

Observació directa de cicles redox de Ag(I)/Ag(III) de dos electrons en catàlisi de funcionalització d'halurs d'aril

Direct observation of two-electron Ag(I)/Ag(III) redox cycles in silver-catalyzed aryl halide functionalization reactions

Marc Font,¹ Ferran Acuña-Parés,¹ Teodor Parella,² Jordi Serra,¹ Josep M. Luis,¹ Julio Lloret-Fillol,¹ Miquel Costas¹ i Xavi Ribas¹

¹ Universitat de Girona. Facultat de Ciències. Departament de Química i Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC)

² Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Ciències. Servei de Resonància Magnètica Nuclear (RMN)

Resum: La plata és avui dia àmpliament utilitzada en catàlisi homogènia per a la síntesi de compostos orgànics a causa del seu caràcter d'àcid de Lewis i el seu poder oxidant. La Ag(I) és un potent oxidant monoelectrònic que troba utilitat en un gran nombre de processos catalítics. Tanmateix, els cicles catalítics de dos electrons, molt comuns en la química organometàl·lica dels metalls nobles, no han estat mai considerats possibles per a la plata. En aquest estudi descrivim un cicle catalític Ag(I)/Ag(III) que és operatiu en una reacció model d'acoblament creuat per a la formació d'enllaços C–O. Espècies aril–Ag(III) han estat inequívocament identificades com a intermedis d'aquest cicle catalític. L'estudi de la síntesi i la reactivitat de l'esmentat complex ha permès per primera vegada la caracterització de les etapes d'addició oxidant i eliminació reductiva de formació d'enllaços carboni–nucleòfil en centres monometàl·lics de plata. El present treball demostra que els processos d'eliminació reductiva en espècies aril–Ag(III) són efectius en reaccions d'acoblament creuat per a la formació d'enllaços C–O, C–N, C–S, C–C i C–halur, incloses les reaccions de fluoració d'arils. Aquest estudi suposa un punt de partida per a l'expansió de la química redox Ag(I)/Ag(III) a noves metodologies per a la síntesi orgànica, en analogia a la química d'acoblament creuat del coure o el pal·ladi. A més, els resultats descrits proporcionen una comprensió mecanística fonamental única en les reaccions d'acoblament creuat catalitzades per plata i refuten la concepció generalment acceptada que la química redox de la plata només pot provenir de processos d'un sol electró.

Paraules clau: Acoblament creuat, alts estats d'oxidació, química redox, mecanismes de reacció, plata.

Abstract: Silver is extensively used in homogeneous catalysis for organic synthesis owing to its Lewis acidity and unique high oxidation power. The high oxidation potential of Ag(I) makes it a powerful one-electron oxidant that finds utility in a large number catalytic processes. However, two-electron redox catalytic cycles, most common in noble metal organometallic reactivity, have never been considered. Herein we show that an Ag(I)/Ag(III) catalytic cycle is operative in a model C–O cross-coupling reaction. Aryl–Ag(III) species have been unequivocally identified as an intermediate in the catalytic cycle. The study of the synthesis and reactivity of this complex has enabled for the first time the direct characterization of aryl halide oxidative addition and carbon–nucleophile bond-forming reductive elimination steps at monometallic silver centers. This report demonstrates that reductive elimination processes at aryl–Ag(III) species are effective for C–O, C–N, C–S, C–C and C–halide coupling reactions, including aryl fluorination. We anticipate our study as the starting point for expanding Ag(I)/Ag(III) redox chemistry into new methodologies for organic synthesis, resembling well-known copper or palladium cross-coupling catalysis. Furthermore, findings described herein provide a unique fundamental mechanistic understanding of Ag-catalyzed cross-coupling reactions and dismiss the generally accepted conception that silver redox chemistry can only arise from one-electron processes.

Keywords: Cross-coupling, high oxidation states, redox chemistry, reaction mechanisms, silver.

Introducció

La química orgànica ha tret profit de les transformacions catalítiques promogudes per la major part dels metalls de transició, malgrat que alguns d'aquests, com és el cas de la plata, han començat a guanyar rellevància en els últims anys. La química de la plata continua sent, dins dels metalls denominats *d'encunyació*, la més inexplorada i amb una química redox menys coneguda [1–5]. Les sals de Ag(I) són habitualment emprades en transformacions or-

Correspondència: Xavi Ribas Salamaña
Universitat de Girona. Facultat de Ciències. Departament de Química
i Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC)
Campus Montilivi, s/n. 17071 Girona
Tel.: +34 683 376 923
A/e: xavi.ribas@udg.edu

gàniques aprofitant principalment tres de les seves propietats inherents. Primer de tot, la seva moderada acidesa de Lewis ha trobat aplicació en l'activació d'al·lens i alquins per tal d'afavorir l'atac nucleofilic sobre la insaturació i finalment obtenir, per exemple, la ciclació d'al·lenols, al·lenones i àcids al·lenoics [4, 5]. L'activació π dels acetilens terminals pot també donar lloc a acetilurs de Ag(I) [6, 7], coneguts pel fet de ser agents transmetal·lants eficients i que han trobat una àmplia aplicació en la química organometàl·lica del pal·ladi [8-10]. La segona característica important de la química de la Ag(I) és l'alta insolubilitat de les seves corresponents sals d'halur (halogenofilitat). Un extens nombre de reaccions catalitzades per metalls de transició es duen a terme en presència de sals de Ag(I) per induir la precipitació de sals de AgX (on X = Cl, Br, I) procedents de centres metàl·lics amb la seva primera esfera de coordinació saturada en, per exemple, reaccions d'acoblament creuat catalitzades per Pd, en què hi ha implicats halurs d'alquil o alquenil [5], o en reaccions de formació

d'enllaços C-C catalitzades per Au [11]. Finalment, les sals de Ag(I) han estat extensament usades com a oxidants d'un sol electró, per exemple, en la preparació de carbonils a partir dels corresponents alcohols en condicions suaus [2,12]. Més recentment, un nombre creixent de reaccions oxidatives de formació d'enllaços C-C en arens requereix l'ús d'oxidants de sacrifici d'esfera externa, i la Ag(I) és freqüentment l'oxidant escollit [13].

Està generalment acceptat que la plata pot estar involucrada exclusivament en química redox d'un sol electró [4,14-17], contràriament als altres dos metalls del grup 11, coure i or, que poden experimentar química de dos electrons. El coure i l'or han estat implicats directament en processos d'addició oxidant i eliminació reductiva a través de cicles M(I)/M(III) [18-25], mentre que aquest tipus de química mai no ha estat considerada plausible per a la plata. Tot i això, ha estat descrit el fet que la plata és un catalitzador efectiu en reaccions

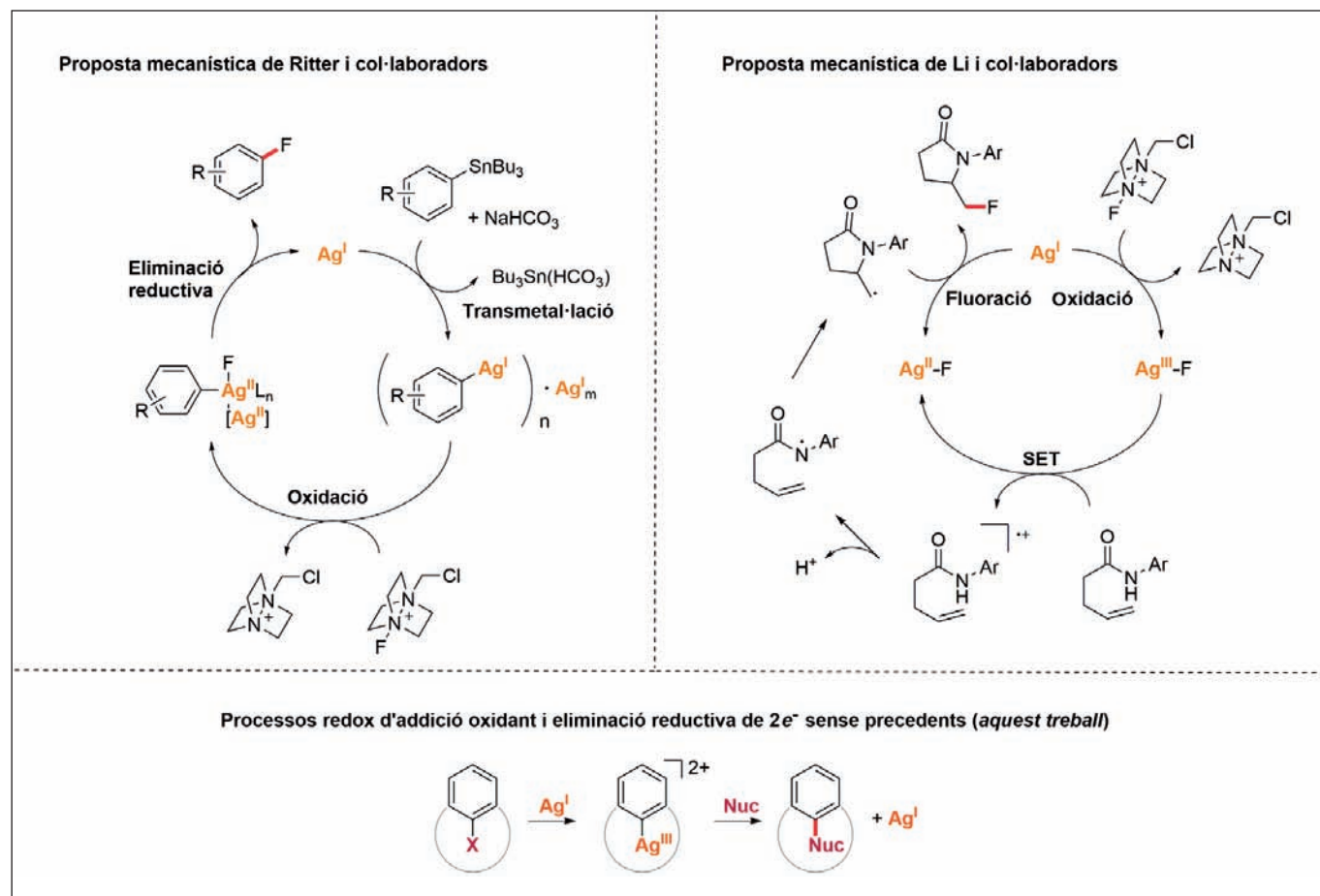


FIGURA 1. Propostes mecanístiques per a reaccions d'acoblament catalitzades per plata. A dalt, les propostes de Ritter i Li, que impliquen espècies radicalàries o bé espècies dinuclears de Ag(II). A sota, la reactivitat de dos electrons descrita per primer cop en aquest treball i que involucra processos redox Ag(I)/Ag(III).

d'acoblament creuat tals com l'acoblament de Sonogashira [26] i l'acoblament de formació d'enllaços C–heteroàtom del tipus Ullmann [27]. Malgrat tot, fins avui dia, no s'han publicat estudis mecanístics que racionalitzin aquestes transformacions. Ritter i els seus col·laboradors han proposat recentment la presència d'espècies bimetal·liques del tipus aril–Ag(II)–Ag(II)–F en la fluoració electrofílica d'aril estannans promoguda per Ag(I) (figura 1) [14]. Contràriament, Li i els seus col·laboradors han suggerit en els seus estudis d'aminofluoració radicalària catalitzats per Ag(I) que les fonts de fluor electrofílic són capaces de generar espècies monometal·liques de Ag(III) [28], encara que es proposa que l'etapa de formació de l'enllaç C–F té lloc a través de la reacció de Ag(II)–F i espècies radicals centrades en el carboni, seguint una seqüència redox d'un sol electró (figura 1). En cap dels dos casos no s'aporten evidències directes dels intermedis de reacció proposats, per tant, la comprensió mecanística dels processos catalitzats per plata és un coll d'ampolla per al futur disseny de noves metodologies sintètiques basades en la plata.

En aquesta publicació presentem el descobriment del fet que la plata pot operar en processos de dos electrons que impliquin etapes d'addició oxidant i eliminació reductiva, i demostrarem que un cicle redox Ag(I)/Ag(III) té lloc en una reacció model d'acoblament creuat de formació d'enllaços C–O i C–C (figura 1). A més, aportem la caracterització espectroscòpica i cristal·logràfica d'una espècie aril–Ag(III) ben definida, que ha estat identificada com l'espècie catalíticament activa.

Resultats

Síntesi i caracterització completa del complex de Ag(III)

La síntesi del complex aril–Ag(III) 1_{ClO_4} es va dur a terme fent reaccionar el lligand halur d'aril model $L_1\text{-Br}$ amb 2 equiv. de Ag(I)ClO₄, amb la qual cosa es va generar el complex [Ag(III) L_1](ClO₄) (1_{ClO_4} , 68 % de rendiment) i AgBr, que ràpidament precipita (figura 2). Aquest és un complex estable en condicions ambientals i ha estat caracteritzat de manera exhaustiva espectroscòpicament i cristal·logràfica. L'estructura obtinguda de la difracció de raigs X del compost 1_{ClO_4} indica que el centre de Ag(III) és tetracoordinat i exhibeix una geometria pràcticament plana-quadrada, en la qual l'aril i els tres àtoms de N tipus amina són coplanars al centre de plata (figura 3).

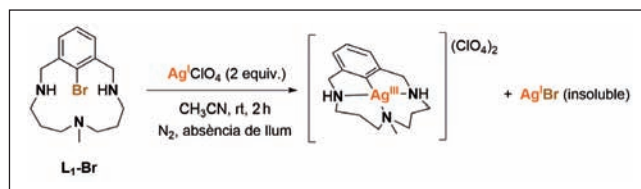


FIGURA 2. Síntesi del complex aril–Ag(III) (1_{ClO_4}).

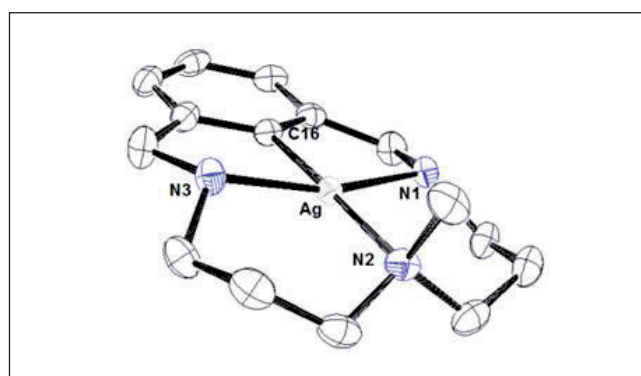


FIGURA 3. Difracció de raigs X: esquema ORTEP de la part catiònica de 1_{ClO_4} amb un 50 % de probabilitat de les el·lipsoides tèrmiques. Els àtoms d'hidrogen i els dos contraions perclorat han estat omesos per a més claredat. Distàncies d'enllaç [Å] i angles [°] seleccionats de 1_{ClO_4} : Ag–C(16) 1,974(2), Ag–N(3) 2,084(2), Ag–N(1) 2,085(5), Ag–N(2) 2,153(2); C(16)–Ag–N(3) 82,03(10), C(16)–Ag–N(1) 81,6(1), N(3)–Ag–N(2) 98,2(1), N(1)–Ag–N(2) 98,4(1), C(16)–Ag–N(2) 178,2(1), N(3)–Ag–N(1) 162,1(1).

La distància d'enllaç Ag–C és de 1.974 Å i és la més curta de l'esfera de coordinació de la plata en el complex 1_{ClO_4} ; i també entre l'escàs nombre de complexos organometal·lics de Ag(III) descrits a la literatura [29–32]. Aquesta distància d'enllaç, juntament amb el balanç de càrregues del complex, la naturalesa diamagnètica i les densitats d'espín calculades utilitzant la teoria del funcional de la densitat (DFT) al nivell de càlcul B3LYP–D₂/6–311+G**, indica que el centre metàl·lic concorda amb una espècie de Ag(III). De fet, 1_{ClO_4} és isoestructural al seu complex aril–Cu(III) homòleg, prèviament descrit i exhaustivament caracteritzat [33, 34], i la seva geometria optimitzada per DFT també concorda amb la caracterització cristal·logràfica [35]. L'anàlisi d'espectrometria de masses d'alta resolució (HRMS) ([C₁₅H₂₄N₃AgClO₄]⁺, *m/z* = 454,049 5) i els estudis de RMN (¹H RMN i 1D ¹⁰⁹Ag–desacoblada ¹H RMN) són definitius per concloure que el complex aril–Ag(III) manté la seva estructura en estat sòlid també en solució [35]. A més, un experiment ¹H–¹⁰⁹Ag HMBC ha permès la determinació del desplaçament químic de la ¹⁰⁹Ag (2.127 ppm), que està d'acord amb els publicats per a altres complexos de Ag(III) [32, 35].

TAULA 1. Acoblament estequiomètric de nucleòfils emprant el complex 1_{ClO_4} format prèviament sota atmosfera de N_2 en CD_3CN ^[a]

Entrada	Nuc.	Equiv.	T	$pK_{\text{a}}(\text{DMSO})$	Temps de reacció	Rendiment (etiqueta del producte) ^[d]
1		10	50 °C	16,1	72 h	94 % (2a)
2		3	40 °C	11	6 h	85 % (2b)
3		3	40 °C	12,6	24 h	92 % (2c)
4		2	40 °C	10,8	3 h	100 % (2d) ^[d]
5		2	40 °C	13,2	3 h	100 % (2e)
6		10	70 °C	18,9	7 h	100 % (2f)
7		3	25 °C	10,3-11,2	1 min	100 % (2g)
8 ^[d]	NaCN	10	25 °C	—	2 h	81 % (L ₁ -CN)
9	NC-CH ₂ -CN	3	25 °C	11,1	18 h	97 % (2h) ^[d]
10 ^[f]		5	50 °C	—	12 h	97 % (2i)
11 ^[f]		5	50 °C	—	12 h	89 % (2j)
12	nBu ₄ NI	2	25 °C	—	1 min	97 % (L ₁ -I)
13	nBu ₄ NBr	2	25 °C	—	30 min	99 % (L ₁ -Br)
14	nBu ₄ NCl	2	40 °C	—	3,5 h	97 % (L ₁ -Cl)
15	nBu ₄ NF ₃ H ₂ O	2	40 °C	—	24 h	39 % (L ₁ -F)

[a] Condicions generals: $[1_{\text{ClO}_4}] = 12 \text{ mM}$, $[\text{Nuc.}] = 24\text{--}120 \text{ mM}$, $0,7 \text{ mL CD}_3\text{CN}$. [b] Calculats per ¹H RMN utilitzant 1,3,5-trimetoxibenzè com a patró intern. [c] 90 % en presència d'1 equiv. de TEMPO. [d] 10 % 1_{ClO_4} (material de partida sense reaccionar). [e] 2h consisteix en l'acoblament C-C esperat, seguit d'una reorganització intramolecular; vegeu la taula 2 i [37]. [f] Mescla de dissolvents $\text{CD}_3\text{CN}:\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1.

Reactivitat del complex de Ag(III)

Un cop caracteritzat exhaustivament el complex 1_{ClO_4} , vam centrar la nostra atenció a estudiar-ne la reactivitat. Vam suposar que aquest complex mostraria una reactivitat similar al complex de coure anàleg, és a dir, patir eliminacions reductives que resulten en la funcionalització de l'enllaç $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-M}^{\text{III}}$ ($\text{M} = \text{Cu}$ o Ag) en presència de nucleòfils de naturalesa diversa [19, 36]. La reacció d' 1_{ClO_4} amb sulfonamides, àcids carboxílics alifàtics i aromàtics i fenols té lloc a través d'una eliminació reductiva per tal de formar els productes de formació d'enllaços C-heteroàtom corresponents amb uns rendiments excel·lents (productes **2a-2g**, taula 1). El *p*-tio-cresol és el substrat que exhibeix la reactivitat més ràpida amb el complex aril-Ag^{III}, arribant a la conversió total en només 1 min (taula 1, entrada 7). El NaCN també reacciona amb 1_{ClO_4} per formar el producte d'acoblament C-C ($\text{L}_1\text{-CN}$, taula 1, entrada 8) amb un bon rendiment. Els productes d'acoblament C-C corresponents van ser obtinguts amb rendiments excel·lents quan es van fer servir malononitril [37] i àcids borònics com a parella d'acoblament (taula 1, entrades 9-11). Els processos d'eliminació reductiva descrits anteriorment generen els productes d'acoblament C-nucleòfil i espècies de Ag(I); aquestes últimes van ser detectades portant la reacció de 1_{ClO_4} amb 1 equiv. de *p*-nitrofenol fins a la conversió total i, seguidament, addicionant 3 equiv. de trifenilfosfina (PPh_3) per formar espècies del tipus $\text{Ag(I)(PPh}_3)_n$. Experiments de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN revelaren un doblet ample a 7,93 ppm ($J(^{31}\text{P-}^{109}\text{Ag}) = 343$ Hz), que concorda perfectament amb el senyal observat per una mostra obtinguda de fer reaccionar Ag(I)ClO_4 amb 3 equiv. de PPh_3 . Cal remarcar que aquestes reaccions no es veuen afectades per l'addició del radical TEMPO, la qual cosa suggereix que no es tracta de processos mediat per radicals (taula 1, entrada 4). Segons el nostre coneixement, aquests són els primers exemples de processos d'eliminació reductiva en un complex ben definit de Ag(III) [35].

Posteriorment, vam explorar la reacció d'eliminació reductiva per realitzar acoblaments C-halur tractant 1_{ClO_4} amb 2 equiv. de sals de $n\text{Bu}_4\text{NX}$ ($\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$), i trobàrem que els corresponents productes d'acoblament $\text{L}_1\text{-X}$ van ser obtinguts quantitativament (taula 1, entrades 12-14). La fluoració de l'aril també es va dur a terme amb èxit, atès que es produeix un 39 % de l'arè fluorat desitjat ($\text{L}_1\text{-F}$) quan la reacció es duu a terme en presència de 2 equiv. de $n\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a 40 °C en acetoni-

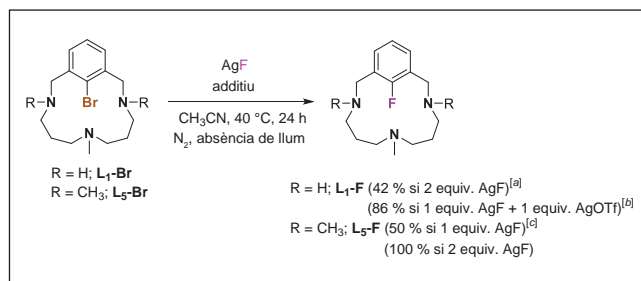


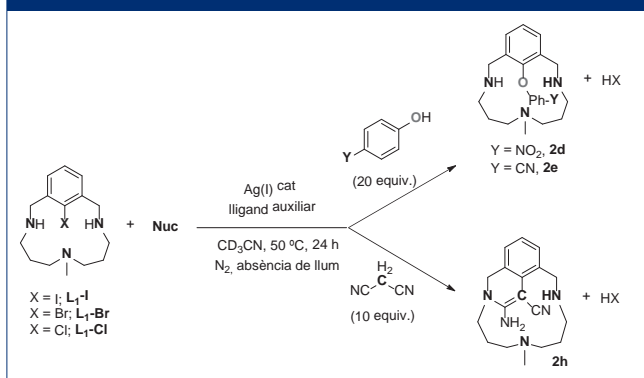
FIGURA 4. Fluoració estequiomètrica dels substrats halur d'aril model amb quantitats estequiomètriques de sals de Ag(I) sota atmosfera de N_2 en CD_3CN a 40 °C. (Condicions generals: halur d'aril model ($\text{L}_n\text{-X}$) 12-14 μmol , AgF 12-28 μmol , AgOTf 0-12 μmol , 2 mL CH_3CN , 40 °C. Rendiments calculats per ^1H RMN utilitzant 1,3,5-trimetoxibenzè com a patró intern.) [a] 13 % de producte d'acoblament C-N intramolecular [40]. [b] 8 % de producte d'acoblament C-N intramolecular [40]. [c] 20 % de $\text{L}_5\text{-Br}$ (reactiu de partida).

tril (taula 1, entrada 15). La desprotonació de 1_{ClO_4} per part de l'anió fluorur resulta perjudicial per al bon funcionament de la reacció. Quan la reacció es porta a terme amb el bromur d'aril model *N*-permetilat $\text{L}_5\text{-Br}$ per tal d'evitar la desprotonació, s'obté quantitativament la formació del producte $\text{L}_5\text{-F}$ (figura 2) [38-40]. Els càlculs DFT realitzats indiquen que l'eliminació reductiva del $\text{L}_5\text{-Ag(III)}$ és molt exergònica ($\Delta G = -25,8$ kcal \cdot mol⁻¹) i té una barrera d'activació baixa ($\Delta G^\ddagger = 8,6$ kcal \cdot mol⁻¹) [35].

Catàlisi d'acoblament creuat via espècies de Ag(III)

El repte següent que afrontarem va ser el de provar la viabilitat d'aquestes reaccions en l'àmbit catalític (taula 2). Els primers intents emprant $\text{L}_1\text{-I}$ (1 equiv.), *p*-nitrofenol (2 equiv.) i un 10 mol % de AgOTf com a catalitzador (en CH_3CN i en absència de llum) no produïren més d'un cicle catalític, tal com indica la formació de només un 9 % de rendiment del producte biaril èter **2d** juntament amb un precipitat groc. Per endarrerir la precipitació no desitjada de la plata com a AgI, es va incrementar la quantitat de nucleòfil fins a 20 equiv. per, finalment, observar que el rendiment del producte d'acoblament C-O s'incrementa fins a un 37 % (taula 2, entrada 3). A més, vam realitzar la reacció en presència de fosfines de diferent poder donador per establir encara més els cations de Ag(I) en solució. D'entre els lligands auxiliars provats, la PPh_3 (10 mol %) va resultar ser la millor opció, ja que va elevar el rendiment de la reacció fins a un 46 % (taula 2, entrada 4). En augmentar la càrrega de catalitzador fins al 20 % i fent servir un 20 % de PPh_3 , vam obtenir un 74 % de rendiment del producte desitjat **2d** (taula 2, entrada 5). En les mateixes con-

TAULA 2. Reacció d'acoblament creuat de formació d'enllaços C–O i C–C catalitzada per plata amb els substrats model L₁–X sota atmosfera de N₂ en CH₃CN a 50 °C^[a]



Entrada	Substrat	Additiu (mol %)	AgOTf (mol %)	2d (% rendiment) ^[b]
1 ^[d]	L ₁ -I	—	100	75 %
2 ^[d]	—	—	110	95 %
3	—	—	10	37 %
4	—	PPh ₃ (10)	10	46 %
5	—	PPh ₃ (20)	20	74 %
6	—	PPh ₃ (20)	20	70 %, 2e
7	—	—	10	44 %, 2h
8	—	PPh ₃ (10)	10	68 %, 2h
9	—	PPh ₃ (10)	1 _{ClO4} (10)	48 %
10 ^[d]	L ₁ -Br	—	100	64 %
11	—	PPh ₃ (10)	10	21 %
12	—	PPh ₃ (10) + Tl(OTf) (2 equiv.)	10 (25 °C)	43 %
13 ^[d]	L ₁ -Cl	—	100	37 %

[a] Condicions generals: [L₁-X] = 5 mm, [Nuc.] = 50–100 mm, 3 mL CH₃CN, 50 °C. [b] Calculats per espectroscòpia de ¹H RMN utilitzant 1,3,5-trimetoxibenzè com a patró intern. [c] [L₁-X] = 15 mm, [p-NO₂phenol] = 300 mm, [NaOTf] = 45 mm, 1 mL CH₃CN, 50 °C, 6 h.

dicions, el *p*-cianofenol també genera un 70 % de rendiment del producte desitjat 2e (taula 2, entrada 6), la qual cosa confirma que la catàlisi d'acoblament C–O pot ser estesa a altres fenols. Aquesta reactivitat catalítica es va poder estendre també a acoblaments C–C, tal com demostra l'obtenció del producte 2h amb un 68 % de rendiment quan es fan reaccionar L₁-I, malononitril (10 equiv.), 10 mol % de AgOTf i 10 mol % de PPh₃ (taula 2, entrada 8).

D'altra banda, quan el substrat L₁-I fou substituït per L₁-Br, que conté un enllaç C_{aril}-halur més fort, els rendiments de les catàlisis es van veure reduïts a un màxim d'un 21 % de 2d

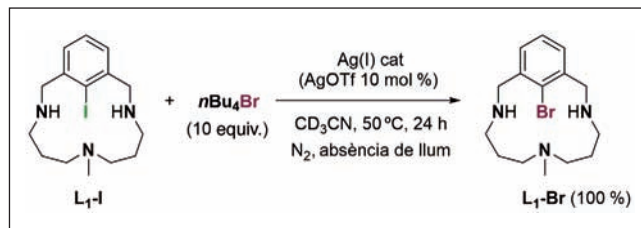


FIGURA 5. Bromació catalítica del substrat iodur d'aril model amb quantitats catalítiques de Ag(I) sota atmosfera de N₂ en CD₃CN a 50 °C. (Condicions: [L₁-I] = 5 mm, [nBu₄NBr] = 50 mm, [AgOTf] = 0,5 mm, 3 mL CD₃CN, 50 °C. Rendiments calculats per ¹H RMN utilitzant 1,3,5-trimetoxibenzè com a patró intern.)

(taula 2, entrada 11). Tal com s'esperava, aquests rendiments tan baixos es van millorar quan es feren servir 2 equiv. de Tl(OTf) com a additiu en les mateixes condicions de catàlisi, de manera que es va obtenir un 43 % de rendiment de 2d (taula 2, entrada 12). Cal remarcar que la implicació d'espècies aril–Ag(III) com a espècies intermèdies competents en la catàlisi va poder ser demostrada. Això es va fer en portar a terme l'acoblament catalític del L₁-I i el *p*-nitrofenol emprant un 10 mol % de l'¹_{ClO4} i un 10 mol % de PPh₃ en condicions estàndard de catàlisi (taula 2, entrada 9), per determinar que la reacció produïa el producte 2d amb el mateix rendiment que la catàlisi amb AgOTf com a catalitzador. El seguiment per ¹H RMN de la reacció de catàlisi corroborà la formació d'un 4 % d'aril–Ag(III) com a espècie activa durant el curs de la reacció [35].

Un aspecte clau a l'hora de racionalitzar la possibilitat de realitzar catàlisis en aquest sistema és la capacitat d'evitar la precipitació de AgI perquè el cicle catalític esdevingui possible [35]. Vam observar que el gran excés de *p*-Xfenol (X = NO₂, CN) utilitzat en la catàlisi endarrerria la precipitació de AgI i podria estar formant complexos de coordinació amb Ag(I), prevenint d'aquesta manera la precipitació de AgI. A més, ens adonarem que l'excés de iodur causava la formació del compost monoaniònic AgI₂⁻ en solució (observat per HRMS) i aturava completament la precipitació de AgI [41, 42]. Per tal de confirmar que les espècies dihalur monoaniòniques de Ag(I) poden participar en les reaccions d'acoblament creuat descrites, vàrem dur a terme la catàlisi d'intercanvi d'halurs partint del substrat model L₁-I, 10 mol % de AgOTf i 10 equiv. de TBABr. El substrat L₁-I es va transformar totalment a L₁-Br en 24 h sense que s'observés precipitació durant la catàlisi (figura 5). Les espècies AgI₂⁻, AgBrI⁻ i AgBr₂⁻ van ser detectades per HRMS. Addicionalment, l'efecte beneficiós de la PPh₃ també podria tenir relació amb la formació d'espècies [Ag(PPh₃)₂]⁺

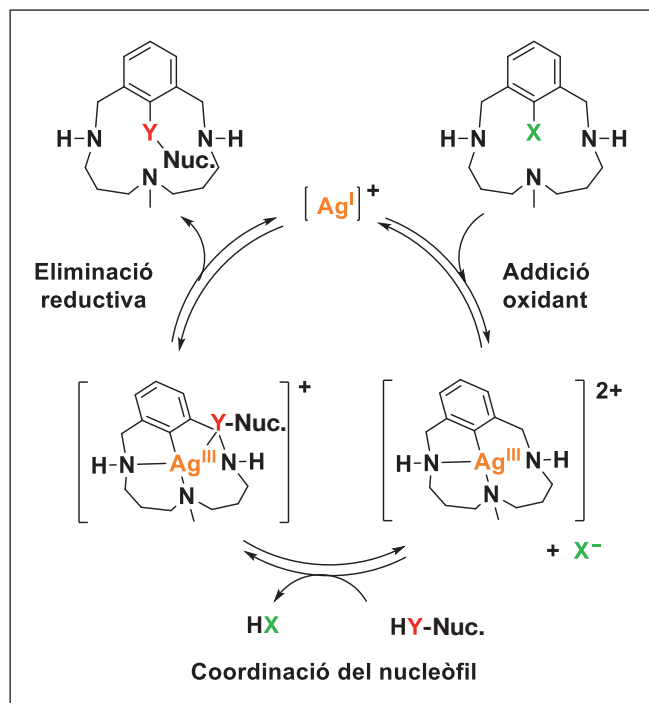


FIGURA 6. Proposta mecanística general de les reaccions d'acoblament creuat catalitzades per Ag(I) a través de la intermediació d'espècies aril-Ag(III) emprant substrat halur d'aril model.

monocatiòniques, que van ser detectades també per HRMS en les condicions de catàlisi de l'entrada 3 de la taula 2. Aquestes espècies podrien ajudar també a garantir l'estabilitat de Ag(I) en solució.

Discussió

Per tal d'avaluar la possibilitat que en les reaccions d'acoblament descrites hi haguessin involucrades etapes inicials de transferència d'un sol electró (SET), es van realitzar estudis addicionals [35]. Els experiments de voltamperometria cíclica indiquen que la reducció Ag(III)/Ag(II) és electroquímicament irreversible i té un potencial de reducció de $-0,6$ V enfront de l'elèctrode de referència Ag/AgNO₃ no aquós. Atès que el potencial d'oxidació del *p*-nitrofenol és $E_{ox}^0 > 1,3$ V (enfront de Ag/AgNO₃) [43, 44], un SET del complex de Ag(III) està molt desafavorit ($1,9$ V de diferència, $\Delta G^0 = 43,8$ kcal·mol⁻¹). Els càlculs de DFT realitzats coincideixen en aquesta interpretació [35]. Les dades assenyalen que el pas de SET del *p*-nitrofenol a la Ag(III) que resultaria en la formació del radical fenoxil i el complex aril-Ag(II) és molt endergònic ($\Delta G^0 = 43,8$ kcal·mol⁻¹), un valor molt proper al deduït de la voltamperometria cíclica, la qual cosa descarta la possibilitat d'una SET en el nostre me-

canisme. En concordança, el camí de reacció calculat per l'eliminació reductiva de les espècies aril-Ag(III)-(p-NO₂fenolat) per obtenir el producte d'acoblament *p*-NO₂-Ph-O-aril i Ag(I) proporciona evidències teòriques per a un únic estat de transició (TS) amb una barrera d'energia lliure baixa de 16,6 kcal·mol⁻¹. A continuació, es van determinar els paràmetres d'activació de la reacció de l'**1**_{ClO4} amb *p*-cianofenol per monitoratge per UV-Vis del decaïment del complex aril-Ag(III), de manera que es va obtenir un valor de $DG^\ddagger(298\text{ K}) = 24,5 \pm 0,6$ kcal·mol⁻¹. Aquest valor està en raonable concordança amb el calculat per a la nostra proposta de procés d'eliminació reductiva de dos electrons. Per tant, a la figura 6 es representa una proposta mecanística general, basada en processos de dos electrons Ag(I)/Ag(III), que acomoda totes les dades obtingudes en aquest estudi.

Conclusions

En resum, hem demostrat que la reactivitat redox canònica d'un sol electró de la plata és incompleta. Hem clarificat els passos fonamentals d'addició oxidant i eliminació reductiva involucrats en la química redox de dos electrons per a la plata Ag(I)/Ag(III), fet que proporciona un nou coneixement mecanístic sòlid per a una nova reactivitat amb plata. Aquests resultats representen un progrés molt important en la comprensió de la química redox fonamental de la plata, alhora que obren un ampli ventall d'oportunitats en el disseny d'eines sintètiques en química orgànica en un paral·lelisme directe amb la catàlisi ben establerta de Pd(0)/Pd(II) i Cu(I)/Cu(III).

Agraïments

Els autors volen expressar el seu agraïment a l'European Research Council (projecte Starting Grant ERC-2011-StG-277801), al Ministeri d'Economia i Competitivitat (MINECO) (CTQ2012-37420-C02-01/BQU, CTQ2012-32436, Consolider-Ingenio CSD2010-00065, INNPLANTA projecte INP-2011-0059-PCT-420000-ACT1) i al Departament d'Empresa i Ocupació de la Generalitat de Catalunya (DIUE) (2009SGR637). Marc Font i Julio Lloret-Fillol agraeixen una beca de doctorat i un contracte Ramón y Cajal del MINECO, respectivament. Xavi Ribas i Miquel Costas agraeixen també les concessions ICREA Acadèmia. Agraïm també al doctor Santi Sala (ICMAB-CSIC) el suport tècnic proporcionat.

Referències i altres fonts

- [1] LIPSHUTZ, B. H.; YAMAMOTO, Y. «Introduction: coinage metals in organic synthesis». *Chem. Rev.*, núm. 108 (2008), p. 2793-2795.
- [2] NAODOVIC, M.; YAMAMOTO, H. «Asymmetric silver-catalyzed reactions». *Chem. Rev.*, núm. 108 (2008), p. 3132-3148.
- [3] ÁLVAREZ-CORRAL, M.; MUÑOZ-DORADO, M.; RODRÍGUEZ-GARCÍA, I. «Silver-mediated synthesis of heterocycles». *Chem. Rev.*, núm. 108 (2008), p. 3174-3198.
- [4] HASHMI, A. S. K. In: HARMATA, M. (ed.). *Silver in organic chemistry*. Cap. 12. Hoboken: Wiley, 2010, p. 357-379.
- [5] WEIBEL, J.-M.; BLANC, A. I.; PALE, P. «Ag-mediated reactions: coupling and heterocyclization reactions». *Chem. Rev.*, núm. 108 (2008), p. 3149-3173.
- [6] LETINOIS-HALBES, U.; PALE, P.; BERGER, S. «Ag NMR as a tool for mechanistic studies of Ag-catalyzed reactions: evidence for *in situ* formation of alkyn-1-yl silver from alkynes and silver salts». *J. Org. Chem.*, núm. 70 (2005), p. 9185-9190.
- [7] HALBES-LETINOIS, U.; WEIBEL, J.-M.; PALE, P. «The organic chemistry of silver acetylides». *Chem. Soc. Rev.*, núm. 36 (2007), p. 759-769.
- [8] PROIETTI SILVESTRI, I.; ANDEMARIAN, F.; KHAIRALLAH, G. N.; YAP, S. W.; QUACH, T.; TSEGAY, S.; WILLIAMS, C. M.; O'HAIR, R. A.; DONNELLY, P. S.; WILLIAMS, S. J. «Copper(i)-catalyzed cycloaddition of silver acetylides and azides: incorporation of volatile acetylenes into the triazole core». *Org. Biomol. Chem.*, núm. 9 (2011), p. 6082-6088.
- [9] NEGISHI, E.-I.; MEIJERE, A. D. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. Nova York: Wiley, 2002.
- [10] DILLINGER, S.; BERTUS, P.; PALE, P. «First evidence for the use of organosilver compounds in Pd-catalyzed coupling reactions: a mechanistic rationale for the Pd/Ag-catalyzed enyne synthesis». *Org. Lett.*, núm. 3 (2001), p. 1661-1664.
- [11] HOMS, A.; ESCOFET, I.; ECHAVARREN, A. M. «On the silver effect and the formation of chloride-bridged digold complexes». *Org. Lett.*, núm. 15 (2013), p. 5782-5785.
- [12] MIJS, W. J.; JONGE, C. R. H. I. de. *Organic synthesis by oxidation with metal complexes*. Nova York: Plenum Press, 1986.
- [13] HULL, K. L.; SANFORD, M. S. «Catalytic and highly regioselective cross-coupling of aromatic C-H substrates». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 129 (2007), p. 11904-11905.
- [14] TANG, P.; FURUYA, T.; RITTER, T. «Silver-catalyzed late-stage fluorination». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 132 (2010), p. 12150-12154.
- [15] SEO, S.; TAYLOR, J. B.; GREANEY, M. F. «Silver-catalysed trifluoromethylation of arenes at room temperature». *Chem. Commun.*, núm. 49 (2013), p. 6385-6387.
- [16] WEIBEL, J.-M.; BLANC, A.; PALE, P. In: HARMATA, M. (ed.). *Silver in organic chemistry*. Cap. 10. Hoboken: Wiley, 2010, p. 285-327.
- [17] GHOSH, S. P.; GHOSH, M. C.; GOULD, E. S. «Electron transfer 122. Reductions of an N4-coordinated complex of silver(III)». *Inorg. Chim. Acta*, núm. 225 (1994), p. 83-88.
- [18] CASITAS, A.; KING, A. E.; PARELLA, T.; COSTAS, M.; STAHL, S. S.; RIBAS, X. «Direct observation of Cu(I)/Cu(III) redox steps relevant to Ullmann-type coupling reactions». *Chem. Sci.*, núm. 1 (2010), p. 326-330.
- [19] CASITAS, A.; RIBAS, X. «The role of organometallic copper(III) complexes in homogeneous catalysis». *Chem. Sci.*, núm. 4 (2013), p. 2301-2318.
- [20] HICKMAN, A. J.; SANFORD, M. S. «High-valent organometallic copper and palladium in catalysis». *Nature*, núm. 484 (2012), p. 177-185.
- [21] BOORMAN, T. C.; LARROSA, I. «Gold-mediated C-H bond functionalisation». *Chem. Soc. Rev.*, núm. 40 (2011), p. 1910-1925.
- [22] GUENTHER, J.; MALLET-LADEIRA, S.; ESTÉVEZ, L.; MIQUEU, K.; AMGOUNE, A.; BOURISSOU, D. «Activation of aryl halides at gold(I): practical synthesis of (P,C) cyclometalated gold(III) complexes». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 136 (2014), p. 1778-1781.
- [23] HASHMI, A. S. K.; BLANCO, M. C.; FISCHER, D.; BATS, J. W. «Gold catalysis: evidence for the *in situ* reduction of gold(III) during the cyclization of allenyl carbinols». *Eur. J. Org. Chem.* (2006), p. 1387-1389.
- [24] HASHMI, A. S. K.; LOTHSCHÜTZ, C.; DÖPP, R.; ACKERMANN, M.; BUCK BECKER, J. de; RUDOLPH, M.; SCHOL, C.; ROMINGER, F. «On homogeneous gold/palladium catalytic systems». *Adv. Synth. Catal.*, núm. 354 (2012), p. 133-147.
- [25] YU, Y.; YANG, W.; PFLÄSTERER, D.; HASHMI, A. S. K. «Dehydrogenative Meyer-Schuster-like rearrangement: a gold-catalyzed reaction generating an alkyne». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 53 (2014), p. 1144-1147.
- [26] LI, P.; WANG, L. «A novel silver iodide catalyzed Sonogashira coupling reaction». *Synlett* (2006), p. 2261-2265.
- [27] DAS, R.; MANDAL, M.; CHAKRABORTY, D. «Silver-nitrate-catalyzed N-arylation of amines and O-arylations of phenols and alcohols». *Asian J. Org. Chem.*, núm. 2 (2013), p. 579-585.
- [28] LI, Z.; SONG, L.; LI, C. «Silver-catalyzed radical amino-fluorination of unactivated alkenes in aqueous media». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 135 (2013), p. 4640-4643.
- [29] LASH, T. D.; RASMUSSEN, J. M.; BERGMAN, K. M.; COLBY, D. A. «Carbaporphyrinoid chemistry has a silver lining! Silver(III) oxybenzi-, oxynaphthi-, tropi-, and benzocarbaporphyrins». *Org. Lett.*, núm. 6 (2004), p. 549-552.

- [30] FURUTA, H.; MAEDA, H.; OSUKA, A. «Doubly N-confused porphyrin: a new complexing agent capable of stabilizing higher oxidation states». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 122 (2000), p. 803-807.
- [31] BRÜCKNER, C.; BARTA, C. A.; BRIÑAS, R. P.; KRAUSE BAUER, J. A. «Synthesis and structure of [meso-Triarylcorrolato]silver(III)». *Inorg. Chem.*, núm. 42 (2003), p. 1673-1680.
- [32] EUJEN, R.; HOGE, B.; BRAUER, D. J. «Preparation and NMR spectra of difluoromethylated silver(I) and silver(III) compounds. Structure of [PNP][Ag(CF₂H)₄]⁺». *Inorg. Chem.*, núm. 36 (1997), p. 3160-3166.
- [33] RIBAS, X.; JACKSON, D. A.; DONNADIEU, B.; MAHÍA, J.; PARELLA, T.; XIFRA, R.; HEDMAN, B.; HODGSON, K. O.; LLOBET, A.; STACK, T. D. P. «Aryl C-H activation by Cu(II) to form an organometallic aryl-Cu(III) species: a novel twist on copper disproportionation». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 41 (2002), p. 2991-2994.
- [34] RIBAS, X.; CALLE, C.; POATER, A.; CASITAS, A.; GÓMEZ, L.; XIFRA, R.; PARELLA, T.; BENET-BUCHHOLZ, J.; SCHWEIGER, A.; MITRIKAS, G.; SOLÀ, M.; LLOBET, A.; STACK, T. D. P. «Facile C-H bond cleavage via a proton-coupled electron transfer involving a C-H...Cu(II) interaction». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 132 (2010), p. 12299-12306.
- [35] FONT, M.; ACUÑA-PARÉS, F.; PARELLA, T.; SERRA, J.; LUIS, J. M.; LLORET-FILLOL, J.; COSTAS, M.; RIBAS, X. «Direct observation of two-electron Ag(I)/Ag(III) redox cycles in coupling catalysis». *Nat. Commun.* (2014). [Acceptat]
- [36] HUFFMAN, L. M.; CASITAS, A.; FONT, M.; CANTA, M.; COSTAS, M.; RIBAS, X.; STAHL, S. S. «Observation and mechanistic study of facile C-O bond formation between a well-defined aryl-copper(III) complex and oxygen nucleophiles». *Chem. Eur. J.*, núm. 17 (2011), p. 10643-10650.
- [37] ROVIRA, M.; FONT, M.; RIBAS, X. «Model C_{sp2}-C_{sp3} Hurtley coupling catalysis that operates through a well-defined Cu(I)/Cu(III) mechanism». *ChemCatChem*, núm. 5 (2013), p. 687-691.
- [38] FURUYA, T.; KAMLET, A. S.; RITTER, T. «Catalysis for fluorination and trifluoromethylation». *Nature*, núm. 473 (2011), p. 470-477.
- [39] CASITAS, A.; IOANNIDIS, N.; MITRIKAS, G.; COSTAS, M.; RIBAS, X. «Aryl-O reductive elimination from reaction of well-defined aryl-Cu(III) species with phenolates: the importance of ligand reactivity». *Dalton Trans.*, núm. 40 (2011), p. 8796-8799.
- [40] CASITAS, A.; CANTA, M.; SOLÀ, M.; COSTAS, M.; RIBAS, X. «Nucleophilic aryl fluorination and aryl halide exchange mediated by a Cu(I)/Cu(III) catalytic cycle». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 133 (2011), p. 19386-19392.
- [41] HELGESSON, G.; JAGNER, S. «Halogenoargentate(I) with unusual coordination geometries. Synthesis and structure of potassium-crypt salts of chloro-, bromo- and iodoargentates(I), including the first example of a two-coordinated chloroargentate(I) in the solid state». *Inorg. Chem.*, núm. 30 (1991), p. 2574-2577.
- [42] DELLA MONICA, M.; LAMANNA, U.; SENATORE, L. «Silver complexes with I⁻, Br⁻ and SCN⁻ in sulfolane». *Inorg. Chim. Acta*, núm. 2 (1968), p. 357-362.
- [43] GARCIA-BOSCH, I.; RIBAS, X.; COSTAS, M. «Electrophilic arene hydroxylation and phenol O-H oxidations performed by an unsymmetric μ-η¹:η¹-O₂-peroxo dicopper(II) complex». *Chem. Eur. J.*, núm. 18 (2012), p. 2113-2122.
- [44] OSAKO, T.; OHKUBO, K.; TAKI, M.; TACHI, Y.; FUKUZUMI, S.; ITOH, S. «Oxidation mechanism of phenols by dicopper-dioxygen (Cu₂/O₂) complexes». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 125 (2003), p. 11027-11033.



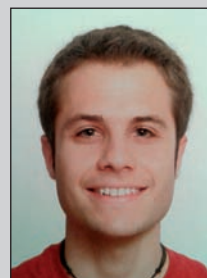
M. Font



F. Acuña-Parés



T. Parella



J. Serra



J. M. Luis



J. Lloret-Fillol



M. Costas



X. Ribas

Marc Font Molins (Granollers, 1986) és llicenciat en química i màster en química mèdica i disseny molecular per la Universitat de Girona (UdG). Actualment està realitzant la tesi doctoral al grup de Química Bioinspirada, Supramolecular i Catàlisi (QBIS-CAT) de l'Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC), sota la supervisió dels doctors Xavi Ribas i Miquel Costas. La seva tesi doctoral està centrada en la comprensió fonamental dels processos d'acoblament per a la formació d'enllaços carboni-carboni i carboni-heteroàtom catalitzats per metalls de transició del grup 11. L'objectiu del projecte és el disseny i l'optimització de processos més eficients i respectuosos amb el medi ambient per a la preparació de molècules d'interès basats en la comprensió mecanística obtinguda durant el projecte.

Ferran Acuña-Parés (Amer, 1989) és llicenciat en química per la UdG i màster en química teòrica i computacional per la Universitat Rovira i Virgili (URV). Actualment és estudiant de doctorat i membre del grup de recerca QBIS-CAT de l'IQCC. La seva tesi, supervisada pels doctors Julio Lloret-Fillol i Josep M. Luis, s'ocupa principalment de l'estudi computacional i mecanístic de la reacció d'oxidació de l'aigua mitjançant catalitzadors basat en metalls de la primera sèrie de transició. Altres col·laboracions en recerca se centren en estudis computacionals sobre el mecanisme de la reacció de reducció de l'aigua i reaccions d'acoblament per a la formació d'enllaços carboni-carboni i carboni-heteroàtom.

Teodor Parella Coll (Santa Coloma de Farners, 1965) és director del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) i professor associat del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). És autor de més de dos-cents vint articles en revistes científiques internacionals en l'àmbit del desenvolupament metodològic de tècniques de RMN d'alta resolució i la seva aplicació pràctica a la resolució de problemes estructurals i dinàmics en els diferents camps de la química.

Jordi Serra (Santa Coloma de Farners, 1991) és graduat en química per la UdG. Actualment està finalitzant els estudis del màster en catàlisi avançada i modelatge molecular (MACMoM) al grup QBIS-CAT de l'IQCC, sota la supervisió del doctor Xavi Ribas. Els seus estudis de màster se centren en la comprensió fonamental dels processos d'acoblament creuat i d'intercanvi d'halògens per a la formació d'enllaços carboni-heteroàtom catalitzats per metalls d'encunyació.

Josep M. Luis (Caldes de Malavella, 1971) va obtenir el doctorat (UdG, 1999) amb una tesi sobre l'avaluació de les propietats òptiques no lineals que va rebre el premi extraordinari de doctorat de la UdG. Va realitzar diverses estades postdoctorals a la Universitat de Califòrnia a Santa Barbara, al grup del professor Kirtman. Des del 2005, és professor agregat a la UdG. Els seus interessos de recerca són la reactivitat dels endoful·lerens, l'activació d'enllaços C–X i C–H catalitzats per metalls de transició i l'estudi d'interaccions *host-guest* supramoleculares. És coautor de més de vuitanta-dues publicacions i dos capítols de llibre.

Julio Lloret-Fillol (Carcaixent, 1977) és investigador Ramón y Cajal de química inorgànica a la UdG des del 2010. Va obtenir el doctorat europeu per la Universitat de València (UV) pels seus estudis sobre complexos organometàl·lics dinuclears de Rh(II). Va realitzar una estada postdoctoral (2006–2010) a la Universitat Ruprecht Karl de Heidelberg, al grup del professor Lutz Gade. Actualment, els seus interessos científics se centren en l'aplicació de metalls de la primera sèrie de transició en l'activació de molècules petites i l'estudi dels mecanismes que permeten aquests processos. Ha publicat uns cinquanta articles científics i tres capítols de llibre.

Miquel Costas (Vigo, 1971) es va graduar en química per la UdG el 1994, on també va realitzar estudis de doctorat. Va realitzar una estada postdoctoral al grup del professor Lawrence Que Jr., a la Universitat de Minnesota. L'any 2002, va tornar a Girona amb un contracte Ramón y Cajal, i el 2003, va obtenir la plaça de professor titular. Ha realitzat estades científiques a la Universitat A & M de Texas, amb el professor Derek Barton (1996); a la Universitat de Basilea, al grup del professor Andreas Zuberbühler (1998); a la Universitat Carnegie Mellon de Pittsburgh, al grup del professor Münck (2005), i l'any 2014, com a *Debye invited professor*, a la Universitat d'Utrecht. Els seus interessos de recerca inclouen la comprensió fonamental dels mecanismes d'activació de O₂ i l'oxidació de substrats que tenen lloc als ions de metalls de transició amb rellevància biològica, especialment Fe, Cu i Mn, i l'aplicació d'aquests coneixements per al desenvolupament de catalitzadors d'oxidació bioinspirats per dur a terme reaccions d'oxidació selectives en condicions benignes per al medi ambient. Els anys 2008 i 2014, va ser guardonat amb el Premi ICREA Acadèmia de la Generalitat de Catalunya; el 2009, va rebre una beca Starting Grant del Consell Europeu de Recerca (ERC), i el 2014, va ser guardonat amb un premi a l'excel·lència investigadora de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ). La seva producció científica inclou més de vuitanta publicacions en revistes internacionals, que han rebut més de quatre mil citacions.

Xavi Ribas (Santa Coloma de Farners, 1974) és professor agregat de química inorgànica a la UdG des del 2006. Els seus interessos en recerca es focalitzen en la investigació mecanística de processos d'activació C–X i C–H catalitzats per metalls de transició en el context de la síntesi orgànica. Altres interessos se centren en l'estudi d'alts estats d'oxidació de metalls de transició i l'estudi d'interaccions *host-guest* supramoleculares en caixes moleculars. Ha publicat uns setanta articles científics i actualment és investigador principal d'un projecte ERC-Starting Grant.