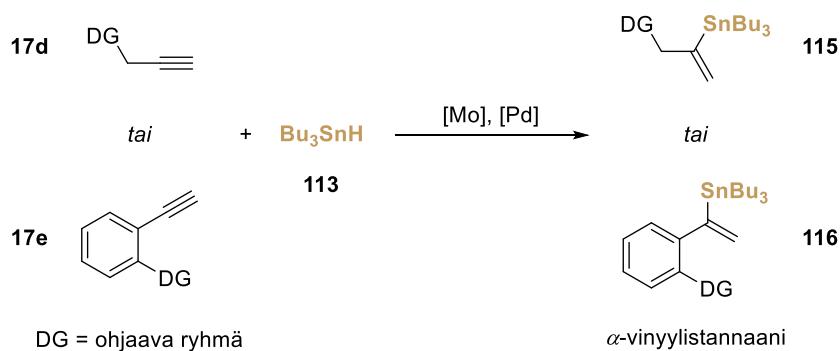
a) Terminaalisten alkyynien hydrofunktionalisoinnin yleinen selektiivisyysongelma



b) Terminaalisten alkyynien anti-Markovnikov-hydrostannylaatio

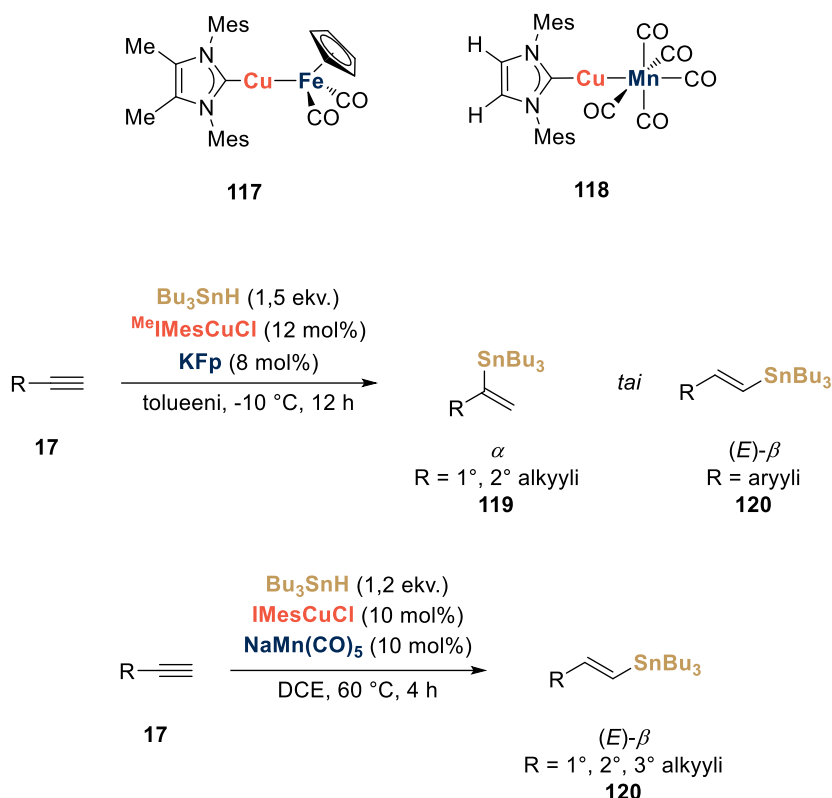


c) Ohjattu terminaalisten alkyynien Markovnikov-hydrostannylaatio



Kaavio 30: Terminaalisten alkyynien hydrofunktionalisointi.⁸⁹

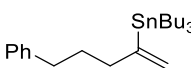
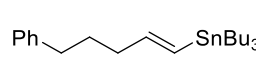
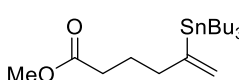
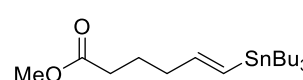
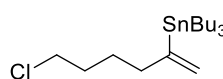
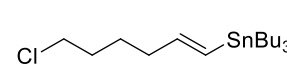
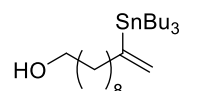
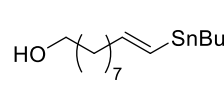
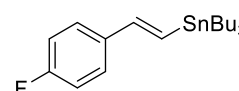
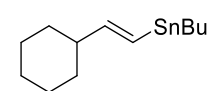
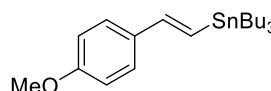
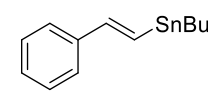
Muokattavissa olevien (NHC)-Cu-[M_{CO}]-bimetallikatalyyttien (**117**, [M_{CO}] = FeCp(CO)₂); **118**, Mn(CO)₅) on havaittu katalysoivan lievissä reaktio-olosuhteissa useiden terminaalisten alkyynien hydrostannylaatiota joko α - tai (*E*)- β -vinylistannaaneiksi, jossa selektiivisyyttä ohjaa Cu-Fe/Mn-bimetallipari (Kaavio 31). Bimetallikatalyytti voidaan helposti muodostaa *in situ* suolanvaihtometateesin kautta kahdesta valmiina olevasta katalyytistä (NHC)CuCl ja K[M_{CO}] tai Na[M_{CO}] huoneenlämpötilassa. Tinareagenssina käytettiin tributyyliinahydridiä (**113**).

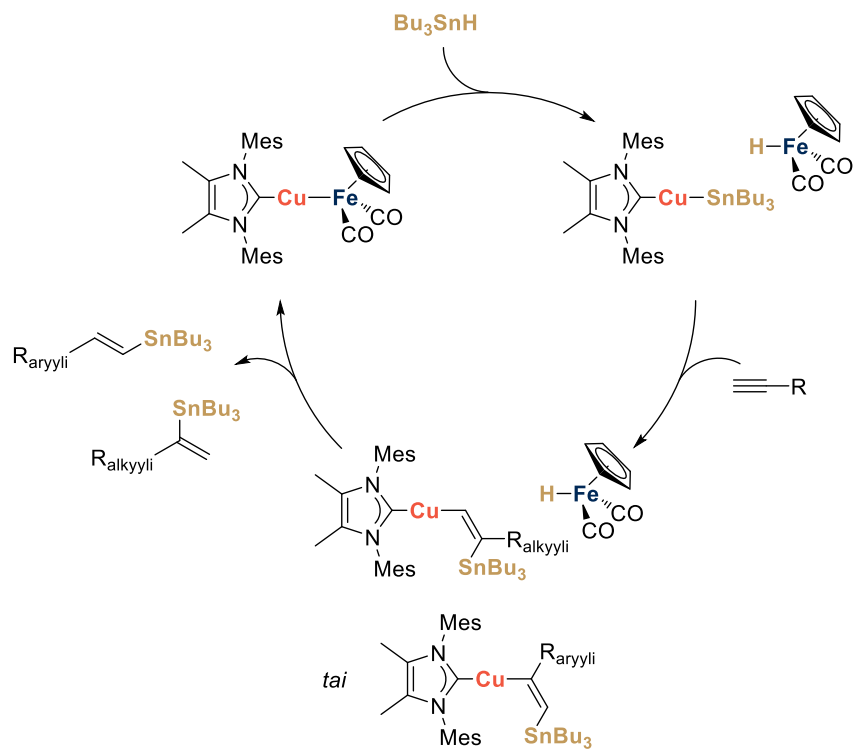


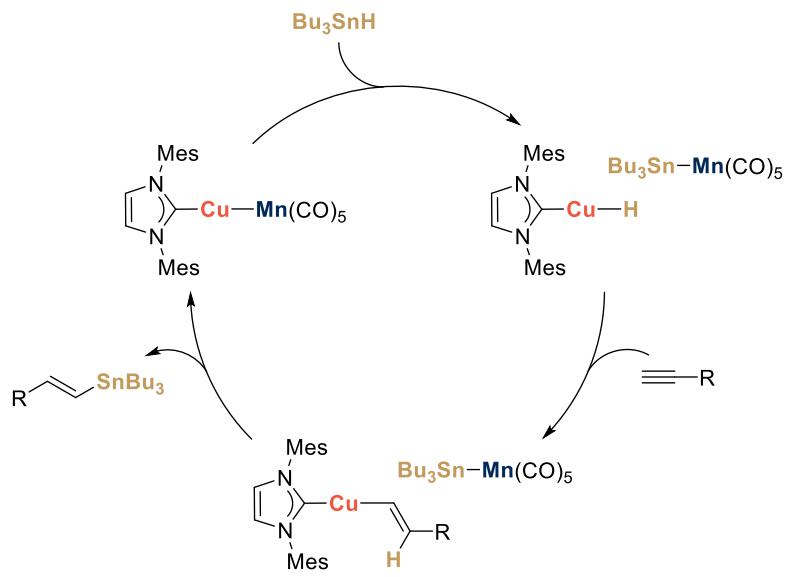
Kaavio 31: $\text{MeImesCu-Fe}(\text{CO})_2$ - ja $\text{IMesCu-Mn}(\text{CO})_5$ -bimetallikatalysoidut terminaalisten alkyynien hydrostannylaatioreaktiot α - tai (E) - β -vinyylistannaaneiksi.⁸⁹

Cu–Fe-katalyyttiä testattiin alkyyl- ja aryylisubstituoituilla alkyyneillä (Taulukko 8). Alkyylisubstraatit reagoivat muodostaen α -vinyylistannaaneja korkein saannoin ja hyvillä regioselektiivisyyksillä ja funktionaalisista ryhmistä esimerkiksi esteri, suojaamaton alkoholi ja kloridiryhmä olivat hyvin siedettyjä. Aryylisubstraatit muodostivat päätuotteinaan (E) - β -vinyylistannaaneja, mikä johtunee aryyliyhmiä aiheuttamasta steerisestä esteestä, jolloin SnBu_3 -ryhmän on helpompi liittyä alkyynin β -asemaan. Ilmiö oli yllättävä, sillä muissa vastaavissa kuparikatalysoiduissa tutkimuksissa aryylialkyynit olivat reagoineet pääasiassa käänteisellä regioselektiivisyydellä.⁹² Elektroniköyhä aryylialkyynisubstraatti reagoi paremmalla selektiivisyydellä kuin elektronirikas substraatti. Cu–Mn-katalyytti katalysoi lähes kaikkien Cu–Fe-katalyytillä testattujen alkyynien hydrostannylaation anti–Markovnikov-säännön mukaisesti (E) - β -vinyylistannaaneiksi hyvin saannoin ja regioselektiivisyyksin, muutamia poikkeuksia lukuun ottamatta (Taulukko 8). Suuremmassakin mittakaavassa (4 mmol) tuotteita saatiin korkealla saannolla ja selektiivisyydellä. Ehdotetut katalyyttiset syklit on esitetty alla (Kaavio 32 ja Kaavio 33).⁸⁹

Taulukko 8: Hydrostannylaatiotuloksia.⁸⁹

Cu–Fe-katalyytti (117)		Cu–Mn-katalyytti (118)	
Tuote	Saanto ($\alpha:\beta$)	Tuote	Saanto ($\beta:\alpha$)
119a	 99 % (10:1)	120c	 80 % (11:1)
119b	 98 % (5:1)	120d	 79 % (17:1)
119c	 92 % (10:1)	120e	 77 % (13:1)
119d	 80 % (10:1)	120f	 60 % (17:1)
120a	 92 % (>20:1)	120g	 87 % (19:1)
120b	 85 % (2:1)	120h	 40 % (3:1)

Kaavio 32: Ehdotettu Cu–Fe-katalyytin katalyyttinen hydrostannylaatiocykli.⁸⁹



Kaavio 33: Ehdotettu Cu-Mn-katalyytin katalyyttinen sykli.

6 Yhteenveto

Siirtymämetalleista muodostetut bimetallikompleksit edustavat uuden sukupolven katalyysisuunnittelua ja täydentävät perinteistä orgaanisen kemian monometallikatalyyttistä lähestymistapaa. Inspiraatio bimetallikatalyysille on lähtöisin luonnossa esiintyvistä dinukleaarista metalloentsyymeistä, jotka muun muassa toimivat hapetta kuljettavina proteiineina tai katalysoivat erittäin selektiivisesti mikro-organismien aineenvaihduntareaktioita. Monometallikatalyyttien selektiivisyystekijöihin on tavallisesti vaikutettu steeristen ja elektronisesti muokattujen ligandien avulla, mutta bimetallikomplekseissa metallien välinen vuorovaikutus tuo esille täysin uusia piirteitä ja ominaisuuksia, jotka mahdollistavat tehokkaampien ja selektiivisempien katalyyttien soveltamisen. Elektronitiheyden jakaantuessa laajemmalle alueelle, syntyvä ainutlaatuinen ja reaktiivinen ympäristö voi johtaa sidoksenmuodostusreaktioissa tarvittavien energiavallien alentumiseen. Lisäksi sillä voi olla vaikutus suoraan substraattien termodynaamisiin ja reaktiokineettisiin ominaisuuksiin stabiloimalla epävakaita välituotteita tai nostamalla reaktion reaktionopeutta. Tämän ansiosta bimetallikatalyyteillä voidaan saada huomattava etu vastaaviin monometallikatalyytteihin verrattuna.

Bimetallikatalyyysi on tutkimusalueena kuitenkin varsin kapea-alainen ja tulee kestäväksi aikaa, ennen kuin metallien keskinäistä yhteistyötä opitaan hyödyntämään täydellä kapasiteetilla. Useat monometallikatalyytit sisältävät jaloja metalleja, kuten palladiumia, platinaa, iridiumia ja rodiumia, joiden hankala saatavuus on syynä niiden korkeaan hintaan ja siten epäkäytännöllisiä hyödyntää suuressa mittakaavassa. Tästä huolimatta teollisuudessa jalometallikatalyyttejä käytetään yksinkertaisesti niiden tuoman korkean hyötysuhteen ansiosta. Bimetallikatalyytit voidaan suunnitella yleisimmin esiintyvien siirtymämetallien, esimerkiksi raudan, nikkelin ja kuparin, pohjalta, jolloin heterobimetallikatalyyteissä käytettynä metallien elektronitiheuserojen avulla voitaisiin mahdollisesti saada vastaavat ominaisuudet kuin perinteisillä jalometallikatalyyteillä. Konsepti on osa vihreää kemiaa ja paljon ympäristöystävällisempi tapa tuottaa uusia katalyyttejä kemian sovelluksiin jalometallien käytön sijaan. Bimetallikatalyyysin kehityksellä on edessään vielä pitkä tulevaisuus orgaanisen kemian sovelluksissa.

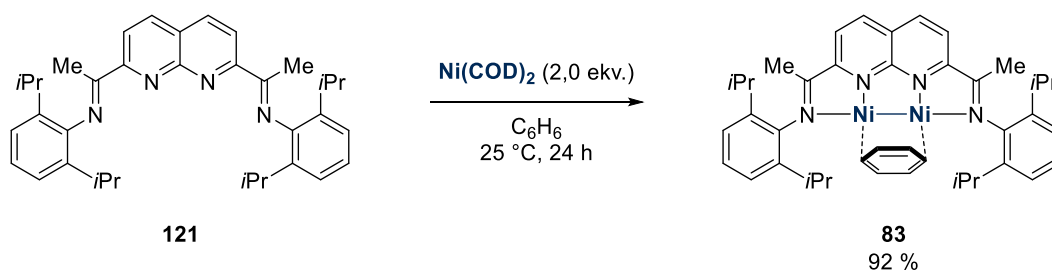
KOKEELLINEN OSA

7 Työn tarkoitus

Kokeellisen osuuden tarkoituksena oli syntetisoida koordinoivia orgaanisia ligandeja, kompleksoida ne palladium-metallien kanssa sekä tutkia valmistettujen bimetalliyhdisteiden katalyyttisiä ominaisuuksia kytkentäreaktioissa. Suunnitteluvaiheessa potentiaalisten ligandien koordinaatiotaskua analysoitiin laskennallisesti, minkä jälkeen valikoitiin kolme sekä pyridiinirengaan että oksatsoliinisivuketjun sisältävää ligandia. Ligandeille laadittiin retrosynteesisuunnitelmat ja erikoistyö aloitettiin niiden pohjalta.

8 Synteesisuunnittelu

Syntetisoitavien katalyyttien suunnittelussa käytettiin laskennallista menetelmää (DFT), jonka avulla ligandien soveltuvuutta kompleksoitumisen suhteen voitiin arvioida etukäteen. Tavoitteena oli valmistaa ligandeja, joissa sivuketjuina toimisi oksatsoliinirengas. Tutkitut ligandit pohjautuvat Uyedan ryhmän tutkimuksiin bimetallikatalyyttien parissa (Kaavio 34).⁹³



Kaavio 34: Uyedan ryhmän kehittämä (*i*PrNDI) $\text{Ni}_2(\text{C}_6\text{H}_6)$ -katalyytti.⁹³

Uyedan ryhmän tutkiman binikkelikatalyytin imiinityypien välistä etäisyyttä pidettiin vertauskohteena ligandien arviointia tehdessä – palladiumin atomi- ja ionisäteet ovat hieman pidemmät kuin nikkelillä, joten oksatsoliinityypien välinen etäisyys täytyisi siis olla samaa kokoluokkaa tai suurempi. Näiden kahden metallin atomi- ja ionisäteiden etäisyydet eri hapetusluvuilla ja koordinaatiogeometrioilla on koottu alla oleviin taulukoihin (Taulukko 9, Taulukko 10).⁹⁴ Vertauskohdaltaan tärkeimmät kide- ja ionisäteet on korostettu.

Taulukko 9: Nikkelin ja palladiumin kokeelliset ja teoreettiset atomisäteet.

Atomi	Atomisäde	
	Kokeellinen ⁹⁴ (Å)	Teoreettinen ⁹⁵ (Å)
Ni	1,35	1,49
Pd	1,40	1,69

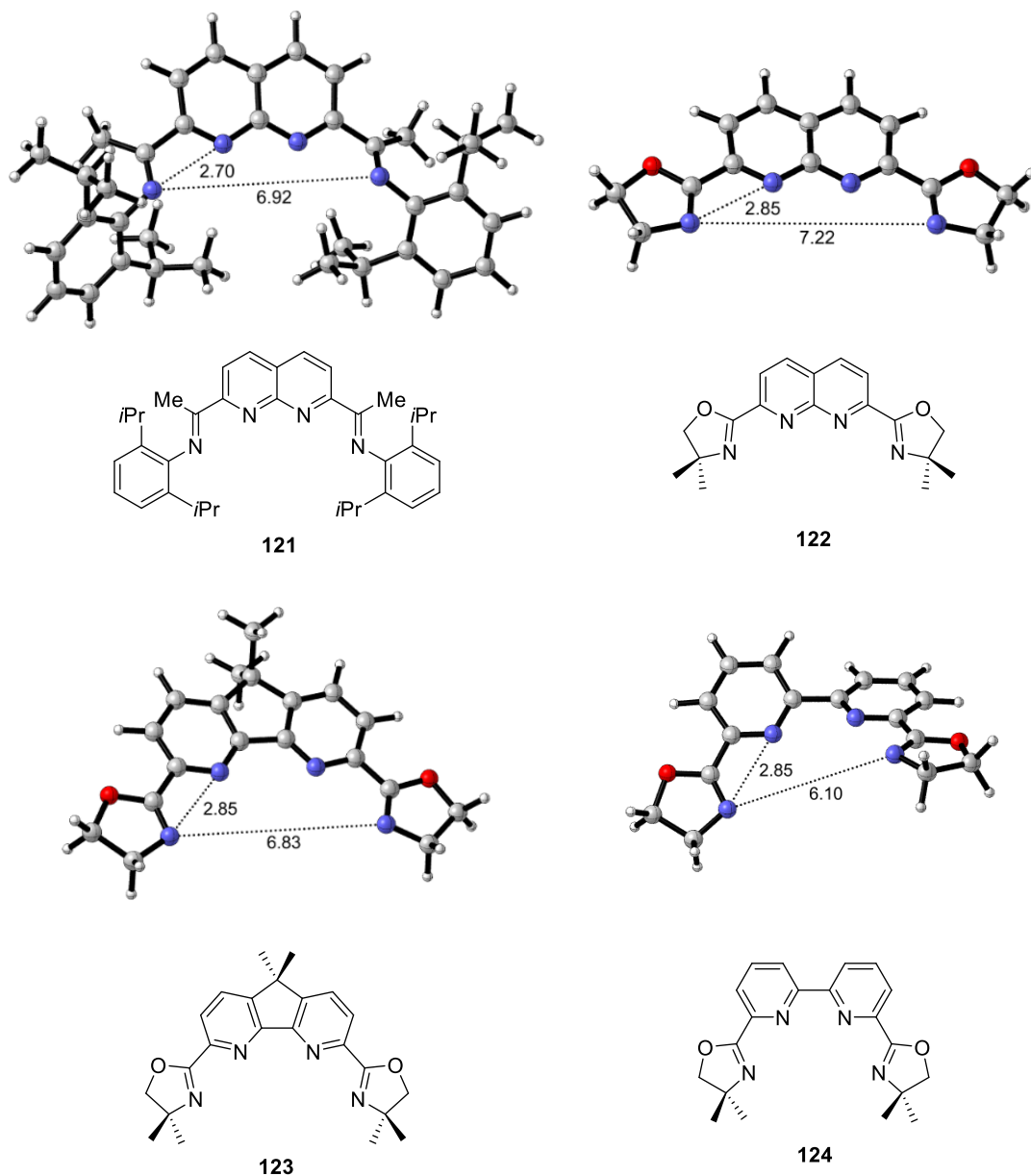
Taulukko 10: Nikkelin ja palladiumin kide- ja ionisäteet eri varauksilla.⁹⁶ Kidesäteet vastaavat paremmin ionin fyysistä kokoa kiinteässä aineessa ja ne perustuvat arvoon $r_{\text{ioni}}(\text{O}^{2-}) = 1,26 \text{ \AA}$. Ionisäteet taas perustuvat arvoon $r_{\text{ioni}}(\text{O}^{2-}) = 1,40 \text{ \AA}$.

Ioni	Varaus	Koordinaatio- geometria ^a	Spintila	Kidesäde (Å)	Ionisäde (Å)
Ni	+2	IV	-	0,69	0,55
		IVSQ	-	0,63	0,49
		V	-	0,77	0,63
	+3	VI	-	0,83	0,69
		VI	Matala	0,70	0,56
		VI	Korkea	0,74	0,60
+4	VI	Matala	0,62	0,48	
Pd	+1	II	-	0,73	0,59
	+2	IVSQ	-	0,78	0,64
		VI	-	1,00	0,86
	+3	VI	-	0,90	0,76
	+4	VI	-	0,755	0,615

^a SQ = tasoneliö.

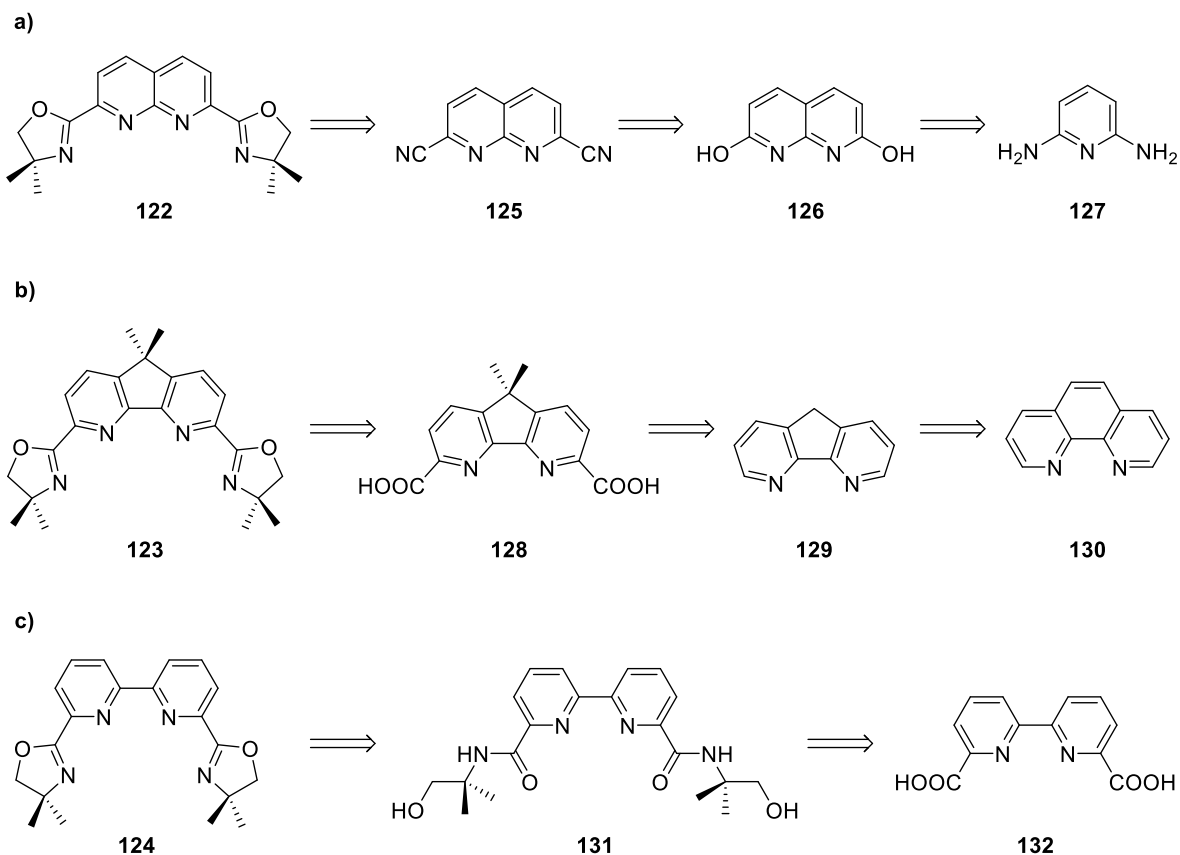
Laskennallisen menetelmän^b avulla ligandeille mallinnettiin rakenteet oletetuissa sitoutumiskonformaatioissa ja näille laskettiin lokaalit minimienergiat. Tämän jälkeen koordinoivien tyyppien väliset etäisyydet pystyttiin laskemaan, ja tulokset on esitetty 3D-rakenteissa ångströmeissä (Kuva 6). Mallinnuksessa oksatsoliinirenkaat olivat substituotumattomia. On tärkeää ottaa huomioon, että oksatsoliinisivuketjut pystyvät tarvittaessa luomaan lisää tilaa tyyppien välille pyörimällä sidosakselinsa ympäri. Uyedarhymän binikkeliligandin imiinityyppien väliseksi etäisyydeksi mitattiin 6,92 Å.

^b Gaussian 09, Revision D.01. Rakenteet optimoitu käyttäen asetuksia: Funct. = PBE1PBE, Basis set = def2-SVP, Emp. Disp. = GD3BJ, Grid = UltraFine, SCF = XQC.¹⁰²



Kuva 6: Laskennallisen menetelmän avulla mallinnettujen ligandien rakenteet. Tyyppien väliset etäisyydet on ilmoitettu ängströmeissä (Å). Värikoodit: sininen: typpi, punainen: happi, harmaa: hiili ja valkoinen: vety.

Tulosten perusteella syntetisoitaviksi ligandeiksi valikoitiin aromaattiset typpijohdannaiset: 1,8-naftyridiini **122**, 4,5-diazafluoreeni **123** sekä 2,2'-bipyridiini **124**. 2,2'-bipyridiiniligandi pystyttäisiin valmistamaan vain muutamalla reaktiolla kaupallisesti saatavasta lähtöaineesta ([2,2'-bipyridiini]-6,6'-dikarboksyylihappo), joten erikoistyö aloitettiin tästä. Tämän jälkeen alkaisi muiden ligandien valmistus. Retrosynteesit on esitetty alapuolella (Kaavio 35).



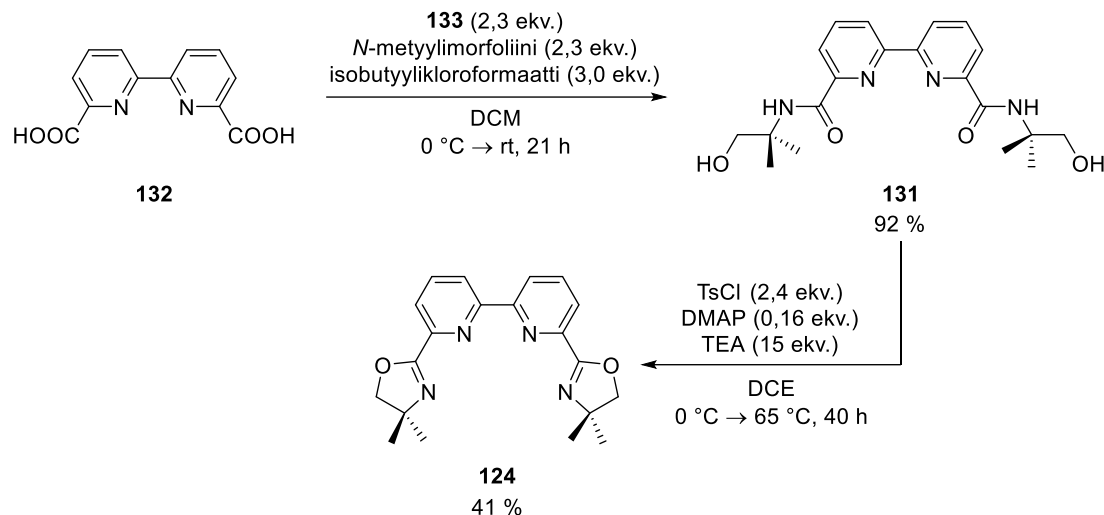
Kaavio 35: a) 1,8-naftyridiini- b) 4,5-diatsafluoreeni- ja c) 2,2'-bipyridiiniligandien retrosynteesit.

9 Tulokset

9.1 Ligandien synteesi

2,2'-bipyridiiniligandi **124** onnistuttiin syntetisoimaan loppuun asti ja sen synteesisuunnitelma on esitetty Kaavio 36. Synteesin ensimmäisessä vaiheessa dikarboksyylilihaposta **132** muodostettiin dihydroksyyliamidi **131** 2-amino-2-metyylipropanolin (**133**) ja isobutyrylikloroformaatin avulla. Reaktio toimi erinomaisella saannolla (92 %), mutta jatkoreaktion oksatsoliinirenkaiden muodostus tuotti ongelmia. Reaktiota yritettiin ensin dikloorimetaanissa ja klooribentseenissä, mutta tuotetta ei saatu eristettyä. Liuottimen vaihto vastatylättiin dikloorietaaniin osoittautui oikeaksi vaihtoehdoksi, mikä johtunee todennäköisesti optimilämpötilan löytymisestä. Dikloorimetaanilla kiehumispiste on liian matala, kun taas klooribentseenillä liian korkea.

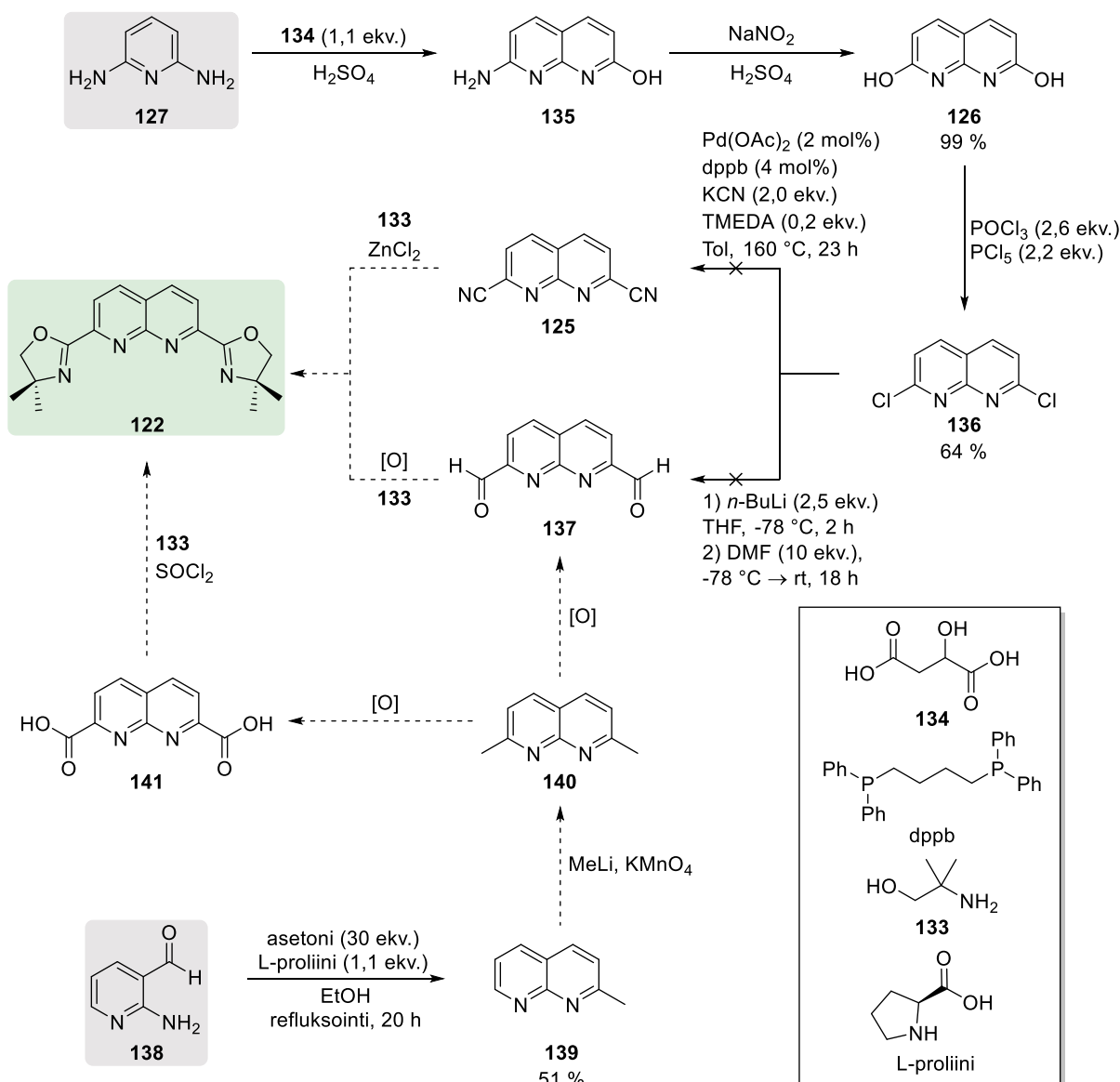
6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiini (**124**) onnistuttiin syntetisoida 41 % saannolla.



Kaavio 36: 2,2'-bipyridiiniligandin synteesisuunnitelma.

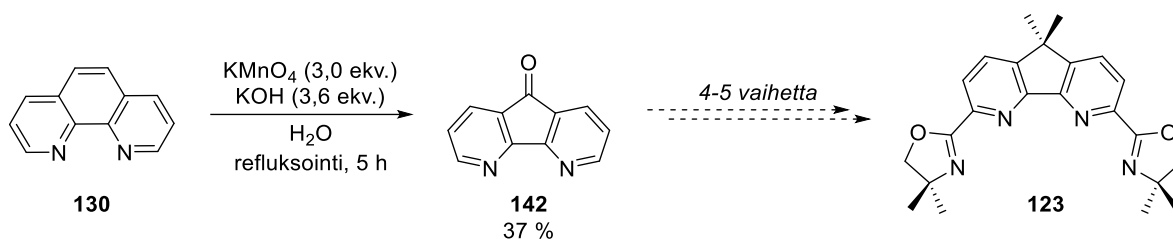
1,8-naftyridiiniligandin synteesissä päästiin 2,7-dikloori-1,8-naftyridiiniin (**136**) (Kaavio 37). 2-amino-7-hydroksi-1,8-naftyridiinin (**135**) synteesi oli suoraviivainen ja sitä käytettiin 1,8-naftyridiini-2,7-diolin (**126**) synteesissä ilman erillistä puhdistusta. Diolia kokeiltiin syntetisoida ensin diatsotoimalla edellisessä vaiheessa valmistettu **135**, mutta saannon jäädessä hyvin alhaiseksi, diolia yritettiin valmistaa yksivaiheisesti 2,6-diaminopyridiinistä (**127**). Tällöin NaNO₂ lisättiin reaktioseokseen suoraan, eikä välituotteen **135** eristystä tehty. Tämä ei kuitenkaan toiminut, vaan diatsotointi jouduttiin suorittamaan uudestaan. NaNO₂:n hapetusaikaa myös pidennettiin, jolloin synteesi eteni halutulla tavalla. Dioli saatiin eristettyä erinomaisella saannolla (99 %). Ensimmäiselläkin kerralla saanto olisi ollut todennäköisesti korkeampi, jos reaktioaika olisi ollut pidempi. Ligandin synteesiä jatkettiin klooraamalla diolin hydroksidiryhmät, mutta koska reaktio ei toiminut pelkällä fosforioksidikloridilla reaktioseokseen lisättiin myös fosforipentakloridia. Tällöin klooraus onnistui ja 2,7-dikloori-1,8-naftyridiini (**136**) saatiin eristettyä 64 % saannolla. Tämän jälkeen dikloorinaftyridiinistä yritettiin valmistaa sekä 1,8-naftyridiini-2,7-dikarbonitriili (**125**) että 1,8-naftyridiini-2,7-dikarbaldehydi (**137**), mutta reaktiot eivät onnistuneet.

Koska dikarbonitriilin tai dikarbaldehydin synteesit eivät sujuneet halutulla tavalla, ligandia päätettiin lähestyä eri reittiä. 2-metyyli-1,8-naftyridiini (**139**) saatiin onnistuneesti valmistettua L-proliinin katalysoimasta 2-amino-3-pyridiini-5-karbaldehydin (**138**) ja asetonin välisestä reaktiosta 51 % saannolla. Tästä olisi ollut tarkoituksena jatkaa muodostamalla 2,7-dimetyyli-1,8-naftyridiini (**140**), hapettamalla yhdisteen metyyliryhmät joko aldehydeiksi tai karboksyylihapoiksi ja jatkaa alkuperäisen suunnitelman mukaisesti. Synteesiä ei kuitenkaan ehditty jatkamaan rajallisen ajan vuoksi.



Kaavio 37: 1,8-naftyridiiniligandin synteesisuunnitelma.

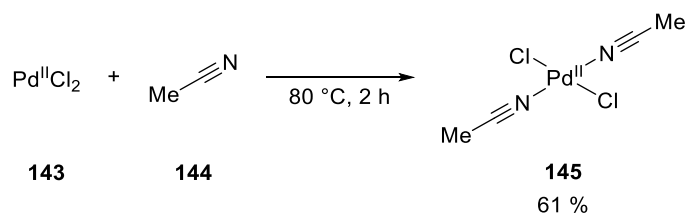
4,5-diatsafluoreeniligandin synteesissä ainoastaan ensimmäinen välituote, 4,5-diatsafluoren-9-oni (**142**) ehdittiin syntetisoida (Kaavio 38). Reaktiota jouduttiin yrittämään useasti ja parhaimmillaankin tuotetta saatiin vain 37 % saannolla. Ensimmäisillä yrityksillä saannot olivat alle 10 %. Avaintekijäksi osoittautui lopulta hyvin hidaskuutos: 4,5-diatsafluoren-9-oni ei liennut suoraan kloroformiin uuttaessa, vaan reaktioseoksen faasin annettaessa erottua useiden minuuttien ajan, pienten keltaisten kiteiden voitiin havaita leijailevan vesifaasista kohti orgaanista faasia.



Kaavio 38: 4,5-diatsafluoreeniligandin synteesisuunnitelma.

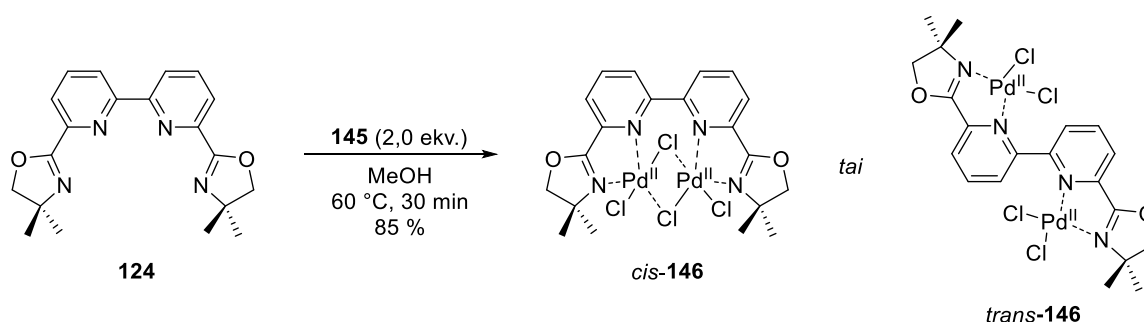
9.2 Dipalladiumkompleksin muodostus

2,2'-bipyridiiniligandin **124** kompleksointipariksi valmistettiin bis(asetonitriili)-dikloropalladium (**145**, $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$) palladium(II)kloridin (**143**) ja asetonitriilin (**144**) välisellä reaktiolla (Kaavio 39). Reaktion loppuvaiheessa oli tärkeää suodattaa reaktioseos kiehuvaan kuumana, jotta mahdollisimman paljon metallikompleksista olisi liuenneena.



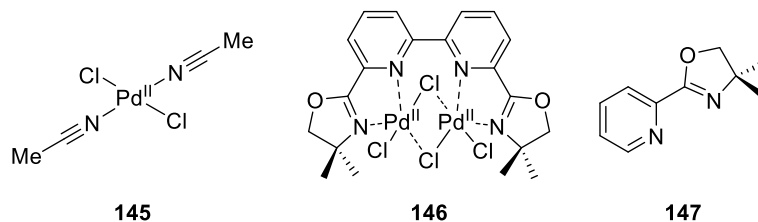
Kaavio 39: Bis(asetonitriili)dikloropalladiumin valmistus.

Kun tarvittavat reagenssit olivat valmiina, 6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiinin (**124**) ja bis(asetonitriili)dikloropalladiumin (**145**) kompleksoituminen suoritettiin metanolissa (Kaavio 40). Muodostunut vaalean oranssi tuote **146** oli hyvin niukkaliukoinen, eikä NMR-spektrejä pystytty mittaamaan. Yhdisteelle suoritettiin kuitenkin alkuaine- ja IR-analyysit. Alkuaineanalyysin tuloksissa oli pientä poikkeavuutta teoreettisiin arvoihin verrattuna, mutta IR-spektreissä voitiin nähdä ero intensiteeteissä ja piikkien muodoissa kompleksoitumattoman ja kompleksoituneen yhdisteen välillä 3100–2850 cm⁻¹ alueella. Myös sormenjälkialueella voitiin havaita intensiivisten C=C-värähtelyiden selvä liikkuminen alemmalle taajuudelle kompleksoituneessa yhdisteessä (1639 vs. 1576 cm⁻¹ ja 1071 vs. 948 cm⁻¹). Näiden tulosten perusteella kompleksoitumisen voitiin sanoa tapahtuneen. Kompleksin kiderakenteesta ei voida kuitenkaan olla täysin varmoja ilman röntgenkristallografisia analyysejä, joten kaksi todennäköisintä rakennetta, *cis*-**146** ja *trans*-**146**, on esitetty kompleksointireaktion kaaviossa. Alkuaineanalyysin tulokset olivat seuraavat (%) N: 7,16; C: 30,32; H: 2,90 ja laskennalliset arvot N: 7,95; C: 34,07; H: 3,15. Bis(dikloropalladium)-kompleksin **146** saannoksi saatiin 85 %.

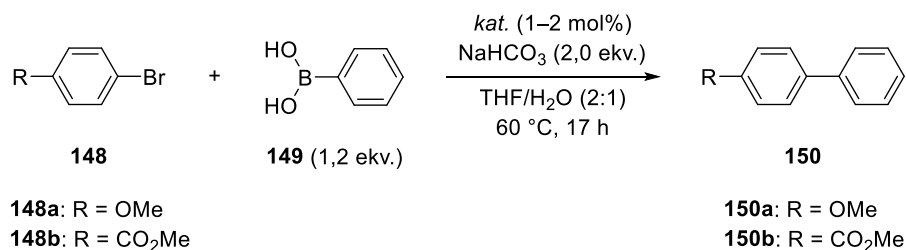


Kaavio 40: 6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiinin ja bis(asetonitriili)dikloropalladiumin kompleksointireaktio.

9.3 Testireaktioiden tulokset



Bis(dikloropalladium)-kompleksin **146** katalyyttisiä ominaisuuksia tutkittiin Suzuki- ja Heck-kytkentäreaktioissa. Tuotteiden konversiot määritettiin työstämisvaiheen jälkeen ennen puhdistusta NMR-spektreistä vertaamalla lähtöaineen ja tuotteen metyyliyhmiin singlettipiikkien integraalieroja. Suzuki-kytkennöissä kompleksin vertauskohteena käytettiin bis(asetonitriili)dikloropalladiumia 2,2'-bipyridiiniligandin monomeeriyksikön **147** kanssa sekä ilman orgaanista ligandia. Lähtöaineiksi valittiin yksinkertaiset ja reaktion kannalta helposti seurattavat lähtöaineet. Suzuki-reaktiossa käytettiin elektronirikasta 4-bromoanisolia (**148a**) ja elektroniköyhää metyyli-4-bromobentsoattia (**148b**), ja kytchentäparina fenyyliboorihappoa (**149**, Kaavio 41).



Kaavio 41: Suzuki-testireaktio.

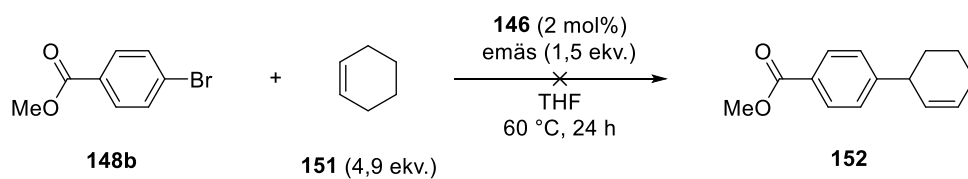
Bis(dikloropalladium)-kompleksi **146** toimi Suzuki-testireaktioissa vaihtelevasti, eikä tuottanut täysin haluttua tulosta (Taulukko 11). Kytkeytyminen oli elektroniköyhällä substraatilla **148b** huomattavasti suotuisampi kuin elektronirikkaalla substraatilla **148a**, mikä oli myös odotettavissa.

Taulukko 11: Suzuki-testireaktioissa käytettyjen katalyyttien määrät ja tuotteiden konversiot

Katalyytti	Konv. (%) (148a) ^c	Konv. (%) (148b) ^c
Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2,0 mol%)	9	65
Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (2,0 mol%) + (147) (3,0 mol%)	9	60
Kompleksi 146 (1,0 mol%)	4	30

^c Määritetty NMR-spektreistä vertaamalla lähtöaineen ja tuotteen metyyliryhmien singlettihiukkien integraalieroja.

Heck-kytkentä suoritettiin kaksi kertaa metyyli-4-bromobentsoaatilla (**148b**) ja syklohekseenin (**151**) välillä (Kaavio 42). Kytkennöissä käytettiin katalyyttinä ainoastaan kompleksia **146**, mutta reaktiot testattiin kahdella eri emäksellä: natriumvetykarbonaatilla (NaHCO₃) ja natriumformaatilla (HCOONa). Heck-testireaktioissa ei havaittua yhdisteen **148b** konversiota Heck-tuotteeksi **152**.



Kaavio 42: Heck-testireaktio.

10 Yhteenveto

Tutkielman kokeellisen osuuden tarkoituksena oli syntetisoida erilaisia oksatsoliiniligandeja ja kompleksoida ne. Erikoistyössä syntetisoitiin onnistuneesti bis(dikloropalladium)-kompleksi **146** sekä kahden ligandin synteetit aloitettiin. 1,8-naftyridiiniligandin **122** synteessissä ongelmana oli kloorien epäonnistuneet substituutioreaktiot, joiden takia synteesiä oli lähdeittävä yrittämään uudesta näkökulmasta. Uusi reitti 2-amino-3-pyridiinikarbaldehydin (**138**) kautta 1,8-naftyridiinirakenteeksi vaikutti lupaavalta syklisaation jälkeen, mutta rajallisen ajan vuoksi jatkoreaktiot jäivät suorittamatta. 4,5-diatsafluoreeniligandin **123** synteessissä jo ensimmäinen reaktiovaihe, 1,10-fenantroliinin (**130**) oksidatiivinen renkaansupistuminen 4,5-diatsafluoren-9-oniksi (**142**), osoittautui haastavaksi, sillä saanto jäi todella alhaiseksi. Lähtöaineen määrää nostamalla ja reaktioseoksen hitaalla uuttamisella, saanto onnistuttiin nostamaan hieman paremmaksi. Jatkosynteesi jäi suorittamatta rajallisen ajan vuoksi.

Bis(dikloropalladium)-kompleksin **146** ominaisuuksia tutkittiin Suzuki- ja Heck-kytkennöissä. Tulokset olivat vaihtelevia: Suzuki-kytkennässä katalyytti toimi paremmin elektroniköyhällä substraatilla kuin elektronirikkaalla, mutta konversio jäi silti hyvin matalaksi. Heck-kytkennässä katalyytti ei tuottanut tulosta ollenkaan. Vaikka tulokset eivät olleet mitä oli odotettu, antavat ne tukea bimetallikatalysoiduille kytkentäreaktioille.

Projektin seuraava askel olisi ligandisynteetien vieminen loppuun, yhdisteiden karakterisointi ja kompleksointien suorittaminen palladiumin kanssa. Tämän jälkeen uusien katalyyttien toiminnan testaaminen kytkentäreaktioissa. Oksatsoliinirenkasiin, ja sitä kautta kaikkiin ligandeihin, olisi myös mahdollista tuoda kiraalisuutta korvaamalla dimetyylisubstituentit esimerkiksi pelkällä metyyliiryhmällä tai muulla alkyyliryhmällä. Tämän jälkeen tehtävänä olisi tutkia vaikuttaako stereogeeniset keskukset mitenkään kytkentäreaktioiden konversioon. Yhtenä ideana on, voitaisiinko nelihampaisten ligandien laskennalliseen mallinnukseen perehtymällä kehittää matemaattinen menetelmä, jolla pystyttäisiin tutkimaan ligandien avauskulman suuruus tai koordinaatiopaikkojen väliin jäävän tilavuuden laskeminen syöttämällä ligandien rakenteiden parametreit. Tällöin jo suunnitteluvaiheessa voitaisiin seuloa, millaiset ja minkä kokoiset noodimetallit sopisivat kyseisille ligandeille. Tämä vähentäisi laboratoriossa tarvittavaa työaika ja voisi mahdollisesti toimia pohjana tulevaisuudessa tekoälypainotteiselle katalyyttitutkimukselle.

11 Kokeelliset menetelmät

11.1 Reagenssit ja mittalaitteet

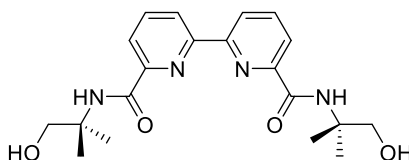
Reaktioissa käytetyt kemikaalit olivat kaupallisesti saatavilla, eikä niitä kuivattu tai puhdistettu ilman erillistä mainintaa ennen käyttöä. Ilma- ja kosteusherkit reaktiot suoritettiin käyttäen Schlenk-tekniikoita kuivassa argonatmosfäärissä. Kuivat liuottimet (THF, DCM, MeCN ja tolueni) kerättiin liuotinkuivausjärjestelmästä (MBraun MB-SPS-800). DCE ja kompleksoinnissa käytetty metanoli tislattiin ennen käyttöä. Metanoli säilytettiin argonatmosfäärissä 3 Å molekyylliseulojen päällä. TMEDA puhdistettiin mahdollisista typen oksideista (NO_x) tislaamalla argonatmosfäärissä kalsiumhydridin päällä ja säilytettiin valolta suojattuna. DMF vakuumitislattiin ennen käyttöä ($p = 0,57$ mbar; $T_{\text{höyry}} = 24$ °C).

Reaktioita seurattiin ohutkerroskromatografialevyjen (Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, 230–400 mesh) avulla ja analysoitiin UV-valolla. Pylväskromatografiapuhdistuksissa käytettiin Merck Silica gel 60, 230–400 mesh -silikaa. Yhdiste **139** puhdistettiin Teledyne ISCO Combiflash[®] R_f 200 -automaattipylväslaitteistolla käyttäen Agela Technologies Alumina Basic irregular 40–60 µm 40 g -kolonnia. Puhdistuksissa käytettiin HPLC-laatuksia liuottimia. Konsentroidit suoritettiin pyöröhaihduttimella.

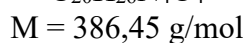
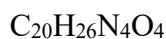
¹H ja ¹³C NMR-spektrit mitattiin käyttäen Bruker Avance III HD 300 FT -spektrometriä ja siirtymät on ilmoitettu ppm-yksikössä suhteessa käytetyn deuteroliuottimen jäännösprotonin signaaliin lämpötilassa 30 °C (¹H NMR CHCl₃: $\delta = 7,26$ ppm; ¹³C NMR CDCl₃ $\delta = 77,16$ ppm; ¹H NMR DMSO-*d*₅: $\delta = 2,54$ ppm)⁹⁷. Tulokset on esitetty seuraavasti: kemiallinen siirtymä, multiplisiteetti (br = leveä, s = singletti, d = dubletti, t = tripletti ja m = multipletti), kytkentävakio ja integraali. IR-spektrit mitattiin Bruker Alpha Platinum-ATR FTIR -spektrometrillä ja tulokset on esitetty aaltoluvuissa (cm⁻¹). Sulamispisteet määritettiin Stuart[™] melting point apparatus SMP3 -laitteistolla. Yhdisteen **124** tarkka massa määritettiin Agilent 6560 Ion Mobility Q-TOF LC-MS -massaspektrometrillä. **146** alkuaineanalyysi suoritettiin Elementar Analysensysteme GmbH VarioEL III -analyssaattorilla.

11.2 2,2'-Bipyridiiniligandi

11.2.1 *N*⁶,*N*^{6'}-bis(1-hydroksi-2-metyylipropan-2-yyli)-[2,2'-bipyridiini]-6,6'-dikarboksamidi



131



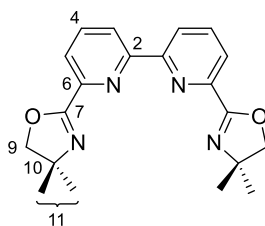
[2,2'-bipyridiini]-6,6'-dikarboksyylihappo (**132**, 490 mg; 2,0 mmol; 1,0 ekv.) liuotettiin dikloorimetaaniin (35 ml) argonatmosfäärissä ja jäädytettiin 0 °C. *N*-metyylimorfoliini (0,51 ml; 4,6 mmol; 2,3 ekv) ja isobutyrylikloroformaatti (0,78 ml; 6,0 mmol; 3,0 ekv) lisättiin ruiskun avulla ja reaktioseosta sekoitettiin 15 minuutin ajan. Muodostuneeseen sameaan liuokseen lisättiin hitaasti 2-amino-2-metyylipropan-1-oli (**133**, 0,44 ml; 4,6 mmol; 2,3 ekv.), jonka jälkeen seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 21 h. Reaktio sammutettiin HCl-vesiliuoksella (1 M; 20 ml), siirrettiin erotussuppiloon dikloorimetaanin (35 ml) avulla ja pestiin vedellä (2 × 50 ml) ja kylläisellä suolaliuoksella (1 × 60 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja konsentroidtiin. Valkoinen vahmainen kiinteä tuote (0,71 g; 92 %), jota käytettiin seuraavassa reaktiossa (**11.2.2**) ilman erillistä puhdistusta.

sp: 250–255 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 2H); 8,28 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 4H); 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 3,78 (s, 4H); 1,50 (s, 12H) ppm. OH-signaalia ei havaittu.

IR (ATR): 3350, 3270 (leveä), 3102, 2968, 2934, 2898, 2875, 2849, 1734, 1655, 1582, 1523, 1431, 1255, 1066, 761, 618 cm⁻¹.

11.2.2 6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiini



124

$C_{20}H_{22}N_4O_2$

$M = 350,42 \text{ g/mol}$

p-Tolueenisulfonylikloridi (110 mg; 0,60 mmol; 2,4 ekv.), 4-dimetyyliaminopyridiini (5,0 mg; 0,40 μmol ; 0,16 ekv.) ja Et_3N (0,53 ml; 3,8 mmol; 15 ekv.) liuotettiin vastatislattuuun 1,2-dikloorietaaniin (5,0 ml) argonatmosfäärissä ja jäädytettiin 0 °C. Seokseen lisättiin hitaasti ruiskun avulla 1,2-dikloorietaaniin (2,0 ml) liuotettu dikarboksamidi **131** (97 mg; 0,25 mmol; 1,0 ekv.) ja sekoitettiin 15 minuuttia. Tämän jälkeen lämpötila nostettiin 65 °C ja sekoitusta jatkettiin 40 h ajan. Valkoisesta ruskeaksi muuttunut liuos laimennettiin dikloorimetaanilla (20 ml), pestiin NaHCO_3 :lla (2 \times 20 ml), vedellä (2 \times 20 ml) ja kylläisellä NaCl -vesiliuoksella (1 \times 20 ml), kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja konsentroititiin. Puhdistus pylväskromatografialla (49:49:1:1 EtOAc/Hex/Tol/ Et_3N) tuotti beigen jauheen (36 mg; 41 %).

$R_f = 0,08$ (1:1 EtOAc/Hex)

sp: 182–190 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (br d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H, H-3); 8,12 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, H-4); 7,91 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H-5); 4,26 (s, 4H, H-9); 1,46 (s, 12H, H-11) ppm.

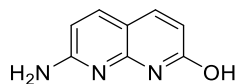
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 161,5$ (C-7); 155,6 (C-2); 146,7 (C-6); 137,7 (C-4); 124,6 (C-3); 123,7 (C-5); 79,8 (C-9); 68,2 (C-10); 28,6 (C-11) ppm.

IR (ATR): 2966, 2924, 2896, 1638, 1567, 1442, 1361, 1322, 1183, 1110, 1087, 1070, 965, 926, 810, 746, 704, 632 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ laskettu ionille $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}]^+$ 373,1635; mitattu 373,1620; $\Delta = 1,5 \text{ mDa}$.

11.3 1,8-Naftyridiiniligandi

11.3.1 2-amino-7-hydroksi-1,8-naftyridiini



135

$C_8H_7N_3O$

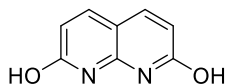
$M = 161,16 \text{ g/mol}$

Hienoksi jauhetut 2,6-diaminopyridiini (**127**, 2,2 g; 20 mmol; 1,0 ekv.) ja 2-hydroksibutaanidihappo (**134**, 3,0 g; 22 mmol; 1,1 ekv.) jäähdytettiin jäähauteessa ja väkevä H_2SO_4 (9,0 ml) lisättiin pisaroittain. Seosta sekoitettiin $110 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa 3 h, jonka jälkeen sen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Tumman ruskea seos kaadettiin jäiden päälle (40 ml), emäksiöitiin NH_4OH :lla ja suodatettiin. Vaalean vihreä kiinteä tuote, jota käytettiin seuraavassa reaktiossa (**11.3.2**) ilman erillistä puhdistusta.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,58 (d, $J = 1,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,55 (d, $J = 1,9 \text{ Hz}$, 1H); 6,59 (s, 2H); 6,27 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H); 6,04 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H) ppm. OH-signaalia ei havaittu.

Data vastasi kirjallisuusarvoja.⁹⁸

11.3.2 1,8-naftyridiini-2,7-dioli



126

$C_8H_6N_2O_2$

$M = 162,15 \text{ g/mol}$

2-amino-7-hydroksi-1,8-naftyridiini (**135**, 1,6 g; 9,9 mmol; 1,0 ekv.) jauhettiin hienoksi ja liuotettiin väkevään H_2SO_4 (15 ml). $NaNO_2$ (0,90 g; 13 mmol; 1,3 ekv.) lisättiin pienissä erissä, jonka jälkeen seosta sekoitettiin 5 minuuttia, kaadettiin jäiden päälle (40 ml) ja annettiin seistä

10 minuuttia. Seos neutralisoitiin NaHCO₃:lla, happamoitiin vedettömällä etikkahapolla (pH 3–4) ja suodatettiin. Ruskea jauhe (2 vaihetta, 0,33 g; 21 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H) ppm. OH-signaaleja ei havaittu.

Data vastasi kirjallisuusarvoja.⁹⁸

Vaihtoehtoinen menetelmä

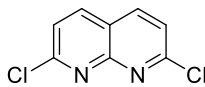
2,6-diaminopyridiini (**127**, 1,1 g; 10 mmol; 1,0 ekv.) liuotettiin konsentroituun rikkihappoon (10 ml) jäähauteessa, johon lisättiin pienissä erissä jauhettu 2-hydroksibutaanidihappo (**134**, 1,6 g; 12 mmol; 1,2 ekv.). Seosta sekoitettiin 110 °C:ssa 2,5 h ja jäädytettiin jäähauteessa kylmäksi, jolloin NaNO₂ (0,98 g; 14 mmol; 1,4 ekv.) lisättiin hitaasti. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatkettiin ilman jäähaudetta 20 minuuttia, jonka jälkeen liuos kaadettiin jäiden päälle (40–50 ml) ja annettiin seistä 15 minuuttia. Liuos neutralisoitiin Na₂CO₃:lla, happamoitiin uudestaan vedettömällä etikkahapolla (pH 3–4) ja suodatettiin.

Reaktio oli pysähtynyt kuitenkin välituotteeseen **135**. Tämän takia diatsotointi suoritettiin uudelleen liuottamalla eristetty välituote konsentroituun rikkihappoon (10 ml) jäähauteessa, johon lisättiin NaNO₂ (0,90 g; 13 mmol). Seosta sekoitettiin 10 minuuttia, jonka jälkeen liuos kaadettiin jäiden päälle (40 ml) ja annettiin seistä 15 minuuttia. Liuos neutralisoitiin Na₂CO₃:lla, happamoitiin vedettömällä etikkahapolla (pH 3–4) ja suodatettiin. Tuotteena ruskea jauhe (1,6 g; 99 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H); 6,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H) ppm. OH-signaaleja ei havaittu.

Data vastasi kirjallisuusarvoja.⁹⁹

11.3.3 2,7-dikloori-1,8-naftyridiini



136

$C_8H_4Cl_2N_2$

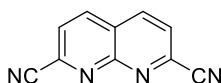
$M = 199,03 \text{ g/mol}$

1,8-naftyridiini-2,7-dioli (**126**, 1,6 g; 10 mmol; 1,0 ekv.), fosforipentakloridin (4,6 g; 22 mmol; 2,2 ekv.) ja fosforioksidikloridin (2,4 ml; 26 mmol; 2,6 ekv.) seosta sekoitettiin argonatmosfäärissä 100 °C:ssa 2 h, jonka jälkeen reaktio sammutettiin jäävedellä (10 ml). Reaktioseos tehtiin emäksiseksi Na_2CO_3 :lla, suodatettiin ja sakka kuivattiin vakuuissa. Tuotteena ruskea jauhe (1,3 g; 64 %).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H) ppm.

Data vastasi kirjallisuusarvoja.⁹⁸

11.3.4 1,8-naftyridiini-2,7-dikarbonitrili



125

$C_{10}H_4N_4$

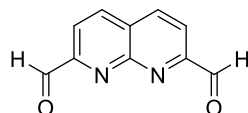
$M = 180,17 \text{ g/mol}$

2,7-dikloori-1,8-naftyridiini (**136**, 0,40 g; 2,0 mmol; 1,0 ekv.), vakuumikuivattu KCN (270 mg; 4,1 mmol; 2,0 ekv.), TMEDA (60 μ l; 0,40 mmol; 0,20 ekv.), $Pd^{II}(OAc)_2$ (9,0 mg; 40,0 μ mol; 0,020 ekv.) ja dppb (34 mg; 80 μ mol; 0,040 ekv.) liuotettiin tolueniin (2,0 ml) ACE[®]-painekeputkessa argonatmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitettiin 160 °C:ssa 23 h, jonka jälkeen sen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Reaktio sammutettiin pienellä määrällä vettä ja ruskea, tervamainen seos laimennettiin dikloorimetaanilla (2,0 ml). Seos yritettiin siirtää erotussuppiloon, mutta tämä osoittautui kuitenkin hankalaksi sakan liukenemattomuuden takia,

joten siirrossa jouduttiin käyttämään suuri määrä DMSO:a (100 ml). Erotussuppiloon lisättiin yhtä suuri tilavuus vettä, jonka jälkeen liuos uutettiin etyyliasetaatilla (4×110 ml), orgaaniset faasit yhdistettiin ja suodatettiin. Keltainen suodos konsentroidtiin, mutta kaikkea DMSO:a ei onnistuttu poistamaan. Kolvin pohjalla oli havaittavissa selvä kelta-oranssi sakka, mutta se osoittautui lopulta lähtöaineeksi. Ei tuotetta.

Synteesiä yritettiin toisen kerran edellä mainitulla menetelmällä, mutta TMEDA:n ainemäärää kasvatettiin (0,15 ml; 1,0 mmol; 0,50 ekv.) sekä liuotin muutettiin toluenin ja asetonitriilin seokseksi (3:1). Jäähdytymisen jälkeen reaktio sammutettiin pienellä määrällä vettä ja siirrettiin erotussuppiloon etyyliasetaatilla avulla. Liuos uutettiin etyyliasetaatilla (4×40 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin. Ei tuotetta.

11.3.5 1,8-naftyridiini-2,7-dikarbaldehydi



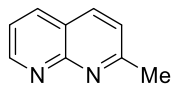
137

$C_{10}H_6N_2O_2$

$M = 186,17$ g/mol

2,7-dikloori-1,8-naftyridiini (**136**, 0,30 g; 1,5 mmol; 1,0 ekv.) liuotettiin THF:iin (30 ml) ja jäädytettiin -78 °C:een argonatmosfäärissä. Liuokseen lisättiin *n*-BuLi (heksaanissa; 1,5 ml; 2,5 M; 3,8 mmol; 2,5 ekv.), jonka jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 2 h. Seokseen lisättiin hitaasti DMF (1,2 ml; 16 mmol; 10 ekv.) ja sekoitusta jatkettiin huoneenlämpötilassa 18 h. Reaktio sammutettiin vedellä ja uutettiin dikloorimetaanilla (3×20 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä (3×30 ml), kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja konsentroidtiin. Puhdistus pylväskromatografialla (10:90:1 EtOAc/Hex/Tol). NMR-spektrissä havaittiin hyvin pieni määrä tuotetta, mutta puhdistus ei ollut onnistunut riittävän hyvin, jotta sitä olisi voitu eristää.

11.3.6 2-metyyli-1,8-naftyridiini



139

$C_9H_8N_2$

$M = 144,18 \text{ g/mol}$

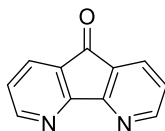
2-amino-3-pyridiinikarbaldehydin (**138**, 1,2 g; 10 mmol; 1,0 ekv.) ja L-proliinin (1,2 g; 11 mmol; 1,1 ekv.) suspensioon EtOH:ssa (45 ml) lisättiin asetoni (22 ml; 0,30 mol; 30 ekv.). Reaktioseosta refluksottiin 20 h, jonka jälkeen se konsentroidiin antaen oranssin jäännöksen. Jäännös pestiin vedellä (30 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla ($3 \times 20 \text{ ml}$). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vielä kylläisellä NaCl-vesiliuoksella (20 ml), kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja konsentroidiin. Puhdistus CombiFlashilla[®] (100 % EtOAc, 30 ml/min). Beige jauhe (0,74 g; 51 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,08 (dd, $J = 4,3, 1,9 \text{ Hz}$, 1H); 8,15 (dd, $J = 8,1, 2,0 \text{ Hz}$, 1H); 8,08 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,44 (dd, $J = 8,1, 4,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,39 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H); 2,83 (s, 3H) ppm.

Data vastasi kirjallisuusarvoja.¹⁰⁰

11.4 4,5-diatsafluoreeniligandi

11.4.1 4,5-diatsafluoren-9-oni



142

$C_{11}H_6N_2O$

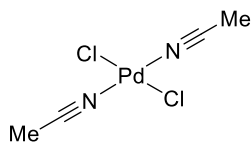
$M = 182,18 \text{ g/mol}$

1,10-fenantroliini monohydraatti (**130**, 4,0 g; 20 mmol; 1,0 ekv.) ja KOH (4,0 g; 72 mmol; 3,6 ekv.) liuotettiin veteen (300 ml) ja lämmitettiin refluksiin. Reaktioseokseen lisättiin 4,5 h aikana kuuma $KMnO_4$ -vesiliuos (150 ml; 0,40 M; 60 mmol; 3,0 ekv.). Lisäyksen jälkeen refluksointia jatkettiin vielä 30 minuuttia, jonka jälkeen seos suodatettiin kuumana. Huoneenlämpötilaan jäähtynyt intensiivisen oranssi suodos uutettiin kloroformilla ($3 \times 80 \text{ ml}$). Jokaisen uuton välissä faasien annettiin erottua 30 minuuttia, sillä tuotteen huomattiin kiteytyvän vesifaasista hitaasti ja tippuvan kohti orgaanista faasia, eikä liukenevan suoraan kloroformiin. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja konsentroitiiin. Puhdistus uudelleenkiteyttämällä asetonista tuotti kirkkaan keltaisen neulamaisen tuotteen (1,4 g; 37 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (dd, $J = 5,1, 1,6 \text{ Hz}$, 2H); 8,00 (dd, $J = 7,5, 1,6 \text{ Hz}$, 2H); 7,36 (dd, $J = 7,6, 5,0 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

Data vastasi kirjallisuusarvoja.¹⁰¹

11.5 Bis(asetonitriili)dikloropalladium, Pd(MeCN)₂Cl₂



145

C₄H₆Cl₂N₂Pd

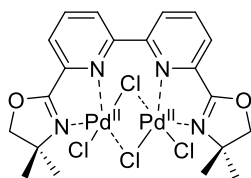
M = 182,18 g/mol

PdCl₂ (**143**, 360 mg; 2,0 mmol; 1,0 ekv.) liuotettiin asetonitriiliin (**144**, 2,4 ml) argonatmosfäärissä. Muodostunut ruskea suspensio lämmitettiin refluksiin (80 °C) ja asetonitriili (18 ml) lisättiin hitaasti, jonka jälkeen seosta sekoitettiin voimakkaasti 2 h. Lopussa lämpötila nostettiin 90 °C 5 minuutiksi ja reaktioseos suodatettiin kuumana. Huoneenlämpötilaan jäähtynyt suodos suodatettiin uudestaan ja sakka kuivattiin virtaamalla argonkaasua kolvin läpi. Oranssi kiinteä tuote (320 mg; 61 %).

IR (ATR): 3002, 2944, 2292, 2253, 1443, 1375, 1039, 918, 749, 478 cm⁻¹.

11.6 Kompleksointireaktiot

11.6.1 Bis(dikloropalladium)(124)-kompleksi



146

Pd₂[C₂₀H₂₂N₄O₂]Cl₂

M = 705,06 g/mol

6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiini (**124**, 28 mg; 0,080 mmol; 1,0 ekv.) ja Pd(MeCN)₂Cl₂ (**145**, 42 mg; 0,16 mmol; 2,0 ekv.) liuotettiin metanoliin (0,50 ml) argonatmosfäärissä ja sekoitettiin 60 °C 30 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseoksen annettiin

jäähtyä hitaasti huoneenlämpötilaan ja edelleen jäähauteessa 0 °C. Jääkylmä seos suodatettiin Büchner-suppilossa, pestiin pienellä määrällä kylmää metanolia (1–2 ml) ja kuivattiin vakuuissa. Vaalean oranssi kiinteä tuote (48 mg; 85 %).

Yhdisteen huonon liukoisuuden takia NMR-spektrejä ei pystytty mittaamaan.

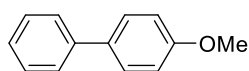
sp: 286–289 °C (hajoaminen).

IR (ATR): 3071, 3039, 2980, 2932, 1654, 1576, 1458, 1446, 1384, 1200, 1111, 948, 824, 801, 684 cm⁻¹.

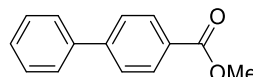
Alkuaineanalyysi (%) N: 7,159; C: 30,320; H: 2,899. Laskennallinen N: 7,95; C: 34,07; H: 3,15.

11.7 Testireaktiot

11.7.1 Suzuki-kytkentöjen yleinen synteesimenetelmä



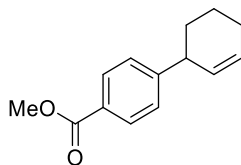
150a
C₁₃H₁₂O
M = 184,24 g/mol



150b
C₁₄H₁₂O₂
M = 212,25 g/mol

Aryyllibromidi **148** (1,0 mmol; 1,0 ekv.) ja fenyyliboorihappo (**149**, 0,15 g; 1,2 mmol; 1,2 ekv.) liuotettiin 2:1 THF/H₂O-seokseen (5,0 ml) ja kuplitettiin argonkaasulla. NaHCO₃ (0,17 g; 2,0 mmol; 2,0 ekv.) ja katalyytti lisättiin reaktioseokseen, jonka jälkeen seosta sekoitettiin 60 °C:ssa 17 h. Huoneenlämpötilaan jäähtynyt seos suodatettiin silikan läpi sintterissä, pestiin etyyliasetaatilla ja konsentroititiin. Raakanäytteistä mitattiin NMR-spektrit, joista määritettiin tuotteiden konversiot vertaamalla lähtöaineen ja tuotteen metyyliiryhmien singlettipiikkien integraalieroja. Tuotteita ei puhdistettu tai eristetty.

11.7.2 Heck-kytkentöjen yleinen synteesimenetelmä



152

$C_{14}H_{16}O_2$

$M = 216,28 \text{ g/mol}$

Metyyli-4-bromobentsoaatti (**148b**, 43 mg; 0,20 mmol; 1,0 ekv.), emäs (0,30 mmol; 1,5 ekv.) ja kompleksi **146** (3,0 mg; 2 mol%) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (1,0 ml) argonatmosfäärissä. Syklohekseeni (**151**, 0,10 ml; 0,99 mmol; 4,9 ekv.) lisättiin tipoitain ja reaktioseosta sekoitettiin 24 h 60 °C:ssa. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, jonka jälkeen se suodatettiin silikan läpi sintterissä, pestiin etyyliasetaatilla ja konsentroidiin. Lähtöaineen konversiota Heck-tuotteeksi **152** ei havaittu.

12 Lähteet

1. McNaught, A. D. ja Wilkinson, A., *Compendium of Chemical Terminology*, 2. painos, Wiley, Oxford, 1997.
2. Schlögl, R., Heterogeneous Catalysis, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3465–3520.
3. Twigg, M. V., Catalytic control of emissions from cars, *Catal. Today*, **2011**, *163*, 33–41.
4. Appl, M., Ammonia, 2. Production Processes. Teoksessa: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2012, vol. 3, ss. 139–225.
5. Armor, J. N., A history of industrial catalysis, *Catal. Today*, **2011**, *163*, 3–9.
6. Ma, Z. ja Zaera, F., Heterogeneous Catalysis by Metals. Teoksessa: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2006, ss. 1–17.
7. Haas, K. L. ja Franz, K. J., Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4921–4960.
8. Pearson, R. G., Hard and soft acids and bases, HSAB, part I: Fundamental principles, *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 581–587.
9. Mankad, N. P., Diverse bimetallic mechanisms emerging from transition metal Lewis acid/base pairs: development of co-catalysis with metal carbenes and metal carbonyl anions, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 1291–1302.
10. Pye, D. R. ja Mankad, N. P., Bimetallic catalysis for C–C and C–X coupling reactions, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 1705–1718.
11. Lyaskovskyy, V. ja De Bruin, B., Redox non-innocent ligands: Versatile new tools to control catalytic reactions, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 270–279.
12. Chirik, P. J. ja Wieghardt, K., Radical ligands confer nobility on base-metal catalysts, *Science*, **2010**, *327*, 794–795.
13. Gunanathan, C. ja Milstein, D., Metal-ligand cooperation by aromatization-dearomatization: A new paradigm in bond activation and "green" catalysis, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 588–602.
14. Stephan, D. W., The broadening reach of frustrated Lewis pair chemistry, *Science*, **2016**,

- 354, aaf7229.
15. Berry, J. F., Metal-metal multiple bonded intermediates in catalysis, *J. Chem. Sci.*, **2015**, *127*, 209–214.
 16. Mazzacano, T. J. ja Mankad, N. P., Base Metal Catalysts for Photochemical C–H Borylation That Utilize Metal–Metal Cooperativity, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 17258–17261.
 17. Green, M. L. H., A new approach to the formal classification of covalent compounds of the elements, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *500*, 127–148.
 18. Herndon, J. W. ja Laurent, S., (η^6 -Benzene)tricarbonylchromium. Teoksessa: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
 19. Petrus, R.; Utko, J.; Lis, T. ja Sobota, P., Impact of Group 13 Metals on Cp_2TiCl_2 Reduction and Structural Characterization of Resulting Compounds, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 3324–3334.
 20. Amgoune, A. ja Bourissou, D., σ -Acceptor, Z-type ligands for transition metals, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 859–871.
 21. Mankad, N. P., Selectivity Effects in Bimetallic Catalysis, *Chem. - A Eur. J.*, **2016**, *22*, 5822–5829.
 22. Allen, A. E. ja MacMillan, D. W. C., Synergistic catalysis: A powerful synthetic strategy for new reaction development, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 633–658.
 23. Powers, I. G. ja Uyeda, C., Metal–Metal Bonds in Catalysis, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 936–958.
 24. Berry, J. F. ja Lu, C. C., Metal–Metal Bonds: From Fundamentals to Applications, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 7577–7581.
 25. Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J. ja Teyssié, P., Transition metal catalysed reactions of diazocompounds - II insertion in the hydroxylic bond, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 2233–2236.
 26. Mankad, N. P., Selectivity Effects in Bimetallic Catalysis, *Chem. - A Eur. J.*, **2016**, *22*, 5822–5829.
 27. Gade, L. H., Highly Polar Metal–Metal Bonds in “Early–Late” Heterodimetallic Complexes, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2658–2678.

28. Nguyen, T.; Sutton, A. D.; Brynda, M.; Fettinger, J. C.; Long, G. J. ja Power, P. P., Synthesis of a stable compound with fivefold bonding between two chromium(i) centers, *Science*, **2005**, *310*, 844–847.
29. Werner, H., New Varieties of Sandwich Complexes, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1977**, *16*, 1–9.
30. Morgan, J. P.; Kundu, K. ja Doyle, M. P., A readily prepared neutral heterobimetallic titanium(IV)-rhodium(I) catalyst for intramolecular hydroacylation, *Chem. Commun.*, **2005**, 3307–3309.
31. Selent, D.; Beckhaus, R. ja Pickardt, J., Heterodinuclear Titanium-Cobalt Complexes: Syntheses and Properties. X-ray Structure of $[(^t\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_3\text{TiCo}(\text{CO})_4]$ (Ti-Co), *Organometallics*, **1993**, *12*, 2857–2860.
32. Cao, G. J., Dinuclear Metal-Mediated Homo Base Pairs with Metallophilic Interactions: Theoretical Studies of $\text{G}_2\text{M}_2^{2+}$ (M = Cu, Ag, and Au) Ions, *Sci. Rep.*, **2017**, *7*, 1–9.
33. Nagashima, H.; Sue, T.; Oda, T.; Kanemitsu, A.; Matsumoto, T.; Motoyama, Y. ja Sunada, Y., Dynamic titanium phosphinoamides as unique bidentate phosphorus ligands for platinum, *Organometallics*, **2006**, *25*, 1987–1994.
34. Thomas, C. M., Metal-Metal Multiple Bonds In Early/Late Heterobimetallic Complexes: Applications Toward Small Molecule Activation And Catalysis, *Comments Inorg. Chem.*, **2011**, *32*, 14–38.
35. Schmidbaur, H. ja Schier, A., Argentophilic Interactions, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2015**, *54*, 746–784.
36. Clever, G. H. ja Shionoya, M., Metal-base pairing in DNA, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254*, 2391–2402.
37. Sonogashira, K.; Tohda, Y. ja Hagihara, N., A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467–4470.
38. Trost, B. M. ja Luan, X., Contemporaneous Dual Catalysis by Coupling Highly Transient Nucleophilic and Electrophilic Intermediates Generated in Situ, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1706–1709.
39. Bonney, K. J.; Proutiere, F. ja Schoenebeck, F., Dinuclear Pd(I) complexes—solely precatalysts? Demonstration of direct reactivity of a Pd(I) dimer with an aryl iodide,

- Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 4434.
40. Fricke, C.; Sperger, T.; Mendel, M. ja Schoenebeck, F., Catalysis with Palladium(I) Dimers, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2021**, *60*, 3355–3366.
 41. Magnus, K. A.; Ton-That, H. ja Carpenter, J. E., Recent Structural Work on the Oxygen Transport Protein Hemocyanin, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 727–735.
 42. Coates, C. J. ja Decker, H., Immunological properties of oxygen-transport proteins: hemoglobin, hemocyanin and hemerythrin, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2017**, *74*, 293–317.
 43. Kurtz, D. M., Dioxygen-binding Proteins. Teoksessa: *Comprehensive Coordination Chemistry II*, 2. painos, Elsevier Ltd, 2003, vol. 8, ss. 229–260.
 44. Kitajima, N.; Fujisawa, K.; Fujimoto, C.; Morooka, Y.; Hashimoto, S.; Kitagawa, T.; Toriumi, K.; Tatsumi, K. ja Nakamura, A., A new model for dioxygen binding in hemocyanin. Synthesis, characterization, and molecular structure of the μ - η^2 : η^2 peroxo dinuclear copper(II) complexes, $[\text{Cu}(\text{HB}(3,5\text{-R}_2\text{pz})_3)]_2(\text{O}_2)$ (R = isopropyl and Ph), *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1277–1291.
 45. Rannulu, N. S. ja Rodgers, M. T., Solvation of copper ions by imidazole: structures and sequential binding energies of $\text{Cu}^+(\text{imidazole})_x$, $x = 1\text{-}4$. Competition between ion solvation and hydrogen bonding., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, *7*, 1014–25.
 46. Wilkins, R. G., Binuclear iron centres in proteins, *Chem. Soc. Rev.*, **1992**, *21*, 171–178.
 47. Stenkamp, R. E., Dioxygen and Hemerythrin, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 715–726.
 48. Howard, J. B. ja Rees, D. C., Perspectives on Non-Heme Iron Protein Chemistry, *Adv. Protein Chem.*, **1991**, *42*, 199–280.
 49. Wallar, B. J. ja Lipscomb, J. D., Dioxygen activation by enzymes containing binuclear non-heme iron clusters, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 2625–2657.
 50. Chang, T.-S., An Updated Review of Tyrosinase Inhibitors, *Int. J. Mol. Sci.*, **2009**, *10*, 2440–2475.
 51. Elledge, S. J.; Zhou, Z. ja Allen, J. B., Ribonucleotide reductase: regulation, regulation, regulation, *Trends Biochem. Sci.*, **1992**, *17*, 119–123.
 52. Peters, J. W.; Schut, G. J.; Boyd, E. S.; Mulder, D. W.; Shepard, E. M.; Broderick, J. B.; King, P. W. ja Adams, M. W. W., $[\text{FeFe}]$ - and $[\text{NiFe}]$ -hydrogenase diversity, mechanism, and maturation, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, **2015**, *1853*, 1350–

- 1369.
53. Yvon-Durocher, G.; Allen, A. P.; Bastviken, D.; Conrad, R.; Gudasz, C.; St-Pierre, A.; Thanh-Duc, N. ja Del Giorgio, P. A., Methane fluxes show consistent temperature dependence across microbial to ecosystem scales, *Nature*, **2014**, *507*, 488–491.
 54. Ross, M. O. ja Rosenzweig, A. C., A tale of two methane monooxygenases, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.*, **2017**, *22*, 307–319.
 55. Holmes, A. J.; Costello, A.; Lidstrom, M. E. ja Murrell, J. C., Evidence that participate methane monooxygenase and ammonia monooxygenase may be evolutionarily related, *FEMS Microbiol. Lett.*, **1995**, *132*, 203–208.
 56. Basch, H.; Mogi, K.; Musaev, D. G. ja Morokuma, K., Mechanism of the methane → methanol conversion reaction catalyzed by methane monooxygenase: A density functional study, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7249–7256.
 57. Stubbe, J. ja Riggs-Gelasco, P., Harnessing free radicals: Formation and function of the tyrosyl radical in ribonucleotide reductase, *Trends Biochem. Sci.*, **1998**, *23*, 438–443.
 58. Ross, M. O.; MacMillan, F.; Wang, J.; Nisthal, A.; Lawton, T. J.; Olafson, B. D.; Mayo, S. L.; Rosenzweig, A. C. ja Hoffman, B. M., Particulate methane monooxygenase contains only mononuclear copper centers, *Science*, **2019**, *364*, 566–570.
 59. Baik, M. H.; Newcomb, M.; Friesner, R. A. ja Lippard, S. J., Mechanistic studies on the hydroxylation of methane by methane monooxygenase, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2385–2419.
 60. Zolghadri, S.; Bahrami, A.; Hassan Khan, M. T.; Munoz-Munoz, J.; Garcia-Molina, F.; Garcia-Canovas, F. ja Saboury, A. A., A comprehensive review on tyrosinase inhibitors, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2019**, *34*, 279–309.
 61. Ramsden, C. A. ja Riley, P. A., Tyrosinase: The four oxidation states of the active site and their relevance to enzymatic activation, oxidation and inactivation, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 2388–2395.
 62. Mayer, A. M., Polyphenol oxidases in plants and fungi: Going places? A review, *Phytochemistry*, **2006**, *67*, 2318–2331.
 63. Pillaiyar, T.; Manickam, M. ja Namasivayam, V., Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2017**, *32*, 403–425.

64. Tyrosine metabolism - Reference mechanism, https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?map00350 (27.12.2020).
65. Jordan, A. ja Reichard, P., Ribonucleotide reductases, *Annu. Rev. Biochem.*, **1998**, *67*, 71–98.
66. Logan, D. T.; Su, X. D.; Åberg, A.; Regnström, K.; Hajdu, J.; Eklund, H. ja Nordlund, P., Crystal structure of reduced protein R2 of ribonucleotide reductase: The structural basis for oxygen activation at a dinuclear iron site, *Structure*, **1996**, *4*, 1053–1064.
67. Cerqueira, N. M. F. S. A.; Fernandes, P. A.; Eriksson, L. A. ja Ramos, M. J., Dehydration of ribonucleotides catalyzed by ribonucleotide reductase: The role of the enzyme, *Biophys. J.*, **2006**, *90*, 2109–2119.
68. Shima, S.; Pilak, O.; Vogt, S.; Schick, M.; Stagni, M. S.; Meyer-Klaucke, W.; Warkentin, E.; Thauer, R. K. ja Ermler, U., The Crystal Structure of [Fe]-Hydrogenase Reveals the Geometry of the Active Site, *Science*, **2008**, *321*, 572–575.
69. Mulder, D. W.; Ratzloff, M. W.; Bruschi, M.; Greco, C.; Koonce, E.; Peters, J. W. ja King, P. W., Investigations on the Role of Proton-Coupled Electron Transfer in Hydrogen Activation by [FeFe]-Hydrogenase, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15394–15402.
70. Mulder, D. W.; Ratzloff, M. W.; Shepard, E. M.; Byer, A. S.; Noone, S. M.; Peters, J. W.; Broderick, J. B. ja King, P. W., EPR and FTIR Analysis of the Mechanism of H₂ Activation by [FeFe]-Hydrogenase HydA1 from *Chlamydomonas reinhardtii*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 6921–6929.
71. Huang, G.; Wagner, T.; Wodrich, M. D.; Ataka, K.; Bill, E.; Ermler, U.; Hu, X. ja Shima, S., The atomic-resolution crystal structure of activated [Fe]-hydrogenase, *Nat. Catal.*, **2019**, *2*, 537–543.
72. Bruschi, M.; Tiberti, M.; Guerra, A. ja De Gioia, L., Disclosure of Key Stereoelectronic Factors for Efficient H₂ Binding and Cleavage in the Active Site of [NiFe]-Hydrogenases, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 1803–1814.
73. Gatus, M. R. D.; McBurney, R. T.; Bhadbhade, M. ja Messerle, B. A., Enhancements in catalytic reactivity and selectivity of homobimetallic complexes containing heteroditopic ligands, *Dalt. Trans.*, **2017**, *46*, 7457–7466.
74. De, S.; Zhang, J.; Luque, R. ja Yan, N., Ni-based bimetallic heterogeneous catalysts for

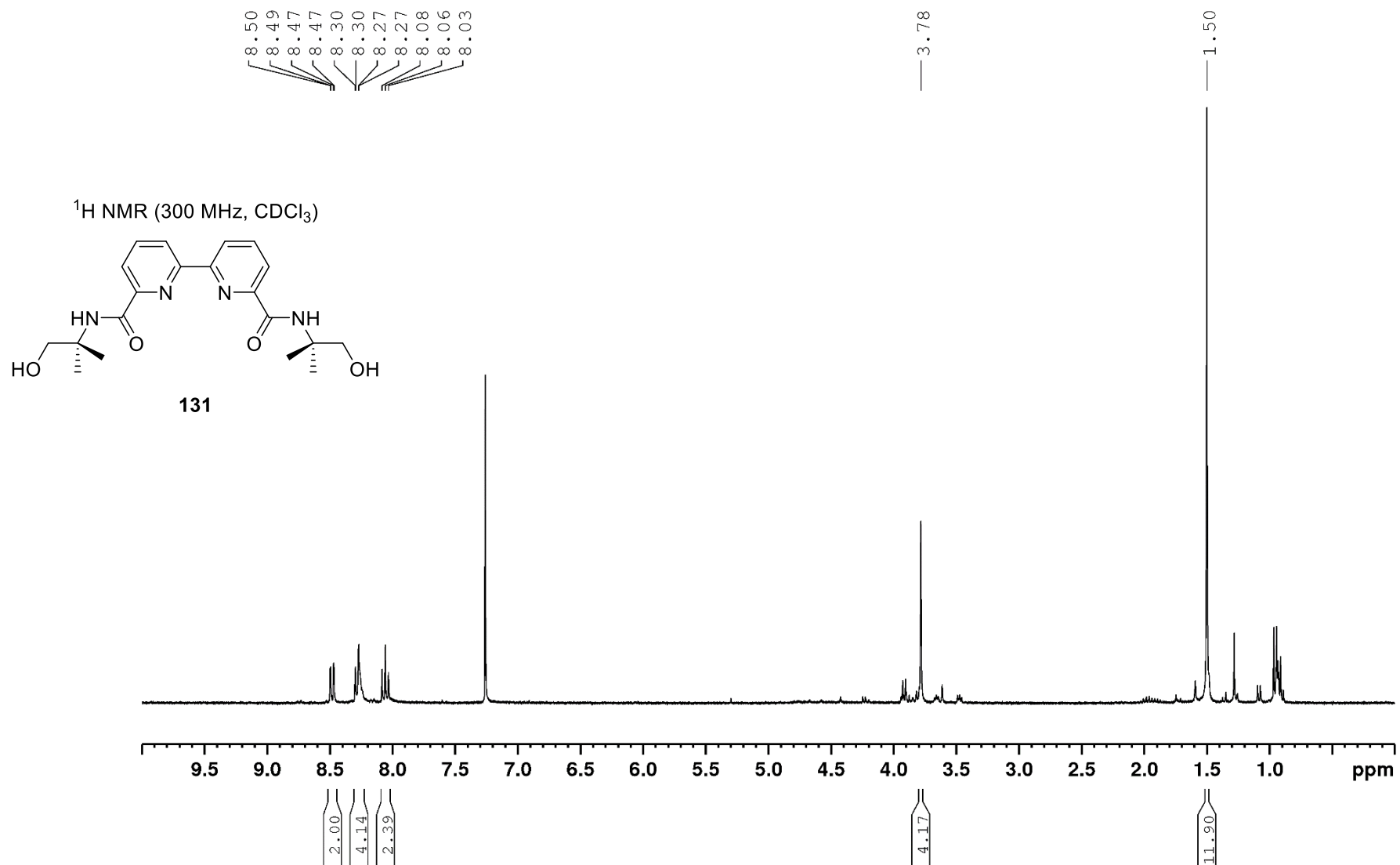
- energy and environmental applications, *Energy Environ. Sci.*, **2016**, *9*, 3314–3347.
75. Gramigna, K. M.; Dickie, D. A.; Foxman, B. M. ja Thomas, C. M., Cooperative H₂ Activation across a Metal-Metal Multiple Bond and Hydrogenation Reactions Catalyzed by a Zr/Co Heterobimetallic Complex, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 3153–3164.
76. Cooper, B. G.; Napoline, J. W. ja Thomas, C. M., Catalytic Applications of Early/Late Heterobimetallic Complexes, *Catal. Rev.*, **2012**, *54*, 1–40.
77. Karunananda, M. K. ja Mankad, N. P., Cooperative Strategies for Catalytic Hydrogenation of Unsaturated Hydrocarbons, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 6110–6119.
78. Cammarota, R. C. ja Lu, C. C., Tuning Nickel with Lewis Acidic Group 13 Metalloligands for Catalytic Olefin Hydrogenation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 12486–12489.
79. Ramirez, B. L. ja Lu, C. C., Rare-Earth Supported Nickel Catalysts for Alkyne Semihydrogenation: Chemo- And Regioselectivity Impacted by the Lewis Acidity and Size of the Support, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 5396–5407.
80. Crespo-Quesada, M.; Cárdenas-Lizana, F.; Dessimoz, A. L. ja Kiwi-Minsker, L., Modern trends in catalyst and process design for alkyne hydrogenations, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1773–1786.
81. Lindlar, H. ja Dubuis, R., Palladium Catalyst for Partial Reduction of Acetylenes, *Org. Synth.*, **1966**, *46*, 89.
82. Ulan, J. G.; Kua, E.; Maier, W. F.; Rai, R. S. ja Thomas, G., Effect of Lead Acetate in the Preparation of the Lindlar Catalyst, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3126–3132.
83. Chuang, G. J.; Wang, W.; Lee, E. ja Ritter, T., A Dinuclear Palladium Catalyst for α -Hydroxylation of Carbonyls with O₂, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1760–1762.
84. Pal, S. ja Uyeda, C., Evaluating the Effect of Catalyst Nuclearity in Ni-Catalyzed Alkyne Cyclotrimerizations, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 8042–8045.
85. Ho, J. H. H.; Choy, S. W. S.; MacGregor, S. A. ja Messerle, B. A., Cooperativity in bimetallic dihydroalkoxylation catalysts built on aromatic scaffolds: Significant rate enhancements with a rigid anthracene scaffold, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5978–5984.
86. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G. ja Sarlah, D., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442–4489.

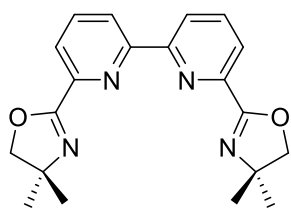
87. Zhou, W.; Napoline, J. W. ja Thomas, C. M., A catalytic application of Co/Zr heterobimetallic complexes: Kumada coupling of unactivated alkyl halides with alkyl grignard reagents, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2011, 2029–2033.
88. Coombs, J.; Perry, D.; Kwon, D.-H.; Thomas, C. M. ja Ess, D. H., Why Two Metals Are Better Than One for Heterodinuclear Cobalt–Zirconium-Catalyzed Kumada Coupling, *Organometallics*, **2018**, 37, 4195–4203.
89. Cheng, L. J. ja Mankad, N. P., Heterobimetallic control of regioselectivity in alkyne hydrostannylation: Divergent syntheses of α - and (E)- β -vinylstannanes via cooperative Sn-H bond activation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 3710–3716.
90. Yoshida, H., Stannylation Reactions under Base Metal Catalysis: Some Recent Advances, *Synthesis (Stuttg.)*, **2016**, 48, 2540–2552.
91. Darwish, A.; Lang, A.; Kim, T. ja Chong, J. M., The Use of Phosphine Ligands to Control the Regiochemistry of Pd-Catalyzed Hydrostannations of 1-Alkynes: Synthesis of (E)-1-Tributylstannyl-1-alkenes, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 861–864.
92. Yoshida, H.; Shinke, A.; Kawano, Y. ja Takaki, K., Copper-catalyzed α -selective hydrostannylation of alkynes for the synthesis of branched alkenylstannanes, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 10616–10619.
93. Zhou, Y.-Y.; Hartline, D. R.; Steiman, T. J.; Fanwick, P. E. ja Uyeda, C., Dinuclear Nickel Complexes in Five States of Oxidation Using a Redox-Active Ligand, *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 11770–11777.
94. Slater, J. C., Atomic Radii in Crystals, *J. Chem. Phys.*, **1964**, 41, 3199–3204.
95. Clementi, E.; Raimondi, D. L. ja Reinhardt, W. P., Atomic Screening Constants from SCF Functions II. Atoms with 37 to 86 Electrons, *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47, 1300–1307.
96. Shannon, R. D., Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides, *Acta Crystallogr. Sect. A*, **1976**, 32, 751–767.
97. Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E. ja Goldberg, K. I., NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist, *Organometallics*, **2010**, 29, 2176–2179.
98. Newkome, G. R.; Garbis, S. J.; Majestic, V. K.; Fronczek, F. R. ja Chiari, G., Chemistry of heterocyclic compounds. 61. Synthesis and conformational studies of macrocycles

- possessing 1,8- or 1,5-naphthyridino subunits connected by carbon-oxygen bridges, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 833–839.
99. Sahoo, P.; Das, S.; Sarkar, H. S.; Maiti, K.; Uddin, M. R. ja Mandal, S., Selective fluorescence sensing and quantification of uric acid by naphthyridine-based receptor in biological sample, *Bioorg. Chem.*, **2017**, *71*, 315–324.
100. Kounalis, E.; Lutz, M. ja Broere, D. L. J., Cooperative H₂ Activation on Dicopper(I) Facilitated by Reversible Dearomatization of an “Expanded PNNP Pincer” Ligand, *Chem. - A Eur. J.*, **2019**, *25*, 13280–13284.
101. Plater, M. J.; Kemp, S. ja Lattmann, E., Heterocyclic free radicals. Part 1. 4,5-Diazafluorene derivatives of Koelsch’s free radical: an EPR and metal-ion complexation study, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, *0*, 971–979.
102. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J. ja Fox, D. J., Gaussian 09, Revision D.01, **2013**.

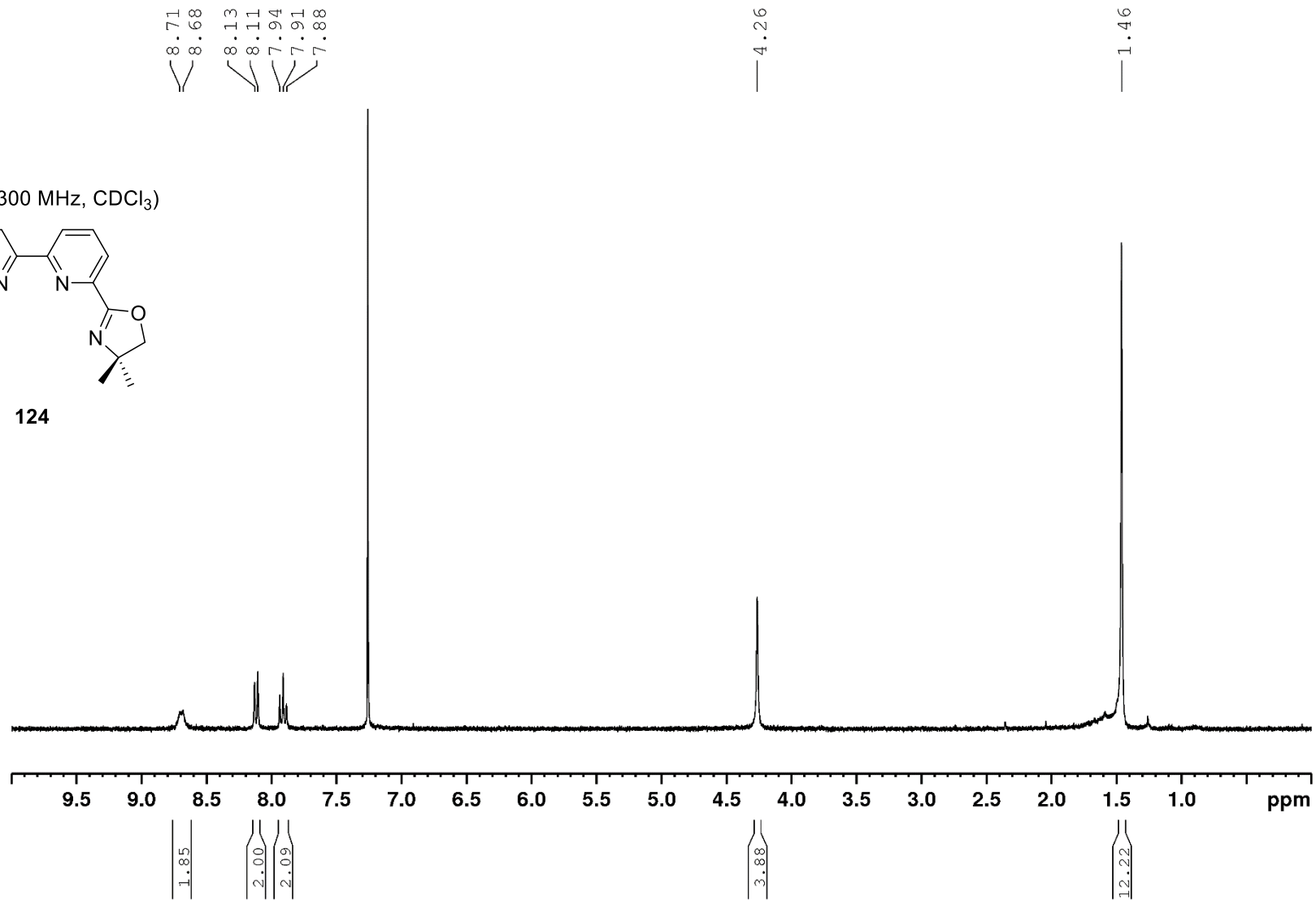
Liitteet

- Liite 1** *N6,N6'*-bis(1-hydroksi-2-metyylipropan-2-yyli)-[2,2'-bipyridiini]-6,6'-dikarboksamidin (**131**) ¹H NMR-spektri
- Liite 2** 6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiinin (**124**) ¹H NMR-spektri
- Liite 3** 6,6'-bis(4,4-dimetyylioksatsolin-2-yyli)-2,2'-bipyridiinin (**124**) ¹³C NMR-spektri
- Liite 4** 2-amino-7-hydroksi-1,8-naftyridiinin (**135**) ¹H NMR-spektri
- Liite 5** 1,8-naftyridiini-2,7-diolin (**126**) ¹H NMR-spektri
- Liite 6** 2,7,-dikloori-1,8-naftyridiinin (**136**) ¹H NMR-spektri
- Liite 7** 4,5-diatsafluoren-9-onin (**142**) ¹H NMR-spektri
- Liite 8** 2-metyyli-1,8-naftyridiinin (**139**) ¹H NMR-spektri

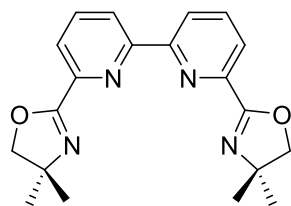


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

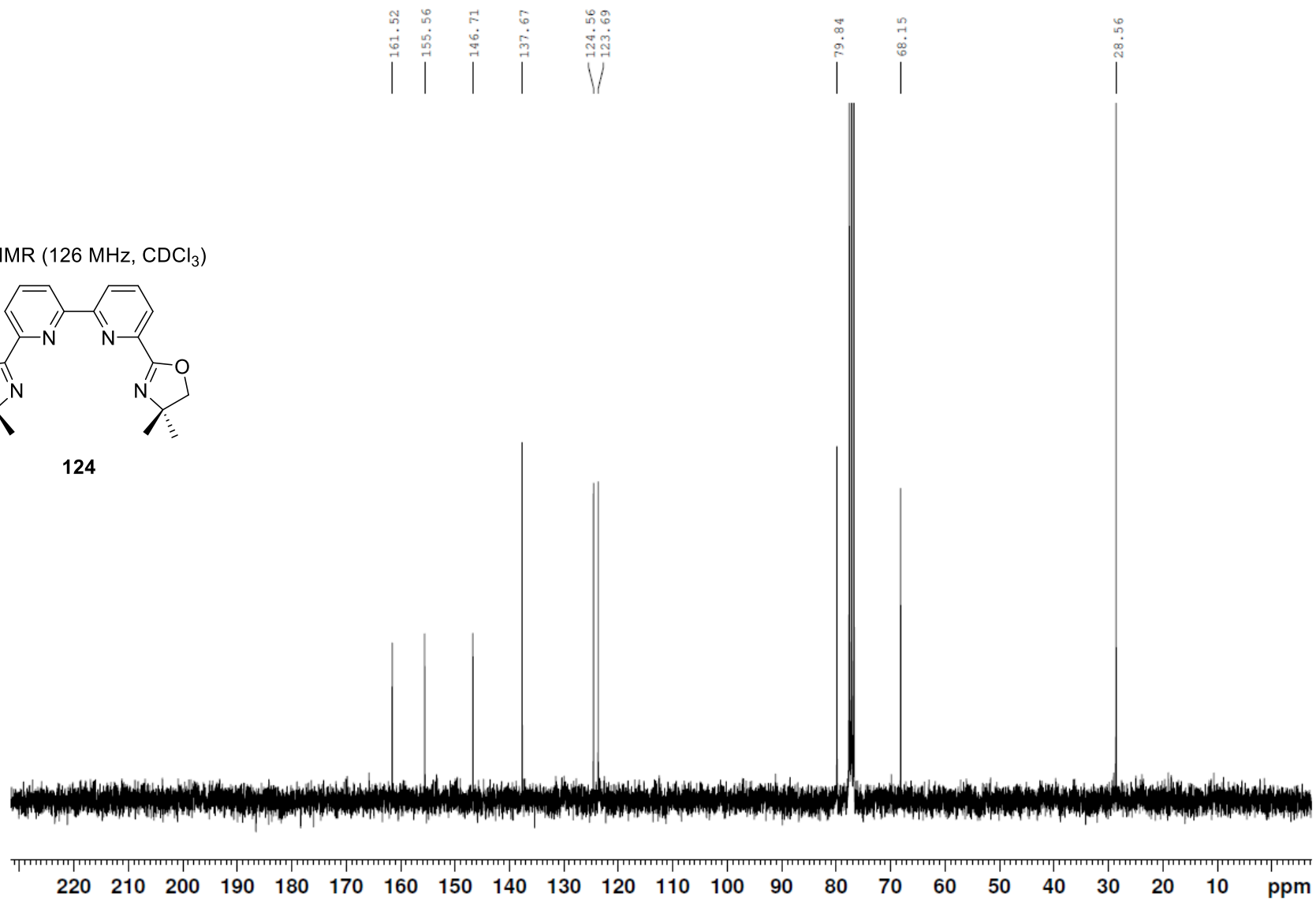
124

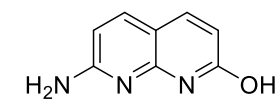


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

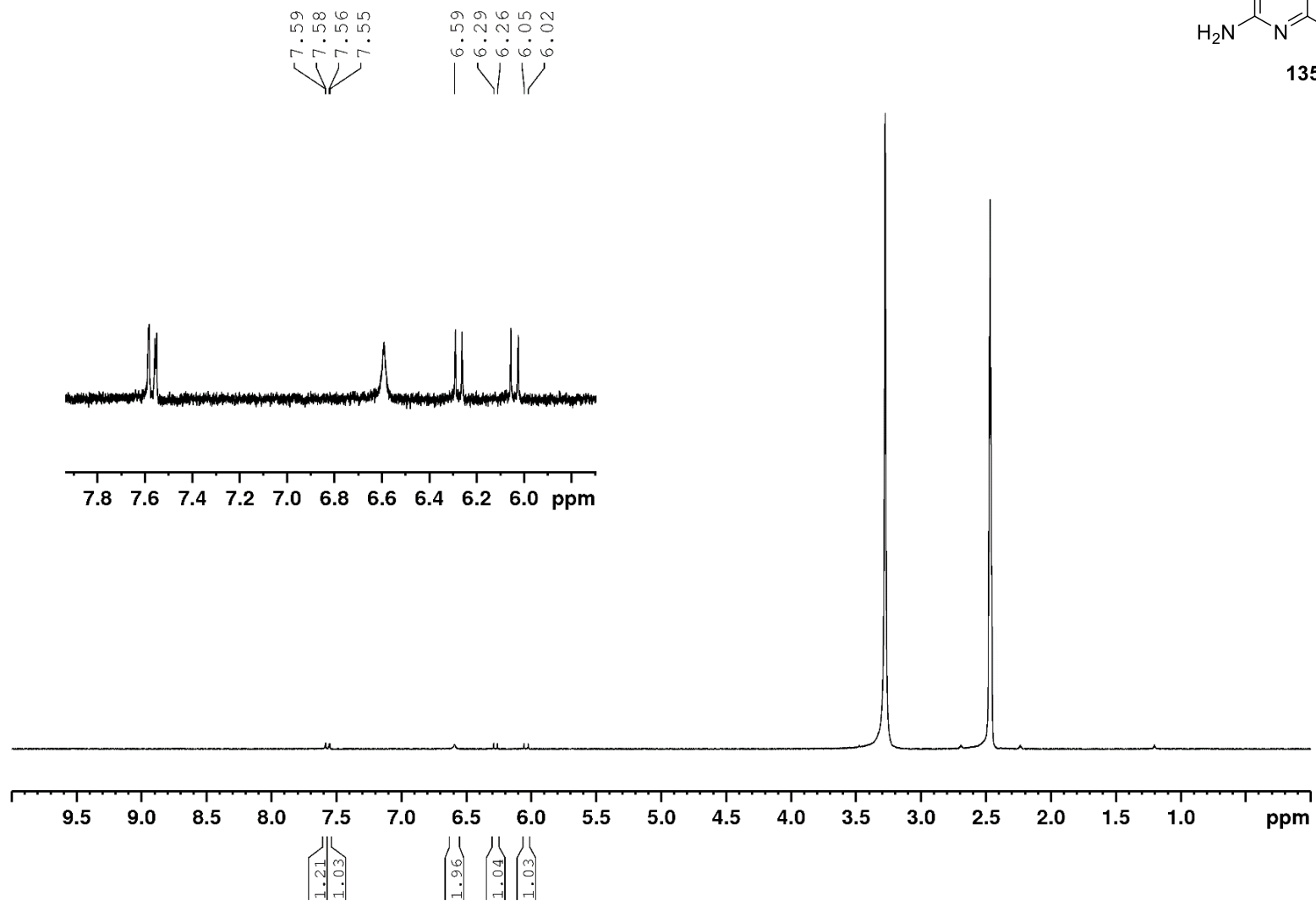


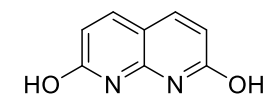
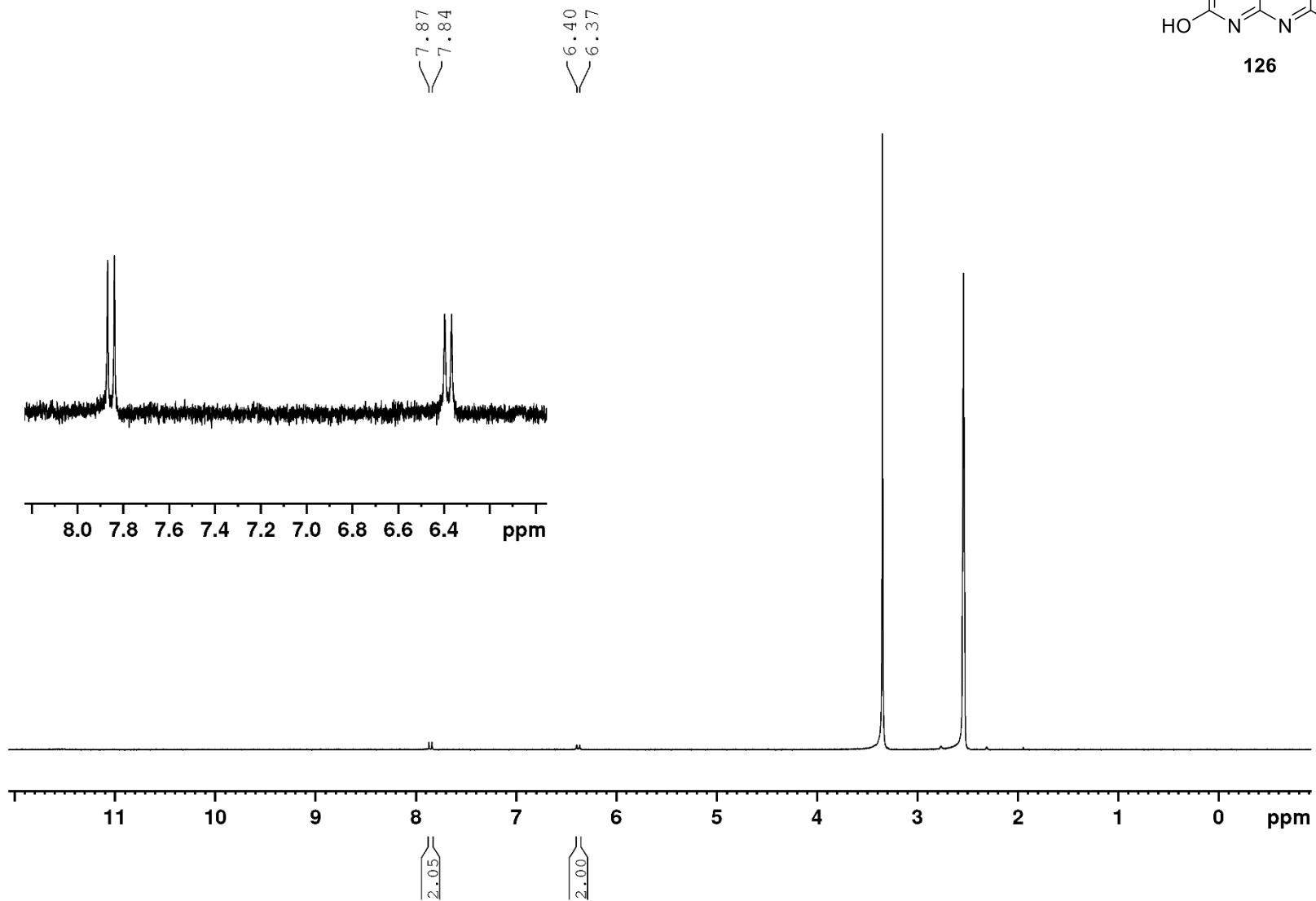
124

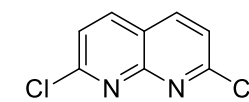
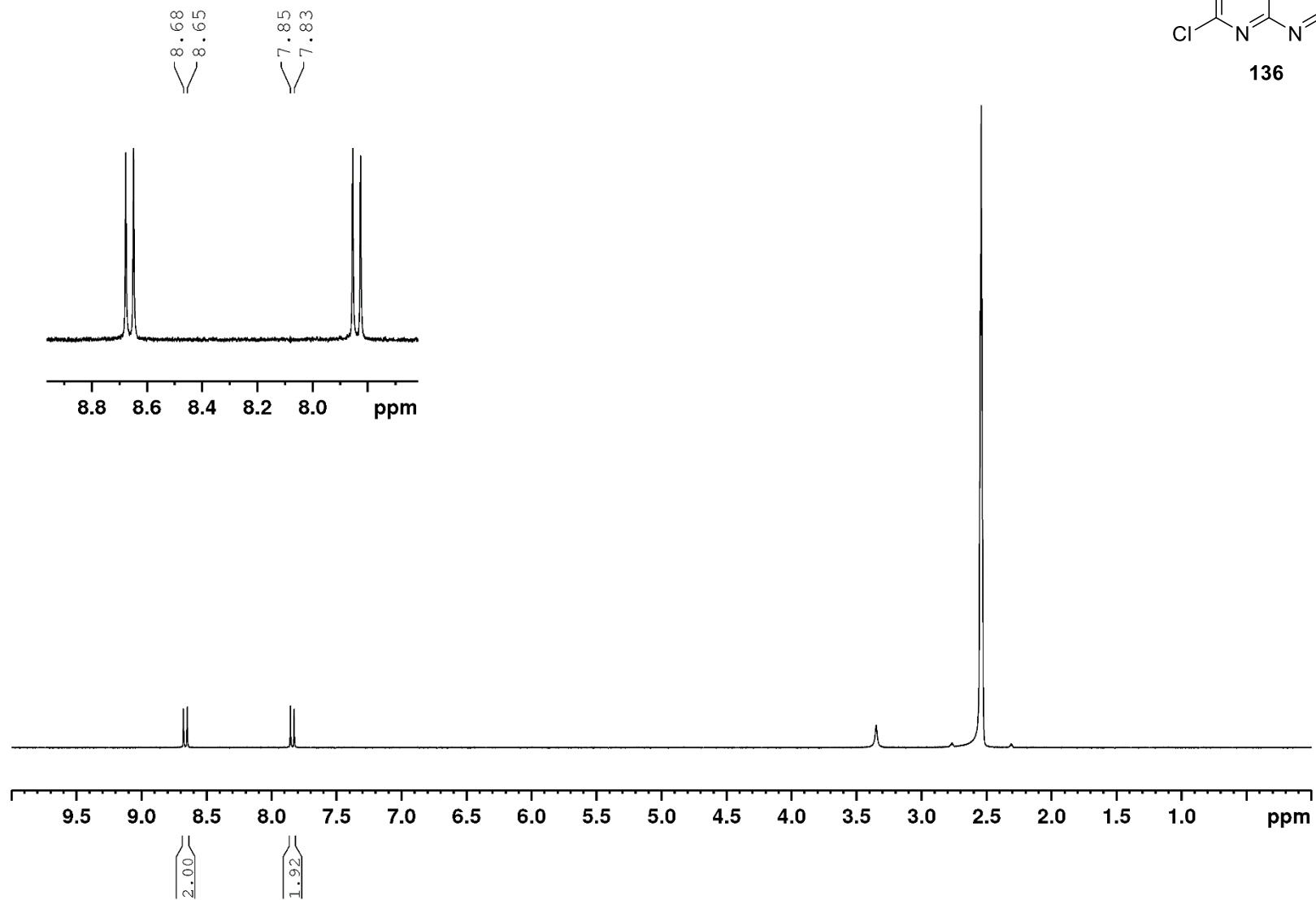


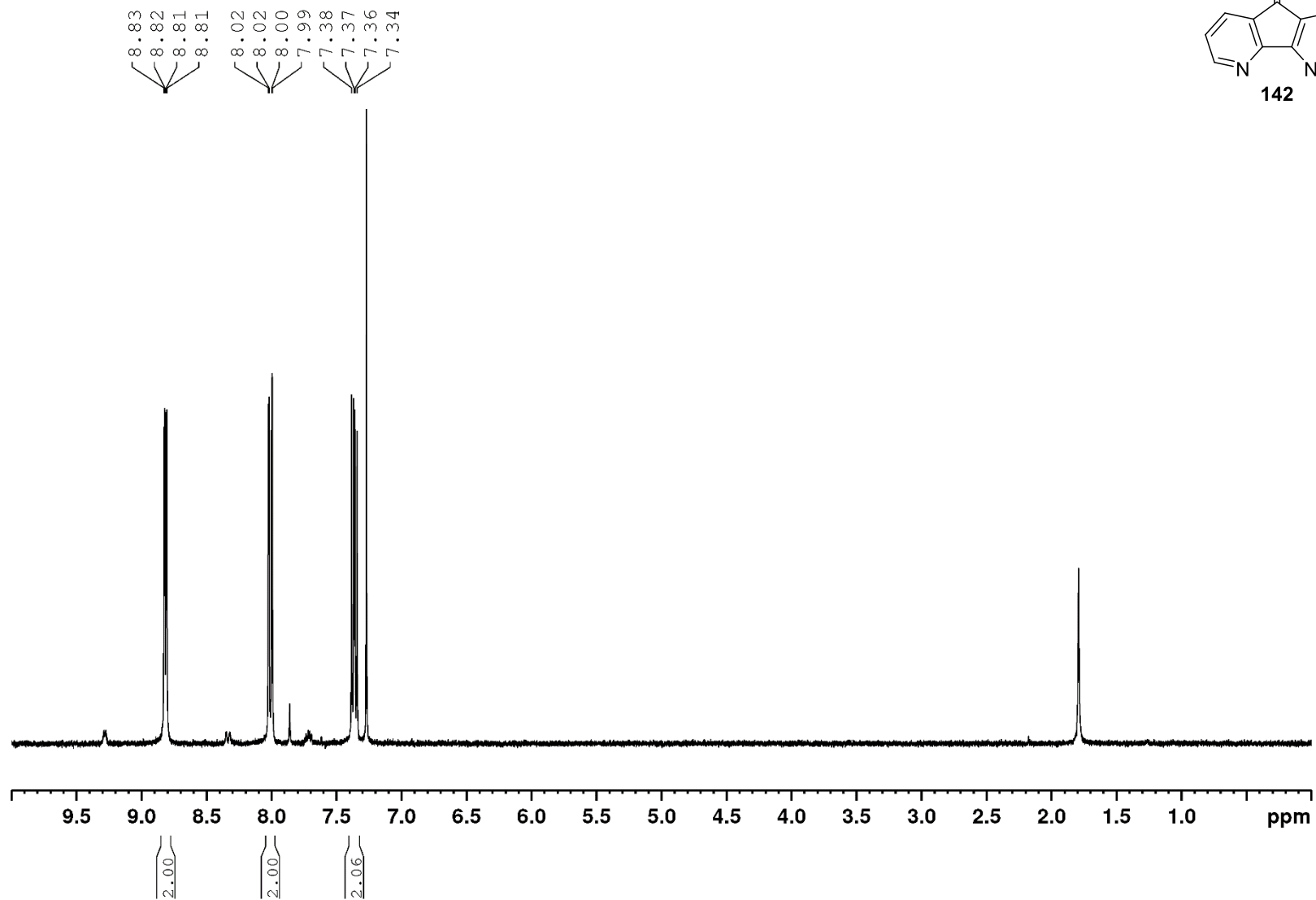
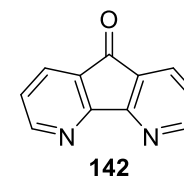
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

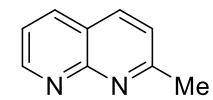
135



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)**126**

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)**136**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**139**